

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA**

**ANÁLISE DO DÉBITO CARDÍACO E FLUXO MITRAL EM RATOS JOVENS E  
ADULTOS INFARTADOS**

CURITIBA  
2009

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**MARIA TEREZA DE JESUS NUNES PANTAROLLI**

**ANÁLISE DO DÉBITO CARDÍACO E FLUXO MITRAL EM RATOS JOVENS E  
ADULTOS INFARTADOS**

Dissertação apresentada ao Programa Pós-Graduação em Cirurgia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como pré-requisito para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Itiro Miyague  
Co-Orientador: Julio Cesar Francisco

CURITIBA  
2009

*Aos meus pais e madrinha os maiores incentivadores ao estudo  
e dedicados companheiros em todos os momentos*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao **Professor Doutor Nelson Itiro Miyague**, meu orientador, pelo ensinamento, pela dedicação e pelo grande apoio nesta caminhada.

Ao **Julio César Francisco**, por sua colaboração técnica, presteza e desprendimento, na realização deste projeto.

À **minha família, marido e filhos**, pela ajuda, pelo carinho e pela compreensão da minha ausência para a realização deste trabalho.

Ao meu querido **arquiteto Zé**, companheiro das madrugadas, pela ajuda, pelo incentivo.

Ao **Fernando** e à **Lola**, que, perto ou mesmo à distância, estiveram sempre presentes na ajuda, na compreensão, no carinho e no apoio.

À **tia Deolinda**, pelo carinho, pela preocupação.

À **Maria José**, pelo apoio diário e pela força.

A todos os meus queridos amigos, pelo calor humano e por estimularem esta jornada.

Às secretárias **Haidê** e **Nice**, pelo apoio e pela organização do meu trabalho profissional e das minhas ausências nele

Aos **Diretores** e **Professores** das Disciplinas, pelo empenho e pela dedicação.

À **Professora Márcia Olandoski**, pelo seu auxílio e pelo acolhimento.

Ao **Dr. Emilton Lima Jr**, pela confiança e apoio.

À equipe do Laboratório de Cirurgia Experimental, e a todos os outros funcionários da PUC, pelo apoio e colaboração.

À **Fabiola**, pela dedicação, disponibilidade e presteza em atender às solicitações.

A todos aqueles que rezaram, torceram, direta ou indiretamente, alguns no anonimato contribuíram para a realização deste trabalho.

**Muito obrigada**

## SUMÁRIO

	<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....</b>	<b>6</b>
	<b>LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....</b>	<b>7</b>
	<b>RESUMO .....</b>	<b>8</b>
	<b>ABSTRACT .....</b>	<b>9</b>
<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>15</b>
2.1	OBJETIVO GERAL.....	15
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	15
<b>3</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>16</b>
3.1	INFARTO DO MIOCÁRDIO .....	16
3.2	INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.....	19
3.3	ECOCARDIOGRAMA NO INFARTO DO MIOCÁRDIO.....	21
3.4	INFARTO EM RATOS .....	23
3.5	ECOCARDIOGRAMA NO INFARTO DO MIOCÁRDIO EM RATOS .....	26
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>30</b>
4.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO .....	30
4.2	AMOSTRA .....	30
4.3	CUIDADOS GERAIS COM OS ANIMAIS .....	31
4.3.1	<b>Condições do Biotério .....</b>	<b>31</b>
4.3.2	<b>Anestesia.....</b>	<b>31</b>
4.3.3	<b>Ventilação Mecânica.....</b>	<b>32</b>

4.4	PROCEDIMENTO DO INFARTO DO MIOCÁRDIO .....	34
4.5	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	34
4.6	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	35
4.7	ANÁLISE ECOCARDIOGRÁFICA .....	35
4.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	37
5	<b>RESULTADO</b> .....	38
6	<b>DISCUSSÃO</b> .....	44
7	<b>CONCLUSÕES</b> .....	52
8	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	53
	<b>ANEXO 1</b> .....	59

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	- átrio esquerdo
Ao	- aorta
CE	- coronária esquerda
cm	- centímetros
cm <sup>2</sup>	- centímetros quadrados
DC	- débito cardíaco
DDVE	- diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DSVE	- diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
FC	- frequência cardíaca
g	- gramas
Gmáx	- gradiente máximo
Gmédio	- gradiente médio
IAM	- Infarto Agudo do Miocárdio
IC	- insuficiência cardíaca
IM	- Infarto do Miocárdio
m/s	- metros por segundo
mg/Kg	- miligrama por quilograma
MHz	- mega-Hertz
ml	- mililitro
mmHg	- milímetros de mercúrio
n	- número de amostras
OMS	- Organização Mundial da Saúde
p	- nível de significância estatística
PO	- pós-operatório
PUCPR	- Pontifícia Universidade Católica do Paraná
TD	- tempo de desaceleração
Tecpar	- Instituto de Tecnologia do Paraná
VAo	- valva aórtica
VE	- ventrículo esquerdo
VM	- valva mitral
Vmáx	- velocidade máxima
Vméd	- velocidade média
VSVE	- volume sistólico do ventrículo esquerdo
VTI	- tempo integral de velocidade
2D	- eco bidimensional

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - INTUBAÇÃO OROTRAQUEAL.....	33
FIGURA 2 - RESPIRADOR DE VOLUME UTILIZADO.....	33
GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE CASOS POR PERÍODO DE ANÁLISE.....	38
GRÁFICO 2 - COMPARAÇÃO DO DÉBITO CARDÍACO ENTRE OS RATOS JOVENS E RATOS ADULTOS .....	39
GRÁFICO 3 - COMPARAÇÃO DA ONDA “E” DO FLUXO MITRAL ENTRE OS RATOS JOVENS E OS RATOS ADULTOS.....	40
GRÁFICO 4 - COMPARAÇÃO DA ONDA “A” DO FLUXO MITRAL ENTRE OS RATOS JOVENS E OS RATOS ADULTOS.....	41
GRÁFICO 5 - COMPARAÇÃO DA RELAÇÃO E/A ENTRE OS RATOS JOVENS E OS RATOS ADULTOS .....	42
GRÁFICO 6 - COMPARAÇÃO DO TEMPO DE DESACELERAÇÃO DA ONDA “E” ENTRE OS RATOS JOVENS E OS RATOS ADULTOS.....	43

## RESUMO

Introdução: O infarto do miocárdio, que é a maior causa de morte em adultos, vem sendo descrito com mais frequência em pacientes jovens e crianças. Não existe na literatura médica nenhum trabalho, clínico ou experimental, mostrando o comportamento evolutivo em crianças ou animais pré-pubescentes. Objetivo: Avaliar comparativamente, a evolução da função ventricular, de ratos jovens e adultos infartados, usando-se o eco Doppler aos sete dias, 30 dias e 60 dias pós-infarto agudo do miocárdio. Método: Análise retrospectiva de exames ecocardiográficos de ratos jovens e adultos com infarto do miocárdio. Para o estudo foram utilizados 168 ratos machos (*Rattus Norvegicus Albinus Rodentia Mammalia*), da linhagem *Wistar*. Os animais foram selecionados em duas faixas etárias. O grupo jovem, com idade inferior a 60 dias, e o grupo adulto, com idade superior a 153 dias. O infarto do miocárdio foi induzido com ligadura cirúrgica da artéria coronária esquerda. A amostra final para o estudo ecocardiográfico ficou com 31 ratos jovens e 39 ratos adultos infartados. Os animais receberam anestesia geral com a administração de 50 mg/kg/peso de ketamina (Ketalar<sup>®</sup> Laboratórios Parke & Davis) e 10 mg/kg/peso xilazina (Xylazina<sup>®</sup>), aplicados por via intramuscular. No corte apical quatro câmaras, foi obtido o fluxo mitral para análise da onda "E" e da onda "A". A amostra de volume do Doppler pulsátil foi posicionada na ponta das cúspides da valva mitral, ajustando-se a posição da amostra de volume para obtenção da velocidade máxima. Para o fluxo aórtico, a amostra de volume foi posicionada na via de saída do ventrículo esquerdo. Foram analisados velocidade máxima, velocidade média e o tempo integral da velocidade (VTI). O diâmetro da via de saída do ventrículo esquerdo foi medido na imagem longitudinal. O débito cardíaco foi calculado pela seguinte fórmula:  $DC = VTI \times \text{ÁREA VSVE} \times FC$ . Resultado: O débito cardíaco foi menor nos ratos jovens comparado com os ratos adultos em todas as fases analisadas, porém, somente se observou uma diferença significativa no período de sete dias e 30 dias pós infarto entre os dois grupos. A onda "E" do fluxo mitral apresenta uma diferença significativa, entre ratos jovens e ratos adultos não infartados. As médias mostraram-se semelhantes para ratos jovens e ratos adultos no período pós infarto. A onda E apresenta uma diminuição gradual nos ratos jovens, enquanto, nos ratos adultos, não sofre grandes modificações, apenas discreto aumento com 60 dias de infarto. A velocidade média da onda "A" apresenta um decréscimo semelhante em ratos não infartados e no sétimo dia após o infarto. Com 30 dias e 60 dias, existe uma diferença significativa, sendo a velocidade média, maior nos ratos jovens. A relação E/A tem aumento semelhante, tanto no grupo jovem, como no grupo adulto de ratos não infartados, e após o sétimo dia, há uma redução importante em ambos os grupos, sendo mais notável no grupo de ratos jovens. Após o trigésimo dia, o grupo de ratos jovens apresenta a relação E/A constante, enquanto no grupo de ratos adultos esta relação aumenta. O tempo de desaceleração não apresenta diferença significativa nos grupos analisados. Conclusões: Ambos os grupos de ratos (jovens e adultos) apresentam comprometimento da função cardíaca, porém no grupo de ratos jovem há recuperação, tanto da função sistólica como da diastólica.

Palavras - chave – Ecocardiografia, coração, rato

## ABSTRACT

Myocardial infarction, which is the leading cause of death in adults, has become increasingly more frequent among young patients and children. There are no clinical or experimental studies in the medical literature demonstrating the evolution of myocardial infarction in children or prepubertal animals. Objective: To compare the evolution of ventricular function between young and adult infarcted rats by echo-Doppler 7, 30 and 60 days after acute myocardial infarction. Methods: The echocardiographic exams of young and adult rats with myocardial infarction were analyzed retrospectively. A total of 168 male Wistar rats ((*Rattus norvegicus albinus*, Rodentia, Mammalia) were used. Some randomly selected rats were subjected to sham surgery and served as controls. The echocardiogram obtained on the seventh day after surgery was considered to be the baseline. Myocardial infarction was induced by surgical ligation of the left coronary artery. The final sample for echocardiographic study consisted of 31 young and 39 adult infarcted rats. The animals received general anesthesia consisting of the intramuscular administration of 50 mg/kg body weight ketamine (Ketalar®, Parke & Davis Laboratories) and 10 mg/kg xylazine (Xylazine®). Anesthesia was confirmed by the absence of the neuromuscular reflex. The animals received paracetamol diluted in water for analgesia on the first day after surgery. An Agilent echocardiograph (model Sonos 5500, Andover, MA), equipped with a high-frequency, high-resolution transducer (12 MHz and 15 MHz, model 21390A, Agilent, Palo Alto, CA) was used for analysis. The equipment has a capacity of 120 frames per second (Hertz). Mitral flow was obtained in the apical four chamber view for analysis of the E and A waves. The pulsed Doppler sample volume was positioned at the tip of the cusps of the mitral valve and its position was adjusted for the determination of maximum velocity. For the determination of aortic flow, the sample volume was positioned in the left ventricular outflow tract (LVOT). Maximum velocity, mean velocity and the velocity-time integral (VTI) were analyzed. The diameter of the LVOT was measured in the longitudinal image. Cardiac output (CO) was calculated using the following formula:  $CO = VTI \times LVOT \text{ area} \times \text{heart rate}$ . Results: Cardiac output was lower in young rats compared to adult animals at all times studied. However, a significant difference between the two groups was only observed during the period from 7 to 30 days post-infarction. A significant difference in the mitral flow E wave was observed between young and adult non-infarcted rats. Mean values were similar in young and adult rats during the post-infarction period. A gradual decrease in the E wave was observed in young rats, whereas no major changes were noted in adult animals, except for a discrete increase at 60 days post-infarction. Mean A wave velocity showed a similar decrease in non-infarcted rats and on day 7 post-infarction. A significant difference in mean velocity was observed at 30 and 60 days, which was higher in young rats. The E/A ratio presented a similar increase in young and adult non-infarcted rats. An important reduction in this ratio was observed after day 7 in both young and adult infarcted rats, which was more marked in young rats [checar minha tradução]. After day 30, the E/A ratio remained constant in young rats and increased in adult rats. No significant difference in deceleration time was observed between groups. Conclusions: Cardiac function was compromised in young and adult infarcted rats, but recovery of both systolic and diastolic function was observed in young rats.

Keywords - Echocardiography, heart, rat.

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares representaram 27,3% dos 946.392 óbitos registrados no Brasil em 2000 e continuam sendo as principais causas de morbidade e mortalidade no país e no mundo.<sup>(1)</sup> No início do século XX, eram responsáveis por menos de 10% das mortes em todo o mundo, enquanto no início do século XXI já são responsáveis por quase 50% das mortes nos países desenvolvidos e 25% naqueles em desenvolvimento, segundo a OMS de 2005. Dentre essas doenças, o infarto do miocárdio é ainda a mais frequente.<sup>(1)</sup>

O infarto do miocárdio caracteriza-se pela interrupção do aporte sanguíneo com perda de tecido e prejuízo na função cardíaca, e é um processo de irreversibilidade da vitalidade tecidual.<sup>(2)</sup> Como consequência do infarto ocorre necrose tecidual devido à morte dos cardiomiócitos, que são altamente sensíveis à privação de oxigênio.

A necrose miocárdica é acompanhada de um processo inflamatório no qual há infiltração de neutrófilos e macrófagos no tecido morto. Durante o processo de cicatrização, capilares e fibroblastos povoam o miocárdio danificado e formam o tecido de granulação. Os fibroblastos produzidos aumentam a quantidade de colágeno, e várias semanas depois o miocárdio é substituído por tecido fibrótico de baixa celularidade. Esse remodelamento é um efeito dos miócitos, que tentam compensar a função das células perdidas.<sup>(3)</sup> Estas mudanças estruturais levam a alterações funcionais como o aumento do volume final do ventrículo esquerdo e a diminuição da fração de ejeção.<sup>(4)</sup>

Os avanços tecnológicos na terapêutica e no diagnóstico têm aumentado a sobrevida dos pacientes com infarto do miocárdio. Embora a taxa de mortalidade tenha declinado em cerca de 30% após admissão hospitalar por infarto,

ainda um em cada 25 pacientes que sobrevivem à hospitalização inicial, morrem no primeiro ano após o infarto. O aumento da sobrevida trouxe como consequência um aumento nos casos de insuficiência cardíaca.<sup>(5)</sup>

Cerca de 30 a 40% dos pacientes com infarto agudo do miocárdio evolui para insuficiência cardíaca congestiva, o que aumenta o risco de óbito, tanto na fase aguda como na fase crônica. A dilatação do ventrículo esquerdo na fase aguda é consequência do processo de expansão do infarto, e o desenvolvimento da insuficiência cardíaca em longo prazo deve-se ao remodelamento ventricular, que é decorrente também da expansão do infarto.<sup>(6)</sup>

Em torno de 15 milhões de pessoas sofrem dessa doença no mundo, sendo considerada pela OMS como uma das três prioridades de saúde pública. Segundo o sistema único de saúde (SUS), em 2004 ocorreram no Brasil 340 mil internamentos por IC, o que representa 28% de todas as internações por doenças cardiovasculares.<sup>(1)</sup> De 390 mil pessoas internadas com IC em 2001, 26 mil evoluíram para óbito. Metade desses óbitos ocorreu nos primeiros cinco anos após o diagnóstico.<sup>(1)</sup>

Com mudanças de comportamento e fatores de risco, o infarto do miocárdio tem sido diagnosticado cada dia mais em pessoas jovens. Em crianças também tem sido relatado como consequência de doenças congênitas das artérias coronárias, doenças inflamatórias, a exemplo da doença de Kawasaki e em pós-correção cirúrgica em que há necessidade de manipulação das coronárias como na cirurgia de Jatene. A evolução clínica, o comportamento funcional e as alterações histológicas nesta faixa etária são pouco conhecidos.

O modelo experimental perfeito para reproduzir a insuficiência cardíaca e todos os aspectos da evolução natural da doença não há relatos. Na

tentativa de reproduzir a progressão da insuficiência cardíaca que ocorre em seres humanos por doença coronariana, modelos experimentais de isquemia miocárdica foram desenvolvidos por diferentes técnicas: microembolização, ligação da artéria coronária, rolos de esponja de “gelfoam” por via percutânea e crionecrose.<sup>(7)</sup>

O modelo experimental de oclusão de artéria coronária em ratos foi descrito primariamente em 1946 por Robert F. Heimbürger, que estudava a revascularização do miocárdio por meio de injeção de substâncias no saco pericárdico. Em 1954, Johns e Olson se preocuparam em descrever a mesma técnica, com mais propriedade, procurando estabelecer um modelo de infarto agudo do miocárdio. Ainda em 1954, Kaufman, Gava e Hill publicaram dados morfológicos e histoquímicos, observados em ratos infartados pela técnica de oclusão da artéria descendente anterior, mas foi só em 1978, com Fishbein et al.<sup>(8)</sup> que este modelo experimental ganhou destaque, sendo até hoje citado como referência para detalhamento da técnica. Depois, os trabalhos do grupo de Pfeffer contribuíram para o modelo.<sup>(9-11)</sup>

Existem diversos métodos para quantificar a falência miocárdica induzida pelo Infarto do Miocárdio (IM) em animais de pequeno porte. A medida da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo tem sido um critério usado em ratos, no entanto, é necessária a canulação de uma das artérias carótidas, podendo a presença do cateter afetar de forma significativa a contratilidade do ventrículo esquerdo.<sup>(12)</sup>

Devido às dificuldades técnicas apresentadas pelo método citado, a opção pela ecocardiografia transtorácica bidimensional representa o procedimento não invasivo, mais fácil, eficaz e seguro. As principais variáveis ecocardiográficas que têm sido utilizadas na avaliação do IAM e sua quantificação da disfunção

ventricular são: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo, fração de ejeção, contratilidade regional das paredes do ventrículo esquerdo, Doppler do fluxo mitral, Doppler tissular e índice de performance miocárdica.<sup>(13,14)</sup>

Olivetti et al.<sup>(15)</sup> encontraram nos grandes infartos alterações na geometria cardíaca como diminuição das relações espessura da parede livre do VE: aumento do diâmetro transversal, longitudinal e do volume VE. As características histológicas do infarto em ratos assemelha-se à dos humanos ocorrendo porém em menor tempo e com resposta de polimorfonucleares menos intensa.<sup>(16)</sup>

O rápido e completo desenvolvimento do infarto em ratos se deve ao baixo fluxo colateral nesta espécie.<sup>(17,18)</sup> Por volta do 21º dia pós infarto, quase não há sinais de necrose, há sinais discretos de edema, de hemorragia e de congestão, há poucos linfócitos, moderada quantidade de fibroblastos, proliferação vascular e altos níveis de colágeno intersticial.<sup>(8)</sup>

Com a perda do miocárdio viável, a função ventricular esquerda é imediatamente diminuída, evidenciada pela queda da pressão sistólica, aumento da pressão diastólica do VE e diminuição do DC.<sup>(19)</sup>

Estudos em animais infartados têm demonstrado que a cavidade ventricular pode continuar aumentando com o tempo em função da região não infartada. Nos ratos submetidos à oclusão da coronária esquerda observou-se que o ventrículo infartado assumia configuração arredondada, tanto na sístole como na diástole.<sup>(20,21)</sup>

Admite-se que devido a essa modificação, o ventrículo esquerdo aumenta a pressão de enchimento, ocorrem diferentes graus de hipertensão pulmonar e, conseqüentemente, aumento da tensão parietal sistólica no ventrículo

contralateral.<sup>(22)</sup> O aumento da pressão diastólica do ventrículo esquerdo foi demonstrado em outro estudo que registrou aumento do volume do átrio esquerdo uma a três semanas após o infarto em ratos.<sup>(23)</sup>

Poucos artigos mostram a evolução de infartos em ratos jovens. Pabis et al., em 2008, demonstraram que ratos infartados com 28 dias de vida mostram recuperação da função cardíaca após 30 dias de evolução. Anversa, em estudo anátomo-patológico após 40 dias do infarto em ratos adultos jovens com 80 dias, sugere a possibilidade de regeneração miocárdica, porque somente a hipertrofia ventricular não seria capaz de melhorar a função ventricular.<sup>(22,24)</sup>

Assim sendo, os modelos experimentais de IM são importantes para estudo da fisiopatologia, bem como para o desenvolvimento de novas terapêuticas, e para se estabelecer padrões de anatomia cardíaca, função cardíaca e hemodinâmica, é necessário estabelecer parâmetros de normalidade, sendo a aplicação da ecografia em modelos experimentais, de grande relevância, particularmente no rato.<sup>(25)</sup>

Como estudos com infarto do miocárdio em pessoas jovens são escassos na literatura, o conhecimento da evolução clínica pode permitir um melhor tratamento desses pacientes. Devido à raridade destas doenças, o modelo experimental em animais é fundamental para este conhecimento.

Acredita-se, também, que este conhecimento pode ajudar a entender melhor o período de desenvolvimento cardíaco por hiperplasia, que nos conceitos atuais ocorre somente no feto e nas primeiras semanas de vida. A melhora da função cardíaca observada por Pabis et al.<sup>(24)</sup> neste laboratório, mostra que outros estudos são necessários para o entendimento da complexidade deste mecanismo.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar a análise comparativa do débito cardíaco e do fluxo mitral em corações de ratos jovens e ratos adultos infartados por meio de ligadura da artéria coronária esquerda.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Analisar o débito cardíaco, calculado por meio de parâmetros Doppler-ecocardiográficos, em ratos jovens e em ratos adultos após infarto do miocárdio.
- 2) Analisar parâmetros Doppler-ecocardiográficos do fluxo mitral, em ratos jovens e em adultos após infarto do miocárdio.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 INFARTO DO MIOCÁRDIO

Infarto agudo do miocárdio (IAM) é uma condição causada pela interrupção do fluxo sanguíneo nas artérias coronárias. Se a oclusão causar isquemia prolongada, com duração superior a 30 minutos, podem ocorrer danos celulares irreversíveis (morte celular).

O IAM é uma das principais causas de morte nos países industrializados, sendo que 60% dos óbitos ocorrem na primeira hora devido à fibrilação ventricular. O prognóstico melhora com o tratamento vigoroso, iniciado imediatamente, e que seja eficaz para diminuir complicações e evitar recidivas. <sup>(26)</sup>

A artéria coronária que é obstruída determinará primariamente o território infartado. A magnitude do infarto e a perda de cardiomiócitos estão na dependência do local da obstrução, sendo que quando mais proximal maior o tamanho da área afetada. Na oclusão da artéria coronária esquerda, a área infartada pode alcançar mais de 40% da massa ventricular esquerda. <sup>(27)</sup> Todos os infartos apresentam uma área de necrose central, circundada de uma área de lesão por hipoxia, potencialmente viável.

A necrose miocárdica instala-se progressivamente, da região subendocárdica para a região subepicárdica. No período de quatro a seis horas o processo de necrose em humanos já está completo. Grandes esforços são dispensados para que a vítima de infarto do miocárdio receba tratamento adequado nas primeiras horas, principalmente entre uma hora e meia e quatro horas, quando o restabelecimento da irrigação sanguínea traz as maiores probabilidades de recuperação do miocárdio atordoado. <sup>(8)</sup>

Logo após a oclusão coronariana inicia-se uma resposta adaptativa do coração, que envolve uma série de alterações complexas na arquitetura ventricular. Estas adaptações podem ser identificadas na fase aguda do infarto ou mais tardiamente. Na sequência desse evento ocorrem mudanças na estrutura, na composição e na função cardíaca, tanto na área infartada como nas áreas preservadas.

Instala-se processo inflamatório decorrente da necrose de miócitos na região infartada; processo este que, nas primeiras horas, é caracterizado por acúmulo de células inflamatórias e edema, seguindo-se uma fase de proliferação de fibroblastos com deposição de colágeno, sendo o tecido necrótico substituído por tecido fibroso, de cicatrização.<sup>(3)</sup>

O coração adulto tem capacidade de regeneração limitada e, portanto, qualquer perda significativa de células, causadas por doenças agudas ou crônicas, não tem autorreparação de forma eficiente, podendo levar ao comprometimento progressivo da função ventricular e, por fim, ao desenvolvimento da insuficiência cardíaca congestiva.<sup>(28)</sup>

A dilatação do ventrículo esquerdo na fase aguda do infarto do miocárdio é consequência do processo de expansão do infarto. Na fase tardia há diferentes graus de dilatação dependendo da intensidade das modificações ventriculares da fase aguda.

Juntamente com a necrose das miofibrilas há perda do tecido de sustentação em decorrência da desintegração do colágeno interfibrilar. Em consequência há adelgaçamento e distensão da parede infartada. O coração, ao perder a sua forma elipsóide e adquirir a forma arredondada, redistribui as forças, determinando um aumento significativo da tensão parietal na diástole em relação à

sístole. O aumento desse estresse na parede, estimula a replicação dos sarcômeros em série, A relação raio da cavidade e espessura da parede aumentada caracteriza a hipertrofia excêntrica. Numa fase mais tardia, vai ocorrer dilatação ventricular secundária, como forma adaptativa de manter a função ventricular. <sup>(6)</sup>

A remodelação envolve o coração como um todo, na fase aguda pode restaurar a função do ventrículo comprometido, mas na fase crônica do infarto, como consequência das adaptações iniciais, as alterações envolvidas na remodelação ventricular podem refletir processo adaptativo inadequado e contribuir para a disfunção ventricular. O aumento global do VE indica e quantifica a remodelação do coração, que poderá resultar em insuficiência cardíaca, arritmias e morte súbita. <sup>(29)</sup>

Funcionalmente o IAM pode provocar redução da contratilidade, com movimentação anormal da parede; complacência alterada do VE; diminuição do volume sistólico; redução da fração de ejeção; e elevação da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo. <sup>(30)</sup>

Em ensaio clínico, verificou-se que pacientes infartados, com aumento da área cardíaca evidenciada no RX do tórax, apresentaram mortalidade significativamente maior no período de um ano, comparados com aqueles cuja silhueta era normal, sendo 24% e 8%, respectivamente. <sup>(6)</sup>

Das modalidades terapêuticas disponíveis atualmente para os pacientes pós-infarto, a terapia celular ao coração infartado para regeneração miocárdica apresenta resultados promissores. <sup>(31)</sup>

Reconhecendo o enorme potencial das células-tronco na prática médica, tem sido realizados trabalhos de pesquisa, na tentativa de encontrar uma terapia, que possa proporcionar aos pacientes maiores expectativas de vida após o

infarto. No ambiente cardíaco, é possível que as células-tronco de medula ou de músculo esquelético recebam os sinais necessários para sua transformação em miócitos cardíacos. <sup>(31,32)</sup> As células têm revelado capacidade de multiplicação em culturas isoladas e em coculturas, e quando injetadas em coração infartado propiciam melhora do desempenho cardíaco. <sup>(31,32)</sup>

### 3.2 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica de alta prevalência e grande impacto na morbidade e mortalidade em todo o mundo. <sup>(33)</sup> É um estado fisiopatológico no qual o coração é incapaz de bombear o sangue para atender às necessidades metabólicas teciduais, e para alcançar esse objetivo, necessita de elevadas pressões de enchimento do VE. Na IC o coração está submetido a um agravo de efeito crônico, e o débito cardíaco se mantém cronicamente reduzido, com aparecimento de manifestações de falência circulatória, que se instalam progressivamente em longo prazo.

A insuficiência coronariana, principalmente pós-infarto do miocárdio, é principal causa de insuficiência cardíaca. Outras etiologias também são frequentes como a hipertensão arterial e o diabetes melito, mas o mais importante, é que a IC é o quadro clínico final de muitas doenças que afetam o aparelho cardiorrespiratório. <sup>(28)</sup>

A IC é um dos principais problemas de saúde pública, pois afeta a qualidade de vida dos pacientes, limitando-os nas suas atividades. O número de pacientes vem crescendo nos últimos anos e é atualmente a maior causa de

internamento nos países desenvolvidos. Esse fato está associado aos avanços tecnológicos e terapêuticos e aos diagnósticos mais precisos, que levaram ao aumento da sobrevida destes pacientes. Portanto, é de relevância médica, social e econômica.<sup>(34,35)</sup>

Esse quadro clínico nem sempre se deve à insuficiência miocárdica (comprometimento da contratilidade); pode ocorrer também por alterações sistêmicas como a anemia e a tireotoxicose ou por desbalanceamento de volume como nas cardiopatias congênitas de hiperfluxo pulmonar e nas fístulas arteriovenosas. Como alteração cardíaca, a IC pode ocorrer em condições em que a função sistólica esteja deprimida, disfunção sistólica, ou em situações em que a função sistólica esteja preservada, fração de ejeção normal, e é conhecida como disfunção diastólica.

O infarto do miocárdio afeta o funcionamento cardíaco porque o coração não possui reserva de oxigênio, logo se ocorrer oclusão coronária, a alta taxa de gasto energético resulta em diminuição da tensão miocárdica do oxigênio e conseqüentemente perda de contratilidade. A área não isquêmica apresenta um aumento compensatório da força de contração, aumentando o gasto energético.<sup>(36)</sup>

A isquemia miocárdica está associada à perda de desempenho contrátil do miocárdio, comprometendo a função ventricular esquerda de forma regional ou global. Produz diminuição do volume sistólico, do trabalho sistólico, do débito cardíaco e da fração de ejeção e um aumento do volume do VE. A isquemia também causa alterações na propriedade diastólica, aumentando a resistência ao enchimento e, conseqüentemente, ao aumento da pressão diastólica final do VE.<sup>(37)</sup>

A interrupção do fluxo sanguíneo está associada a complicações cardíacas resultantes das alterações hemodinâmicas e estruturais. Surgirão

evidências de IC quando a área comprometida for tão extensa, que o miocárdio não comprometido, não consiga compensar a sobrecarga a ele imposta. Processos compensadores ocorrem com o objetivo de manter o débito cardíaco em níveis normais e, por conseguinte, o fluxo sanguíneo aos diversos tecidos do organismo, para atender às necessidades metabólicas.<sup>(38)</sup>

O conhecimento da natureza fisiopatogênica da IC é muito importante para o tratamento do paciente. Uma avaliação adequada da função cardíaca fornece dados diagnósticos, prognósticos e hemodinâmicos e ajuda na instituição da melhor medida terapêutica. É nesta avaliação que a Doppler ecocardiografia assume um papel importante.<sup>(39)</sup>

### 3.3 ECOCARDIOGRAMA NO INFARTO DO MIOCÁRDIO

Apesar de o ecocardiograma não conseguir avaliar a permeabilidade dos vasos coronarianos, é um exame importante na avaliação do paciente com infarto do miocárdio. Além da determinação da função sistólica, diastólica e global dos ventrículos, permite o reconhecimento da região afetada por meio da análise segmentar. As complicações do infarto do miocárdio, como, por exemplo, a comunicação interventricular, a regurgitação mitral e o aneurisma da parede ventricular são facilmente reconhecidos pelo estudo ecocardiográfico.<sup>(40)</sup>

A sua utilidade é incontestável em pacientes com sintomas de infarto com eletrocardiograma inconclusivo, como na obstrução da artéria circunflexa, em que o reconhecimento pela eletrocardiografia é difícil ou silenciosa.<sup>(41)</sup>

Na fase aguda do infarto do miocárdio, a espessura da parede mostra-se normal, mas a movimentação e o espessamento da parede durante a sístole estão reduzidos ou ausentes. Em uma fase mais crônica, em consequência à cicatrização e fibrose, há um afinamento da parede com aumento da ecogenicidade.  
(3,37)

Em situação de isquemia miocárdica, quando o fluxo sanguíneo torna-se insuficiente para satisfazer o aumento das necessidades de oxigênio, a primeira alteração é bioquímica, seguido de uma disfunção regional do miocárdio. Essa alteração é caracterizado por disfunção diastólica, tanto no relaxamento como na complacência ventricular, assim como na função sistólica, com deficiência do espessamento e na mobilidade sistólica da parede comprometida. As alterações isquêmicas do eletrocardiograma e a angina clínica são manifestações posteriores.<sup>(41)</sup>

O ecocardiograma, no entanto, não serve para o diagnóstico de angina instável quando o paciente está sem dor, pois a mobilidade e o espessamento sistólico podem estar normais. Assim também acontece na diferenciação do infarto agudo com o quadro de isquemia em andamento, quando houver miocárdio atordado ou miocárdio hibernante, pois as imagens ecocardiográficas são semelhantes.

Miocárdio atordado e miocárdio hibernado são respostas miocárdicas reguladoras relacionadas à redução do fluxo coronariano. Miocárdio atordado é caracterizado pela persistência da depressão da contração cardíaca após a normalização do fluxo coronário. É um processo reversível que pode durar horas ou até meses. Miocárdio hibernado é um estado de disfunção miocárdica em

decorrência de hipofluxo sanguíneo coronário, mas que pode recuperar-se (parcial ou totalmente) após melhora do fluxo ou da redução da demanda de oxigênio. <sup>(42)</sup>

Pode ser também uma adaptação miocárdica a condições de baixo aporte sanguíneo coronário na qual a contratilidade e o consumo de oxigênio são reduzidos proporcionalmente a uma reserva limitada de baixo fluxo sanguíneo a fim de manter a viabilidade miocárdica. <sup>(36)</sup>

As alterações da função sistólica na fase aguda são, portanto, regionais e correspondem normalmente às regiões nutridas pela coronária comprometida. A disfunção sistólica global fica na dependência do grau do infarto do miocárdio. <sup>(43)</sup>

A função diastólica mostra-se anormal nas avaliações ecocardiográficas do infarto agudo do miocárdio. Na fase aguda há alteração do relaxamento diastólico com redução da velocidade da onda E do fluxo mitral. Em infartos extensos há aumento da onda A em decorrência do aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo. <sup>(44)</sup>

### 3.4 INFARTO EM RATOS

Os ratos destacam-se como modelo experimental pela rapidez do ciclo de vida, pelo moderado tamanho e pelo baixo custo de manutenção. <sup>(45)</sup> O coração do rato apresenta desenvolvimento fetal rápido, com início das contrações efetivas na metade do período gestacional (10 dias). Durante a gestação, o coração cresce por hiperplasia das células, e posteriormente por hipertrofia devido ao aumento da pressão ventricular de 14 a 35 mmHg ao nascimento para 120 mmHg

no ventrículo esquerdo em algumas semanas. Isto determina aumento maior da massa cardíaca.

O coração do rato apresenta três fases de crescimento após o nascimento. Na primeira fase, que corresponde aos primeiros quatro dias de vida, o coração cresce mais rápido do que o corpo e se faz predominantemente por hiperplasia, com aumento de 6,2 vezes no peso do coração e apenas 2,7 vezes na espessura da parede. Os miócitos aumentam em secção transversa, dobram de comprimento entre 1 e 11 dias e apresentam aumento de volume celular por núcleo de 60 a 70% entre 1 e 5 dias e 6 a 9% entre 5 e 11 dias. Nesse período a binucleação é pequena, mas aumenta gradativamente até estar completa em torno de 14 dias de vida. Observa-se aumento de 100% na população de miócitos na parede livre do ventrículo esquerdo e menos no ventrículo direito. <sup>(46)</sup>

A segunda fase, considerada de transição, ocorre entre 6 e 14 dias, após, virtualmente, cessar a divisão celular com 6-7 dias de vida. Cessada a hiperplasia, as células musculares mudam da orientação longitudinal, com inserções entre as células que a transformam em orientação transversal, sendo que o tamanho máximo do cardiomiócito só é alcançado com a maturidade do animal. <sup>(8)</sup> Na terceira fase, após 14 dias de vida, a divisão celular cessa e o crescimento se faz primordialmente por hipertrofia. <sup>(8)</sup>

Após a conversão do crescimento de hiperplasia para hipertrofia, os miócitos podem ser binucleados; característica esta relativa ao do coração dos mamíferos. Oitenta a 90% dos cardiomiócitos estão binucleados entre 12 a 15 dias de vida. <sup>(8,37)</sup> A binucleação também pode ser considerada como marcador da fase inicial de crescimento por hipertrofia. Com 15 dias de vida, muita síntese de DNA (ácido desoxirribonucléico) é detectada nos miócitos mononucleados. <sup>(8)</sup>

No desenvolvimento do coração de ratos, há maior proliferação de miócitos no ventrículo esquerdo. Atribui-se este fato à provável sobrecarga hemodinâmica imposta ao ventrículo esquerdo após o nascimento, pela eliminação da placenta e pelo aumento da resistência vascular periférica. Corações expostos à sobrecarga de volume na vida fetal tiveram aumento do número de célula ao nascimento.<sup>(8)</sup>

A ligadura cirúrgica da artéria coronária esquerda desencadeia a perda de elementos contráteis. Com isto, inicia-se uma série de eventos no coração que são agrupados e conhecidos como remodelamento ventricular.<sup>(4,11)</sup>

Anversa et al., observaram que em ratos com pequeno infarto do miocárdio houve menor desproporção entre os capilares e massa muscular hipertrófica e aumento da distância para difusão do oxigênio. Ocorre aumento dos elementos intersticiais, sendo que a rede capilar é a maior responsável por este aumento. No período entre 1º e 11º dia, observa-se grande aumento das miofibrilas, mitocôndrias e sistema retículo endoplasmático e perda da matriz citoplasmática.<sup>(37)</sup>

Na resposta ao infarto, ocorre uma sequência de eventos levando a mudanças estruturais na composição do coração e, conseqüentemente, na função cardíaca. Estas mudanças alteram a originalidade do coração na área infartada e nas áreas distantes. A mudança no formato do coração com aumento do raio de curvatura do miocárdio na área infartada leva a aumento do diâmetro transversal de toda cavidade. Este processo de dilatação ventricular quando desproporcional nas primeiras 24 horas é descrito como expansão do infarto.<sup>(4)</sup>

Em torno de 72 horas após o infarto, o coração como um todo está em remodelação, tendo ocorrido dilatação ventricular com alteração da forma e desencadeamento de hipertrofia das áreas não infartadas. Este período é definido

como fase precoce. Nos ratos a hipertrofia ocorre em grau importante nos três primeiros dias e em humanos acontece em 7 a 10 dias.<sup>(47)</sup>

O estiramento individual dos miócitos pode explicar a dilatação da cavidade uma vez que o adelgaçamento da parede não foi observado somente na região infartada como também nas áreas distantes. A superfície endocárdica do ventrículo esquerdo sofre suavização do seu relevo em função da mudança no plano de orientação dos feixes musculares. Ainda, o deslizamento dos cardiomiócitos e a mudança da forma e dimensões poderiam explicar a mudança da forma do coração.<sup>(48)</sup>

### 3.5 ECOCARDIOGRAMA NO INFARTO DO MIOCÁRDIO EM RATOS

O ecocardiograma é útil para avaliação da função miocárdica em modelos de animais de experimentação após infarto agudo do miocárdio. Desempenha um papel central no diagnóstico não-invasivo na isquemia, na viabilidade miocárdica, na estratificação de risco e no prognóstico dos pacientes. Avalia em tempo real e com grande resolução espacial os segmentos miocárdicos do ventrículo esquerdo, fornecendo, assim, informações sobre a contratilidade miocárdica regional e global, em condição de repouso e durante a indução do estresse.<sup>(25,40,49)</sup>

Vários estudos têm validado a ecocardiografia como método de estudo do remodelamento ventricular em ratos submetidos a infarto do miocárdio.<sup>(25,50,51)</sup>

Pode-se visualizar todas as estruturas cardíacas e analisar a dinâmica do funcionamento por meio do Doppler-ecocardiograma.<sup>(47,48)</sup> Litwin et al., em 1994, demonstraram que os exames são facilmente reproduzíveis com pouca variação das medidas intraobservador e interobservadores, permanecendo em torno de 10% com examinadores experientes.<sup>(50)</sup>

Outros estudos têm utilizados o ecocardiograma para análise da função cardíaca pós-infarto do miocárdio. A função sistólica é avaliada normalmente pela fração de ejeção, que pode ser medida pelo método de Simpson ou método de Teicholz, pelo débito cardíaco que normalmente é calculado com o fluxo de via de saída ventrículo esquerdo, com o diâmetro da aorta e com a frequência cardíaca. Avalia-se a função diastólica pelo fluxo mitral e Doppler tissular.

Alteração da função cardíaca ocorre precocemente após a realização do infarto do miocárdio, mas o ecocardiograma consegue correlacionar o tamanho do infarto do miocárdio em ratos somente no sétimo dia de evolução.<sup>(52)</sup>

Quando o tamanho do infarto do miocárdio for significativo, existe aumento da pressão diastólica do ventrículo esquerdo que pode ser avaliado pelo Doppler do fluxo mitral. Saraiva et al., em 2007, mostraram que o valor de E/A maior que 1,77 identifica ratos com elevada pressão diastólica final do ventrículo esquerdo com 90% de sensibilidade e 80% de especificidade.<sup>(53)</sup>

Essa alteração da relação E/A ocorre fundamentalmente pelo aumento da onda E e diminuição da onda A em ratos adultos cinco semanas após o infarto do miocárdio. Esta fisiologia restritiva somente foi observada nos animais com infarto extenso.<sup>(54)</sup> O aumento da onda E mais acentuado foi observado também nos ratos com insuficiência cardíaca quando comparados com ratos sem insuficiência

cardíaca ou controles normais. A onda A pode diminuir e até desapareceu nesses animais.<sup>(25)</sup>

Outros autores, no entanto, observaram que a onda E não apresentou diferenças entre os ratos do grupo *sham operation* e os com infartos que variaram de pequeno a grande. Foi identificado que houve significativa diminuição da onda A e aumento da relação E/A somente nos animais com infarto extenso.<sup>(55)</sup>

Medidas Doppler-ecocardiográficas mais recentes têm sido utilizadas para avaliar a função cardíaca em ratos, como o índice de Tei que aponta a função cardíaca ventricular global.

Esse índice mostra-se bom para análise do desempenho ventricular após infarto, porque parece ser independente da geometria ventricular e da frequência cardíaca. É particularmente útil na análise evolutiva de ventrículo que se encontra em remodelamento. Em situações de alteração de pós-carga, o índice pode se alterar como observado em ratos submetidos à sobrecarga de pressão em relação aos controles. A pré-carga pode também induzir alterações significativas neste índice.<sup>(56,57)</sup>

O grande mérito deste método é sofrer pouca influência da frequência cardíaca, idade ou peso do animal. Pode ser obtido mesmo quando não se consegue separar as ondas E e A do traçado Doppler.

No estudo de Cury et al., em 2005, com ratos adultos, os autores observaram que o tamanho do infarto está diretamente relacionado com o índice de performance miocárdica. Nos infartos grandes há diminuição do desempenho ventricular com consequente aumento do índice de performance miocárdica.<sup>(58)</sup>

O Doppler-ecocardiograma, mesmo sendo um exame de simples obtenção, continua sendo uma arma de investigação de muito valor na pesquisa

experimental. Em trabalho recente, Santos AA et al., em 2009, mostram que parâmetros de funções sistólica e diastólica obtidas por meio deste exame são capazes de prever o risco de mortalidade do animal após infarto do miocárdio.<sup>(59)</sup>

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Para a realização desta pesquisa, delineou-se um estudo retrospectivo de análise de imagens Doppler-ecocardiográficas gravadas em fitas de VHS e em disco óptico, obtidas de um projeto experimental original com ratos jovens e adultos submetidos ao infarto do miocárdio por meio de ligadura cirúrgica da artéria coronária esquerda.

### 4.2 AMOSTRA

Este estudo está aninhado no projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (registro na CEPA/PUCPR nº 21), com a denominação “Análise do Comportamento Evolutivo do Remodelamento Ventricular em Ratos de Diferentes Idades, Submetidos a Infarto do Miocárdio”.

Foram utilizados durante a realização do estudo 168 ratos machos (*Rattus Norvegicus Albinus Rodentia Mammalia*), da linhagem Wistar, provenientes do Instituto de Tecnologia do Paraná (Tecpar).

Os animais foram selecionados para o estudo em duas faixas etárias distintas. O grupo jovem iniciou o estudo com 100 animais e o grupo adulto com 68 animais. Foram considerados jovens os animais com idade inferior a 60 dias, idade a partir da qual os animais podem ser considerados adultos.

Os valores ecocardiográficos encontrados nesses animais, no sétimo dia após o procedimento, foram considerados como valores basais da análise.

Os animais foram submetidos à ligadura cirúrgica da artéria coronária esquerda para indução do infarto do miocárdio com idades aproximadas de 28 dias e 153 dias, respectivamente.

Todos os animais receberam cuidados em concordância com os “Princípios de Cuidados com Animais de Laboratório”, formulado pela Sociedade Nacional de Pesquisa Médica e Guia de Cuidados com Animais de Laboratório, preparada pela Academia Nacional de Ciências e publicado pelo Instituto Nacional de Saúde, segundo os princípios do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA, 1999).

Para amostra final deste estudo, foram selecionados exames ecocardiográficos de 31 ratos jovens e 39 ratos adultos infartados.

## 4.3 CUIDADOS GERAIS COM OS ANIMAIS

### 4.3.1 Condições do biotério

Os animais foram acomodados no Biotério da Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Foi fornecida água *ad libitum* e rações (Nuvilab CR-1<sup>®</sup> e Nuvital, Colombo – PR, Brasil) com acesso livre. Foram alojados em caixas com grade, no máximo com cinco animais em cada caixa, e mantidos no ciclo de 12

horas com luz e 12 horas no escuro, em sala com aquecimento. O cepilho foi trocado em dias alternados.

#### **4.3.2 Anestesia**

Todos os animais que foram submetidos à cirurgia de ligadura da artéria coronária esquerda ou cirurgia simulada receberam anestesia geral com a administração de 50 mg/kg/peso de ketamina (Ketalar<sup>®</sup> Laboratórios Parke & Davis) e 10 mg/kg/peso xilazina (Xylazina<sup>®</sup>), aplicados por via intramuscular. Para certificação do efeito da anestesia, foi observada a ausência de reflexo neuromuscular. O mesmo procedimento foi utilizado para a realização das ecocardiografias. Os animais receberam paracetamol diluído em água para analgesia no primeiro dia de pós-operatório.

#### **4.3.3 Ventilação mecânica**

Após anestesia, o animal recebeu intubação orotraqueal (Figura 1) com cateter venoso periférico número 14 e ventilação mecânica com volume de 2,5ml por insuflação, na frequência de 68 ciclos por minuto, observando-se a expansão torácica. A intubação orotraqueal e a ventilação mecânica foram realizadas somente quando o animal foi submetido ao ato cirúrgico.

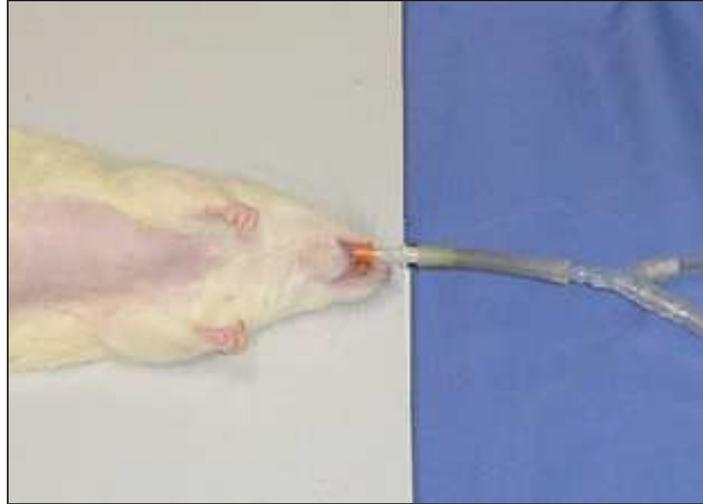


Figura 1 - Intubação Orotraqueal

Foram utilizados dois respiradores de volume (HARVARD<sup>®</sup>, Inc., respirador modelo 683, Massachusetts, USA) para animais de pequeno porte com oxigênio a 21% ar ambiente (Figura 2).



Figura 2 - Respirador de volume utilizado

#### 4.4 PROCEDIMENTO DO INFARTO DO MIOCÁRDIO

O infarto do miocárdio foi realizado pela ligadura cirúrgica da artéria coronária esquerda. A abertura do tórax foi no quarto espaço intercostal esquerdo com exposição do coração. Em seguida foi aberto o pericárdio. Com leve pressão lateral no tórax, realizou-se a exteriorização do coração. Procedeu-se à ligadura da artéria coronária esquerda a aproximadamente dois milímetros (mm) do apêndice atrial esquerdo, com ponto único de fio monofilamentar 7.0. A eficiência do ato foi observada pela mudança da cor do coração.

As intervenções cirúrgicas foram realizadas no Laboratório de Técnica Operatória da PUCPR e foram executadas por cirurgiões cardiovasculares, auxiliados por um técnico em laboratório. Os procedimentos foram realizados em condições de assepsia e com materiais adequados para animais de pequeno porte.

#### 4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos inicialmente os estudos ecocardiográficos de animais com infarto do miocárdio significativo, cuja fração de ejeção no exame de sete dias fosse inferior a 40% e os exames de sétimo dia de ratos com operação simulada (*sham operation*). Desses foram selecionados para esta pesquisa os que apresentavam gravações completas da imagem longitudinal do ventrículo esquerdo, do fluxo mitral com a onda “E” e a onda “A” bem definidas, assim como do fluxo aórtico. Só parte do estudo os animais, cujas imagens das gravações ecocardiográficas eram bem definidas, claras e completas.

#### 4.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- a) exames com imagem gravada de qualidade ruim que dificultaram as medidas necessárias para o estudo;
- b) os animais que evoluíram para óbito após a realização do ecocardiograma no sétimo dia do infarto.

#### 4.7 ANÁLISE ECOCARDIOGRÁFICA

Foi utilizado ecocardiógrafo Agilent (modelo Sonos 5500; Andover, MA), equipado com transdutores de alta frequência e alta resolução (12 MHz e 15 MHz, modelo 21390<sup>A</sup>, Agilent, Palo Alto, CA). O equipamento possui capacidade de 120 (Hertz) quadros por segundo. Para obtenção do traçado Doppler, foi utilizada velocidade de 100 mm/s.

O estudo ecocardiográfico foi realizado com sete, 30 e 60 dias após o infarto do miocárdio e no controle sete dias após a operação simulada. As medidas foram realizadas durante o exame, obedecendo às recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia. As imagens foram gravadas em disco óptico e em fita VHS. Foram realizadas as medidas em três ciclos cardíacos consecutivos, pelo mesmo examinador e calculada a média para análise.

Para o exame ecocardiográfico, os animais foram anestesiados e submetidos à tricotomia na região anterior do tórax. Conectaram-se eletrodos nas patas para obtenção do traçado eletrocardiográfico, e em seguida, posicionado o

animal em leve decúbito lateral esquerdo. A temperatura ambiente foi mantida a 37°C.

Foram obtidas imagens nos cortes para-esternal longitudinal pelos quais foram visualizados o átrio esquerdo, a valva mitral, o ventrículo esquerdo, a valva aórtica e parte da aorta ascendente. Nessa posição foi realizada a planimetria do ventrículo esquerdo pelo método de Simpson para obtenção dos volumes diastólico e sistólico e cálculo da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. A medida do volume diastólico final do ventrículo esquerdo foi realizada no pico a onda R do eletrocardiograma, enquanto o volume sistólico final foi obtido identificando-se a menor área da câmara cardíaca.

Nessa imagem foi medido também o diâmetro da via de saída do ventrículo esquerdo, de onde se calculou a área, necessária para obtenção do débito cardíaco.

O fluxo mitral e o aórtico foram mensurados. No corte apical quatro câmaras, foi o obtido fluxo mitral para análise da onda E e da A. A amostra de volume do Doppler pulsátil foi posicionada na ponta das cúspides da valva mitral, ajustando-se a posição da amostra de volume para obtenção da velocidade máxima.

Para o fluxo aórtico, a amostra de volume foi posicionada na via de saída do ventrículo esquerdo. Foram analisados velocidade máxima, velocidade média e o tempo integral da velocidade (VTI).

O débito cardíaco foi calculado pela seguinte fórmula:

$$\text{DC} = \text{VTI} \times \text{ÁREA VSVE} \times \text{FC}$$

Onde:  
 DC = ml  
 VTI = cm  
 ÁREA VSVE = cm<sup>2</sup>

#### 4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram comparadas as variáveis ecocardiográficas dos ratos jovens com os ratos adultos com sete, 30 e 60 dias pós-infarto. Comparou-se também um grupo de ratos jovens com um grupo de adultos não infartados, no sétimo dia após operação simulada, quando foi realizada somente a abertura do tórax e do pericárdio.

Os resultados obtidos no estudo foram expressos por médias e desvio padrão. Para a comparação de grupos independentes foi usado o teste t de *Student* para amostras independentes, levando-se em consideração a homogeneidade das variâncias, ou o teste não-paramétrico de *Mann-Whitney*, quando apropriado. 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.

## 5 RESULTADO

Dos 168 ratos iniciais foi possível a análise em 70 ratos, sendo 31 ratos jovens e 39 ratos adultos, que mostravam todas as gravações necessárias para o estudo e a onda A desmembrada da onda E. Os ratos jovens tinham aproximadamente 28 dias de vida no início do experimento e os ratos adultos aproximadamente 153 dias.

Os exames dos ratos jovens infartados foram realizados com aproximadamente 35, 58 e 88 dias de vida e os ratos adultos em torno de 160, 183 e 213 dias de vida. As variáveis analisadas para obtenção do débito cardíaco estão dispostas na Tabela 1, assim como as variáveis do fluxo mitral.

O Gráfico 1 mostra a distribuição do número de ratos, jovens e adultos, nos diferentes períodos de análise. As amostras são mistas em cada período, visto que alguns ratos pertencem a mais de um grupo de análise.

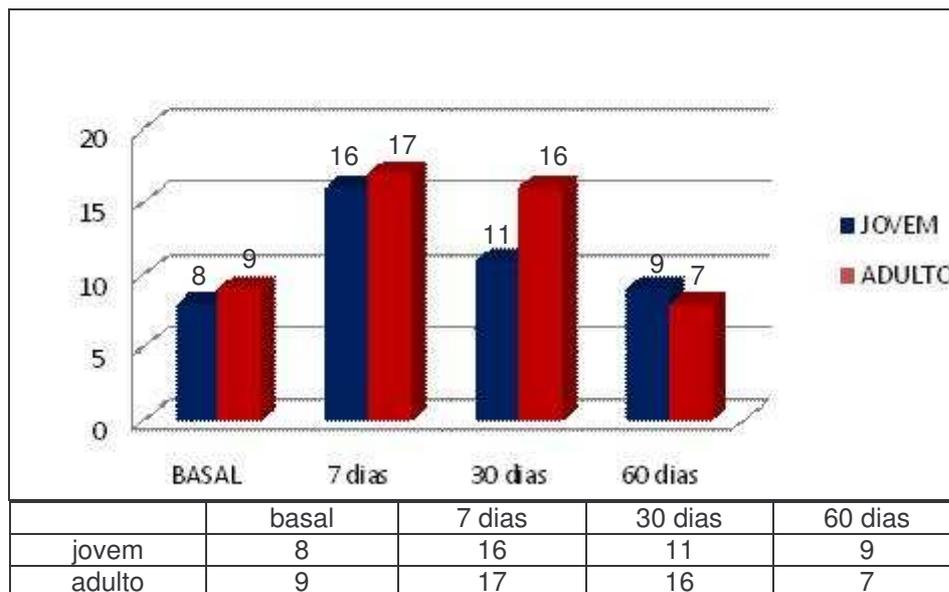


Gráfico 1 - Distribuição do número de casos por período de análise

O débito cardíaco mostra-se menor nos ratos jovens quando comparado com ratos adultos em todas as fases analisadas. Mas, somente nos período de sete e 30 dias do infarto observa-se uma diferença significativa entre os dois grupos (Gráfico 2).

Nos ratos adultos há uma diminuição do débito cardíaco após sete dias do infarto, que não se altera com 30 dias, e após este período mostra nova queda. Essa evolução difere do rato jovem que mostra uma diminuição com sete dias, mas após este período há uma melhora com aumento progressivo após 30 e 60 dias do infarto (Gráfico 2).

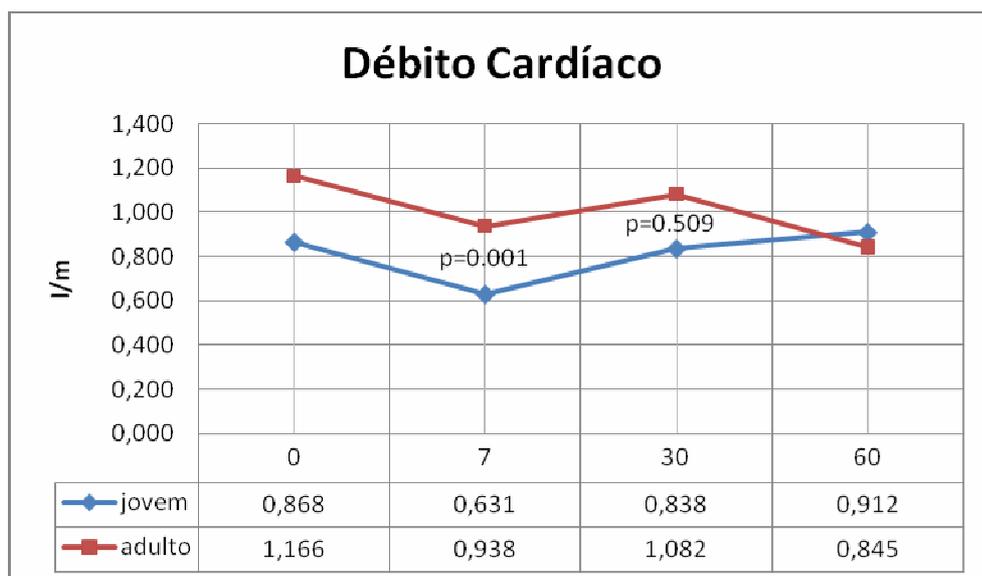


Gráfico 2 - Comparação do débito cardíaco entre os ratos jovens e ratos adultos

A onda “E” do fluxo mitral, que corresponde ao enchimento rápido do ventrículo esquerdo mostra uma diferença significativa entre os dois grupos somente na fase inicial, ou seja, na comparação dos ratos jovens com os adultos sem infarto

do miocárdio. Nas demais fases, correspondente aos períodos pós-infarto do miocárdio as médias são semelhantes (Gráfico 3).

Nos ratos jovens observa-se uma diminuição gradual da velocidade da onda E. Nos ratos adultos, essa onda não sofre grandes modificações com discreto aumento com 60 dias do infarto, o que permite um cruzamento com a média do rato jovem neste ponto. Somente neste período a média da velocidade da onda “E” é maior nos ratos adultos, mas sem diferença significativa (Gráfico 3).

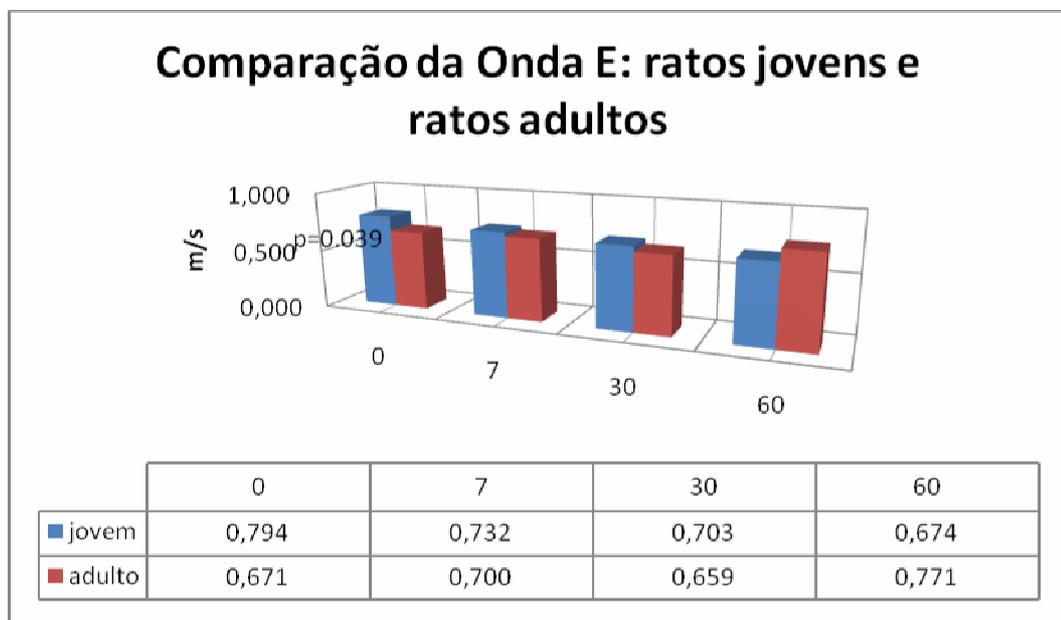


Gráfico 3 - Comparação da onda “E” do fluxo mitral entre os ratos jovens e os ratos adultos.

A onda “A” do fluxo mitral mostra medidas semelhantes em ratos não infartados e no sétimo dia após o infarto. Com 30 dias e 60 dias após o infarto existe uma diferença significativa, com as médias de velocidade maiores nos ratos jovens (Gráfico 4).

Nos ratos jovens observa-se uma diminuição da média da velocidade no sétimo dia, seguido de aumento importante no trigésimo dia, que se mantém no sexagésimo dia. As médias da onda A comportam-se de maneira

semelhante nos três primeiros períodos, porém o aumento entre o sétimo e trigésimo dia é menos acentuado, diferente do grupo jovem, ocorre uma diminuição nessa onda do trigésimo para o sexagésimo dia (Gráfico 4).

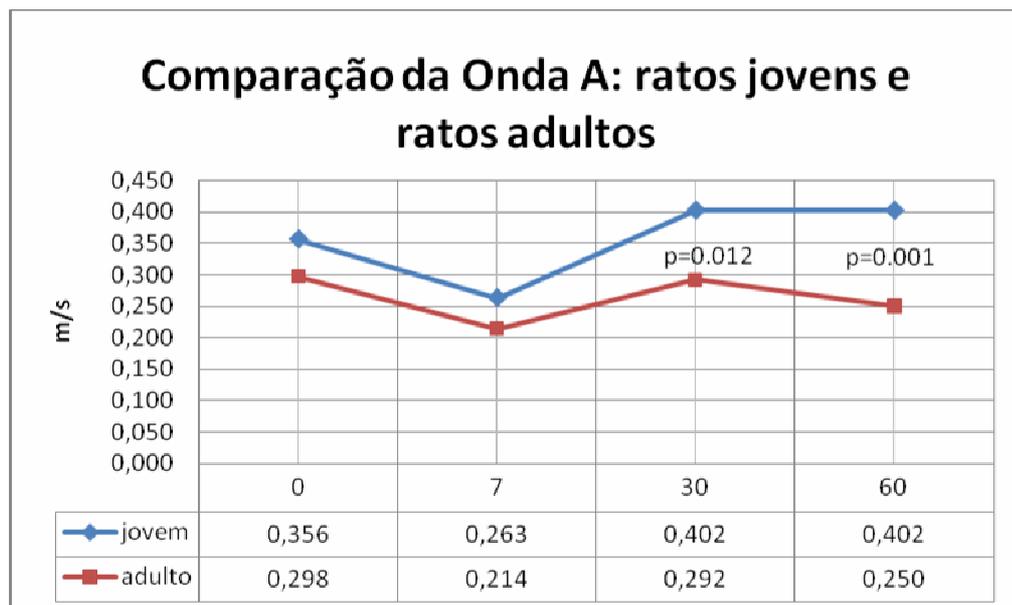


Gráfico 4 - Comparação da onda "A" do fluxo mitral entre os ratos jovens e os ratos adultos.

A relação E/A do fluxo mitral mostra diferença significativa somente com 60 dias do infarto do miocárdio. A relação é maior no grupo jovem nos dois primeiros períodos, basal e sete dias, e nos dois últimos períodos há uma inversão. (Figura 5)

Com o infarto do miocárdio, há um aumento da relação E/A no rato jovem, seguido de uma diminuição acentuada com 30 e 60 dias. Estas modificações ocorrem fundamentalmente em decorrência das alterações na velocidade da onda A.

No grupo adulto, observam-se mudanças no mesmo sentido que o grupo jovem até o trigésimo dia, mas diferindo do grupo jovem há aumento dessa relação no sexagésimo dia. (Gráfico 5)

Nos dois primeiros períodos, a relação E/A é maior nos ratos jovens e após 30 e 60 dias do infarto há uma inversão.

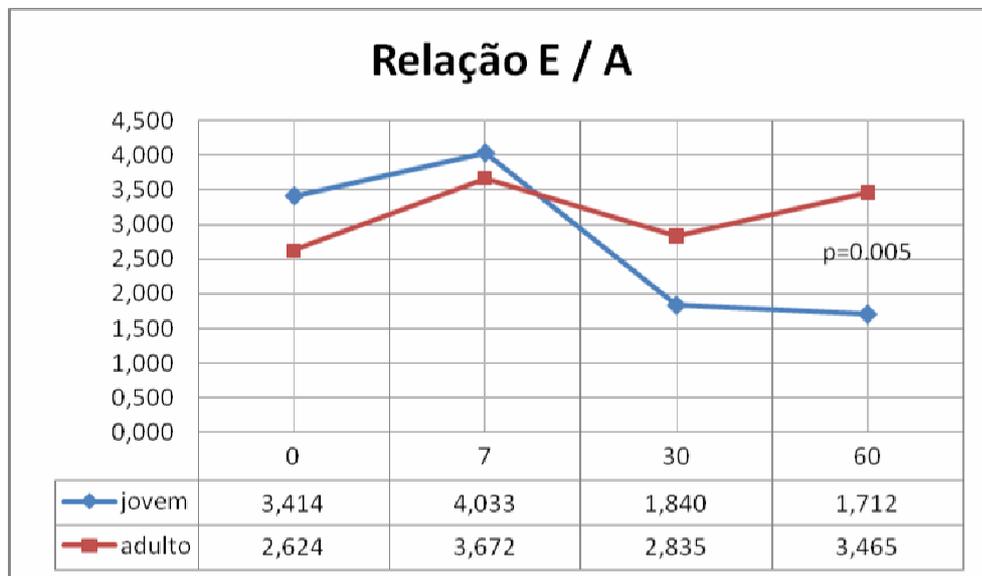


Gráfico 5 - Comparação da relação e/a entre os ratos jovens e os ratos adultos

O tempo de desaceleração da onda E não mostra diferença entre os grupos nas fases analisadas. Nos dois grupos observa-se uma leve diminuição dessa medida no sétimo dia, com aumento ou retorno para valores semelhantes aos animais não infartados (basal), após 30 e 60 dias do infarto do miocárdio (Gráfico 6).

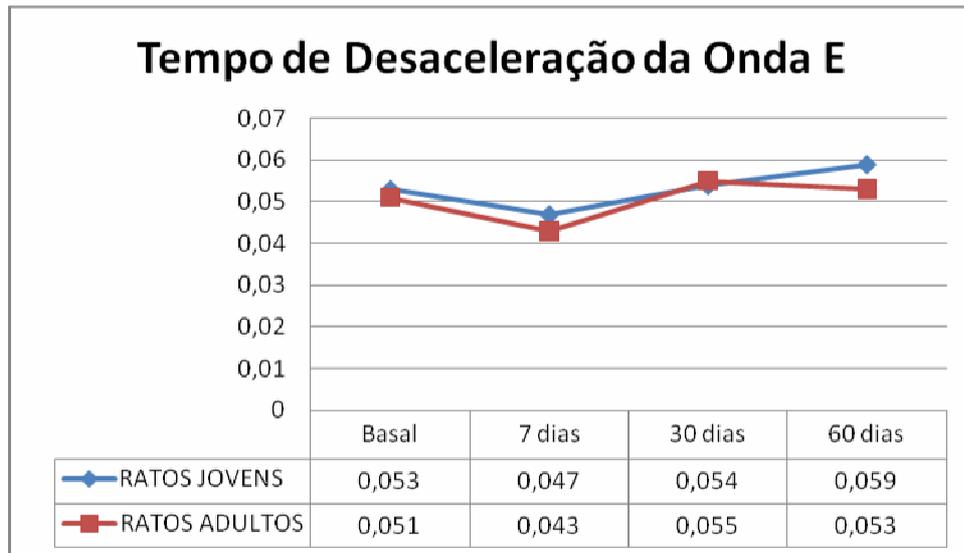


Gráfico 6 - Comparação do tempo de desaceleração da onda “E” entre os ratos jovens e os ratos adultos.

## 6 DISCUSSÃO

Os resultados mostram que existem diferenças significativas no débito cardíaco e no Doppler do fluxo mitral entre os ratos jovens e os ratos adultos. O grupo de ratos jovens com 60 dias de pós-infarto do miocárdio mostra débito cardíaco semelhante ao grupo basal, porém, nos ratos adultos, observa-se uma diminuição no grupo final do experimento. A função diastólica restritiva, presente no sétimo dia após o infarto do miocárdio nos dois grupos, persiste com o mesmo padrão nos ratos adultos com 60 dias, mas nos ratos jovens o padrão é de normalidade neste período.

A interpretação desses resultados merece algumas considerações importantes em relação aos métodos.

Os exames selecionados para a análise não puderam ser homogeneizados. Isso significa que alguns ratos estão presentes em mais de um grupo do estudo; porém cada grupo é composto por animais diferentes, por isso a amostra ser mista.

A análise evolutiva não foi possível de ser realizada porque algumas amostras são pareadas e outras totalmente independentes. A comparação foi realizada somente entre os ratos jovens e ratos adultos, em cada período do estudo com amostras independentes.

Apesar de o ecocardiograma ser um exame prático e de fácil execução, algumas dificuldades foram encontradas durante a coleta de dados. Todas as observações e medidas foram feitas usando-se exames gravados em fitas VHS, que, em geral, apresentam qualidade de imagem inferior ao exame em tempo real. Mesmo com este problema, foram obtidas três medidas para cada variável e

utilizadas a média na análise. Exames que não permitiram as três medidas foram descartados do estudo.

Para o cálculo do débito cardíaco, utilizou-se a medida da via de saída do ventrículo esquerdo no plano paraesternal longitudinal, que é particularmente perfeito para cálculo da área, por ser anatomicamente mais circular. Com a imagem congelada em “zoom”, na mesossístole, faz-se a medida do diâmetro da via de saída do ventrículo esquerdo. Com essa medida, multiplicado pela integral da velocidade-tempo do fluxo aórtico e frequência cardíaca calculou-se o débito cardíaco. Pequenos erros de medida desse diâmetro, podem conduzir a um importante viés de análise, pois esta medida está potencializada ao quadrado na fórmula do débito cardíaco.<sup>(60)</sup>

Sabe-se que os anestésicos, principalmente a associação da quetamina com a xilazina, alteram o débito cardíaco.<sup>(61)</sup> Ocorre uma redução em decorrência da diminuição da frequência cardíaca.<sup>(62)</sup>

Para realização da ecocardiografia, todos os animais deste estudo foram anestesiados com associação desses medicamentos. Por isso pode-se inferir que as medidas do débito cardíaco não representam o valor real dos animais conscientes, e que estas medidas sofreram modificações, pois as frequências cardíacas mostram-se inferiores aos relatados na literatura.<sup>(63)</sup>

Assim como a interferência no débito cardíaco, essas medicações alteram as medidas do fluxo mitral. Plante et al, em 2006, ao compararem um grupo de ratos anestesiados com quetamina e xilazina e outro com isoflurane, observaram que as medidas das ondas “E” e “A” e o tempo de desaceleração da onda “E” eram significativamente menores no grupo anestesiado com quetamina e xilazina.<sup>(64)</sup> Apesar dessas observações, não houve grande alteração na medida da

função diastólica, visto que a relação E/A e o diâmetro do átrio esquerdo mostraram-se semelhante nos dois grupos.

Mesmo conhecendo os efeitos dos anestésicos, o seu uso é imprescindível quando se pretende analisar o fluxo mitral, pois só com a diminuição da frequência cardíaca podem-se analisar as duas ondas que se encontram fusionadas em frequências cardíacas altas, que é característico destes animais. Na seleção das ecocardiografias para elaboração deste estudo, este fator foi o que mais excluiu exames da análise.

Devido a essa fusão, a maioria dos exames de animais do grupo controle não pôde ser selecionada para o estudo, e isso não permitiu um grupo controle em todas as fases de análise.

Como todos os ratos receberam o mesmo tratamento, o anestésico não deve ter influenciado nos resultados, mas sabe-se que os valores obtidos neste experimento não poderão ser comparados com estudos cujo tratamento dos animais foi de maneira diferente. Não foi possível comparar os nossos dados com os da literatura, pela inexistência de estudos de infarto agudo do miocárdio em animais jovens com esta idade.

No sétimo dias após o infarto do miocárdio observa-se que o débito cardíaco está diminuído e o padrão do fluxo mitral nos dois grupos é restritivo. Vários fatores podem estar contribuindo para ocorrência desta alteração neste período.

O miocárdio é extremamente sensível à baixa concentração de oxigênio, portanto a oclusão coronária impede o fluxo sanguíneo para determinada região do músculo cardíaco e resulta em morte celular e perda de elementos contráteis. Oclusão com tempo de isquemia superior a 30 minutos já pode

determinar danos celulares irreversíveis. Os infartos apresentam uma área central de necrose circundado por área hipóxica potencialmente viável. A necrose miocárdica instala-se progressivamente da região subendocárdica para a subepicárdica. Tanto a área necrótica como a área hipóxica não se contraem. <sup>(65)</sup>

A intensidade e o tempo da isquemia transformou o metabolismo aeróbico em anaeróbico, e a produção de fosfato altamente energético passa a ser inferior às necessidades do miocárdio. Devido à gravidade e à persistência da isquemia, e na tentativa de sobrevivência, o músculo cardíaco direciona as reservas energéticas restantes para manter a integridade celular.

As alterações morfológicas iniciais ocorrem entre 12 a 24 horas após o infarto. A eosinofilia é uma característica do miocárdio isquêmico. Infiltrado de neutrófilos aparece nos bordos da lesão após 24 horas. Entre 24 e 48 horas se estabelece a necrose e nos bordos da lesão se intensifica o infiltrado de neutrófilos. Células inflamatórias, inclusive mastócitos, induzem a cascata de quimiocinas e suprimem adicional inflamação resultando em cicatrização do tecido. Macrófagos e fibroblastos começam a aparecer. Após uma semana, os neutrófilos vão sendo substituídos por tecido de granulação. Os macrófagos removem tecido necrótico e na segunda semana há quantidade evidente de fibroblastos que produzem colágenos enquanto o tecido necrótico continua sendo removido. Dependendo da extensão da área de necrose a cicatrização se completa em quatro a oito semanas ou mais. <sup>(6,65)</sup>

Estudos experimentais com ratos e camundongos infartados observaram a migração de células imediatamente após a injúria. Em um a dois dias observa-se a presença de neutrófilos nos bordos da região infartada, macrófagos por volta do quarto dia, enquanto linfócitos em sete a 14 dias. A intensa proliferação

de fibroblastos e deposição de colágeno aparece de sete a 14 dias e a cicatrização se completa em 21 a 28 dias.

Em torno de 72 horas após o infarto, o coração como um todo está em remodelação, tendo ocorrido dilatação ventricular com alteração da forma e desencadeamento de hipertrofia das áreas não infartadas. Este período é definido como fase precoce. Nos ratos, a hipertrofia ocorre em grau importante nos três primeiros dias e em humanos, acontece em 7 a 10 dias.<sup>(47)</sup>

Funcionalmente o infarto agudo do miocárdio pode provocar redução da contratilidade, movimento anormal da parede, diminuição da complacência ventricular, redução do volume sistólico, redução da fração de ejeção e elevação da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo.<sup>(30)</sup> No ecocardiograma, a espessura da parede é normal, mas a movimentação e o espessamento da parede durante a sístole estão reduzidos ou ausentes.<sup>(3,37)</sup>

A função diastólica mostra-se anormal no infarto agudo do miocárdio. Em infartos extensos há aumento da onda E em decorrência do aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo.<sup>(44)</sup>

Portanto, a presença de padrão restritivo do fluxo mitral nos dois grupos com sete dias mostra que tanto os animais jovens como os adultos apresentavam extenso infarto do miocárdio, o que foi constatado pelo ecocardiograma bidimensional. A fração de ejeção era inferior a 40% em todos os animais, pois foi o critério para a seleção da amostra, e o segmento ventricular correspondente ao infarto mostrava diminuição importante da contratilidade local.

Após esta fase inicial de piora do débito cardíaco e da função diastólica, observa-se uma discreta melhora nestes parâmetros com 30 dias nos animais adultos, mas se verifica uma piora importante nos grupos analisados com 60

dias. No rato jovem tanto o débito cardíaco como a função diastólica mostram-se melhor nos dois períodos subsequentes ao infarto.

Após um infarto agudo do miocárdio, uma série de respostas compensatórias ocorre no ventrículo esquerdo com o objetivo de manter um adequado débito cardíaco. Com a perda de tecido muscular, ocorre queda do volume ejetado e aumento dos volumes sistólico e diastólico finais, com aumento da tensão diastólica e dilatação da cavidade ventricular. Pela ação do mecanismo de Frank-Starling, mais a estimulação simpática que aumenta a atividade inotrópica e cronotrópica, a função bomba ventricular é mantida. A dilatação ventricular está associada a um mecanismo compensatório eficiente que restabelece o volume sistólico.<sup>(6)</sup>

Provavelmente, o mecanismo de compensação da insuficiência cardíaca também se ativa devido à alteração significativa da função cardíaca sistólica e diastólica, em decorrência do extenso infarto do miocárdio nestes animais. Estes mecanismos inicialmente ajudam na melhora e na manutenção do débito cardíaco em um período inicial.<sup>(6)</sup>

A piora subsequente do débito cardíaco e da função diastólica nos ratos adultos ocorre em decorrência da progressão do remodelamento ventricular que se torna deletério para o coração.<sup>(6)</sup>

O processo de remodelação tem papel importante na disfunção ventricular que, ao longo do tempo, vai resultar em deterioração da capacidade funcional do coração e, conseqüentemente no aparecimento de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca e (ou) morte.<sup>(6)</sup>

Paralelamente à necrose das miofibrilas acontece a desintegração do colágeno interfibrilar. A perda do tecido de sustentação deixa a área mais

suscetível a deformidades. Pode ocorrer deslizamento de áreas musculares necróticas com realinhamento de miócitos na parede infartada, provocando o afinamento da parede e dilatação ventricular.

Estudos em ratos infartados experimentalmente têm demonstrado que a cavidade ventricular pode continuar aumentando com o tempo em função não só da região lesada, mas também da não infartada, com isso o ventrículo assume uma forma arredondada. O processo de dilatação ventricular pós- infarto é influenciado pelo tamanho do infarto, pelo estresse da parede ventricular e o pelo processo de cicatrização tecidual.<sup>(60,66)</sup>

Na remodelação ventricular há um acúmulo importante de colágeno nas áreas viáveis do miocárdio, tanto no ventrículo infartado como no contralateral. O acúmulo de colágeno é maior na área adjacente do tecido necrótico do que nas mais distantes, e determina o aumento da rigidez da parede infartada.

Nas fases iniciais do infarto há aumento do colágeno tipo III que tem menor resistência à deformidade, enquanto o tipo I, mais resistente, predomina em corações normais. O colágeno do tipo I, ao passar do tempo aumenta em relação ao tipo III. Em decorrência da predominância do colágeno tipo III inicialmente, ocorre maior vulnerabilidade da cicatriz às forças deformantes até que a parede infartada adquira rigidez adequada.

Em animais com infartos inferiores a 20% as alterações hemodinâmicas não são significativas, porém aqueles com grandes infartos apresentam aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo. E, em seis semanas, pós- infartos apresentam alteração contrátil, perda da complacência ventricular, hipertrofia dos miócitos e aumento das fibras colágenas no miocárdio não infartado.<sup>(66)</sup>

Gould et al. observaram que os animais com idade de 2 meses, apresentaram maior área de infarto após ligadura cirúrgica da artéria coronária esquerda, em comparação aos animais adultos com idade entre 10 e 12 meses. Entretanto, na evolução, os animais jovens apresentaram menor taxa de insuficiência cardíaca e menor mortalidade.<sup>(48)</sup>

Wexler, BC. induziu insuficiência cardíaca por infusão de isoproterenol em ratos com 90 dias e em ratos com 15 meses. A área de infarto nos dois grupos foi semelhante, porém na anatomia patológica, os autores encontraram nos ratos mais jovens, maior e mais persistente infiltrado miocárdico de células leucocitárias. Os adultos exibiam persistente edema e infiltrado grumoso.<sup>(67)</sup>

Anversa et al. produziram infarto do miocárdio em ratos *Wistar* com idade de 80 dias, considerados adultos jovens, e realizaram estudo anátomo-patológico 40 dias após o infarto. Observaram que somente por hipertrofia o coração seria incapaz de retornar à função adequada. Sugeriram que o coração submetido a grande estresse, pode desencadear regeneração celular como mecanismo de compensação.<sup>(27)</sup> Em outros experimentos identificaram que os ratos jovens apresentaram maior capacidade de replicação das células cardíacas em relação aos adultos.<sup>(68,69)</sup>

Não se encontraram trabalhos similares na literatura, que explicassem a melhora do débito cardíaco e da função diastólica no grupo de ratos jovens. O aumento do débito cardíaco guarda uma relação com a melhora do funcionamento miocárdico, haja a normalidade da função diastólica nos períodos mais tardios do infarto do miocárdio.

## 7 CONCLUSÕES

Ambos os grupos de ratos (jovens e adultos) apresentam comprometimento da função cardíaca após infarto do miocárdio, porém o grupo de ratos jovens mostra recuperação, tanto do débito cardíaco quanto da função diastólica.

- O DC em ratos jovens está diminuída em relação aos ratos adultos após sete dias do infarto do miocárdio e a função diastólica medida pelo fluxo mitral é estatisticamente diferente com 60 dias.
- O débito cardíaco em ratos adultos diminui após trinta dias do infarto do miocárdio, enquanto no rato jovem, observa-se melhora.
- A função diastólica mostra-se restritiva após sete dias do infarto nos dois grupos, mas, na evolução, o grupo de ratos jovens mostra padrão ecocardiográfico de normalidade.

## 8 REFERÊNCIAS

1. Datasus. Estatísticas Vitais - Mortalidade e Nascidos Vivos. 2007:Acesso em 16/06/2009.
2. Braunwald E. Insuficiência cardíaca sistólica versus diastólica. In: Braunwald E. Tratado de medicina cardiovascular. 4.ed. São Paulo: Roca; 1996. v.1, cap.16, p.477.
3. Anversa P, Olivetti G, Capasso JM. Cellular basis of ventricular remodeling after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991 Nov 18;68(14):7D-16D.
4. Weisman HF, Bush DE, Mannisi JA, Weisfeldt ML, Healy B. Cellular mechanisms of myocardial infarct expansion. *Circulation* 1988 Jul;78(1):186-201.
5. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999 May 8;353(9164):1547-57.
6. Zornoff LA, Paiva SA, Duarte DR, Spadaro J. Ventricular remodeling after myocardial infarction: concepts and clinical implications. *Arq Bras Cardiol* 2009 Feb;92(2):150-64.
7. Monnet E, Chachques JC. Animal models of heart failure: what is new? *Ann Thorac Surg* 2005 Apr;79(4):1445-53.
8. Fishbein MC, Maclean D, Maroko PR. Experimental myocardial infarction in the rat: qualitative and quantitative changes during pathologic evolution. *Am J Pathol* 1978 Jan;90(1):57-70.
9. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Fishbein MC, Fletcher PJ, Spadaro J, Kloner RA, Braunwald E. Myocardial infarct size and ventricular function in rats. *Circ Res* 1979;44: 503-12.
10. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Steinberg C, Finn P. Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long term therapy with captopril.*Circulation* 1985;72: 406-12.
11. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Fletcher PJ, Braunwald E. Progressive ventricular remodeling in rat with myocardial infarction. *Am J Physiol* 1991 May;260(5 Pt 2):H1406-14.
12. De Angelis K, Leirner AA, Irigoyen MC, Cestari IA. Nonstimulated cardiomyoplasty improves hemodynamics in myocardial-infarcted rats. *Artif Organs* 2001 Nov;25(11):939-43.

13. Sjaastad I, Sejersted OM, Ilebekk A, Bjornerheim R. Echocardiographic criteria for detection of postinfarction congestive heart failure in rats. *J Appl Physiol* 2000 Oct;89(4):1445-54.
14. Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, Hess OM. Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res* 2000 Mar;45(4):813-25.
15. Olivetti G, Capasso JM, Meggs LG, Sonnenblick EH, Anversa P. Cellular basis of chronic left ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. *Circulation Research* 1991;68: 856-69.
16. Selye H, Bajusz E, Grasso S, Mendell P. Simple techniques for the surgical occlusion of coronary vessels in the rat. *Angiology* 1960;1: 398-407.
17. Shaper W. Experimental infarctions and the microcirculation. *Therapeutic Approaches to Myocardial Infarct Size Limitation*. Hearse DJ, Yellon DM (eds). New York: Raven Press; 1984. p.79-90.
18. Hearse DJ, Richard V, Yellon DM, Kingman JG. Evolving myocardial infarction in the rat in vivo: inappropriate model for the investigation of drug-induced infarct size limitation during sustained regional ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;11:701-10.
19. Zimmer H-G, Gerdes AM, Sylviane L, Mall G. Changes in heart function and cardiac cell size in rats with chronic myocardial infarction. *J. Mol. Cell Cardiol* 1990; 22:1231-43.
20. St John Sutton M, Lee D, Rouleau JL, Goldman S, Plappert T, Braunwald E, et al. Left ventricular remodeling and ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Circulation* 2003 May 27;107(20):2577-82.
21. Zornoff LA, Spadaro J. [Ventricular remodeling after acute myocardial infarction. Concepts, pathophysiology and therapeutic approach]. *Arq Bras Cardiol* 1997 Jun;68(6):453-60.
22. Anversa P, Beghi C, Kikkawa Y, Olivetti G. Myocardial response to infarction in the rat. Morphometric measurement of infarct size and myocyte cellular hypertrophy. *Am J Pathol* 1985 Mar;118(3):484-92.
23. Gelape CL, Tôrres RM, Couto CA, Paixão PC, Melo JRC. Análise ecocardiográfica da função diastólica do ventrículo esquerdo após infarto do miocárdio em ratos. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2005;20(1):63-8.
24. Pabis FC, Miyague NI, Francisco JC, Voitowicz V, Carvalho KA, Faria-Neto JR, et al. Echocardiographic assessment of myocardial infarction evolution in young and adult rats. *Arq Bras Cardiol* 2008 Nov;91(5):321-6.
25. 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 Jul;283(1):H346-52.

26. Lamas GA, Pfeffer MA, Braunwald E. Patency of the infarct-related coronary artery and ventricular geometry. *Am J Cardiol* 1991 Nov 18;68(14):41D-51D.
27. Anversa P, Beghi C, Kikkawa Y, Olivetti G. Myocardial infarction in rats. Infarct size, myocyte hypertrophy, and capillary growth. *Circ Res* 1986 Jan;58(1):26-37.
28. Mukamal KJ, Nesto RW, Cohen MC, Muller JE, Maclure M, Sherwood JB, et al. Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction: comparability of risk with prior myocardial infarction. *Diabetes Care* 2001 Aug;24(8):1422-7.
29. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990 Apr;81(4):1161-72.
30. Leor J, Patterson M, Quinones MJ, Kedes LH, Kloner RA. Transplantation of fetal myocardial tissue into the infarcted myocardium of rat. A potential method for repair of infarcted myocardium? *Circulation* 1996 Nov 1;94(9 Suppl):II332-6.
31. Carvalho KA, Guarita-Souza LC, Hansen P, Rebelatto CL, Senegaglia AC, Miyague N, et al. Cell transplantation after the coculture of skeletal myoblasts and mesenchymal stem cells in the regeneration of the myocardium scar: an experimental study in rats. *Transplant Proc* 2006 Jun;38(5):1596-602.
32. Carvalho KA, Guarita-Souza LC, Rebelatto CL, Senegaglia AC, Hansen P, Mendonca JG, et al. Could the coculture of skeletal myoblasts and mesenchymal stem cells be a solution for postinfarction myocardial scar? *Transplant Proc* 2004 May;36(4):991-2.
33. Hoes AW, Mosterd A, Grobbee DE. An epidemic of heart failure? Recent evidence from Europe. *Eur Heart J* 1998 Oct;19 Suppl L:L2-9.
34. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med* 1999 Jan 11;159(1):29-34.
35. Boulay F, Berthier F, Sisteron O, Gendreike Y, Gibelin P. Seasonal variation in chronic heart failure hospitalizations and mortality in France. *Circulation* 1999 Jul 20;100(3):280-6.
36. Ashrafian H, Frenneaux MP, Opie LH. Metabolic mechanisms in heart failure. *Circulation* 2007 Jul 24;116(4):434-48.
37. Anversa P, Capasso JM, Puntillo E, Sonnenblick EH, Olivetti G. Morphometric analysis of the infarcted heart. *Pathol Res Pract* 1989 Nov;185(5):544-50.
38. Francis GS. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med* 2001 May 7;110 Suppl 7A:37S-46S.

39. Anand IS, Florea VG, Solomon SD, Konstam MA, Udelson JE. Noninvasive assessment of left ventricular remodeling: concepts, techniques, and implications for clinical trials. *J Card Fail* 2002 Dec;8(6 Suppl):S452-64.
40. Burrell LM, Chan R, Phillips PA, Calafiore P, Tonkin AM, Johnston CI. Validation of an echocardiographic assessment of cardiac function following moderate size myocardial infarction in the rat. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996 Jun-Jul;23(6-7):570-2.
41. Garcia J, Martinez I, Sornmo L, Olmos S, Mur A, Laguna P. Remote processing server for ECG-based clinical diagnosis support. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2002 Dec;6(4):277-84.
42. Rahimtoola SH. Are the findings from the randomized Coronary Artery Surgery Study (CASS) of value in the management of patients soon after acute myocardial infarction? *Am J Cardiol* 1985 Jul 1;56(1):179-81.
43. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation* 1999 Jul 27;100(4):354-60.
44. Poulsen SH. Clinical aspects of left ventricular diastolic function assessed by Doppler echocardiography following acute myocardial infarction. *Dan Med Bull* 2001 Nov;48(4):199-210.
45. Anversa P, Fitzpatrick D, Argani S, Capasso JM. Myocyte mitotic division in the aging mammalian rat heart. *Circ Res* 1991 Oct;69(4):1159-64.
46. Anversa P, Olivetti G, Laud AV. Morphometric study of early post natal development in the left and right ventricular myocardium of the rat. i. hypertrophy, hyperplasia, and binucleation of myocytes. *Circ Res* 1980; 46(4): 503-12.
47. Bjornerheim R, Groggaard HK, Kjekshus H, Attramadal H, Smiseth OA. High frame rate Doppler echocardiography in the rat: an evaluation of the method. *Eur J Echocardiogr* 2001 Jun;2(2):78-87.
48. 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 Feb;282(2):H615-21.
49. Marwick TH. Current status of non-invasive techniques for the diagnosis of myocardial ischemia. *Acta Clin Belg* 1992;47(1):1-5.
50. 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 Jan;89(1):345-54.
51. 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 Dec;93(6):477-86.
52. Miranda A, Costa-e-Sousa RH, Werneck-de-Castro JP, Mattos EC, Olivares EL, Ribeiro VP, et al. Time course of echocardiographic and electrocardiographic parameters in myocardial infarct in rats. *An Acad Bras Cienc* 2007 Dec;79(4):639-48.
  53. Saraiva RM, Kanashiro-Takeuchi RM, Antonio EL, Campos O, P JFT, Moises VA. Rats with high left ventricular end-diastolic pressure can be identified by Doppler echocardiography one week after myocardial infarction. *Braz J Med Biol Res* 2007 Nov;40(11):1557-65.
  54. Moises VA, Ferreira RL, Nozawa E, Kanashiro RM, Campos O, Andrade JL, et al. Structural and functional characteristics of rat hearts with and without myocardial infarct. Initial experience with Doppler echocardiography. *Arq Bras Cardiol* 2000 Aug;75(2):125-36.
  55. 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 May;39(5):687-95.
  56. 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 Nov;287(5):H2049-53.
  57. Barberato SH, Pecoits Filho R. [Influence of preload reduction on Tei index and other Doppler echocardiographic parameters of left ventricular function]. *Arq Bras Cardiol* 2006 Jun;86(6):425-31.
  58. Cury AF, Bonilha A, Saraiva R, Campos O, Carvalho AC, De Paola AA, et al. Myocardial performance index in female rats with myocardial infarction: relationship with ventricular function parameters by Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2005 May;18(5):454-60.
  59. Santos AA, Helber I, Flumignan RL, Antonio EL, Carvalho AC, Paola AA, et al. Doppler echocardiographic predictors of mortality in female rats after myocardial infarction. *J Card Fail* 2009 Mar;15(2):163-8.
  60. Lalani AV, Lee SJ. Echocardiographic measurement of cardiac output using the mitral valve and aortic root echo. *Circulation* 1976 Nov;54(5):738-43.
  61. Stein AB, Tiwari S, Thomas P, Hunt G, Levent C, Stoddard MF, et al. Effects of anesthesia on echocardiographic assessment of left ventricular structure and function in rats. *Basic Res Cardiol* 2007 Jan;102(1):28-41.
  62. Tan TP, Gao XM, Krawczynszyn M, Feng X, Kiriazis H, Dart AM, et al. Assessment of cardiac function by echocardiography in conscious and anesthetized mice: importance of the autonomic nervous system and disease state. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003 Aug;42(2):182-90.

63. 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 Sep;99(1):95-104.
64. Plante E, Lachance D, Roussel E, Drolet MC, Arsenault M, Couet J. Impact of anesthesia on echocardiographic evaluation of systolic and diastolic function in rats. *J Am Soc Echocardiogr* 2006 Dec;19(12):1520-5.
65. Burke AP, Virmani R. Pathophysiology of acute myocardial infarction. *Med Clin North Am* 2007 Jul;91(4):553-72; ix.
66. Gaballa MA, Goldman S. Ventricular remodeling in heart failure. *J Card Fail* 2002 Dec;8(6 Suppl):S476-85.
67. Wexler BC. Myocardial infarction in young vs old male rats: pathophysiologic changes. *Am Heart J* 1978 Jul;96(1):70-80.
68. 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 Apr;46(4):495-502.
69. Anversa P. Myocyte death in the pathological heart. *Circ Res* 2000 Feb 4;86(2):121-4.

## ANEXO 1

Tabela 1 – Distribuição das médias das variáveis ecocardiográficas analisadas nos ratos adultos e nos ratos jovens e a significância da comparação entre os dois grupos

	PERIODO	RATOS JOVENS			RATOS ADULTOS			p
		N	MÉDIA	D.P.	n	MÉDIA	D.P.	
Diâmetro da Aorta (cm)	BASAL	8	0.298	0.022	9	0.337	0.033	0.012 <sup>b</sup>
	7	16	0.289	0.024	17	0.361	0.027	< 0.001 <sup>a</sup>
	30	11	0.293	0.015	16	0.365	0.033	< 0.001 <sup>b</sup>
	60	9	0.303	0.008	7	0.343	0.032	0.014 <sup>b</sup>
Frequência Cardíaca (bpm)	BASAL	8	220	37	9	211	39	0.658 <sup>a</sup>
	7	16	228	38	17	245	33	0.187 <sup>a</sup>
	30	11	240	48	16	207	32	0.042 <sup>a</sup>
	60	9	228	49	7	188	23	0.152 <sup>b</sup>
VTI Fluxo aórtico (m)	BASAL	8	0.054	0.018	9	0.060	0.010	0.431 <sup>a</sup>
	7	16	0.042	0.009	17	0.038	0.010	0.176 <sup>a</sup>
	30	11	0.052	0.010	16	0.049	0.011	0.548 <sup>a</sup>
	60	9	0.056	0.007	7	0.048	0.009	0.058 <sup>a</sup>
Débito cardíaco (l/m)	BASAL	8	0.868	0.440	9	1.166	0.480	0.204 <sup>a</sup>
	7	16	0.631	0.200	17	0.938	0.252	0.001 <sup>a</sup>
	30	11	0.838	0.230	16	1.082	0.334	0.045 <sup>a</sup>
	60	9	0.912	0.163	7	0.845	0.233	0.509 <sup>a</sup>
Onda E Mitral (m/s)	BASAL	8	0.794	0.142	9	0.671	0.076	0.039 <sup>a</sup>
	7	16	0.732	0.148	17	0.700	0.080	0.439 <sup>a</sup>
	30	11	0.703	0.082	16	0.659	0.134	0.338 <sup>a</sup>
	60	9	0.674	0.080	7	0.771	0.134	0.092 <sup>a</sup>
Onda A Mitral (m/s)	BASAL	8	0.356	0.215	9	0.298	0.106	0.478 <sup>a</sup>
	7	16	0.263	0.148	17	0.214	0.071	0.589 <sup>b</sup>
	30	11	0.402	0.095	16	0.292	0.108	0.012 <sup>a</sup>
	60	9	0.402	0.067	7	0.250	0.081	0.001 <sup>a</sup>
E/A	BASAL	8	3.414	2.642	9	2.624	1.322	0.700 <sup>b</sup>
	7	16	4.033	2.603	17	3.672	1.439	0.801 <sup>b</sup>
	30	11	1.840	0.472	16	2.835	1.941	0.217 <sup>b</sup>
	60	9	1.712	0.286	7	3.465	1.581	0.005 <sup>b</sup>
Tempo de Desaceleração Onda E (ms)	BASAL	8	0.053	0.011	9	0.051	0.012	0.790 <sup>a</sup>
	7	16	0.047	0.012	17	0.043	0.008	0.206 <sup>a</sup>
	30	11	0.054	0.006	16	0.055	0.012	0.980 <sup>b</sup>
	60	9	0.059	0.007	7	0.053	0.013	0.276 <sup>a</sup>

– Teste t de *Student* para amostras independentes, p < 0,05– Teste não paramétrico de *Mann-Whitney*, p < 0,05

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)