

## Infarto do Miocárdio Experimental em Ratos: Análise do Modelo

*Experimental Myocardium Infarction in Rats: Analysis of the Model*

Leonardo A. M. Zornoff, Sergio A. R. Paiva, Marcos F. Minicucci, Joel Spadaro

Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, SP - Brasil

### Resumo

Uma das estratégias mais utilizadas para o estudo das alterações fisiopatológicas decorrentes da oclusão coronariana é o uso do modelo do infarto experimental no rato. Entre outros fatores, esse fato é decorrência da similaridade com as alterações fisiopatológicas que ocorrem após o infarto, em humanos. Devemos considerar, entretanto, que esse modelo possui características que podem dificultar tanto o uso como a interpretação de eventuais resultados. Assim, essa revisão tem como objetivo discutir as principais características do modelo do infarto experimental no rato, abordando a técnica da oclusão coronariana, as consequências e os métodos de avaliação morfológica e funcional do infarto e suas implicações clínicas.

### Introdução

O infarto agudo do miocárdio (IAM) é definido como foco de necrose resultante de baixa perfusão tecidual, com sinais e sintomas consequentes da morte celular cardíaca.

Estima-se que, em todo o mundo, esta síndrome possa ocorrer em proporções epidêmicas. Poucas patologias tiveram a sua evolução alterada de maneira tão radical como o IAM, com redução acentuada da mortalidade, em consequência das mudanças ocorridas no tratamento nos últimos 30 anos<sup>1,2</sup>. A mudança no tratamento foi o resultado dos avanços obtidos no estudo da patogênese do IAM e de suas complicações. Este fato ressalta a importância de melhor entendimento sobre os mecanismos fisiopatológicos das síndromes coronarianas agudas.

Um dos modelos mais utilizados para o estudo das alterações fisiopatológicas decorrentes da oclusão coronariana é o modelo do infarto experimental no rato. No entanto, o modelo apresenta diversas características peculiares que podem dificultar seu manuseio. Assim, o objetivo dessa revisão é discutir os principais aspectos metodológicos relacionados ao modelo de infarto experimental, no modelo do rato.

### Palavras-chave

Infarto do miocárdio, animais de laboratório, ratos, oclusão coronariana.

**Correspondência:** Leonardo Antônio Mamede Zornoff •

Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Clínica Médica, Rubião Jr, 18.618-000, Botucatu, SP - Brasil  
E-mail: lzornoff@fmb.unesp.br, lzornoff@cardiol.br  
Artigo recebido em 18/04/08; revisado recebido 29/05/08; aceito em 29/05/08.

### Desenvolvimento do método

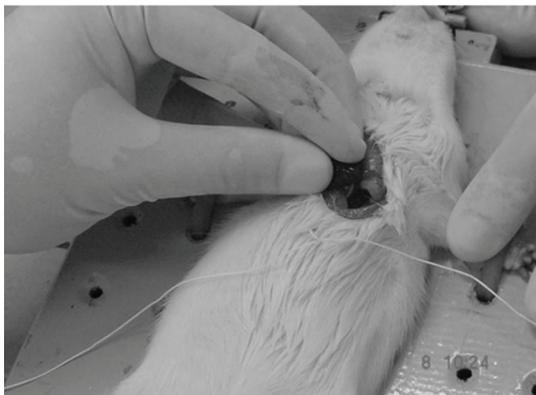
O modelo de IAM experimental no rato pela oclusão da coronária esquerda foi descrito inicialmente por Heimburger em 1946<sup>3</sup>. Com o passar dos anos, a técnica foi modificada progressivamente por Johns e Olson<sup>4</sup>, Kaufman e cols.<sup>5</sup> e Seyle e cols.<sup>6</sup>. No início da década de 1980, o método foi introduzido no Brasil na Faculdade de Medicina de Botucatu<sup>7</sup>, disseminando-se por outros serviços. Resumidamente, após anestesia é realizada toracotomia esquerda, entre o 4º e o 5º espaços intercostais. O coração é exteriorizado por compressão lateral do tórax e a artéria coronária esquerda ligada com fio de sutura 5-0 a, aproximadamente, 2 mm da origem, entre a borda do átrio esquerdo e o sulco da artéria pulmonar (figura 1). A seguir, o coração é rapidamente recolocado na cavidade torácica, os pulmões expandidos com ventilação positiva com oxigênio a 100% e o tórax fechado<sup>3-6</sup>. O método descrito acima possui várias vantagens. Em primeiro lugar, os animais podem ser criados especificamente para os protocolos e com custo mais baixo que animais maiores. Em segundo lugar, a cirurgia é extremamente rápida, com duração variando de 2 a 5 minutos. Outro aspecto é que devido às características do metabolismo, as etapas envolvidas na evolução do infarto como, por exemplo, necrose, cicatrização e remodelação ocorrem rapidamente, o que diminui o tempo de observação dos estudos. Finalmente, as alterações morfológicas e funcionais decorrentes do infarto se assemelham àquelas encontradas em humanos<sup>8,9</sup>.

### Animais e cirurgia

As cepas mais frequentemente utilizadas são Wistar e Sprague-Dawley, dependendo do serviço. Usualmente, utilizam-se animais pesando entre 200 e 250 gramas. Nessa faixa de peso, o rato é considerado adulto jovem, situa-se numa fase evolutiva caracterizada por crescimento lento e apresenta mortalidade cirúrgica menor que animais mais velhos. Recomenda-se também trabalhar com animais do mesmo sexo, pelo fato de que essa variável pode ser importante fator de regulação das adaptações cardíacas, em resposta a diversos estímulos<sup>10,11</sup>.

Em relação à anestesia, diversos agentes têm sido utilizados. Dentre eles, destacam-se os inalatórios, como o éter e o isoflurano, pois esses fármacos são relativamente baratos e apresentam a vantagem de terem curta duração de ação, além de permitirem a variação da intensidade da anestesia durante a cirurgia<sup>10</sup>.

Barbitúricos ou a associação de cloridrato de cetamina (50 mg/kg) e cloridrato de xilidino (1mg/kg) também são frequentemente utilizados por via intraperitoneal ou



**Fig. 1** - Infarto experimental. Exteriorização do coração para sutura coronária a 2 mm da origem, entre a borda do átrio esquerdo e o sulco da artéria pulmonar.

intramuscular. Esses agentes são de rápida ação e podem produzir plano anestésico em 5 minutos. É importante lembrar que os agentes com curta meia vida são preferíveis aos de longa ação<sup>10</sup>.

Durante o procedimento, recomenda-se que os animais sejam ventilados artificialmente, com suplementação de oxigênio. Para isso, os animais podem ser ventilados por compressão nasal, com cateter, ou serem submetidos à ventilação mecânica após entubação orotraqueal com cateter número 16<sup>10</sup>.

Após a cirurgia, os analgésicos mais utilizados são morfina, meperidina, dipirona ou paracetamol. Outro aspecto é que as condições ambientais devem ser mantidas constantes, pois variações de temperatura, por exemplo, podem aumentar a mortalidade após o infarto.

## Mortalidade

A mortalidade verificada nas primeiras 24 horas após a cirurgia situa-se comumente entre 40 e 60%. Entre as causas de morte nesse período destacam-se fatores relacionados ao procedimento cirúrgico, como pneumotórax e depressão respiratória e fatores associados à falência da bomba cardíaca, como o edema agudo de pulmão<sup>10,12</sup>. A principal causa de óbito nesse modelo, entretanto, é a alta prevalência de arritmias malignas, como a taquicardia ventricular sustentada e a fibrilação ventricular. Opitz e cols. encontraram mortalidade de 65% nas 48 horas após o infarto. Por meio de monitorização contínua, os autores mostraram que 96% dos animais submetidos ao IAM apresentaram centenas de episódios de taquicardia ventricular e ao menos 20 episódios de fibrilação ventricular. Adicionalmente, foram evidenciados 2 períodos distintos de arritmia: o primeiro período incluiu os primeiros 30 minutos após a oclusão coronariana e o segundo, responsável por 65% dos óbitos, incluiu o período entre 1,5 e 9 horas após o infarto<sup>13</sup>.

Em relação ao período crônico pós-IAM, a mortalidade encontrada nesse modelo é extremamente variável, sendo

que o principal determinante desse evento é o tamanho do infarto. Nesse sentido, Pfeffer e cols.<sup>14</sup>, acompanhando animais infartados por período de um ano, verificaram que para infartos pequenos (5 a 19,9% do ventrículo esquerdo), moderados (20 a 39,9%) e grandes ( $\geq 40\%$ ), as taxas de mortalidade ficaram ao redor de 50%, 75% e 85%, respectivamente<sup>14</sup>.

## Aspectos relacionados ao tamanho do infarto

Um dos aspectos mais relevantes desse modelo relaciona-se ao tamanho do infarto. Aceita-se que esse parâmetro resultante da oclusão coronariana, em sua porção proximal, não é uniforme, variando de 4% a 65%<sup>12</sup>. Esse fato é consequência da incapacidade de se ocluir a coronária exatamente no mesmo ponto, em todos os animais e de eventuais variações anatômicas entre eles. Assim, esse modelo não é adequado para a verificação de efeito redutor de tamanho do infarto por meio de diferentes intervenções, já que eventuais diferenças no tamanho do infarto podem ser inerentes à variabilidade do método. Em consequência, recomenda-se primeiro a análise da área de risco comprometida pela ligação da artéria coronária em determinado ponto, por meio da injeção de corantes. Posteriormente, partindo-se da área de risco, verifica-se o tamanho da área infartada final<sup>15,16</sup>.

Outro fator a ser considerado é o local de oclusão da artéria coronária. Ocorrendo oclusão muito próxima à origem, há o comprometimento da artéria septal e o tamanho do infarto pode ser maior que 65%. Nesse caso, entretanto, a mortalidade dos animais é de 100%<sup>12,14</sup>.

Outra característica relevante é que, nesse modelo de IAM experimental, a porcentagem do infarto no ápice é maior que na base do ventrículo esquerdo. Por esse motivo, o método mais utilizado para a determinação do tamanho do infarto é o que utiliza vários cortes transversais. O tamanho do infarto é determinado pela média de todos os cortes. Diferentes autores, no entanto, observaram que o corte transversal medial do ventrículo esquerdo, entre 5 e 6 mm a partir do ápice, reflete o tamanho do infarto de todo o ventrículo esquerdo<sup>17,18</sup>. Assim, a utilização apenas dessa região simplificaria a determinação do tamanho do infarto.

Em relação aos métodos utilizados para a determinação do tamanho do infarto, essa variável vem sendo avaliada, preferencialmente, por 4 diferentes métodos: 1) determinação da área infartada em relação à área do ventrículo esquerdo, determinada por histologia ou por planimetria; 2) histologia com a determinação do perímetro interno da região infartada em relação ao perímetro total da cavidade; 3) histologia com a determinação das circunferências epicárdicas e endocárdicas dos segmentos infartados e não infartados e 4) ecocardiograma com a determinação do perímetro interno da região infartada em relação ao perímetro total da cavidade.

O método mais recomendado para a determinação do tamanho do infarto é a determinação das circunferências epicárdicas e endocárdicas dos segmentos infartados e não infartados (Figura 2)<sup>12,14,19</sup>. Limitação potencial ao emprego de

diferentes técnicas é que, como já dito, o tamanho do infarto pode variar dependendo do método utilizado.

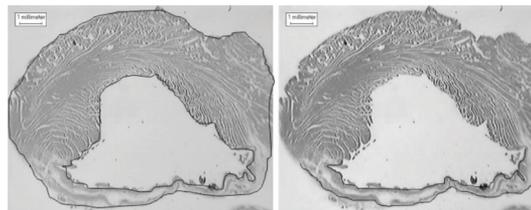
Em relação à determinação do tamanho do infarto pela área, devemos considerar que, após o infarto ocorrer alterações dinâmicas tanto no segmento infartado como na região não infartada. Na região infartada, o tecido necrótico é substituído por tecido fibroso de cicatrização. Nas fases mais tardias do processo cicatrização, ocorre contração da área fibrótica<sup>8</sup>. Por outro lado, na área não infartada do ventrículo esquerdo ocorrem diferentes graus de hipertrofia cardíaca, como adaptação à perda dos miócitos. Por causa dessas alterações, a determinação do tamanho do infarto por volume ou área pode resultar em erro, já que a reabsorção e retração da área infartada, somadas à hipertrofia da área não infartada, podem resultar em subestimação do tamanho do infarto em relação à área infartada original<sup>12,14,20</sup>.

Outro método utilizado para a determinação do tamanho do infarto é a medida do perímetro interno do segmento infartado, em relação ao perímetro total da cavidade ventricular. Essa análise pode ser feita por dois métodos: ecocardiograma e histologia. No entanto, a exemplo da estimativa por área, esses métodos podem apresentar importantes limitações. Simultaneamente à necrose das miofibrilas, há desintegração do colágeno interfibrilar pela ativação de enzimas proteolíticas. Esse fato ocasiona perda do tecido de sustentação, o que torna a região mais distensível e, conseqüentemente, mais susceptível às deformações. Assim, pode ocorrer deslizamento de áreas musculares necróticas, com realinhamento dos miócitos na parede infartada. Como resultado, há afilamento da região e dilatação do segmento infartado. Essa dilatação aguda, caracterizada por adelgaçamento e distensão da região infartada é denominada expansão do infarto<sup>21-23</sup>. Portanto, em decorrência da expansão, a determinação do tamanho do infarto pelos perímetros internos pode superestimar o tamanho do IAM<sup>20</sup>.

### Características morfológicas

Em relação às características anatômicas do coração do rato, a artéria coronária esquerda origina-se entre a borda do átrio esquerdo e o sulco da artéria pulmonar. Adicionalmente, verificou-se que a artéria coronária esquerda em sua porção proximal, é usualmente intramiocárdica, retornando à superfície epicárdica a aproximadamente 3 a 4 mm de sua origem<sup>4</sup>. O rato não possui artéria circunflexa verdadeira<sup>6</sup>. A porção proximal da artéria coronária esquerda, praticamente no óstio, dá origem ao ramo septal e, mais abaixo, ao ramo correspondente à circunflexa<sup>17</sup>. Essa característica anatômica assegura que o ramo septal tenha origem acima do local onde é realizada a oclusão coronariana. Assim, este modelo caracteriza-se por apresentar infarto da parede livre do ventrículo esquerdo, sem comprometimento do septo interventricular. Conseqüentemente, essa região é usada como controle para estudos morfológicos e bioquímicos<sup>17</sup>.

Outra característica anatômica desse modelo é que o rato tem escassa circulação colateral, a exemplo do humano. A oclusão coronária ocasiona, dessa forma, infartos invariavelmente transmuralis, tornando os infartos subendocárdicos evento raro, ao redor de 3%<sup>24</sup>.



**Fig. 2** - Avaliação do tamanho do infarto por meio da determinação das circunferências epicárdicas e endocárdicas dos segmentos infartados (direita) em relação às circunferências epicárdicas e endocárdicas totais do ventrículo esquerdo (esquerda).

Outro aspecto pertinente desse modelo relaciona-se ao comprometimento do músculo papilar. Ao contrário do modelo do cão, em que a oclusão coronariana leva à necrose do músculo papilar em 85% dos casos, o modelo de infarto no rato caracteriza-se por preservação do músculo papilar posterior. Análise histológica mostrou que, no rato, a oclusão coronariana não resultou em comprometimento, ou leva a comprometimento mínimo, desse músculo. A explicação para esse fenômeno é que a irrigação do músculo papilar posterior é feita pelo ramo septal da artéria coronária esquerda que, como discutido acima, não é comprometido pela oclusão coronariana<sup>17</sup>.

Em relação às características da cicatrização após a oclusão coronariana, o modelo do rato também mostra peculiaridades<sup>25-31</sup>. Ativação de metaloproteases (MMP), enzimas proteolíticas responsáveis pela degradação do colágeno, foi identificada 1 hora após a oclusão coronariana<sup>28</sup>. Inicialmente, a MMP-1 degrada o colágeno fibrilar e posteriormente, as MMP-2, MMP-3 e MMP-9 degradam esses fragmentos<sup>26</sup>. Estudo prévio sugere que, 3 horas após a oclusão coronariana, cerca de 50% do colágeno já tenha sido degradado<sup>28</sup>. Essa atividade proteolítica cessa após uma semana do infarto<sup>27</sup>. Concomitantemente à atividade proteolítica, outras alterações foram identificadas. Com 24 horas, a necrose muscular torna-se evidente, acompanhada inicialmente por infiltração neutrofílica e, posteriormente, por infiltrado linfocítico e monocítico<sup>30</sup>. Após 3 a 4 dias da oclusão coronariana, inicia-se o acúmulo de células semelhantes aos fibroblastos, mas com actina em sua composição, os miofibroblastos. Aceita-se que os miofibroblastos sejam fibroblastos modificados pelo TGF- $\beta$  secretado pelos monócitos e responsáveis pela síntese de colágeno I e III, que começa a acumular-se na região periférica do infarto no terceiro dia e torna-se bem organizado 14 dias após o IAM. O processo de cicatrização estaria completo após 21 dias da oclusão coronariana<sup>25-31</sup>.

Outro aspecto que deve ser considerado é que, em animais com grandes infartos, as áreas não infartadas do ventrículo esquerdo e do ventrículo direito exibem aumento da expressão de RNAm para pré-colágeno tipo I e III, iniciando-se entre os dias 4 e 7 após o IAM podendo resultar em acúmulo de colágeno progressivo. Dessa forma, grandes infartos frequentemente acompanham-se de diferentes graus de fibrose nas áreas não infartadas<sup>26</sup>.

Uma das principais características do infarto do miocárdio liga-se ao fato de que a perda de tecido contrátil desencadeia processo adaptativo de crescimento celular do tecido não infartado<sup>32-37</sup>. No modelo do rato, a hipertrofia do ventrículo esquerdo se caracteriza por ser de padrão excêntrico, é evento precoce e pode ser detectada no terceiro dia após a oclusão coronariana. Após três a quatro semanas, o grau de hipertrofia aumenta entre 30% e 60%. No ventrículo direito, também pode ocorrer hipertrofia, caracteristicamente de padrão concêntrico e correlacionada a elevações da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e da pressão sistólica ventricular direita<sup>12</sup>. No entanto, de forma semelhante ao que ocorre no ventrículo infartado, a hipertrofia do ventrículo direito está presente no terceiro dia e atinge porcentual de 30%, ao final de um mês<sup>38,39</sup>.

Finalmente, a exemplo do que ocorre na região infartada, a região não infartada, principalmente a que separa o tecido infartado do tecido não comprometido, também pode ser alvo da ativação das MMP. Como consequência, feixes de miócitos viáveis podem sofrer processo de deslizamento e realinhamento muscular (*side-to-side slippage*)<sup>40</sup>.

Assim, conseqüentemente ao processo de expansão, de hipertrofia ventricular (de característica excêntrica) e do deslizamento celular na região limítrofe com o infarto, a cavidade infartada pode aumentar de diâmetro e perder sua geometria elíptica normal, assumindo configuração esférica. Essas mudanças no tamanho, massa e geometria ventricular caracterizam, clinicamente, o processo de remodelação cardíaca após o infarto<sup>41-47</sup>.

## Características funcionais

As conseqüências hemodinâmicas decorrentes da oclusão coronariana no rato já estão bem documentadas. Em diferentes estudos, verificou-se que o infarto ocasiona queda de diversas variáveis funcionais como: volume sistólico, débito cardíaco, pressão sistólica do ventrículo esquerdo, primeira derivada positiva de pressão e derivada negativa de pressão. Paralelamente, ocorre aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e da constante de tempo de declínio da pressão isovolumétrica. O infarto se acompanha, portanto, por disfunção tanto sistólica como diastólica, que já são identificadas 3 horas após a oclusão coronariana<sup>12,48-51</sup>.

Em relação aos mecanismos envolvidos na disfunção ventricular, existem evidências de que até as primeiras três semanas após grandes infartos, a função do músculo não infartado é normal, apesar da função da câmara estar deprimida<sup>37</sup>. Por outro lado, com seis semanas, a função muscular está deprimida<sup>52</sup>. Assim, essas evidências sugerem que, inicialmente, a disfunção ventricular é conseqüência da perda de tecido contrátil, secundária ao infarto. Cronicamente, entretanto, o músculo remanescente fica disfuncional, provavelmente em decorrência do processo de remodelação pós-infarto.

Uma das principais características desse modelo é que as alterações funcionais guardam estreita relação com o tamanho do infarto. Assim, ratos com infartos menores que 30% não apresentaram anormalidades hemodinâmicas. Animais com

infartos moderados (31-46%) tiveram valores hemodinâmicos basais normais, mas reduzida capacidade de gerar pressão. Por outro lado, ratos com infartos grandes (>46%) apresentaram insuficiência cardíaca, com elevadas pressões de enchimento e redução do débito cardíaco<sup>12</sup>. Portanto, esse modelo propicia o estudo de diferentes graus de disfunção ventricular.

Finalmente, o modelo de infarto experimental no rato também permite a avaliação da função ventricular direita. Assim, em estudo prévio, no qual utilizou-se preparação de coração isolado, perfundido por solução nutriente, identificou-se diminuição da pressão sistólica, que se correlacionava, de forma linear, ao aumento da massa ventricular direita<sup>53</sup>.

## Avaliação morfológica, funcional e clínica de insuficiência cardíaca

Para avaliação de hipertrofia, em diferentes modelos de agressão cardíaca, comumente se utiliza a relação entre o peso do ventrículo esquerdo ajustado pelo peso corporal do animal ou pela tíbia. No modelo do infarto, no entanto, a complexa interação de eventos tais como a reabsorção do tecido necrótico e a quantidade de colágeno da cicatriz pode interferir com o peso do ventrículo infartado de modo a não refletir real crescimento celular. Desse modo, a utilização do diâmetro transversal do miócito é preferível para a avaliação do grau de hipertrofia do ventrículo esquerdo, nesse modelo<sup>54</sup>. Por outro lado, para a determinação da hipertrofia do ventrículo direito, relações com o peso corporal podem ser usadas<sup>55</sup>.

Para a avaliação da quantidade de colágeno do tecido não infartado, os métodos mais usualmente utilizados são: determinação da hidroxiprolina<sup>56</sup>, fração de colágeno intersticial<sup>57</sup> e detecção de colágeno I e III<sup>26</sup>, por meio da análise do RNA ou de anticorpos anti colágeno I e III. Um dado importante é que apesar de ser método indireto, verificou-se estreita correlação entre o método bioquímico e a quantidade de colágeno analisada por morfometria<sup>58,59</sup>.

Para avaliação funcional, diversos métodos estão disponíveis: análise pelo músculo papilar<sup>60</sup>, coração isolado<sup>61,62</sup> e avaliação hemodinâmica invasiva<sup>12,63</sup>. Nos últimos anos, porém, o ecocardiograma vem ganhando espaço na avaliação morfológica e funcional de ratos infartados. Existem inúmeras variáveis funcionais que podem ser utilizadas, mas as mais frequentes são: fração de variação de área, fração de encurtamento, débito cardíaco, escores de movimentação da parede infartada, fluxo transmitral e índice de performance cardíaca<sup>51,64-67</sup>.

Existem diversas variáveis clínicas que podem ser utilizadas para o diagnóstico de insuficiência cardíaca nesse modelo, dentre as quais destaca-se: aparência geral, lentidão de movimentos, alterações na pelagem, retardo de crescimento, peso corporal e dispnéia. Essas variáveis, entretanto, podem ser pouco sensíveis para o diagnóstico de congestão ou de baixo débito cardíaco<sup>12</sup>. Os trabalhos pioneiros para a detecção clínica dos sinais de insuficiência cardíaca em ratos foram realizados por Bing e cols., que estudaram ratos espontaneamente hipertensos com disfunção cardíaca<sup>68-70</sup>. Os dados sobre a incidência de insuficiência cardíaca pós-infarto e a possibilidade de seu reconhecimento clínico em ratos, no

entanto, são escassos. Recentemente, utilizando-se o modelo de ratos com infartos moderados e grandes, verificou-se que a prevalência de sinais clínicos e anátomo-patológicos de insuficiência cardíaca foi: taquipnéia (46%), congestão hepática (21%), trombo em átrio esquerdo (21%), ascite (25%), derrame pleuro-pericárdico (71%) e presença de hipertrofia do ventrículo direito (100%)<sup>71</sup>.

### Implicações

A primeira implicação desse modelo relaciona-se ao fato de que, por resultar frequentemente em grandes infartos transmuralis, localizados na parede anterior, o modelo de infarto no rato é ideal para o estudo da fisiopatologia da remodelação pós-infarto, já que essas variáveis são as grandes determinantes da presença e intensidade do processo de remodelação<sup>41-47</sup>.

Outra implicação é a similaridade com as alterações fisiopatológicas que ocorrem após o infarto, em humanos<sup>52</sup>. Por essa razão, esse modelo é ideal para o estudo de intervenções terapêuticas para minimizar as alterações morfológicas e funcionais que podem ocorrer após o infarto. Assim, muitas das intervenções utilizadas em pacientes com infarto foram inicialmente analisadas no modelo do rato

como, por exemplo: inibidores da enzima conversora da angiotensina<sup>14,41</sup>, antagonistas dos receptores da angiotensina II<sup>72</sup>, antagonistas da aldosterona<sup>73</sup> e beta-bloqueadores<sup>74</sup>.

Pelo exposto, o modelo do infarto experimental em ratos tem sido muito utilizado para o estudo das repercussões que ocorrem após a oclusão coronariana. Pelas particularidades inerentes ao animal, acreditamos que a discussão dos principais aspectos desse modelo seja extremamente útil para aqueles que se dedicam ao estudo do infarto agudo do miocárdio.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação Acadêmica

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

### Referências

1. Braunwald E. Evolution of the management of acute myocardial infarction: a 20<sup>th</sup> century saga. *Lancet*. 1998; 352: 1771-4.
2. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2008; 117: 296-329.
3. Heimburger RF. Injection into pericardial sac and ligation of coronary artery of the rat. *Arch Surg*. 1946; 52: 677-89.
4. Johns TNP, Olson BJ. Experimental myocardial infarction: I. Method of coronary occlusion in small animals. *Ann Surg*. 1954; 140: 675-82.
5. Kaufman N, Gavan TL, Hill RW. Experimental myocardial infarction in the rat. *Arch Pathol Lab Med*. 1959; 67: 482-8.
6. Selye H, Bajusz E, Grassos S, Mendell P. Simple techniques for the surgery occlusion of coronary vessels in the rat. *Angiology*. 1960; 11: 398-407.
7. Spadaro J, Hashimoto LM, Franco RSS, Bregagnollo EA, Tucci PJF. Efeitos da administração prévia de amiodarona na incidência precoce de fibrilação ventricular durante isquemia miocárdica experimental. *Arq Bras Cardiol*. 1984; 42: 25-9.
8. Fishbein MC, Maclean D, Maroko PR. Experimental myocardial infarction in the rat. *Am J Pathol*. 1978; 90: 57-70.
9. Klocke R, Tian W, Kuhlmann MT, Nikol S. Surgical animal models of heart failure related to coronary heart disease. *Cardiovasc Res*. 2007; 74: 29-38.
10. Litwin SE. The rat model of postinfarction heart failure. *Heart Fail*. 1995; 11: 182-95.
11. Jain M, Liao R, Podesser BK, Ngoy S, Apstein CS, Eberli FR. Influence of gender on the response to hemodynamic overload after myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002; 283: H2544-50.
12. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Fishbein MC, Fletcher PJ, Spadaro J, Kloner RA, et al. Myocardial infarct size and ventricular function in rats. *Circ Res*. 1979; 44: 503-12.
13. Opitz CF, Mitchell GF, Pfeffer MA, Pfeffer JM. Arrhythmias and death after coronary artery occlusion in the rat: continuous telemetric ECG monitoring in conscious, untethered rats. *Circulation*. 1995; 92: 253-61.
14. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Steimberg BS, Finn P. Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation*. 1985; 72: 406-12.
15. Li Y, Kloner RA. Is there a gender difference in infarct size and arrhythmias following experimental coronary occlusion and reperfusion? *J Thromb Thrombolysis*. 1995; 2: 221-5.
16. Moens AL, Champion HC, Claeys MJ, Tavazzi B, Kaminski P, Wolin M, et al. High-dose folic acid pretreatment blunts cardiac dysfunction during ischemia coupled to maintenance of high-energy phosphates and reduces postreperfusion injury. *Circulation*. 2008; 117: 1810-9.
17. Spadaro J, Fishbein MC, Hare C, Pfeffer MA, Maroko PR. Characterization of myocardial infarcts in the rat. *Arch Pathol Lab Med*. 1980; 104: 179-83.
18. Oh B-H, Ono S, Rockman HR, Ross J Jr. Myocardial hypertrophy in the ischemic zone induced by exercise in rats after coronary reperfusion. *Circulation*. 1993; 87: 598-607.
19. Maclean D, Fishbein MC, Maroko PR, Braunwald E. Hyaluronidase-induced reduction in myocardial infarction size. *Science*. 1976; 194: 199-200.
20. Minicucci MF, Azevedo OS, Duarte DR, Matsubara BB, Matsubara AO, Campana AO, et al. Comparison of different methods to measure experimental chronic infarction size in the rat model. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 89: 83-7.
21. Hockman JS, Bulkley BH. Expansion of acute myocardial infarction: an experimental study. *Circulation*. 1982; 65: 1446-50.
22. Matsubara BB, Zornoff LAM. Matriz colágena intersticial e sua relação com a expansão miocárdica no infarto agudo. *Arq Bras Cardiol*. 1995; 64: 559-63.
23. Hutchins GM, Bulkley BH. Infarction expansion vs extension: two different complications of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1978; 73: 843-9.
24. Cooper CJ, Pfeffer JM, Finn PV, Pfeffer MA. Characteristics of a model of myocardial infarction produced by coronary artery ligation in the rat.

- Cardiovasc Pathol. 1995; 4: 189-94.
25. Ertl G, Frantz S. Healing after myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2005; 66: 22-32.
26. Sun Y, Weber KT. Infarct scar: a dynamic process. *Cardiovasc Res.* 2000; 46: 250-6.
27. Sun Y, Kiani MF, Postlethwaite AE, Weber KT. Infarct scar as living tissue. *Bas Res Cardiol.* 2002; 97: 343-7.
28. Holmes JW, Borg TK, Cowel JW. Structure and mechanics of healing myocardial infarction. *Ann Rev Biomed Eng.* 2005; 7: 223-53.
29. Whittaker P. Unravelling the mysteries of collagen and cicatriz after myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 1995; 29: 758-62.
30. Fishbein MC, Maclean D, Maroko PR. The histopathologic evolution of myocardial infarction. *Chest.* 1978; 73: 843-9.
31. Jugdutt BI. Ventricular remodeling after infarction and the extracellular collagen matrix: when is enough enough? *Circulation.* 2003; 108: 1395-403.
32. Olivetti G, Capasso JM, Meggs LG, Sonnenblich EH, Anversa P. Cellular basis of chronic ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. *Circ Res.* 1991; 68: 856-69.
33. Rubin SA, Fishbein MC, Swan HJC. Compensatory hypertrophy in the heart after myocardial infarction in the rat. *J Am Coll Cardiol.* 1983; 6: 1435-41.
34. Capasso JM, Li Peng, Zhang X, Anversa P. Heterogeneity of ventricular remodeling after acute myocardial infarction in rats. *Am J Physiol.* 1992; 262: H486-95.
35. Anversa P, Loud AV, Levicky V, Guideri G. Left ventricular failure induced by myocardial infarction. I. Myocyte hypertrophy. *Am J Physiol.* 1985; 248: H876-82.
36. Anversa P, Olivetti G, Capasso JM. Cellular basis of ventricular remodeling after myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1991; 68: D7-16.
37. Bing OH, Brooks WW, Conrad CH, Weinstein KB, Spadaro J, Radvany P. Myocardial mechanics of infarcted and hypertrophied non-infarcted myocardium following experimental coronary artery occlusion. *International Erwin Riesch Symposium.* Tuebingen, Germany. Stein-Kopf Darmstadt, 1983. p. 235-44.
38. Spadaro J, Cicogna AC, Tucci PJF, Cury PR, Montenegro MR. Morphometric evaluation of the time course of right ventricular hypertrophy after left coronary artery ligation in rats. *Braz J Med Biol Res.* 1989; 22: 517-22.
39. Anversa P, Sonnenblich EH. Ischemic cardiomyopathy: pathophysiological mechanisms. *Prog Cardiovasc Dis.* 1990; 33: 49-70.
40. Olivetti G, Capasso JM, Sonnenblich EH, Anversa P. Side-to-side slippage of myocytes participates in ventricular wall remodeling acutely after myocardial infarction in rats. *Circ Res.* 1990; 67: 23-34.
41. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res.* 1985; 57: 84-95.
42. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation.* 1990; 81: 1161-72.
43. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 569-82.
44. Zornoff LAM, Spadaro J. Remodelação ventricular após infarto agudo do miocárdio: conceitos, fisiopatologia e abordagem terapêutica. *Arq Bras Cardiol.* 1997; 68: 453-60.
45. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev.* 1999; 79: 215-62.
46. Udelson JE, Patten RD, Konstam MA. New concepts in post-infarction ventricular remodeling. *Rev Cardiovasc Med.* 2003; 4 (Suppl 3): S3-12.
47. Tiyyagura SR, Pinney S. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: past, present, and future. *Mt Sinai J Med.* 2006; 73: 840-51.
48. Fletcher PJ, Pfeffer JA, Pfeffer MA, Braunwald E. Left ventricular diastolic pressure-volume relations in rats with healed myocardial infarction: effects on systolic function. *Circ Res.* 1981; 49: 618-26.
49. Raya TE, Gay RG, Lancaster L, Aguirre M, Moffett C, Goldman S. Serial changes in left ventricular relaxation and chamber stiffness after large myocardial infarction in rats. *Circulation.* 1988; 77: 1424-31.
50. Litwin SE, Raya TE, Anderson PG, Litwin CM, Bressler R, Goldman S. Induction of myocardial hypertrophy after coronary ligation in rats decreases ventricular dilation and improves systolic function. *Circulation.* 1991; 84: 1819-27.
51. 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: 345-54.
52. Goldman S, Raya TE. Rat infarct model of myocardial infarction and heart failure. *J Card Fail.* 1995; 1: 169-77.
53. Stefanon I, Martins MA, Vassallo DV, Mill JG. Analysis of right and left ventricular performance of the rat heart with chronic myocardial infarction. *Braz J Med Biol Res.* 1994; 27: 2667-79.
54. Zornoff LAM, Matsubara BB, Matsubara LS, Minicucci MF, Azevedo PS, Campana AO, et al. Cigarette smoke exposure intensifies ventricular remodeling process following myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 86: 276-82.
55. Zornoff LAM, Matsubara BB, Matsubara LS, Paiva SAR, Spadaro J. Early rather than delayed administration of lisinopril protects the heart after myocardial infarction in rats. *Basic Res Cardiol.* 2000; 95: 208-14.
56. Mill JG, Milanez MC, Busatto VC, Moraes AC, Gomes MG. **Ativação da enzima conversora da angiotensina no coração após infarto do miocárdio e suas repercussões no remodelamento ventricular.** *Arq Bras Cardiol.* 1997; 69: 101-10.
57. Zornoff LAM, Duarte DR, Minicucci MF, Azevedo PS, Matsubara BB, Matsubara LS, et al. **Effects of beta-carotene and smoking on heart remodeling after myocardial infarction.** *Arq Bras Cardiol.* 2007; 89: 135-41.
58. Nicoletti A, Heudes D, Hinglais N, Appay MD, Philippe M, Sassy-Prigent C, et al. Left ventricular fibrosis in renovascular hypertensive rats: effect of losartan and spironolactone. *Hypertension.* 1995; 26: 101-11.
59. Weber KT, Janicki JS, Shroff SG, Pick R, Chen RM, Bashey RI. Collagen remodeling of the pressure-overload, hypertrophied nonhuman primate myocardium. *Circ Res.* 1988; 62: 757-65.
60. Mill JG, Zornoff LAM, Okoshi MP, Okoshi K, Padovani CR, Sugizaki MM, et al. The early administration of growth hormone results in deleterious effects on ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 84: 115-21.
61. Zornoff LA, Paiva SA, Matsubara BB, Matsubara LS, Spadaro J. Combination therapy with angiotensin converting enzyme inhibition and AT1 receptor inhibitor on ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2000; 5: 203-9.
62. Paiva SAR, Matsubara LS, Matsubara BB, Minicucci MF, Azevedo PS, Campana AO. **Retinoic acid supplementation attenuates ventricular remodeling after myocardial infarction in rats.** *J Nutr.* 2005; 135: 2326-8.
63. deFelice A, Frering R, Horan P. Time course of hemodynamic changes in rats with healed severe myocardial infarction. *Am J Physiol.* 1989; 257: H289-96.
64. Solomon SD, Greaves SC, Ryan M, Finn P, Pfeffer MA, Pfeffer JM. Temporal dissociation of left ventricular function and remodeling following experimental myocardial infarction in rats. *J Card Fail.* 1999; 5: 213-23.
65. 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: H2049-53.
66. Staastad I, Sejersted OM, Illebekk A, Bjornerheim R. Echocardiographic criteria for detecting of postinfarction congestive heart failure in rats. *J Appl Physiol.* 2000; 89: 1445-54.
67. Saraiva RM, Kanashiro-Takeuchi RM, Antonio EL, Campos O, Tucci PJ, Moisés 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; 40: 1557-65

## Artigo de Revisão

68. Bing OHL, Brooks WW, Robinson KG, Slawsky MT, Hayes JA, Litwin SE, et al. The spontaneously hypertensive rat as a model of the transition from compensated left ventricular hypertrophy to failure. *J Mol Cell Cardiol.* 1995; 27: 383-96.
69. Conrad CH, Brooks WW, Hayes JA, Sen S, Robinson KG, Bing OHL. Myocardial fibrosis and stiffness with hypertrophy and heart failure in the spontaneously hypertensive rat. *Circulation.* 1995; 91: 161-70.
70. Brooks WW, Bing OHL, Robinson KG, Slawsky MT, Chaletsky DM, Conrad CH. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on myocardial fibrosis and function in hypertrophied and failing myocardium from the spontaneously hypertensive rat. *Circulation.* 1997; 96: 4002-10.
71. Martinez PF, Zornoff LAM, Campos DHS, Oliveira Jr AS, Damato RL, Gosuen G, et al. Caracterização clínica e anátomo-patológica da insuficiência cardíaca induzida por infarto do miocárdio em ratos. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 88 (supl): 14.
72. Zornoff LAM, Matsubara LS, Matsubara BB, Paiva SAR, Spadaro J. Effects of losartan on ventricular remodeling in experimental infarction in rats. *Arq Bras Cardiol.* 2000; 75: 459-70.
73. Mill JG, Milanez MC, Resende MM, Gomes MC, Leite CM. Spironolactone prevents cardiac collagen proliferation after myocardial infarction in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2003; 30: 739-44.
74. Fishbein MC, Li-Quan L, Rubin S. Long-term propranolol administration alters myocyte and ventricular geometry in rat hearts with and without infarction. *Circulation.* 1988; 78: 369-75.