Rev. Méd. Paraná, Curitiba.
2021; 79(Supl. 1):56-57. DOI: 10.55684/79.2.1656 (disponível em 06/2022)

Artigo Original

# MODELO EXPERIMENTAL DE INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO EM COELHOS

*EXPERIMENTAL MODEL OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN RABBITS*

Marcel **PODOLAN**[1], Luiz Fernando **KUBRUSLY**[1],Fernando Bermudez **KUBRUSLY**[1], Douglas Mesadri **GEWEHR**[1],Cris Rangel de **ABREU**[1], Odery **RAMOS JUNIOR**[1], Paulo Roberto Ferreira **ROSSI**[1], João Otavio Ribas **ZAHDI**[1] Maurício **SMIDERLE**[1]

REV. MÉD. PARANÁ/1656

Podolan M, Kubrusly LF, Kubrusly FB, Gewehr DM, Abreu CR, Ramos-Junior O, Rossi PRF, Zahdi JOR, Smiderle M. Modelo experimental de infarto agudo do miocárdio em coelhos. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(Supl. 1):56-57.

**RESUMO** - Relacionado às doenças cardiovasculares, o infarto agudo do miocárdio (IAM) é a primeira causa de morte entre pacientes com doença coronariana em todo o mundo. Estudos com animais são utilizados devido à similaridade com a fisiologia e anatomia humanas. Relatos demostram utilização experimental com coelhos, pois a sua anatomia coronariana é similar aos humanos. Esta pesquisa teve por objetivo reproduzir e validar o modelo experimental controlado de IAM da parede apical anterolateral do ventrículo esquerdo em coelhos através da ligadura do ramo da artéria coronária esquerda. Foi selecionado um coelho macho para indução de IAM por ligadura coronariana. A intervenção cirúrgica consistiu na ligadura do ramo coronariano por meio de toracotomia póstero-lateral esquerda. O coração foi submetido à avaliação anatomopatológica e morfométrica para se estimar o volume percentual infartado. Em conclusão, o IAM foi alcançado com a ligadura coronariana controlada, histologicamente transmural extenso, mostrando-se eficaz e reprodutível para avaliação de novas intervenções terapêuticas e abordagens regenerativas.

**DESCRITORES** - Infarto agudo do miocárdio. Ligadura coronariana. Doença cardiovascular.

## INTRODUÇÃO

Relacionado às doenças cardiovasculares, o infarto agudo do miocárdio (IAM) é a primeira causa de morte entre pacientes com doença coronariana em todo o mundo. Estudos com animais são utilizados devido à similaridade com a fisiologia e anatomia humana, em que são sensíveis à dieta rica em gordura, com alta taxa de absorção de colesterol exógeno, convertendo este em lipídios circulantes. Relatos demostram utilização experimental com coelhos, pois a sua anatomia coronariana é similar aos humanos, procurando um método de IAM em que é possível direcionar uma área do miocárdio, padronizando o tamanho do infarto, sendo a área mais reproduzível a parede apical anterolateral do ventrículo esquerdo.

O objetivo desta pesquisa foi o de reproduzir e validar o modelo experimental controlado de IAM da parede apical anterolateral do ventrículo esquerdo em coelhos através da ligadura do ramo da artéria coronária esquerda.

## MÉTODOS

Foi selecionado um coelho macho da raça New Zealand (Oryctogalus cuniculus) para indução de IAM por ligadura coronariana. Após o protocolo anestésico, com analgésicos e antiarrítmicos, o animal foi intubado com cânula orotraqueal 2,5 fr, submetido à ventilação controlada em sistema fechado, oxigênio em 2,5 l/min, mantido com infusão contínua de remifentanil e isofurano. Procedido à intervenção cirúrgica, a ligadura do ramo coronariano por meio de toracotomia póstero-lateral esquerda. A curva de troponina T ultra sensível foi realizada com 5 coletas seriadas, uma pré-operatória e 4 pós-operatórias. O coração foi submetido a avaliação anatomopatológica e morfométrica para se estimar o volume percentual infartado.

## RESULTADOS

Na operação os parâmetros vitais mantiveram-se estáveis e o tempo do procedimento foi de 125 min. O desenvolvimento bem sucedido foi confirmado pela presença de ondas T apiculadas nos primeiros minutos associado a um supra do segmento ST caracterizando a fase hiperaguda do infarto. No período pré-estabelecido de cinco dias para a eutanásia, o animal evoluiu para uma morte súbita. (Figuras 1 e 2)Na necrópsia, observou-se o ponto exato da ligadura do ramo coronariano e a superfície epicárdica mostrando um infarto apical anterolateral extenso. O coração foi seccionado em 6 cortes transversais de 6 mm, observando a extensão do infarto em diferentes segmentos do VE, caracterizando um infarto transmural apical anterolateral extenso. Além disso, com 5 dias, houve a formação de tecido de granulação e início de deposição de fibras colágenas, a fase proliferativa do infarto. Utilizou-se os softwares para determinar ao percentual de necrose coagulativa e deposição de colágeno. Com marcadores de imunoistoquímica, o tecido infartado foi positivo para CD44, IL-1beta e TGFbeta.

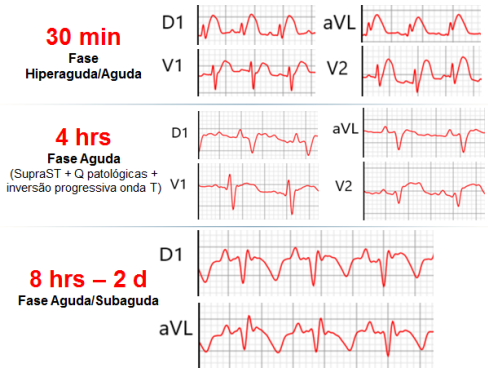


**FIGURA 1** - ELETROCARDIOGRAMA SERIADO DE 30 MIN, 4 H E 8 H

*Trabalho realizado na [1]Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.*

*ORCID*
*0000-0001-8990-7255 ( Marcel Podolan)*
*0000-0001-9235-7039 (Maurício Smiderle)*
*0000-0003-1127-8908 (João Zahdi)*
*0000-0002-6546-9841 (Luiz Fernando Kubrusly)*
*0000-0002-5045-9237 ( Fernando Bermudez Kubrusly)*
*0000-0001-9393-2445 (Douglas Mesadri Gewehr)*
*0000-0002-6546-6704 (Cris Rangel de Abreu)*

*Endereço para correspondência: Marcel Podolan*
*Endereço eletrônico:mpfepar@gmail.com*

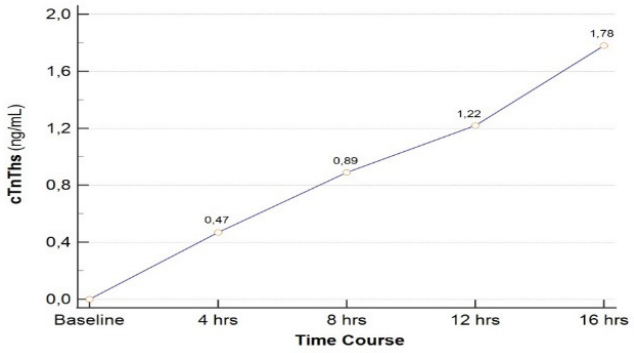


**FIGURA 2** - NÍVEIS AUMENTADOS DE TROPONINA I ULTRASSENSÍVEL, INDICANDO INJÚRIA TECIDUAL DO MIOCÁRDIO.

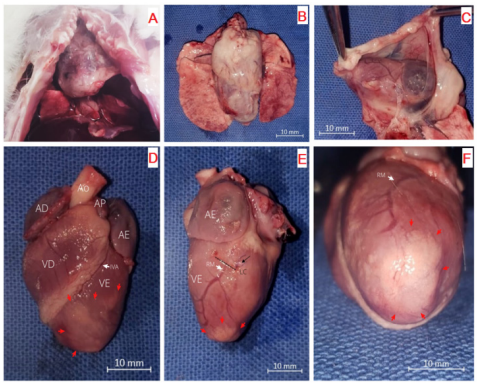


**FIGURA 3** - EM ESCALA, AS SETAS VERMELHAS CORRESPONDEM A REGIÃO ACOMETIDA PELO INFARTO: A) ANIMAL SUBMETIDO A UMA INCISÃO DO MENTO AO PÚBIS PARA EXPOSIÇÃO DO MÚSCULO E APÓS REALIZADA INCISÃO TORACOTOMIA LATERAL ESQUERDA PARA EXPOSIÇÃO DE ÓRGÃOS; B) MONOBLOCO DE CORAÇÃO E PULMÕES; C) REALIZADA DISSECAÇÃO DE FOLHETOS PERICÁRDICOS DA SUPERFÍCIE CARDÍACA E EXPOSIÇÃO DE EPICÁRDIO; D) SUPERFÍCIE EPICÁRDICA DEMONSTRANDO OS MARCOS ANATÔMICOS E A REGIÃO DE INFARTO PELAS SETAS VERMELHAS; E) SUPERFÍCIE EPICÁRDICA DEMONSTRANDO O LOCAL DE LIGADURA CORONARIANA PELA SETA PRETA; F) REGIÃO ESBRANQUIÇADA EM ÁPICE, APONTADA PELAS SETAS VERMELHAS, CORRESPONDE A REGIÃO AFETADA PELO IAM.

## DISCUSSÃO

Diversos métodos de estudos com animais têm sido usados para o estudo do IAM, abrangendo diversas espécies; no entanto, alguns são onerosos com complexidade logística e caros, principalmente em animais de grande porte. Assim como em TAN e colaboradores, 2017[6], a escolha pelo coelho foi pelo miocárdio que possui pequenas artérias colaterais, baixo fluxo colateral após o IAM e mínima chance de arritmia fatal e coagulação coronária após o procedimento. Os dados vitais do animal, no peri-operatório, foram estáveis durante o procedimento de ligadura coronariana. O procedimento todo durou 125 min, sendo 40 min de toracotomia posterolateral esquerda. O animal reagiu bem, sugerindo que esse método é eficaz, passível de ser reproduzido.

No presente trabalho, foi atingido o IAM através de ligadura coronariana da artéria coronária esquerda, que resultou em infarto apical anterolateral extenso também relatado por outros autores[4], que, através de um infarto da parede apical anterolateral do VE, obteve-se os mesmos resultados com sobrevida 72-81%, enquanto que no experimento atual o animal teve morte súbita após 5 dias.

Apesar das semelhanças ao estudo de Morrissey e colaboradores, 2017[4], existiram importantes diferenças quando empregaram infarto endovascular por embolização. Eles conseguiram utilizar um maior número de animais. Isso dificulta análise extensiva dos dados, sendo necessário, futuramente, trabalhos com um maior número de animais.

.

## CONCLUSÃO

O IAM foi alcançado com a ligadura coronariana controlada, histologicamente transmural extenso, mostrando-se eficaz e reprodutível para avaliação de novas intervenções terapêuticas e abordagens regenerativas. Essa metodologia permite que os pesquisadores avaliem objetivamente as intervenções para reduzir o percentual de infarto do VE em coelhos, independente das variações anatômicas.

Podolan M, Kubrusly LF, Kubrusly FB, Gewehr DM, Abreu CR, Ramos-Junior O, Rossi PRF, Zahdi JOR, Smiderle M. Experimental model of acute myocardial infarction in rabbits. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(Supl. 1):56-57.

**ABSTRACT -** Related to cardiovascular diseases, acute myocardial infarction (AMI) is the leading cause of death among patients with coronary artery disease worldwide. Animal studies are used because of their similarity to human physiology and anatomy. Reports demonstrate experimental use with rabbits, as their coronary anatomy is similar to humans. This research aimed to reproduce and validate the controlled experimental model of AMI of the anterolateral apical wall of the left ventricle in rabbits through ligation of the branch of the left coronary artery. A male rabbit was selected for induction of AMI by coronary ligation. Surgical intervention consisted of ligation of the coronary branch through a left posterolateral thoracotomy. The heart was submitted to anatomopathological and morphometric evaluation to estimate the infarcted percentage volume. In conclusion, AMI was achieved with controlled, histologically extensive transmural coronary ligation, proving to be effective and reproducible for the evaluation of new therapeutic interventions and regenerative approaches.

**HEADINGS -** Acute myocardial infarction. Coronary ligation. Cardiovascular disease.

## REFERÊNCIAS

1. ANDERSON, J. L.; MORROW, D. A. Acute myocardial infarction. **N Engl J Med**. 2017.
2. BERMAN, A. E.; MILLER, D. Quantifying the economic burden of acute myocardial infarction: a timely and important concept. **American Journal of the Medical Science**. V.395, n.5, p.255-256, 2020.
3. KUMAR, M., *et al*. Animal models of myocardial infarction: Mainstay in clinical translation. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**. 2016.
4. MORRISSEY, P. et al. A novel method of standardized myocardial infarction in aged rabbits. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.** V. 312, n.5, 2017.
5. RABIER, H. *et al.* Economic valuation of informal care provided to people after a myocardial infarction in France. **BMC Health Serv Res**. V.19, 2019.
6. TAN, M. *et al.* Development of a new model for acute myocardial infarction in rabbits. **The Journal of Veterinary Medical Science.** V.79, 2017.
7. TANG, Y. *et al.* To develop a novel animal model of myocardial infarction: A research imperative. **Animal Models and Experimental Medicine**. V.1, n. 1, p.36-39, 2018.
8. World Health Organization. (WHO). Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.Acesso em: 27/02/2020.