

## Características Fisiopatológicas do Modelo de Insuficiência Cardíaca Pós-infarto do Miocárdio no Rato

*Pathophysiological Characteristics of the Post-Myocardial Infarction Heart Failure Model in Rats*

Paulo J. F. Tucci

Escola Paulista de Medicina - Unifesp

### Resumo

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC), desencadeada no rato como consequência de Infarto do Miocárdio, é o modelo mais comumente utilizado em pesquisa experimental para desenvolver a síndrome congestiva. Seguindo-se à necrose miocárdica, as manifestações que ocorrem no roedor reproduzem muito satisfatoriamente os achados encontrados em humanos com descompensação cardíaca, e fundamentam análises da patogenia, da fisiopatologia e do tratamento da ICC com reconhecido proveito clínico. Duas características são inadequadas no modelo: a mortalidade elevada nas primeiras 24 h que se seguem à oclusão coronária e a expressiva diversidade dos tamanhos dos infartos obtidos. Neste texto são descritas particularidades metodológicas e fisiopatológicas do modelo, terminando por fazer referência a uma técnica alternativa de produção de necrose miocárdica por corrente elétrica com radiofrequência, que evolui com baixa mortalidade e tamanho homogêneo dos infartos.

Há anos a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) situa-se entre os temas mais investigados em Cardiologia. Ao lado das informações colhidas em humanos, é destacada a contribuição de investigações conduzidas em animais de laboratório. Entre vários modelos experimentais disponíveis, aquele que promove a síndrome congestiva a partir da indução de necrose miocárdica no rato é o mais utilizado. A popularidade do modelo nos dias atuais e a previsão possível de ampliação do interesse por este modelo tornam importante a descrição de características fisiopatológicas que se seguem ao infarto do miocárdio (IM) no rato. Recentemente, uma valiosa revisão da literatura sobre o modelo de infarto do miocárdio no rato foi publicado nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia<sup>1</sup>.

### Palavras-chave

Insuficiência cardíaca/fisiopatologia, infarto do miocárdio, ratos.

É necessário antecipar que embora o processo fisiopatológico que se estabelece nos roedores após ligadura da coronária seja útil para analisar o remodelamento miocárdico que ocorre no músculo cardíaco remanescente e a síndrome congestiva ele não guarda analogia com as síndromes coronárias humanas. Faltam ao modelo as lesões arteriais que conferem perfil próprio à coronariopatia de humanos: arritmias, isquemias transitórias e reincidências de oclusão coronária, inexistentes no animal de experimentação.

A oclusão da artéria coronária interventricular anterior é a estratégia mais frequentemente aplicada para a produção de IM.

O eletrocardiograma<sup>2</sup> e o ecocardiograma<sup>3-15</sup> são métodos não invasivos capazes de identificar a área de necrose ou cicatriz. Embora identifique a presença da zona inativa dependente do IM, o eletrocardiograma não é um método apto a quantificá-la<sup>2</sup>. O ecocardiograma possibilita caracterizar a presença e o tamanho do IM com muito boa sensibilidade<sup>3-15</sup>, mesmo em períodos precoces como dois dias após promover a necrose, além de informar sobre os desvios das funções atrial e ventricular. O melhor método para diagnóstico post-mortem do IM depende da fase em que ocorre a necropsia. Nos primeiros dias de necrose miocárdica o exame histopatológico pode suscitar dúvidas quanto aos limites do território necrosado. Para esta fase, o uso de trifênil-tetrazólio (TTZ) é mais preciso. Em contacto com células vivas, este corante é reduzido por desidrogenases e assume a cor vermelha escura. Células mortas, que não mais dispõem das formas reduzidas de desidrogenases, não são coradas. A colocação do miocárdio em água oxigenada, posteriormente, elimina a cor vermelha da hemoglobina presente no hematoma da região necrosada, clareando-a (Figura 1A). O TTZ possibilita a caracterização da necrose imediatamente após a morte celular.

Dois particularidades chamam a atenção no modelo: grande variabilidade no que se refere tanto à mortalidade nas primeiras 24 horas após a oclusão da coronária, quanto ao tamanho do infarto resultante. Os limites de mortalidade descritos na literatura na fase imediata à oclusão coronária variam do valor mais baixo de 13%<sup>16</sup> até o máximo de 65%<sup>17</sup>. Em nosso laboratório, considerando várias séries que foram acompanhadas, a mortalidade imediata situou-se em torno de 44% para os ratos machos e de 17% para as ratas. A razão desta discrepância entre as mortalidades dos dois gêneros não é original, mas sua causa não está definida. Há documentação convincente para afirmar que as arritmias

Correspondência: Paulo José Ferreira Tucci •

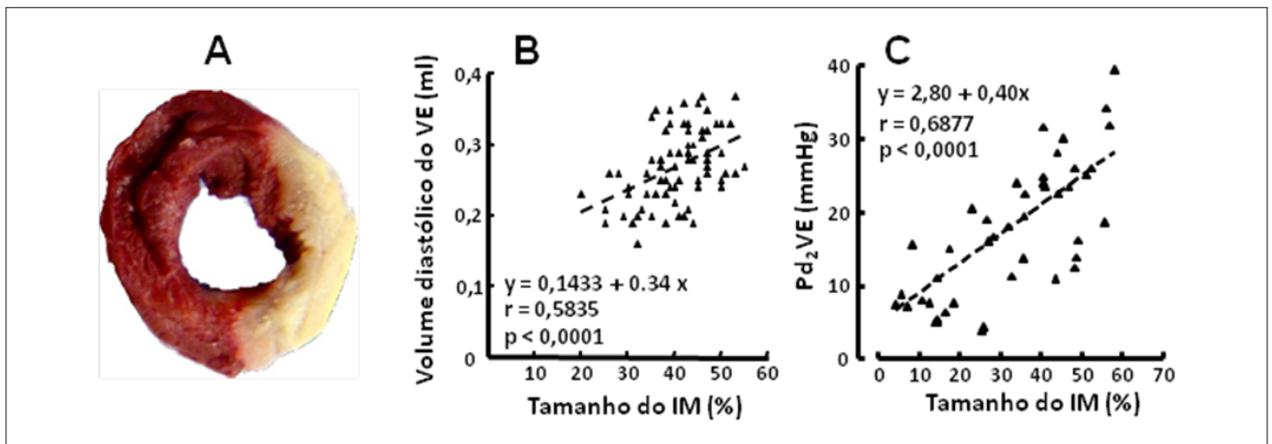
Rua Estado de Israel, 181/94 - Vila Clementino - 04022-000

São Paulo, SP - Brasil

E-mail: ptucci@cardiol.br, paulotucci@terra.com.br

Artigo recebido em 29/10/09; revisado recebido em 05/01/10;

aceito em 23/02/10.



**Fig. 1** - Painel A - Corte transversal de coração submetido à oclusão coronária 24hs antes, corado com trifeniltetrazólio. A zona de necrose aparece em branco, contrastando claramente com o miocárdio remanescente. São apresentadas, ainda, as correlações lineares encontradas entre o tamanho do Infarto do Miocárdio com o volume diastólico ventricular (Painel B) e a pressão diastólica final ( $Pd_2VE$ ) do ventrículo esquerdo (Painel C) de ratos infartados semanas antes. Fica caracterizado como estas duas variáveis crescem proporcionalmente ao tamanho do infarto.

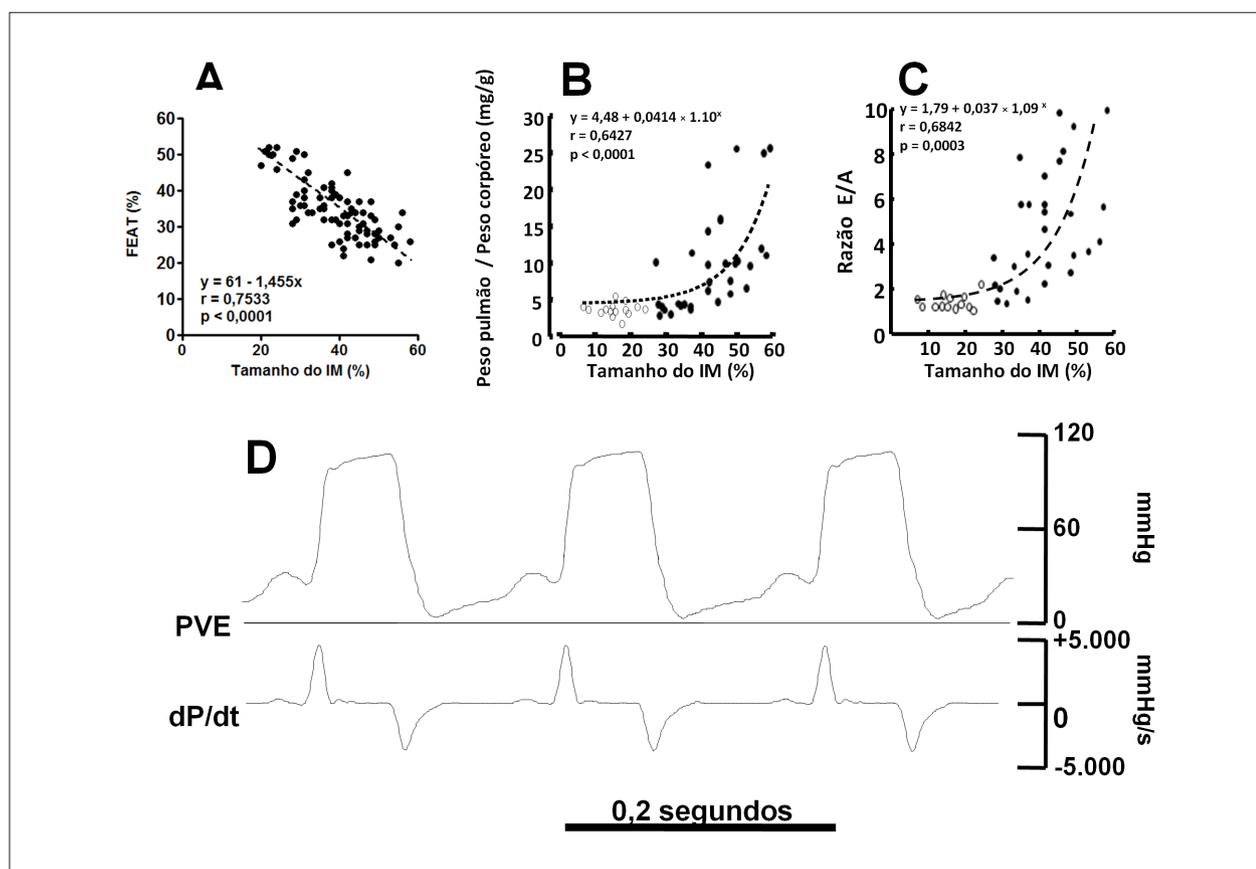
constituem a causa de morte durante as 48 h que se seguem à oclusão coronariana<sup>17</sup>. Uma particularidade marcante do modelo é a grande dispersão do tamanho do IM, após ligadura padronizada da artéria coronária interventricular anterior. Em nossa última série, conduzida para determinar os tamanhos dos infartos resultantes das oclusões coronarianas, verificamos tamanho médio de  $40 \pm 19\%$  ( $x \pm SD$ ). A grande variabilidade fica patente pelo valor elevado do desvio padrão: 48% do valor da média. Os grandes infartos ( $\geq 40\%$  do VE) - que mais interessam para o acompanhamento da fisiopatologia da ICC - ocorreram em 60% dos casos.

Tal como descrito para humanos, o tamanho do IM é determinante crítico da repercussão funcional no coração. A figura 1B ilustra a correlação que se estabeleceu no quinto dia após oclusão coronariana<sup>6</sup> entre o volume diastólico do ventrículo esquerdo (VE) e o tamanho do IM, enquanto a figura 1C indica a relação que se verificou entre tamanho do IM e pressão diastólica final do ventrículo esquerdo ( $Pd_2VE$ ), seis semanas após indução da necrose miocárdica. É perceptível a associação linear tanto do volume quanto da  $Pd_2VE$  com a magnitude do VE ocupada pelo IM. Curiosamente, a pressão diastólica ventricular não guardou relação com o tempo decorrido após promoção do IM. A fração de encurtamento da área transversa\* do ventrículo esquerdo, analisada seis semanas após indução do infarto, assumiu relação linear inversa com o tamanho da cicatriz (Figura 2A), configurando decréscimo crescente da capacidade de ejeção conforme aumenta

o tamanho do IM. Neste mesmo período pós-occlusão coronária, correlações mais chamativas entre tamanho do IM e repercussões funcionais foram verificadas (Figura 2), quando se analisaram as relações entre o tamanho do IM e indicadores de esvaziamento atrial (razão E/A) e de congestão pulmonar (razão peso do pulmão direito/peso corpóreo). Estas razões aumentaram em função exponencial com relação ao tamanho do IM (Figuras 2B e 2C), destacando-se a particularidade de repercussão ausente ou pouco expressiva, para ambas as variáveis, em infartos que ocupam menos de 25% do perímetro ventricular. É evidente que não há alterações consideráveis desses indicadores enquanto o IM é inferior a 25% da circunferência do VE, o que indica que, no período em que foram analisados, infartos menores que 25% afetam pouco o esvaziamento atrial e, portanto, não induzem à congestão pulmonar.

Uma questão crucial no acompanhamento de ratos infartados é determinar a presença de ICC porque, nos roedores, os sintomas e sinais clínicos do estado congestivo são sutis e pouco frequentes<sup>18</sup>. Em séries acompanhadas no laboratório, todos os animais infartados, que faleceram durante acompanhamento mais prolongado do que uma semana, sofriam de ICC, com congestão pulmonar e hepática; as manifestações clínicas próprias da ICC passaram despercebidas<sup>18</sup>. A falência ventricular esquerda dos ratos infartados pode ser caracterizada indiretamente por método não invasivo (Doppler ecocardiograma; DE), invasivo (pressão diastólica ventricular esquerda -  $Pd_2VE$ ) ou post-mortem (teor de água do pulmão ou razão peso do pulmão/peso corpóreo). A análise pelo DE oferece informação valiosa para o acompanhamento seriado dos animais, por indicar a dificuldade de esvaziamento atrial consequente à  $Pd_2VE$  elevada. Tanto a razão E/A quanto a análise pelo Doppler tecidual (razão E/Em) podem denunciar a  $Pd_2VE$  elevada<sup>15</sup>. Curiosamente, nos ratos, o padrão inicial de dificuldade de esvaziamento atrial analisado a partir do fluxo pela valva mitral (redução da razão E/A) não se manifesta, ao passo que se identifica o padrão restritivo de DE (aumento da razão E/A). Em várias séries por nós acompanhadas, em ratos normais,

\* Não nos valem os volumes ventriculares para analisar função ventricular de ratos por considerar que: a incidência do ecocardiograma, as implicações da geometria e o tamanho reduzido da câmara - especialmente o volume sistólico final - comprometem a fidelidade dos valores estimados. Atualmente, damos preferência às medidas da área transversa do VE. Por razões equivalentes, não utilizamos mais o eco para determinar a massa ventricular, tendo em conta inconveniente a mais que se soma: o tamanho muito reduzido da parede da cavidade (pouco maior do que 1 mm) e as incertezas de sua medida. No caso da massa do VE, o descrédito foi fundamentado em comparações (teste de Bland-Altman) com avaliações contemporâneas do peso do VE (dados não publicados).



**Fig. 2** - Painel A: Correlação linear inversa entre fração de encurtamento da área transversa do VE e o tamanho do IM, caracterizando que a capacidade de ejeção ventricular é reduzida proporcionalmente ao tamanho do infarto. Nas associações exponenciais que o tamanho do infarto mantém com a razão peso do pulmão direito/peso corpóreo (Painel B) e com a razão E/A (Painel C) é possível identificar que, no rato, infartos que ocupam menos que 25% da circunferência ventricular despertam disfunções ventriculares não expressivas. O crescimento exponencial ocorre após estes valores. Painel D: Curva da pressão ventricular esquerda (PVE) e de sua primeira derivada temporal (dP/dt) em rato portador de Infarto do Miocárdio maior que 40% do perímetro ventricular, 6 semanas após oclusão coronária. Notar o aumento destacado da pressão diastólica do VE, durante o repouso, característico de restrição do enchimento ventricular. Em ratos normais, habitualmente, os valores positivos máximos da dP/dt são superiores a 7.000 mmHg/s; no exemplo, os valores inferiores a 5.000 mmHg/s alertam para o comprometimento da capacidade em gerar pressão, isto é, existência de disfunção sistólica.

os valores médios  $\pm$  SD da razão E/A oscilam pouco acima de 2,0. Em um conjunto de ratos infartados analisados, valores da razão E/A superiores a 2,7 identificaram  $Pd_2VE$  superior a 12 mmHg com 90% de sensibilidade e 80% de especificidade<sup>15</sup>. Em uma série mais recente, ainda em análise, o estudo indicou valores de razão E/A de  $2,15 \pm 0,44$  em 44 ratos normais. Em animais portadores de  $IM \geq 40\%$  VE, o comum é verificar médias superiores a 4,0. Essa parece ser a informação não invasiva mais confiável de que a  $Pd_2VE$  está em nível elevado<sup>15</sup> e, portanto, estamos diante de um portador de ICC. Cabe, portanto, assinalar o mérito do DE em tornar patentes disfunções ventriculares clinicamente ocultas, através da determinação das razões entre dimensões ventriculares (diâmetro, área, volume) sistólicas e diastólicas<sup>11</sup>. Considera-se, também, que o índice de TEI é capaz de indicar a função sistólica ventricular<sup>3,19</sup>. Adicione-se a capacidade do DE em oferecer indicações capazes de detectar hipertensão pulmonar<sup>7</sup> e de prognosticar sobrevida<sup>14</sup> em ratos. A detecção hemodinâmica da disfunção ventricular se caracteriza por uma tênue redução da pressão sistólica e aumento perceptível

da  $Pd_2VE$  (Figura 2D). Em animais anestesiados, respirando espontaneamente, sem ventilação mecânica, identificamos valores limites de 12 mmHg para o nível superior admissível como normal para a  $Pd_2VE$ <sup>15</sup>. Não raro, a curva da pressão diastólica assume morfologia muito sugestiva da restrição ao enchimento ventricular (Figura 2D). O teor de água dos órgãos\* é uma variável rigorosamente controlada dentro de limites bastante estreitos. No caso do pulmão, o valor médio normal é de 79% e a variabilidade extremamente baixa (desvio padrão de 1%). Essas características tornam o teor de água do pulmão indicador muito sensível para se caracterizar a presença de congestão pulmonar quando consideramos um grupo de animais infartados, pois a variabilidade baixa facilita a significância estatística da diferença entre médias. Contudo, quando se analisam valores individuais de animais infartados, o rigor fisiológico no controle do teor de água dificulta a identificação de valores anormais isolados, uma vez que as diferenças individuais entre os normais e os patológicos,

\* Teor de água (%) = (peso úmido - peso seco / peso úmido) x 100.

habitualmente, não assumem níveis expressivos. Para a análise individual, a relação peso do pulmão direito/peso corpóreo é um indicador de maior sensibilidade, dada a faixa mais ampla ( $3,83 \pm 0,63$  mg/g) dos valores normais desta razão. Em ratos normais, é muito raro que esta razão supere o valor de 5 mg/g, algo que, usualmente, ocorre em animais com a síndrome congestiva. Dados do laboratório indicam que, comumente, ao final da primeira semana após a instalação da necrose miocárdica, os ratos com IM > 40% têm congestão pulmonar<sup>20</sup>. Notificações da literatura dão conta de que, já na primeira semana pós-IM, variáveis neuro-humorais desviam-se do normal<sup>21</sup> em ratos portadores de grandes infartos.

Na fase aguda do IM, o fator determinante da disfunção ventricular é a perda de cardiomiócitos. O prejuízo inevitável para a função ejetante acarreta aumento do volume residual do VE e, portanto, dilatação ventricular. Evidenciamos que dois dias após indução de oclusão coronária as dimensões ventriculares estão ampliadas<sup>22</sup>. O aumento do volume da cavidade ventricular é o promotor do remodelamento miocárdico da fase crônica. Recorrendo à lei de Laplace\* é possível compreender que uma cavidade dotada de grande raio aumenta a força exigida para gerar determinada pressão, isto é, aumenta a pós-carga. A dilatação da cavidade ventricular é reconhecida, há anos, como fator crítico na determinação do remodelamento e da disfunção ventricular<sup>23</sup>. Trabalhos de nosso laboratório documentaram a importância do volume ventricular expandido na capacidade de gerar pressão<sup>8</sup> e de ejetar<sup>7</sup>. A redução da ejeção se manifesta imediatamente após a promoção da necrose miocárdica. Ratos estudados imediatamente após oclusão das coronárias têm redução da fração de encurtamento da área transversa (FEAT) do VE (dados não publicados). Dois dias depois, a FEAT assume valores que permanecerão estáveis até as fases mais avançadas do remodelamento e ICC<sup>20,22</sup>. Nas fases iniciais, o comprometimento da contratilidade do miocárdio remanescente não contribui para a disfunção ventricular. Ratos analisados três semanas após oclusão arterial denotaram sinais claros de disfunção ventricular, embora não tenha sido identificado acometimento do inotropismo do miocárdio não envolvido na necrose<sup>11,24</sup>.

Nas últimas décadas o modelo experimental de ICC secundária ao IM, nos ratos, vem contribuindo marcadamente para se analisar a fisiopatologia e a terapêutica da síndrome

congestiva, não obstante seus dois grandes impasses: mortalidade imediata elevada e heterogeneidade do tamanho do IM. Visando superar estes inconvenientes, há alguns anos foi descrito um modelo de IM promovido por crioinjúria<sup>25</sup>. Nossa experiência com esta técnica não foi satisfatória (dados não publicados). É grande o número de congelamentos do miocárdio necessários para se conseguir necrose, nem sempre a lesão é transmural e, não raro, as manobras para obter a hipotermia miocárdica acarretam assistolia definitiva. Mais recentemente, descrevemos<sup>20</sup> modelo original de promoção de necrose miocárdica no VE de ratos em consequência da ablação por corrente elétrica com rádio-frequência (CRF), tal como rotineiramente é aplicada na clínica para correção de arritmias. O propósito foi buscar uma técnica que possibilitasse a obtenção de IM com menor variabilidade de tamanho, e menor ocorrência de mortalidade imediata. Verificamos infartos com tamanho de  $45 \pm 8\%$  da circunferência ventricular. A menor dispersão do tamanho do IM obtido por CRF está caracteriza por desvio padrão expressivamente menor do que aquele verificado para o tamanho do IM obtido por oclusão da descendente anterior. A mortalidade imediata constatada para a técnica de CRF foi de 7%. Paralelamente, documentamos que, quando infartos de tamanhos semelhantes são comparados, a evolução das disfunções miocárdica e ventricular, assim como a de congestão pulmonar, encontradas no IM obtido por CRF foram equivalentes àquelas despertadas pela oclusão coronária. Acresça-se a isso a possibilidade de se controlar o tamanho do infarto variando-se o tamanho do eletrodo positivo utilizado ou as características de energia e de duração da CRF liberada no miocárdio. Mais recentemente, testamos, com igual sucesso, esta nova técnica em camundongos. O interesse pela utilização deste modelo deve se ampliar já em curto prazo, dada a expansão contemporânea dos estudos de tratamento pós-infarto do miocárdio com células tronco.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP, CNPq e UNIFESP.

### Vinculação Acadêmica

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

\* A força (F) desenvolvida pelo miocárdio para gerar determinada pressão (P) no interior da cavidade é diretamente proporcional ao raio da cavidade (R) e inversamente proporcional à espessura da parede (h):  $F = P \times R/2h$ .

## Referências

1. Zornof LAM, Paiva SAR, Minicucci MF, Spadaro J. Infarto do miocárdio experimental em ratos: análise do método. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93: 434-40.
2. Bonilha AMM, Saraiva RM, Kanashiro RM, Portes LA, Antonio EL, Tucci PJF. A routine electrocardiogram should not be used to determine the size of myocardial infarction in the rat. *Braz J Med Biol Res*. 2005; 38: 615-9.
3. Cury AF, Bonilha AMM, Saraiva RM, Campos FO, Carvalho AC, de Paola AAV, et al. Myocardial performance index in female rats with myocardial infarction: relationship with ventricular function parameters by Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18 (5): 454-60.
4. dos Santos L, Mello AF, Antonio EL, Tucci PJF. Determination of myocardial infarction size in rats by echocardiography and tetrazolium staining:

## Artigo de Revisão

- correlating, agreements, and simplification. *Braz J Med Biol Res.* 2008; 41 (3): 199-201.
5. dos Santos L, Serra AJ, Antonio EL, Hull HF, Tucci PJF. Hiperbaric oxygenation applied immediately after coronary occlusion reduces myocardial necrosis and acute mortality in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2009; 36 (5-6): 594-8.
  6. Helber I, Santos AA, Antonio EL, Flumignan RLC, Bocalini D, Piccolo C, et al. Digitoxin prolongs survival of female rats with heart failure due to large myocardial infarction. *J Card Fail.* 2009; 15 (9): 798-804.
  7. Kanashiro RM, Saraiva RM, Alberta A, Antonio EL, Moisés VA, Tucci PJF. Immediate functional effects of left ventricular reduction: a Doppler echocardiographic study in the rat. *J Card Fail.* 2006; 12 (2): 163-9.
  8. Kanashiro RM, Nozawa E, Murad N, Gerola LR, Moisés VA, Tucci PJF. Myocardial infarction scar plication in the rat: cardiac mechanics in an animal model for surgical procedures. *Ann Thorac Surg.* 2002; 73 (5): 1507-13.
  9. Nozawa E, Kanashiro R, Murad N, Carvalho ACC, Cravo SL, Campos O, et al. Performance of two-dimensional Doppler echocardiography for the assessment of infarct size and left ventricular function in rats. *Braz J Med Biol Res.* 2006; 39 (5): 687-95.
  10. Moisés VA, Ferreira RL, Nozawa E, Kanashiro RM, Campos Fo 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; 75 (2): 125-36.
  11. Peron APON, Saraiva RM, Antonio EL, Andriolo A, Tucci PJF. Food restriction does not impair myocardial mechanics during the healing period of myocardial infarction in the rat. *Nutr Res.* 2005; 25: 1075-84.
  12. Portes LA, Tucci PJF. O treinamento físico por natação atenua o remodelamento miocárdico e congestão pulmonar em ratas Wistar com insuficiência cardíaca secundária a infarto do miocárdio. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 87: 54-9.
  13. Portes LA, Saraiva RM, Santos AA, Tucci PJF. Swimming training attenuates remodeling, contractile dysfunction and congestive heart failure in rats with moderate and large myocardial infarction. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2009; 36: 394-9.
  14. Santos AA, Helber I, Flumignan RLC, Antonio EL, Carvalho AC, Paola AAV, et al. Doppler echocardiographic predictors of mortality in female rats after myocardial infarction. *J Card Fail.* 2009; 15 (2): 163-8.
  15. Saraiva RM, Kanashiro RM, Antonio EL, Campos Fo O, Tucci PJF, 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 (11): 1557-65.
  16. Jain M, Liao R, Ngoy S, Whittaker P, Apstein CS, Eberli FR. Angiotensin II receptor blockade attenuates the deleterious effects of exercise training on post-MI ventricular remodeling in rats. *Cardiovasc Res.* 2000; 46 (1): 66-72.
  17. 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 (2): 253-61.
  18. Flumignan RL, Kanashiro RM, Saraiva RM, Portes LA, Antonio EL, Ishiga MMS, et al. Incidence of heart failure in infarcted rats that die spontaneously. *Braz J Med Biol Res.* 2006; 39 (10): 1-6.
  19. Barberato SH, Pecoits Filho R. Influência da redução da pré-carga sobre o índice de desempenho miocárdico (Índice de Tei) e outros parâmetros Doppler ecocardiográficos da função ventricular esquerda. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 86: 425-31.
  20. Antonio EL, Santos AA, Araujo SRR, Bocalini D, dos Santos L, Fenelon G, et al. Left ventricle radio-frequency ablation in the rat: a new model of heart failure due to myocardial infarction homogeneous in size and low in mortality. *J Card Fail.* 2009; 15 (6): 540-8.
  21. Francis J, Weiss RM, Wei SG, Johnson AK, Felder RB. Progression of heart failure after myocardial infarction in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001; 281 (4): R1734-R1745.
  22. Santos L, Santos AA, Gonçalves GA, Krieger JE, Tucci PJF. Bone marrow cell therapy prevents infarct expansion and improves border zone remodeling after coronary occlusion in rats. *J Card Fail.* 2009 [ahead of print].
  23. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PWT, Whitlock RML, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation.* 1987; 76 (1): 44-51.
  24. Peron APON, Saraiva RM, Antonio EL, Tucci PJF. A função mecânica do miocárdio remanescente a um infarto do miocárdio é normal durante o período de cicatrização, embora exista insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 86: 105-12.
  25. Huwer H, Winning J, Vollmar B, Welter C, Menger MD, Schafers HJ. Model of chronic systolic and diastolic dysfunction after cryothermia-induced myocardial necrosis in rats. *Comp Med.* 2000; 50 (4): 385-90.