

**GUILHERME JOSÉ BOLZANI DE CAMPOS FERREIRA**

**Modelo experimental de acidente vascular  
encefálico (AVE)**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em ciências

**Departamento:**

Cirurgia

**Área de concentração:**

Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres

**Orientadora:**

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Angelica Miglino

São Paulo

2007

## RESUMO

FERREIRA, G. J. **Modelo experimental de Acidente Vascular encefálico (AVE)** [Experimental stroke model]. 2007. 91 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

Foi desenvolvido um modelo experimental de Acidente Vascular Encéfalo Isquêmico (AVE) em suínos utilizando seis animais jovens, oriundos de granjas da região da Grande São Paulo, com 20kg de peso vivo em média, sendo todas fêmeas e híginas. Estes foram submetidos a sedação com Quetamina (5mg/kg), Midazolam (0,5mg/kg) e Fentanil (0,005mg/kg) por via intramuscular e posteriormente intubados via oro-traqueal. A manutenção anestésica foi realizada utilizando isoflurano (vaporizador calibrado a 1,5%). Puncionou-se uma veia auricular para fluido e medicação de emergência se necessário. Os animais em plano anestésico foram submetidos a uma cateterização da artéria femoral que com auxílio de um fluoroscópio (Philips). Guiou-se um cateter até a artéria carótida interna esquerda, local onde foi identificada a rede admirável epidural rostral. Mediante injeção de contraste (Telebrix), constatou-se que a cateterização apresentava-se seletiva na artéria carótida interna em posição ventral à rede admirável. Com esta confirmação fez-se a infusão de 1,0g de micro esferas de vidros que possuíam aproximadamente 0,4mm de diâmetro. Este procedimento de seletivação da artéria carótida interna foi repetido no antímero direito, realizando-se a infusão de mesma quantidade de micro esferas, perfazendo um total de 2g de micro esferas de vidros por animal. Após 4 dias (96 horas) estes animais foram submetidos ao exame de ressonância nuclear magnética no Instituto de Física da USP. Para este procedimento os animais eram mantidos anestesiados com propofol (3mg/kg) por infusão contínua durante todo o exame. A análise das imagens obtidas pela ressonância nuclear magnética indicou que este procedimento causou pontos de isquemia cerebral principalmente no antímero esquerda do cerebelo dos animais. Este fato confirmou as observações realizadas pela sintomatologia clínica apresentada pelos animais nos dias que antecederam o exame de ressonância nuclear magnética. Com estas lesões podemos afirmar que a metodologia desenvolvida para reprodução

de AVE em suínos foi estabelecida. O modelo permite realizar estudos terapêuticos para esta doença que acomete um significativa parcela da população economicamente ativa da sociedade brasileira.

Palavras-chave: Modelo Animal. Suínos. Encéfalo. Acidente vascular encefálico.

## **ABSTRACT**

FERREIRA, G. J. Experimental stroke model [Modelo experimental de Acidente Vascular Encefálico (AVE)]. São Paulo, 2007. 91 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

An experimental model of ischemic stroke (AVE) was investigated in healthy young female swine, at 20kg weight, of farms of São Paulo. The animals were sedated using an association of ketamine (5mg/kg), midazolam (0.5mg/kg) and Fentanyl (0.005 mg/kg) IM; the maintenance was provided by tracheal intubation and isoflurane (1.5%). Fluid therapy was promoted through a catheter displaced in an auricular vein. Followed the catheterization of the femoral artery with the aid of a fluoroscope (Phillips®), the catheter was directed to the left internal carotid artery being possible the identification of the rete mirabile epidurale rostrale with the application of a radiopaque contrast. After the identification of the rete mirabile epidurale rostrale it was promoted the infusion of 1.0g of glass microsphere (0.4mm diameter); the same procedure was promoted on the right antimer through the right internal carotid artery, therefore, 2.0g of glass microsphere was injected in each animal. The animals were submitted to resonance scanning exam at day 4 (96 hours), after the surgical event, at the Physics Institute - USP. The resonance exam was carried out with the animals under intravenous anesthesia using continuous infusion of propofol (3mg/kg). The scanned images were analyzed and revealed focal cerebral ischemia at some regions mainly in the left antimer of the cerebellum, which can explain the clinical symptoms. We would infer the applied technique is suitable to develop ischemic stroke in swine and the animal modeling allows the investigation of therapeutics for this illness which compromises a significant economically

Keywords: Animal model. Swine. Encefalum. Stroke.



*Introdução*

---

## 1 INTRODUÇÃO

Desde o início do século 21, o transplante de células tronco tem sido considerado uma modalidade para o tratamento para diversas doenças, entre estas as doenças encefalovasculares. Acredita-se que a terapia com células tronco induz a neovascularização tecidual, propiciando a reparação tecidual devido a nova irrigação originado pelas células tronco (TATEISHI-YUYAMA et al., 2002; HEESCHEN et al., 2004). De outra parte, muitos avanços no entendimento da biologia das células tronco tem ocorrido em experiências realizadas in vitro e em modelos animais (ASAHARA et al., 1997; TOMITA et al., 1999).

A terapia celular na reparação das células neuronais é vislumbrada como uma das estratégias terapêuticas de maior futuro em relação ao tratamento de acidentes vasculares encefálicos (AVEs) devido à limitada eficácia de tratamento médico. O reparo potencial realizado pelas células implantadas, ou de células mobilizadas endogenamente é de extrema importância para acidentes cerebrais, pois este evento caracteriza-se pela reposição local do tecido nervoso, favorecendo a restauração funcional local.

A mesma teoria aplica-se à outros diversos tipos de tecido, que podem ser substituídos quando lesados, pelas células tronco oriundas da medula óssea (FINE, 2003).

Para a realização de estudos de terapia celular em acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico em suínos, se fez necessária a reprodução desta doença, gerando deste modo um modelo experimental.

Os suínos possuem um sistema de anastomoses arteriais que formam a rede admirável epidural rostral imediatamente antes das artérias carótidas cerebrais e do Circulo arterioso cerebral.

Esta poderia impedir a passagem de um cateter. Por ser uma rede capilar, é

impossível realizar uma isquemia cerebral focal por este método.

A colocação de um cateter pela artéria oftálmica torna-se problemática, já que esta é um ramo colateral da artéria carótida interna, a qual conecta-se com a rede admirável epidural rostral.

Pelas peculiaridades observadas propõe-se a ligadura temporária das artérias carótidas comuns, para a criação de um modelo de lesão encefálica isquêmica.

Testar as duas alternativas, constitui o principal objetivo desta pesquisa, que visa desenvolver um modelo experimental adequado de acidente vascular encefálico em suínos.



*Conclusões*

---



## 7 CONCLUSÕES

Do que acabamos de expor, podemos concluir que:

1. O suíno é um modelo animal viável e possível de utilização para o objetivo proposto.

2. Dentre os protocolos testados o protocolo II - obliteração definitiva da rede admirável epidural rostral, apresentou-se mais efetivo.

3. A rede admirável epidural rostral exerce um papel muito importante na prevenção a este tipo de intercorrência, Acidentes Vasculares Encefálicos, de origem natural nos suínos.

4. Com o estabelecimento deste modelo poderemos avançar em estudos terapêuticos para os Acidentes Vasculares Encefálicos Isquêmicos.

5. A sistematização arterial encefálica baseado no estudo angiográfico, nos permite afirmar que a vascularização encefálica deriva inicialmente do tronco bicarotideo e das artérias subclávias. A partir do tronco bicarotideo temos respectivamente, artéria carótida comum, artéria carótida interna, rede admirável epidural rostral, artéria carótida cerebral, círculo arterioso cerebral de onde se originam as quatro principais artérias encefálicas, artéria cerebral rostral, artéria cerebral média, artéria cerebral caudal e artéria basilar. Podemos ainda evidenciar a existência de dois ramos cerebrais oriundos da artéria cerebral rostral, sendo a artéria oftálmica interna, o primeiro ramo e a artéria etmoidal interna o segundo ramo.



*Referências*

---

## REFERÊNCIAS

- ABBIE, A. A. The morphology of the fore-brain arteries, with special reference to the evolution of the basal ganglia. **J. Anat.**, v. 58, p. 434-470, 1934.
- ALCANTARA, M. A. **Estudo anatômico da artéria cerebral rostral em cães (Canis familiaris, Linnaeus, 1758)** — Origem, trajeto, ramificação e distribuição. 1997. 151 f. Tese (Doutorado em Anatomia) — Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1997.
- ALCANTARA, M. A.; PRADA, I. L. S. Artérias da base do encéfalo de cães (Canis familiaris, Linnaeus, 1758). I. Estudo anatômico de suas origens e comportamento. **Braz. J. vet. Res. Anim. Sci.**, v. 33, n. 2, P. 67-71, 1996.
- ALMEIDA, F. Note sur l'artère cérébrale antérieure. **C. R. Ass. Anat.**, v. 28, p. 8-10, 1933.
- ANDERSON, W. D.; ANDERSON, B. G. **Atlas of canine anatomy**. Malvern; Lea & Febiger, 1994. p. 105-128.
- BAPTISTA, A. G. Studies on the arteries of the brain. II. The anterior cerebral artery: some anatomic features and their clinical implications. **Neurology**, n. 13, p. 825-835, 1963.
- BAPTISTA, B. V. **Estudo comparado da circulação cerebral nos mamíferos domésticos e no homem — Razão de ser da rede admirável**. 1922. 89 f. Tese (Doutorado em Anatomia) — Faculdade de Medicina, Rio de Janeiro, 1922
- BROWN, J. O. Some observations on the cerebral arterial circles of mink (Mustela vison). **Anatomical Record**, v. 161, n. 3, p. 311-324, 1968.
- BRUTKOWSKI, S. Functions of prefrontal cortex in animals. **Physiological Reviews**, v. 45, p. 721-741, 1965.
- CRITCHLEY, M. D. The anterior cerebral artery and its syndromes. **Brain**, v. 53, p. 120-165, 1930.
- CROSBY, E. C.; SCHNITZLEIN, H. N. **Comparative correlative neuroanatomy of the vertebrate telencephalon**. New York: Macmillan Publishing, 1982. 857 p.
- DE LA TORRE, E.; NETSKY, M. G.; MESCHAN, I. Intracranial and extracranial circulation in the dog: anatomic and agiografic studies. **Amer. J. Anat.**, v. 105, p. 343-381, 1959.

- DE VRIESE, B. Sur la signification morfologique des artères cérébrales. **Arch. Biol.** v. 21, p. 357-457, 1905.
- DURET, H. Reserches anatomiques sur la circulation de l'encéphale. **Arch. Physiol. Normale. et Path.** p. 60-91, 1874.
- ELLENBERGER, W.; BAUM, H. **Anatomie descriptive et topographique du chien.** Paris: C. Reinwald. Libraries Editeurs, 1894. p. 378-382.
- ELLENBERGER, W.; BAUM, H. **Handbuch der vergleichenden Anatomie der Haustiere,** Berlim: Springer-Verlag, 1943. p. 809- 893. (Reimpresso 1974)
- ELLENBERGER, W.; BAUM, H. **Systematische und topografische des Hundes.** Berlim: Paul Parey, 1891, p. 371-379.
- EVANS, H. E. MILLER'S **Anatomy of the dog.** Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1993. p. 620, 896, 918-922.
- FELTRAN, G. S.; PRADA, I. L. S. Anatomic study of the rostral cerebral artery in throughbred horses. In: BRAZILIAN CONGRESS OF ANATOMY, 42, 1998. Funchal ship. **Abstract book.** Funchal ship: Brazilian society of anatomy, 1998. p. 21.
- FERREIRA, C. G. **Estudo anatômico das artérias da base do encéfalo de suínos (Sus scrofa domesticus, Linnaeus, 1758).** 1998. 98 f. Dissertação (Mestrado em Anatomia) — Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1998
- GILLILAN, L. A. Blood supply to brains of ungulates with and without a rete mirabile caroticum. **J. Comp. Neurol.** v. 153, p. 275-290, 1974.
- GILILAN, L. A. A comparative study of the extrinsic and intrinsic arterial blood supply to brains of submammalian vertebrates. **J. Comp. Neurol.**, v. 130. p. 175 -196, 1967.
- HAINES, D. E.; HOLMES, K. R.; BOLLERT, J. A. The ocorrence of a nimom trunk of the anterior cerebral artery in dog. **Anat. Rec.** v. 163. p. 303. 1969.
- HOFMANN, M. Zur vergleichenden Anatomie der Gehirn und Rckenmarksarterien der Vertebraten. **Z. Morph. Anthrop.** B II. v. 2, p. 247. 1900.
- INTERNATIONAL COMMITTEE ON VETERINARY GROSS ANATOMICAL NOMENCLATURE. **Nomina anatômica veterinária.** 5. ed. Hannover, 2005.
- LAZORTHES, G.; GAUBERT, J.; POULHES, J. La distribution centrale et corticale de l'artère cérébrale antérieure.. Etude anatomique et incidences neuro-chirurgicales. **Neuro-chir.** v. 2, p. 237-243, 1956.

- MACHADO, A. B. M. **Neuroanatomia funcional**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2000. 363 p.
- MONTANE, L.; BOURDELLE, E. **Anatomie régionale des animaux domestiques**. Paris: J. B. Baillière, 1920, v. 3, p. 47-57.
- MORRIS, A. A.; PECK, C. M. Roentgenographic study of the variations in the rcmal anterior cerebral artery. **Amer. J. Roent.**, v. 74, p. 818-826, 1955.
- GETTY, R. Sisson/Grossman **Anatomia dos animais domésticos**. 6 .ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1986.
- NICKEL, R.; SCHUMMER, A.; SEIFERLE, L. **Nervensystem sinnesorgane endokrine Drusen**. Berlim: Paul Parey, 1975. v. 4, p.174-181.
- POPESKO, P. **Atlas de anatomia topográfica dos animais domésticos**. São Paulo: Manole, 1985. v. 1, 211 p.
- SARIAN, L. Topograma da artéria cerebral anterior. I. Arteriografias de perfil. **Seara med. neurocir.**, v. 1, p. 45-50, 1972.
- SHELLSHEAR, J. L. The arterial supply of the cerebral cortex in the Chimpanzee. **J. Anat.**, v. 65. p. 45-87, 1930.
- TANDLER, J. Zur vergleichenden anatomie der kopfarterien bein den mammalia. **Denkschr. Akad. Wiss. Wien**, v. 67, p. 677-784, 1898.
- TESTUT, L. **Tratté d anatomie humaine**. 6. ed. Paris: Octave Doin, 1911. v 2, p. 916-920.
- VIEIRA, R. M. **A artéria cerebral anterior do homem: estudo da anatomia de seus segmentos e ramificações**. 1981. 655 f. Tese (Doutorado em Anatomia) — Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1981. v. 1 e 2
- ZIMMERL, U.; BRUNI, A. C.; CARADONNA, G. B.; MANNU, A.; PREZIUSO, L **Trattato di anatomia veterinária**. Milano: Francesco Vallardi, 1930. v. 3, p. 406-426.