

Avaliação da Função Biventricular no Rato: Um Novo Modelo Experimental [92]

JORGE CORREIA-PINTO, TIAGO HENRIQUES-COELHO, SÍLVIA-MARTA OLIVEIRA, ADELINO F. LEITE MOREIRA
Serviço de Fisiologia da Faculdade de Medicina do Porto, Porto

Rev Port Cardiol 2002;21 (11): 1295-1302

RESUMO

O ventrículo direito (VD), quer pela sua complexa geometria quer pelo sistema de baixas pressões a que está acoplado, apresenta uma fisiologia com diferenças importantes face ao ventrículo esquerdo (VE). A necessidade de monitorizar simultaneamente a função de ambos os ventrículos tem limitado a execução de estudos hemodinâmicos em animais de pequenas dimensões. O manuseamento mais fácil em biotério e a existência de modelos crónicos bem definidos, fazem do rato um animal de experiência com inúmeras vantagens para a investigação cardiovascular.

Ratos Wistar adultos (n=12), com um peso médio de 372±16 g, foram anestesiados com pentobarbital de sódio (60 mg/kg, ip) e ventilados por uma traqueostomia (tubo, 16G) com uma frequência respiratória de 60 c.p.m. e um volume corrente (ar enriquecido em O₂) de 1 cm³/100 g. Sob orientação microscópica (Leica, Wild M651), com uma ampliação de 6x, cateterizou-se a veia jugular direita (24G) através da qual se perfundiu uma solução de soro fisiológico.

Após esternotomia e pericardiotomia, foram colocados 3 cristais ultra-sónicos ao longo do maior eixo transversal do coração nas superfícies subendocárdica direita do septo interventricular (cristal de 1 mm), e epicárdica das paredes laterais do VE e VD (cristais de 2 mm), o que permitiu registar as dimensões biventricular, latero-septal esquerda e latero-septal direita. Para registar as pressões ventriculares introduziu-se, pelo ápice, um catéter 2F (Millar®, modelo SPR-407) no VD e um catéter 3F (Millar®, modelo SPR-324) no VE.

ABSTRACT

Evaluation of Biventricular Function in the Rat: a New Experimental Model

The use of small animals in cardiovascular research has increased over recent years. This might be a limitation when evaluation of biventricular function is required. Although evaluation of left ventricular (LV) pressure and volume is already possible in small animals, concomitant evaluation of right ventricle function has been limited to large animals. The study describes a new model to assess pressures and dimensions of both ventricles simultaneously in the adult rat. Adult Wistar rats (n=12), weighing 372±16 g, were anesthetized with pentobarbital (60 mg/kg, ip) and ventilated through a tracheostomy (60 cpm, 1 ml/100 g). Under a dissecting microscope (6x) the right jugular vein was catheterized. After sternotomy and pericardiotomy, three crystals were placed along the major cardiac transverse diameter: in the right subendocardium of the interventricular septum and on the epicardial surfaces of the RV and LV free walls. In addition, two high-fidelity catheters were introduced through the apex into the RV (2F, Millar®) and LV (3F, Millar®) cavities. This allowed the measurement of all parameters derived from pressure and dimension curves of the RV and LV, including pressure-dimension loops. This study describes, for the first time, a model that allows simultaneous evaluation of biventricular pressure and dimensions in an animal model as small as an adult rat. This model opens up new perspectives for the establishment of correlations between molecular biology and hemodynamic data in both ventricles, which

Neste estudo descrevemos, pela primeira vez, um modelo experimental que permite a avaliação simultânea da função biventricular num animal de reduzidas dimensões como é o rato adulto. A metodologia descrita possibilitou o registo de sinais de elevada qualidade para todos os parâmetros derivados das curvas de pressão e dimensão, incluindo as ansas de pressão-dimensão e dP/dt - pressão do VE e VD.

Palavras-Chave

Função ventricular; Modelo experimental; Rato;

is particularly important as more differences between the two ventricles are being found.

Key words

Ventricular function; Experimental model; Rat;

INTRODUÇÃO

O ventrículo direito (VD) apresenta importantes diferenças, anatómicas e fisiológicas, relativamente ao ventrículo esquerdo (VE). Quando comparado com este, o VD apresenta uma morfologia particularmente complexa e mais difícil de descrever por um modelo geométrico. Para este facto muito contribui a significativa heterogeneidade entre a parede livre, o septo interventricular e câmara de saída do VD. Além disso, está funcionalmente acoplado a um sistema vascular pulmonar de elevada complacência⁽¹⁾. O conjunto destas características dificultam o estudo da função VD e contribuem para a inexistência de um método preciso e consensual, que seja aceite para a determinação do volume instantâneo do VD. De facto, é precisamente esta particularidade na geometria do VD que limita a utilização do método da condutância neste ventrículo, embora esse método seja o mais apropriado para a determinação do volume VE⁽²⁾.

As relações pressão-volume VD foram avaliadas, pela primeira vez, em corações isolados de cães⁽²⁾. Desde então, múltiplos outros estudos avaliaram a função VD, utilizando balões intra-ventriculares em preparações de coração isolado ou cristais ultra-sónicos em preparações de coração *in situ*, em animais de médias/grandes dimensões. O modelo de subtração elipsoidal para determinação do volume VD, demonstrado em cães, é considerado um dos mais adequados para efectuar essa avaliação⁽³⁾. Contudo, a sua complexidade e morosidade de execução constituem desvantagens significativas, pelo que actualmente, alguns autores sugerem a utilização de índices unidimensionais, os quais se correlacionam linear-

INTRODUCTION

The right ventricle (RV) has significant anatomic and physiological differences from the left ventricle (LV). Compared to the latter, the RV has a particularly complex morphology that is more difficult to describe using a geometric model. This is in large part due to the significant heterogeneity between the free wall, the interventricular septum and the RV outflow chamber. Furthermore, it is functionally coupled to the pulmonary vascular system, with its high compliance⁽¹⁾. All these characteristics taken together make it more difficult to study RV function and partly explain the lack of an accurate and generally accepted method for determining instantaneous RV volume. It is in fact precisely the specific geometry of the RV that limits the use of the conductance method in this ventricle, although this method is the best for determining LV volume⁽²⁾.

RV pressure-volume relations were assessed for the first time in isolated dog hearts⁽²⁾. Since then, many other studies have assessed RV function, using intraventricular balloons in isolated heart preparations or ultrasonic crystals in *in-situ* heart preparations, in medium-sized and large animals. The ellipsoidal subtraction model for determining RV volume, demonstrated in dogs, is considered one of the best for such evaluations⁽³⁾. However, this method has the considerable disadvantage of being complex and time-consuming, and some authors therefore suggest using unidimensional indexes, which correlate linearly with RD volume⁽⁴⁾.

The aim of this study was to develop a model that would enable right and left ventricular function to be assessed simultaneously in

mente com o volume VD⁽⁴⁾.

Este estudo teve por objectivo o desenvolvimento de um modelo que permitisse avaliar, de modo simultâneo, a função ventricular direita e esquerda num modelo de coração *in situ* no rato. Este animal tem inúmeras vantagens como sejam maior facilidade de manuseamento em biotério, menores custos, menor taxa de infecções, bem como a existência de vários modelos crónicos e transgénicos de disfunção cardíaca.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho respeita o *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* publicado pelos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA (NIH Publication N.º 85-23, revisto em 1996).

Ratos Wistar machos (n=12), com 10 semanas de idade e com um peso médio de 372±14 g foram instrumentados para avaliação da função biventricular no rato. A anestesia foi induzida e mantida com pentobarbital de sódio (60 mg/Kg, ip). Os animais foram colocados sobre uma placa aquecida para manutenção da temperatura corporal entre os 36-38°C, traqueostomizados e ventilados mecanicamente (Harvard Small Animal Ventilator, Model 683). A frequência respiratória e o volume corrente foram ajustados para o peso do animal (60 cpm, 1 ml/Kg). Para compensar as perdas perioperatórias de líquidos, procedeu-se à cateterização da veia jugular direita (Abocath® 24G) sob orientação microscópica (Leica, Wild M651), utilizando uma ampliação de 6 vezes. Iniciou-se, então, uma perfusão contínua de uma solução de soro fisiológico (0,9% NaCl; 20 ml/h). De seguida, efectuou-se uma esternotomia mediana e uma pericardiotomia e laçou-se a aorta ascendente com uma seda 1/0, a qual, depois de passada por um pequeno tubo de plástico, permitia a constrição da aorta. De modo similar, laçou-se a veia cava inferior com uma seda 1/0 que permitia, pela sua constrição, diminuições de pré-carga. Finalmente, procedeu-se à instrumentação cardíaca para registo das pressões e dimensões ventriculares direita e esquerda. Para registo das dimensões, posicionaram-se 3 cristais ultra-sónicos ao longo do maior eixo transversal do coração: um cristal esférico de 1 mm na superfície subendocárdica direita do septo interventricular e dois cristais semi-esféricos de 2 mm nas paredes livres dos dois ventrículos. A distância entre os cristais das paredes livres corresponde ao diâmetro bi-

the in-situ rat heart. The rat offers several advantages, including greater ease of handling in the laboratory, lower costs, lower rates of infection, and the availability of various chronic and transgenic models of cardiac dysfunction.

METHODS

The study complies with the *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* published by the American National Institutes of Health (NIH Publication no. 85-23, revised 1996).

Male Wistar rats (n=12), 10 weeks old and with a mean weight of 372±14 g, were instrumented for assessment of biventricular function. Anesthesia was induced and maintained with sodium pentobarbital (60 mg/kg, ip). The animals were placed on a heated plate to keep their body temperature at 36-38°C, and then tracheostomized and mechanically ventilated (Harvard Small Animal Ventilator, model 683). Respiratory frequency and current volume were adjusted for the animal's weight (60 cpm, 1 ml/kg). To compensate for perioperative fluid loss, the right jugular vein was catheterized (Abocath® 24G) under a dissecting microscope (Leica, Wild M651) at 6x magnification. A continuous perfusion of saline (0.9% NaCl; 20 ml/h) was then begun. Median sternotomy and pericardiotomy were then performed and the ascending aorta was ligated with 1-0 silk thread, which after passing through a small plastic tube, enabled the aorta to be constricted. Similarly, the inferior vena cava was ligated with 1-0 silk thread which enabled preload to be reduced by constricting the vein. Finally, the heart was instrumented to record right and left ventricular pressures and volumes. To measure the dimensions, three ultrasonic crystals were placed along the major transverse cardiac axis: one 1-mm spherical crystal on the right subendocardial surface of the interventricular septum, and two 2-mm hemispherical crystals on the free walls of the two ventricles. The distance between the two crystals on the free walls corresponds to the biventricular diameter, while the distance between the crystal on the septum and the crystal on the LV free wall gives the left lateroseptal diameter. The right lateroseptal diameter was calculated as the difference between the biventricular and left lateroseptal diameters. The pressures were measured with two Millar® transducers introduced through the apex into the right and left ventricular chambers (model SPR-407 mounted in a

ventricular, enquanto que a distância entre o cristal do septo e o cristal da parede livre do VE corresponde ao diâmetro latero-septal esquerdo. O diâmetro latero-septal direito foi calculado a partir da diferença entre os diâmetros biventricular e latero-septal esquerdo. Os registos de pressões foram efectuados com dois transdutores Millar® introduzidos, pelo ápice, nas câmaras ventriculares direita e esquerda (modelo SPR-407, montado num catéter de 2F, e modelo SPR-324 montado num catéter de 3F, respectivamente). Imediatamente antes de serem utilizados, os transdutores foram calibrados com uma coluna de mercúrio, após estabilização durante 30 minutos em banho de soro fisiológico a 37°C. Os catéteres foram conectados a um amplificador e a um diferenciador, de modo a permitir não só o registo de pressões intracavitárias mas também a sua primeira derivada em função do tempo, dP/dt .

Após um período de estabilização de 15 minutos, iniciou-se o protocolo experimental. Foram efectuados registos em condições basais e com manipulação da carga, por oclusão da aorta ascendente (aumento da pós-carga VE), do tronco pulmonar (aumento da pós-carga VD e diminuição da pré-carga VE) e da veia cava inferior (diminuição da pré-carga VD e VE). No final da experiência, procedeu-se à eutanásia do animal com dose letal de pentobarbital de sódio, após o que se procedeu à autópsia do coração para confirmar o posicionamento dos cristais ultra-sónicos.

Os sinais correspondentes às pressões ventriculares direita e esquerda, à sua primeira derivada (dP/dt) e aos diâmetros biventricular e latero-septal esquerdo foram digitados automaticamente e registados em computador com uma frequência de 500 Hz. Todos os registos foram efectuados com a ventilação suspensa no final da expiração.

Os resultados foram apresentados como médias±erro padrão.

RESULTADOS

A implementação do modelo contou com um período de aprendizagem de cerca de 6 meses, durante o qual se procedeu à optimização da metodologia.

Este modelo possibilitou obter sinais de elevada qualidade para ambos os ventrículos (*Fig. 1*). Os sinais obtidos permitiram calcular todos os parâmetros derivados das curvas de pressão e dimensão que se encontram sumaria-

2F catheter and model SPR-324 mounted in a 3F catheter, respectively). Immediately before being used, the transducers were calibrated with a mercury column, after being stabilized for 30 minutes in a saline bath at 37°C. The catheters were connected to an amplifier and a differentiator, so as to enable recording of intracavitary pressures and their first derivative as a function of time, dP/dt .

After a 15-minute stabilization period, the experimental protocol was begun. Measurements were made in baseline conditions and with manipulation of load, by occluding the ascending aorta (increased LV afterload), the pulmonary trunk (increased RV afterload and reduced LV preload), and the inferior vena cava (reduced RV and LV preload). At the end of the experiment, the animals were euthanized with a lethal dose of sodium pentobarbital, and autopsy of the heart was performed to confirm the positioning of the ultrasonic crystals.

The signals corresponding to right and left ventricular pressures, their first derivative (dP/dt) and biventricular and left lateroseptal diameters were digitized automatically and recorded on computer at a frequency of 500 Hz. All recordings were made with ventilation suspended at end-expiration.

The results are presented as means±standard error.

RESULTS

Implementing the model involved a learning period of around six months, during which the methodology was optimized.

This model made it possible to obtain high-quality signals for both ventricles (*Fig. 1*). These signals enabled calculation of all the parameters derived from the pressure and dimension curves summarized in *Table I*. In baseline conditions, without manipulating load, maximum RV pressure was 26.6 ± 2.0 mmHg and the minimum was 2.5 ± 0.8 mmHg. Maximum RV contraction velocity was 1192 ± 141 mmHg/s, while maximum RV relaxation velocity was 687 ± 89 mmHg/s. Regarding dimensions, end-diastolic RV diameter was 3.2 ± 0.4 mm and the minimum was 2.4 ± 0.4 . For the LV, maximum and minimum pressures were 109.6 ± 4.4 mmHg and 4.3 ± 0.7 mmHg respectively. Maximum LV contraction and relaxation velocities were 6341 ± 486 mmHg/s and -4154 ± 470 mmHg/s, respectively. End-diastolic left ventricular diameter was 9.1 ± 0.5 mm and the minimum was 8.4 ± 0.5 .

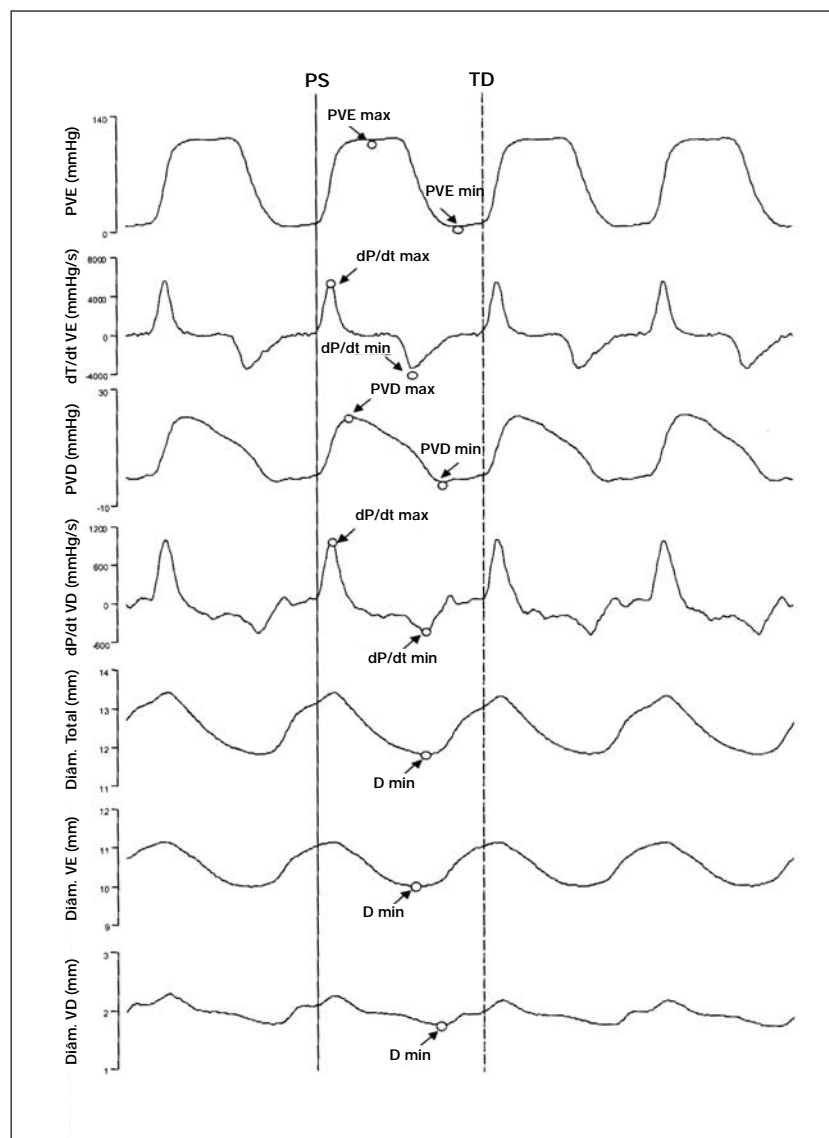


Fig. 1 Parâmetros avaliados durante o protocolo experimental para estudo da função biventricular. Representam-se as pressões ventriculares esquerda e direita e respectivos dP/dt, bem como os diâmetros total, latero-septal esquerdo e latero-septal direito. Legenda: D - Diâmetro; min - mínimo; max - máximo; PVD - Pressão ventricular direita; PVE - Pressão ventricular esquerda; PS - Pré-sístole; TD - Telediástole.

Fig. 1 Parameters assessed during the experimental protocol to study biventricular function. Left and right ventricular pressures and the respective dP/dt are shown as well as total, left lateroseptal and right lateroseptal diameters. D - Diameter; min - minimum; max - maximum; PVD - Right ventricular pressure; PVE - Left ventricular pressure; PS - Pre-systole; TD - End-diastole.

dos na *Tabela I*. Em condições basais, sem manipulações de carga, a pressão VD máxima foi de $26,6 \pm 2,0$ mmHg e a pressão mínima de $2,5 \pm 0,8$ mmHg. A velocidade máxima de contracção VD foi de 1192 ± 141 mmHg/s enquanto que a velocidade máxima de relaxamento VD foi de -687 ± 89 mmHg/s. Quanto às dimensões, o diâmetro VD telediastólico foi de $3,2 \pm 0,4$ mm e o mínimo de $2,4 \pm 0,4$. Em relação ao VE, as pressões máxima e mínima foram de $109,6 \pm 4,4$ mmHg e $4,3 \pm 0,7$ mmHg, respectivamente. As velocidades máximas de contracção e de relaxamento VE foram de 6341 ± 486 mmHg/s e -4154 ± 470 mmHg/s, respectivamente. O diâmetro ventricular esquerdo telediastólico foi de $9,1 \pm 0,5$ mm e o mínimo de $8,4 \pm 0,5$.

As ansas pressão-dimensão e dP/dt-pressão (*Fig. 2*) são formas alternativas, independentes

The pressure-dimension and dP/dt-pressure loops (*Fig. 2*) are alternative ways, independent of time, of representing the cardiac cycle, and enable ventricular function to be analyzed using indexes that cannot be calculated in any other way. It can be seen that the quality of the signals made it possible to calculate the end-systolic and end-diastolic pressure-dimension relations, as well as the isovolumic relaxation time constant, τ ⁽⁶⁾.

Assessment of biventricular function enables ventricular interaction to be studied. *Fig. 3* shows a sustained occlusion of the pulmonary trunk and its effect on the left ventricle. After a few isovolumic cycles of the RV there is a reduction in the diameter of the left ventricle, which reflects the well-known phenomenon of series ventricular interaction, i.e. a sustained increase in RV afterload causes a re-

Tabela I

Parâmetros hemodinâmicos avaliados durante o protocolo experimental

Rato	Peso (g)	Freq (s)	Diam BiV (mm)	Ventrículo Esquerdo						Ventrículo Direito					
				PVmax (mmHg)	PVmin (mmHg)	dP/dtmax (mmHg/s)	dP/dtmin (mmHg/s)	Diam max (mm)	Diam min (mm)	PVmax (mmHg)	PVmin (mmHg)	dP/dtmax (mmHg/s)	dP/dtmin (mmHg/s)	Diam max (mm)	Diam min (mm)
1	375	230	11,6	92,6	2,5	3799	-2206	6,8	6	17	0,4	551	-346	5,1	4,4
2	300	196	11,2	111,8	6,3	5373	-2685	8,2	7,4	203	3,3	794	-330	3	2,2
3	363	184	13	105,9	2,9	5488	-3293	11	9,8	20,3	0,8	915	-549	2,1	1,7
4	307	190	12,1	130,9	6,4	7721	-6000	10,7	10,2	24,9	3,2	1092	-698	1,4	1
5	290	198	11,2	93,7	7,3	5244	-3049	9,6	8,9	32,4	9,9	864	-760	1,6	1,2
6	350	204	13	121,5	5,4	6707	-4512	10,8	10	22,7	2,2	906	-344	2,3	1,9
7	357	226	12,2	99	1	4412	-2696	9,6	8,8	27,6	1	1275	-779	2,7	2
8	420	200	11,9	111,7	9,3	7049	-3463	6,1	5,5	25,5	0,5	1079	-939	5,8	4,8
9	480	172	12,9	118,1	2,9	6005	-5670	10,3	9,8	36,2	5,3	1244	-819	2,7	2
10	425	170	12,6	100,5	4,4	7353	-3676	10,3	9,9	20,6	0	1415	-451	2,3	1,6
11	420	144	13,4	137,7	2	10117	-7598	8,3	7,3	38,8	1,6	2311	-1390	5,7	4
12	380	164	10,6	91,7	1,5	6830	-5000	7,9	6,8	33,3	1,5	1869	-840	3,5	2
Média±EP	372±16	316±12	12,1±0,2	109,6±4,4	4,3±0,7	634±1486	-4154±470	9,1±0,5	8,4±0,5	26,6±2,0	2,5±0,8	1192±141	-687±89	3,2±0,4	2,4±0,4

Table I

Hemodynamic parameters assessed during the experimental protocol

Rat	Weight (g)	HR (s)	BiV diam. (mm)	Left ventricle						Right ventricle					
				PVmax (mmHg)	PVmin (mmHg)	dP/dtmax (mmHg/s)	dP/dtmin (mmHg/s)	Diam max (mm)	Diam min (mm)	PVmax (mmHg)	PVmin (mmHg)	dP/dtmax (mmHg/s)	dP/dtmin (mmHg/s)	Diam max (mm)	Diam min (mm)
1	375	230	11.6	92.6	2.5	3799	-2206	6.8	6	17	0.4	551	-346	5.1	4.4
2	300	196	11.2	111.8	6.3	5373	-2685	8.2	7.4	203	3.3	794	-330	3	2.2
3	363	184	13	105.9	2.9	5488	-3293	11	9.8	20.3	0.8	915	-549	2.1	1.7
4	307	190	12.1	130.9	6.4	7721	-6000	10.7	10.2	24.9	3.2	1092	-698	1.4	1
5	290	198	11.2	93.7	7.3	5244	-3049	9.6	8.9	32.4	9.9	864	-760	1.6	1.2
6	350	204	13	121.5	5.4	6707	-4512	10.8	10	22.7	2.2	906	-344	2.3	1.9
7	357	226	12.2	99	1	4412	-2696	9.6	8.8	27.6	1	1275	-779	2.7	2
8	420	200	11.9	111.7	9.3	7049	-3463	6.1	5.5	25.5	0.5	1079	-939	5.8	4.8
9	480	172	12.9	118.1	2.9	6005	-5670	10.3	9.8	36.2	5.3	1244	-819	2.7	2
10	425	170	12.6	100.5	4.4	7353	-3676	10.3	9.9	20.6	0	1415	-451	2.3	1.6
11	420	144	13.4	137.7	2	10117	-7598	8.3	7.3	38.8	1.6	2311	-1390	5.7	4
12	380	164	10.6	91.7	1.5	6830	-5000	7.9	6.8	33.3	1.5	1869	-840	3.5	2
Mean±SE	372±16	316±12	12.1±0.2	109.6±4.4	4.3±0.7	634±1486	-4154±470	9.1±0.5	8.4±0.5	26.6±2.0	2.5±0.8	1192±141	-687±89	3.2±0.4	2.4±0.4

HR - Heart rate; BiV diam - Biventricular diameter; SE - Standard error

do tempo, de representar o ciclo cardíaco, permitindo analisar a função ventricular com índices que não podem ser calculados de outra forma. Podemos observar que a qualidade dos sinais registados permitiu obter as relações pressão-dimensão telessistólica e telediastólica, bem como calcular a constante de tempo de relaxamento isovolumétrico, tau⁽⁶⁾.

A avaliação da função biventricular permite estudar a interacção ventricular. Na Fig. 3 está representada uma oclusão sustentada do tronco pulmonar e o seu efeito sobre o ventrículo esquerdo. Após alguns ciclos isovolumétricos do VD há uma diminuição do diâmetro ventricular esquerdo que traduz o conhecido fenómeno de interacção ventricular em série, i.e., um aumento sustentado de pós-carga VD condiciona, ao fim de alguns ciclos, uma diminuição da pré-carga do VE que se manifesta pela dimi-

duction in LV preload after a few cycles, which results in a reduction in left lateroseptal diameter.

CONCLUSIONS

In recent years there has been increasing use of smaller animals in cardiovascular research. This is due to two types of factors. Small animals are easier to handle and need less space in the laboratory, they are less susceptible to infections, and are good-natured and easy to breed, all of which means the costs involved are more easily controlled. At the same time, the development of new techniques in molecular biology and the creation of transgenic animals have taken place mainly in rats and mice. It has thus become urgent to develop techniques for hemodynamic assessment of smaller animals.

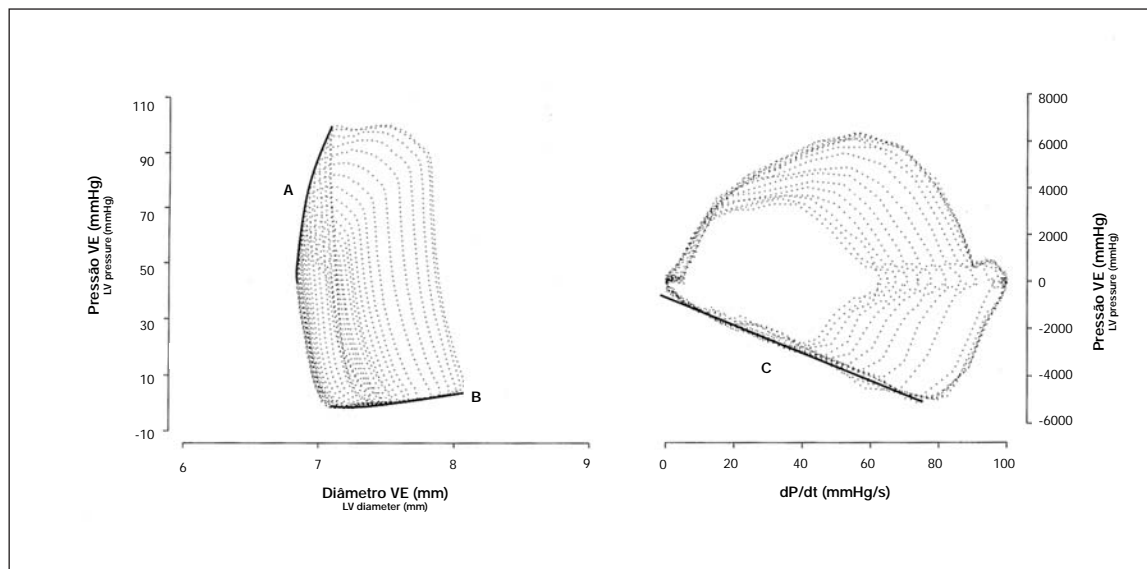


Fig. 2 Ansas pressão-dimensão (painel da esquerda) e dP/dt-pressão (painel da direita) ventriculares esquerdas durante a oclusão do tronco pulmonar, provocando diminuição da pré- e pós-carga. Legenda: A - Relação pressão-dimensão telessistólica; B - Relação pressão-dimensão telediastólica; C - Cálculo da constante de tempo τ pelo método da derivada.

Fig. 2 Left ventricular pressure-dimension (left) and dP/dt-pressure (right) loops during occlusion of the pulmonary trunk, reducing pre- and afterload. A - End-systolic pressure-dimension relation; B - End-diastolic pressure-dimension relation; C - Time constant τ calculated by the derivative method.

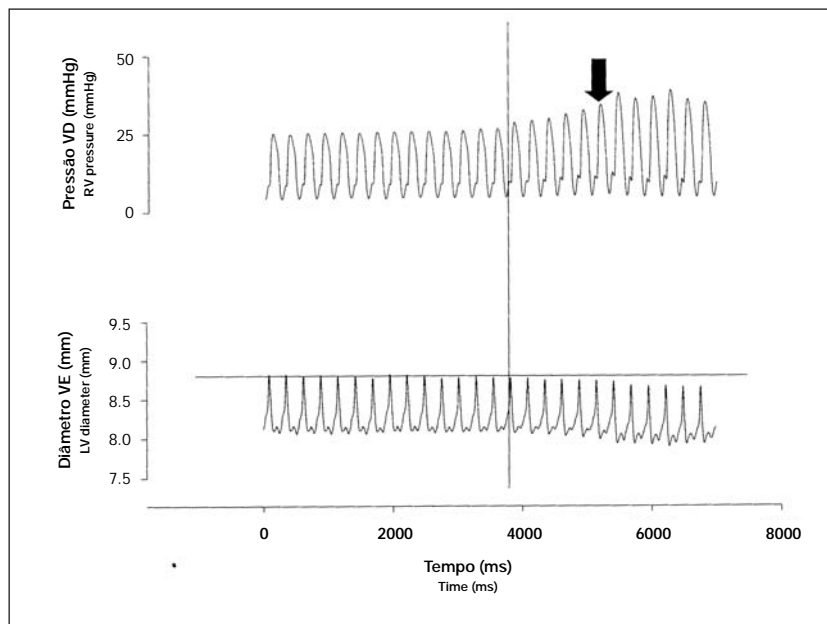


Fig. 3 Fenómeno de interacção ventricular. Representam-se as pressões ventriculares direitas (VD) e o diâmetro latero-septal esquerdo (VE) durante uma oclusão sustentada do tronco pulmonar.

Fig. 3 Ventricular interaction phenomenon. Right ventricular pressures (VD) and left lateroseptal diameter (VE) are shown during sustained occlusion of the pulmonary trunk.

nuição do diâmetro latero-septal esquerdo.

CONCLUSÕES

Na investigação cardiovascular temos assistido a uma utilização crescente de animais com dimensões cada vez mais reduzidas. Este facto deve-se a duas ordens de factores. Por um lado, os animais pequenos são mais fáceis de manusear em biotério, necessitam de menos

We describe for the first time a model that allows simultaneous evaluation of right and left ventricular function in the rat. This model represents a significant advance in that it not only involves miniaturization of the instrumentation used for larger animals but also allows assessment of biventricular function. Using the model described, signals of excellent quality can be obtained, which enables the study of

espaço para serem acomodados, apresentam pequena taxa de infecções, são afáveis, reproduzem-se facilmente, logo representam um encargo económico mais controlado. Por outro, o desenvolvimento das técnicas de Biologia Molecular e da criação de animais transgénicos tem sido levado a cabo predominantemente em ratos e ratinhos. Desta forma, torna-se premente o desenvolvimento de técnicas para avaliação hemodinâmica em animais de dimensões mais reduzidas.

Descrevemos, pela primeira vez, um modelo que permite a avaliação simultânea das funções ventriculares direita e esquerda no rato. Este modelo representa um avanço significativo, ao permitir não só a miniaturização da instrumentação utilizada para animais de maiores dimensões mas também a avaliação da função biventricular. Com o modelo descrito é possível obter sinais de excelente qualidade, o que permite o estudo da função sistólica e diastólica através de ansas pressão-dimensão em ambos os ventrículos. Pudemos avaliar as relações pressão-dimensão telessistólica e telediastólica e a sua variação com a carga, bem como calcular a constante de tempo tau com base no método da derivada, a partir de ansas dP/dt-pressão. Apesar de se tratar de um animal de pequenas dimensões o presente modelo permitiu avaliar todos os parâmetros hemodinâmicos previamente definidos em modelos semelhantes levados a cabo em animais de maiores dimensões⁽³⁻⁷⁾.

Com este modelo, abrem-se novas perspectivas para estudar no futuro as repercussões moleculares de intervenções hemodinâmicas, bem como o estudo da função biventricular em ratos transgénicos.

systolic and diastolic function in both ventricles based on pressure-dimension loops. We were able to measure end-systolic and end-diastolic pressure-dimension relations and their variation with load, as well as calculating the time constant, tau, on the basis of the derivative method, using dP/dt-pressure loops. The present model enabled all the hemodynamic parameters previously determined in similar models designed for larger animals to be assessed despite the small size of the animal used⁽³⁻⁷⁾.

This model opens up new possibilities for the future study of the molecular effects of hemodynamic interventions, as well as in the study of biventricular function in transgenic rats.

Pedido de separatas para:

Address for reprints:

ADELINO F. LEITE-MOREIRA

Serviço de Fisiologia da Faculdade de Medicina

Universidade do Porto

Al. Prof. Hernâni Monteiro

4200-319 Porto

PORTUGAL

Tel.: 225 508 452 – Fax: 225 519 194

e-mail: amoreira@med.up.pt

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Dell'Italia LJ, Santamore WP. Can indices of left ventricular function be applied to the right ventricle? *Prog Cardiovasc Dis* 1998;40:309-24.
2. Georgakopoulos D, Mitzner WA, Chen CH, Byrne BJ, Millar HD, Hare JM, Kass DA. In vivo murine left ventricular pressure-volume relations by miniaturized conductance micromanometry. *Am J Physiol* 1998;274:H1416-22.
3. Maughan WL, Shoukas AA, Sagawa K, Weisfeldt ML. Instantaneous pressure-volume relationship of the canine right ventricle. *Circ Res* 1979;44:309-15.
4. Feneley MP, Elbeery JR, Gaynor JW, Gall Jr SA, Davis JW, Rankin JS. Ellipsoidal shell subtraction model of right ventricular volume: comparison with regional free wall dimensions as indexes of right ventricular function. *Circ Res* 1990;67:1427-36.
5. Karunanithi MK, Feneley MP. Limitations of unidimensional indexes of right ventricular contractile function in conscious dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:302-12.
6. Leite-Moreira AF, Gillebert TC. Nonuniform course of left ventricular pressure fall and its regulation by load and contractile state. *Circulation* 1994;90:2481-91.
7. Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J. Load as an acute determinant of the end-diastolic pressure-volume relation. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* 2001;280:H51-59.
8. Santamore WP, Dell'Italia LJ. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Prog Cardiovasc Dis* 1998;40:289-308.
9. Morris-Thurgood JA, Frenneaux MP. Diastolic ventricular interaction and ventricular diastolic filling. *Heart Fail Rev* 2000;5:323-323.