

Ecocardiografia Padrão, com *Strain* e *Strain Rate* com *Speckle Tracking* Bidimensional em Macaco-Capuchinho (*Cebus Apella*, Linnaeus, 1758)

Standard Echocardiography, Strain and Strain Rate by Two-Dimensional Speckle Tracking in Capuchin Monkey (Cebus Apella, Linnaeus, 1758)

Laecio da Silva Moura,¹ Renan Paraguassú de Sá Rodrigues,¹ Andrezza Braga Soares da Silva,¹ Gerson Tavares Pessoa,¹ Francisco das Chagas Araújo Sousa,¹ Jacyara de Jesus Rosa Pereira Alves,¹ Luiz Bezerra Neto,² Kassio Vieira Macedo,¹ Marcelo Campos Vieira,³ Flávio Ribeiro Alves^{1*}

Universidade Federal do Piauí (UFPI),¹ Teresina, PI; Instituto Cardiocentro,² Teresina, PI; Instituto do Coração (Incor), Universidade de São Paulo (USP),³ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Introdução: O macaco-capuchinho é uma espécie de primata não humano que demonstra grande potencial para estudos pré-clínicos devido às semelhanças anatômicas e fisiológicas com os seres humanos.

Objetivo: Estudar os índices de deformação miocárdica em macacos-capuchinhos anestesiados utilizando *speckle tracking*.

Métodos: Foram utilizados dezesseis animais do Parque Zoológico, em Teresina, Piauí, Brasil, com restrição química, utilizando uma combinação de cetamina e midazolam. Os estudos ecocardiográficos foram obtidos nos modos B, M e Doppler, medindo-se *strain* e *strain rate* através de *speckle tracking*.

Resultados: As variáveis que apresentaram coeficientes de correlação estatisticamente significativos em relação ao peso foram a parede livre do ventrículo esquerdo em diástole (PLVEd), diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole (DIVEd), diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole (DIVEs), onda E, A'VD, movimento do anel mitral (MAM) e excursão sistólica do plano do anel tricúspide (TAPSE). A frequência cardíaca (FC) mostrou correlação positiva com a onda E e a onda A e correlação negativa com o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV). A fração de encurtamento (FS) apresentou correlação positiva com a razão entre as ondas E e A ($r = 0,61$). TAPSE mostrou correlações positivas com E'VD e A'VD. Os valores obtidos para o *strain* circunferencial ($-18,17 \pm 4,68\%$), radial ($47,13 \pm 5,24\%$) e longitudinal ($-26,46 \pm 5,15\%$) para os macacos-capuchinhos estavam dentro dos intervalos normais para machos e fêmeas.

Conclusão: O presente estudo fornece os primeiros valores de referência para medidas ecocardiográficas em modos B, M e Doppler para macacos-capuchinhos anestesiados com cetamina e midazolam. Os valores de *strain* e *strain rate* obtidos utilizando a técnica de *speckle tracking* mostraram-se semelhantes aos obtidos em seres humanos, sugerindo que esta ferramenta pode ser explorada em estudos pré-clínicos utilizando o modelo do macaco-capuchinho. (Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2018;31(1):57-66)

Palavras-chave: Ecocardiografia/normas; Miocárdio/anormalidades; Contratilidade Miocárdica; Modelos Animais.

Abstract

Introduction: The capuchin monkey is a type of nonhuman primate that has shown great potential for preclinical studies because of its anatomical and physiological similarities to humans.

Objective: To study the indices of myocardial deformation in anesthetized capuchin monkeys using speckle tracking.

Methods: Sixteen animals from the Zoobotanical Park, Teresina, Piauí, Brazil, were used and chemically restrained using a combination of ketamine and midazolam. Echocardiography recordings were obtained in B, M and Doppler modes, and strain and strain rate were measured using speckle tracking.

Results: The variables that showed statistically significant correlation coefficients in relation to weight were LVFWd, LVIDd, LVIDs, E wave, A'RV, MAM and TAPSE. HR showed a positive correlation with the E wave and A wave and a negative correlation with IVRT. FS presented a positive correlation with the E/A wave relationship ($r = 0.61$). TAPSE showed positive correlations with E'RV and A'RV. The values obtained for circumferential ($-18.17 \pm 4.68\%$), radial ($47.13 \pm 5.24\%$) and longitudinal ($-26.46 \pm 5.15\%$) strain for the capuchin monkeys were within the normal ranges for males and females.

Conclusion: The present study provides the first reference values for echocardiographic measurements in B, M and Doppler modes for capuchin monkeys anesthetized with ketamine and midazolam. The strain and strain rate values obtained using speckle tracking showed similarities with those obtained in humans, suggesting that this tool has the potential to be exploited in preclinical studies using the capuchin monkey model. (Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2018;31(1):57-66)

Keywords: Echocardiography/standards; Myocardial/abnormalities; Myocardial Contraction; Models, Animal.

Full texts in English - <http://departamentos.cardiol.br/dic/publicacoes/revistadic/>

Correspondência: Flávio Ribeiro Alves •

Departamento de Morfofisiologia, Universidade Federal do Piauí, CEP 64049-550. Campus da Socopo, Teresina, Piauí — Brasil

E-mail: flavioribeiro@ufpi.edu.br

Artigo recebido em 28/09/2017; revisado em 10/10/2017; aceito em 10/10/2017

DOI: 10.5935/2318-8219.20180004

Introdução

Os macacos-capuchinhos (*Cebus apella*, Linnaeus, 1758) são espécies arbóreas de primatas não humanos com hábitos diurnos e ampla distribuição geográfica em quase todos os países da América do Sul.¹ Do ponto de vista cognitivo, eles são considerados os primatas mais competentes do continente americano devido à sua habilidade em obter alimentos.² Devido à ampla disponibilidade de indivíduos dessa espécie e suas grandes semelhanças anatômicas e fisiológicas com os seres humanos, o macaco-capuchinho tornou-se um modelo alternativo para estudos da evolução das doenças, particularmente das doenças cardiovasculares.

Avanços nos estudos ecocardiográficos permitem uma avaliação cardiovascular mais precisa, diagnósticos confiáveis e monitoramento preciso das alterações cardíacas. Neste contexto, a ecocardiografia bidimensional com *speckle tracking* (E2DST) é uma das ferramentas mais recentes e promissoras para a avaliação da função segmentar miocárdica.³ Essa técnica se baseia no rastreamento de pontos criado pela interferência entre o feixe ultrassonográfico e o miocárdio, sobreposto em imagens bidimensionais em escala de cinza.⁴

Assim como acontece com a maioria dos animais selvagens, devido ao seu comportamento não humano, os primatas não humanos precisam de restrição química ou mesmo de anestesia geral para que procedimentos médicos ou de manejo possam ser realizados.⁵ Ensaios preliminares mostraram que, apesar da sedação, as medidas de *strain rate* pelo *speckle tracking* mostraram-se semelhantes às dos seres humanos.⁶

A combinação de cetamina e midazolam promove relaxamento muscular adequado, reduzindo, portanto, a hipertonidade muscular e promovendo tranquilização, hipnose e amnésia, além de ter atividade anticonvulsiva. Esse protocolo anestésico é largamente utilizado em procedimentos com animais pequenos, sendo uma boa alternativa para o trabalho com animais selvagens, incluindo os primatas.⁷

Embora a análise de *strain* pela técnica de *speckle tracking* (ST2D) esteja bem estabelecida na medicina veterinária para animais de companhia, ela continua escassa na literatura.⁸

O macaco *Rhesus* é o primata não humano mais utilizado em pesquisas científicas, apesar da grande variedade de espécies potencialmente disponíveis para estudos pré-clínicos.⁹ Devido à grande população e disponibilidade de macacos-capuchinhos em todo o Brasil, o presente estudo adquiriu medidas ecocardiográficas convencionais e avaliou a função miocárdica usando a técnica de *speckle tracking* para verificar a aplicabilidade desses animais como modelos para o estudo de alterações cardiovasculares em humanos.

Métodos

Para este estudo, foram usados dezesseis macacos-capuchinhos (oito machos e oito fêmeas), com idade entre 2 e 3 anos, do Parque Zoobotânico, Teresina, Piauí, Brasil. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal do Piauí (Nº. 0117/2015) e pelo Sistema de Autorização e Informação da Biodiversidade — SISBIO — do Instituto Brasileiro de Meio Ambiente e Recursos Naturais Renováveis — IBAMA (Nº. 26101-1).

Os animais foram submetidos a exames hematológicos, bioquímicos e clínicos gerais.¹⁰ Realizou-se auscultação de campos pulmonares e sons cardíacos para identificar insuficiências valvares e distúrbios do ritmo cardíaco. O acompanhamento consistiu em exame eletrocardiográfico e triagem ecocardiográfica. Animais que apresentaram insuficiências valvulares identificadas na ausculta cardíaca e confirmadas na ecocardiografia, além daqueles com distúrbios do ritmo cardíaco diagnosticados pelo ECG, foram excluídos do experimento.¹¹

Protocolo anestésico

Os animais foram pré-preparados com 12 horas de jejum de sólidos e 4 horas de jejum de água. Foram capturados inicialmente em armadilhas individuais e fisicamente imobilizados usando luvas de couro. Para a restrição química, utilizou-se uma combinação de 5% de cloridrato de cetamina a uma dose de 15 mg/kg e midazolam a uma dose de 1 mg/kg, administrados por via intramuscular. O protocolo alcançou um tempo anestésico médio de 30 a 40 minutos em todos os animais e não houve necessidade de readministrar os medicamentos durante os exames.

Avaliação ecocardiográfica padrão

Realizou-se ecocardiografia transtorácica com monitorização contínua com ECG utilizando um sistema M-turbo 5 (FUJIFILM® SonoSite, Washington 21919, EUA) equipado com um transdutor de matriz faseada de 4,0-8,0 MHz (Px10, FUJIFILM® SonoSite, Washington 21919, EUA). Os pelos foram cortados entre o quarto e o sexto espaço intercostal direito, aplicando-se gel de acoplamento (Mercur®, São Paulo, Brasil) nessa área torácica.

O exame ecocardiográfico e as medidas padrão foram realizados de acordo com protocolos previamente estabelecidos para primatas não humanos e seres humanos.^{11,12} Na projeção direita paraesternal, foram tomadas as medidas da parede livre do ventrículo esquerdo e a espessura septal interventricular na diástole e na sístole (PLVEd, PLVEs, ESIVd, ESIVs), o diâmetro ventricular esquerdo diastólico final e sistólico final (DVEd e DVEs), diâmetro da raiz aórtica 2D (Ao) e átrio esquerdo (AE). Foram calculadas a fração de encurtamento (FE) e a fração de ejeção (EF — Método Simpson). Além disso, foram feitas medidas da separação septal do ponto E mitral (SSPE), razão diastólica final entre a aorta e o átrio esquerdo (AE/AO) e a velocidade do fluxo na artéria pulmonar (Pmax) (Figura 1).

Na janela parasternal esquerda, pelo corte apical de quatro câmaras, foram calculados o pico da velocidade aórtica (AV), tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), fluxo diastólico inicial mitral (onda E), o fluxo diastólico tardio mitral (onda A), razão E/TRIV, movimento do anel mitral (MAM) e excursão sistólica do plano do anel tricúspide (TAPSE). Foi feito exame de imagem por Doppler tecidual pulsado (DTP) no ventrículo esquerdo (ondas E' e A') e ventrículo direito (E'VD e A'VD) (Figuras 2 e 3).

A frequência cardíaca (FC) foi obtida a partir do rastreamento Doppler da artéria pulmonar. A avaliação do fluxo das valvas mitral, tricúspide e semilunares, bem como dos grandes vasos, foi realizada usando Doppler colorido e espectral em cada

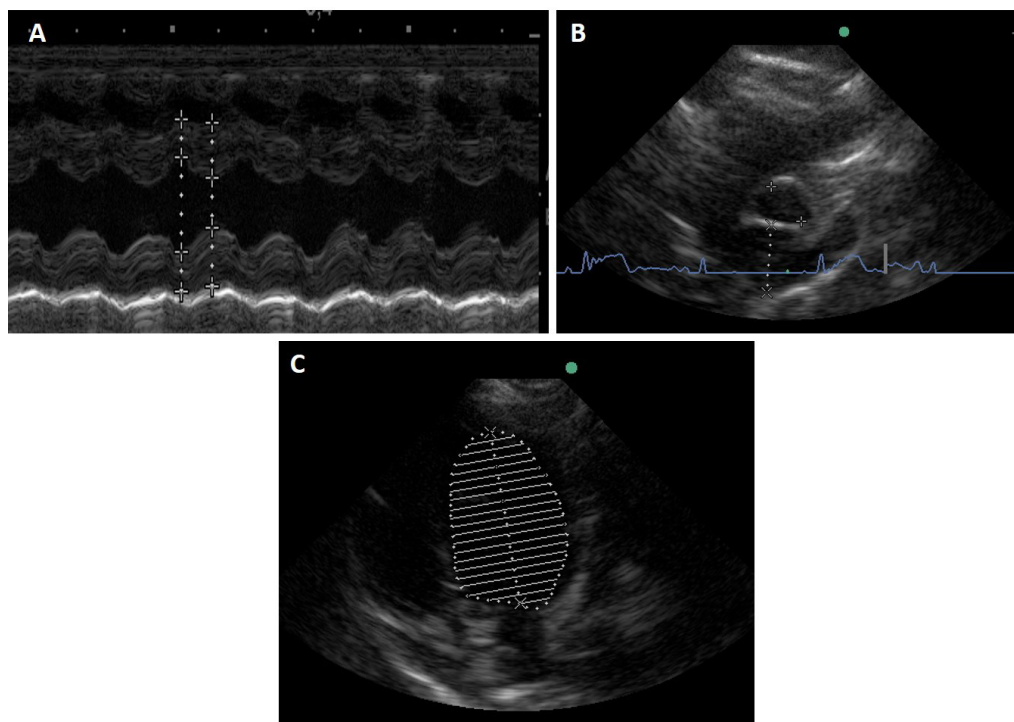


Figura 1 – Imagens ecocardiográficas bidimensionais (2D) em modo M de macacos-capuchinhos anestesiados. (A) O modo M foi utilizado para as medidas da parede septal interventricular, parede ventricular esquerda e dimensões internas do ventrículo esquerdo. (B) O plano de eixo curto direito bidimensional na base do coração usado para medir a razão AE/AO. (C) Plano apical de 4 câmaras esquerdo para a medição dos volumes ventriculares esquerdos diastólicos finais e sistólicos finais ecocardiográficos utilizando o método de discos de Simpson.

valva individual. A dimensão do setor 2D foi ajustada para melhorar a qualidade da imagem e calibrar o ganho de cores para demonstrar o excelente enchimento das câmaras e vasos investigados. A maior frequência de repetição de pulso (FRP) foi usada para evitar sinais de *aliasing* em fluxos normais.

Medição de strain pela técnica de speckle tracking

Para obter os valores de deformação cardíaca, utilizou-se um dispositivo de ultrassom *Affiniti 50* (Philips Healthcare®) acoplado a um transdutor setorial de multifrequência (5-8 MHz) e o software *ACMQ^{AI}* (Quantificação Automática de Movimento Cardíaco) foi utilizado para análise da deformação radial e longitudinal miocárdica do ventrículo esquerdo. Após o exame ecocardiográfico convencional, as janelas paraesternais direita e esquerda para aquisição de vídeo foram avaliadas a uma taxa de reprodução de quadros de 70 a 110 quadros/s, conforme descrito anteriormente para humanos (Figura 4).¹³

A janela paraesternal direita foi utilizada para avaliar o diâmetro cardíaco transversal esquerdo, e a janela paraesternal esquerda foi utilizada para avaliar o eixo longitudinal (4 câmaras apicais, 2 câmaras e 5 câmaras). As bordas endocárdicas do ventrículo esquerdo foram rastreadas manualmente ao final da diástole. Em cada plano de corte, delineou-se automaticamente uma região de interesse a partir da borda endocárdica. O algoritmo do software dividiu automaticamente o plano de corte dos eixos curto e longo do ventrículo esquerdo em

6 segmentos, envolvendo o septo interventricular e a parede livre, para o rastreamento de pontos no miocárdio (*speckles*).

A busca por pontos foi realizada quadro a quadro, gerando um escore que representa a confiabilidade do rastreamento, variando de ruim a excelente, com base em blocos que correspondem ao algoritmo. Foram obtidos seis perfis radiais dos valores ST (*strain rate* ou taxa de deformação) e SR (velocidade de deformação), correspondendo à média dos valores para cada segmento. Os valores máximos dos perfis radiais de ST e SR no pico sistólico radial foram referenciados por meio de seis curvas, e a média dos valores foi calculada para caracterizar o ST e SR global durante o pico sistólico ventricular esquerdo. O sincronismo miocárdico foi avaliado de acordo com a diferença entre o momento inicial e final do pico sistólico.

Ao todo, 18 segmentos miocárdicos foram analisados para cada espécime, e a média de valores foi utilizada para a análise estatística. Durante todos os exames ecocardiográficos, os animais foram mantidos sob monitoramento eletrocardiográfico contínuo acoplado ao equipamento de ultrassom (Figura 5).

Análise estatística

O software *GraphPad Prism 7* foi usado para analisar os dados e executar o teste não paramétrico de Wilcoxon-Mann-Whitney (U de Mann-Whitney) para verificar a existência de diferenças entre as variáveis abordadas de acordo com o sexo dos animais. O coeficiente de correlação

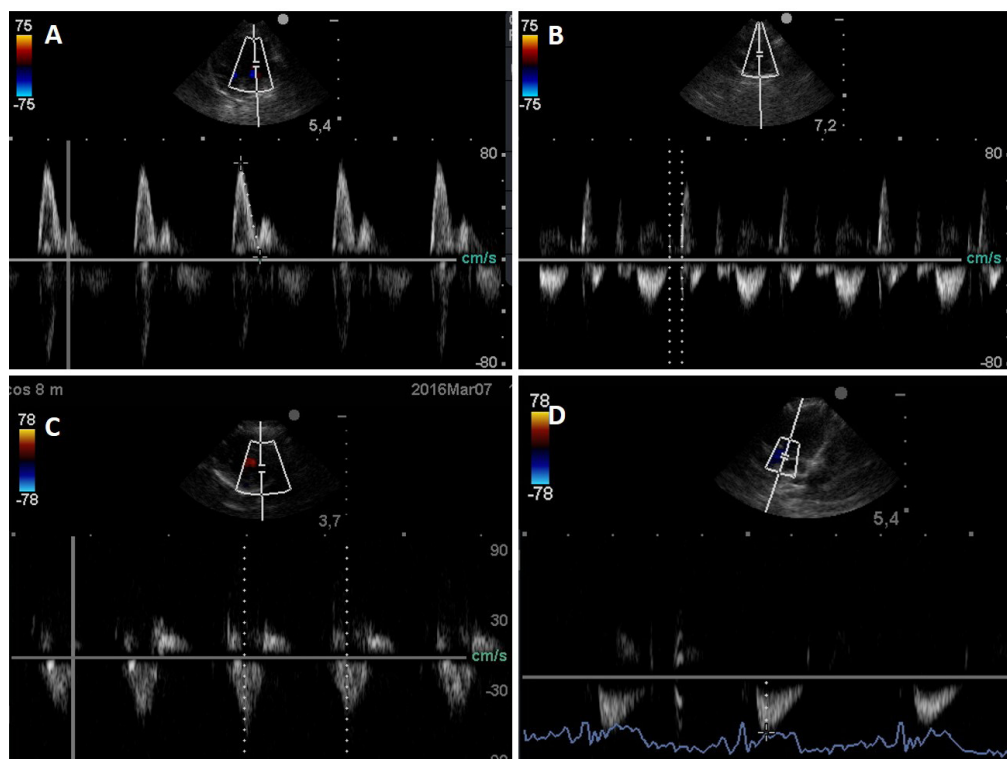


Figura 2 – Imagens ecocardiográficas por Doppler obtidas a partir de macacos-capuchinhos anestesiados. (A) Avaliação do influxo por Doppler pulsado da valva mitral mostrando o influxo mitral diastólico precoce (E) e o influxo mitral diastólico tardio. (B) As medidas de Doppler, incluindo o pico da velocidade do fluxo sanguíneo aórtico e o fluxo mitral, foram utilizadas para medir o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) obtido a partir do plano apical de 5 câmaras esquerdo. Avaliação por Doppler pulsado das curvas de velocidade do fluxo pulmonar (C) e aórtico (D).

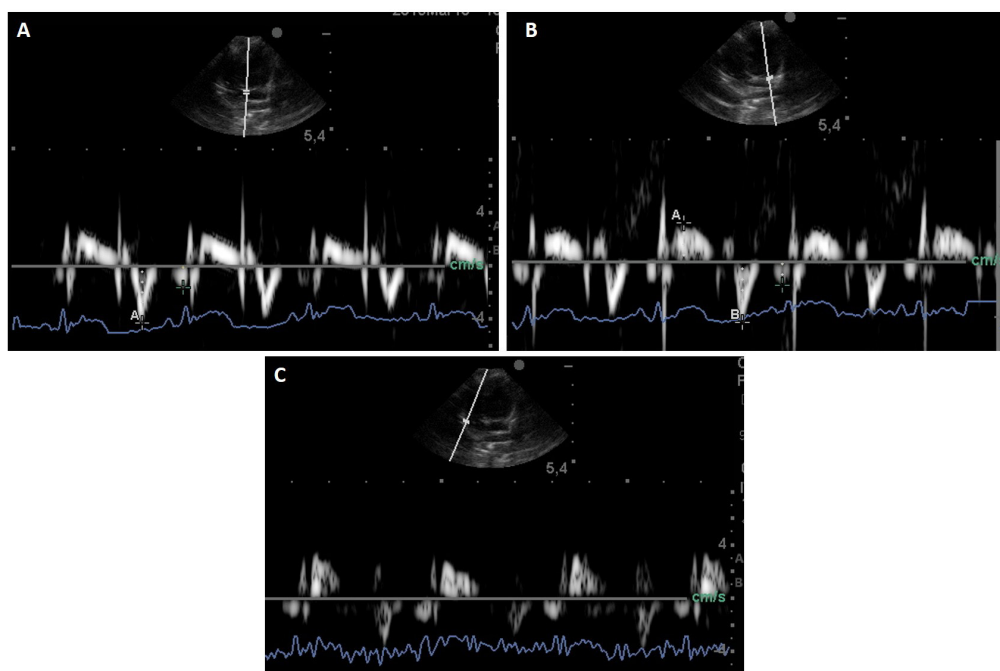


Figura 3 – Imagens do Doppler tecidual pulsado (DTP) de macacos-capuchinhos anestesiados. (A) DTP em plano apical de 4 câmaras, mostrando o anel mitral septal e a parede livre ventricular esquerda (B). (C) Curva de velocidade miocárdica do anel tricúspide.

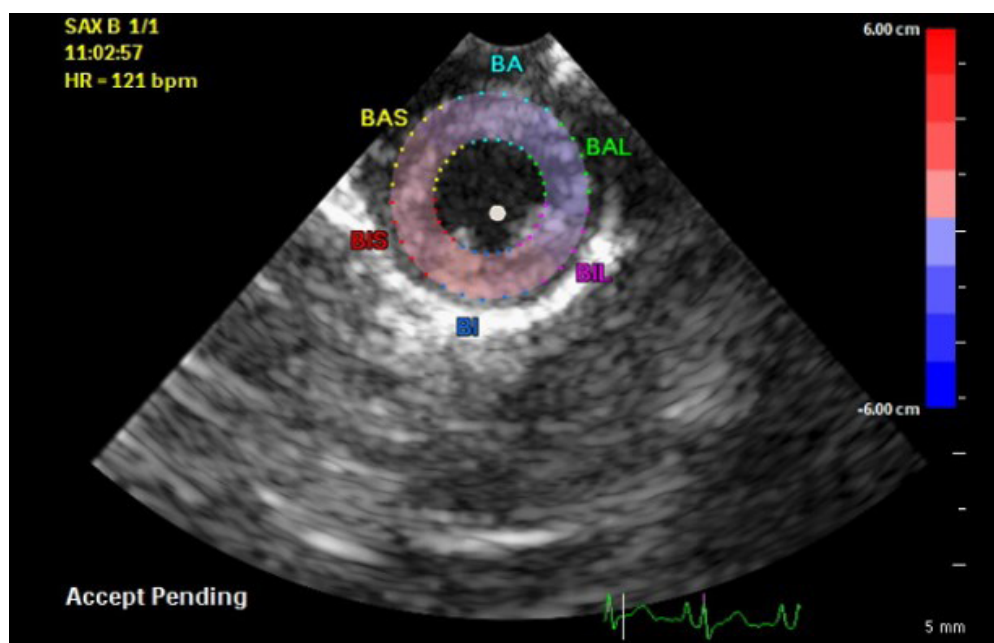


Figura 4 – Ecocardiografia por speckle tracking ao nível da base do coração em macaco-capuchinho. O algoritmo do software separa automaticamente o eixo curto do VE em 6 segmentos miocárdicos para incluir o septo interventricular e a parede livre do VE. A aprovação de rastreamento de cada segmento miocárdico individual é exibida na tela.

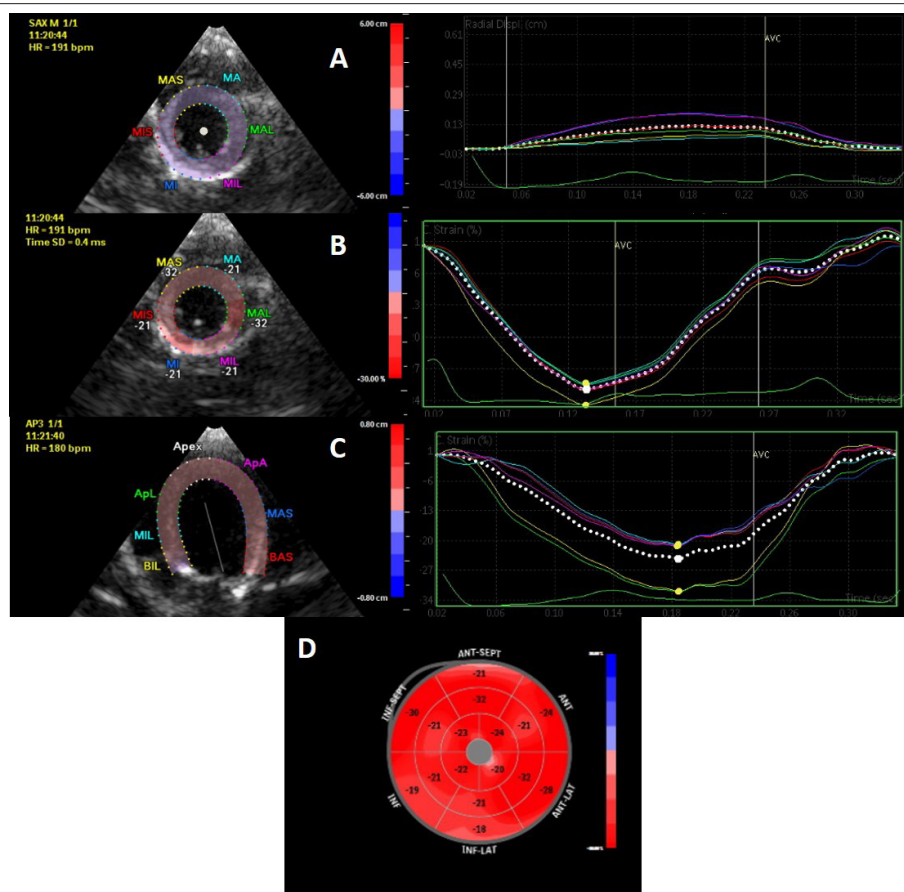


Figura 5 – Exame ecocardiográfico mostrando deformação radial (A), circunferencial (B) e longitudinal (C) de um macaco-capuchinho. Observa-se que todos os segmentos do miocárdio se contraem adequadamente e os valores de deformação estão dentro dos valores de referência, inclusive para humanos.

de Pearson foi utilizado para avaliar a dependência entre as variáveis. No teste, considerou-se como estatisticamente significativo um $p < 0,05$.

Resultados

A Tabela 1 mostra os achados eletrocardiográficos do grupo de animais estudados. A comparação das médias entre os sexos não mostrou diferença significativa ($p > 0,05$, $p = 0,448$). Sendo assim, os outros tratamentos estatísticos basearam-se na amostra total de 16 animais. Os intervalos de referência de variação foram determinados pelo intervalo de tolerância calculado de 95%, destinado a englobar 99% de todos os eventos futuros. A Tabela 1 mostra as variáveis que apresentaram coeficiente de correlação estatisticamente significante em relação ao peso. As outras variáveis que apresentaram correlação são as seguintes: A FC mostrou correlação positiva com a onda E ($r = 0,56$), onda A ($r = 0,40$) e E/TRIV ($r = 0,44$) e correlação negativa com TRIV ($r = -0,41$). A variável AE mostrou correlação positiva com AO ($r = 0,54$). A FE apresentou correlação positiva com a razão entre as ondas E e A ($r = 0,61$).

O MAM apresentou correlação com o DIVEd ($r = 0,37$) e DIVEs ($r = 0,34$). Houve correlação positiva entre o TAPSE e E'VD ($r = 0,41$) e A'VD ($r = 0,47$). A Tabela 2 mostra os valores encontrados para as medidas ecocardiográficas avançadas derivadas da análise de deformação por *speckle tracking*.

Discussão

Uma série de estudos descreveram os parâmetros ecocardiográficos normais para espécies como o macaco Rhesus.⁹ No entanto, este é o primeiro estudo que mede as variáveis ecocardiográficas para o macaco-capuchinho, além do uso da medição de *strain* por *speckle tracking* na avaliação da função cardíaca.

A FC foi maior do que a encontrada em animais da mesma espécie imobilizados com cetamina e xilazina¹⁴ e menor que em macacos pré-anestesiados com midazolam e propofol.¹⁵ Neste estudo, o protocolo anestésico usando cetamina e midazolam não provocou efeitos negativos na FC, que estava dentro da faixa de normalidade para a espécie. A eliminação do estresse promovida pela imobilização química requer uma dose relativamente baixa de cetamina. O antagonismo dos efeitos cardiodepressivos da cetamina promovidos pelo midazolam contribui para a manutenção de uma frequência cardíaca normal.¹⁶

As variáveis PLVEd, DIVEd, DIVEs, MAM e TAPSE apresentaram correlação estatisticamente significativa com o peso corporal. Correlações semelhantes também foram demonstradas entre o peso corporal e as variáveis AO, FEVE, AE/AO, DIVEd e DIVEs para macacos *Cynomolgus* e macacos Rhesus.⁹ Em ovelhas, encontrou-se correlação positiva entre o peso corporal e as variáveis DIVEd, ESIV, PLVE, AE e AO.¹⁷

A razão átrio esquerdo/aorta em macacos-capuchinhos apresentou valores semelhantes aos encontrados em macacos *Cynomolgus* e Rhesus⁹ e no homem.¹⁸ Além disso, estava dentro do intervalo normal para diversos mamíferos utilizados em pesquisas científicas, tais como suínos domésticos, *minipigs* e coelhos.¹⁹ O tamanho e o volume do átrio esquerdo e da aorta do macaco-capuchinho foram inferiores aos observados

em humanos, principalmente quando ajustados para a influência do peso corporal. No entanto, as razões do fluxo sanguíneo transvalvar são semelhantes, sugerindo a similaridade dos índices de pressão no interior das câmaras cardíacas e, consequentemente, equalização da razão AE/AO encontrada em seres humanos e no macaco-capuchinho.¹⁸

A SSPE apresentou valor semelhante ao encontrado para o macaco *Cynomolgus* e valor inferior que o dos macacos Rhesus⁹ e suínos domésticos.²⁰ A maioria das espécies, incluindo seres humanos, apresentam valor normal de SSPE inferior a 1,0 cm.¹⁸ Nos seres humanos, estudos de ressonância magnética confirmaram a aplicabilidade desse valor como preditor quantitativo da função ventricular esquerda.²¹

Os valores encontrados para a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (EF) foram, em média, inferiores aos valores padrão para suínos domésticos e seres humanos.^{18,20} Na medicina, os valores de FE podem ser influenciados por diversas variáveis, como contratilidade, frequência cardíaca, pré-carga e pós-carga. A fração de encurtamento (FE) não mostrou correlação com o peso corporal.²² No entanto, houve correlação positiva com a razão E/A ($r = 0,61$), sugerindo que nesses animais, a FE pode refletir moderadamente as alterações de pressão no átrio esquerdo. Embora dentro dos limites da normalidade em comparação com modelos animais tais como suínos domésticos,²⁰ a fração de ejeção e a fração de encurtamento apresentaram valores inferiores aos dos seres humanos,¹⁸ provavelmente devido ao efeito cardiodepressor da cetamina e porque todos os modelos animais apresentados foram estudados sob sedação ou anestesia.⁷

A avaliação ecocardiográfica pelo Doppler revelou velocidades de fluxo aórtico maiores do que a velocidade do fluxo da artéria pulmonar (VP), que também foi observada em modelos animais, como suínos domésticos e seres humanos.¹⁸ As ondas A e E apresentaram fluxo positivo e laminar, com a onda E exibindo um pico mais alto do que a onda A. A razão E/A tende a diminuir com o avanço da idade em seres humanos, concomitantemente com o aumento do TRIV.²³ Neste estudo, todos os animais avaliados eram espécimes jovens, sugerindo preservação da função diastólica para a faixa etária estudada.

Nos seres humanos, a FC pode alterar o fluxo transmitral, exacerbando o relaxamento isovolumétrico, reduzindo o tempo de enchimento diastólico e acelerando o recolhimento elástico diastólico ventricular esquerdo.²⁴ Neste estudo, embora tenha havido pouca variação na FC, houve correlação negativa com o TRIV, com menor TRIV em animais em que a FC estava maior, apesar do estado de sedação. O MAM apresentou ligeira correlação com DIVEd ($r = 0,37$) e DIVEs ($r = 0,34$), e o TAPSE apresentou correlação positiva moderada com E'VD ($r = 0,41$) e A'VD ($r = 0,47$). As variações nos diâmetros ventriculares refletem indiretamente a função ventricular, bem como a repercussão hemodinâmica das sobrecargas de volume.²⁵ Estudos em seres humanos mostraram que o movimento anular mitral obtido pela ecocardiografia em 3D correlacionou-se moderadamente bem com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) medida pela ressonância magnética. No mesmo estudo, observou-se que valores abaixo de 12 mm para esta variável eram bons limiares para a detecção de FEVE $< 50\%$ com alta sensibilidade e precisão.²⁶ A velocidade da onda S do Doppler tecidual é uma das variáveis estabelecidas na medicina veterinária para determinar a função sistólica do

Tabela 1 – Parâmetros cardíacos de macacos-capuchinhos

Variável	Média	DP	Intervalo de referência	R	Valor de p
PC (kg)	1,95	0,40	1,3 - 2,90	-	-
AO (cm)	0,62	0,12	0,42 - 0,78	0,081	0,803
AE (cm)	0,74	0,15	0,61 - 1,04	-0,212	0,507
AE/AO	1,13	0,25	0,69 - 1,48	0,075	0,816
EIVd (cm)	0,33	0,08	0,22 - 0,48	0,288	0,363
EIVs (cm)	0,42	0,12	0,3 - 0,69	0,031	0,923
PLVEd (cm)	0,34	0,09	0,18 - 0,5	0,585 ^a	0,045
PLVEs (cm)	0,46	0,12	0,3 - 0,74	0,324	0,303
DIVEd (cm)	1,37	0,33	0,74 - 2,04	-0,540 ^a	0,069
DIVEs (cm)	0,99	0,28	0,54 - 1,54	-0,501 ^a	0,095
FE (%)	56,7	12,56	40 - 82	0,138	0,668
FE (%)	28,62	8,63	17 - 47	0,040	0,901
FC (bpm)	181,1	36,54	95 - 229	-0,367	0,240
SSPE (cm)	0,17	0,05	0,1 - 0,28	0,248	0,436
Onda E (cm/s)	76,21	14,82	44 - 101	-0,509 ^a	0,090
Onda A (cm/s)	43,82	10,13	26,7 - 58	-0,321	0,308
VA max (cm/s)	76,32	22,52	40 - 113,8	0,179	0,575
Pmax (cm/s)	64,17	14,83	37,6 - 90	-0,248	0,436
TRIV (ms)	78,2	23,9	52 - 120	0,189	0,554
Onda E' (cm/s)	7,85	2,14	4,28 - 11,2	-0,304	0,336
Onda A' (cm/s)	4,67	1,38	1,61 - 6,62	0,035	0,915
E'-VD	9,53	2,32	4,98 - 14	-0,299	0,344
A'-RV	5,42	1,73	3,44 - 8,1	-0,513 ^a	0,088
MAM (cm)	0,27	0,04	0,21 - 0,35	-0,544 ^a	0,067
TAPSE (cm)	0,48	0,14	0,3 - 0,74	-0,578 ^a	0,049
E/A	1,77	0,33	1,42 - 2,63	-0,101	0,755
E/TRIV	1,08	0,46	0,36 - 1,94	-0,442	0,151

^aVariáveis que mostraram correlação significativa com o peso.

Tabela 2 – Pico de deformação sistólica do ventrículo esquerdo e medidas de twist obtidas pela ecocardiografia com speckle tracking (ESP), medida, desvio padrão e intervalos de referência de macacos-capuchinhos

Variáveis	Medidas	DP	Intervalo de referência
Pico de deformação radial sistólica apical (%)	46,22	6,24	37,5 a 55,7
Pico de deformação circunferencial apical (%)	-24,13	5,61	-31,5 a -15,3
Pico de deformação radial basal sistólica (%)	47,13	5,24	38,8 a 53,2
Pico de deformação circunferencial basal (%)	-18,17	4,68	-25,1 a -10,9
Pico de deformação longitudinal (%)	-26,46	5,15	-36,8 a -18,2
Torção ventricular esquerda (graus)	2,46	0,38	2,1 a 3,2
Strain global (%)	-21,87	1,17	-24,1 a -21,87
Torção basal (%)	-4,6	2,0	-6,9 a -1,37
Torção apical (%)	-10,23	2,58	-15,3 a -7,7

ventrículo direito. A correlação moderada das variáveis E'VD e A'VD, derivada do Doppler tecidual, sugere que essas medidas também podem ajudar na melhor caracterização da função ventricular direita em macacos-capuchinhos.²⁷

O padrão das ondas E' e A' medidas na borda septal do anel mitral mostrou-se semelhante ao relatado em suínos domésticos e em seres humanos.^{19,28} Estudos humanos demonstraram correlação inversa entre a velocidade diastólica do ventrículo esquerdo e a idade, resultante de uma redução gradual no relaxamento miocárdico.¹⁹ Os animais estudados apresentaram valores de DTP semelhantes aos de humanos saudáveis, sem evidência de déficit de contratilidade.²⁹ Outros parâmetros, como a razão AE/AO, estavam dentro dos padrões de normalidade descritos para outros primatas não humanos e modelos animais experimentais, e as velocidades de enchimento diastólico (velocidade da onda E, velocidade da onda A e razão E/A) também estavam dentro os limites da normalidade.^{19,29} Presume-se, para este estudo, que todos os animais apresentavam função diastólica preservada. Embora estudos em humanos mostrem uma mudança nesse padrão com a idade, não temos como discutir esses achados, porque todos os animais no estudo eram espécimes jovens.³⁰

O exame de Doppler tecidual ventricular direito (VD), avaliado no anel lateral tricúspide (E'VD e A'VD), apresentou curvas de velocidade diastólica negativas semelhantes às dos seres humanos.³¹ Em humanos, a avaliação do Doppler tecidual ventricular direito fornece informações importantes sobre a predição de lesões coronárias e infarto do miocárdio, mesmo na ausência de alterações eletrocardiográficas. O TAPSE apresentou correlação positiva com as ondas E'VD ($r = 0,41$) e A'VD ($r = 0,47$), provavelmente como resposta ao movimento anular tricúspide, sugerindo que, semelhante ao TAPSE, esses valores derivados do DTP do VD também podem ser usados como preditores da função ventricular direita.³²

Como nos seres humanos, a velocidade da deformação radial sistólica apical ($46,22 \pm 6,24\%$) em macacos-capuchinhos mostrou-se ligeiramente inferior à obtida para a deformação radial sistólica basal ($47,13 \pm 5,24\%$), sendo que a deformação circunferencial apical ($-24,13 \pm 5,61\%$) apresentou-se maior que a deformação circunferencial basal ($-18,17 \pm 4,68\%$). Os valores obtidos para a deformação radial sistólica basal ($47,13 \pm 5,24\%$) e a deformação longitudinal ($-26,46 \pm 5,155\%$) para o macaco-capuchinho estavam dentro dos intervalos normais para machos e fêmeas.³³

Similarmente aos humanos, os macacos-capuchinhos apresentam deformação radial positiva na sístole, sendo que as deformações longitudinais e circunferenciais possuem valores negativos.³⁴ Assim, em macacos-capuchinhos, a deformação radial positiva durante a sístole também reflete espessamento miocárdico, cujo comprimento final é maior do que o inicial, ao passo que as deformações longitudinais e circunferenciais negativas mostram situação inversa.³³

O *twist* em macacos-capuchinhos mostrou-se qualitativamente similar ao dos humanos.³⁵ Embora o ângulo de torção permita estudos comparativos entre diferentes espécies, esses valores parecem diferir em relação ao tamanho e massa miocárdica. Uma situação semelhante foi observada para o *twist* cardíaco entre humanos e

camundongos, na qual, apesar do tamanho discrepante entre os miocárdios, observou-se uma torção quantitativamente comparável entre as duas espécies.³⁶

Os *bull's eyes* gerados a partir das análises realizadas apresentaram padrão homogêneo, sem evidência de déficit de contratilidade nos 18 segmentos gerados. Apesar da sedação realizada, a taxa de deformação cardíaca não diferiu dos dados obtidos para outros modelos animais e nas espécies humanas.^{11,33,34}

Existem poucos estudos sobre os índices de deformação miocárdica em animais e nenhum especificamente para um grupo de primatas não humanos. Apesar do número relativamente pequeno de macacos-capuchinhos, este estudo sugere que a medida dos índices de deformação e de *strain rate* miocárdico constitui uma técnica que pode ser usada para melhorar as condições de manejo clínico desses animais, sendo uma ferramenta que poderá ser usada em ensaios pré-clínicos.

Conclusão

O presente estudo demonstrou os primeiros valores de referência para medidas ecocardiográficas em modos B, M e Doppler para macacos-capuchinhos anestesiados com cetamina e midazolam. Os valores de *strain* e *strain rate* obtidos usando a técnica de *speckle tracking* mostraram semelhanças com a espécie humana, sugerindo que esta ferramenta pode ser explorada em estudos pré-clínicos utilizando o modelo animal do macaco-capuchinho.

Agradecimentos

Os autores agradecem o Setor de Diagnóstico por Imagens do Hospital Universitário Veterinário da Universidade Federal do Piauí (UFPI) e o Núcleo de Estudos, Pesquisas e Preservação de Animais Silvestres da UFPI por disponibilizar os animais. Agradecem também à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de doutorado.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho do estudo: Alves FR, Pessoa GT, Moura LS, Rodrigues RPS; Aquisição de dados: Rodrigues RPS, da Silva ABS, Sousa FCA; Análise e interpretação dos dados: Alves FR, Bezerra-Neto L; Análise estatística: Alves JRP, Macedo KM; Redação do manuscrito: Alves FR, Rodrigues RPS, da Silva ABS. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Alves FR, Bezerra-Neto L, Vieira MC.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Vinculação Acadêmica

Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal

Referências

1. Addressi E, Paglieri F, Focaroli V. The ecological rationality of delay tolerance: insights from capuchin monkeys. *Cognition*. 2011; 119(1):142-7. Doi:10.1016/j.cognition.2010.10.021.
2. Pele M, Micheletta J, Uhlrich P, Thierry B, Dufour V. Delay maintenance in Tonkean macaques (*Macaca tonkeana*) and brown capuchin monkeys (*Cebus apella*). *Int J Primatol*. 2011; 32(1):149-66. Doi:10.1007/s10764-010-9446-y.
3. Kasner M, Aleksandrov A, Escher F, Al-Saadi N, Makowski M, Spillmann F, et al. Multimodality imaging approach in the diagnosis of chronic myocarditis with preserved left ventricular ejection fraction (MCpEF): The role of 2D speckle-tracking echocardiography. *Int J Cardiol*. 2017; 243:374-8. Doi: 10.1016/j.jcard.2017.05.038.
4. Opdahl A, Helle-Valle T, Skulstad H, Smiseth O. Strain, strain rate, torsion, and twist: echocardiographic evaluation. *Curr Cardiol Rep*. 2015; 17(3):568. Doi:10.1007/S1186-015-0568-X.
5. Settle TL, Rico PJ, Lugo-Roman LA. The effect of daily repeated sedation using ketamine or ketamine combined with medetomidine on physiology and anesthetic characteristics in rhesus macaques. *J Med Primatol*. 2010; 39(1):50-57.
6. Alves FR, Moura LS, Rodrigues RPS. VIII Congresso Piauiense de Cardiologia, Teresina (PI), 27 a 29 de abril, 2017. *Anais*.
7. Diniz NA, Pessoa GT, Moura LS, Sousa FCA, Rodrigues RPS, Souza AB, et al. Echocardiographic findings in bidimensional mode, M-mode and Doppler of clinically normal black - rumped agouti (*Dasyprocta prymnolopha*, Wagler 1831). *J Zoo Wild Med*. 2017. 48(2):287-93. Doi:10.1638/20160013R3.1.
8. Mantovani MM, Silva AC, Muzzi RAL, Oberlender G, Resende RM, Muzzi LAL, et al. Strain and strain rate by two-dimensional speckle tracking echocardiography in a maned Wolf. *Pesq Vet Bras*. 2012; 32(12):1336-40. Doi:http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736Y2012001200019.
9. Korcarz CE, Padrid PA, Shroff SG, Weinert L, Lang RM. Doppler echocardiographic reference values for healthy rhesus monkeys under ketamine hydrochloride sedation. *J Med Primatol*. 1997; 26(6):287-98. Doi: 10.1111/j.1600-0684.1997.tb00057.X
10. Wirz A, Truppa V, Riviello MC. Hematological and plasma biochemical values for captive tufted capuchin monkeys (*Cebus apella*). *Am J Primatol*. 2008; 70(5):463-72. Doi:10.1002/ajp.20520.
11. Tilley LP. Essentials of canine and feline electrocardiography: interpretation and treatment. Philadelphia: Lea & Febiger; 1992.
12. Lang RM, Badano LP, Mor-avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Im Cardiol*. 2015;16(3):233-71. Doi:10.1093/ehjci/jev14.
13. Abduch MCD, Alencar AM, Mathias W Jr, Vieira MLC. Cardiac mechanics evaluated by speckle tracking echocardiography. *Arq Bras Cardiol*. 2014;1(1)1-10. Doi:http://dx.doi.org/10.5935/abc.20140041.
14. Santana VL, Silva RMN, Souza AP, Ferreira AF, Wagner PGC, Evêncio J, et al. Estudo comparativo dos efeitos da associação anestésica cetamina-xilazina ou tiletaminazolazepam em macacos-prego (*Sapajus apella* - Linnaeus, 1758). *Rev Cienc Med Vet*. 2008; 6(8):159-65.
15. Capriglione LGA, Soares GCG, Fuchs T, Sant'anna NT, Fam ALD, Pimpão CT, et al. Avaliação eletrocardiográfica de macacos-prego (*Sapajus apella*) sob contenção química com midazolam e propofol. *Ciênc Agrár*. 2013; 34(6):3801-10.
16. Muir W, W, Gaynor J S. Handbook of veterinary pain management. 3rd ed. Missouri (St Louis): Mosby; 2015. ISBN: 9780323089357.
17. Moses BL, Ross JN. M-mode echocardiographic values in sheep. *Am J Vet Res*. 1987;48(9):1313-8. PMID:3662202.
18. Ângelo LCS, Vieira MLC, Rodrigues SL, Morelato RL, Pereira AC, Mill JG, et al. Echocardiographic reference values in a sample of asymptomatic adult Brazilian population. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(3):168-73 Doi: http://dx.doi.org/10.1590/50066-782X2007001500007.
19. Konrad D, Weber K, Corney S, Allen TR, Terrier C. Echocardiography, color-coded Doppler imaging, and abdominal sonography, a non-invasive method for investigation of heart and aortic morphology and function in female Gottingen minipigs: method and reference values for M-mode, B-mode, and flow parameters. *Comp Med*. 2000; 50(4):405-409.
20. Lee MY, Lee SH, Lee SG, Park SH, Lee CY, Kim KH, et al. Comparative analysis of heart functions in micropigs and conventional pigs using echocardiography and radiography. *J Vet Sci*. 2007;8(1):7-14. PMID:17322768.
21. Elagha A, Fuisz A. Mitral valve E-Point to Septal Separation (EPSS) measurement by cardiac magnetic resonance imaging as a quantitative surrogate of Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF). *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(Suppl1):P154 Doi: 10.1186/1532-429X-14-S1-P154.
22. Feigenbaum H. Echocardiography. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994. ISBN:0-8121-1692-5.
23. Sartori MP, Quinones MA, Kuo LC. Relation of Doppler derived left ventricular filling parameters to age and radius/thickness ratio in normal and pathologic states. *Am J Cardiol*. 1987; 59(12):1179-82 PMID:2953230.
24. Harrison MR, Clifton ED, Pennel A, Demaria AN. Effect of heart rate on left ventricular diastolic transmitral flow velocity patterns assessed by Doppler echocardiography in normal subjects. *Am J Cardiol*. 1991; 67(7):622-7. PMID:2000796.
25. Mottram PM, Marwick TH. Assessment of diastolic function: what the general cardiologist needs to know. *Heart*. 2005;91(5):681-95. Doi:10.1136/ht2003.029413.
26. Qin JX, Shiota T, Tsujino H, Saracino G, White RD, Greenberg NL, et al. Mo- vimento anular mitral como substituto da fração de ejeção do ventrículo esquerdo: ecocardiografia tridimensional em tempo real e estudos de ressonância magnética. *Eur J Echocardiogr*. 2004;5(6):407-15. PMID: 15337962.
27. Visser LC, Scansen BA, Schober KE, Bonagura JD. Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function in conscious healthy dogs: repeatability and reference intervals. *J Vet Cardiol*. 2015;17(2):83-96. Doi:10.1016/j.jvc.2014.10.003
28. Adel W, Josef M, Al-mahallawy N. Tissue Doppler systolic annular velocity and myocardial performance index as predictors of right ventricular affection and culprit lesion location in acute inferior myocardial infarction. *Eg Heart J*. 2014; 66(4):327-33. Doi:https://
29. Schefer KD, Bitschnau C, Weishaupt MA, Schwarzwald CC. Quantitative analysis of stress echocardiograms in healthy horses with 2-dimensional (2D) echocardiography, anatomical M-mode, tissue Doppler imaging, and 2D speckle tracking. *J Vet Int Med*. 2010;24(4):918-31. Doi: 10.1111/j.1939-1676.2010.0542X.
30. Kitzman DW, Sheikh KH, Beere PA, Philips JL, Higginbotham MB. Age-related alterations of Doppler left ventricular filling indexes in normal subjects are independent of left ventricular mass, heart rate, contractility and loading conditions. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18(5):1243-50. PMID:1918701.
31. Shojaeifard M, Esmaeilzadeh M, Maleki M, Bakhshandeh H, Parvaresh F, Naderi N. Normal reference values of tissue Doppler imaging parameters for right ventricular function in young adults: a population based study. *Res Cardio Med*. 2013; 2(4):160-6. Doi:10.5812/cardiovascmed.9843.

32. Kjaergaard J, Iversen KK, Akkan D, Møller JE, Køber LV, Torp-Pedersen C, et al. Predictors of right ventricular function as measured by tricuspid annular plane systolic excursion in heart failure. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2009;7:51-8. Doi: 10.1186/1476-7120-7-51.
33. Dalen H, Thorstensen A, Aase SA, Ingul CB, Torp H, Vatten LJ, et al. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:176-83. Doi: 10.1093/ejehocardi/jep194.
34. Pena JLB, Silva MG, Faria SCC, Alves Jr JMS, Salemi VMC, Mady C, Sutherland GR. Índices regionais de deformação miocárdica (Strain/Strain Rate) em neonatos normais. *Rev Bras Ecocardiogr*. 2012;25(4):267-77.
35. Henson RE, Song SK, Pastorek JS, Ackerman JJ, Lorenz CH. Left ventricular torsion is equal in mice and humans. *J Physiol: Heart Circ Physiol*. 2000;278(4):1117-23. PMID:10749705.
36. Opdahl A, Helle-Valle T, Skulstad H, Smiseth OA. Strain, strain rate, torsion, and twist: echocardiographic evaluation. *Current Cardio Rep*. 2015;17(3):568. Doi: 10.1007/s11886-015-568-X.