

## Ecografía Estándar de *Strain* y *Strain Rate* por *Speckle Tracking* Bidimensional en Monos Capuchinos (*Cebus Apella*, Linnaeus, 1758)

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

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

### Resumen

**Introducción:** El mono capuchino es un tipo de primate no humano que ha demostrado un gran potencial para estudios preclínicos debido a sus similitudes anatómicas y fisiológicas con los humanos.

**Objetivo:** Estudiar los índices de deformación del miocardio en monos capuchinos anestesiados utilizando *speckle tracking*.

**Métodos:** Fueron utilizados dieciséis animales del Parque Zoobotánico, Teresina, Piauí, Brasil, químicamente restringidos utilizando una combinación de ketamina y midazolam. Se obtuvieron registros de ecocardiografía en los modos B, M y Doppler, y se midieron *strain* y *strain rate* utilizando el *speckle tracking*.

**Resultados:** Las variables que mostraron coeficientes de correlación estadísticamente significativos en relación con el peso fueron PLVId, DTDVI, DTSVI, onda E, A'VD, MAM y TAPSE. La FC mostró una correlación positiva con la onda E y onda A y una correlación negativa con IVRT. FA presentó una correlación positiva con la relación de onda E/A ( $r = 0,61$ ). TAPSE mostró correlaciones positivas con E'VD y A'VD. Los valores obtenidos para el *strain* circunferencial ( $-18,17 \pm 4,68\%$ ), radial ( $47,13 \pm 5,24\%$ ) y longitudinal ( $-26,46 \pm 5,15\%$ ) para los monos capuchinos estuvieron dentro de los rangos normales para machos y hembras.

**Conclusión:** El presente estudio proporciona los primeros valores de referencia para mediciones ecocardiográficas en los modos B, M y Doppler para monos capuchinos anestesiados con ketamina y midazolam. Los valores de *strain* y *strain rate* obtenidos utilizando *speckle tracking* mostraron similitudes con los obtenidos en humanos, lo que sugiere que esta herramienta tiene el potencial de ser explotada en estudios preclínicos utilizando el modelo del mono capuchino. (Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2018;31(1):4-13)

**Palabras clave:** Ecocardiografía/normas; Miocardio/anormalidades; Contractilidad Miocárdica; Modelos Animales.

### Introducción

Los monos capuchinos (*Cebus apella*, Linnaeus, 1758) son una especie arbórea de primates no humanos con hábitos diurnos y una amplia distribución geográfica en casi todos los países sudamericanos.<sup>1</sup> Desde el punto de vista cognitivo, se los considera los primates más competentes en las Américas debido a su capacidad para obtener comida.<sup>2</sup> Debido a la gran disponibilidad de individuos de esta especie y sus grandes similitudes anatómicas y fisiológicas con los seres humanos, el mono capuchino se ha convertido en un modelo alternativo para estudios de la evolución de enfermedades, particularmente enfermedades cardiovasculares.

Los avances en ecocardiografía permiten una evaluación cardiovascular más precisa, diagnósticos confiables y un

monitoreo preciso de las alteraciones cardíacas. En este contexto, la ecocardiografía bidimensional mediante *speckle tracking* (2D-ST) es una de las herramientas más recientes y promisorias para la evaluación de la función del segmento de miocardio.<sup>3</sup> Esta técnica se basa en el seguimiento de puntos creados por la interferencia entre el haz sonográfico y el miocardio, superpuestos en imágenes bidimensionales en escala de grises.<sup>4</sup>

Al igual que con la mayoría de los animales salvajes, debido a su comportamiento no humano, los primates no humanos necesitan restricción química e incluso anestesia general para poder realizar procedimientos médicos o de manejo.<sup>5</sup> Los ensayos preliminares mostraron que, a pesar de la sedación, las mediciones del *strain rate* mediante *speckle tracking* fueron similares a las de los humanos.<sup>6</sup>

La combinación de ketamina y midazolam promueve relajación muscular adecuada, reduciendo así la hipertonicidad muscular y promoviendo la tranquilización, hipnosis y amnesia, además de tener actividad anticonvulsiva. Este es un protocolo anestésico comúnmente utilizado en procedimientos con animales pequeños, y es una buena alternativa para trabajar con animales salvajes, incluyendo los primates.<sup>7</sup>

**Correspondencia:** Flávio Ribeiro Alves •

Departamento de Morfofisiologia, Universidade Federal do Piauí, Código Postal 64049-550. Campus da Socopo, Teresina, Piauí – Brasil

E-mail: flavioribeiro@ufpi.edu.br

Artículo recibido el 28/9/2017; revisado el 10/10/2017; aceptado el 10/10/2017

DOI: 10.5935/2318-8219.20180004

Aunque el análisis de *strain* mediante *speckle tracking* (2D-ST) está bien establecido en la medicina veterinaria para animales domésticos, sigue siendo escaso en la literatura.<sup>8</sup>

El mono Rhesus es el primate no humano más comúnmente utilizado en la investigación científica, a pesar de la gran variedad de especies potencialmente disponibles para estudios preclínicos.<sup>9</sup> Dada la gran población y disponibilidad de monos capuchinos en todo Brasil, el presente estudio adquirió mediciones ecocardiográficas convencionales y evaluó la función del miocardio utilizando la técnica de *speckle tracking* para verificar la aplicabilidad de estos animales como modelos para el estudio de alteraciones cardiovasculares en humanos.

## Métodos

Para este estudio, se utilizaron dieciséis monos capuchinos (ocho machos y ocho hembras), con edades comprendidas entre los 2 y 3 años, del Parque Zoológico, Teresina, Piauí, Brasil. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Experimentación Animal de la Universidad Federal de Piauí (N.º. 0117/2015) y por el Sistema de Autorización e Información de Biodiversidad - SISBIO del Instituto Brasileño de Medio Ambiente y Recursos Naturales Renovables - IBAMA (N.º. 26101-1).

Los animales fueron sometidos a exámenes hematológico, bioquímico y clínico general.<sup>10</sup> Se realizó la auscultación de campos pulmonares y ruidos cardíacos para identificar insuficiencias valvulares y alteraciones del ritmo cardíaco. El seguimiento consistió en examen electrocardiográfico y ecocardiograma. Los animales que presentaron insuficiencias valvulares identificadas en la auscultación cardíaca y confirmadas en el ecocardiograma, así como aquellos con trastornos del ritmo diagnosticados por ECG, fueron excluidos del experimento.<sup>11</sup>

## Protocolo de anestesia

Los animales fueron pre-preparados con 12 horas de ayuno de sólidos y 4 horas de ayuno de agua. Estos animales fueron atrapados inicialmente en trampas individuales y restringidos físicamente con guantes de cuero. Para la restricción química, se utilizó una combinación de hidrocloreuro de ketamina al 5% en una dosis de 15 mg / kg y midazolam en una dosis de 1 mg/kg, administrada por vía intramuscular. El protocolo logró un tiempo anestésico promedio de 30 a 40 minutos en todos los animales, y no hubo necesidad de volver a administrar los medicamentos durante los exámenes.

## Evaluación ecocardiográfica estándar

Se realizó ecocardiografía transtorácica con monitoreo ECG continuo utilizando un sistema 5 M-turbo (FUJIFILM® SonoSite, Washington 21919, EE.UU.) Equipado con un transductor phased-array 4.0-8.0 MHz (Px10, FUJIFILM® SonoSite, Washington 21919, EE.UU.). Se cortó el pelo entre el cuarto y el sexto espacio intercostal derecho y se aplicó gel de acoplamiento (Mercur®, São Paulo, Brasil) en esa área torácica.

El examen ecocardiográfico y las medidas estándar se realizaron de acuerdo con protocolos previamente establecidos para primates no humanos y humanos.<sup>11,12</sup>

Se midieron en la proyección paraesternal derecha, la pared libre del ventrículo izquierdo, el grosor del tabique interventricular en diástole y sístole (PLVId, PLVI, SIVd, SIV), el diámetro telediastólico y telesistólico ventricular izquierdo (DTDVI y DTSVI), diámetro 2D de la raíz aórtica (Ao) y aurícula izquierda (AI). Se calcularon la fracción de acortamiento (FA) y la fracción de eyección (método de FE-Simpson). Además, se realizaron mediciones de la separación del punto septal mitral E (EPSS), la relación diastólica final entre la aorta y la aurícula izquierda (AO/AI) y la velocidad del flujo en la arteria pulmonar (Pmax) (Figura 1).

Por la ventana paraesternal izquierda, por medio de la vista apical de cuatro cámaras se calcularon el pico de velocidad aórtica (VA), tiempo de relajación isovolumétrica (IVRT), flujo transmitral diastólico temprano (onda E), flujo transmitral diastólico tardío (onda A), la razón E / IVRT, el movimiento anular mitral (MAM) y la excursión sistólica del plano del anillo tricúspideo (TAPSE). Luego se midió en la imagen Doppler tisular pulsado (DTP) el ventrículo izquierdo (ondas E' y A') y el ventrículo derecho (E'VD y A'VD) (Figuras 2 y 3).

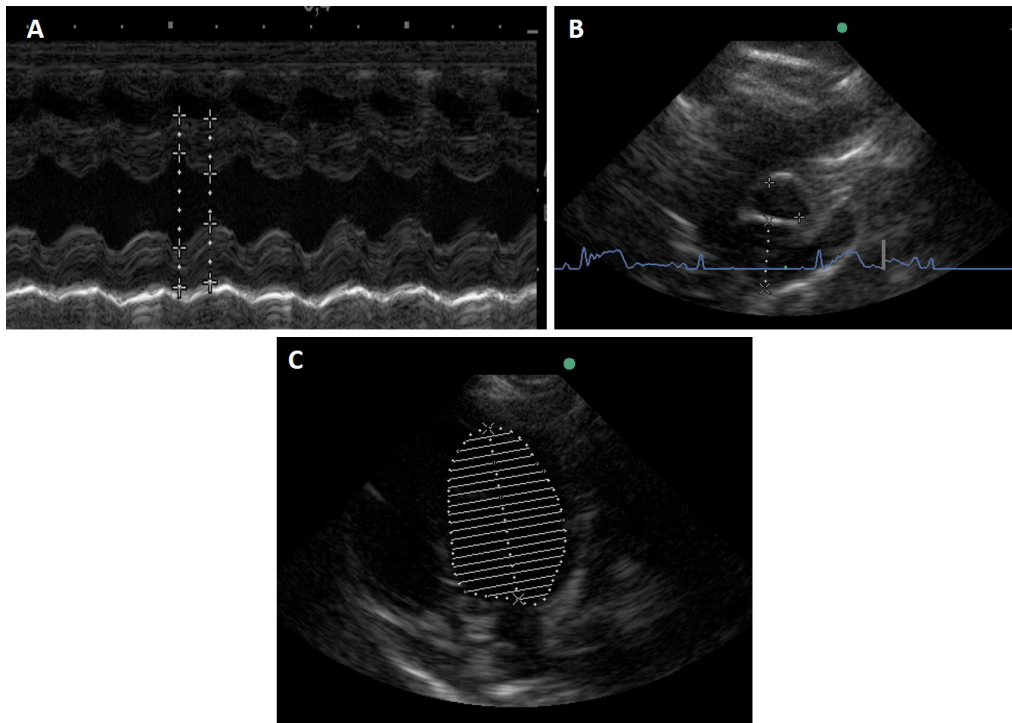
La frecuencia cardíaca (FC) se obtuvo del trazado Doppler de la arteria pulmonar. La evaluación del flujo de las válvulas mitral, tricúspide y semilunar, así como de los grandes vasos se realizó con Doppler color y espectral en cada válvula individualmente. El tamaño del sector 2D se ajustó para mejorar la calidad de la imagen y calibrar la ganancia de color para demostrar un excelente llenado de las cámaras y los vasos investigados. La frecuencia de repetición de pulso más alta (PRF) se utilizó para evitar signos de aliasing en flujos normales.

## Medición del *Strain* por *speckle tracking*

Para obtener los valores de deformación cardíaca, se utilizó un dispositivo de ultrasonido Affiniti 50 (Philips Healthcare®) acoplado a un transductor sectorial multifrecuencia (5-8 MHz), y se usó el software ACMQ<sup>AI</sup> (Cuantificación automática del movimiento cardíaco) para el análisis de la deformación radial y longitudinal del miocardio del ventrículo izquierdo. Después del examen ecocardiográfico convencional, se evaluaron las ventanas paraesternal derecha e izquierda para adquisición de video a una tasa de reproducción de cuadros de entre 70 y 110 cuadros/s, como se describió previamente para humanos (Figura 4).<sup>13</sup>

La ventana paraesternal derecha se usó para evaluar el diámetro cardíaco transversal izquierdo, y la ventana paraesternal izquierda se usó para evaluar el eje longitudinal (apical 4 cámaras, 2 cámaras y 5 cámaras). Los bordes endocárdicos del ventrículo izquierdo se trazaron manualmente al final de la diástole. En cada plano de corte, una región de interés se delineó automáticamente desde el borde endocárdico. El algoritmo del software dividió automáticamente el plano de corte de los ejes corto y largo del ventrículo izquierdo en 6 segmentos, incluyendo el tabique interventricular y la pared libre, para el trazado de puntos en el miocardio (*speckles*).

La investigación con *speckle* se realizó fotograma a fotograma, generando un score que representa la confiabilidad del seguimiento, que va de pobre a excelente, basado en bloques que coinciden con el algoritmo. Se obtuvieron seis perfiles radiales de valores de ST (*strain*) y SR (*strain rate*), que



**Figura 1** – Imágenes ecocardiográficas en modo M y bidimensionales (2D) obtenidas de un mono capuchino anestesiado. (A) El modo M se usó para las mediciones de la pared septal interventricular, la pared ventricular izquierda y las dimensiones internas del ventrículo izquierdo. (B) La vista bidimensional derecha del eje corto en la base del corazón fue utilizada para medir la relación AI/AO. (C) Vista apical izquierda de 4 cámaras para la medición ecocardiográfica de los volúmenes de fin de diástole y de sístole ventricular izquierdos usando el método de discos de Simpson.

corresponden a la media de los valores para cada segmento. Estos valores para los máximos radiales de ST y SR en el pico sistólico radial se referenciaron por medio de seis curvas, y el promedio de los valores se calculó para caracterizar el ST y la SR totales durante el pico sistólico del ventrículo izquierdo. El sincronismo miocárdico se evaluó de acuerdo con la diferencia entre el momento de pico sistólico inicial y final.

Se analizaron un total de 18 segmentos de miocardio para cada espécimen, y el promedio de los valores se utilizó para el análisis estadístico. Durante todos los exámenes ecocardiográficos, los animales se mantuvieron bajo monitoreo electrocardiográfico continuo acoplado al equipo de ultrasonido (Figura 5).

#### Análisis estadístico

El software GraphPad Prism 7 se utilizó para analizar los datos y ejecutar el test no paramétrico Wilcoxon-Mann-Whitney (U de Mann-Whitney) para verificar la existencia de diferencias entre las variables según el sexo de los animales. El coeficiente de correlación de rango de Spearman se utilizó para evaluar la dependencia. En la prueba,  $p < 0,05$  se consideró nivel de significación.

#### Resultados

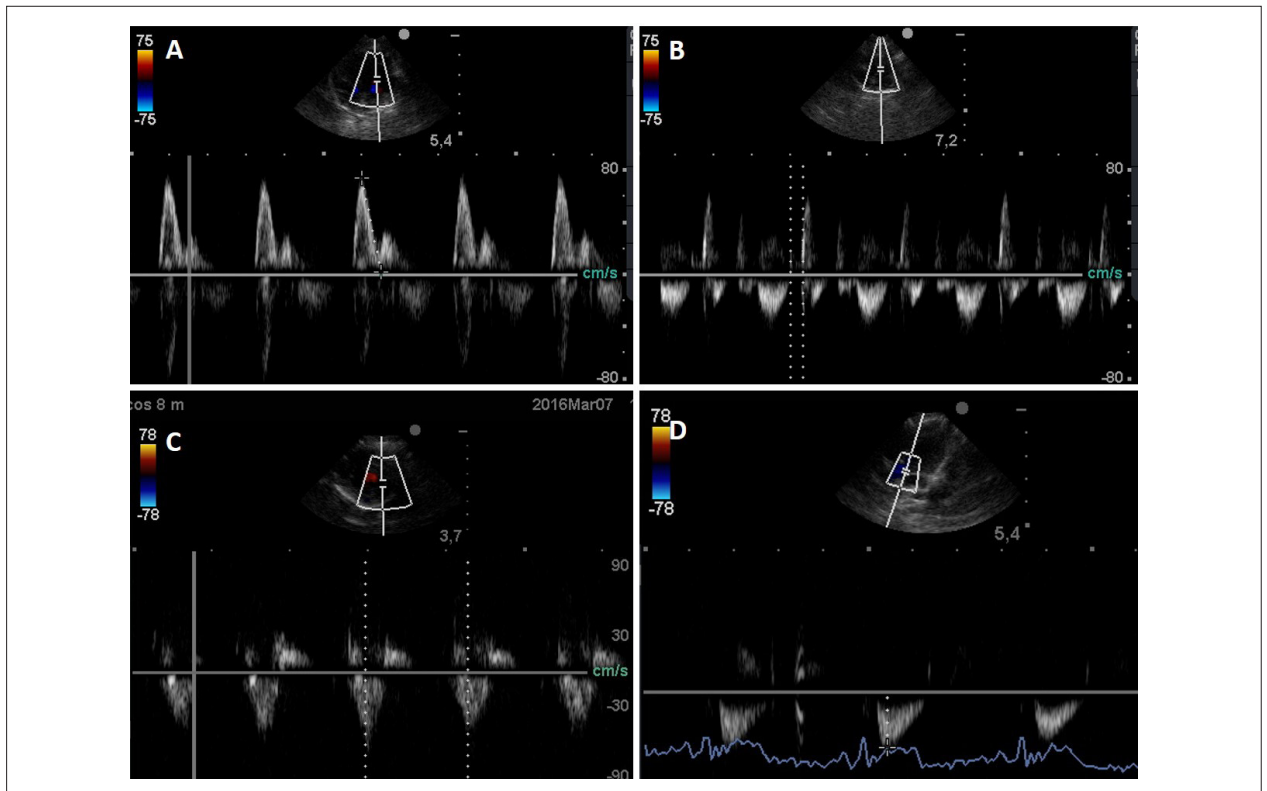
La Tabla 1 muestra los parámetros ecocardiográficos del grupo de animales estudiados. La comparación de medias entre géneros no mostró una diferencia significativa ( $p > 0,05$ ,

$p = 0,448$ ). Por lo tanto, los otros tratamientos estadísticos se basaron en la muestra total de 16 animales. Los intervalos de referencia de variación se determinaron mediante el intervalo de tolerancia calculado del 95%, diseñado para cubrir el 99% de todos los eventos futuros. Las variables que mostraron un coeficiente de correlación estadísticamente significativo en relación con el peso se presentan en la Tabla 1. Las otras variables que mostraron correlación son las siguientes: FC mostró una correlación positiva con la onda E ( $r = 0,56$ ), onda A ( $r = 0,40$ ) y E/IVRT ( $r = 0,44$ ) y una correlación negativa con IVRT ( $r = -0,41$ ). La variable AI mostró una correlación positiva con AO ( $r = 0,54$ ). FA presentó una correlación positiva con la relación de onda E/A ( $r = 0,61$ ).

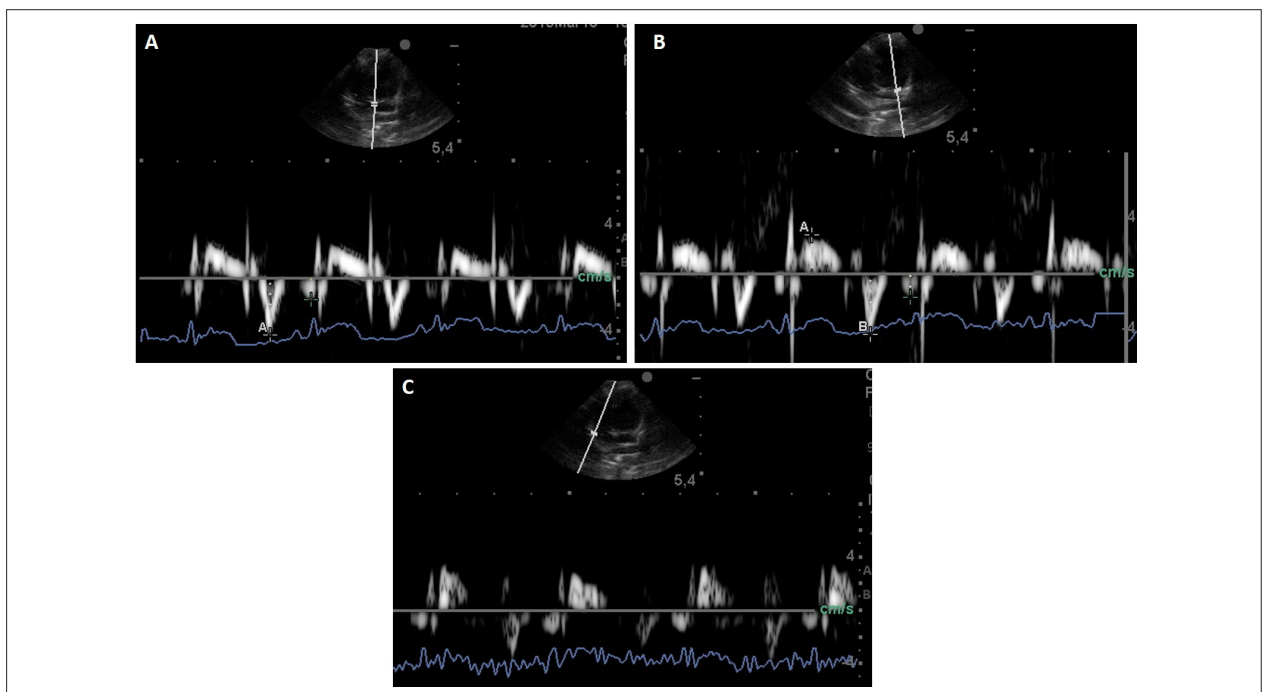
El MAM presentó una correlación con el DTDVI ( $r = 0,37$ ) y DTSVI ( $r = 0,34$ ). TAPSE mostró correlaciones positivas con EVD ( $r = 0,41$ ) y AVD ( $r = 0,47$ ). La Tabla 2 muestra los valores encontrados para las mediciones ecocardiográficas avanzadas derivadas del análisis de *strain* mediante *speckle tracking*.

#### Discusión

Varios estudios han descrito parámetros ecocardiográficos normales para especies como el mono Rhesus.<sup>9</sup> Sin embargo, este es el primer estudio para medir variables ecocardiográficas para el mono capuchino, además del uso de la medición del *strain* mediante el *speckle tracking* en la evaluación de la función cardíaca.



**Figura 2** – Imágenes ecocardiográficas Doppler obtenidas del mono capuchino anestesiado. (A) Evaluación Doppler pulsado del flujo de entrada de la válvula mitral que muestra el flujo mitral que muestra el flujo mitral diastólico temprano diastólico (E) y el flujo mitral diastólico tardío. (B) Se usaron mediciones Doppler, que incluyen velocidad de pico del flujo sanguíneo aórtico y flujo mitral, para medir el tiempo de relajación isovolumétrica (IVRT) obtenido a partir de la vista apical izquierda de 5 cámaras. Evaluación de Doppler pulsado de las curvas de velocidad de flujo pulmonar (C) y aórtico (D).



**Figura 3** – Imágenes en modo Doppler tisular pulsado (DTP) obtenidas del mono capuchino anestesiado. (A) DTP de vista apical de 4 cámaras que muestra el anillo mitral septal y la pared libre del ventrículo izquierdo (B). (C) Curva de velocidad del miocardio desde el anillo tricúspide.

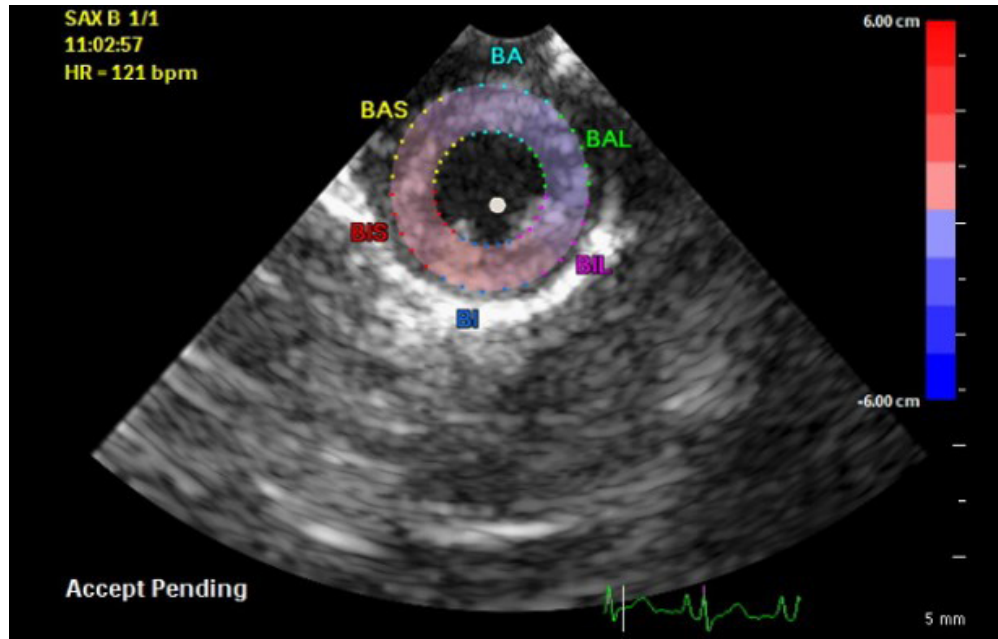


Figura 4 – Ecocardiografía speckle tracking a nivel de la base del corazón en un mono capuchino. El algoritmo de software separa automáticamente el eje corto del VI en 6 segmentos de miocardio para incluir el septo interventricular y la pared libre del VI. La aprobación del tracking de cada segmento de miocardio individual se muestra en la pantalla.

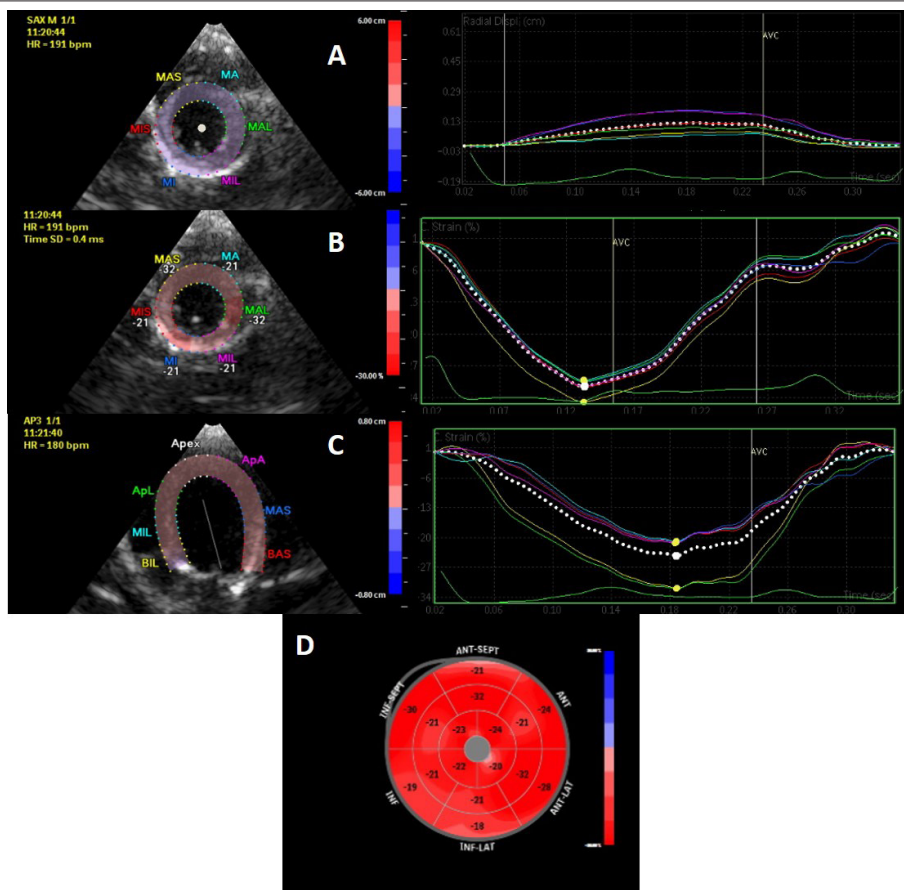


Figura 5 – Examen ecocardiográfico que evidencia strain radial (A), circunferencial (B) y longitudinal (C) de un mono capuchino. Nótese que todos los segmentos del miocardio se contraen adecuadamente y los valores de strain están dentro de los valores de referencia, incluso para los humanos.

Tabla 1 – Parámetros cardíacos del mono capuchino

Variable	Media	DE	Rango referencia	R	Valor 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
AI (cm)	0,74	0,15	0,61 - 1,04	-0,212	0,507
AI/AO	1,13	0,25	0,69 - 1,48	0,075	0,816
SIVd (cm)	0,33	0,08	0,22 - 0,48	0,288	0,363
SIVs (cm)	0,42	0,12	0,3 - 0,69	0,031	0,923
PLVld (cm)	0,34	0,09	0,18 - 0,5	0,585 <sup>a</sup>	0,045
PLVI (cm)	0,46	0,12	0,3 - 0,74	0,324	0,303
DTDVI (cm)	1,37	0,33	0,74 - 2,04	-0,540 <sup>a</sup>	0,069
DTSVI (cm)	0,99	0,28	0,54 - 1,54	-0,501 <sup>a</sup>	0,095
FE (%)	56,7	12,56	40 - 82	0,138	0,668
FS (%)	28,62	8,63	17 - 47	0,040	0,901
FC (lpm)	181,1	36,54	95 - 229	-0,367	0,240
EPSS (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 <sup>a</sup>	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
IVTR (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'-VD	5,42	1,73	3,44 - 8,1	-0,513 <sup>a</sup>	0,088
MAM (cm)	0,27	0,04	0,21 - 0,35	-0,544 <sup>a</sup>	0,067
TAPSE (cm)	0,48	0,14	0,3 - 0,74	-0,578 <sup>a</sup>	0,049
E/A	1,77	0,33	1,42 - 2,63	-0,101	0,755
E/IVRT	1,08	0,46	0,36 - 1,94	-0,442	0,151

<sup>a</sup>Variables que se correlacionaron significativamente con el peso.

Tabla 2 – Medida de pico de *strain* sistólico del ventrículo izquierdo y mediciones de torsión obtenidas mediante ecocardiografía de *speckle tracking* (STE), medición, desviación estándar e intervalos de referencia del mono capuchino

Variables	Mediciones	DE	Intervalo de referencia
Strain radial sistólico apical pico (%)	46,22	6,24	37,5 – 55,7
Strain circunferencial apical pico (%)	-24,13	5,61	-31,5 – -15,3
Strain radial sistólico basal pico (%)	47,13	5,24	38,8 – 53,2
Strain circunferencial basal pico (%)	-18,17	4,68	-25,1 – -10,9
Strain longitudinal pico (%)	-26,46	5,15	-36,8 – -18,2
Torsión del ventrículo izquierdo (grados)	2,46	0,38	2,1 – 3,2
Strain global (%)	-21,87	1,17	-24,1 – -21,87
Torsión basal (%)	-4,6	2,0	-6,9 – -1,37
Torsión apical (%)	-10,23	2,58	-15,3 – -7,7

La FC fue más alta que la encontrada para los animales de la misma especie restringida con ketamina y xilazina<sup>14</sup> y más baja que la de los monos preanestesiados con midazolam y propofol.<sup>15</sup> En este estudio, el protocolo anestésico con ketamina y midazolam no provocó efectos negativos en la FC, la cual estaba dentro del rango de normalidad para la especie. La eliminación del estrés promovido por la restricción química requiere una dosis relativamente baja de ketamina. El antagonismo de los efectos cardiodepresores de la ketamina promovidos por midazolam contribuye al mantenimiento de una frecuencia cardíaca normal.<sup>16</sup>

Las variables PLVid, DTDVI, DTSVI, MAM y TAPSE mostraron una correlación estadísticamente significativa con el peso corporal. También se demostraron correlaciones similares entre el peso corporal y las variables AO, FEVI, AI/AO, DTDVI y DTSVI para monos *Cynomolgus* y monos *Rhesus*.<sup>9</sup> En ovejas, se encontró una correlación positiva entre el peso corporal y DTDVI, SIV, PLVI, AI y AO.<sup>17</sup>

La relación aurícula/aorta izquierda de los monos capuchinos presentó valores similares a los encontrados para los monos *Cynomolgus* y *Rhesus*<sup>9</sup> y en el hombre.<sup>18</sup> Además, se encontraba dentro del rango normal para varios mamíferos utilizados en investigación científica, como cerdos domésticos, cerdos enanos y conejos.<sup>19</sup> El tamaño y el volumen de la aurícula izquierda y la aorta del mono capuchino fueron inferiores a los observados en humanos, especialmente una vez ajustados para el peso corporal. Sin embargo, las relaciones del flujo sanguíneo transvalvular son similares, lo que sugiere la similitud de los índices de presión dentro de las cámaras cardíacas y, en consecuencia, una igualación de la relación AI/AO encontrada en humanos y el mono capuchino.<sup>18</sup>

El EPSS presentó un valor similar al encontrado para *Cynomolgus* monkey e inferior al de los monos *Rhesus*<sup>9</sup> y cerdos domésticos.<sup>20</sup> La mayoría de las especies, incluidos los humanos, presentan un valor normal para EPSS de menos de 1,0 cm.<sup>18</sup> En humanos, los estudios de imágenes por resonancia magnética confirmaron la aplicabilidad de este valor como un predictor cuantitativo de la función ventricular izquierda.<sup>21</sup>

Los valores encontrados para la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) fueron, en promedio, más bajos que los valores estándar para cerdos domésticos y seres humanos.<sup>18,20</sup> En medicina, los valores de FE pueden estar influenciados por diversas variables, como contractilidad, frecuencia cardíaca, precarga y postcarga. La fracción de acortamiento (FA) no mostró correlación con el peso corporal.<sup>22</sup> Sin embargo, hubo una correlación positiva con la relación E/A ( $r = 0,61$ ), lo que sugiere que en estos animales, la FA puede reflejar moderadamente los cambios de presión en la aurícula izquierda. Aunque dentro de los límites de la normalidad en comparación con modelos animales como cerdos domésticos,<sup>20</sup> FE y FA mostraron valores inferiores a los humanos<sup>18</sup>, probablemente debido al efecto cardiodepresor de la ketamina y porque todos los modelos animales presentados se estudiaron bajo sedación o anestesia.

La evaluación ecocardiográfica Doppler reveló velocidades de flujo aórtico mayores que la velocidad de flujo de la arteria pulmonar (PV), lo cual también se observó en modelos animales como cerdos domésticos y seres humanos.<sup>18</sup>

Las ondas A y E mostraron flujo positivo y laminar, con la onda E exhibiendo un pico más alto que la onda A. La relación E/A tiende a disminuir con el avance de la edad en humanos, concomitantemente con el aumento del tiempo de IVRT.<sup>23</sup> En este estudio, todos los animales evaluados fueron especímenes jóvenes, lo que sugiere preservación de la función diastólica para el grupo de edad estudiado.

En humanos, la FC puede alterar el flujo transmitral, exacerbando la relajación isovolumétrica, reduciendo el tiempo de llenado diastólico y acelerando el retroceso elástico diastólico temprano del ventrículo izquierdo.<sup>24</sup> En este estudio, aunque hubo poca variación en la FC, la misma presentó una correlación negativa con el IVRT, con un IVRT más bajo en animales en los que la FC era más alta, a pesar del estado de sedación. El MAM mostró una ligera correlación con DTDVI ( $r = 0,37$ ) y DTSVI ( $r = 0,34$ ), y el TAPSE mostró una correlación positiva moderada con EVD ( $r = 0,41$ ) y A'VD ( $r = 0,47$ ). Las variaciones en los diámetros ventriculares reflejan indirectamente la función ventricular, así como la repercusión hemodinámica de las sobrecargas de volumen.<sup>25</sup> Los estudios en humanos mostraron que el movimiento anular mitral obtenido por ecocardiografía 3D se correlacionaba moderadamente bien con la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) medida por resonancia magnética. En el mismo estudio, se observó que valores menores a 12 mm para esta variable fueron buenos umbrales para la detección de FEVI < 50%, con alta sensibilidad y precisión.<sup>26</sup> La velocidad de la onda S del Doppler tisular es una de las variables establecidas en medicina veterinaria para determinar la función sistólica del ventrículo derecho. La correlación moderada de las variables EVD y A'VD del Doppler tisular, sugiere que estas mediciones también pueden ayudar a una mejor caracterización de la función ventricular derecha en monos capuchinos.<sup>27</sup>

El estándar de ondas E'y A' medido en el borde septal del anillo mitral fue similar a los reportados en cerdos domésticos y seres humanos.<sup>19,28</sup> Los estudios en humanos demostraron una correlación inversa entre la velocidad diastólica del ventrículo izquierdo y la edad, como resultado de una reducción de la relajación miocárdica.<sup>19</sup> Los animales estudiados presentaron valores de DTP similares a los de los humanos sanos, sin evidencia de déficits de contractilidad.<sup>29</sup> Otros parámetros, como la relación AI/AO, se encontraban dentro de los estándares de normalidad descritos para otros primates no humanos y los modelos animales experimentales y las velocidades de llenado diastólico (velocidad de onda E, velocidad de onda A y relación E/A) también estuvieron dentro de los límites de la normalidad.<sup>19,29</sup> Se presume, para este estudio, que todos los animales tenían función diastólica preservada. Aunque los estudios en humanos muestran un cambio en este estándar con la edad, no podemos discutir estos hallazgos, porque todos los animales en el estudio eran especímenes jóvenes.

El examen Doppler tisular del ventrículo derecho (VD), evaluado en el anillo tricuspídeo lateral (E'VD y A'VD), mostró curvas de velocidad diastólica negativas similares a las de los humanos.<sup>31</sup> En humanos, la evaluación del Doppler tisular de VD proporciona información importante con respecto a la predicción de lesiones coronarias e infarto de miocardio, incluso en ausencia de alteraciones electrocardiográficas.

TAPSE mostró una correlación positiva con las ondas E'VD ( $r = 0,41$ ) y A'VD ( $r = 0,47$ ), probablemente como respuesta al movimiento anular tricúspide, lo que sugiere que, al igual que TAPSE, estos valores VD DTP también se pueden usar como predictores de la función ventricular derecha.<sup>32</sup>

Al igual que en los humanos, la velocidad del *strain* radial sistólico apical ( $46,22 \pm 6,24\%$ ) en los monos capuchinos fue ligeramente menor que la obtenida para el *strain* radial sistólico basal ( $47,13 \pm 5,24\%$ ), mientras que el *strain* circunferencial apical ( $-24,13 \pm 5,61\%$ ) fue mayor que el *strain* circunferencial basal ( $-18,17 \pm 4,68\%$ ). Los valores obtenidos para el *strain* radial sistólico basal ( $47,13 \pm 5,24\%$ ) y el *strain* longitudinal ( $-26,46 \pm 5,15\%$ ) para el mono capuchino estuvieron dentro de los rangos normales para machos y hembras.<sup>33</sup>

Como los humanos, los monos capuchinos presentan un *strain* radial positivo en la sístole, mientras que el *strain* longitudinal y el circunferencial tienen valores negativos.<sup>34</sup> Así, en los monos capuchinos, el *strain* radial positivo durante la sístole también refleja un engrosamiento miocárdico, cuya longitud final es mayor que la inicial, mientras que el *strain* longitudinal y el circunferencial negativos muestran una situación inversa.<sup>33</sup>

La torsión en los monos capuchinos fue cualitativamente similar a la de los humanos.<sup>35</sup> Aunque el ángulo de torsión permite estudios comparativos entre diferentes especies, estos valores parecen diferir en relación al tamaño y masa del miocardio. Se observó una situación similar para la torsión cardíaca entre humanos y ratones, en la cual, a pesar del tamaño discrepante entre los corazones, la torsión fue cuantitativamente comparable entre las dos especies.<sup>36</sup>

Los resultados generados a partir de los análisis realizados presentaron un patrón homogéneo, sin evidencia de déficits de contractilidad en los 18 segmentos generados. A pesar de la sedación realizada, la tasa de deformación cardíaca no difirió de los datos obtenidos para otros modelos animales y en la especie humana.<sup>11,33,34</sup>

Existen pocos estudios sobre los índices de deformación miocárdica en animales, y ninguno específicamente para un grupo de primates no humanos. A pesar del número relativamente pequeño de monos capuchinos, este estudio sugiere que la medición de los índices de *strain* miocárdico y *strain rate* constituye una técnica que puede usarse para

mejorar las condiciones de manejo clínico de estos animales y es una herramienta potencial para ensayos preclínicos.

## Conclusión

El presente estudio demostró los primeros valores de referencia para mediciones ecocardiográficas en modo B, M y Doppler para monos capuchinos anestesiados con ketamina y midazolam. Los valores de la velocidad de deformación y deformación obtenidos utilizando *speckle tracking* mostraron similitudes con la especie humana, lo que sugiere que esta herramienta puede ser potencialmente explotada en estudios preclínicos utilizando el modelo de mono del mono capuchino.

## Agradecimientos

Los autores agradecen al Sector de Diagnóstico por Imagen del Hospital Veterinario Universitario de la Universidad Federal de Piauí (UFPI) y al Núcleo de Investigación y Conservación de Animales Silvestres de la UFPI por poner a disposición los animales. También agradecen a la Coordinación de Perfeccionamiento de Personal de Nivel Superior (CAPES) por la beca de doctorado.

## Contribución de los autores

Concepción y diseño del estudio: Alves FR, Pessoa GT, Moura LS, Rodrigues RPS; Adquisición de datos: Rodrigues RPS, da Silva ABS, Sousa FCA; Análisis e interpretación de datos: Alves FR, Bezerra-Neto L; Análisis estadístico: Alves JJP, Macedo KM; Redacción del manuscrito: Alves FR, Rodrigues RPS, da Silva ABS. Revisión crítica: Alves FR, Bezerra-Neto L, Vieira MC.

## Potencial conflicto de interés

Declaramos que no existe conflicto de intereses relevante.

## Apoyo financiero

Coordinación de Perfeccionamiento de Personal de Nivel Superior (CAPES).

## Vínculo académico

Programa de postgrado en Ciencia Animal.

## Referencias

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. 3<sup>rd</sup> 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, Pannel 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/hrt2003.029413.
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.vc.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/cardiavasmed.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/ejehocard/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.

