

DADOS ELETROCARDIOGRÁFICOS PADRÃO DE MACACOS-PREGO (CEBUS APELLA, LINNAEUS, 1758)

*STANDARD ELECTROCARDIOGRAPHIC DATA
FROM CAPUCHIN MONKEYS (CEBUS APELLA,
LINNAEUS, 1758).*

- ▶ **André Braga de Souza**
Universidade Federal do Piauí- UFPI
Teresina-PI. ORCID-iD: <https://orcid.org/0000-0001-8817-1493>
- ▶ **Caíke Pinho de Sousa**
Universidade Federal do Piauí- UFPI: Doutorando.
Teresina-PI. ORCID-iD: <https://orcid.org/0000-0002-5601-4503>
- ▶ **Renan Paraguassu de Sá Rodrigues**
Universidade Federal do Cariri-UFCA
ORCID-iD: <https://orcid.org/0000-0002-8108-4669>
- ▶ **Laécio da Silva Moura**
Universidade Federal do Piauí- UFPI: Estágio Pós-Doutoral
Teresina-PI. ORCID-iD: <https://orcid.org/0000-0002-6070-2763>
- ▶ **Danielle Climaco Marques**
Universidade Federal do Piauí- UFPI: Doutoranda.
Teresina-PI. ORCID-iD: <https://orcid.org/0000-0003-0406-2834>
- ▶ **José Luís de Sousa Santana**
Universidade Federal do Piauí: Mestrando.
Teresina-PI. ORCID-iD: <https://orcid.org/0000-0003-1793-8401>
- ▶ **Eduardo Antonio Lima Oliveira**
Universidade Federal do Piauí: Discente.
Teresina-PI. ORCID-iD: <https://orcid.org/0009-0000-0313-8011>
- ▶ **Ycaro Kylldary Macêdo**
Universidade Federal do Piauí: Mestrando.
Teresina-PI. ORCID-iD: <https://orcid.org/0009-0005-5478-4466>
- ▶ **Rebeca Araújo Dias**
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
Teresina-PI. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9997-2480>

► **Francisco das Chagas Araújo Sousa**

Universidade Estadual do Piauí, Brasil

Teresina-PI. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7244-9729>

► **Flávio Ribeiro Alves**

Universidade Federal do Piauí: Docente.

Teresina-PI. ORCID-iD: <https://orcid.org/0000-0002-4935-3486>

RESUMO

Objetivo: caracterizar os traçados eletrocardiográficos de 12 macacos-prego jovens e saudáveis que foram contidos com cetamina e midazolam. **Resultados:** Todos os 12 macacos tinham ritmos sinusais normais. Nem a duração da onda P, intervalo PR, intervalo QT, nem a amplitude da onda P ou R (em milivolts) diferiram entre machos e fêmeas. As ondas P foram pequenas, monofásicas e positivas em todos os animais. O complexo QRS mostrou polaridade positiva nas derivações D1, D2, aVL, aVF, V2, V4 e V10 e polaridade negativa nas derivações D3, aVR e rV2. A onda T exibiu polaridade negativa apenas na derivação aVR em todos os animais do estudo, e nenhuma diferença significativa estava presente entre os sexos. O segmento ST era isoelétrico em ambos os sexos e não apresentava reduções nem elevações. **Conclusão:** O protocolo anestésico foi bem tolerado por todos os macacos e permitiu a aquisição, medição e caracterização de qualidade diagnóstica do eletrocardiograma e o estabelecimento dos parâmetros eletrocardiográficos normais de macacos-prego contidos quimicamente.

PALAVRAS-CHAVE: Eletrocardiograma, Primatas não-humanos, Ritmo cardíaco

ABSTRACT

Objective: characterize the electrocardiographic tracings from 12 healthy, young capuchin monkeys that were restrained with ketamine and midazolam. **Results:** All 12 monkeys had normal sinus rhythms. Neither P-wave duration, PR interval, QT interval, nor P- or R-wave amplitude (in millivolts) differed between males and females. The P waves were small, monophasic, and positive in all animals. The QRS complex showed positive polarity in the D1, D2, aVL, aVF, V2, V4, and V10 derivations and negative polarity in the D3, aVR, and rV2 leads. The T wave exhibited a negative polarity only in the aVR derivation in all animals in the study, and no significant difference was present between sexes. The ST segment was isoelectric in both sexes and lacked reductions and elevations. **Conclusion:** The anesthetic protocol was well tolerated all of the monkeys and allowed for diagnostic-quality acquisition, measurement, and characterization of the electrocardiogram and establishment of the normal electrocardiographic parameters of chemically restrained capuchin monkeys.

KEYWORDS: Electrocardiogram, Non-human primates, Heart rhythm.

INTRODUÇÃO

O macaco-prego (*Cebus apella*, Linnaeus, 1758) é uma espécie de primata arbóreo de baixa estatura e hábitos diurnos. Esta espécie tem uma ampla distribuição geográfica que abrange a maioria dos países da América do Sul (FREESE et al., 1981). De uma perspectiva cognitiva, os macacos-prego são considerados os primatas mais competentes da América devido à sua capacidade de obter alimentos (MITTERMEIER et al., 1982).

O aumento do desmatamento levou à destruição do habitat natural do PNH e os fez migrar para outras regiões, o que os tornou vulneráveis à caça predatória e ao afastamento da natureza. Esses fatores, por sua vez, levaram a numerosos macacos-prego vivendo em cativeiro. Neste contexto, a sobrevivência de várias espécies selvagens depende em grande parte de sua reprodução em cativeiro; no entanto, a reprodução em cativeiro requer um amplo conhecimento da biologia e dos critérios clínicos de normalidade dessas espécies (VERONA; PISSINATTI 2007).

Os macacos-prego têm sido extensivamente estudados como modelo animal para pesquisa biomédica devido à similaridade de suas características anatômicas e fisiológicas com as dos humanos (YOUNG et al., 2013). Os macacos prego têm fornecido dados importantes para a comunidade científica desde 1932, quando esses animais foram usados em experimentos para melhorar o desenvolvimento de técnicas para o diagnóstico e tratamento de doenças em humanos (ROTH et al., 2004). Esses animais são modelos experimentais úteis no estudo da doença de Chagas, demonstrando inúmeras anormalidades eletrocardiográficas e fibrose miocárdica (RIARTE et al., 1995). Além disso, os macacos-prego podem ser importantes reservatórios naturais e vetores do *Trypanosoma cruzi* (CARVALHEIRO; BARRETO 1966). Além disso, os PNH envelhecidos têm sido reconhecidos como um modelo animal natural e importante para o envelhecimento humano devido às vantagens proporcionadas pelas similaridades biológicas e homologia genética entre espécies de primatas (ROTH et al., 2004). A eletrocardiografia é uma importante ferramenta diagnóstica usada para avaliação cardíaca e tem sido cada vez mais usada na ciência veterinária (NETO et al., 2010). A eletrocardiografia é relativamente barata, não invasiva e rápida (GAVA et al., 2011; SCHEER et al., 2010). No entanto, esse método ainda não está totalmente estabelecido na medicina animal selvagem, embora a literatura inclua algumas pesquisas que foram conduzidas na tentativa de padronizar o ECG em espécies como furões (*Mustela putorius furo*), (BUBLOT et al., 2006; BUBLOT et al., 2010), 14 psitacídeos, (*Zandvliet* 2005) tartarugas (*Podocnemis expansa*, Schweigger, 1812), (CARVALHO et al 2006) cutias (*Dasyprocta prymnolopha*), (Diniz et al., 2017) e macacos (*Macaca cyclopis*). (LIANG et al., 2005).

Doenças cardiovasculares foram relatadas em algumas espécies de NHP. Macacos-coruja (*Aotus* spp.) são altamente suscetíveis à cardiomiopatia hipertrófica e podem morrer repentinamente após períodos de estresse ou atividade física. Macacos-coruja apresentam alterações eletrocardiográficas consistentes com hipertrofia ventricular associada ao desvio do eixo elétrico cardíaco

(RAJENDRA et al., 2010; SLAPAK L, HERMANEK 1957). A cardiomiopatia dilatada ocorre em macacos-esquilo (*Saimiri sciureus*), que conseqüentemente apresentam déficits de contratilidade, fração de ejeção diminuída e encurtamento fracionário. Os achados eletrocardiográficos em macacos-esquilo com cardiomiopatia dilatada incluem aumento da duração do QRS e depressão do segmento ST (TOLWANI et al., 2000).

As análises dos vários complexos, intervalos e formas de onda auxiliam os clínicos no diagnóstico de doenças cardíacas e na diferenciação de doenças cardíacas congênitas e adquiridas de condições fisiológicas normais (ATENCIA et al., 2015; DOANE et al., 2006). Além disso, o uso da eletrocardiografia no PNH é um componente importante na conservação de espécies ameaçadas de extinção e no fornecimento de informações relacionadas à sua biologia, facilitando assim o manejo dessas espécies em cativeiro e na natureza (ATENCIA et al., 2015; CAPRIGLIONE et al., 2013; GONDER et al., 1980; LARSSON et al., 1997).

A maioria das espécies selvagens de PNH requer contenção química ou mesmo anestesia geral para se submeter a procedimentos médicos ou de pesquisa; essa exigência enfatiza a importância de definir os padrões funcionais cardiovasculares normais nessas espécies para facilitar seu monitoramento e a escolha do(s) medicamento(s) ideal(ais) para esse propósito (FELIPPE, 2007). Entre os medicamentos de escolha, a cetamina tem sido amplamente utilizada para imobilização de animais selvagens devido à ampla margem de segurança, o que permite seu uso mesmo quando o peso exato do animal é desconhecido e o que torna seu uso em PNH prático (GONDER, 1980). Além disso, a cetamina tem boa absorção intramuscular, o que facilita sua aplicação por meio de dardos (LEE et al., 2003). No entanto, a cetamina deve ser usada em combinação com outros medicamentos, como agonistas α_2 , benzodiazepínicos ou anestesia neuroléptica, como azaperona, dependendo da espécie envolvida (HASKINS et al., 1985; VALVERDE et al., 1990). Por exemplo, a combinação de cetamina e midazolam promove miorelaxamento, reduzindo assim a hipertonicidade muscular e promovendo tranquilização, hipnose e amnésia, além de exercer atividade anticonvulsivante (PAULE et al., 2011; REVES et al., 1978). Esse protocolo anestésico é comumente usado para procedimentos em pequenos animais e tem se mostrado uma boa opção para trabalhos com animais selvagens, incluindo NHP (DINIZ et al., 2017; HASKINS et al., 1986; PULLEY et al., 2004).

Em vista da necessidade de contenção química para manuseio de animais selvagens e dada a ampla utilização de combinações farmacológicas em clínicas médicas para animais selvagens, o objetivo deste estudo foi caracterizar os eletrocardiogramas de macacos-prego (*Cebus apella*, Linnaeus, 1758) contidos com cetamina e midazolam.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Animais

A população do estudo foi composta por 16 macacos-prego saudáveis (*Cebus apella*; n = 16) do Centro de Triagem de Animais Silvestres (Teresina, Piauí, Brasil). Todos os animais eram adultos

(idade média de 3 anos) e pesavam de 1,0 a 2,9 kg. Os animais foram alojados em pequenas ilhas dentro de um lago artificial e foram divididos em 2 grupos (n = 8 machos; n = 8 fêmeas), um em cada ilha. Os macacos foram alimentados com uma dieta de polpa de frutas, sementes, milho e novos brotos da vegetação local. Sua saúde foi confirmada por meio de exames físicos gerais; estudos cardiovasculares, incluindo ecocardiografia; e ensaios hematológicos e bioquímicos séricos que consideraram a função hepática e renal (LARSSON et al., 1999; LARSSON et al., 1997; RIVIELLO et al., 2001).

Os protocolos utilizados neste estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (nº 0.47/2015) e autorizados pelo Ministério do Meio Ambiente por meio do Sistema de Autorização e Informação da Biodiversidade do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (nº 48113-1).

2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Indivíduos com histórico clínico e exame físico sem alterações foram incluídos no estudo. Os sistemas cardiovascular e respiratório foram avaliados por meio da ausculta das válvulas cardíacas e campos pulmonares. A investigação hemodinâmica incluiu tempo de perfusão capilar e avaliação da desidratação. Processos infecciosos sistêmicos foram avaliados por meio da palpação dos linfonodos periféricos (submandibular, cervical e poplíteo) e abdômen e medição da temperatura corporal. Além disso, todos os animais foram submetidos a exames de sangue, bioquímicos e eletrólitos. Animais com evidências de doença sistêmica, anormalidade cardiovascular (sopros, arritmias) ou insuficiência valvar na ecocardiografia e aqueles que apresentaram estresse excessivo durante os exames foram excluídos do estudo.

2.3 Protocolo anestésico

Os animais ficaram em jejum alimentar por 12 h, e a água foi retida por 4 h. Os macacos foram inicialmente capturados em armadilhas e contidos fisicamente usando luvas de couro. Para contenção química, uma combinação de 5% de cloridrato de cetamina (15 mg/kg IM) e midazolam (0,5 mg/kg IM) foi administrada (RAPOSO et al., 2015). Uma vez que a anestesia foi alcançada, os procedimentos eletrocardiográficos foram iniciados. Os protocolos exigiram um tempo anestésico médio de 30 a 40 min em todos os macacos, nenhum dos quais exigiu uma segunda dose de qualquer medicamento durante os exames.

2.4 Eletrocardiografia computadorizada

Para a realização dos testes, os macacos foram colocados em decúbito lateral direito, com os membros paralelos, estendidos e perpendiculares ao longo eixo do corpo, sobre uma mesa com superfície isolante de borracha para evitar interferências. A eletrocardiografia foi realizada por meio de método computadorizado com eletrocardiógrafo veterinário digital (Electrocardiogram Acquisition Module for Computer, EKG-PC, versão Windows 95, Brazilian Electronic Technology, São Paulo, São Paulo, Brasil), com 10 derivações que consistiam em um circuito eletrônico conectado externamente a um laptop e um software instalado no disco rígido do computador. Após o exame,

os resultados de cada animal foram analisados e as medidas de onda foram calculadas. A frequência cardíaca foi medida a partir do traçado eletrocardiográfico.

Os eletrodos foram colocados em combinações padronizadas em cada animal, conforme descrito anteriormente (TILLEY, 1992) para adquirir derivações eletrocardiográficas padrão, que foram obtidas por meio das diferenças de potencial entre os eletrodos. Os eletrodos torácicos direito e esquerdo foram posicionados acima do olécrano no aspecto caudal, e os eletrodos pélvicos direito e esquerdo foram colocados acima dos ligamentos patelares no aspecto cranial de cada membro. A velocidade de gravação foi de 25 mm/s, com uma calibração de voltagem de 1 cm por milivolt (1 mV = 1 cm).

Os parâmetros avaliados incluíram a frequência cardíaca, duração (em ms) e amplitude (em mV) da onda P, intervalo PR (ms), complexo QRS (ms), amplitude da onda R (mV), nivelamento do segmento ST, intervalo QT (ms), intervalo QT corrigido (QTc), (BAZETT, 1920) e polaridade da onda T. Todos os parâmetros foram analisados na derivação bipolar II (DII), além do eixo elétrico cardíaco (in°) de acordo com a tabela de eixos previamente proposta (DI/DIII) (TILLEY, 1992). As medidas eletrocardiográficas foram analisadas conforme descrito anteriormente (TILLEY, 1992).

2.5 Análise estatística

O software Prism 7 (GraphPad Software, La Jolla, CA) foi usado para analisar os dados, com testes não paramétricos de Wilcoxon–Mann–Whitney (Mann–Whitney U) usados para avaliar diferenças nas variáveis entre os sexos. O coeficiente de correlação de postos de Spearman foi usado para avaliar a dependência. Para todos os testes, um valor de P de 0,05 foi considerado para indicar significância estatística.

RESULTADOS

Nenhuma das características eletrocardiográficas (Tabela 1), frequência cardíaca, peso ou idade diferiram significativamente entre nossos macacos-prego fêmeas e machos. A duração do QRS de nossos macacos-prego não exibiu correlação com a idade ou peso dos animais (machos, $r = 0,02$; fêmeas, $r = 0,06$). No entanto, a idade e o intervalo QT foram correlacionados, particularmente em macacos fêmeas (machos, $r = 0,21$; fêmeas, $r = 0,70$). A variação entre QTc e QT foi de 11,8% para machos e 14,1% para fêmeas. No entanto, nenhum intervalo diferiu significativamente entre machos e fêmeas, nem QT diferiu de QTc em ambos os sexos.

Tabela 1. Durações e amplitudes das ondas P, R e T e a duração do complexo QRS, intervalo PR e intervalo QT de macacos-prego machos e fêmeas contidos com cetamina e midazolam

	P (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTc (ms)	P (mV)	R (mV)	T (mV)
Fêmeas	46.0 ± 6.9	81.3 ± 5.8	46.7 ± 4.1	157.0 ± 62.8	178.0 ± 20.8	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.1

Machos	47.3 ± 10.6	94.4 ± 25.6	51.9 ± 4.3	201.9 ± 46.2	234.3 ± 23.5	0.2 ± 0.1	0.4 ± 0.2	0.1 ± 0.0
--------	-------------	-------------	------------	--------------	--------------	-----------	-----------	-----------

Os dados são fornecidos como média ± 1 DP. Os parâmetros foram registrados na derivação DII a uma velocidade de 25 mm/s e no modo N. Nenhum dos parâmetros diferiu significativamente entre macacos fêmeas e machos.

Todos os macacos demonstraram ritmos sinusais normais (Figura 1). Não foram observadas arritmias de qualquer tipo ou quaisquer alterações sugestivas de patologias cardíacas ou extra-cardíacas.

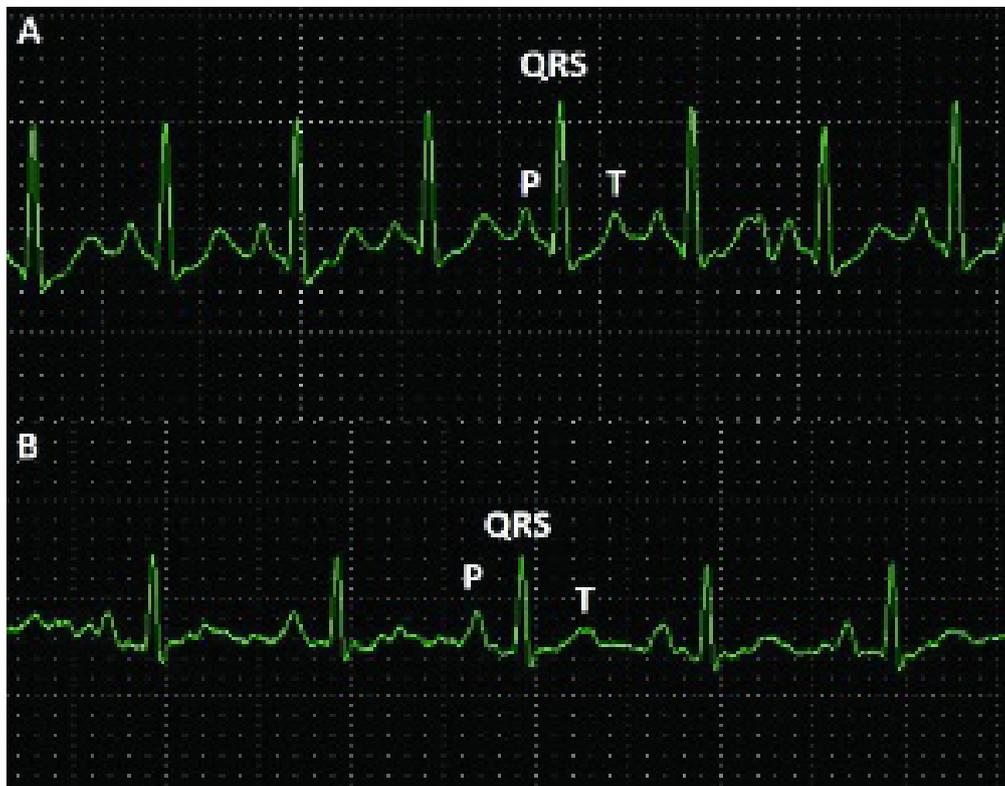


Figura 1. Traçado eletrocardiográfico digital normal registrado na derivação DII, 25 mm/s e modo N de um macaco-prego adulto saudável (*Cebus apella*, Linnaeus, 1758) contido com cetamina e midazolam. (A) Ritmo sinusal, onda P, complexo QRS e onda T (polaridade positiva) de um macaco macho representativo. (B) Ritmo sinusal, onda P, complexo QRS e onda T (polaridade positiva) de uma macaca fêmea representativa.

Nenhum dos parâmetros de duração diferiu entre machos e fêmeas (Tabela 1). Não houve diferenças significativas nas amplitudes (mV) das ondas P e R entre macacos machos e fêmeas. As ondas P observadas foram pequenas, monofásicas e positivas nas derivações I, II, III, aVF, rV2, V2, V4 e V10, mas negativas nas derivações aVR e aVL. A onda R foi positiva nas derivações D1, D2, aVL, aVF, V2, V4 e V10, mas negativa nas derivações D3, aVR e rV2. Em todos os animais do estudo, a onda T exibiu polaridade negativa apenas na derivação aVR, e não houve diferenças significativas entre os sexos. Macacos-prego machos exibiram depressão do segmento ST, mas essa característica não teve significância clínica; em contraste, as fêmeas apresentaram um segmento ST isoelétrico.

Nem o peso (macho, 1,50 ± 0,44 kg; fêmea, 1,95 ± 0,48 kg) nem a idade (macho, 3,0 ± 1 ano; fêmea, 3,5 ± 1,4 anos) diferiram significativamente entre os sexos. Embora numericamente maior nas fêmeas, a frequência cardíaca média foi estatisticamente equivalente entre os sexos (macho,

158,3 ± 49,1 bpm; fêmea, 198,00 ± 38,3 bpm). O eixo elétrico cardíaco variou entre os animais individuais, mas foi consistentemente deslocado para a esquerda. Entre o total de 16 macacos, 12 (75%; 7 machos e 5 fêmeas) apresentaram eixos elétricos cardíacos entre 30° e 60°, e os 4 restantes (25%; 2 machos e 2 fêmeas) apresentaram eixos elétricos cardíacos entre 60° e 83°.

DISCUSSÃO

Um fator importante relacionado à eletrocardiografia em espécies exóticas é que não foram estabelecidos muitos padrões de normalidade, devido à diversidade de protocolos anestésicos disponíveis. Em macacos-prego, padrões eletrocardiográficos foram previamente estabelecidos para animais anestesiados com cetamina; (GONDER et al., 1980; Larsson et al., 2012) cetamina e xilazina, tiletamina e zolazepan; (SANTANA et al., 2008) e midazolam e propofol (CAPRIGLIONE et al., 2013; CHAGAS et al., 2010). No entanto, estudos descritivos de traçados eletrocardiográficos de macacos-prego sedados usando um protocolo de cetamina–midazolam não foram relatados até o momento.

Os macacos-prego no estudo atual não apresentaram nenhum padrão eletrocardiográfico anormal sugestivo da presença de patologias cardíacas ou extracardíacas que foram encontradas em outros PNH, incluindo arritmias, complexos extrassistólicos, bloqueios de ramo e sobrecargas (MALHOTRA et al., 1975; TOBACK et al., 1978). Macacos-esquilo (*Saimiri sciureus*) com cardiomiopatia dilatada apresentam prolongamento do QRS e depressão do segmento ST, especialmente nas derivações DII e DIII (TOLWANI et al., 2000). Macacos-coruja (*Aotus* spp.) são altamente suscetíveis à cardiomiopatia hipertrófica e podem morrer repentinamente após períodos de estresse ou atividade física (RAJENDRA et al., 2010; WELLER et al., 1994).

As frequências cardíacas dos nossos macacos machos e fêmeas que foram contidos quimicamente pelo uso de cetamina-midazolam (198 bpm e 158 bpm, respectivamente) foram maiores do que aquelas de outros animais da mesma espécie que foram submetidos a diferentes protocolos anestésicos, como cetamina e xilazina (123,0 ± 19,8 bpm) (SANTANA et al., 2008). No entanto, as frequências cardíacas em nossos macacos que foram submetidos ao protocolo cetamina-midazolam são menores do que aquelas dos protocolos envolvendo midazolam-propofol (198,4 ± 22,9 bpm), (CAPRIGLIONE et al., 2013) cetamina (230 ± 27 bpm), (Larsson et al., 1997) e tiletamina-zolazepam (212 ± 23,7 bpm) (SANTANA et al., 2008). Portanto, a contenção química com cetamina-midazolam não provocou efeitos fortes na frequência cardíaca porque os valores estavam dentro da faixa normal para a espécie (165 a 225 bpm) (CHAGAS et al., 2010). De fato, a combinação de cetamina-xilazina causa depressão vasomotora central, aumento do tônus vagal e atividade barorreceptora e subsequente bradicardia, tornando combinações como midazolam-propofol e cetamina-midazolam protocolos anestésicos mais seguros (GAYNOR et al., 2015; MUIR et al., 2015; SLAPAK et al., 1957; HERMANEK et al., 1957). Além disso, a combinação cetamina-midazolam facilita a anestesia segura com alterações mínimas na mecânica respiratória, gases sanguíneos e equilíbrio ácido-base e, portanto, fornece alguma estabilidade cardiovascular (CASTRO et al.,

1988). O eixo elétrico cardíaco é um parâmetro altamente variável em várias espécies de PNH (CAPRIGLIONE et al., 2013; GREEN et al., 1981; MALHOTRA et al., 1975; TOBACK et al., 1978) mesmo no caso de animais saudáveis e com posicionamento padronizado durante os testes. Esses resultados podem estar relacionados à capacidade de rotação do coração em torno de seus próprios eixos longitudinal e transversal (HAMLIN et al., 1961).

Os valores médios para a duração da onda P e do complexo QRS em nossos macacos-prego foram maiores do que aqueles em outros anestesiados com cetamina-xilazina (GONDER et al., 1980; LARSSON et al., 1999; ROTH et al., 2004) midazolam-propofol (CAPRIGLIONE et al. 2013) ou tiletamina-zolazepan (SANTANA et al., 2008). A cetamina pode produzir um eventual inotropismo negativo, o que pode reduzir inesperadamente a contratilidade miocárdica e o aumento do QRS. Entretanto, a anestesia com cetamina-xilazina equilibra o efeito cardiodepressivo da xilazina e exacerba o efeito inotrópico positivo da cetamina, causando aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca e diminuição da duração do QRS(LIN et al., 2007; MUIR et al., 2007). Além disso, estudos em humanos mostraram que medicamentos como derivados de succinilcolina e propofol podem influenciar a função cardíaca promovendo bradicardia, várias arritmias ou prolongamento do complexo QRS (GAYNOR et al., 2015; SLAPAK et a., 1957; SPRUNG et al., 1998; WARPECHOWSKI et al., 2010).

O intervalo PR nos macacos-prego que avaliamos foi semelhante aos de outros lugares nesta mesma espécie, apesar do uso de diferentes protocolos anestésicos (BAZETT et a., 1920; SANTA-NA et al., 2008). O estado de saúde normal, a idade jovem e a morfologia semelhante dentro das espécies e gêneros sustentam as pequenas variações. encontrada nesta faixa(TILLEY et al., 1992). No entanto, essa variação foi maior do que a observada em saguis-de-tufos-pretos (*Callithrix penicillata*) e menor do que a observada em macaca fascicularis (TAYLOR et al., 2010).Tais alterações podem refletir as diferenças no peso corporal e na frequência cardíaca entre as espécies (GIANNICO et al., 2013)

Embora os macacos-prego machos do nosso estudo apresentassem depressão discreta do segmento ST, esse efeito não foi clinicamente significativo, dados os resultados dos exames pré-estudo que realizamos para selecionar a população do estudo. Pequenos desvios do ponto J e do segmento ST de 0,1 mV máximo nas derivações periféricas ou 0,2 mV máximo nas derivações precordiais podem ocorrer em humanos sem cardiopatias (MIRVIS et al., 2001).Da mesma forma, os cães podem apresentar depressões discretas do segmento ST de menos de 0,2 mV ou elevações de menos de 0,15 mV que são consideradas normais (HASKINS et al., 1986; TILLEY et al., 1992).Além disso, em *Macaca mulatta*, uma depressão ou elevação de 0,5 mV é considerada normal (ATTA et al., 1960; MALINOW et al., 1966)

A média do intervalo QT para nossos macacos-prego foi maior do que as médias registradas para saguis-de-tufo-preto²⁰ e macacos rhesus (PULLEY et al., 2004) e menor do que aquelas de macacos cynomolgus (ATKINS et al., 1986), macacos japoneses (LIANG et al., 2005) e macacos-de-cara-vermelha (*Macaca arctoides*) (MALHOTA et al., 1975). Esse valor foi maior do que o de macacos-prego anestesiados apenas com cetamina (GREEN et al., 1961) e menor do que

quando a xilazina foi adicionada ao protocolo anestésico. Essa característica se deve à bradicardia grave induzida pela xilazina, que tende a prolongar o intervalo QT em relação a outros protocolos (SANTANA et al., 2008; YOSHIWA et al., 2005). O intervalo QT aumenta com a idade devido ao espessamento miocárdico associado à idade, outro fenômeno bem documentado e normal em humanos (DUBOIS et al., 2015; IMANISHI et al., 1985; YAMAOKA et al., 2013).

A variação no intervalo QT é clinicamente importante na determinação da instabilidade elétrica cardíaca em humanos e é um fator-chave considerado em estudos de toxicidade e uso de medicamentos (YAP et al., 2003). A correção do intervalo QT foi proposta pela primeira vez para distinguir os efeitos diretos no intervalo QT dos efeitos indiretos promovidos pela frequência cardíaca (BAZETT et al., 1920). Para os macacos machos e fêmeas que estudamos, corrigimos o intervalo QT (QTc) de acordo com a fórmula de Bazett (BAZETT et al., 1920) e observamos que o QT diferiu do QTc em 11,79% nos machos e 14,1% nas fêmeas. A variação entre QT e QTc é menor em humanos (4,35% para machos e 6,38% para fêmeas), 26,37 enquanto em macacos cynomolgus, a variação foi de aproximadamente 3% em ambos os sexos (GAUVIN et al., 2006). Apesar dessa variação, a pesquisa demonstrou a necessidade de padronizar a correção do intervalo intersticial QT, especialmente para a resposta à concentração máxima de fármacos após a administração e considerar fatores específicos da espécie que promovem efeitos residuais da frequência cardíaca no QTc (DUBOIS et al., 2015; YAMAOKA et al., 2013).

A morfologia do complexo QRS nos macacos-prego foi semelhante à de outros PNH e em humanos. No entanto, a duração desse complexo foi menor do que a encontrada em humanos (CASTRO et al., 1988) e maior do que os valores encontrados em macacos-prego tufados contidos com cetamina (GONDER et al., 1980; LARSSON et al., 1999; LARSSON et al., 1997). No entanto, macacos-prego contidos com benzodiazepínicos mantêm valores semelhantes aos que obtivemos, corroborando assim nossos achados (CAPRIGLIONE et al., 2013; SANTANA et al., 2008).

As diferenças nos parâmetros eletrocardiográficos entre PNH no estudo atual e outros podem ter sido devido a fatores individuais, mas estavam principalmente relacionadas às diferenças entre os protocolos anestésicos usados, que têm efeitos diferentes no sistema cardiovascular que são inerentemente relacionados a fatores inotrópicos e cronotrópicos (FELIPPE et al., 2007; LARSSON et al., 1997; MUIR et al., 2007). O protocolo anestésico que usamos aqui favoreceu a confiabilidade dos parâmetros porque nenhuma depressão cardiorrespiratória ocorreu devido ao uso de cetamina. Entretanto, quando usada isoladamente, a cetamina pode desencadear aumento da pressão arterial, redução do débito cardíaco e aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio (SOUZA et al., 2002). O uso do midazolam como meio de reduzir os efeitos indesejáveis da cetamina, contribuindo assim para a manutenção da estabilidade cardiovascular, foi de suma importância.

REFERÊNCIAS

ATTA, A. G.; VANACE, P. W. Electrocardiographic studies in the *Macaca mulatta* monkey. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 85, p. 811–818, 1960.

ATENCIA, R.; REVUELTA, L.; SOMAUROOJ, D.; SHAVE, R. E. Electrocardiogram reference intervals for clinically normal wild-born chimpanzees (*Pan troglodytes*). *American Journal of Veterinary Research*, v. 76, p. 688–693, 2015.

ATKINS, C. E.; DICKIE, B. C. Electrocardiogram of the clinically normal, ketamine sedated *Macaca fascicularis*. *American Journal of Veterinary Research*, v. 47, p. 455–457, 1986.

BAZETT, H. C. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart*, v. 7, p. 353–370, 1920.

BUBLOT, I.; RANDOLPH, R. W.; CHALVET-MONFRAY, K.; EDWARDS, N. J. The surface electrocardiogram in domestic ferrets. *Journal of Veterinary Cardiology*, v. 8, p. 87–93, 2006.

CAPRIGLIONE, L. G. A.; SORESINI, G. C. G.; FUCHS, T.; SANT'ANNA, N. T.; FAM, A. L. D.; PIMPÃO, C. T.; SARRAFF-LOPES, A. P. Avaliação eletrocardiográfica de macacos-prego (*Sapajus apella*) sob contenção química com midazolam e propofol. *Semina: Ciências Agrárias*, v. 34, p. 3801–3810, 2013.

CARVALHEIRO, J. D. A. R.; BARRETTO, M. P. Studies on wild reservoirs and vectors of *Trypanosoma cruzi*. *Revista Brasileira de Biologia*, v. 26, p. 101–114, 1966.

CARVALHO, S. F. M.; SANTOS, A. L. Q. Valores das ondas do eletrocardiograma de tartarugas-da-amazônia (*Podocnemis expansa*, Schweigger, 1812). *Ars Veterinaria*, v. 22, p. 117–121, 2006.

CASTRO, G. B.; MASSONE, F.; LUNA, S. P. L.; AGUIAR, A. J. A.; CURI, P. R. Efeitos sobre o equilíbrio ácido-básico e gases sanguíneos após o uso de midazolam em cães. *Ars Vet.*, v. 4, p. 9–14, 1988.

CHAGAS, J. A. B.; OLESKOVICZ, N. M.; FLÔRES, A. N.; CORRÊA, F. N.; SOUZA-JÚNIOR, A. L.; SOARES, J. C.; COSTA, A. S(+) ketamine and midazolam association by the conventional method of calculation and allometric extrapolation in red howler monkeys (*Alouatta guariba clamitans*). *Cienc Rural*, v. 40, p. 109–114, 2010.

DINIZ, A. N.; PESSOA, G. T.; MOURA, L. D. S.; SANCHES, M. P.; RODRIGUES, R. P. S.; SOUSA, F. D. C. A.; AMBRÓSIO, C. A.; ALVES, F. R. Computerized electrocardiogram in agoutis (*Dasyprocta prymnolopha*, Wagler 1831) anesthetized with ketamine and midazolam. *Pesqui Vet Bras*, v. 37, p. 150–155, 2017.

DOANE, C. J.; LEE, D. R.; SLEEPER, M. M. Electrocardiogram abnormalities in captive chimpanzees (*Pan troglodytes*). *Comp Med.*, v. 56, p. 512–518, 2006.

DUBOIS, V. F.; DE WITTE, W. E.; VISSER, S. A.; DANHOF, M.; DELLA PASQUA, O. Assessment of interspecies differences in drug-induced QTc interval prolongation in cynomolgus monkeys, dogs and humans. *Pharm Res.*, v. 33, p. 40–51, 2015.

DUDÁS-GYÖRKI, Z.; SZABÓ, Z.; MANCZUR, F.; VÖRÖS, K. Echocardiographic and electrocardiographic examination of clinically healthy, conscious ferrets. *J Small Anim Pract.*, v. 52, p. 18–25, 2010.

FELIPPE, P. A. N. Eletrocardiografia. In: CUBAS, Z. S.; SILVA, J. C. R.; CATÃO-DIAS, J. L. Tratado de animais selvagens: medicina veterinária, v. 1. São Paulo: Roca, 2007. p. 920–929.

FREESE, C. H.; OPPENHEIMER, J. R. O macaco-prego, gênero *Cebus*. In: COIMBRA-FILHO, A. F.; MITTERMEIER, R. A. Ecologia e comportamento de primatas neotropicais. 1. Rio de Janeiro: Academia Brasileira de Ciências, 1981. p. 331–390.

- GAVA, F. N.; PAULINO-JÚNIOR, D.; PEREIRA-NETO, G. B.; PASCON, J. P. E.; SOUSA, M. G.; CHAMPION, T.; CAMACHO, A. A. Computerised electrocardiograph in Beagle dogs. *Arq Bras Med Vet Zootec.*, v. 63, p. 317–321, 2011.
- GAUVIN, D. V.; TILLEY, L. P.; SMITH, F. W. Jr; BAIRD, T. J. Electrocardiogram, hemodynamics, and core body temperatures of the normal freely moving cynomolgus monkey by remote radiotelemetry. *J Pharmacol Toxicol Methods*, v. 53, p. 140–151, 2006.
- GAYNOR, J. S.; MUIR, W. W. Handbook of veterinary pain management. St. Louis: Elsevier, 2015.
- GIANNICO, A. T.; SOMMA, A. T.; LANGE, R. R.; ANDRADE, J. N.; LIMA, L.; SOUZA, A. C.; MONTIANI-FERREIRA, F. Valores eletrocardiográficos em saguis-de-tufo-preto (*Callithrix penicillata*). *Pesqui Vet Bras.*, v. 33, p. 937–941, 2013.
- GONDER, J. C.; GARD, E. A.; LOTT, N. E. Electrocardiograms of nine species of nonhuman primate sedated with ketamine. *Am J Vet Res*, v. 41, p. 972–975, 1980.
- GREEN, C. J.; KNIGHT, J.; PRECIOUS, S.; SIMPKIN, S. Ketamine alone and combined with diazepam or xylazine in laboratory animals: a 10-year experience. *Lab Anim*, v. 15, p. 163–170, 1981.
- HAMLIN, R. L.; ROBINSON, F. R.; SMITH, C. R. Electrocardiogram and vectorcardiogram of *Macaca mulatta* in various postures. *Am J Physiol*, v. 201, p. 1083–1089, 1961.
- HASKINS, S. C.; FARVER, T. B.; PATZ, J. D. Ketamine in dogs. *Am J Vet Res*, v. 46, p. 1855–1860, 1985.
- HASKINS, S. C.; FARVER, T. B.; PATZ, J. D. Cardiovascular changes in dogs given diazepam and diazepam-ketamine. *Am J Vet Res*, v. 47, p. 795–798, 1986.
- IMANISHI, S.; ARITA, M.; AOMINE, M.; KIYOSUE, T. Electrocardiogram and His bundle electrogram of Japanese monkeys (*Macaca fuscata*). *Jikken Dobutsu*, v. 32, p. 167–173, 1983.
- LARSSON, M. H. M. A.; BIRGEL, E. H.; BENESI, F. J.; BIRGEL-JÚNIOR, E. H.; LAZARETTI, P.; FEDULLO, J. D. L.; LARSSON-JÚNIOR, C. E.; MOLINA, S. R.; GUERRA, P. P. C. A.; PRADA, C. S. Hematological values of *Cebus apella* anesthetized with ketamine. *Braz J Vet Res Anim Sci*, v. 36, p. 131–135, 1999.
- LARSSON, M. H. M. A.; LUCAS, S. R. R.; MIRANDOLA, R. M. S.; LAZARETTI, P.; FEDULHO, J. D. L.; GUIMARÃES, M. A. B. V. Valores de referência das provas de funções hepática, renal e de alguns eletrólitos em *Cebus apella* anestesiados com cetamina. *Cienc Rural*, v. 27, p. 257–262, 1997.
- LARSSON, M. H. M. A.; OLIVEIRA, P. A.; PRADA, C. S.; FEDULLO, J. D. L.; LARSSON-JÚNIOR, C. E. L. Electrocardiographic parameters of captive tufted capuchins (*Cebus apella*) under chemical immobilization. *J Zoo Wildl Med*, v. 43, p. 715–718, 2012.
- LEE, J. I.; HONG, S. H.; LEE, S. J.; KIM, Y. S.; KIM, M. C. Immobilization with ketamine HCl and tiletamine-zolazepam in cynomolgus monkeys. *J Vet Sci*, v. 4, p. 187–191, 2003.
- LIANG, S. L.; CHIN, S. C.; YEH, L. S. Electrocardiographic studies in Formosan Macaques (*Macaca cyclopis*). *Zool Stud*, v. 44, p. 462–467, 2005.

- LIN, H. C. Dissociative anesthetics. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. *Lumb and Jones' .* [S.l.]: [s.n.], 2007.
- MALHOTRA, V.; PICK, R.; PICK, A.; GLICK, G. Electrocardiographic studies in the stump-tail macaque (*Macaca arctoides*). *J Electrocardiol*, v. 8, p. 247–251, 1975.
- MALINOW, M. R. Na electrocardiographic study of *Macaca mulatta*. *Fol Primatol (Basel)*, v. 4, p. 51–65, 1966.
- MIRVIS, D. M.; GOLDBERGER, A. L. Electrocardiography. In: BRAUNWALD, E. *Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine*. 6. ed. Philadelphia (PA): WB Saunders, 2001. p. 82–125.
- MITTERMEIER, R. A.; COIMBRA-FILHO, A. F.; CONSTABLE, I. D.; RYLANDS, A. B.; VALLE, C. Conservation of primates in the Atlantic forest region of eastern Brazil. *Int Zoo Yearb*, v. 22, p. 2–17, 1982.
- MOSS, A. J. Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review. *Am J Cardiol*, v. 72, p. B23–B25, 1993.
- MUIR, W. W. Cardiovascular system. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. *Lumb and Jones' veterinary anesthesia and analgesia*. 4. ed. Ames (IA): Blackwell Publishing, 2007. p. 83–112.
- NETO, G. B. P.; BRUNETTO, M. A.; SOUSA, M. G.; CARCIOFI, A. C.; CAMACHO, A. A. Effects of weight loss on the cardiac parameters of obese dogs. *Pesqui Vet Bras*, v. 30, p. 167–171, 2010.
- PAULE, M. G. et al. Ketamine anesthesia during the first week of life can cause long-lasting cognitive deficits in rhesus monkeys. *Neurotoxicol Teratol*, v. 33, p. 220–230, 2011.
- PULLEY, A. C.; ROBERTS, J. A.; LERCHE, N. W. Four preanesthetic oral sedation protocols for rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *J Zoo Wildl Med*, v. 35, p. 497–502, 2004.
- RAJENDRA, R. S. et al. The normal and abnormal owl monkey (*Aotus sp.*) heart: looking at cardiomyopathy changes with echocardiography and electrocardiography. *J Med Primatol*, v. 39, p. 143–150, 2010.
- RAPOSO, A. C. et al. Evaluation of ophthalmic and hemodynamic parameters in capuchin monkeys (*Sapajus sp.*) submitted to dissociative anesthetic protocols. *J Med Primatol*, v. 44, p. 381–389, 2015.
- REVES, J. G.; MARDIS, M.; STRONG, S. Cardiopulmonary effects of midazolam. *Ala J Med Sci*, v. 15, p. 347–351, 1978.
- RIARTE, A. et al. Chronic experimental infection by *Trypanosoma cruzi* in *Cebus apella* monkeys. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 90, p. 733–740, 1995.
- RIVIELLO, M. C.; WIRZ, A. Haematology and blood chemistry of *Cebus apella* in relation to sex and age. *J Med Primatol*, v. 30, p. 308–316, 2001.
- ROTH, G. S. et al. Aging in rhesus monkeys: relevance to human health interventions. *Science*, v. 305, p. 1423–1426, 2004.
- SANTANA, V. L. et al. Estudo comparativo dos efeitos da associação anestésica cetamina-xilazina ou tiletamina-zolazepam em macacos-prego (*Sapajus apella* – Linnaeus, 1758). *Ver Cie Med Vet*, v. 6, p. 159–165, 2008.

- SCHEER, P. et al. The electrocardiographic Holter monitoring in experimental veterinary practice. *Physiol Res*, v. 59, Suppl 1, p. S59–S64, 2010.
- SLAPAK, L.; HERMANEK, P. [Observations on the electrocardiogram of rabbits. I. Normal limb electrocardiogram of rabbits]. *Z Kreislaufforsch*, v. 46, p. 136–142, 1957. [Artigo em alemão].
- SOUZA, A. P. et al. Eletrocardiografia em cães anestesiados com cetamina-s ou cetamina. *Cienc Rural*, v. 32, p. 787–791, 2002.
- TAYLOR, K.; GLEASON, C. Effect of body position on limb lead electrocardiographic findings in sedated cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*). *J Am Assoc Lab Anim Sci*, v. 49, p. 352–356, 2010.
- TILLEY, L. P. *Essentials of canine and feline electrocardiography: interpretation and treatment*. Philadelphia (PA): Lea and Febiger, 1992.
- TOBACK, J. M.; CLARK, J. C.; MOORMAN, W. J. The electrocardiogram of *Macaca fascicularis*. *Lab Anim Sci*, v. 28, p. 182–185, 1978.
- TOLWANI, R. J. et al. Dilative cardiomyopathy leading to congestive heart failure in a male squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *J Med Primatol*, v. 29, p. 42–45, 2000.
- SPRUNG, J. et al. Effects of ketamine on the contractility of failing and nonfailing human heart muscles in vitro. *Anesthesiology*, v. 88, p. 1202–1210, 1998.
- VALVERDE, A. et al. Determination of a sedative dose and influence of midazolam on cardiopulmonary function in Canada geese. *Am J Vet Res*, v. 51, p. 1071–1074, 1990.
- VERONA, C. E. S.; PISSINATTI, A. Primates- primatas do novo mundo (Sagui, Macaco-prego, Macaco-aranha, Bugio). In: CUBAS, Z. S.; SILVA, J. C. R.; CATÃO-DIAS, J. L., editors. *Tratado de animais selvagens: medicina veterinária*. vol. 1. São Paulo (SP): Rocca, 2007. p. 358–362. [Em português].
- WARPECHOWSKI, P. et al. Effects of propofol on the cardiac conduction system. *Ver Bras Anesthesiol*, v. 60, p. 438–444, 2010.
- WELLER, R. E. Infectious and noninfectious diseases in owl monkeys. In: BAER, J. F.; WELLER, R. E.; KAKOMA, I., editors. *Aotus: the owl monkey*. San Diego (CA): Academic Press, 1994. p. 177–215.
- ZANDVLIET, M. J. M. Electrocardiography in psittacine birds and ferrets. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, v. 14, p. 34–51, 2005.
- YAMAOKA, A. et al. Standard electrocardiographic data of young Japanese monkeys (*Macaca fusucata*). *J Am Assoc Lab Anim Sci*, v. 52, p. 491–494, 2013.
- YAP, Y. G.; CAMM, A. J. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart*, v. 89, p. 1363–1372, 2003.
- YOSHIZAWA, K. et al. Ischemic brain damage after ketamine and xylazine treatment in a young laboratory monkey (*Macaca fascicularis*). *Contemp Top Lab Anim Sci*, v. 44, p. 19–24, 2005.
- YOUNG, A. N. et al. Thoracic radiographic anatomy in vervet monkeys (*Chlorocebus sabaues*). *J Med Primatol*, v. 42, p. 310–317, 2013.