

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

**VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM CÃES COM
DEGENERAÇÃO MIXOMATOSA VALVAR MITRAL**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

PAOLA MARCHETTO

Uruguaiana, Rio Grande do Sul, 2021.

PAOLA MARCHETTO

**VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM CÃES COM
DEGENERAÇÃO MIXOMATOSA VALVAR MITRAL**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação Stricto sensu em Ciência Animal da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Dr. João Paulo da Exaltação Pascon

Uruguiana, 2021.

PAOLA MARCHETTO

**VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM CÃES COM
DEGENERAÇÃO MIXOMATOSA VALVAR MITRAL**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação Stricto sensu em Ciência Animal da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciência Animal.

Área de concentração: Sanidade Animal

Dissertação defendida e aprovada em 24 de Março de 2021

Banca examinadora:



Prof. Dr. João Paulo da Exaltação Pascon
Universidade Federal do Pampa – UNIPAMPA
Orientador



Prof. Dra. Marília Teresa de Oliveira
Universidade Federal do Pampa - UNIPAMPA



Prof. Dra. Paula Priscila Correia Costa
Universidade Federal de Pelotas - UFPEL

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer a Deus, por iluminar o meu caminho e por estar sempre presente nos detalhes. A base de tudo, minha família, que de uma forma ou outra sempre está presente em tudo, me apoiando, aconselhando, colocando-me no caminho certo e, principalmente, me amando. Tudo o que eu sou hoje, devo aos meus pais, que fizeram muito mais do que as suas “obrigações”, que me permitiram seguir os meus sonhos e me acompanharam e me aplaudiram na realização deles. Meu maior incentivador, meu irmão, que além de ser a pessoa mais iluminada e calma que eu conheço, é o que mais me apoia nas minhas decisões. Ao meu namorado, que me aguentou nesta fase da minha vida, que me acalmou quando precisei e que me mandava estudar quando precisava. Obrigada por tudo, vocês são a base da minha vida, vocês que me dão forças para continuar, eu amo vocês.

Também gostaria de agradecer o meu orientador, que me aguentou nestes dois anos de mestrado, que mesmo numa época atípica que é a pandemia, esteve presente tentando me incentivar, aconselhando da melhor forma que conseguia e que o momento permitia, além de não me deixar desistir nunca. Obrigada pelos inúmeros ensinamentos e pelo apoio nesta jornada, sou muito grata por tudo que aprendi contigo.

“O mundo está nas mãos daqueles que têm a coragem de
sonhar e de correr o risco de viver seus sonhos.

Paulo Coelho”

RESUMO

A quantificação do tônus autonômico cardíaco, por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), tem sido empregada em diversas cardiopatias de seres humanos e animais, na tentativa de estabelecimento do prognóstico e risco de morte súbita. Em cães cardiopatas, por sua vez, não há consenso científico sobre o efeito das principais afecções cardíacas sobre a VFC, a qual muitas vezes é baseada em estudos científicos escassos ou extrapolada dos achados observados em seres humanos. Desta forma, com o presente estudo objetivamos verificar o efeito da cardiopatia mais prevalente em cães (degeneração mixomatosa da valva mitral) sobre a VFC, por meio de revisão sistematizada. Para tanto, as bases de dados PubMed, Scielo e ScienceDirect foram utilizadas para a busca de evidências, por meio do acrônimo PICO (Population= cães com degeneração mixomatosa valvar; Intervention= VFC; Comparison= Não intervenção; Outcome= desequilíbrio autonômico indicado por um aumento no tônus simpático e diminuição do parassimpático) que fundamentaram a pergunta científica. A busca de dados nas bases produziu, somada as combinações entre os termos de pesquisa, um total de 1.805, 24 e 19.604 artigos, respectivamente. Após a leitura dos títulos foram mantidos apenas sete estudos na base PubMed, três na Scielo e um na ScienceDirect, os quais foram submetidos a leitura do resumo como último critério de adequação ao tema estudado e exclusão, resultando em sete estudos adequados a pergunta científica. Todos os estudos foram classificados quanto ao níveis de evidência científica conforme o método de *Oxford Centre for Evidence-based Medicine*, resultando em graus de recomendação e níveis que são representados por 28% B-2B e 72% B-3B, totalizando os sete artigos. Os estudos descrevem a alteração da VFC (diminuição do tônus autonômico parassimpático e aumento do simpático) em cães com a degeneração mixomatosa da valva mitral, que desenvolveram insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Dessa forma, conclui-se que a DMVM é capaz de influenciar a VFC (através das suas variáveis) de cães, bem descrita a partir da ocorrência de ICC, indicando pior prognóstico. Porém, destaca-se a escassez de evidências sobre a VFC, principalmente nas fases iniciais da doença (fases assintomáticas), a qual necessita de novos estudos para a compreensão do momento exato do início deste desequilíbrio autonômico.

Palavras-chave: endocardiose, prognóstico, cardiopatia.

ABSTRACT

The quantification of cardiac autonomic tone, through heart rate variability (HRV), has been used in several heart diseases of humans and animals in an attempt to establish the prognosis and risk of sudden death. However, in dogs with heart disease, there is no scientific consensus on the effect of the main cardiac disorders on HRV, which is often based on scientific studies or extrapolated from the findings observed in humans. Thus, the aim of the present study is to verify the effect of the most prevalent heart disease in dogs (myxomatous mitral valve degeneration) on HRV, through systematic review. For this purpose, the PubMed, Scielo and ScienceDirect databases were used to search for evidence, using the PICO acronym (Population = dogs with myxomatous valve degeneration; Intervention = HRV; Comparison = Non-intervention; Outcome = autonomic imbalance indicated by an increase in sympathetic tone and decrease in parasympathetic) that supported the scientific question. The search for data in the databases produced, summing the combinations between the search terms, a total of 1,805, 24 and 19,604 articles, respectively. After reading the titles, only seven studies were kept in the PubMed database, three in Scielo and one in ScienceDirect, which were subjected to reading the abstract as the last criterion of adequacy to the studied theme and exclusion, resulting in seven studies suitable to the scientific question. All studies were classified according to the levels of scientific evidence according to the Oxford Center for Evidence-based Medicine method, resulting in degrees of recommendation and levels that are represented by 28% B-2B and 72% B-3B, totaling the seven articles. The studies describe the change in HRV (decreased parasympathetic autonomic tone and increased sympathetic) in dogs with myxomatous mitral valve degeneration, who developed congestive heart failure (CHF). Thus, it is concluded that the disease is capable of influencing the HRV of dogs, well described from the occurrence of CHF, indicating a worse prognosis. However, there is a lack of evidence about HRV, especially in the early stages of the disease (asymptomatic phases), which requires further studies to understand the exact moment of the onset of this autonomic imbalance observed in dogs with CHF.

Keywords: endocardiosis, prognosis, cardiopathy

LISTA DE TABELAS

Gerais

<u>Quadro 1:</u> Esquema de classificação proposto pelo <i>American College of Veterinary Internal Medicine</i> para cães com DMVM.....	17
--	----

Tabelas Artigo Científico

<u>Quadro 1:</u> Aplicação da estratégia PICO conforme a pergunta científica.....	22
<u>Quadro 2:</u> Grau de recomendação e nível de evidência conforme <i>Oxford Centre for Evidence-Based Medicine</i> . ..	23
<u>Quadro 3:</u> Resultados dos artigos selecionados e classificação dos mesmos conforme Oxford.....	25

SUMÁRIO

1. <u>INTRODUÇÃO</u>	10
2. <u>REVISÃO DE LITERATURA</u>	11
<u>2.1 Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)</u>	11
<u>2.1.1 Índices da VFC</u>	12
<u>2.2 Degeneração Mixomatosa da Valva Mitral (DMVM)</u>	14
3. <u>OBJETIVOS</u>	19
3.1 Geral	19
3.2 Específico	19
4. <u>ARTIGO CIENTÍFICO</u>	20
5. <u>CONCLUSÃO</u>	34
6. <u>REFERÊNCIAS</u>	35

1. INTRODUÇÃO

A quantificação do tônus autonômico cardíaco tem sido empregada em diversas cardiopatias de seres humanos e em algumas cardiopatias de cães, demonstrando correlação direta entre a redução do tônus autonômico parassimpático e ou aumento do tônus simpático com maior risco de morte súbita e pior prognóstico. Dentre as ferramentas de mensuração dessa atividade, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) tem papel de destaque por sua boa eficiência, baixo custo e sem risco ao paciente, adquiridas pelo registro eletrocardiográfico de longa duração.

A VFC é uma ferramenta capaz de quantificar a atividade do sistema nervoso autônomo sobre o coração, por meio da análise da variação dos intervalos de despolarização ventricular normal (intervalos R-R), seja no domínio do tempo (cálculos estatísticos da variação do intervalo de tempo) ou da frequência (modelos matemáticos de análise espectral de conversão da frequência cardíaca em potência). Ainda que a obtenção de registros eletrocardiográficos de longos períodos (sistema Holter) esteja amplamente divulgada na espécie canina, a obtenção das variáveis de VFC e seu significado clínico, nas principais cardiopatias desta espécie, ainda permanecem pouco compreendidos.

Neste contexto, a degeneração mixomatosa valvar mitral (DMVM) é considerada a cardiopatia mais prevalente na espécie canina, possuindo apresentação clínica variável e de progressão pouco previsível. Casos graves resultam em insuficiência cardíaca congestiva, pela ativação crônica de mecanismos compensatórios como a ativação do sistema nervoso autônomo simpático (SNS) e supressão do parassimpático (SNP), potencialmente detectáveis pela VFC. No entanto, recentes evidências demonstraram o benefício terapêutico em estágios assintomáticos da doença, acompanhados de cardiomegalia (Boswood et.al., 2016), que resultaram em mudanças na classificação e recomendação terapêutica desta doença (KEENE et al., 2019), gerando a dúvida sobre a fase da doença em que se inicia o desequilíbrio autonômico e se pode ser identificado pela VFC.

Desta forma, com o presente estudo objetivamos verificar o efeito da degeneração mixomatosa valvar mitral sobre a VFC, por meio de revisão sistematizada.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)

O controle do sistema cardiovascular é realizado, em parte, pelo sistema nervoso autônomo (SNA), que é capaz de gerar potenciais de ação, fornecendo nervos aferentes e eferentes ao coração, na forma de terminações simpáticas por todo o miocárdio e parassimpáticas para o nódulo sinusal, o miocárdio atrial e o nódulo atrioventricular, sendo consideradas antagônicas. Além disso, esses nervos não apenas controlam a força e frequência cardíaca, mas também fornecem importantes áreas reflexogênicas em várias partes do coração, que quando excitadas, seja por estímulos químicos ou mecânicos, dão origem a reflexos que influenciam tanto o próprio coração quanto na vasoconstrição (AUBERT et al., 2003; VANDERLEI et al., 2009; PINHEIRO et al., 2019).

As vias neurais estão intimamente ligadas à atividade reflexa dos mecanorreceptores, com mudanças na pressão arterial e desempenhando um papel fundamental na diminuição ou aumento da atividade de uma ou outra via, ou seja, o aumento da FC é consequência da maior ação da via simpática e da menor atividade parassimpática, causado pela inibição vagal, enquanto que, a sua redução depende basicamente do predomínio da atividade vagal (parassimpática) (AUBERT et al., 2003; PINHEIRO et al., 2019).

Esse controle realizado pelo SNA proporciona uma homeostase em diferentes situações do cotidiano, sendo determinado por inúmeros fatores que podem alterar a FC sendo consideradas normais e indicam a habilidade do coração em responder aos múltiplos estímulos fisiológicos como estresse, pressão sanguínea, temperatura e atividade física e ambientais, como reação luta ou fuga (adaptação do organismo para a sobrevivência), atividade física, entre outros (VANDERLEI et al., 2009; BUITRAGO-RICAURTE et al., 2020).

A modulação parassimpática do nó sinusal é mediada pela liberação de acetilcolina pelo nervo vago, onde os receptores muscarínicos (classificados como M2 pois atuam no coração) respondem a este neurotransmissor aumentando a permeabilidade celular ao potássio, diminuindo o potencial de membrana e frequência de despolarização destas células. Já a atuação do sistema nervoso simpático é intermediada pela epinefrina e norepinefrina, ligados aos receptores-adrenérgicos, que aumentam o ritmo de despolarização sinusal.

Embora trabalhem em sintonia e equilíbrio, a variação da frequência cardíaca parece ser mais dependente do tônus parassimpático, que é dominante em situações normais, e é nesse contexto que a VFC vem sendo utilizada como ferramenta de mensuração dessas variações do ritmo cardíaco que são influenciadas pelo SNA (DUVAL NETO, 1991; TRIPOSKIADIS et al., 2009).

2.1.1 Índices da VFC

Dentre as técnicas utilizadas para avaliar a atividade do SNA, a análise da VFC tem surgido como um marcador quantitativo de suma importância, pois é um método não invasivo e simples, na qual é realizada pelo eletrocardiograma de 24 horas, sistema Holter, através de índices obtidos que podem ser lineares e não-lineares. Os lineares mais utilizado são o domínio do tempo (índices estatísticos e geométricos) e da frequência (modelos matemáticos de análise espectral de conversão da frequência cardíaca em potência) e os não lineares são utilizados como uma extensão dos métodos lineares, sendo os principais métodos *Detrended Fluctuation Analysis* (DFA) e Entropia Aproximada os mais usados (KLEIGER et al., 2005; BILLMAN, 2011; BUITRAGO-RICAURTE et al., 2020).

Conforme os métodos lineares, o domínio do tempo é um dos mais utilizados e é baseado em operações estatísticas dos intervalos NN ou RR normais (ritmo sinusal), que são expressos em milissegundos, no qual se determina a variação de duração dos intervalos resultantes da despolarização sinusal. São mensurados em um determinado intervalo de tempo, para posterior cálculo dos indicadores de flutuações ou índices durante o ciclo cardíaco, através da média, desvio padrão e índices derivados do mapa de coordenadas cartesianas de intervalos NN ou derivados do histograma. Já no domínio da frequência é realizada uma análise espectral de potência, onde os registros da intensidade das ondas são verificados em intervalos de tempo, em diferentes frequências, observadas no eletrocardiograma. Tanto para o domínio do tempo quanto para o da frequência são utilizados somente complexos QRS normais para realizar o cálculo, ou seja, somente os batimentos resultantes da ativação elétrica normal (KLEIGER et al., 2005; FRONCHETTI et al., 2007; MACHADO, 2018; BUITRAGO-RICAURTE et al., 2020).

O índice de tônus vasovagal (ITVV) é um indicador da VFC, no domínio do tempo, capaz de quantificar as variações de alta frequência da FC. A medição é não invasiva, rápida e

descomplicada porque pode ser calculada a partir de registros de ECG usando uma fórmula matemática simples, normalmente utilizando-se o logaritmo natural da variância de 20 intervalos RR consecutivos, sendo adquirido em um curto período de registro (PECCEU et al., 2017). Esse indicador está negativamente correlacionado com a FC e a classe de ICC, diminuindo conforme a progressão da doença (ICC), no entanto, é uma variável que pode ser considerada falha devido ao seu curto período de registro, onde não avalia os efeitos dos ritmos circadianos, da termorregulação, da regulação da pressão arterial, ou do sistema renina-angiotensina. Porém, em cães em repouso, é capaz de fornecer informações confiáveis quanto a VFC, servindo como um ótimo indicador de prognóstico, juntamente com a avaliação da VFC, uma vez que é possível fornecer informações quanto à probabilidade de desenvolvimento de ICC, pois é influenciado principalmente pelo tônus parassimpático (DOXEY & BOSWOOD, 2004; BRULLER et al., 2017; TRAUFFLER et al., 2019).

Além do ITVV, outras variáveis no domínio do tempo são: a média dos intervalos NN (NNmédio), o desvio padrão de todos os intervalos NN (SDNN), o desvio padrão dos intervalos NN a cada cinco minutos (SDANN), a média dos desvios padrão dos intervalos NN em cinco minutos (SDNNi), a raiz quadrada da média ao quadrado dos intervalos NN (rMSSD) e a porcentagem dos intervalos NN consecutivos normais com diferença maior que 50ms (pNN50). Já as variáveis da frequência são potência total (PT), alta frequência (HF), baixa frequência (LF), frequência muito baixa (VLF) e a relação LF/HF que são analisadas conjuntamente para caracterizar o balanço autonômico do coração (OLIVEIRA et. al., 2012; LOPES et al., 2013; BUITRAGO-RICAURTE et al., 2020).

Algumas variáveis do domínio do tempo e da frequência estão fortemente interligadas por meio associações matemáticas e fisiológicas, onde as variáveis SDNN, SDANN e SDANNi (que são baseadas no intervalo entre batimentos) correlacionam-se com a variável LF (do domínio da frequência) e refletem o tônus simpático e parassimpático, porém dependendo de como as variáveis se comportam (aumentam ou diminuem) as mudanças na VFC podem ser decorrentes do aumento do tônus simpático ou diminuição do tônus vagal, ou vice-versa. Já pNN50 e rMSSD, que são baseadas em comparações de duração de ciclos adjacentes, são correlacionadas com os componentes de HF, sendo mais influenciadas pelo tônus vagal (parassimpático) (BILLMAN, 2011).

Em relação ao domínio da frequência, o SNS não parece influenciar ritmos acima de 0,1 Hz, enquanto que o parassimpático influencia os ritmos cardíacos acima de 0,05 Hz. Devido à isso, a variável potência total (PT) é dividida em quatro faixas de frequência

distintas que representam a energia total no espectro de potência maior que 0,4 Hz, sendo: 1 – HF (alta frequência), varia de 0,15 a 0,4 Hz, corresponde à modulação respiratória e é indicador da performance do nervo vago no coração; 2 – LF (baixa frequência), varia de 0,04 a 0,15 Hz e é secundário à ação do nervo vago e componentes simpáticos no coração, sendo sugerido como quem reflete a atividade simpática e parassimpática, com uma leve predominância da primeira; 3 – VLF (frequência muito baixa), varia de 0,01 a 0,04 Hz, considerada um marcador de atividade simpática; e 4 – ULF (ultra baixa frequência), varia de 10⁻⁵ a 10⁻² Hz, e não apresenta uma correspondência fisiológica clara, mas é possível que respondam ao ritmo circadiano, temperatura central, hormônios e ritmos intrínsecos. A relação LF/HF caracteriza o balanço simpátovagal, pois anula as baixas frequências e acaba refletindo mais as altas frequências, representando a atuação vagal (parassimpática) (LONGHI & TOMAZ, 2010; BUITRAGO-RICAURTE et al., 2020).

2.2 Degeneração Mixomatosa Valvar Mitral (DMVM)

Doença mixomatosa valvar mitral (ou endocardiose) é a afecção cardíaca mais importante em cães, embora sua etiologia não seja completamente compreendida, sabe-se que é caracterizada por uma degeneração valvar, seja ela de tricúspide ou mitral, onde ocorre um encurtamento e espessamento, gerando refluxo atrioventricular, causando diversas complicações associadas. O marco inicial da DMVM é caracterizado pela degeneração da extremidade dos folhetos valvares que, por sua vez, promove diferentes intensidades de regurgitação, resultando em uma diversidade de apresentações clínicas, variando de pacientes assintomáticos a sinais de tosse seca, intolerância ao exercício, edema pulmonar e insuficiência cardíaca (PETRIČ, 2015; KIM et. al., 2017).

Embora a causa da DMVM permaneça desconhecida, sabe-se que existe fatores hereditários envolvidos, além da gravidade da doença ter um cunho genético, principalmente em algumas raças como Cavalier King Charles Spaniel e Dachshund. Além disso, a doença é capaz de gerar alterações nos constituintes celulares, bem como na matriz intracelular do aparelho valvar (incluindo os folhetos valvares e cordas tendíneas), o que acaba envolvendo tanto o conteúdo de colágeno como também o alinhamento das fibras de colágeno dentro da válvula. Com isso, ocorre um remodelamento com a expansão da matriz extracelular com proteoglicanos e glicosaminoglicanos, causando assim, alterações nas células intersticiais e

consequentemente uma deformação e disfunção biomecânica valvar (FOX, 2012; KEENE et al., 2019).

Contudo, o prolapso causado pela DMVM é um achado comum causado pela deformação progressiva da valva, impedindo a coaptação efetiva e permitindo que ocorra regurgitação, fazendo com que aumente o trabalho cardíaco, levando consequentemente ao remodelamento ventricular (hipertrofia excêntrica tanto do átrio quanto do ventrículo e alterações da matriz intercelular) e, consequentemente, disfunção ventricular (KEENE et al., 2019).

Além disso, outro fator importante é que a DMVM aumenta acentuadamente conforme a idade em cães de raças pequenas, com lesão valvar evidenciado em 85% dos animais em torno dos 13 anos de idade. Lógico que, dependendo da taxa de progressão da doença em relação as outras alterações patológicas que podem aparecer durante a vida, na ausência de sinais clínicos, a DMVM pode ou não influenciar no curso de vida do animal, podendo ou não leva-lo a óbito. Também, tornou-se claro que além da idade, o aumento progressivo do coração, aumento das concentrações séricas de peptídeo natriurético tipo N-terminal pró-B (NT-proBNP), aumento das velocidades de fluxo sanguíneo e na frequência cardíaca em repouso são pelo menos, de alguma forma, preditivos da taxa de progressão da doença e podem ajudar a identificar cães que possam estar em risco de desenvolvimento de ICC (KEENE et al., 2019).

A primeira suspeita diagnóstica se dá pela auscultação cardíaca, onde ocorre a presença de sopro, devido a regurgitação sanguínea ocasionada pela insuficiência valvar, onde a intensidade do sopro está associada com a progressão da doença. Além do sopro, o diagnóstico da DMVM é realizado por meio de exames complementares, juntamente com o exame clínico, sendo os principais exames de radiografia de tórax (RX), eletrocardiograma e ecocardiograma. O RX é realizado à fim de avaliar a silhueta cardíaca (principalmente o aumento do átrio esquerdo) bem como verificar se há edema pulmonar, presença de doenças respiratórias concomitantes, como é o caso do colapso de traquéia (BORGARELLI & BUCHANAN, 2012; HENRIQUE et al., 2013).

O eletrocardiograma é de suma importância no diagnóstico de arritmias cardíacas, distúrbios de condução elétrica, acompanhamento de terapia antiarrítmica, mas também pode sugerir alterações de sobrecarga atrial e ventricular, além de poder verificar desordens metabólicas e eletrolíticas. Em animais com DMVM, pode-se verificar aumento da duração e

amplitude da onda P, que sugere sobrecarga atrial, além de aumento da amplitude do complexo QRS, indicando sobrecarga ventricular esquerda (PAKKANEN et al., 2011).

O exame padrão ouro para cardiopatias é o ecocardiograma, pois permite, de modo não invasivo, detectar precocemente (inclusive em cães assintomáticos) alterações valvares, avaliar o remodelamento cardíaco, a regurgitação, a função miocárdica e outras alterações (CHETBOUL & TISSIER, 2012; VEIGA et al., 2019). É um exame de cunho qualitativo e quantitativo, onde segundo Henrique et al., (2013) o modo bidimensional (B), modo M e Doppler (que pode ser contínuo, pulsado ou tecidual) pode determinar a anatomia das cúspides, detectando-se o espessamento da válvula, assim como o diagnóstico de fluxos regurgitantes em animais assintomáticos, sem sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva.

Por se tratar de uma doença degenerativa que evolui de diferentes formas, o prognóstico desses cães torna-se desafiador. A presença de insuficiência cardíaca é considerado fator prognóstico desfavorável, entretanto, pode nunca ocorrer ou mesmo demorar longos períodos (anos) para se instalar. Inicialmente, a DMVM pode ser considerada uma doença relativamente benigna, devido ao baixo risco de morte súbita, entretanto alguns pacientes ainda podem chegar a desenvolver insuficiência cardíaca, o que leva a maiores riscos e pior prognóstico (ATKINS et. al., 2009; HÄGGSTRÖM et. al., 2009).

A ICC, desenvolvida pela DMVM, é ativada devido a diminuição do débito cardíaco (DC) causado pela regurgitação, além de acarretar uma sobrecarga de volume, resultando na ativação de sistemas neuro-humorais compensatórios. A redução do DC é identificada pelos receptores de pressão (barorreceptores) que conseqüentemente se ativam, resultando no decréscimo do tônus vagal e acréscimo do tônus simpático. Esse aumento gera um maior cronotropismo (contração), inotropismo (frequência), batmotropismo (excitação), dromotropismo (condução), lusinotropismo (relaxamento) e vasoconstrição periférica, à fim de reestabelecer o DC. Em estágios mais avançados (ativação crônica do SNS), há ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), pela estimulação da produção e liberação de renina, resultando na retenção de água e sódio pelos rins e aumentando o volume sanguíneo (pré-carga) possibilitando temporariamente o restabelecimento do DC (OYAMA, 2009; HENRIQUE et al., 2013).

A ativação crônica para restabelecer o DC, através do SRAA e SNS, acaba sendo deletério por ocasionar ICC, o que contribui para a aceleração da doença por múltiplos

processos, dentre eles a taquicardia persistente, aumento da demanda de oxigênio pelo miocárdio, aumento da pós-carga, entre outros. Portanto, os efeitos prejudiciais da ativação a longo prazo do SNS (e também SRAA) prevalecem sobre os rápidos efeitos benéficos, por isso o tratamento baseia-se principalmente na supressão dessa atividade à fim de reduzir a ICC e conseqüentemente os sinais clínicos do animal (SISSON, 2004; OYAMA, 2009).

Por ser uma doença com diferentes estágios, e para um melhor entendimento acerca do tratamento, classificaram (Quadro 1) a DMVM segundo *American College of Veterinary Internal (ACVIM)* (2019). Sua criação, baseada em um esquema humano, teve o intuito de preencher lacunas presentes em outros tipos de classificações funcionais para cães com DMV. Os sistemas propostos pela *New York Heart Association (NYHA)* e pelo *International Small Animal Cardiac Health Council (ISACH)* fornecem embasamento para discussão e comparação dos sinais clínicos apresentados pelos animais, mas são baseados em informações subjetivas e os tratamentos propostos podem ser considerados ultrapassados (ATKINS et. al., 2009; KEENE et. al., 2019).

Quadro 1: Classificação da DMVM conforme ACVIM 2019.

Estágio	Características Principais	
Estágio A	Elevado risco de desenvolver DMV, mas ainda não apresentam alterações. Raças predispostas.	
Estágio B	Paciente com alteração estrutural, porém assintomático. É subdividido em:	
	B1: Sem evidências de remodelamento cardíaco.	B2: Com evidências de remodelamento cardíaco severo, incluindo relação AE/Ao >1.6, Diâmetro interno do ventrículo esquerdo durante a diástole >1.7 e VHS >10.5.
Estágio C	Sinais clínicos prévios ou atuais de insuficiência cardíaca associada a remodelamento cardíaco.	
Estágio D	Paciente com sinais clínicos da doença valvar em estágio avançado, com ICC refratária a terapia.	

Quanto ao tratamento, segundo Keene et al., (2019) não recomenda-se, em cães nos estágios iniciais (A e B1), tratamento, pois a progressão para ICC é incerta. No estágio B2, recomenda-se a utilização de um inodilatador, no caso o pimobendan. Os cães que apresentam ICC devem ser tratados de forma emergencial, com o uso de diuréticos (essencial, com dosagem ajustada conforme a resposta à terapia, e deve ser mantida com a menor dose efetiva), pimobendan, inibidores de ECA (melhora qualidade de vida comprovada em diversos estudos) e outras medicações que dependem da clínica que o animal apresenta.

A DMVM, que acarreta num comprometimento cardiovascular, altera a VFC através da maior atuação do sistema nervoso simpático e redução do parassimpático (desequilíbrio autonômico) e também em relação ao início do processo de insuficiência cardíaca, que por sua vez costuma se correlacionar com piores prognósticos e menor longevidade dos pacientes. Por isso, devido as alterações da doença, é de suma importância saber em que momento realmente ocorre essas alterações para definir um prognóstico mais confiável além da estratificação no risco de mortalidade em relação a doença (HÄGGSTRÖM et. al., 2009; VANDERLEI, 2009; NILSEN & OLSEN, 2012).

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Verificar o efeito da degeneração mixomatosa valvar mitral (DMVM) de cães sobre a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), por meio de revisão sistematizada.

3.2 Específico

Identificar o comportamento das variáveis de VFC, no domínio do tempo e frequência, nos diferentes estágios da DMVM em cães.

4. ARTIGO CIENTÍFICO

O presente artigo demonstra o desenvolvimento do projeto de mestrado, bem como os resultados obtidos durante o estudo e a discussão dos mesmos. O artigo foi formatado conforme as normas solicitadas pela revista científica *Acta Scientiae Veterinariae*, para futura publicação.

VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM CÃES COM DEGENERAÇÃO MIXOMATOSA VALVAR MITRAL

RESUMO: A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é indicador quantitativo da atuação do sistema nervoso autonômico sobre o coração de seres humanos e animais, muito utilizado na estratificação do risco de mortalidade e prognóstico das afecções cardiovasculares de seres humanos. Em cães cardiopatas, por sua vez, não há consenso científico sobre o efeito das principais afecções sobre a VFC, a qual muitas vezes é baseada em estudos científicos escassos ou extrapolada das cardiopatias de seres humanos. Desta forma, com o presente estudo objetivamos verificar o efeito da cardiopatia mais prevalente em cães (degeneração mixomatosa da valva mitral) sobre a VFC, por meio de revisão sistematizada. Para tanto, as bases de dados PubMed, Scielo e ScienceDirect foram utilizadas para a busca de evidências, por meio do acrônimo PICO (Population= cães com degeneração mixomatosa valvar; Intervention= VFC; Comparison= Não intervenção; Outcome= desequilíbrio autonômico indicado por um aumento no tônus simpático e diminuição do parassimpático) que fundamentaram a pergunta científica. A busca de dados nas bases produziu, somada as combinações entre os termos de pesquisa, um total de 1.805, 24 e 19.604 artigos respectivamente. Após a leitura dos títulos foram mantidos apenas sete estudos na base PubMed, três na Scielo e um na ScienceDirect, os quais foram submetidos a leitura total do artigo como último critério de adequação ao tema estudado e exclusão, resultando em sete estudos adequados a pergunta científica. Todos os estudos foram classificados quanto ao níveis de evidência científica conforme o método de *Oxford Centre for Evidence-based Medicine*, resultando em graus de recomendação e níveis de evidências relativamente altos (classificados como 28% B-2B e 72% B-3B), os quais descrevem a alteração da VFC (apresentados através das variáveis no domínio do tempo e da frequência) em cães com a degeneração mixomatosa valvar mitral, quanto a presença da insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Dessa forma, conclui-se que a doença é capaz de influenciar a VFC de cães, bem descrita a partir da ocorrência de ICC, indicando pior prognóstico. Porém, destaca-se a escassez de evidências sobre a VFC, principalmente nas fases iniciais da doença (fases assintomáticas), a qual necessita de novos estudos para a compreensão do momento exato do início deste desequilíbrio autonômico observado em cães com ICC.

Palavras-chave: Endocardiose, Prognóstico, ICC.

Introdução

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma das ferramentas utilizadas para mensurar a atividade do sistema nervoso autônomo (SNA), sendo definida como a variação entre os batimentos cardíacos, capaz de indicar prognóstico e prever risco de morte em doenças cardiovasculares de animais (LOPES et al., 2013; CATAI et al., 2020). Os seus índices são calculados de forma indireta e não invasiva por meio da análise do registro eletrocardiográfico, podendo ser de curta (5 a 30 minutos) ou longa duração (24 horas), tendo destaque por sua boa eficiência, bem como por ser de baixo custo e sem riscos ao paciente (HAYANO & YUDA, 2019; BUITRAGO-RICAURTE et al., 2020).

A mensuração da VFC pode ser calculada tanto por métodos lineares (que são os mais utilizados) quanto por não-lineares, onde os lineares são divididos em análises do domínio do tempo (índices estatísticos e geométricos) e da frequência (modelos matemáticos de análise espectral de conversão da frequência cardíaca em potência). Já os não-lineares são utilizados como uma extensão dos métodos lineares, sendo os principais métodos *Detrended Fluctuation Analysis* (DFA) e Entropia Aproximada os mais usados (VANDERLEI et al., 2009; ROY & GHATAK, 2013; CATAI et al., 2020).

Em animais e seres humanos saudáveis, a modulação autonômica cardiovascular é fundamental para a estabilização da pressão arterial e manutenção da homeostase, por meio da influência antagonista de suas vias simpáticas e parassimpáticas sobre as propriedades inotrópicas, cronotrópicas e dromotrópicas do coração (ERICKSON & DETWEILER, 2006; BUITRAGO-RICAURTE et al., 2020). O SNA está intimamente ligado à frequência cardíaca (FC), a qual sofre variações fisiológicas a cada batimento, indicando uma alta VFC ao longo do dia. Quando o animal apresenta uma cardiopatia, o coração desregula sua atividade autonômica, evidenciando um aumento do tônus autonômico simpático e conseqüentemente uma redução do tônus parassimpático, resultando num ritmo cardíaco elevado e gerando uma redução na VFC, o que, cronicamente, acaba sendo deletério ao organismo do animal (BILLMAN, 2011; OLIVEIRA et al., 2012; BROWN et al., 2018).

Dentre as patologias cardíacas em cães, a de maior prevalência é a doença mixomatosa valvar mitral (DMVM), que possui sua apresentação clínica ampla e variável e de progressão desconhecida. A doença pode agravar com o passar do tempo, resultando na insuficiência cardíaca congestiva (ICC), fazendo com que ocorra alteração no balanço autonômico devido a ativação crônica dos mecanismos compensatórios como a ativação do sistema nervoso autônomo simpático (SNS) e supressão do parassimpático (SNP), que podem ser detectados

através da VFC (AMPUERO, 2013; PFENNIGER & ARORA, 2019; SARCINELLA et al., 2019).

No entanto, recentes evidências demonstraram o benefício terapêutico em estágios assintomáticos da doença, acompanhados de cardiomegalia (Boswood et.al., 2016), que resultaram em mudanças na classificação e recomendação terapêutica desta doença (KEENE et al., 2019), gerando a dúvida sobre a fase da doença em que se inicia o desequilíbrio autonômico e se pode ser identificado pela VFC. Desta forma, com o presente estudo objetivamos verificar o efeito da degeneração mixomatosa valvar mitral sobre a VFC, por meio de revisão sistematizada.

Material e Métodos

O presente estudo descritivo foi realizado por meio de uma revisão sistemática de literatura utilizando a recomendação PRISMA (principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises) (MOHER et al., 2015), visando a qualificação das evidências científicas sobre o efeito da DMVM de cães sobre a VFC, tendo como critérios de inclusão os estudos que se encaixassem na população alvo e intervenção e excluídos os estudos que não faziam parte desses requisitos. Para tanto, utilizou-se o acrônimo PICO (quadro 1) para a busca das evidências científicas nas bases de dados Pubmed, Scielo e ScienceDirect, considerando o período de publicação de 1996 a 2020, com as seguintes estratégias de buscas: “heart rate variability in dogs”, “myxomatous valve degeneration”, “vasovagal tone index in dogs” “vasovagal tónus index, “endocardiosis” e myxomatous mitral valve disease”.

QUADRO 1 – Aplicação da estratégia PICO conforme a pergunta científica.

DESCRIÇÃO	ABREVIACÃO	COMPONENTES DA PERGUNTA
População	P	Cães com degeneração mixomatosa valvar
Intervenção	I	VFC
Comparação	C	Não intervenção
Desfecho	O	Desequilíbrio autonômico indicado através de um aumento do tónus simpático e diminuição do parassimpático

‘Todos os artigos independentes encontrados foram submetidos a duas etapas de triagem para inclusão na revisão, conforme mencionado anteriormente. A primeira foi baseada na leitura do título para verificação da adequação à população-alvo (cães com DMVM), intervenção (VFC), tipo de estudo (indeterminado), idioma (indeterminado) e

exclusão dos artigos não adequados. Os estudos incluídos nessa etapa foram submetidos à leitura integral de seu escopo (segunda etapa), análise do desfecho e exclusão dos trabalhos não relacionados aos objetivos desta revisão sistemática.

Após as duas etapas de seleção, os artigos foram classificados quanto ao grau de recomendação (sendo A, B, C e D) e nível de evidência (sendo 1A, 1B, 1C, 2A, 2B, 2C, 3A, 3B, 4 e 5), conforme Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (MACHADO, 2015), considerando o tratamento/prevenção/etiologia e diagnóstico de cada artigo encontrado (quadro 2), além de ser analisado os riscos de vieses através dos resultados dos artigos selecionados, conforme orientação PRISMA (MOHER et al., 2015). Para avaliar a qualidade do estudo e, posteriormente, atribuir níveis de evidência e forças de recomendação, subdividiu-se a qualidade do estudo (representando os cinco níveis de evidências) e a força de recomendação (representando os quatro graus) para dar peso aos estudos (FERREIRA et al., 2011).

QUADRO 2: Grau de recomendação e nível de evidência conforme *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*.

Grau de recomendação	Nível de evidência	Tratamento/Prevenção/ Etiologia	Diagnóstico
A	1A	Revisão sistemática (com homogeneidade) de ensaios clínicos controlados e randomizados	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos nível 1
	1B	Ensaio clínico controlado e randomizado com intervalo de confiança estreito	Coorte validada, com bom padrão de referência, testado em um único centro clínico.
	1C	Resultados terapêuticos do tipo "tudo ou nada"	Sensibilidade e especificidade próximas a 100%
B	2A	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos de coorte	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível >2
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)	Coorte exploratória com bom padrão de referências, critério diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados.
	2C	Observação de resultados terapêuticos (outcomes research) estudo ecológico	
	3A	Revisão sistemática com homogeneidade de estudos caso-controle	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível >3B
	3B	Estudo caso-controle	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente
C	4	Relato de casos (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)	Estudo caso-controle; ou padrão de referência pobre ou não independente
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

Os resultados foram analisados de forma descritiva, considerando a classificação dos graus de recomendações e níveis de evidências, a fim de dar peso aos estudos, conforme a classificação de Oxford citadas anteriormente.

Resultados

A busca de dados nas bases Pubmed, Scielo e ScienceDirect produziu na primeira etapa, somada a todas combinações entre os termos de pesquisa, um total de 1.805, 24 e 19.606 artigos, respectivamente. Dentre esses resultados, através dos critérios de inclusão, obteve-se na base Pubmed seis estudos que foram incluídos com base na titulação, assim como três na base de dados Scielo e um no ScienceDirect, já os artigos que não se encaixaram nos critérios de inclusão (não eram da população alvo e não avaliavam a VFC) foram excluídos da pesquisa. Houve sobreposição de artigos nas bases de pesquisa, sendo considerada a primeira base que apresentou o estudo como a de escolha, ou seja, se primeiro o artigo apareceu no Pubmed e posteriormente o mesmo artigo apareceu no ScienceDirect, o Pubmed foi o de escolha pois foi o primeiro a entregar o artigo. Na segunda etapa, após a leitura do resumo e/ou do estudo em seu completo, obteve-se o resultado de quatro artigos oriundos da base de dados Pubmed, três estudos da base de dados Scielo e nenhum da base do ScienceDirect.

Após a seleção dos sete artigos, os estudos foram analisados quanto aos seus objetivos, sua metodologia, resultados e conclusões para a atribuição dos graus de recomendação e níveis de evidência (quadro 3), conforme as recomendações da classificação de Oxford.

QUADRO 3- Resultados dos trabalhos selecionados e classificação conforme OXFORD.

AUTOR	OBJETIVOS	DESENHO DO ESTUDO	RESULTADOS/CONCLUSÕES	GRAU E NÍVEL DE EVIDÊNCIA
Häggröm et al., 1996	Verificar se o ITVV é capaz de ser usado para avaliar a gravidade da DMVM e prever descompensação em cães da raça CKCS.	Estudo caso-controle	O ITVV foi menor nos cães da classe III (ITVV= 4.9 ± 1.3) e IV (ITVV= 5.3 ± 1.0) da doença (classes III e IV) em relação as classes 0 (ITVV= 9.1± 1.1), I (ITVV= 8.2 ± 1.0) e II (ITVV= 8.1 ± 1.0). O ITVV foi capaz de detectar maior atuação do SNS e menor do SNP a partir da ICC (classes III e IV) em cães da raça CKCS.	B-3B
Rasmussen et al., 2011	Verificar se a modulação autonômica do ritmo cardíaco influencia a fisiopatologia da DMVM	Estudo caso-controle	Resultou em redução das variáveis pNN50, RMSSD, PT, VLF e ULF nos cães que apresentavam remodelamento moderado a grave e sem sinal clínico e também nos cães com ICC. Com isso, indicou diminuição da atividade parassimpática e conseqüentemente aumento da atividade simpática, devido ao aumento da gravidade da doença, porém sugerindo alteração da VFC já nos estágios iniciais.	B-3B
Oliveira et al., 2012	Avaliar os efeitos da DMVM e insuficiência cardíaca.	Estudo caso-controle	As variáveis SDANN e pNN50 foram significativamente menores nos cães com ICC em comparação aos cães sem ICC. As variáveis SDANN e pNN50 são medidas de controle parassimpático do coração e, portanto, é possível inferir que os cães com DMVM exibem redução parassimpática durante o desenvolvimento de ICC.	B-3B
López-Alvarez et al., 2014	Avaliar o comportamento do ITVV ao longo do tempo em cães com DMVM.	Estudo de coorte	O ITVV20 foi maior no grupo 3 (vivos pelo menos seis meses após o último ECG) do que os grupos 1 (morreram ou eutanasiados de problemas cardíacos) e 2 (morreram ou eutanasiados de problemas não-cardíacos). Além disso, no ITVV60 o grupo 3 teve maior valor e o grupo 1 o menor valor. Cães do grupo 1 tiveram menor ITVV60 do que o grupo 2. Com isso, mostra que há redução do ITVV pelo menos um ano antes de morrer.	B-2B
Oliveira et al., 2014	Avaliar se o desenvolvimento de ICC secundária à DMVM leva a alterações no controle autonômico do coração.	Estudo caso-controle	Animais portadores de DMVM, quando comparados ao controle, apresentaram diminuição da PT, a qual é representativa de toda a VFC. Somente cães doentes e com ICC apresentaram diminuição da variável HF (indicativo de controle parassimpático) e aumento da LF (indicativo de controle simpático e parassimpático), quando comparados ao controle.	B-3B
Brüler et al. 2017	Investigar como o índice de tônus vasovagal (ITVV) se comporta em cães com DMVM de ocorrência natural.	Estudo caso-controle	O ITVV foi menor no grupo C (conforme classificação ACVIM, 2009), enquanto os maiores valores corresponderam ao grupo B1. Não teve diferença significativa entre os grupos B1 e B2.	B-3B
Navarrete & Camacho, 2019	Compreender o comportamento das variáveis do exame ecocardiográfico e Holter em cães com DMVM, nos diferentes estágios de ICC, usando técnicas exploratórias multivariadas de fatores.	Estudo de coorte	O primeiro fator (PNS) apresentou variáveis com correlação negativa, sendo variáveis no domínio do tempo (NNm, SDNN, SDNNid, PNN50) estando relacionadas a uma diminuição da VFC em cães com ICC, representando uma menor do SNP, podendo ser o primeiro determinante de ICC.	B-2B

ITVV: Índice de tônus vasovagal; DMVM: Degeneração mixomatosa valvar mitral; CKCS: Cavalier King Charles Spaniel; SNS: Sistema Nervoso Simpático; SNP: Sistema Nervoso Parassimpático; ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva; pNN50: porcentagem dos intervalos NN consecutivos normais com diferença maior que 50ms; rMSSD: Raiz quadrada da média ao quadrado dos intervalos NN consecutivos; PT: Potência Total; VLF: Frequência muito baixa; ULF: Frequência ultrabaixa; SDANN: Desvio padrão dos intervalos NN normais obtidos a cada 5 minutos; HF: Alta frequência LF: Baixa frequência; NNm: Média de todos os intervalos NN; SDNN: Desvio padrão de todos os intervalos NN; SDNNid: Média dos desvios padrão dos intervalos NN normais a cada 5 minutos.

Os estudos incluídos nesta revisão sistemática apresentaram graus de recomendação e níveis de evidência B-2B (28%) e B-3B (72%), consideradas evidências razoáveis (PHILLIPS et al., 2009). De forma geral, as variáveis encontradas foram: ITVV (B-2B e dois estudos B-3B), SDANN (B-3B), NNm (B-2B), SDNN (B-2B), SDNNi (B-2B) pNN50 (B-2B e dois estudos B-3B), rMSSD (B-3B), PT (dois estudos B-3B), HF (B-3B), ULF (B-3B), VLF (B-3B) e LF (B-3B).

Discussão

Com base nas classificações de Oxford, estudos classificados com grau de recomendação A (nível de evidência 1) são caracterizados por sua forte recomendação, ao passo que, estudos do nível B são constituídos de evidências razoáveis para apoiar a recomendação. Por sua vez, os estudos de recomendação C consistem o nível 4, sendo menos recomendados e, por fim, o grau de recomendação D (nível 5), representam evidências inconsistentes ou inconclusivas (PHILLIPS et al., 2009). Dessa forma, os estudos selecionados nesta revisão foram classificados como estudos de evidências razoáveis conforme a sua metodologia, uma vez que todos foram classificados com grau de recomendação B.

Considerando os artigos aqui selecionados, três estudos utilizaram a variável de VFC, no domínio do tempo, de curto período, denominada como índice de tônus vagal ou vasovagal (ITVV). Em estudo realizado por Häggström et al., (1996), o ITVV obtido de 20 intervalos RR consecutivos foi comparado entre cães da raça Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) saudáveis (classe zero) e com DMVM nas classes I (presença de sopro, mas sem alteração radiológica ou ecocardiográfica), II (presença de sopro e evidência de cardiomegalia, porém, sem evidência clínica ou radiológica de congestão pulmonar ou edema), classe III (presença de sopro, cardiomegalia e radioevidência de congestão pulmonar e edema pulmonar intersticial) e classe IV (tinham sopro, dispneia grave, congestão e edema pulmonar).

Como resultado foi possível observar diminuição deste índice autonômico (ITVV) apenas nos cães que apresentavam insuficiência cardíaca congestiva (classe III e IV), em relação aos estágios iniciais da DMVM (I e II) e cães saudáveis (zero). Cabe destacar que, neste estudo, com grau de recomendação moderada (B-3B), os cães com DMVM nas fases iniciais (I e II) não diferiram do controle (animais sem doença e saudáveis), quando avaliados pelo ITVV, mesmo quando da presença de cardiomegalia. No entanto, os autores reconhecem

a influência do estresse do animal durante a obtenção do registro eletrocardiográfico sobre o ITVV, a qual pode ter interferido nos resultados obtidos e deve ser ponderada durante seu uso clínico (HAGGSTROM et al., 1996).

Outro trabalho que utilizou a mesma variável do ITVV foi Brüler et al., (2017), que foi classificado com 3B pois apresentou sua metodologia como caso-controle com população limitada, onde também utilizaram o cálculo do ITVV a partir de 20 intervalos RR consecutivos e dividiram os cães em estágios B1, B2 e C conforme as classificações ACVIM (ATKINS et al., 2009). Nesse estudo, os pacientes dos grupos foram comparados entre si, mostrando diferença significativa entre o grupo C e os grupos B1 e B2. Não houve diferença significativa entre os grupos B1 e B2, porém o estudo mostra que maiores valores de VFC foram encontrados no grupo B1 e os menores valores foram encontrados no grupo C, onde os autores explicam que é um achado valioso para a rotina pois sugere uma diminuição do parassimpático quando o animal apresenta ICC.

Ainda em relação ao ITVV, porém utilizando períodos mais longos de registro (20 e 60 intervalos RR consecutivos, considerados como ITVV20 e ITVV60), López-Alvarez et al., (2014), realizaram estudo de coorte, e dividiram os animais em três grupos, onde consideraram como grupo I: os animais que morreram ou foram sacrificados por causa cardíaca, grupo II: morreram por causa não-cardíaca e grupo III: vivos até seis meses após último ECG. Além disso, para avaliar esses grupos ao longo do tempo, os grupos necessitavam ter pelo menos três visitas de atendimento, com a realização do registro eletrocardiográfico.

Após a divisão dos grupos e visitas, López-Alvarez et al., (2014) observaram que o ITVV60 teve resultados mais eficazes entre os três grupos do que em relação ao ITVV20, talvez pelo fato de ser observado maiores intervalos RR, sendo mais confiável. Além disso, o ITVV60 permitiu observar uma diferença significativa na segunda visita, onde o grupo I teve o ITVV significativamente menor em relação ao grupo II. Outro resultado importante mostrou que o ITVV20 foi maior no grupo III em relação aos outros dois grupos em cada visita, o que pode significar que os cães que não morreram até o último registro de seis meses, apresentavam maior ITVV, representando uma maior VFC em relação aos que morreram ou por DMVM ou por outra causa.

Dentre os artigos que utilizaram a variável ITVV, o estudo que apresentou maior viés foi o de Lopes-Alvarez et al., (2014) onde não proporcionou todas as informações necessárias

para comprovar seus resultados, uma vez que os autores disseram que o ITVV60 era mais confiável do que o ITVV20, porém não apresentaram os resultados que comprovassem essa afirmação. Além disso, os outros estudos (Häggröm et al., (1996) e Bruller et al., 2017) apresentaram que a redução do ITVV significaria que houve redução da atuação parassimpática, porém por ser uma ferramenta de rápida verificação, essa afirmação seria equivocada.

Continuando na análise da VFC no domínio do tempo, porém agora utilizando as variáveis com registro eletrocardiográfico de 24 horas, Oliveira et al., (2012) utilizaram cães de pequeno porte e dividiram em três grupos baseados nos critérios ACVIM (ATKINS et al., 2009) sendo cães saudáveis, cães com DMVM sem ICC (estágio B) e cães com DMVM com ICC (estágios C e D). As variáveis foram analisadas no período de 24 horas de registro, além de dividirem quatro horas durante a atividade de rotina (sem o animal dormir) e quatro horas com o animal em repouso (dormindo). O estudo apresentou diferença significativa nas variáveis pNN50 e SDANN, que foram menores nos cães que apresentavam a doença e tinham ICC, significando uma diminuição da atuação parassimpática na opinião dos autores. No entanto, Vanderlei et al., (2009) sugerem que o SDANN pode refletir a atuação parassimpática, porém, pode representar a atuação simpática também, não conseguindo distinguir se as mudanças ocorrem pelo aumento do tônus simpático ou pela diminuição do parassimpático.

Outro ponto que Oliveira et al., (2012) destacam é que no estudo observou-se diferença significativa evidenciada somente através da avaliação de 24 horas pelo holter, não havendo diferença significativa durante os prazos de avaliação que fizeram no estudo (quatro horas do animal em rotina e quatro horas durante o sono). Essa alteração acontece porque a forma mais adequada de avaliar a VFC é através do longo período de registro, o que ficou evidente no estudo.

O estudo de Navarrete & Camacho (2019) foi classificado como 2B por analisar alternativas clinicamente sensíveis. Os cães foram divididos em três grupos conforme o grau de ICC, proposto pela *International Small Animal Cardiac Health Council* (ISACHC) (Fox et al., 1999) e foram considerados os grupos 1A, 1B e 2, com base no histórico e exames ecocardiográficos. Dentre as variáveis analisadas, de forma geral, as que apresentaram correlação negativa foram a média de todos os intervalos NN ($NN_m = -0,97$), desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expressos em ms ($SDNN = -0,91$), média dos desvios padrão dos intervalos NN normais a cada 5 minutos

(SDNNi= -0,88) e a porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferenças de duração maior que 50 ms (pNN50= -0,89). Os autores comentam que essa alteração significa redução da VFC em cães com ICC, pois quando essas variáveis baixam, principalmente o pNN50 (que é mais preciso), representam uma menor participação parassimpática.

Dentre os estudos que utilizaram a VFC no domínio da frequência, Oliveira et al., (2014) compararam cães saudáveis com cães com DMVM em estágios iniciais (estágio B) e finais (estágios C e D), por meio do registro eletrocardiográficos de longos períodos (24 horas). O trabalho resultou em redução na variável de potência total (PT) no grupo em estágio inicial (estágio B) em comparação ao grupo controle (saudáveis), podendo significar precocidade nas alterações autonômicas em cães com DMVM. Já nos estágios finais (C e D), a alta frequência (HF) diminuiu e o índice de baixa frequência (LF) aumentou em comparação ao grupo controle. Os autores relatam que em geral, as variáveis de indicativo parassimpático reduziram enquanto que as que são relacionadas com o controle simpático aumentaram.

Por sua vez, no estudo realizado por Rasmussen et al., (2011), classificado como B-3B, os cães foram divididos em cinco grupos com base na história clínica, raça e exame ecocardiográfico, onde o grupo 1 eram Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) com mínimo ou sem remodelamento cardíaco (15%), grupo 2 CKCS com remodelamento leve (20 a 50%), grupo 3 CKCS com remodelamento moderado ou grave (> 50%), grupo 4 CKCS em ICC (responsivos ao uso de furosemida) e grupo 5 cães de outras raças em ICC (responsivos ao uso de furosemida). Os grupos foram comparados e chegou-se no resultado que entre os grupos 1 e 3 e 1 e 4 ocorreu redução das variáveis do domínio do tempo, sendo porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferenças de duração maior que 50 ms (pNN50) e raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo (rMSSD). Já no domínio da frequência, também teve redução na potência total (PT), frequência ultra baixa com variação <0,003 Hz (ULF) e frequência muito baixa frequência com variação entre 0,003 a 0,04 Hz (VLF). Em comparação do grupo 2 e 4 teve redução somente da VLF e pNN50 e 3 contra 4 somente pNN50.

Como resultado, Rasmussen et al., (2011) observaram que os cães da raça CKCS em comparação com outras raças, na presença de ICC, não apresentaram diferença significativas. Além disso, os autores descrevem que nos animais do grupo 4 houve alteração autonômica com indicação de diminuição da atividade parassimpática e conseqüentemente aumento da atividade simpática, através da redução das variáveis pNN50 e rMSSD (responsáveis pela atividade parassimpática) e também VLF (frequência muito baixa) e ULF (frequência

ultrabaixa), que são variáveis do domínio da frequência, cuja explicação fisiológica não está bem esclarecida (de SÁ et al., 2013). Nos estágios iniciais da DMVM de cães da raça CKCS (grupo 3), o trabalho apresentou redução das mesmas variáveis encontradas no grupo 4, sugerindo que ocorre redução da VFC desde o remodelamento cardíaco moderado a grave, porém sem sintomatologia.

Os mesmos vieses foram observados nos estudos da VFC no domínio do tempo de longo registro e no domínio da frequência, onde no caso de Oliveira et al., (2012) explicaram que as variáveis que reduziram significavam uma redução da atuação parassimpática, porém não há como saber se é por atuação parassimpática ou simpática. Outro ponto importante é no estudo de Rasmussen et al., (2011) que dizem não haver diferença entre os cães da raça CKCS e os cães de outras raças, porém os dados não são apresentados no estudo, deixando a dúvida da confiabilidade dessa afirmação.

De forma geral, as limitações do estudo foram evidentes, pois nem todos os artigos selecionados traziam os resultados de forma clara e fidedigna, ocultando valores de algumas variáveis e também em relação as comparações entre os grupos, causando dúvidas quanto a veracidade dos dados. Além disso, a discussão das variáveis foi limitada, uma vez que o significado das mesmas é ampla e, muitas vezes, relacionada a mais de um resultado, mostrando que os vieses foram evidenciados.

Conclusão

Com o presente estudo foi possível observar que a DMVM influencia na VFC em cães, uma vez que os estudos foram classificados como de evidências moderadas, onde houve alteração das variáveis tanto em estágios iniciais, quanto em animais que apresentavam ICC. Com isso, esses estudos abrem portas para novas pesquisas quanto a alteração autonômica, principalmente nos estágios iniciais, podendo ser um indicativo de precocidade de alteração autonômica, pois a VFC acaba sendo de suma importância quanto ao prognóstico do animal.

Agradecimentos

A bolsa de estudos foi financiada pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES), além da Universidade Federal do Pampa (Unipampa- Campus Uruguaiana) auxiliar no desenvolvimento deste trabalho.

Referências

1. Ampuero R A N. 2013. Variabilidade da Frequência Cardíaca em Cães com Degeneração Mixomatosa Crônica da Valva Mitral. *Repositório Institucional UNESP*.
2. Billman G E. 2011. Heart Rate Variability – A Historical Perspective. *Frontiers in Physiology*. Doi: 10.3389/fphys.2011.00086.
3. Boswood A., Haggstrom J., Gordon S G., Wess G., Stepien R L., Oyama M A., Keene B W., Bonagura J., MacDonald K A., Patteson M. 2016. Effect of Pimobendan in Dogs with Preclinical Myxomatous Mitral Valve Disease and Cardiomegaly: The EPIC Study-A Randomized Clinical Trial. *Journall of Veterinary Internal Medicine*. Doi: 10.1111/jvim.14586
4. Brüler B C., Giannico A T., Dittrich G. & Sousa M G. 2017. Vasovagal Tonus Index in Dog with Myxomatous Mitral Valve Disease. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. Doi: 10.1590/S0100-736X2017001000023.
5. Catai A M., Pastre C M., De Godoy M F., Da Silva E., Takahashi A C M. & Vanderlei L C M. 2020. Heart Rate Variability: Are You using it properly? Standardisation checklist of Procedures. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. Doi: 10.1016/j.bjpt.2019.02.006.
6. Ferreira C P., Machado, A., Pina A., Cruz A M. 2011. Cervical Cytology and the use of Lubricants: an Evidence Based Review. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*.
7. Fujii Y. & Wakao Y. 2003. Spectral Analysis of Heart Rate Variability in Dogs with Mild Mitral Regurgitation. *American College of Veterinary Internal Medicine Veterinary Medical*. Doi: doi.org/10.2460/ajvr.2003.64.145.
8. Galvão M C B. & Ricarte I L M. 2019. Revisão Sistemática da Literatura: Conceituação, Produção e Publicação. *Logeion: Filosofia da informação*. Doi: https://doi.org/10.21728/logeion.2019v6n1.p57-73.
9. Häggström J., Hamlin R L., Hanssont K & Kwart C. 1996. Heart Rate Variability in Relation to Severity of Mitral Regurgitation in Cavalier King Charles Spaniels. *Journal of Small Animal Practice*. Doi: 10.1111 / j.1748-5827.1996.tb01941.x
10. Keene B W., Atkins C E., Bonagura J D., Fox P R., Häggström J., Fuentes V L., Oyama M A., Rush J E., Stepien R. & Uechi M. 2019. ACVIM Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Myxomatous Mitral Valve Disease in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Doi: https://doi.org/10.1111/jvim.15488.

11. Lopes P F F., De Oliveira M I B., André S M S., Do Nascimento D L A., Silva C S S., Rebouças G M., Felipe T R., De Albuquerque Filho N J B & De Medeiros H J. 2013. Aplicabilidade Clínica da Variabilidade da Frequência Cardíaca. *Revista Neurociências*. Doi: 10.4181/RNC.2013.21.870.4p.
12. Machado R C. 2015. Níveis de Evidência para a Prática Clínica. *Revista SOBECC*. DOI: 10.5327/Z1414-4425201500030001.
13. Navarrete R A. & Camacho A A. 2019. Participation of the Autonomic Cardiac System in Dogs with Chronic Myxomatous Degeneration of the Mitral Valve. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. Doi: 10.1590/1678-4162-10215.
14. Oliveira M S., Muzzi R A L., Araújo R B., Muzzi L A L., Ferreira D F., Nogueira R. & Silva E F. 2012. Heart Rate Variability Parameters of Myxomatous Mitral Valve Disease in Dogs with and without Heart Failure obtained using 24-hour Holter Electrocardiography. *Veterinary Record*. Doi: 10.1136/vr.100202.
15. Oliveira M S., Muzzi R A L., Araújo R B., Muzzi L A L., Ferreira D F., Nogueira R. & Silva E F. 2014. Heart Rate Variability and Arrhythmias Evaluated with Holter in Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. Doi: 0.1590/1678-41626097.
16. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence -.March 2009. <Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>> acesso em 06/07/2020.
17. Pfenniger A. & Arora R. 2019. Cardiac Regulation by the Autonomic Nervous System: A fine Balance. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. Doi: <https://doi.org/10.1111/jce.13911>.
18. Rasmussen C E., Falk T., Zois N E., Moesgaard S G., Häggström J., Pedersen H D., Ablad B., Nilsen H Y. & Olsen L H. 2012. Heart Rate, Heart Rate Variability, and Arrhythmias in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. *American College of Veterinary Internal Medicine*. Doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.00842.x.
19. Roy B. & Ghatak S. 2013. Nonlinear methods to assess changes in heart rate variability in type 2 diabetic patients. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. Doi: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20130181>.
20. Sarcinella F., Neves J., Maddox T W., Hodgkiss-Geere H M., Bode E F. & Dukes-McEwan J. 2019. Effect of Pimobendan on Left Atrial Function in Dogs with Preclinical Myxomatous Mitral Valve Disease. *Open Veterinary Journal*. Doi: <http://dx.doi.org/10.4314/ovj.v9i4.16>.

21. Vanderlei L C M., Pastre C M., Hoshi R A., Carvalho T D. & De Godoy M F. 2009. Basic Notions of Heart Rate Variability and its Clinical Applicability. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0102-76382009000200018>.

5. CONCLUSÃO

A revisão sistemática foi capaz de evidenciar, através dos seus artigos, graus de recomendação e níveis de evidências moderadas, mostrando que há alteração autonômica em cães com DMVM, obtidos através da VFC, onde esses animais apresentaram maior alteração pela diminuição da atividade do sistema nervoso parassimpático e um aumento do tônus simpático, confirmadas principalmente quando o animal apresenta ICC. Essas alterações foram evidenciadas através das inúmeras variáveis, onde os estudos demonstraram redução das variáveis: ITVV (B-2B e dois estudos B-3B), SDANN (B-3B), NNm (B-2B), SDNN (B-2B), SDNNi (B-2B) pNN50 (B-2B e dois estudos B-3B), rMSSD (B-3B), PT (dois estudos B-3B), HF (B-3B), ULF (B-3B), VLF (B-3B) e aumento da variável LF, à partir da ICC. Além disso, dois trabalhos apresentaram redução da variável PT em cães com remodelamento cardíaco, porém sem sintomatologia, além de redução de outras variáveis como ULF, VLF, pNN50 e rMSSD, porém necessita-se de novas pesquisas quanto à isso. Também mostrou que a VFC vem crescendo na atividade clínica como fator de prognóstico e preditor de morte súbita, o que é de suma importância pois é uma ferramenta barata e de fácil execução.

6. REFERÊNCIAS

1. ATKINS, C.; BONAGURA, J.; ETTINGER, S.; FOX, P.; GORDON, S.; HAGGSTROM, J.; HAMLIN, R.; et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.23, pg.1142-1150, 2009.
2. AUBERT, A.E.; SEPS, B.; BECKERS, F. Heart rate variability in athletes. **Sports Medicine**, vol. 33, n. 12, 2003.
3. BILLMAN, G. E. Heart rate variability – a historical perspective. **Frontiers in Physiology**. Vol. 2, n. November, p. 1–13. 2011.
4. BRULLER, B.C.; GIANNICO, A.T.; DITTRICH, G.; SOUSA, M.G. Vasovagal tonus index in dog with myxomatous mitral valve disease. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Vol 37 n 10. 2017.
5. BORGARELLI, M.; BUCHANAN, J.W. Historical review, epidemiology and natural history of degenerative valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**. v.14, p.93-101, 2012.
6. BOSWOOD, A.; HAGGSTROM, J.; GORDON, S.G.; WESS, G.; STEPIEN, R.L.; OYAMA, M.A.; KEENE, B.W.; BONAGURA, J. Effect of Pimobendan in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease and cardiomegaly: the EPIC study- A randomized clinical trial. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.30, pg.1765-1779, 2016.
7. BUITRAGO-RICAURTE, N.B.; CINTRA, F.; SILVA, G.S. Heart rate variability as an autonomic biomarker in ischemic stroke. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**. Vol.78 no.11. 2020.
8. CHETBOUL, V.; TISSIER, R. Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**. v. 14, p.127-148, 2012.

9. DOXEY, S.; BOSWOOD, A. Differences between breeds of dog in a measure of heart rate variability. **British Veterinary Association**, 2004.
10. DUVAL NETO, G.F.; Sistema Colinérgico e Anestesia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. Vol 41(5), pg 297-311. 1991.
11. ERICKSON, H.H.; DETWEILER, D.K. Regulação Cardíaca. In. REECE, W.O. **Dukes/Fisiologia dos animais domésticos**. 12^aed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro. p.239-251, 2006.
12. FOX, P.R. Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. **Journal of Veterinary Cardiology**. v.14, p.103-126, 2012.
13. FRONCHETTI, L.; AGUIAR, C.A.; AGUIAR, A.F.; NAKAMURA, F,Y. De OLIVEIRA, F.R. Changes of heart rate variability during exercise and fitness training. **Revista Mineira de Educação Física**. Vol. 15, n. 2, pg. 101-129. 2007.
14. HÄGGSTRÖM, J.; HOGLUND, K.; BORGARELLI, M. An update on treatment and prognostic indicators in canine myxomatous mitral valve disease. **Journal of Small Animal Practice**. v.50, p25-33, 2009.
15. HAYANO, J.; YUDA, E. Pitfalls of assessment of autonomic function by heart rate variability. **Journal of Physiological Anthropology**, 2019.
16. HENRIQUE, B.F.; MUZZI, R.A.L.; Da SILVA, A.C.; OBERLENDER, G.; MUZZI, L.A.L; COELHO, M.R. What is new regarding myxomatous mitral valve degeneration in dogs?. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**. N 20, 2013.
17. KEENE, B. W.; ATKINS, C. E.; BONAGURA, J. D.; FOX, P. R.; HÄGGSTRÖM, J.; FUENTES V. L.; OYAMA, M. A.; RUSH, J. E.; STEPLEN, R.; UECHI, M. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. p.1-14, 2019.

18. KIM, H.T.; HAN, M.S; SONG, W.J; KIM, B.; CHOI, M.; YOON, J.; YOUN, H.Y. Retrospective study of degenerative mitral valve disease in small-breed dogs: survival and prognostic variables. **Journal of Veterinary Science**. v.18, p.369-376, 2017.
19. KLEIGER, R.E.; STEIN, P.K.; BIGGER, J. T. Heart rate variability: Measurement and clinical utility. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**. Vol. 10, n. 1, p. 88–101. 2005.
20. LONGUI, A.; TOMAZ, C.A.B. Heart Rate Variability, Depression, Anxiety and Stress among Intensive Care Practitioners. **Revista Brasileira de Cardiologia**. Vol 23(6), pg 315-323. 2010.
21. LOPES, P.F.F.; De OLIVEIRA, M.I.B.; ANDRÉ, S.M.S.; Do NASCIMENTO, D.L.A.; SILVA, C.S.S.; REBOUÇAS, G.M.; FELIPE, T.R.; De ALBUQUERQUE FILHO, N.J.B; De MEDEIROS, H.J. Clinical Applications of Heart Rate Variability. **Revista Neurociências**. Vol 21(4), pg 600-603. 2013.
22. OYAMA, M.A. Neurohormonal activation in canine degerative mitral valve disease: implications on pathophysiology and treatment. **Journal of Small Animal Practice**. v.50, sup.1, p.3-11, 2009.
23. OLIVEIRA, M.S.; MUZZI, R.A.L.; ARAÚJO, R.B.; MUZZI, L.A.L.; FERREIRA, D.F.; NOGUEIRA, R.; SILVA, E.F. Heart Rate Variability Parameters of Myxomatous Mitral Valve Disease in Dogs with and without Heart Failure obtained using 24-hour Holter Electrocardiography. **Veterinary Record**. 2012.
24. PECCEU, E.; STEBBING, B.; PEREIRA, Y.M.; HANDEL, I.; CULSHAW, G.; HODKISS-GEERE, H.; LAWRENCE, J. Vasovagal tonus index (VVTI) as an indirect assessment of remission status in canine multicentric lymphoma undergoing multi-drug chemotherapy. **Veterinary Research Communications**. Vol 41, pg 249–256. 2017.
25. PÉTRIC, A. D. Myxomatous mitral valve disease in dogs – an update and perspectives. *Macedonian Veterinary Review*. Vol 38(1), pg. 13-20, 2015.

26. PINHEIRO, G.V.; Da SILVA, M.S.; MONTEIRO, L.R.L.; LIBERALINO, G.A.; MARTINIANO, E.C.; MANGUEIRA, L.B.; BARROS, E.L.D.; Da SILVA, J.R.A.; SANTANA, M.D.R. Relation of heart rate frequency and anxiety in students in the presentation of course completin work. **Revista E-Ciência**. Vol 7(1), pg 55-60. 2019.
27. RASMUSSEN, C. E.; FALK, T.; ZOIS, N. E. MOESGAARD, S. G.; HAGGSTROM, J.; PEDERSEN, H. D.; ABLAD, B.; et al. Heart rate, heart rate variability, and arrhythmias in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.26, pg.76-84. 2012.
28. SISSON, D.D. Neuroendocrine evaluation of cardiac disease. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v.34, n.5, p.1105-1126, 2004.
29. TRAUFFLER L.; SCHULLER, S.; KOVACEVIC, A.; TICHY, A. Establishing reference standards for the vasovagal tonus index in a cohort of healthy French Bulldogs. Pg 821–829. 2019.
30. TRIPOSKIADIS, F.; KARAYANNIS, G.; GIAMOUZIS, G.; SKOULARIGIS, J.; LOURIDAS, G.; BUTLER, J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. **Journal of the American College of Cardiology**. Vol 54, pg 1747-1762, 2009.
31. VANDERLEI, L.C.M.; PASTRE, C.M.; HOSHI, R.A.; CARVALHO, T.D.; GODOY M.F. Basec notions of heart rate variability and its clinical applicability. **Brasilian Journal of Cardiovascular Surgery**. Vol.24 no.2. 2009.
32. VEIGA, D.C.; SANTOS, G.C.; SOUSA, M.G. Correlation between intrinsecoid deflection, clinical classification and echocardiographic parameters in dogs with degenerative mitral valve myxomatosis. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. Vol 71, n 5. 2019.