

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

**VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E
ACCELEROMETRIA EM CÃES COM DOENÇA MITRAL
DEGENERATIVA**

TESE DE DOUTORADO

Marilia Avila Valandro

**Uruguaiana
2025**

MARILIA AVILA VALANDRO

**VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E
ACCELEROMETRIA EM CÃES COM DOENÇA MITRAL
DEGENERATIVA**

Tese apresentada ao curso de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA) como requisito para obtenção do grau de Doutor em Medicina Veterinária.

Área de concentração: Saúde Animal

Orientador: Prof. Dr. João Paulo da Exaltação Pascon

**Uruguiana
2025**

Ficha catalográfica elaborada automaticamente com os dados fornecidos
pelo(a) autor(a) através do Módulo de Biblioteca do
Sistema GURI (Gestão Unificada de Recursos Institucionais) .

V233v Valandro, Marília Avila
Variabilidade da frequência cardíaca e acelerometria em
cães com doença mitral degenerativa / Marília Avila Valandro.
107 p.

Tese(Doutorado)-- Universidade Federal do Pampa, DOUTORADO
EM CIÊNCIA ANIMAL, 2025.
"Orientação: João Paulo da Exaltação Pascon".

1. Atividade autonômica cardíaca. 2. Cardiopatia. 3.
Tratamento. 4. Acelerometria. I. Título.

MARILIA AVILA VALANDRO

**VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E ACELEROMETRIA EM CÃES COM DOENÇA MITRAL
DEGENERATIVA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciência Animal da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial para obtenção do Título de Doutor em Ciência Animal.

Dissertação defendida e aprovada em: 31 de março de 2025.

Banca examinadora:

Prof. Dr. João Paulo da Exaltação Pascon
Orientador
UNIPAMPA

Prof. Dr. Fabio Nelson Gava
UEL

Profª. Dra. Tatiana Champion
UFFS

Profa. Dra. Glaucia Bueno Pereira Neto

UnB

Prof. Dr. Guilherme Albuquerque de Oliveira Cavalcanti

UFPel



Assinado eletronicamente por **JOAO PAULO DA EXALTACAO PASCON, PROFESSOR MAGISTÉRIO SUPERIOR**, em 01/04/2025, às 17:22, conforme horário oficial de Brasília, de acordo com as normativas legais aplicáveis.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

[https://sei.unipampa.edu.br/sei/controlador_externo.php?](https://sei.unipampa.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0)

[acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0](https://sei.unipampa.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1703763** e o código CRC **36CB7798**.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço à Deus pela dádiva da vida e por ter me dado a melhor família que alguém poderia desejar. Aos meus pais por terem me incentivado desde pequena a estudar, por serem meu porto seguro e estarem sempre presentes (mesmo à distância), além de terem me ensinado o verdadeiro sentido de ser família e amor. À minha vó Angelina, que, lá do céu me protege e me guia pelos melhores caminhos. Não posso deixar de agradecer aos meus tios, em especial à Mari, Ronie, Rosemari e Luis Antônio, grandes exemplos e incentivadores da minha jornada.

Aos meus amigos que são família: Rochelle Gorczak, por estar sempre ao meu lado, nos momentos bons e ruins, nunca permitindo que eu desista e compartilhando as belezas e desafios da docência superior; Francieli Torquato, que sempre tem conselhos valiosos quando a alma está inquieta, e por me presentear com os mais lindos tesouros: meus afilhados Guilherme e Isabela; Priscilla Deluchi, por deixar os dias insanos de CMV muito mais leves; Daiane Munhoz, Eleonora Ehlers e Fernanda Lichtler, que de estagiárias se tornaram família. Agradeço por me mostrarem que todo o esforço no ensino vale a pena e me orgulho muito das profissionais que vocês se tornaram (mesmo que não tenha seguido na veterinária, né Dai!?). Fer, obrigada pelo presente maravilhoso que é ter sido escolhida como dinda da Clarinha. Meninas, meu muito obrigada, vocês terão sempre morada no meu coração. Amo vocês!

Ao meu querido orientador João Paulo, que aceitou o desafio de me orientar à distância, sempre tão atencioso e, principalmente, paciente comigo. Professor, você é um exemplo de pessoa e profissional. Agradeço também por me mostrar as belezas de ensinar e por compartilhar seu amor pela profissão.

Aos meus filhos de quatro patas: Bentinho que desde o mestrado é meu parceiro e o melhor antidepressivo que existe; Madalena minha adoção da pandemia e cãozinho mais doce que já tive a alegria de conviver e Raul (quem diria que eu teria um gato!), adotado das enchentes que assolaram a cidade de Porto Alegre em 2024, parceirão especialmente daqueles dias sombrios. Ah, e à Anitinha, que é como se fosse minha filha também – Muito obrigada por serem os melhores filhos peludos do mundo!

Aos meus pacientes e seus tutores, muito obrigada pela confiança depositada em mim e por terem acreditado e abraçado o nosso projeto com tanto carinho.

RESUMO

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma medida não invasiva utilizada na avaliação do controle autonômico do coração em diversas situações, sendo mensurada pelo eletrocardiograma e é um importante indicador da saúde cardiovascular. A doença mitral degenerativa (DMD) é a cardiopatia adquirida mais comum em pequenos animais, levando a alterações na VFC. Para o tratamento da enfermidade, o pimobendan é um fármaco essencial recomendado especialmente a partir do estágio B2, melhorando significativamente a sobrevida e a qualidade de vida, reduzindo o tamanho cardíaco e melhorando a função cardíaca. O presente estudo tem por objetivo avaliar variáveis de VFC no domínio do tempo e da frequência em cães com DMD nos estágios B1, B2, C e D, além de determinar quantitativamente o nível de atividade física nesses cães antes e após o tratamento com pimobendan. Foi possível determinar que, ao avaliar Índice de Tônus Vasovagal (ITV), uma variável de VFC no domínio do tempo e sua correlação com a sobrevida e risco de morte em cães, ocorreu diminuição significativa de seus valores após a ocorrência de insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Ao avaliar o efeito do pimobendan na dose de 0,3mg/kg, administrado por via oral a cada 12 horas, durante 4 semanas, na VFC no domínio do tempo e da frequência, foi possível visualizar que a VFC variou entre os grupos, com o grupo B1 apresentando estabilidade e com alterações a partir do estágio B2. O comportamento das variáveis SDANN e pNN50 no grupo C demonstrou aumento da VFC nesse grupo pós-terapia, enquanto no grupo GB2, a diminuição do SDANN, PT, LF e HF sugere uma redução da ativação parassimpática pós-tratamento. Por fim, ao avaliar a atividade física domiciliar nesses animais com o uso de acelerometria, foi possível inferir que o pimobendan não ocasionou alterações no nível de atividade física nos cães dos grupos GB1 e GC, e foi capaz de aumentar significativamente o nível de atividade espontânea de cães com DMD do estágio B2, afirmando o efeito positivo desse fármaco sobre a atividade diária desses animais com o uso de acelerômetro.

Palavras-chave: Atividade autonômica cardíaca; Cardiopatia; Tratamento; Acelerometria.

ABSTRACT

Heart rate variability (HRV) is a noninvasive measurement used to assess the autonomic control of the heart in various situations. It is measured by electrocardiogram and is an important indicator of cardiovascular health. Degenerative mitral valve disease (DMD) is the most common acquired heart disease in small animals, leading to changes in HRV. For the treatment of the disease, pimobendan is an essential drug recommended especially from stage B2 onwards, significantly improving survival and quality of life, reducing cardiac size and improving cardiac function. The present study aims to evaluate HRV variables in the time and frequency domains in dogs with DMD in stages B1, B2, C and D, in addition to quantitatively determining the level of physical activity in these dogs before and after treatment with pimobendan. It was possible to determine that, when evaluating the Vasovagal Tone Index (VTI), a variable of HRV in the time domain and its correlation with survival and risk of death in dogs, there was a significant decrease in its values after the occurrence of congestive heart failure (CHF). When evaluating the effect of pimobendan at a dose of 0.3 mg/kg, administered orally every 12 hours, for 4 weeks, on HRV in the time and frequency domain, it was possible to visualize that HRV varied between the groups, with group B1 showing stability and with changes from stage B2 onwards. The behavior of the SDANN and pNN50 variables in group C demonstrated an increase in HRV in this group after therapy, while in group GB2, the decrease in SDANN, PT, LF and HF suggests a reduction in parasympathetic activation after treatment. Finally, when evaluating the physical activity at home in these animals using accelerometry, it was possible to infer that pimobendan did not cause changes in the level of physical activity in dogs in groups GB1 and GC, and was able to significantly increase the level of spontaneous activity in dogs with stage B2 DMD, confirming the positive effect of this drug on the daily activity of these animals using an accelerometer.

Keywords: Cardiac autonomic activity; Cardiopathy; Treatment; Accelerometry.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

% - Percentual

® - Marca registrada

ACVIM – Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária

AE – Átrio esquerdo

AE/Ao – Relação átrio esquerdo e aorta

ANS – Autonomic Nervous System

ASR – Arritmia sinusal respiratória

bpm – Batimentos por minuto

CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais

CHF – Congestive heart failure

CKCS – Cavalier King Charles Spaniel

CO – Cardiac output

DC – Débito cardíaco

DIVEdN – Diâmetro Interno do Ventrículo Esquerdo em Diástole normalizado pelo peso

DMD – Doença Mitral Degenerativa

DP – Desvio Padrão

Dr. - Doutor

ECA – Enzima conversora de angiotensina

ECG - Eletrocardiograma

ECO - Ecocardiografia

et al. – E outros

FC – Frequência cardíaca

FC_{máx} – Frequência cardíaca máxima

FC_{mín} – Frequência cardíaca mínima

GEE - Equações de Estimativas Generalizadas

HF – High Frequency - Alta frequência

HRV – Heart Rate Variability

ICC – Insuficiência cardíaca congestiva

iECA – Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina

ITV – Índice de tônus vasovagal

LF – Low Frequency - Baixa frequência

LF/HF – Low and High Frequency ratio - Relação baixa e alta frequência

LSD – Least Significant Difference

mg/kg – miligramas por quilograma

ms – milissegundos

MMVD – Myxomatous Mitral Valve Disease

NAV – Nodo atrioventricular

NN50 - Contagem absoluta de diferenças entre os intervalos sucessivos maiores que 50ms

NNmédio – Média de todos os intervalos NN do registro

NS – Nodo sinusal

pNN50 - Proporção das diferenças maiores que 50ms

PNS – Parasympathetic nervous system

rMSSD - Raiz quadrada dos quadrados das diferenças sucessivas entre os intervalos NN

RAAS – Renin-angiotensin-aldosterone system

RS – Rio Grande do Sul

RX - Radiografia

SDANN - Desvio padrão das médias dos intervalos NN a cada 5 minutos

SDNN - desvio padrão de todos os intervalos NN normais durante o período de 24 horas

SDNNi - média dos desvios padrão dos intervalos NN a cada 5 minutos

SNA – Sistema nervoso autônomo

SNP – Sistema nervoso parassimpático

SNS – Sistema nervoso simpático

SRAA – Sistema renina-angiotensina-aldosterona

SRD – Sem Raça Definida

ULF – Ultra Low Frequency - Frequência ultrabaixa

USA – United States of America

UNIPAMPA – Universidade Federal do Pampa

UniRitter – Centro Universitário Ritter dos Reis

VFC – Variabilidade da frequência cardíaca

VHS – *Vertebral Heart Scale* - Escala Vertebral Cardíaca

VLF – Very Low Frequency - Frequência muito baixa

VVTI – Vasovagal tonus index

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 1

Figure 1 – Sympathetic and parasympathetic innervation of the heart.....	35
Figure 2 – ECG tracing demonstrating QRS complexes and NN normals.....	37
Figure 3 – World map showing the locations (marked with green flag) where the main studies on HRV in patients with MMVD were carried out. Image: Google® Maps, 2025..	42
Figure 4 – Main studies reviewed, since 1996, involving the assessment of HRV in patients with MMVD.....	43
Figure 5 – Main studies reviewed involving the assessment of HRV in patients with MMVD undergoing different treatments.....	46

CAPÍTULO 2

Figure 1- Graphical representation of the ROC curve, using VVTI cutoff point <2.97 for staging C/D.....	56
---	----

CAPÍTULO 3

Figura 1 - Representação gráfica das variáveis de Variabilidade da Frequência Cardíaca no Domínio do Tempo, que apresentaram diferenças estatísticas, de cães com doença mitral degenerativa, dos grupos B1 (GB1), B2 (GB2) e C (GC), nos tempos basal e após 4 semanas de tratamento com pimobendan, registrados em 24 horas.....	70
FIGURA 2 – Representação gráfica das Variáveis de Variabilidade da Frequência Cardíaca no Domínio da Frequência, que apresentaram diferenças estatísticas, de cães com doença mitral degenerativa, dos grupos B1 (GB1), B2 (GB2) e C (GC), nos tempos basal e após 4 semanas de tratamento com pimobendan, registrados em 24 horas.....	72

CAPÍTULO 4

Figura 1 - Fotografia do paciente utilizando equipamento Holter e o acelerômetro.....	84
Figura 2 - Representação gráfica da avaliação de atividade espontânea de cães com doença mitral degenerativa, dos grupos B1 (GB1), B2 (GB2) e C (GC), nos tempos basal e após 4 semanas de tratamento com pimobendan, registrados em 24 horas.....	87

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação sistemática da doença mitral degenerativa de acordo com o Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária (ACVIM), adaptado de Keene et al. (2019).....	24
CAPÍTULO 2	
Table 1 - Staging according to Keene <i>et al.</i> (2019) and means ($\pm$ standard deviation) of the Vasovagal Tone Index values of the evaluated dogs.....	55
CAPÍTULO 3	
Tabela 1 - Características clínicas, variáveis ecocardiográficas e radiográficas dos cães com doença mitral degenerativa, dos grupos B1 (GB1), B2 (GB2) e C (GC) (média $\pm$ desvio padrão).....	65
Tabela 2 - Variáveis de Variabilidade da Frequência Cardíaca no Domínio do Tempo de cães com doença mitral degenerativa, dos grupos B1 (GB1), B2 (GB2) e C (GC), nos tempos basal e após 4 semanas de tratamento com pimobendan, registrados em 24 horas (média $\pm$ desvio padrão).....	67
Tabela 3 - Variáveis de Variabilidade da Frequência Cardíaca no Domínio da Frequência de cães com doença mitral degenerativa, dos grupos B1 (GB1), B2 (GB2) e C (GC), nos tempos basal e após 4 semanas de tratamento com pimobendan, registrados em 24 horas (média $\pm$ desvio padrão).....	68
Tabela 4 - Frequência cardíaca mínima, média e máxima de cães com doença mitral degenerativa, dos grupos B1 (GB1), B2 (GB2) e C (GC), nos tempos basal e após 4 semanas de tratamento com pimobendan, registrados em 24 horas (média $\pm$ desvio padrão).....	69
Tabela 5 - Ocorrência de arritmias em cães com doença mitral degenerativa, dos grupos B1 (GB1), B2 (GB2) e C (GC), nos tempos basal e após 4 semanas de tratamento com pimobendan, registrados em 24 horas.....	69

CAPÍTULO 4

Tabela 1 - Características clínicas, variáveis ecocardiográficas e radiográficas dos cães com doença mitral degenerativa, dos grupos B1 (GB1), B2 (GB2) e C (GC) (média $\pm$ desvio padrão)..... 85

Tabela 2 - Avaliação de atividade espontânea de cães com doença mitral degenerativa, dos grupos B1 (GB1), B2 (GB2) e C (GC), nos tempos basal e após 4 semanas de tratamento com pimobendan, registrados em 24 horas (média $\pm$ desvio padrão)..... 86

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
1.1 Variabilidade da Frequência Cardíaca.....	15
1.1.1 Controle Autonômico do Coração.....	15
1.1.2 Mecanismos Regulatórios Cardíacos.....	17
1.1.3 Índices de Variabilidade da Frequência Cardíaca.....	18
1.2 Doença Mitral Degenerativa.....	22
1.3 Pimobendan.....	26
1.4 Acelerometria na avaliação da atividade física em cães.....	29
2. OBJETIVO.....	31
3. CAPÍTULO 1 – Heart Rate Variability in dogs with Myxomatous Valve Disease: A Contemporary Review.....	32
Abstract.....	33
1.Introduction.....	33
2.Development.....	34
3.Conclusions.....	46
4.References.....	47
4. CAPÍTULO 2 – Vasovagal Tone Index in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease.....	51
Resumo.....	56
Abstract.....	52
Introduction.....	52
Materials and Methods.....	53
Results and Discussions.....	54
Conclusions.....	57
References.....	57
5 CAPÍTULO 3 – Variabilidade da Frequência Cardíaca em cães com Doença Mitral Degenerativa, tratados com pimobendan.....	60
Resumo.....	61
Introdução.....	61

Material e Métodos.....	62
Resultados e Discussão.....	65
Conclusão.....	75
Referências bibliográficas.....	76
6 CAPÍTULO 4 – Monitoramento da atividade espontânea diária em cães com Doença Mitral Degenerativa tratados com pimobendan.....	81
Resumo.....	82
Introdução.....	82
Material e Métodos.....	83
Resultados e Discussões.....	85
Conclusões.....	88
Referências.....	89
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	91
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	92

1. INTRODUÇÃO

O sistema nervoso autônomo (SNA) desempenha papel crucial na regulação de processos fisiológicos em organismos animais, tanto em condições normais quanto patológicas, e pode ser ativado por diferentes mecanismos regulatórios fisiológicos. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é técnica não invasiva que quantifica o balanço autonômico e serve como marcador sensível de comprometimento autonômico, indicando pior prognóstico em diversas doenças.

A VFC é mensurada através do eletrocardiograma (ECG), que pode ser realizado por períodos curtos ou durante 24 horas. Os principais métodos de cálculo incluem domínio do tempo, que utiliza método estatístico dos intervalos R-R, e análise espectral, que avalia intervalos R-R através do espectro de densidade de potência.

Em cães de pequeno porte e idosos, a doença mitral degenerativa (DMD) é principal doença cardíaca adquirida crônica. A DMD pode levar à redução de débito cardíaco e à ativação de mecanismos neuro-humorais compensatórios, resultando em insuficiência cardíaca (IC). Estudos de Boswood e colaboradores (2018) demonstraram que administração de pimobendan em cães com DMD pré-clínica (estágio B2) trouxe benefícios significativos, incluindo atraso de 15 meses no desenvolvimento de IC, melhora na qualidade de vida e aumento na sobrevida de pacientes tratados.

Após publicação de diretrizes para diagnóstico e tratamento da DMD, nas quais pimobendan é fortemente recomendado para pacientes em estágio pré-clínico, novas pesquisas estão sendo realizadas para entender melhor a ação do fármaco sobre o SNA, utilizando VFC como ferramenta de avaliação. O objetivo dessas pesquisas é identificar a ação do pimobendan sobre o SNA e avaliar nível de atividade física diária em cães com diferentes estágios da DMD, utilizando acelerometria. Essas informações podem revelar a influência autonômica do fármaco e identificar possíveis efeitos positivos em pacientes com DMD.

1.1 Variabilidade da Frequência Cardíaca

1.1.1 Controle autonômico do coração

O SNA desempenha um papel fundamental na regulação dos processos fisiológicos do organismo, tanto em condições normais quanto patológicas, conforme destacado por Vanderlei et al. (2009). Na modulação cardíaca, o SNA é responsável pela regulação do ritmo e da função

de bombeamento do coração, adequando essas funções às necessidades metabólicas e teciduais que os animais enfrentam em suas atividades diárias, como apontam Brandão et al. (2014) e Shen & Zipes (2014).

O controle do sistema cardiovascular é, em parte, realizado pelo SNA, que fornece inervação aferente e eferente ao coração. Isso ocorre por meio de terminações simpáticas no miocárdio e parassimpáticas no nó sinusal, miocárdio atrial e nó atrioventricular (NAV), conforme descrito por Vanderlei et al. (2009) e Billman (2011). A influência do SNA no coração depende de informações provenientes de barorreceptores, quimiorreceptores, receptores atriais, receptores ventriculares, além de alterações no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e no sistema termorregulatório (VANDERLEI et al., 2009; BURGI et al., 2010).

Por meio de informações aferentes, mediadas por interações complexas entre estimulação e inibição, as respostas do tônus simpático e parassimpático são moduladas, resultando em alterações na frequência cardíaca (FC) que se adaptam às necessidades momentâneas, conforme discutido por Billman (2011) e Brandão et al. (2014). Os nervos simpáticos exercem ações cronotrópicas, que aumentam a frequência de contração, e inotrópicas, que aumentam a força de contração, enquanto as fibras vagais têm efeitos inversos. Os mediadores químicos pós-ganglionares responsáveis por esses efeitos vegetativos, como a norepinefrina e a acetilcolina, atuam sobre receptores adrenérgicos (simpático) e colinérgicos (parassimpático) específicos nas células efetoras, conforme mencionado por Erickson & Detweiler (2006) e Lemery (2024).

O ritmo cardíaco fisiológico é irregular e resulta do balanço autonômico no sistema nervoso (KLEIGER et al., 2005; BRANDÃO et al., 2014). Esse balanço varia de acordo com diversos fatores, incluindo vigília e sono, posicionamento do corpo, treinamento físico, estresse, respiração, variações da pressão arterial e o SRAA, além de condições patológicas (KLEIGER et al., 2005; VANDERLEI et al., 2009; BILLMAN, 2011). Nesse contexto, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma ferramenta para mensurar essas variações do ritmo cardíaco influenciadas pelo SNA, conforme evidenciado em vários estudos (BILLMAN, 2011; OLIVEIRA et al., 2012; RASMUSSEN et al., 2012; BRANDÃO et al., 2014; OLIVEIRA et al., 2014; BILLMAN et al., 2015; BOGUCKI & NOSZCZYK-NOWAK, 2017).

1.1.2 Mecanismos regulatórios cardíacos

Os mecanismos regulatórios cardíacos são fundamentais para manter a homeostase cardiovascular e garantir o funcionamento eficiente do sistema circulatório. Eles ajustam a frequência cardíaca, o débito cardíaco e a resistência vascular em resposta às demandas do organismo, como mudanças na postura, exercício físico, estresse ou condições patológicas, e os principais reflexos são o Barorreceptor Arterial, Bezold-Jarisch e Bainbridge (CRYSTAL & SALEM, 2012). Esses reflexos trabalham em conjunto para garantir que o coração e os vasos sanguíneos respondam adequadamente às mudanças nas condições internas e externas, promovendo a perfusão adequada dos órgãos e tecidos e prevenindo danos ao sistema cardiovascular (HAJDU et al., 1991; CRYSTAL & SALEM, 2012; HUSAM et al., 2025).

O barorreflexo ajusta rapidamente a pressão arterial em resposta a variações, promovendo vasodilatação ou vasoconstrição, além de alterar a frequência cardíaca e a contratilidade do coração. Também modula o débito cardíaco ao influenciar o volume sistólico e a frequência cardíaca, ajustando o retorno venoso e a contratilidade cardíaca. Além disso, controla a eletrofisiologia cardíaca, regulando a duração do potencial de ação e a refratariedade cardíaca. O barorreflexo desempenha um papel importante na regulação de sistemas neuro-hormonais, como o sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) e a liberação de vasopressina, contribuindo para o equilíbrio de fluidos e pressão arterial. Por fim, os barorreceptores de alta e baixa pressão detectam mudanças na pressão arterial e no volume sanguíneo, ajustando respostas autonômicas e hormonais para garantir a estabilidade cardiovascular (HUSAM et al., 2025).

Por sua vez, o reflexo de Bainbridge é uma resposta fisiológica que causa aumento da frequência cardíaca (taquicardia) em resposta ao aumento do retorno venoso ao coração. Ele foi descrito pela primeira vez em 1915 por Francis A. Bainbridge, que observou que infusões de sangue ou solução salina em cães anestesiados resultavam em aumento da frequência cardíaca. Esse reflexo é mediado por receptores de estiramento localizados na junção da veia cava com o átrio direito e na junção da veia pulmonar com o átrio esquerdo. Quando o volume sanguíneo central aumenta, esses receptores são ativados, enviando sinais ao sistema nervoso central através do nervo vago (via aferente). A resposta eferente envolve a inibição do tônus vagal e o aumento da atividade simpática, estimulando o nó sinoatrial e acelerando os batimentos cardíacos (CRYSTAL & SALEM, 2012).

Já o reflexo Bezold–Jarisch é uma resposta reflexa caracterizada por bradicardia, hipotensão e apneia, mediada por receptores mecano e quimiossensíveis localizados nas paredes dos ventrículos cardíacos. Esses receptores são terminais não mielinizados de fibras vagais C que, ao serem ativados, enviam sinais ao sistema nervoso central através do nervo vago, resultando em inibição da atividade simpática e aumento da atividade vagal. Esse reflexo foi inicialmente descrito em 1867 após a injeção intravenosa de alcaloides de veratrum em modelos animais, mas também pode ser desencadeado por fatores fisiológicos, como estímulos mecânicos ou químicos no coração. Ele é associado a situações de estresse cardiovascular, como isquemia miocárdica ou hemorragia severa, e pode contribuir para bradicardia paradoxal em condições de hipovolemia extrema (LOVELACE et al., 2023).

A interação entre os reflexos de Bainbridge e Bezold-Jarisch ocorre de forma que a estimulação dos receptores ventriculares inibe a resposta de taquicardia induzida pela estimulação dos receptores atriais. Essa inibição é causada por uma redução na sensibilidade do reflexo de Bainbridge, sem alterar significativamente os parâmetros de pressão atrial ou arterial. Esses dois reflexos, apesar de terem efeitos opostos sobre a frequência cardíaca, estão integrados em uma rede reflexa que modula as respostas cardiovasculares (HAJDU et al., 1991).

1.1.3 Índices de Variabilidade da Frequência Cardíaca

Dentre as técnicas utilizadas para a avaliação do SNA, a VFC tem se destacado como uma medida simples e não invasiva dos impulsos autonômicos, conforme mencionado por Buranakarl (2017). A VFC é considerada um dos marcadores quantitativos mais promissores do balanço autonômico cardíaco, refletindo a resposta do sistema nervoso ao tônus autonômico e ajudando na estratificação do risco de morte em pacientes com doenças cardíacas (VANDERLEI et al., 2009; BILLMAN, 2011; RASMUSSEN et al., 2012).

Essa medida é uma forma quantitativa e indireta de avaliar o SNA, referindo-se à análise das oscilações periódicas e não periódicas, normais e esperadas, entre batimentos cardíacos consecutivos. Essas flutuações são resultado da interação entre os ramos simpático e parassimpático do SNA e refletem a capacidade do coração de responder a estímulos fisiológicos ou ambientais, com o objetivo de manter a homeostase (BURANAKARL, 2017; CHUEAINTA et al., 2019; BAISAN et al., 2023). A VFC é definida como a variabilidade da distância entre picos consecutivos normais do sinal elétrico de batimentos cardíacos, os intervalos NN (iNN), provocada pela despolarização da musculatura cardíaca (HOSHI, 2015; LEMERY, 2024).

Mensurada pelo ECG, a VFC pode ser avaliada por dois métodos principais: pelo cálculo de índices, que se baseia em operações estatísticas dos intervalos NN (domínio do tempo) ou pela análise espectral de intervalos NN ordenados (domínio da frequência) (BILLMAN, 2011; RASMUSSEN et al., 2012; BURANAKARL, 2017). Essa medida é obtida analisando os intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos, em vez da frequência cardíaca em si (BURANAKARL, 2017). O registro eletrocardiográfico de 24 horas, conhecido como Sistema Holter, é a ferramenta não invasiva mais utilizada para mensurar a VFC (RASMUSSEN et al., 2012; CHUEAINTA et al., 2019; BAISAN et al., 2023). As gravações Holter são importantes para a análise da VFC, pois permitem a obtenção de registros contínuos de 24 horas, fornecendo dados detalhados sobre as variações dos iNN e a identificação de arritmias (CALVERT & WALL, 2001).

A atividade simpática tende a reduzir a VFC, aumentando a frequência cardíaca e diminuindo a variabilidade entre os batimentos, enquanto a atividade parassimpática reduz a frequência cardíaca e aumenta a variabilidade. Uma VFC reduzida pode indicar uma retirada parassimpática ou um alto nível de entrada simpática, sinalizando um desequilíbrio autonômico (BURANAKARL, 2017). A análise no domínio do tempo é o método mais utilizado, pois expressa os resultados em unidades de tempo (milissegundos), derivando parâmetros de medições diretas dos iNN normais ou das diferenças entre esses intervalos. Para essa análise, cada iNN normal é registrado durante um intervalo de tempo, e, utilizando procedimentos matemáticos e estatísticos, são calculados índices que fornecem informações sobre as flutuações dos ciclos cardíacos (HOSHI, 2015).

As variáveis no domínio do tempo incluem 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 50 ms (pNN50) (BURANAKARL, 2017; LEMERY, 2024). Outro índice, o tônus vasovagal (ITV), é um índice não convencional útil da VFC que pode ser facilmente calculado em ambientes clínicos, utilizando o logaritmo natural da variância de 20 intervalos RR consecutivos, adquiridos em um curto período de registro (DOXEY & BOSWOOD, 2004; BRÜLLER et al., 2017; TRAUFFLER et al., 2019).

Na análise do domínio da frequência, a densidade de potência espectral é a mais utilizada atualmente, pois fornece informações sobre como a potência da VFC está distribuída em relação à frequência. Essa avaliação separa os diferentes componentes de frequência

provenientes de uma série completa de iNN. A potência total da variabilidade dos iNN corresponde à soma das quatro bandas espectrais: baixa frequência (LF – Low Frequency), alta frequência (HF – High Frequency), muito baixa frequência (VLF – Very Low Frequency) e ultra baixa frequência (ULF – Ultra Low Frequency), que são analisadas conjuntamente para caracterizar o balanço autonômico do coração (BURANAKARL, 2017; LEMERY, 2024).

Apenas os complexos QRS normais são utilizados para o cálculo, ou seja, são incluídos apenas os batimentos resultantes da ativação elétrica normal, enquanto batimentos anormais, como arritmias atriais ou ventriculares, são excluídos durante a edição do registro eletrocardiográfico (BILLMAN, 2011). Muitas variáveis podem ser calculadas diretamente dos intervalos e das diferenças entre os intervalos (KLEIGER et al., 2005). Todas as variáveis nos domínios do tempo e da frequência são analisadas por software específico (OLIVEIRA et al., 2012; OLIVEIRA et al., 2014).

As variáveis no domínio do tempo que se baseiam no intervalo entre batimentos (SDNN, SDANN, SDNNi) correlacionam-se com as variáveis LF, refletindo o tônus simpático e parassimpático. Por outro lado, as variáveis que se baseiam em comparações de duração de ciclos adjacentes (pNN50 e rMSSD) estão correlacionadas com os componentes de HF e são amplamente influenciadas pelo tônus vagal (BILLMAN, 2011). As variáveis SDNN, SDANN e SDNNi, obtidas a partir de registros de longa duração, representam a atividade simpática e parassimpática, mas não distinguem se as mudanças na VFC se devem ao aumento do tônus simpático ou à diminuição do tônus vagal (CALVERT & WALL, 2001; HAIKURI, 2021; SANTOS et al., 2024). As variáveis rMSSD e pNN50, por sua vez, representam a atividade parassimpática, pois são calculadas pela análise dos intervalos NN adjacentes (CALVERT & WALL, 2001; KLEIGER et al., 2005; VANDERLEI et al., 2009; CHUEAINTA et al., 2019; HAIKURI, 2021; SANTOS et al., 2024). Já o ITV é influenciado principalmente pelo tônus parassimpático (DOXEY & BOSWOOD, 2004; BRULLER et al., 2017; TRAUFFLER et al., 2019).

A redução da VFC associada à atividade simpática é geralmente observada como uma diminuição no poder da LF em termos absolutos, mas pode aumentar em termos normalizados (LFnu) devido à redução da potência total (BURANAKARL, 2017). A atividade parassimpática é refletida no aumento do HF (CALVERT & WALL, 2001; MANZO et al., 2009; BURANAKARL, 2017; CHUEAINTA et al., 2019; SANTOS et al., 2024). O equilíbrio entre as atividades simpática e parassimpática é frequentemente avaliado pela razão LF/HF. Uma razão LF/HF alta pode indicar uma predominância da atividade simpática, enquanto uma razão baixa pode sinalizar uma predominância parassimpática (MANZO et al., 2009;

BURANAKARL, 2017; CHUEAINTA et al., 2019; HUIKURI, 2021). A variável LF representa uma mistura de influências simpáticas e parassimpáticas e, em períodos de 24 horas, é predominantemente influenciada pela atividade parassimpática. A variável ULF, por sua vez, ainda não possui uma interpretação fisiológica clara, enquanto a VLF reflete a termorregulação e o SRAA (KLEIGER et al., 2005; VANDERLEI et al., 2009; BILLMAN, 2011; BILLMAN, 2015; CALVERT & WALL, 2021; HUIKURI, 2021).

As variáveis de baixa frequência indicam alterações relacionadas a barorreceptores e ao SRAA, enquanto as de alta frequência são moduladas pela respiração e controladas pelo sistema nervoso parassimpático (BILLMAN, 2011; OLIVEIRA et al., 2014). Os componentes de alta e baixa frequência são assim denominados devido ao fato de o nervo vago e o sistema simpático enviarem, respectivamente, maior ou menor frequência de impulsos sobre o sistema nervoso (KLEIGER et al., 2005).

A avaliação da VFC tem se mostrado um método eficiente no acompanhamento do tratamento medicamentoso no controle da doença mitral degenerativa (DMD) em cães em diferentes estágios funcionais da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (CHOMPOOSAN et al., 2014; BURANAKARL, 2017). Além disso, é uma ferramenta útil na identificação de fatores de morte súbita em cardiopatas, sendo uma forma pouco onerosa e não invasiva para avaliar o tônus autonômico desses pacientes (PICCIRILLO et al., 2009). Durante a fase inicial da ICC, mesmo antes do surgimento de quaisquer sinais, o controle autonômico cardíaco já é alterado devido ao aumento do tônus simpático e à diminuição do tônus parassimpático, resultando em uma redução da VFC (NAVARRETE et al., 2019; BAISAN et al., 2021).

A VFC, na análise do domínio do tempo em cães com DMD, apresentou uma redução acentuada conforme aumentou a gravidade da doença, especialmente naqueles que desenvolveram ICC (RASMUSSEN et al., 2012; OLIVEIRA et al., 2012). Em cães da raça Cavalier King Charles Spaniel, essas mudanças puderam ser observadas em estágios mais iniciais, antes do desenvolvimento de ICC (RASMUSSEN et al., 2012). Nesses animais, as variáveis no domínio da frequência, que denotam o controle parassimpático do coração, diminuíram, enquanto aquelas que indicam a influência simpática aumentaram (OLIVEIRA et al., 2014).

Em avaliações de cães portadores de DMD que apresentavam histórico de síncope, Rasmussen e colaboradores (2014) observaram uma menor VFC, associada a uma menor ocorrência de arritmias sinusal respiratória, além de um aumento da variável LF, que representa o aumento da atividade simpática, prevendo um risco aumentado de morte súbita nesses

animais. Em geral, as variáveis que indicam o controle parassimpático do coração tendem a reduzir, enquanto as relacionadas ao controle simpático aumentam (OLIVEIRA et al., 2014).

Com a progressão da DMD, há uma redução na VFC, indicando uma menor capacidade do coração de responder a estímulos autonômicos e refletindo um desequilíbrio entre o sistema nervoso simpático (SNS) e o parassimpático (SNP) (BAISAN et al., 2023). À medida que a doença avança, observa-se uma predominância do tônus simpático e uma diminuição do tônus vagal, alterações que ocorrem antes do aparecimento dos sinais clínicos e do desenvolvimento da cardiomegalia (BAISAN et al., 2021).

As principais limitações da VFC incluem o fato de que os dados obtidos refletem mudanças relativas em vez da intensidade absoluta das descargas do SNA, a necessidade de um nodo sinusal intacto para medidas precisas e a exigência de que os registros sejam feitos sob condições e ambientes muito semelhantes para garantir a consistência dos dados (BURANAKARL, 2017). Um equilíbrio autonômico saudável, caracterizado por uma interação adequada entre o SNS e o SNP, é essencial para manter a VFC e, conseqüentemente, a saúde cardíaca. Desvios nesse equilíbrio podem indicar ou contribuir para a progressão da doença cardíaca (BAISAN et al., 2023).

1.2 Doença Mitral Degenerativa

A doença mitral degenerativa (DMD), também conhecida como endocardiose valvar, doença valvar crônica ou doença mixomatosa valvar, é a cardiopatia adquirida mais comum em pequenos animais, sendo responsável por 75% a 80% dos casos de doença cardíaca em cães, conforme apontado por Ljungvall e Häggström (2024). A DMD apresenta maior prevalência em cães de raças pequenas com idades entre 10 e 19 anos, podendo ser diagnosticada em todas as raças caninas (PASCON et al., 2021; LJUNGVALL & HÄGGSTRÖM, 2024). Trata-se de uma condição que progride lentamente, e muitos cães permanecem assintomáticos por longos períodos, ou até mesmo por toda a vida. No entanto, complicações graves podem surgir à medida que a doença avança, culminando em insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (PETRUS; GIMENES & MANTOVANI, 2020).

A DMD é caracterizada pela degeneração da valva mitral, que pode ocorrer isoladamente ou em conjunto com a degeneração da valva tricúspide, levando à coaptação incompleta dos folhetos e, conseqüentemente, à regurgitação valvar. Essa regurgitação compromete o débito cardíaco (DC) e resulta em sobrecarga de volume nas câmaras cardíacas esquerdas, o que aumenta o trabalho cardíaco e provoca hipertrofia excêntrica, além de

mudanças na matriz celular (LÓPEZ-ALVAREZ et al., 2015; PETRUS; GIMENES & MANTOVANI, 2020). Como resultado, ocorre a ativação de sistemas neuro-humorais compensatórios, incluindo o SNA e o SRAA, levando a um decréscimo do tônus vagal e a um aumento do tônus simpático na tentativa de manter o DC (BAISAN; VULPE & OHAD, 2021). Contudo, a ativação crônica desses mecanismos pode intensificar a congestão venosa, resultando em ICC (MARTÍNEZ, 2007), enquanto a elevação crônica da atividade do sistema nervoso simpático (SNS) contribui para a progressão da doença por diversos processos (OYAMA, 2009).

Embora a etiologia da DMD seja incerta, em cães das raças Cavalier King Charles Spaniel e Dachshund pode haver um fator genético poligênico envolvido no desenvolvimento da condição (LJUNGVALL & HÄGGSTRÖM, 2024). Nos Cavalier King Charles Spaniel, a doença tende a ser mais severa, com sinais clínicos manifestando-se em animais jovens (LÓPEZ-ALVAREZ et al., 2015). A apresentação clínica da DMD varia bastante, podendo incluir desde cães assintomáticos até aqueles com edema pulmonar (LÓPEZ-ALVAREZ et al., 2015; LJUNGVALL & HÄGGSTRÖM, 2024). O principal sinal clínico observado é a tosse, que pode ser acompanhada por intolerância ao exercício, dispnéia, taquipnéia, síncope e caquexia cardíaca, todos agravados pela progressão da doença (FOX, 2012; GARNCARZ et al., 2013; LJUNGVALL & HÄGGSTRÖM, 2024).

A tosse nos cães acometidos é resultado do aumento do átrio esquerdo (AE), que comprime o brônquio principal, consequência dos jatos regurgitantes valvares de alta velocidade (BORGARELLI & BUCHANAN, 2012; FOX, 2012). É importante investigar a tosse, pois ela pode ocorrer juntamente com outras doenças respiratórias que apresentam sinais clínicos semelhantes (BORGARELLI & BUCHANAN, 2012). A suspeita diagnóstica se dá por meio da auscultação cardíaca, em que se pode detectar a presença de um sopro sistólico no ápice esquerdo (GARNCARZ et al., 2013; LÓPEZ-ALVAREZ ET AL., 2015; WILSHAW et al., 2021; LJUNGVALL & HÄGGSTRÖM, 2024), resultado da insuficiência valvar e da regurgitação sanguínea (BORGARELLI & BUCHANAN, 2012). A intensidade do sopro está associada à gravidade da doença, aumentando conforme a severidade das lesões valvares (BORGARELLI et al., 2012; LÓPEZ-ALVAREZ et al., 2015). No entanto, alguns cães afetados podem não apresentar um sopro audível (BORGARELLI & BUCHANAN, 2012). A avaliação clínica é crucial para a triagem e manejo eficaz da DMD, combinando observações físicas e histórico do paciente (WILSHAW et al., 2021).

A radiografia torácica deve ser realizada para avaliar a silhueta cardíaca, especialmente a presença de aumento do AE, congestão e edema pulmonar, além de identificar doenças

respiratórias concomitantes, como colapso de traqueia (GARNCARZ et al., 2013; LJUNGVALL & HÄGGSTRÖM, 2024). A realização de um ECG é importante para diagnosticar arritmias cardíacas e pode sugerir alterações de sobrecarga atrial e ventricular (LJUNGVALL & HÄGGSTRÖM, 2024). Em animais com DMD, pode-se observar aumento da duração e amplitude da onda P, sugerindo sobrecarga atrial e aumento da amplitude do complexo QRS, indicando sobrecarga ventricular esquerda. Contudo, o ECG não é capaz de determinar a causa dessas alterações (PAKKANEN et al., 2012).

O ecodopplercardiograma (ECO) é a ferramenta que confirma o diagnóstico de DMD e monitora a progressão da doença (GARNCARZ et al., 2013; LJUNGVALL & HÄGGSTRÖM, 2024). Durante essa avaliação, examinam-se a anatomia valvar e das cordoalhas tendíneas, o tamanho das câmaras e das paredes cardíacas, além de verificar a pressão sanguínea e o jato regurgitante dos folhetos (CHETBOUL & TISSIER, 2012). No ECO, em animais com DMD, a valva afetada aparece espessada, irregular e hiperecogênica, além de haver aumento do AE e regurgitação sanguínea do ventrículo para o átrio, podendo ocorrer disfunção sistólica e diastólica e hipertensão pulmonar. A relação entre o AE e a aorta (AE/Ao) é um indicador do aumento da pressão intra-atrial, inversamente relacionado ao prognóstico e ao risco de desenvolvimento de ICC (LJUNGVALL & HÄGGSTRÖM, 2024).

O Colégio Americano de Medicina Veterinária (ACVIM) desenvolveu uma classificação para a DMD em 2010, atualizada em 2019, com o objetivo de guiar o tratamento da doença com base em sinais clínicos, avaliação física e exames complementares, publicada como um guideline redigido por Keene e colaboradores (2019) (Tabela 1).

TABELA 1 – Classificação sistemática da doença mitral degenerativa de acordo com o Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária (ACVIM), adaptado de Keene et al. (2019).

Estágio	Achados
A	Cães sob risco de desenvolver cardiopatia, mas que atualmente não apresentam anormalidade estrutural cardíaca identificada.
B1	Assintomático sem cardiomegalia
B2	Assintomático com cardiomegalia: sopro grau 3/6; relação AE/Ao $\geq 1,6$, DIVEdN $\geq 1,7$; VHS $>10,5$.
C	Cães que estiveram ou estão atualmente com sinais de ICC com cardiopatia estrutural discreta a grave.
D	Cães com doença terminal apresentando sinais de ICC refratária ao tratamento padrão da doença.

AE/Ao: relação entre o átrio esquerdo e aorta, na imagem direita do eixo curto no início da diástole; DIVEdN: diâmetro interno do ventrículo esquerdo normalizado para o peso corporal; VHS: *Vertebral Heart Size* (escore cardíaco vertebral); ICC: insuficiência cardíaca congestiva.

As diretrizes do consenso foram revisadas para o diagnóstico e tratamento médico, cirúrgico e dietético da doença mitral degenerativa (DMD), com ênfase na atualização da caracterização dos estágios B1 e B2 e seus respectivos tratamentos. Essa atualização foi baseada nos resultados do estudo EPIC, conduzido por Boswood e colaboradores em 2018, que avaliou o uso do pimobendan em cães com DMD pré-clínica e cardiomegalia. No estudo, os critérios de inclusão para animais em estágio B2 incluíam evidências radiográficas e ecocardiográficas de cardiomegalia do lado esquerdo, como um tamanho radiográfico do coração vertebral (VHS) superior a 10,5, uma relação átrio esquerdo-aorta de 1,6 ou mais, e um diâmetro interno do ventrículo esquerdo normalizado na diástole (DIVED) de 1,7 ou mais, além de um sopro cardíaco sistólico apical esquerdo característico, com intensidade moderada a alta (grau 3/6).

O estudo EPIC foi um ensaio clínico prospectivo, duplo-cego, randomizado, multicêntrico e global, controlado por placebo, que teve como objetivo avaliar a eficácia do pimobendan em retardar o início da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) do lado esquerdo, como edema pulmonar, ou morte relacionada ao coração, caso ocorresse antes da ICC, em cães com aumento do coração secundário à DMD assintomática (estágio B2). Os resultados mostraram um aumento significativo na sobrevida livre de sinais clínicos, uma redução do risco e um retardamento no início da ICC. Isso sugere que a administração de pimobendan em cães com DMD no estágio B2 pode não apenas atrasar o início do edema pulmonar, mas também retardar a manifestação de outros sinais ou sintomas atribuíveis à DMD, caso esses ocorram antes do edema pulmonar, conforme indicado por Boswood e colegas (2018).

Antes da publicação do estudo EPIC e da declaração de consenso de 2019, não havia recomendações baseadas em evidências robustas para o tratamento da DMD no estágio B2, embora o uso de um inibidor da enzima conversora de angiotensina (iECA) tenha sido investigado e defendido por alguns cardiologistas para cães classificados nesse estágio. É importante ressaltar que o estudo EPIC não avaliou o tratamento com pimobendan em cães com estágio B1 da DMD, portanto, nenhuma conclusão sobre a segurança ou eficácia do tratamento nesse grupo pode ser extraída do estudo (GORDON, SAUNDERS & WESSELOWSKI, 2022). Mais recentemente, outro estudo duplo-cego observou que cães com DMD no estágio B1 que receberam pimobendan apresentaram uma diminuição significativa nos valores de NT-proBNP durante o tratamento, além de uma redução no tamanho do ventrículo esquerdo, enquanto não foram detectadas alterações significativas no tamanho do átrio esquerdo, e os tutores relataram maior atividade no dia 90 de tratamento (KLEIN et al., 2021).

Em pacientes sintomáticos dos estágios C e D, um estudo realizado por Häggström e colaboradores em 2013 demonstrou que a combinação de pimobendan com tratamento

convencional resultou em uma qualidade de vida semelhante àquela obtida com benazepril e tratamento convencional, mas proporcionou um tempo maior antes que a intensificação do tratamento da ICC fosse considerada necessária, resultando em uma menor proporção de cães recebendo tratamentos adicionais em determinados momentos. Além disso, o uso de pimobendan foi associado a um tamanho cardíaco menor.

A ativação neuro-humoral tem início em animais no estágio B2, sendo que o desequilíbrio autonômico nessa classe não foi claramente demonstrado pela avaliação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Há uma variedade de estudos sobre a VFC em diferentes estágios da doença, utilizando diversos índices, porém todos os estudos realizados até o momento demonstram alterações nos índices a partir do desenvolvimento da ICC. As variáveis de VFC tendem a diminuir conforme a progressão da doença e o desenvolvimento da ICC, sendo que animais da classe B apresentam valores superiores aos das classes C e D (HÄGGSTRÖM et al., 1996; OLIVEIRA et al., 2012; RASMUSSEN et al., 2012; OLIVEIRA et al., 2014; BRÜLER et al., 2017). O restabelecimento da VFC nesses pacientes é um dos objetivos da terapia e, para isso, a realização de treinamento físico durante oito semanas foi capaz de aumentar a influência parassimpática em cães com DMD assintomática (VALANDRO et al., 2017). Em animais assintomáticos, o tratamento com enalapril durante 14 dias foi eficaz em aumentar parâmetros de VFC, tanto no domínio do tempo quanto da frequência (CHOMPOOSAN et al., 2014). O tratamento com sildenafil durante 90 dias também demonstrou capacidade de modular a VFC em animais assintomáticos (PIRINTR et al., 2017). Em cães do estágio C, a combinação dos medicamentos furosemida, enalapril e pimobendan foi capaz de aumentar a VFC, sugerindo uma modulação cardíaca aprimorada após o tratamento (PIRINTR et al., 2023).

1.3 Pimobendan

A atividade cardiovascular do pimobendan é conhecida desde 1987 e, desde então, muitos estudos foram realizados para definir seus efeitos sobre o tempo de sobrevida em cães com diferentes cardiopatias (BAGARDI et al., 2021). Atualmente, esse medicamento é considerado uma ferramenta essencial no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) em cães, melhorando significativamente a sobrevida de cães com DMD a partir do estágio B2 (BOSWOOD, 2010; KEENE et al., 2019; ABBOTT-JOHNSON et al., 2021; BAGARDI et al., 2021). O fármaco reduz o risco de desenvolvimento de ICC, morte cardíaca e eutanásia, além

de prolongar a fase pré-clínica da doença e melhorar a qualidade de vida (KEENE et al., 2019; WILSHAW et al., 2021).

Nos pacientes com DMD natural, já está bem fundamentado que o pimobendan é um fármaco seguro, com poucos efeitos adversos, que não induz arritmias importantes e é capaz de reduzir o tamanho global do coração, do átrio esquerdo e da regurgitação mitral, diminuindo a pressão do átrio esquerdo. Ele aumenta índices de função sistólica e reduz a frequência cardíaca durante a realização do ecocardiograma (HÄGGSTROM et al., 2013; SARCINELLA et al., 2019; ABBOTT-JOHNSON et al., 2021; CROSLAND et al., 2024), melhorando a função sistólica e diastólica em cães subclínicos e mantendo o diâmetro do átrio esquerdo estabilizado (SARCINELLA et al., 2019).

O pimobendan, um derivado benzimidazol e uma peridazinona, exerce efeitos inotrópicos e vasodilatadores (arterial e venoso) por meio de uma combinação de sensibilização do cálcio à troponina C e inibição da fosfodiesterase-III. Esse fármaco não é simpatomimético nem glicosídico, possuindo propriedades de modulação de carga, com efeitos na melhora da função sistólica ventricular, sem aumentar o consumo de energia miocárdica, aumentando o débito cardíaco e reduzindo a pré e pós-carga (FUENTES et al., 2002; BOSWOOD, 2010; BOYLE et al., 2012; ABBOTT-JOHNSON et al., 2021).

Adicionalmente, em humanos com ICC, o uso do pimobendan foi capaz de aumentar a capacidade de exercício (LUBSEN et al., 1996), e em cães estão sendo observados efeitos similares, principalmente com relatos de tutores sobre um aumento da atividade física rotineira. Em um estudo duplo-cego, randomizado, realizado por Iwanuk e colaboradores (2019), em que foi avaliado o efeito do pimobendan na atividade e resistência física de cães com DMD no estágio B1, os cães aumentaram o nível de atividade ao longo do tratamento e não tiveram alterações significativas no ecocardiograma.

Diferente de outros inotrópicos tradicionais, o pimobendan não depende de catecolaminas endógenas, estimulação de receptores β -adrenérgicos ou inibição de Na^+/K^+ ATPase. Ele inibe a agregação plaquetária e a secreção de tromboxano A₂, além de prolongar o potencial de ação cardíaco (BOYLE et al., 2012). O fármaco também possui efeitos neuro-humorais benéficos, reduzindo a síntese e secreção de catecolaminas em células da medula adrenal, inibindo citocinas pró-inflamatórias e a síntese de óxido nítrico. No entanto, seus efeitos são complexos, e o mecanismo exato pelo qual melhora os sinais clínicos e a sobrevida ainda não está completamente definido (BOYLE et al., 2012; ABBOTT-JOHNSON et al., 2021).

O pimobendan é insolúvel em água, e sua absorção oral é rápida, com uma biodisponibilidade absoluta da substância ativa entre 60 e 65%. Sua absorção é dependente de um meio ácido, sendo indicado o uso antes das refeições, pois a presença de alimentos reduz sua biodisponibilidade. Os efeitos cardiovasculares ocorrem após 1 hora e persistem por 8 a 12 horas após a administração. O fármaco é altamente ligado às proteínas plasmáticas (90 a 95%) e é eliminado nas fezes por excreção biliar. Em cães e humanos, o pimobendan é desmetilado oxidativamente no fígado, formando seu maior metabólito, O-desmetil pimobendan. A meia-vida de eliminação plasmática é inferior a 0,5 horas, consistente com uma rápida eliminação do composto. O principal metabólito ativo é eliminado com uma meia-vida de 2,6 horas, sendo excretado principalmente nas fezes e em menor extensão na urina (FUENTES, 2004; McMANAMEY et al., 2023).

Considerado um fármaco seguro e bem tolerado, o pimobendan apresenta poucos efeitos colaterais, que, quando presentes, podem incluir diarreia, vômito, anorexia, letargia e taquicardia (BOSWOOD et al., 2018; KEENE et al., 2019). Os sinais de toxicidade por altas doses do fármaco são relacionados aos efeitos farmacodinâmicos da inibição da fosfodiesterase III, incluindo vasodilatação periférica com taquicardia reflexa, hipo ou hipertensão, ou efeitos diretos no miocárdio, resultando em taquicardia sinusal ou supraventricular (REINKER et al., 2012).

Além das formulações comerciais de pimobendan disponíveis no mercado brasileiro, como Vetmedin® (Boehringer Ingelheim®) e Cardisure® (Dechra®), é possível realizar a manipulação do medicamento em farmácias veterinárias licenciadas, o que pode reduzir o custo do tratamento. A formulação personalizada é bioequivalente à formulação de referência e pode ser utilizada como uma alternativa para o manejo da ICC em cães (SAENGKLUB et al., 2022).

A terapia com pimobendan em cães com DMD já é bastante difundida no meio veterinário devido aos seus efeitos em prolongar a sobrevida, reduzir a ocorrência de ICC, melhorar a qualidade de vida e os indicadores de função sistólica (HÄGGSTROM et al., 2013; BOSWOOD et al., 2018; KEENE et al., 2019; SARCINELLA et al., 2019; ABBOTT-JOHNSON et al., 2021; BAGARDI et al., 2021). Nessa doença, o aumento da contratilidade cardíaca é geralmente considerado um mecanismo compensatório que ocorre simultaneamente à ativação do sistema nervoso simpático e à vasoconstrição. O uso do fármaco foi capaz de reduzir os níveis plasmáticos de norepinefrina, melhorando a circulação, e o consumo cardíaco de oxigênio diminuiu. A queda do nível plasmático de norepinefrina pode resultar de vários fatores, como vasodilatação causada pela inibição da fosfodiesterase-III e redução da catecolamina liberada pela medula adrenal devido ao bloqueio seletivo da acetilcolina

nicotínica pelo pimobendan (KANNO et al., 2007). Assim, a demonstração dos efeitos benéficos sobre o sistema nervoso autônomo associados ao uso desse fármaco levanta a questão de saber se o mesmo é capaz de modificar a variabilidade da frequência cardíaca, um método de avaliação quantitativa da modulação autonômica cardíaca em cães com DMD.

1.4 Acelerometria na avaliação da atividade física em cães

O monitoramento de atividade baseado em acelerômetro é uma nova ferramenta promissora na medicina veterinária, utilizada para avaliar objetivamente os níveis de atividade em cães. A acelerometria é uma técnica que emprega acelerômetros para medir a aceleração e o movimento de um corpo em diferentes direções. Nos últimos anos, essa tecnologia tem sido aplicada na área veterinária, especialmente para monitorar a atividade física e a saúde dos cães (MARTIN et al., 2017). Um acelerômetro é um dispositivo que mede a aceleração, a taxa de variação da velocidade em várias direções, e é amplamente utilizado em dispositivos vestíveis de monitoramento físico (TWOMEY et al., 2018). Nos cães, esses dispositivos são fixados à coleira, na região cervical, e medem a aceleração em três eixos a uma alta frequência, registrando dados contínuos de movimento ao longo de 24 horas e capturando todas as atividades do animal (KARIMJEE et al., 2024). As acelerações são avaliadas nos planos vertical, mediolateral e craniocaudal, permitindo uma análise detalhada dos movimentos dos cães (PRESTON et al., 2012).

Os monitores de atividade modernos representam uma opção mais viável para a pesquisa de monitoramento da atividade canina em comparação com observações comportamentais ao vivo ou gravações em vídeo, que podem ser muito demoradas e geralmente exigem software caro. Atualmente, existem monitores desenvolvidos especificamente para cães, que são ferramentas acessíveis e fáceis de usar, enviando dados de contagens de passos a cada minuto para aplicativos em dispositivos móveis e sendo cientificamente validados (COLPOYS & DeCOCK, 2021). Além disso, o uso de acelerômetros é adequado para o monitoramento da atividade em casa, fornecendo informações sobre a atividade diária que não são obtidas por outros métodos (HANSEN et al., 2007).

Os acelerômetros específicos para cães têm a capacidade de diferenciar entre repouso e diferentes níveis de atividade física, como caminhar, trotar e correr, com base na magnitude do vetor de aceleração (PRESTON et al., 2012). Níveis de atividade física alterados em cães podem indicar preocupações de saúde, sendo que atividades abaixo do normal podem ser um sinal de doença, mobilidade prejudicada ou dor (COLPOYS & DeCOCK, 2021). A

acelerometria em cães tem sido amplamente utilizada em diversos estudos para avaliar o movimento, como em pós-operatórios (CULP, MAYHEW & BROWN, 2009), dor osteoarticular (BROWN, BOSTON & FARRAR, 2010), intervenções medicamentosas (SANTOS et al., 2020), pacientes obesos, alterações comportamentais (SHIH et al., 2020) e avaliação de prurido (NUTTAL & McEWAN, 2006).

Essa tecnologia representa um avanço significativo na forma como monitoramos a saúde e o comportamento dos cães. Com a capacidade de coletar dados precisos sobre a atividade física, a acelerometria beneficia não apenas veterinários e pesquisadores, mas também proprietários que desejam proporcionar uma vida mais saudável e ativa para seus pets (AROMAA et al., 2023). Considerando os efeitos já observados do pimobendan em pacientes cardiopatas, que indicam um aumento no nível de atividade física diária, conforme evidenciado por questionários aplicados aos tutores (IWANUK et al., 2019), é importante analisar o nível de atividade física diária desses pacientes utilizando métodos objetivos e não invasivos, como a acelometria.

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

Avaliar o efeito do pimobendan sobre a VFC no domínio do tempo e da frequência e nível de atividade física diária em cães com doença mitral degenerativa em diferentes estágios.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever os valores das variáveis médias de VFC no domínio do tempo, NNmédio, SDNN, SDANN, SDNNi, rMSSD e pNN50, de cães com DMD dos estágios B1, B2 e C, sem receber terapia com pimobendan.

- Descrever os valores das variáveis médias de VFC no domínio da frequência, PT, HF, LF, VLF e LF/HF, de cães com DMD dos estágios B1, B2 e C, sem receber terapia com pimobendan.

- Comparar as variáveis médias de VFC no domínio do tempo, NNmédio, SDNN, SDANN, SDNNi, rMSSD e pNN50, de cães com DMD dos estágios B1, B2 e C, antes e após 30 dias de terapia com pimobendan.

- Comparar as variáveis médias de VFC no domínio da frequência, PT, HF, LF, VLF e LF/HF, de cães com DMD dos estágios B1, B2 e C, antes e após 30 dias de terapia com pimobendan.

- Avaliar a presença de arritmias cardíacas em cães com DMD dos estágios B1, B2 e C, antes e após 30 dias de terapia com pimobendan.

- Comparar o nível de atividade física realizada em casa, mensurada em metros, de cães com DMD dos estágios B1, B2 e C, antes e após 30 dias de terapia com pimobendan.

- Descrever os valores de VFC no domínio do tempo da variável Índice de Tônus Vasovagal (ITV) de cães com DMD dos estágios A, B1, B2 e C/D.

3. CAPÍTULO 1

Heart rate variability in dogs with myxomatous mitral valve disease: a contemporary review.

Manuscrito publicado no periódico *Archives of Veterinary Science*, 2025.

Abstract

Heart rate variability (HRV) is the fluctuation in the interval between heartbeats, reflecting the activity of the autonomic nervous system and serving as a prognostic indicator in canine cardiovascular diseases. Myxomatous mitral valve disease (MMVD) is the main chronic cardiac condition in small and elderly dogs, often leading to congestive heart failure (CHF). MMVD alters the balance of autonomic regulation of the heart, resulting in increased sympathetic activity and decreased vagal tone, which can aggravate venous congestion and accelerate disease progression. HRV analysis, using linear and nonlinear methods, allows the assessment of the autonomic function of the heart and the identification of early dysfunctions. Studies prove that reduced HRV in dogs with CHF is associated with disease severity, highlighting the importance of monitoring HRV to predict mortality and guide therapeutic interventions. The literature reveals that variables such as SDNN and rMSSD are indicative of parasympathetic tone, while the LF/HF ratio reflects autonomic balance. Pharmacological and non-pharmacological treatments, such as moderate exercise, have been shown to improve autonomic modulation in dogs with MMVD. Understanding the pathophysiological mechanisms of MMVD and CHF is crucial for clinical management. HRV assessment, despite its limitations, is a valuable tool for understanding disease progression and optimizing therapeutic interventions. Therefore, the aim of this literature review is to provide methods for assessing HRV as well as relevant studies covering HRV and dogs with MMVD.

Keywords: autonomic balance; chronic valve degeneration; congestive heart failure; prognosis; treatment.

1. Introduction

Heart rate variability (HRV) is the fluctuation in the time interval between heartbeats, influenced by the activity of the autonomic nervous system (ANS) on the heart. This variation can provide valuable insights into prognosis and help predict mortality risk from animal cardiovascular diseases. HRV indices are calculated indirectly and non-invasively by analyzing electrocardiographic recordings, which can vary from short (5 to 30 minutes) to long (24 hours). The measurement of HRV can be performed using both linear methods, the most commonly utilized, and non-linear approaches. Variations in these indices are regarded as early and sensitive markers of autonomic dysfunction, suggesting a poorer prognosis in various medical conditions (Champéroux et al., 2018).

In small and elderly dogs, myxomatous mitral valve disease (MMVD) is recognized as the leading chronic acquired heart condition, accounting for approximately 75% of heart disease cases in this species. The highest prevalence of MMVD occurs in small-breed dogs aged between 10 and 19 years (Pascon et al., 2021). The disease progresses slowly, and many dogs may remain asymptomatic for several years or even throughout their lives. However, serious complications can arise as the disease advances, leading to the development of congestive heart failure (CHF) (Petrus et al., 2020).

MMVD can disrupt the balance of cardiac autonomic regulation by chronically activating neurohumoral mechanisms to restore cardiac output (CO). This activation involves compensatory neurohumoral systems, such as the autonomic nervous system (ANS) and the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), which results in decreased vagal tone and increased sympathetic tone to maintain CO (Baisan et al., 2021). However, the prolonged activation of these mechanisms worsens venous congestion, eventually leading to CHF. Additionally, the chronic increase in sympathetic nervous system (SNS) activity accelerates the progression of the disease through various pathways (Marin-Neto & Simões, 2014).

Therefore, acknowledging the presence of cardiac autonomic imbalance is essential to providing a more precise prognosis concerning the disease and evaluating the risk of mortality. In dogs, there is no scientific consensus regarding the impact of primary conditions on heart rate variability (HRV), with most information stemming from limited studies or findings extrapolated from human heart disease. This literature review outlines the main methods for assessing HRV and the studies conducted on HRV in dogs with MMVD, the most prevalent heart condition in veterinary cardiology.

2. Development

2.1 Cardiac autonomic control and congestive heart failure

The ANS regulates the body's physiological processes under normal and pathological conditions (Vanderlei et al., 2009). It consists of extrinsic and intrinsic ganglion cells, forming sympathetic endings in the myocardium and parasympathetic endings in the sinus node, atrial myocardium, and atrioventricular node (Pfenniger, 2019) (Figure 1). In terms of cardiac regulation, the ANS is responsible for controlling the pumping frequency and function of the heart, adapting these functions to the metabolic and tissue demands encountered by animals during their daily activities. This system relies on information from pressure baroreceptors,

chemoreceptors, atrial receptors, ventricular receptors, modifications in the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), and the thermoregulatory system. Through afferent details and complex interactions between stimulation and inhibition, sympathetic and parasympathetic tone responses are modulated, influencing heart rate and adjusting to immediate needs (Brandão et al., 2014).

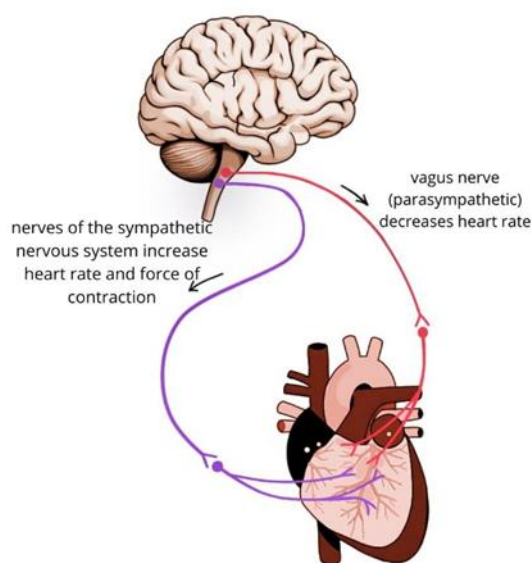


FIGURE 1 - Sympathetic and parasympathetic innervation of the heart.

Sympathetic nerves have a positive chronotropic (contractile frequency) and inotropic (contractile force) effect, while vagal fibers produce opposing effects. The chemical mediators responsible for these autonomic actions—norepinephrine and acetylcholine—act on specific adrenergic (sympathetic) and cholinergic (parasympathetic) receptors on effector cells. This interaction results in an irregular physiological heart rhythm, reflecting the autonomic balance within the sinus node (Champéroux et al., 2018). This balance fluctuates based on various factors, including wakefulness and sleep, body posture, physical training, stress, respiration, fluctuations in blood pressure, the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), and pathological conditions (Billman, 2011).

CHF is characterized by the ongoing interaction between cardiac muscle dysfunction and neurohumoral mechanisms that become activated as a compensatory response. These mechanisms, such as the activation of the SNS, can help maintain blood flow despite decreased cardiac function. However, prolonged sympathetic hyperactivity leads to numerous functional adaptations of sympathetic receptors and direct toxic effects on cardiomyocytes, contributing to adverse remodeling of the cardiac chambers and a gradual decline in ventricular systolic

function (Florea & Cohn, 2014). The hyperactivity of the SNS observed in heart failure patients arises from increased sympathetic nerve discharge and more significant catecholamine release from the adrenal medulla. Understanding these mechanisms is crucial for improving the treatment and monitoring of patients with CHF (Marin-Neto & Simões, 2014).

The proper functioning of the autonomic nervous system (ANS), in synchrony with all other systems, is essential to ensure that the organism can restore normal functions after periods of stress and respond to new events. This is why all information regarding autonomic behavior is fundamental for understanding other potential pathophysiological processes. In this context, HRV has been used to measure heart rate variations influenced by the ANS. This allows for the evaluation of the body's ability to respond to both external and internal stimuli and the identification of possible ANS dysfunctions that could lead to cardiovascular diseases and other clinical conditions (Champéroux et al., 2018).

Many studies recognize the significant relationship between the ANS and cardiovascular mortality, including sudden death. HRV helps assess the balance between sympathetic and parasympathetic influences on heart rhythm, enabling a non-invasive evaluation of autonomic modulation on the heart, and can therefore serve as a prognostic indicator for certain cardiac and systemic diseases. Changes in HRV patterns provide an early and sensitive indicator of compromised health. High heart rate variability indicates good adaptability, indicating a healthy individual with well-functioning autonomic control mechanisms. Conversely, lower variability often indicates abnormal and insufficient adaptability of the autonomic nervous system, suggesting the presence of a physiological malfunction in the individual (Taralov et al., 2015).

2.2 Analysis of heart rate variability

HRV is assessed using the electrocardiogram (ECG) and involves the analysis of periodic and non-periodic oscillations between consecutive heartbeats (NN intervals) (Figure 2), influenced by the interaction between the parasympathetic nervous system (PNS) and the sympathetic nervous system (SNS). Changes in HRV patterns serve as sensitive and early indicators of potential cardiovascular health issues, as well as helping to stratify the risk of mortality in patients with heart disease. It is a significant and valuable technique for preventing and early diagnosing cardiovascular diseases (Tiwari et al., 2021). With the implementation of computer-aided HRV analysis, it has become a relatively straightforward and non-invasive test for examining autonomic function of the heart (Boguchi & Noszczyk-Nowak, 2017).

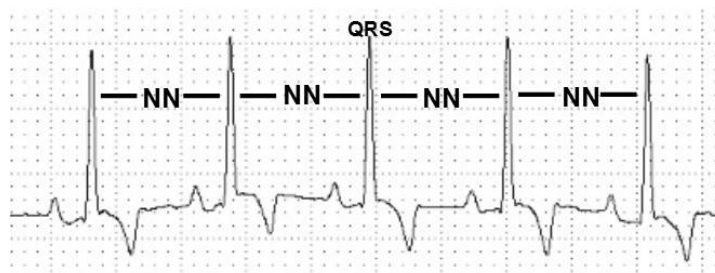


FIGURE 2 - ECG tracing demonstrating QRS complexes and NN intervals.

High HRV indicates good adaptability, suggesting a healthy individual with well-functioning autonomic control mechanisms. Conversely, lower variability often reflects abnormal and insufficient adaptability of the ANS, indicating a physiological malfunction in the individual who requires further investigation for a specific diagnosis (Pumpřla et al., 2002). In patients with CHF, HRV is significantly reduced, which correlates with the severity of CHF and its prognosis. The underlying physiological mechanism for the decrease in HRV is likely an alteration in the cardiac sympathetic-parasympathetic balance, characterized by relative sympathetic dominance, probably due to reduced parasympathetic activity. HRV estimation provides prognostic information beyond traditional risk factors, being able to predict sudden cardiac death in patients with chronic CHF (Florea & Cohn, 2014).

Detailed HRV analysis can be conducted using linear and non-linear methods. Linear methods are the most commonly used, including time-domain analysis (statistical and geometric indices) and frequency-domain analysis (spectral analysis of ordered NN intervals). Non-linear methods involve analyzing fluctuations refined from trends, correlation functions, Hurst exponents, fractal dimensions, and Lyapunov exponents (Taralov et al., 2015; Tiwari et al., 2021).

Moreover, HRV can be assessed in both the long and short term (Pumpřla et al., 2002; Shaffer & Ginsberg, 2017). Short-term HRV is typically calculated over 5 minutes, using the magnitude of frequency components obtained through spectral analysis to assess autonomic function. Long-term HRV is calculated using nominal 24-hour indices in the time domain, frequency domain, and non-linear index to predict mortality risk. However, there is a more significant difference between short-term and long-term HRV than just the length of data collection. Short-term HRV data is generally recorded under controlled monitoring conditions. At the same time, long-term HRV better represents processes with slower fluctuations (e.g., circadian rhythms) and the cardiovascular system's response to a broader range of

environmental stimuli and workloads. Therefore, short- and ultra-short-term values are not interchangeable with 24-hour values (Shaffer & Ginsberg, 2017).

Time domain HRV analysis

Time domain techniques are the most straightforward methods for assessing HRV; however, they provide less information about the pathophysiological state of patients than frequency domain techniques. There are two approaches to evaluating HRV in the time domain: statistical methods and geometric methods (Shaffer & Ginsberg, 2017). Statistical methods involve calculating indices based on statistical operations of NN intervals over a specific period. These parameters are derived from direct measurements of regular NN intervals or the differences between these intervals, measured in milliseconds, which provide insights into fluctuations in cardiac cycles (Billman et al., 2015; Champéroux et al., 2018; Tiwari et al., 2021). On the other hand, geometric methods focus on the geometric characteristics of the graph generated by HRV analysis, such as the range of data observed in RR histograms (Hezzel et al., 2018).

These methods utilize mathematically straightforward techniques to measure the variability in a continuous electrocardiogram over a predefined period. After editing to remove non-sinus beats and artifacts, the remaining regular RR intervals are measured and subjected to simple statistical analysis (Billman et al., 2015), meaning only the beats resulting from normal electrical activation (originating from depolarization of the sinus node) are included (Billman, 2011). Numerous variables can be directly calculated from the intervals and differences between intervals, with all variables in the time and frequency domains analyzed using specific software (Tiwari et al., 2021).

The statistical variables evaluated in the time domain include:

- Standard deviation of all NN intervals (SDNN): This represents the dispersion of cardiac cycle durations around their mean value, measured in milliseconds (ms) (Shaffer & Ginsberg, 2017), and is the most accurate time domain measure used. Approximately 30-40% of the SDNN magnitude is attributed to the difference between daytime and nighttime NN intervals (Billman, 2011). It is a crucial measure of HRV because, mathematically, the standard deviation of subsequent RR intervals relates to the variance of HRV, which in turn reflects the total power of HRV during the recording period (Shaffer & Ginsberg, 2017). Reduced SDNN values indicate diminished autonomic modulation of the heart, predominating either sympathetic or parasympathetic activity (Fuji & Wakao, 2003).

- Standard deviation of regular NN intervals obtained every 5 minutes (SDANN): This provides a smoothed version of SDNN, being less prone to editing errors than SDNN, as it reflects the average of several hundred NN intervals, minimizing the effects of unedited artifacts (Billman, 2011). Like SDNN, SDANN is also a global HRV index, so its values can be influenced by the length of the ECG recording and the longest and shortest RR intervals, varying based on the duration of data acquisition (Boguchi & Noszczyk-Nowak, 2017; Pirintr et al., 2017).

- Average standard deviations of regular NN intervals every 5 minutes (SDNNi): This reflects the average changes between NN intervals occurring within five minutes, significantly correlating with SDNN and SDANN, as low and high HRV are global phenomena that affect all measures (Shaffer & Ginsberg, 2017).

- Square root of the squared mean of consecutive NN intervals (rMSSD): This measures the average variation of the interval between beats. NN50 is the absolute count of differences between successive intervals more significant than 50 ms, and pNN50 is the proportion of disagreements exceeding 50 ms (Billman, 2011). RMSSD strongly correlates with the High Frequency (HF) variable and, thus, with parasympathetic modulation (Shaffer & Ginsberg, 2017).

- % of regular consecutive NN intervals with a difference greater than 50 ms (pNN50): Each RR interval is compared to the adjacent one, and the difference is calculated. The number of adjoining interval comparisons with differences >50 ms (NN50) is then observed. This number is divided by the number of comparisons to obtain a percentage. Like RMSSD, pNN50 estimates high-frequency variations in heart rate and may relate to parasympathetic regulation of the heart (Billman, 2011).

Another index indicating HRV in the time domain is vasovagal tone (VVTI), a useful unconventional HRV index that can be easily calculated in clinical settings (Pereira et al., 2008). It quantifies high-frequency variations in heart rate and can be derived from ECG recordings using a simple mathematical formula, typically employing the natural logarithm of the variance of 20 consecutive RR intervals acquired in a brief recording period. In resting dogs, it can provide reliable information regarding HRV, serving as an excellent prognostic indicator alongside HRV assessment, as it can indicate the probability of developing CHF, primarily influenced by parasympathetic tone (Bruller et al., 2017; Doxey & Boswood, 2004; Trauffer et al., 2019).

The main geometric methods used in veterinary medicine include the triangular index and the Lorenz graph (also known as the Poincaré graph). The triangular index is calculated by

constructing a density histogram of regular RR intervals, which displays the length of the RR intervals on the horizontal axis (x-axis) and the frequency of each interval on the vertical axis (y-axis). The union of the histogram column points forms a triangular shape, with the width of the triangle's base representing the variability of the RR intervals. The triangular index (corresponding to the base of the triangle) is calculated by dividing the area (total number of RR intervals used to construct the figure) by the height (number of RR intervals with modal frequency) of the triangle. It closely correlates with the standard deviation of all RR intervals and is not influenced by ectopic beats and artifacts, as they fall outside the triangle. The Poincaré graph analyzes the dynamics of HRV, representing a time series within a Cartesian plane where each RR interval correlates with the preceding interval, defining a point on the graph. Its analysis can be qualitative (visual) by evaluating the attractor's shape, which helps show the complexity of the RR intervals, or quantitative by adjusting the ellipse formed by the attractor, yielding three indices: SD1 (dispersion of points perpendicular to the line of identity, representing instantaneous HRV), SD2 (dispersion of points along the line of identity, representing long-term HRV), and the SD1/SD2 ratio (the ratio between short and long variations of the RR intervals) (Shaffer & Ginsberg, 2017; Vanderlei et al., 2009).

Frequency domain HRV analysis

Frequency domain measurements estimate absolute or relative power distribution across four frequency bands. The Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996) categorized HR oscillations into ultra-low frequency (ULF), very low frequency (VLF), low frequency (LF), and high frequency (HF) bands (Shaffer & Ginsberg, 2017).

Total power (TP) represents the total energy in the power spectrum above 0.4 Hz and is divided into four distinct frequency bands: 1 - high frequency (HF), ranging from 0.15 to 0.4 Hz, corresponds to respiratory modulation and indicates the performance of the vagus nerve in the heart; 2 - low frequency (LF), ranging from 0.04 to 0.15 Hz, is influenced by the actions of both the vagus nerve and sympathetic components in the heart, with a predominance of sympathetic activity, and has been associated with the baroreceptor and thermoregulatory systems, vasomotor activity, and the RAAS; 3 - very low frequency (VLF), ranging from 0.01 to 0.04 Hz, is considered a marker of sympathetic activity; and 4 - ultra-low frequency (ULF), ranging from 10^{-5} to 10^{-2} Hz, which does not have a clear physiological correspondence. The LF/HF ratio reflects relative and absolute changes between the sympathetic and

parasympathetic components of the autonomic nervous system (ANS), characterizing the autonomic balance of the heart (Billman et al., 2015; Vanderlei et al., 2009).

Low-frequency variables indicate changes related to baroreceptors and the RAAS. High frequencies are modulated by breathing and controlled by the parasympathetic nervous system (Billman, 2011; Oliveira et al., 2014). The high- and low-frequency components are named as such because the vagus nerve and sympathetic system send, respectively, a higher or lower frequency of impulses to the ANS (Kleiger et al., 2005).

2.3 Limitations of using HRV analysis

Autonomic cardiovascular control is not merely the dominance of the SNS or PNS. It involves a complex interaction through various circulatory reflexes such as baroreceptors, chemoreceptors, and the ANS. Additionally, various molecular and hormonal factors and central oscillations can influence HRV and contribute to the overall complexity of signals. Under different physiological or pathological conditions, any of these mechanisms may become dominant, inhibiting others, which can reduce the complexity of HRV and lead to a “simplification” of cardiovascular control (Hayano & Yuda, 2019; Taralov et al., 2015).

HRV analysis, regardless of the method used, does not provide a direct measure of autonomic cardiac activity but rather an indirect one. Consequently, interpretations should be made qualitatively rather than quantitatively (Billman, 2011). One limitation of time-domain HRV is that recordings of different durations cannot be compared, as such recordings yield very different measurements. Additionally, all heartbeats evaluated must be “normal” (i.e., all ectopic beats must be excluded from the time series) to accurately reflect the effects of regulatory mechanisms on the sinoatrial node. Furthermore, it is crucial to obtain high-quality recordings; otherwise, the automatic identification of RR intervals by analysis software may be flawed (Shaffer & Ginsberg, 2017).

Regarding the VVTI, it is a variable that may be considered inadequate due to its short recording period, which does not assess the effects of circadian rhythms, thermoregulation, blood pressure regulation, exercise, or the RAAS (Brüller et al., 2017; Doxey & Boswood, 2004; Trauffler et al., 2019) and primarily responds to respiratory variations. Therefore, its prognostic and diagnostic power may not be comparable to other HRV indices (Pereira et al., 2008).

In the frequency domain, the value measured for each frequency band depends on the duration of the recording; thus, selecting an appropriate recording duration is essential to ensure

It is well established that heart diseases lead to changes in the autonomic control of the heart, evidenced by an increase in HR and a decrease in HRV (Oliveira et al., 2014). The development of CHF secondary to MMVD is associated with a reduction in HRV (Baisan et al., 2021; Oliveira et al., 2012; Oliveira et al., 2014; Rasmussen et al., 2012), as neurohumoral activation begins in animals with MMVD when clinical signs of CHF appear (Borgarelli & Häggström, 2010). In veterinary medicine, no established parameters exist for each HRV assessment method, making it difficult to compare different methodologies, as recordings of varying durations yield different measurements (Fernandes & Seara, 2021). Since 1996, numerous studies developed in different research centers around the world (Figure 3) have explored HRV and MMVD using various assessment methods (Figure 4).

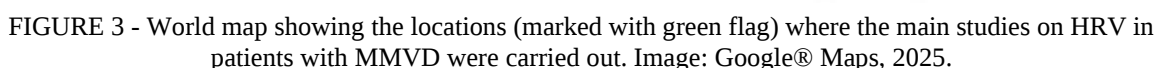
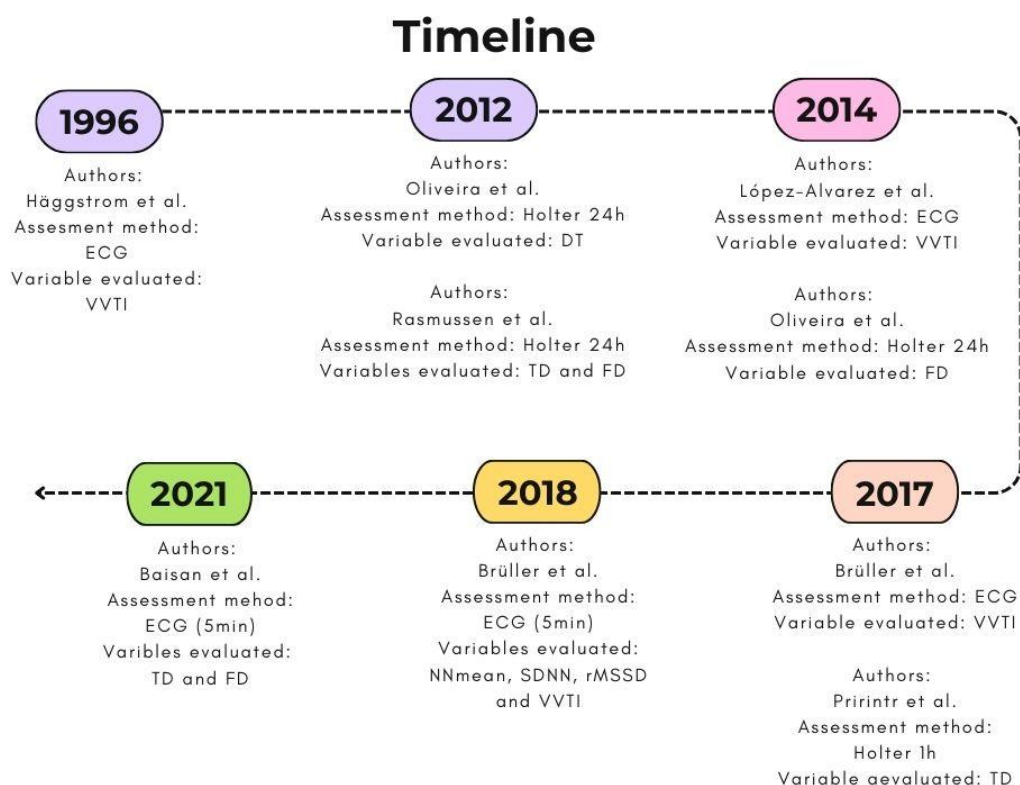


FIGURE 3 - World map showing the locations (marked with green flag) where the main studies on HRV in patients with MMVD were carried out. Image: Google® Maps, 2025.



ECG: conventional electrocardiogram; VVTI: vasovagal tone index; DT: Time domain; FD: Frequency domain; SDNN: Standard deviation of all NN intervals; rMSSD: Square root of the squared mean of consecutive NN intervals.

FIGURE 4 - Main studies reviewed, since 1996, involving the assessment of HRV in patients with MMVD.

A pioneering study by Häggström et al. (1996) evaluated HRV in dogs with MMVD and found a decrease in variability in Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) dogs with CHF symptoms compared to healthy dogs of the same breed, using the VVTI as an evaluation tool. This study noted that animals with more advanced CHF had significantly lower VVTI values ($p < 0.001$), with the index decreasing as CHF severity worsened, although without statistical differences. A significant correlation was found between VVTI and HR. Another important observation was that VVTI assessments must consider the dog's stress during the examination, as highly stressed dogs may show reduced VVTI, highlighting the need for careful handling during electrocardiogram procedures. It was also noted that decompensated MMVD consistently reduces VVTI, concluding that this technique is more sensitive than specific.

Using VVTI as an index for HRV evaluation, Brüller et al. (2017) also found significant differences in dogs with MMVD showing clinical signs of CHF, presenting lower VVTI values compared to asymptomatic patients. It was observed that lower VVTI suggests that asymptomatic patients may progress to CHF. This study also found that patients with greater left atrial enlargement (left atrium/aorta ratio > 1.8 , as seen on echocardiogram) had lower VVTI values than those with smaller atria. Such findings are crucial for clinical decision-making, as

they relate VVTI to other prognostic indices and suggest a reduction in parasympathetic tone during CHF development. Another study assessed how NNmean, SDNN, rMSSD, and VVTI respond to vagal stimulation through digital ocular compression. Unlike the asymptomatic groups with and without cardiac remodeling, the group of dogs with symptomatic MMVD showed no response to the stimulus, indicated by the absence of changes in all variables. This finding proposes not a lack of vagal activity but rather a diminished response to parasympathetic stimuli in these patients. The absence of difference between the asymptomatic groups supports the theory that some degree of autonomic imbalance precedes clinical evidence of cardiovascular disorders (Brüler et al., 2018).

In another study, Rasmussen et al. (2012) compared HRV at different stages of MMVD in CKCS and other breeds, finding no significant differences between them. However, it was noted that in more advanced stages of the disease, HRV decreases due to an increase in minimum and average heart rate. The study concluded that there is a reduction in SNS activity, as seen in the decrease in the HF variable, and the LF variable also decreased, indicating a change in cardiac autonomic balance in more advanced disease stages, regardless of breed.

In the study by Oliveira et al. (2012), dogs with CHF secondary to MMVD showed decreased values in HRV variables in the time domain, specifically pNN50 and SDANN, indicative of parasympathetic tone. This suggests that changes in HRV in these cases may result from parasympathetic withdrawal rather than an increase in sympathetic tone. These results underscore the importance of understanding the pathophysiological mechanisms involved in MMVD and CHF to develop new therapeutic strategies.

Animals with MMVD exhibited a significant reduction in total power, representing overall HRV, compared to controls. Only sick dogs and those with heart failure showed an increase in heart rate, prolonged tachycardia relative to bradycardia, a reduced high-frequency index (indicative of parasympathetic control), and an elevated low-frequency index (indicative of sympathetic and parasympathetic control) compared to controls ($p < 0.05$) (Oliveira et al., 2014). However, it was impossible to confirm whether there is a reduction in the influence of the parasympathetic nervous system (PNS) or an increase in the impact of the SNS on the sinus node in CHF development, as the changes observed correlate with both sympathetic and parasympathetic control.

In assessing HRV in asymptomatic animals in stages B1 and B2, Pirintr et al. (2017) identified early preclinical changes in ANS activity and some initial changes in HRV in the frequency domain, such as the HF variable, which preceded changes in echocardiographic and radiographic examinations compared to healthy animals. The same study also found that

symptomatic animals had significantly lower HRV values. After clinical signs appeared, the SDNN and rMSSD variables were lower, indicating vagal tone withdrawal. Animals in stage C exhibited SNS activation, as reflected by an increased LF/HF ratio (Baisan et al., 2021). These results suggest the importance of evaluating HRV in animals with MMVD, both in preclinical and symptomatic stages, to understand disease progression and therapeutic interventions better.

Another aspect studied in patients with MMVD related to HRV is its correlation with mortality. A study by López-Alvarez et al. (2014) found that dogs with MMVD show an increase in heart rate and a decrease in HRV in the year leading up to death. These changes were most pronounced in dogs that died or were euthanized due to heart disease. These findings suggest that HRV analysis may be a valuable tool for monitoring the progression of heart disease in dogs with MMVD, facilitating early intervention and improving prognosis.

Finally, it is essential to mention some studies correlating HRV in patients with MMVD who underwent various treatments, whether pharmacological or not (Figure 5). In one study, dogs in stages B1 and B2 treated with enalapril for 14 days showed increased cardiac autonomic modulation, as evidenced by the rise in the SDNN index. Additionally, LF decreased while HF increased, proposing an increase in parasympathetic tone relative to sympathetic tone during short-term therapy (Chompoosan et al., 2014). Another study found that dogs with stage B1 and B2 MMVD treated with sildenafil also exhibited increased cardiac autonomic modulation, indicating that the rise in parasympathetic activity surpassed sympathetic activity, supported by increases in NN, SDNN, pNN50, and rMSSD in time domain parameters, as well as LF, HF, and total power in the frequency domain (Pirintr et al., 2017). In research by Beluque et al. (2021), dogs with stage C MMVD treated with the beta-blocker metoprolol, combined with standard treatment for 30 days, showed an increase in the pNN50 variable assessed through 24-hour Holter monitoring, indicating more significant vagal predominance after treatment. However, other HRV variables in the time domain did not show significant changes.

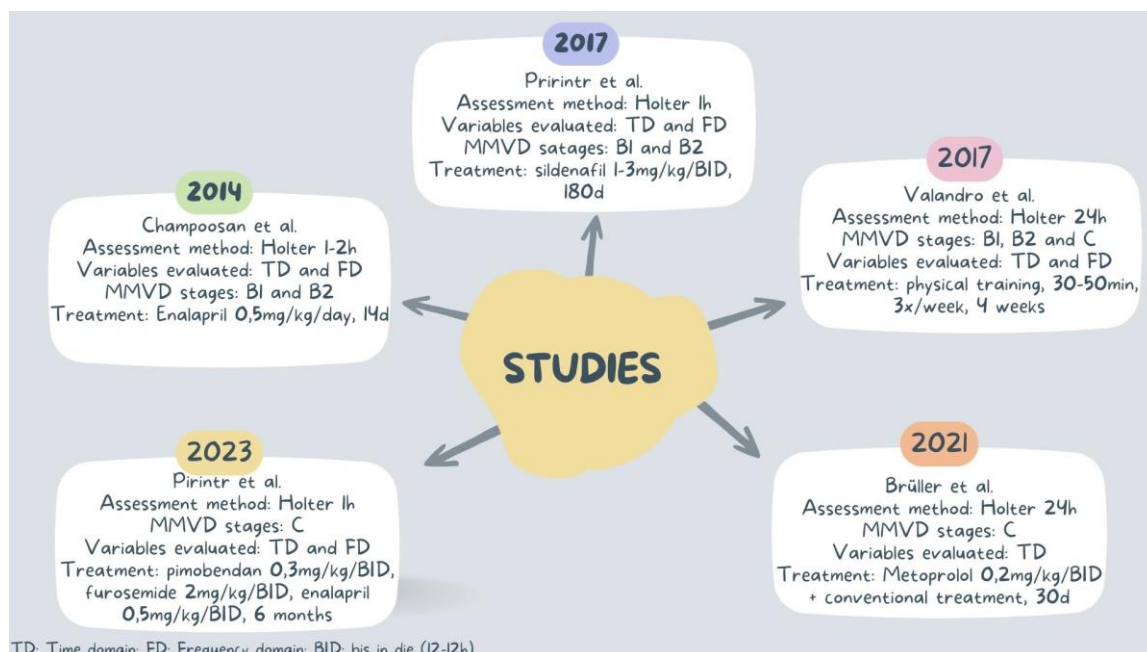


FIGURE 5 – Main studies reviewed involving the assessment of HRV in patients with MMVD undergoing different treatments.

The evaluation of HRV in symptomatic MMVD patients in response to therapy with pimobendan, furosemide, and enalapril for six months revealed that patients had lower values in time domain indices (SDNN, rMSSD, and pNN50), low frequency, high frequency, and total power, along with a higher LF/HF ratio after therapy, with these variables increasing significantly. Furthermore, the findings indicate that dogs with CHF secondary to MMVD exhibit low HRV due to parasympathetic tone withdrawal or increased sympathetic activation, and the instituted treatment can improve cardiac autonomic modulation (Pirintr et al., 2023).

Additionally, physical training involving moderate exercises (such as walking three times a week for 30 to 50 minutes over eight weeks) in dogs with asymptomatic MMVD restored the autonomic balance of these animals, as demonstrated by HRV variables in the time domain (rMSSD) and frequency domain (HF) compared to untrained dogs (Valandro et al., 2017), suggesting that this approach can be beneficial in the non-pharmacological treatment of MMVD in asymptomatic patients.

3. Conclusions

Heart rate variability (HRV) has been recognized as an essential marker of autonomic activity in dogs with chronic mitral valve disease (MMVD). Recent studies prove that HRV reduction occurs in patients with congestive heart failure (CHF), as demonstrated by various evaluated variables. It is increasingly clear that, in these stages, there is a reduction in the action of the parasympathetic nervous system (PNS) on cardiac autonomic balance. In the early stages,

in asymptomatic dogs, there is still no scientific certainty regarding the occurrence of HRV reduction. Furthermore, pharmacological and non-pharmacological treatments, such as exercise training, can enhance cardiac autonomic modulation and increase parasympathetic activity in dogs with MMVD. Understanding the pathophysiological mechanisms involved in MMVD and CHF is essential. The assessment of HRV in animals with MMVD, despite its limitations, serves as a valuable tool for better understanding disease progression, determining prognosis, and initiating therapeutic interventions.

Declaration of conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments: This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoa de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Finance code 001.

4. References

- Baisan, RA, Vulpe, V, Ohad, DG. Short-term heart rate variability in healthy dogs and dogs in various stages of degenerative mitral valve disease evaluated before pharmacotherapy. *Vet. J.* 2021;274. <https://doi.org/gkff4h>.
- Beluque, T, Camacho, AA, Ampuero, RN, Braz, JB, Kirnew, MD, Canola, RAM, Carvalho, E, Sousa, MG. Heart rate variability and quality of life in dogs with metoprolol. *Rev. Bras. Med. Vet.* 2021; 43. e003020. <https://doi.org/mdq4>.
- Billman GE. Heart rate variability: a historical perspective. *Front. Physiol.* 2011; 2:1-13. <https://doi.org10.3389/fphys.2011.00086>.
- Billman, GE, Cagnoli, KL, Csepe, T, Li, N, Wright, P, Mohler, P, Fedorov, VV. Exercise training induced bradycardia: evidence for enhanced parasympathetic regulation without changes in intrinsic sinoatrial node function. *J. Appl. Physiol.* 2015; 118:1344-1355. <https://doi.org10.1152/jappphysiol.01111.2014>.
- Bogucki, S & Noszczyk-Nowak, A. Short-term heart rate variability in dogs with sick sinus syndrome or chronic mitral valve disease as compared to healthy controls. *Pol. J. Vet. Sci.* 2017; 20(1): 167-172. <https://doi.org/gbghd7>.
- Brandão, GS, Sampaio, AAC, Brandão, GS, Urbano, JJ, Fonseca, NT, Apostólico, N, Oliveira, EF, Perez, EA, Almeida, RG, Dias, IS, Santos, IR, Nacif, SR, Oliveira, LV. Analysis of heart rate variability in the measurement of the activity of the autonomic nervous

- system: technical note. *Man. Ther., Posturology Rehabil. J.* 2014; 12: 630-655. <https://doi.org/10.17784/mtprehabjournal.2020.18.793>.
- Bruller, BC, Giannico, AT, Dittrich, G, Sousa, MG. Vasovagal tonus index in dog with myxomatous mitral valve disease. *Pesq. Vet.* 2017;37(10). <https://doi.org/mdnp>.
- Brüler, BC, Vieira, TC, Wolf, M, Lucina, SB, Montiani-Ferreira, F, Sousa, MG. Using the oculocardiac reflex to characterize autonomic imbalance in a naturally occurring canine model of valvular insufficiency. *Comp. Med.* 2018; 68(2):156-162.
- Borgarelli, M & Häggström, J. Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: natural history, clinical presentation and therapy. *Vet. Clin. North Am. Small. Anim. Pract.* 2010; 40: 651-663. <https://doi.org/bd63sx>
- Champéroux, P, Fesler, P, Jupé, S, Richerd, S, Le Guenec, J, Thierau, J. High-frequency autonomic modulation: a new model for analysis of autonomic cardiac control. *Br. J. Pharmacol.* 2018; 75:3131-3143. <https://doi.org/mdng>.
- Chompoosan, C, Buranakarl, C, Chaiyabutr, N, Chansaisakorn, W. Decreased sympathetic tone after short-term treatment with enalapril in dogs with chronic mitral valve disease. *Res. Vet. Sci.* 2014; 96:347-354. <https://doi.org/mdqz>.
- Doxey, S & Boswood, A. Differences between breeds of dog in a measure of heart rate variability. *Vet. Rec.* 2004; 154(23): 713-717. <https://doi.org/dns8c9>.
- Fernandes, LG & Seara, FAC. Heart rate variability for small animal veterinarians – a concise debate. *Rev. Bras. Med. Vet.* 2021; 43:e003621. <https://doi.org/mdnv>.
- Florea, VG & Cohn, JN. The autonomic nervous system and heart failure. *Circ. Res.* 2014; 114:1815–1826. <https://doi.org/f55m4d>.
- Fuji, Y & Wakao, Y. Spectral analysis of heart rate variability in dogs with mitral regurgitation. *Am. J. Vet. Res.* 2003; 64(2):145-8. <https://doi.org/cwn8gd>.
- Häggström, J, Hamlin, RL, Hansson, K, Kvar, C. Heart rate variability in relation to severity of mitral regurgitation in Cavalier King Charles Spaniels. *J. Small Anim. Pract.* 1996; 37:69-75. <https://doi.org/bzxjbx>.
- Hayano, J & Yuda, E. Pitfalls of assessment of autonomic function by heart rate variability. *J. Physiol. Anthropol.* 2019; 38(3): 1-8. <https://doi.org/gsvjfj>.
- Hezzel MJ, Ferrari J, Arndt J, Sleeper M. Sample size determination for evaluation of time domain heart rate variability indices in canine lameness. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2018; 54(5): 235–238. <https://doi.org/gd62nk>.
- Kleiger, RE, Stein, PK e Bigger, JT. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005; 10(1): 88-101. <https://doi.org/dj82kt>.

- Li, K, Rüdiger, H, Ziemssen, T. Spectral analysis of heart rate variability: time window matters. *Front Neurol.* 2019; 10. <https://doi.org/gmkqcq>.
- López-Alvarez, JL, Boswood, A, Moonarmart, W, Hezzell, MJ, Lotter, N, Elliot, J. Longitudinal electrocardiographic evaluation of dogs with degenerative mitral valve disease. *J. Vet. Intern.* 2014; 28: 393–400. <https://doi.org/mdqx>.
- Marin-Neto, JA & Simões, MV. O papel do sistema nervoso simpático na insuficiência cardíaca. *Rev. Soc. Cardiol. São Paulo.* 2014; 24(2):26-33.
- Oliveira, MS, Muzzi, RA, Araújo, RB, Muzzi, LA, Ferreira, DF, Nogueira, R, Silva, EF. Heart rate variability parameters of myxomatous mitral valve disease in dogs with and without heart failure obtained using 24-hour Holter electrocardiography. *Vet. Rec.* 2012; 170(24):622-625. <https://doi.org/mdnt>.
- Oliveira, MS, Muzzi, RAL, Araújo, RB, Muzzi, LAL, Ferreira, DF, Silva, EF. Heart rate variability and arrhythmias evaluated with Holter in dogs with degenerative mitral valve disease. *Arq. Bras. Med.* 2014; 66(2): 425-432. <https://doi.org/mdns>
- Pascon, JPE, Jung, GC, Valandro, MA, Oliveira, MT. Prevalence, risk factors and survival in dogs with myxomatous valve degeneration. *Arq. Bras. Med.* 2021; 73(4): 812-820. <https://doi.org/mdnh>.
- Pereira, YM, Woolley, R, Culshaw, G, French, A, Martin, M. The vasovagal tonus index as a prognostic indicator in dogs with dilated cardiomyopathy. *J Small Anim Pract* 2008.; 49: 587-592. <https://doi.org/fjc3q9>.
- Petrus, LC, Gimenes, AM & Mantovani MM. Degeneração mixomatosa valvar. In. Larsson, MHMA. *Tratado de cardiologia de cães e gatos.* São Paulo, SP: Interbook; 2020. p. 155-170.
- Pfenniger, A e Arora, R. Cardiac Regulation by the Autonomic Nervous System: A fine balance. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2019; 30(5):747-748. <https://doi.org/mdnj>.
- Pirintr, P, Saengklub, N, Limprasutr, V, Sawangkoon, S, Kijawornrat, A. Sildenafil improves heart rate variability in dogs with asymptomatic myxomatous mitral valve degeneration. *J. Vet. Med. Sci.* 2017; 79(9): 1480-1488. <https://doi.org/gbv9h8>.
- Pirintr, P, Saengklub, N, Boonpala, P, Hamlin, RL, Kijawornrat, A. Impact of a combination of pimobendan, furosemide, and enalapril on heart rate variability in naturally occurring, symptomatic, myxomatous mitral valve degeneration dogs. *BMC Vet. Res.* 2023; 19: 201. <https://doi.org/mdqz>.

- Pumprla, J, Howorka, K, Groves, D, Chester, M, Nolan, J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int. J. Cardiol.* 2002; 84: 1-14. [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(02\)00057-8](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(02)00057-8).
- Rasmussen, CE, Falk, T, Zois, NE, Moesgaard, SG, Häggstrom, J, Pedersen, HD, Ablad, B, Nilsen, HY, Olsen, LH. Heart rate variability and arrhythmias in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J. Vet. Intern.* 2012 ;26: 76-84. <https://doi.org/b8st59>.
- Shaffer, F, Ginsberg, JP. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front Public Health.* 2017; 5: 258. <https://doi.org/gb4jcr>.
- Taralov, ZZ, Terziyski, KV, Kostianev, SS. Heart rate variability as a method for assessment of the autonomic nervous system and the adaptations to different physiological and pathological conditions. *Folia Medica.* 2015; 57(3&4): 173-180. <https://doi.org/gpztqw>.
- Tiwari, R, Kumar, R, Malik, S, Raj, T, Kumar, P. Analysis of heart rate variability and implication of different factors on heart rate variability. *Curr. Cardiol. Rev.* 2021; 17. <https://doi.org/grg7wx>.
- Trauffer, L, Schuller, S, Kovacevic, A, Tichy, A. Establishing reference standards for the vasovagal tonus index in a cohort of healthy French Bulldogs. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 2019; 161(12): 821-829. <https://doi.org/mdnr>.
- Vanderlei, LCM, Pastre, CM, Hoshi, RA, Carvalho, TD, Godoy, MF. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev. Bras. Cir. Cardio.* 2009; 24(2): 205-207. <https://doi.org/10.1590/s0102-76382009000200018>.
- Valandro, MA, Pascon, JPE, Pereira, DTP, Mistieri, MLA. Exercise training of dogs with myxomatous valve disease. *Arq. Bras. Med.* 2017; 69(2): 325-332. <https://doi.org/mdq2>.

4. CAPÍTULO 2

***Vasovagal Tone Index in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease.
Índice de Tônus Vasovagal de Cães com Doença Mitral Degenerativa***

Manuscrito submetido ao periódico *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*,
2024.

Resumo

Este estudo objetivou avaliar o Índice de Tônus Vasovagal (ITV) em diferentes estágios da Doença Mitral Degenerativa (DMD). Foram analisados 525 eletrocardiogramas referentes ao período de 2014 a 2023, dos quais 173 puderam ser incluídos na avaliação do ITV, e agrupados conforme o estadiamento da DMD. Os animais no estágio C/D apresentaram menor valor médio ($p < 0,05$) de ITV ($2,99 \pm 0,83$), em comparação aos estágios A ($3,55 \pm 0,68$), B1 ($3,48 \pm 0,79$) e B2 ($3,56 \pm 0,75$), sem diferença entre os estágios A, B1 e B2 ($p > 0,05$). Os cães com valores de ITV inferior à 2,97 (ponto de corte) apresentaram 3,27 vezes mais chance de serem classificados no estágio C/D (com sinais de insuficiência cardíaca) ($p < 0,001$). Assim, o ITV demonstrou ser uma ferramenta clínica útil para avaliar a variabilidade da frequência cardíaca em cães com DMD, com diminuição significativa de seus valores após a ocorrência da insuficiência cardíaca congestiva.

Palavras-chave: Eletrocardiograma, Insuficiência cardíaca congestiva, Índice de Tônus Vagal, Sistema nervoso autônomo.

Abstract

This study aimed to evaluate the Vasovagal Tone Index (VVTI) at different stages of Myxomatous Mitral Valve Disease (MMVD). A total of 525 electrocardiograms from the period between 2014 and 2023 were analyzed, of which 173 could be included in the VVTI assessment and grouped according to the staging of MMVD. Animals in stages C/D showed a lower mean value ($p < 0.05$) of VVTI (2.99 ± 0.83) compared to stages A (3.55 ± 0.68), B1 (3.48 ± 0.79), and B2 (3.56 ± 0.75), with no difference between stages A, B1, and B2 ($p > 0.05$). Dogs with VVTI values below 2.97 (cut-off point) were 3.27 times more likely to be classified in stage C/D (with signs of heart failure) ($p < 0.001$). Thus, VVTI has been shown to be a useful clinical tool for assessing heart rate variability in dogs with MMVD, with a significant decrease in its values after the occurrence of congestive heart failure.

Keywords: Electrocardiogram, Congestive Heart Failure, Vasovagal Tone Index, Autonomic Nervous System.

Introduction

Myxomatous Mitral Valve Disease (MMVD) is the most prevalent cardiopathy in dogs, characterized by a slow progression and clinical manifestations that range from asymptomatic cases to congestive heart failure (CHF) (Borgarelli and Buchanan, 2012; Keene *et al.*, 2019).

The development of CHF in these patients results from the chronic activation of compensatory neurohumoral mechanisms, among which the autonomic nervous system (ANS) plays a prominent role. This activation leads to a decrease in vagal tone and an increase in sympathetic tone, aimed at maintaining cardiac output (Baisan *et al.*, 2021). Consequently, there is an observed increase in heart rate and a reduction in heart rate variability (HRV) (Piccirillo *et al.*, 2009; Baisan *et al.*, 2021), which contribute to the accelerated progression of the disease through various mechanisms (Oyama, 2009).

HRV is a non-invasive and easily executed assessment tool that estimates ANS activity in relation to heart rate. This evaluation is based on the variation of R-R intervals, where elevated HRV values indicate autonomic balance, while reduced values are associated with sympathetic nervous system (SNS) predominance. Monitoring HRV allows for the early detection of alterations in autonomic mechanisms, making it a valuable tool in veterinary clinical practice (Vanderlei *et al.*, 2009). As MMVD progresses, autonomic compromise is expected; moreover, patients with CHF exhibit a significant reduction in HRV (Bruller *et al.*, 2017; Baisan *et al.*, 2021).

Detailed analysis of HRV can be conducted using different methods, among which linear time-domain analyses (statistical and geometric indices) are the most commonly utilized (Taralov *et al.*, 2015; Tiwari *et al.*, 2021) and can be performed in an outpatient setting. Of the time-domain analyses, the vasovagal tone index (VVTI), also known as the vagal tone index or vasovagal index, stands out for its utility and ease of acquisition (Pereira *et al.*, 2008). It can be obtained during a short period of conventional electrocardiographic recording (Doxey and Boswood, 2004; Bruller *et al.*, 2017; Traufler *et al.*, 2019), whereas HRV variables derived from 24-hour recordings require specific equipment and are influenced by the experience of the editor of the long-duration recording (Doxey and Boswood, 2004).

Therefore, this study seeks to evaluate the behavior of the vasovagal tone index (VVTI) obtained from short-duration ECG across different stages of MMVD and to explore its potential correlation with the survival and mortality risk of the dogs involved in the study.

Materials and Methods

In the evaluation of ECGs of dogs diagnosed with MMVD, the VVTI calculation was performed retrospectively, covering clinical cases attended at two veterinary hospitals in the State of Rio Grande do Sul, Brazil, from 2014 to 2023. This study did not involve direct

interventions; the methodology consisted of reviewing medical records and previously performed exams, making ethics committee approval not required.

The included animals were classified according to the guidelines of the American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) (Keene *et al.*, 2019) into the following categories: stage A (patients at high risk of developing MMVD but without cardiac abnormalities); stage B - asymptomatic (B1: without radiographic evidence - normal VHS - and echocardiographic evidence of cardiac remodeling, with normal dimensions of the left atrium and ventricle and preserved left ventricular systolic function; B2: with evidence of cardiac remodeling, showing a left atrium/aorta ratio ≥ 1.6 , left ventricular internal diameter in diastole normalized by weight ≥ 1.7 , VHS ≥ 10.5 on x-ray, and murmur intensity $\geq 3/6$); stage C (dogs with current or past clinical signs of CHF); and stage D (end-stage heart disease, refractory to treatment). Additionally, dogs were classified according to sex, age (in years), and weight.

For VVTI calculation, the natural logarithm of 20 consecutive sinus R-R intervals was used, taking the final part of the ECG recording to identify these intervals, as described by the equation $VVTI = NL [VAR (R-R1 - R-R20)]$, where NL: natural logarithm, VAR: variance (Brüller *et al.*, 2017). ECG traces where sinus R-R intervals could not be identified, or those showing arrhythmias or documented comorbidities in the medical record that could interfere with the VVTI calculation due to increased sympathetic activation, such as pain, neoplasms, or trauma, were excluded from the study.

Analysis of Variance (ANOVA) was used in conjunction with the Tukey test to compare means between groups. The Kolmogorov-Smirnov normality test was applied to confirm the normality of the VVTI. The Receiver Operating Characteristic (ROC) curve was applied to find the best VVTI cutoff point to indicate further worsening of the disease (staging C/D), calculating the area under the curve (AUC) together with the 95% confidence interval. In addition, the Poisson regression model was used to estimate the relative risk and its respective confidence interval for the optimal point of the ROC curve. The significance level was 5% ($p < 0.05$) and the analyses were performed in the SPSS program version 27.0

Results and Discussions

A total of 525 ECGs from dogs were reviewed during the study period, of which 266 belonged to patients diagnosed with MMVD. Out of these, 173 were included in the assessment of the VVTI and classified according to the stage of the disease: stage A = 62 animals, stage B1 = 43, stage B2 = 46, and stages C/D = 22 (Tab. 1). ECGs from patients with MMVD ($n=93$)

were excluded due to incomplete data that did not allow for classification according to Keene *et al.* (2019) (n=64), concurrent diseases that could affect the VVTI (n=18), and repeated tracings (n=11). The comorbidities of MMVD patients excluded from the assessment included tracheal collapse, pulmonary hypertension, hyperadrenocorticism, lymphoma, splenic neoplasms, and pre-operative evaluations for mastectomy, osteosynthesis, and nodulectomy, which may involve cortisol release due to pain. Additionally, tracings with numerous premature ventricular complexes and the absence of 20 normal R-R intervals, which preclude the calculation of the VVTI (Pereira *et al.*, 2008), were also excluded.

TABLE 1 - Staging according to Keene *et al.* (2019) and means ($\pm$ standard deviation) of the Vasovagal Tone Index values of the evaluated dogs.

	Stage A	Stage B1	Stage B2	Stage C/D	p
VVTI (mean $\pm$ SD)	3.55 $\pm$ 0.68 ^a	3.48 $\pm$ 0.79 ^a	3.56 $\pm$ 0.75 ^a	2.99 $\pm$ 0.83 ^b	0.004
n	62	43	46	22	

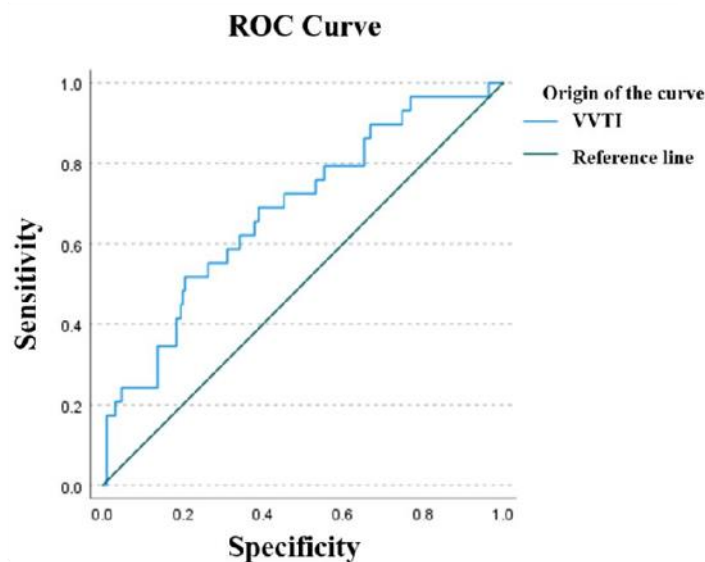
Different letters indicate a statistically significant difference between the groups ($p < 0.05$) as determined by the Tukey test.

In the study, 66.48% (n=115) of the dogs were female, while 33.52% (n=58) were male, with a mean age of 11 years ($\pm$ 2.86) and a mean weight of 7.30 kg ($\pm$ 4.05). Although MMVD is more prevalent in elderly small-breed males (Borgarelli and Buchanan, 2012; Keene *et al.*, 2019), a higher prevalence of females was observed, consistent with findings from previous studies (Valandro *et al.*, 2017; Pascon *et al.*, 2021).

As illustrated in Tab. 1, the mean VVTI values for stages A (3.55 $\pm$ 0.68), B1 (3.48 $\pm$ 0.79), and B2 (3.56 $\pm$ 0.79) were similar ($p > 0.05$) but significantly higher ($p < 0.05$) than those for stage C/D (2.99 $\pm$ 0.83), as assessed by the Tukey test. The mean VVTI values were comparable between the predisposed animals (stage A) and the asymptomatic stages (B1 and B2), indicating autonomic impairment beginning with heart failure (stages C and D). This suggests, as noted by Brüler *et al.* (2017), a decrease in parasympathetic autonomic influence and a predominance of sympathetic activity, which is reflected in the reduction of the VVTI.

Research has shown that with the development of CHF secondary to MMVD, there is a reduction in HRV (Oliveira *et al.*, 2012; Rasmussen *et al.*, 2012; Oliveira *et al.*, 2014; Baisan *et al.*, 2021). Neurohumoral activation begins in animals with MMVD upon the emergence of clinical signs of CHF (Borgarelli and Buchanan, 2012), which explains the findings of this study, where the VVTI was reduced in stages with a history of CHF compared to asymptomatic animals. This is consistent with observations made by Häggström *et al.* (1996), who reported

that dogs with more advanced CHF exhibited significantly lower VVTI values. In research conducted by Baisan *et al.* (2021), which evaluated HRV in dogs with MMVD prior to the initiation of pharmacological treatment, similar results were found, indicating a decrease in VVTI as CHF developed. Comparable findings were observed by Brüler *et al.* (2017), who demonstrated significant autonomic impairment only starting from stage C of MMVD. It was also possible to establish that animals with ITV lower than 2.97 (cutoff point) have a relative risk of 3.27 times greater chance of being classified in the most severe stages of the disease (stage C/D) (95% confidence interval: 1.69-6.64, $p < 0.001$) (fig. 1). Thus, the results obtained in this study, which assessed VVTI over a short period (20 R-R intervals) from conventional ECG, were very similar to evaluations of more complex HRV variables obtained from 24-hour Holter recordings, highlighting the clinical applicability of this variable.



AUC:0.68; 95% CI: 0.58-0.79; (Sensitivity: 51.7%; Specificity: 79.5%; Accuracy: 76.3%).

FIGURE 1 - Graphical representation of the ROC curve, using the VVTI cutoff point < 2.97 for staging C/D.

In the present study, dogs without cardiac remodeling and without a diagnosed heart condition (stages A and B1), as well as those with remodeling (stage B2), exhibited mean VVTI values lower than those reported by the aforementioned authors. This difference may be attributed to the retrospective nature of the study, as various external factors can influence the autonomic balance of dogs during electrocardiographic recording. Although it is a non-invasive examination, stress can lead to increased activation of the sympathetic nervous system, thereby reducing VVTI values. Furthermore, factors such as circadian rhythm, thermoregulation, blood pressure regulation, exercise, and the renin-angiotensin-aldosterone system (Doxey &

Boswood, 2004; Trauffler *et al.*, 2019) also play significant roles, primarily responding to respiratory variations (Pereira *et al.*, 2008). However, the values obtained from electrocardiographic recordings, without any precautions or preparations to minimize these factors, as in the present study, may more accurately reflect the actual VVTI values observed in the clinical routine of dogs, making them more applicable.

As this is a retrospective study, several limitations must be considered, such as the reliance on the information contained in the medical records. These documents, filled out by various professionals, may have gaps in collecting relevant data about the patients and may suffer from the loss of records. However, as the study was conducted by different veterinarians in different locations, without standardization regarding the duration of the recording or the form of acquisition of the electrocardiogram, the data obtained demonstrate the clinical importance of this tool in determining the HRV of dogs with MMVD in different stages of the disease and the possibility of determining the risk of staging patients in stages of the disease, using this variable. Therefore, although VVTI appears to be a promising prognostic marker, its independent predictive value should be validated in prospective studies with rigorous control of confounding factors and standardized HRV acquisition protocols.

Conclusions

This study demonstrated that heart rate variability, measured using the Vasovagal Tone Index (VVTI) from 20 normal QRS complexes (short-term analysis), effectively detects autonomic dysfunction in dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease (MMVD) starting from the onset of congestive heart failure (stages C and D).

Acknowledgments: This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoa de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Finance code 001.

Declaration of conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

References

BAISAN, R.A.; VULPE, V.; OHAD, D.G. Short-term heart rate variability in healthy dogs and dogs in various stages of degenerative mitral valve disease evaluated before pharmacotherapy. *TVJ*. v.274, 2021.

- BORGARELLI, M.; BUCHANAN, J.W. Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *JVC*. v.14, n.1, p.93-101, 2012.
- BRULLER, B.C.; GIANNICO, A.T.; DITTRICH, G.; SOUSA, M.G. Vasovagal tonus index in dog with myxomatous mitral valve disease. *Pesq. Vet. Bras*. v.37, n. 10, 2017
- CHAMPÉROUX, P.; FESLER, P.; JUPÉ, S.; RICHERD, S. et al. High-frequency autonomic modulation: a new model for analysis of autonomic cardiac control. *Br. J. Pharmacol*. v. 75, p. 3131-3143, 2018.
- DOXEY, S.; BOSWOOD, A. Differences between breeds of dog in a measure of heart rate variability. *Vet. Rec*. v. 154, n. 23, p. 713-717, 2004.
- HÄGGSTRÖM, J.; HAMLIN, R.L.; HANSSON, K.; KVART, C. Heart rate variability in relation to severity of mitral regurgitation in Cavalier King Charles Spaniels. *JSAP*. v. 37, p. 69-75. 1996.
- KEENE, B.W.; ATKINS, C.E.; BONAGURA, J.D. et al. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J. Vet. Intern. Med*. v. 33, p.1127-1140, 2019.
- LÓPEZ-ALVAREZ, J.L.; BOSWOOD, A.; MOONARMART, W. et al. Longitudinal electrocardiographic evaluation of dogs with degenerative mitral valve disease. *J. Vet. Intern. Med*. v. 28, p. 393–400, 2014
- OLIVEIRA, M.S.; MUZZI, R.A.; ARAÚJO, R.B. et al. Heart rate variability parameters of myxomatous mitral valve disease in dogs with and without heart failure obtained using 24-hour Holter electrocardiography. *Vet. Rec*. v.170, n.24, p.622-625, 2012.
- OLIVEIRA, M.S.; MUZZI, R.A.L.; ARAÚJO, R.B. et al. Heart rate variability and arrhythmias evaluated with Holter in dogs with degenerative mitral valve disease. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec*. v.66, n.2, p.425-432, 2014
- OYAMA, M.A. Neurohormonal activation in canine degerative mitral valve disease: implications on pathophysiology and treatment. *JSAP*. v.50, sup.1, p.3-11, 2009.
- PASCON, J.P.E.; JUNG, G.C.; VALANDRO, M.A.; OLIVEIRA, M.T. Prevalence, risk factors and survival in dogs with myxomatous valve degeneration. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec*. v.73, n.4, p. 812-820, 2021.
- PEREIRA, Y.M.; WOOLLEY, R.; CULSHAW, G. et al. The vasovagal tonus index as a prognostic indicator in dogs with dilated cardiomyopathy. *JSAP*. v. 49, p. 587-592, 2008.
- PICCIRILLO, G.; OGAWA, M.; SONG, J. et al. Power spectral analysis of heart rate variability and autonomic nervous system activity measured directly in healthy dogs and dogs with tachycardia-induced heart failure. *HRS*. v.6, p.546-552, 2009.

- RASMUSSEN, C.E.; FALK, T.; ZOIS, N.E. et al. Heart rate variability and arrhythmias in dogs with myxomatous mitral valve disease. *JVIM*. v.26, p.76-84, 2012.
- TARALOV, Z.Z.; TERZIYSKI, K.V.; KOSTIANEV, S.S. Heart rate variability as a method for assessment of the autonomic nervous system and the adaptations to different physiological and pathological conditions. *Folia Med*. v.57, n.3&4, p. 173-180, 2015.
- TIWARI, R.; KUMAR, R.; MALIK, S. et al. Analysis of heart rate variability and implication of different factors on heart rate variability. *Curr. Cardiol. Rev*. 17, 2021.
- TRAUFFLER, L.; SCHULLER, S.; KOVACEVIC, A.; TICHY, A. Establishing reference standards for the vasovagal tonus index in a cohort of healthy French Bulldogs. *Schweiz. Arch. Tierheilkd*. v.161, n.12, p. 821-829, 2019.
- VALANDRO, M.A.; PASCON, J.P.E.; PEREIRA, D.T.P.; MISTIERI, M.L.A. Exercise training of dogs with myxomatous valve disease. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec*. v.69, n.2, p.325-332, 2017
- VANDERLEI, L.C.M.; PASTRE, C.M.; HOSHI, R.A. et al. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Braz J Cardiovasc Surg*. v.24, n.2, p.205-207, 2009.

5. CAPÍTULO 3

Variabilidade da frequência cardíaca em cães com doença mitral degenerativa tratados com pimobendan

Manuscrito será traduzido e submetido para publicação no periódico *Veterinary Record*, 2025.

Resumo

O presente estudo clínico prospectivo observacional teve objetivo avaliar os efeitos do pimobendan na dose de 0,3mg/kg, administrado por via oral a cada 12 horas, durante 4 semanas, na variabilidade da frequência cardíaca de cães com doença mitral degenerativa (DMD). Para tanto, trinta e nove cães nos estágios B1 (n=9; grupo GB1), B2 (n=20; grupo GB2) e C (n=10; grupo GC) da DMD foram avaliados em dois momentos: basal (sem uso do pimobendan) e quatro semanas (após quatro semanas de uso consecutivo do pimobendan). A terapia com pimobendan promoveu aumento das variáveis no domínio do tempo SDANN ($91,1 \pm 38,5$ para $138,9 \pm 39,4$) e pNN50 ($42,7 \pm 24,7$ para $59,5 \pm 10,1$) e nas variáveis no domínio da frequência TP ($8376,2 \pm 9317,6$ para $24099 \pm 26095,9$), VLF ($701 \pm 376,4$ para $2581,3 \pm 324,8$) e HF ($6129 \pm 7792,5$ para $16851,7 \pm 16339,5$) no grupo GC. Já no grupo GB2, houve redução em variáveis no domínio do tempo NN Médio ($734,8 \pm 153,0$ para $676,8 \pm 94,7$) e SDANN ($147,1 \pm 42,9$ para $127,3 \pm 25,9$) e no domínio da frequência TP ($32598,3 \pm 25769,6$ para $21705,3 \pm 21958,3$), LF ($5872,3 \pm 6548,3$ para $2743,4 \pm 1827,8$) e HF ($26476,7 \pm 22057,1$ para $17582,8 \pm 18938,2$). Isso indica que, os animais do GB1 apresentam estabilidade autonômica, enquanto que no GC, ocorreu uma maior participação do sistema nervoso parassimpático pós-terapia, e nos animais do GB2 o resultado antagônico demonstra que ocorreu uma redução da atividade parassimpática ou aumento da atividade simpática com o uso do pimobendan.

Palavras-chaves: controle autonômico cardíaco; doença mixomatosa valvar; terapia.

Introdução

A Doença Mitral Degenerativa (DMD) é a cardiopatia adquirida mais comum em pequenos animais, representando 75% a 80% dos casos de doenças cardíacas em cães¹. Ocorre predominantemente em cães de raças pequenas com idades entre 10 e 19 anos e pode ser assintomática por longos períodos¹⁻². A DMD resulta na degeneração da valva mitral, causando regurgitação valvar e sobrecarga nas câmaras cardíacas esquerdas, levando a complicações como insuficiência cardíaca congestiva (ICC)³⁻⁴. O diagnóstico é feito por auscultação, radiografia torácica e ecocardiograma, sendo o último o método definitivo⁵. A classificação da DMD pelo Colégio Americano de Medicina Veterinária (ACVIM) orienta o tratamento, que inclui o uso de pimobendan a partir do estágio B2⁶, aumentando a sobrevida desses animais, reduzindo o risco de morte cardíaca e eutanásia, além de melhorar a função cardíaca ao diminuir o tamanho do coração e do átrio esquerdo⁷⁻⁸.

Inúmeras respostas fisiológicas autonômicas ocorrem em decorrência de diferentes doenças cardíacas, como os reflexos de Bainbridge, que causa ativação do sistema nervoso simpático em decorrência de ativação de mecanorreceptores atriais pela distensão atrial e de Bezold-Jarish que resulta em bradicardia e vasodilatação em resposta à estimulação de receptores de pressão e quimiorreceptores ventriculares, inibindo o SNS e ativando o sistema nervoso parassimpático⁹⁻¹⁰. Animais com DMD apresentam alterações autonômicas conforme ocorre o agravamento da doença e, para a avaliação do sistema nervoso autônomo (SNA), a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) tem se destacado como uma técnica promissora, sendo uma medida simples e não invasiva dos impulsos autonômicos¹¹.

A VFC é considerada um dos marcadores quantitativos mais relevantes do balanço autonômico cardíaco, refletindo a resposta do sistema nervoso ao tônus autonômico e auxiliando na estratificação do risco de morte em pacientes com doenças cardíacas¹²⁻¹³. Essa medida avalia as oscilações entre batimentos cardíacos consecutivos, resultantes da interação entre os ramos simpático e parassimpático do SNA, e é mensurada pelo eletrocardiograma (ECG) através de métodos que incluem o domínio do tempo e o domínio da frequência¹⁴. A avaliação da VFC em cães com DMD revela que essa variável tende a diminuir conforme a progressão da doença e o desenvolvimento da ICC. Estudos mostram que os animais da classe B apresentam valores de VFC superiores em comparação às classes C e D^{13;15-18}.

Dessa forma, o restabelecimento do balanço autonômico é um objetivo crucial na terapia de cães com DMD, e diversas intervenções, incluindo treinamento físico¹⁹ e tratamentos farmacológicos²⁰⁻²³ têm mostrado resultados promissores. Assim, a demonstração dos efeitos benéficos associados ao uso do pimobendan nesses pacientes, o objetivo dessa pesquisa é verificar se o fármaco também é capaz de modificar a VFC, um método de avaliação quantitativa da modulação autonômica cardíaca em cães com DMD.

Material e Métodos

Delineamento experimental

Estudo clínico prospectivo observacional, pareado, aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), protocolado sob o número 0049/2019.

Local

Hospital Universitário Veterinário da UNIPAMPA, Uruguaiana-RS e Complexo Médico Veterinário do Centro Universitário Ritter dos Reis (UniRitter), Porto Alegre- RS.

Animais

Trinta e nove animais com DMD provenientes da rotina clínica, atendidos durante o período de setembro de 2021 a junho de 2024, machos e fêmeas, foram avaliados clinicamente e submetidos a exames de radiografia torácica, eletrocardiografia e ecodopplercardiografia, que foram agrupados conforme as diretrizes atualizadas do Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária⁶:

- Estágio B1 (Grupo B1 – GB1, n=9): diagnóstico ecocardiográfico de degeneração valvar sem remodelamento cardíaco e sem sinais clínicos de ICC;
- Estágio B2 (Grupo B2 – GB2, n=20): diagnóstico ecocardiográfico de degeneração valvar com remodelamento cardíaco: escala vertebral cardíaca (VHS) $\geq 10,5$ vértebras (avaliado pela radiografia torácica), relação átrio esquerdo/aorta $\geq 1,6$ e diâmetro interno do ventrículo esquerdo ao final da diástole, normalizado ao peso $\geq 1,7$ (avaliado pelo ecocardiograma), com presença de sopro sistólico mitral grau V/VI ou superior, sem sinais clínicos de ICC;
- Estágio C (Grupo C – GC, n=10): diagnóstico ecocardiográfico de degeneração valvar e remodelamento cardíaco, com sinais de insuficiência cardíaca, como intolerância ao exercício, tosse, dificuldade respiratória, com evidência radiográfica de congestão e edema pulmonar grave, sendo o tratamento domiciliar ou hospitalar.

Os critérios de exclusão do estudo foram cães não autorizados a participar no estudo por seus tutores e pacientes que já estavam recebendo terapia com pimobendan.

Períodos de avaliação

As avaliações pareadas foram realizadas em dois momentos distintos, em todos os animais dos três grupos experimentais:

- Avaliação basal – antes do início da terapia com pimobendan;
- 4 semanas – após 4 semanas do início da terapia com pimobendan.

Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca

Os animais de todos os grupos foram submetidos à avaliação da VFC no domínio do tempo e da frequência, por meio do registro eletrocardiográfico de 24 horas em equipamento holter digital de três canais (CardioLight® Digital – Cardios Sistemas – São Paulo – Brasil), no

dia 0 (Basal - antes do início da medicação) e após 30 dias de tratamento (4 semanas), e processados por software específico (CardioManager® S550 – Cardios Sistemas – São Paulo – Brasil), revisados pelo mesmo Médico Veterinário, capacitado à função. Os complexos atriais e ventriculares prematuros foram identificados e posteriormente excluídos, bem como o complexo precedente e procedente, para a avaliação da VFC. Foram avaliadas as três derivações (canais), para identificação do ponto fiducial, possíveis arritmias e interferências, fundamentais para a avaliação da VFC.

Após a edição, foram calculadas as variáveis de VFC, no domínio do tempo: NNmédio (média de todos os intervalos NN), SDNN (desvio padrão de todos os intervalos NN), SDANN (desvio padrão de todos os intervalos NN normais a cada 5 minutos), SDNNi (média dos desvios padrão dos intervalos NN normais a cada 5 minutos), rMSSD (raiz quadrada da média ao quadrado dos intervalos NN consecutivos) e pNN50 (% dos intervalos NN consecutivos normais com diferença maior que 50ms); e no domínio da frequência: PT (potência total), HF (*High frequency* – variam de 0,15 a 0,4Hz), LF (*low frequency* – variam de 0,04 a 0,15Hz), VLF (*Very low frequency* – variam de 0,01 a 0,04Hz) e LF/HF (relação entre LF e HF).

Tratamento

Todos os cães do estudo receberam o fármaco pimobendan manipulado pela mesma farmácia veterinária e na mesma forma farmacêutica (cápsula), com a dose personalizada de 0,3mg/kg, a cada 12 horas, pela via oral, 2 horas antes da alimentação, durante 30 dias consecutivos. A escolha da cápsula se deu pelo fato de que o excipiente utilizado na formulação magistral ser com altos níveis de ácido cítrico (75 a 80%), mantendo o meio ácido necessário para a absorção do fármaco²⁴.

Pacientes com sinais clínicos de ICC receberam terapia domiciliar conforme as orientações do ACVIM⁶, com uso de diurético (furosemida, 2 mg/kg a cada 8h), inibidor da aldosterona (espironolactona, 2mg/kg, a cada 8h) e iECA (benazepril, 0,5mg/kg, a cada 12 horas). Animais com ICC realizaram a avaliação com Holter após a resolução do quadro de edema pulmonar.

Análise Estatística

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão. A normalidade foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas. Para as comparações intergrupos e intragrupos simultaneamente, o modelo de Equações de Estimativas Generalizadas (GEE) complementado

pelo teste Least Significant Difference foi aplicado. Para as variáveis com distribuição normal, o modelo linear foi utilizado, e para as variáveis com distribuição assimétrica, o modelo tweedie com transformação logarítmica foi utilizado (SPSS® Statistical Package for the Social Sciences, versão 27.0 – IBM® - USA). O nível de significância adotado foi de 95% ($p < 0,05$).

Resultados e Discussão

Para o estudo foram avaliados 39 cães com DMD e, desses animais, 35 realizaram o tratamento e as avaliações propostas. Dentre os animais que não realizaram as avaliações em sua totalidade, dois do GB1 e um do GB2 não retornaram para a segunda avaliação, e um cão pertencente à classe C, da raça Buldogue Inglês, macho, foi a óbito entre as avaliações com sinais de ICC esquerda. A idade média dos animais foi de 11,5 ($\pm 2,9$) anos, com peso médio de 9,23kg (2,7kg a 36kg), sendo 20 (59,3%) fêmeas e 19 (48,7%) machos, Sem Raça Definida ($n=11$), Shih-Tzu ($n=7$), Poodle ($n=5$), Pinscher ($n=3$), Yorkshire ($n=3$), Buldogue Inglês ($n=2$), Daschund ($n=2$), Fox Paulistinha ($n=2$), Lhasa Apso ($n=1$), Maltês ($n=1$), Pug ($n=1$) e Spitz Alemão Anão ($n=1$). As características clínicas, medidas ecocardiográficas e de radiografia de tórax dos animais dentro de cada grupo, encontram-se detalhadas na tabela 1.

TABELA 1- Características clínicas, variáveis ecocardiográficas e radiográficas dos cães com doença mitral degenerativa, dos grupos B1 (GB1), B2 (GB2) e C (GC) (média $\pm$ desvio padrão).

Características	GB1	GB2	C
Idade média ($\pm$ DP)	11,65 $\pm$ 2,93	11,48 $\pm$ 2,93	11,4 $\pm$ 2,89
Peso médio ($\pm$ DP)	8,23 $\pm$ 5,75	8,26 $\pm$ 5,67	9,29 $\pm$ 7,42
Fêmeas	5	10	5
Machos	4	10	5
Avaliação ECO basal			
AE/Ao ($\pm$ DP)	1,23 $\pm$ 0,10	1,77 $\pm$ 0,12	2,31 $\pm$ 0,42
DIVEdN (cm/kg) ($\pm$ DP)	1,41 $\pm$ 0,17	1,89 $\pm$ 0,21	2,04 $\pm$ 0,34
Avaliação RX basal			
VHS ($\pm$ DP)	10,23 $\pm$ 0,25	11,5 $\pm$ 0,7	11,83 $\pm$ 1,25
Total animais			
Avaliação basal	$n=9$	$n=20$	$n=10$
Avaliação 4 semanas	$n=7$	$n=19$	$n=9$

DP: desvio padrão. SRD: Sem Raça Definida. ECO: ecocardiografia; AE/Ao: relação diâmetro do átrio esquerdo:aorta; DIVEdN: diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole, normalizado pelo peso; RX: radiografia; VHS: escala vertebral cardíaca; Idade média em anos. Peso médio em quilogramas.

Assim como o descrito por outros autores, nesse estudo a prevalência maior da DMD foi em cães de raças pequenas, como o Poodle, Shih-Tzu, Yorkshire, Maltês e Pug e idosos, podendo ser encontrada em qualquer raça^{1-2;19;25}. Embora a DMD seja mais prevalente em

machos^{6;26}, nesse estudo foram avaliadas mais fêmeas que machos, o que já foi visualizado em outros estudos da mesma equipe de pesquisadores^{2;19}.

A progressão da doença em cães grandes é mais rápida e com pior prognóstico nos estágios mais avançados²⁷. Mattin et al. 2024 completam que cães de raça pura com DMD e peso maior que 20kg apresentam maior risco de óbito pelo desenvolvimento de ICC, o que ocorreu neste estudo, no qual o canino da raça Buldogue Inglês, pertencente ao estágio C da DMD foi o único animal que veio a óbito por ICC no decorrer da pesquisa.

Todos os animais dos grupos B1 e B2 receberam terapia apenas com pimobendan na dose de 0,3mg/kg a cada 12 horas. A dose do pimobendan seguiu as diretrizes do Colégio Americano de Medicina Veterinária – ACVIM⁶, que indica doses de pimobendan variando entre 0,25 a 0,3mg/kg a cada 12 horas para o estágio B2. O tratamento dos animais do estágio C também seguiu as mesmas recomendações do ACVIM, com o uso do pimobendan na dose de 0,3mg/kg a cada 12 horas, inibidor de ECA (benazepril 0,5mg/kg, a cada 12 horas), antagonista da aldosterona (espironolactona 2mg/kg, a cada 12 horas), e diurético (furosemida, 2mg/kg, a cada 8 horas). Apenas um animal do grupo C necessitou tratamento hospitalar por 24 horas, os demais receberam tratamento domiciliar. Os cães do grupo GC foram reavaliados clinicamente a cada 5 dias para verificação da remissão do edema pulmonar que, quando houve a melhora clínica, os pacientes realizaram a avaliação com Holter.

Em relação à VFC, os valores médios e desvios padrão das variáveis no domínio do tempo (Tabela 2) e da frequência (Tabela 3), bem como os valores de Frequência Cardíaca (Tabela 4) e presença de arritmias (Tabela 5), registrados em período de 24 horas, dos cães dos grupos GB1, GB2 e GC, nos dois tempos de avaliação (Basal e 4 semanas de tratamento com pimobendan), encontram-se apresentados nas tabelas a seguir.

TABELA 2 - Variáveis de Variabilidade da Frequência Cardíaca no Domínio do Tempo de cães com doença mitral degenerativa, dos grupos B1 (GB1), B2 (GB2) e C (GC), nos tempos basal e após 4 semanas de tratamento com pimobendan, registrados em 24 horas (média $\pm$ desvio padrão).

Variáveis	GB1	GB2	GC	p
NNMédio (ms)				
Basal	797,9 $\pm$ 115,6 ^b	734,8 $\pm$ 153,0 ^{b*}	575,3 $\pm$ 78,2 ^a	<0,001
4 semanas	825,3 $\pm$ 111,6 ^b	676,8 $\pm$ 94,7 ^{a*}	653,0 $\pm$ 115,8 ^a	<0,001
Diferença	27,4	-58,0	77,7	
(IC 95%)	(-67,0 a 121,8) ^{ab}	(-113,4 a -2,5) ^a	(-5,5 a 160,9) ^b	0,021
p	0,569	0,040	0,067	
SDNN (ms)				
Basal	271,3 $\pm$ 61,8	274,9 $\pm$ 95,1	210,2 $\pm$ 163,1	0,246
4 semanas	263,9 $\pm$ 42,4	253,6 $\pm$ 96,2	247,1 $\pm$ 61,0	0,892
Diferença	-7,5	-21,3	36,9	
(IC 95%)	(-56,4 a 41,5)	(-61,6 a 19,1)	(-75,4 a 149,2)	0,655
p	0,765	0,302	0,519	
SDANN (ms)				
Basal	158,0 $\pm$ 34,6 ^b	147,1 $\pm$ 42,9 ^{b*}	91,1 $\pm$ 38,4 ^{a*}	<0,001
4 semanas	142,7 $\pm$ 16,5	127,3 $\pm$ 25,9 [*]	138,9 $\pm$ 39,4 [*]	0,339
Diferença	-15,3	-19,8	47,8	
(IC 95%)	(40,1 a 9,5) ^a	(-36,3 a -3,3) ^a	(9,0 a 86,6) ^b	0,011
p	0,227	0,019	0,016	
SDNNIX (ms)				
Basal	212,8 $\pm$ 57,5	225,1 $\pm$ 94,8	185,0 $\pm$ 192,8	0,623
4 semanas	221,6 $\pm$ 44,7	212,8 $\pm$ 106,5	196,3 $\pm$ 54,9	0,767
Diferença	8,8	-12,3	11,3	
(IC 95%)	(-40,5 a 58,1)	(-55,8 a 31,2)	(-111,7 a 134,4)	0,805
p	0,727	0,581	0,857	
RMSSD (ms)				
Basal	155,0 $\pm$ 57,9	164,2 $\pm$ 65,6	179,0 $\pm$ 225,4	0,859
4 semanas	121,1 $\pm$ 48,6 ^{ab}	162,6 $\pm$ 88,9 ^b	97,3 $\pm$ 43,3 ^a	0,033
Diferença	-33,9	-1,6	-81,7	
(IC 95%)	(-89,4 a 21,7)	(-44,1 a 40,9)	(-217,3 a 53,9)	0,284
p	0,232	0,942	0,238	
PNN>50 (ms)				
Basal	67,1 $\pm$ 10,7 ^b	63,0 $\pm$ 16,8 ^b	42,7 $\pm$ 24,7 ^{a*}	0,025
4 semanas	72,9 $\pm$ 5,3 ^b	62,2 $\pm$ 10,6 ^a	59,5 $\pm$ 10,1 ^{a*}	0,021
Diferença	5,8	-0,8	16,9	
(IC 95%)	(-2,4 a 13,9)	(-7,4 a 5,8)	(0,7 a 33,0)	0,137
p	0,167	0,815	0,041	

NN médio (média de todos os intervalos NN); SDNN (desvio padrão de todos os intervalos NN); SDANN (desvio padrão dos intervalos NN normais obtidos a cada 5 minutos); SDNNIX (média dos desvios padrão dos intervalos NN normais a cada 5 minutos); rMSSD (raiz quadrada da média ao quadrado dos intervalos NN consecutivos); pNN50 (% dos intervalos NN consecutivos normais com diferença maior que 50ms).

^{ab}Letras iguais não diferem pelo teste *Least Significant Difference* (LSD) a 95% de significância.

*Representa diferença entre os momentos de avaliação dentro do grupo pelo teste *Least Significant Difference* (LSD) a 95% de significância.

TABELA 3 - Variáveis de Variabilidade da Frequência Cardíaca no Domínio da Frequência de cães com doença mitral degenerativa, dos grupos B1 (GB1), B2 (GB2) e C (GC), nos tempos basal e após 4 semanas de tratamento com pimobendan, registrados em 24 horas (média $\pm$ desvio padrão).

Variáveis	GB1	GB2	GC	p
TP (ms ²)				
Basal	35026,7 $\pm$ 27689,1 ^b	32598,3 $\pm$ 25769,6 ^{b*}	8376,2 $\pm$ 9317,6 ^a	<0,001
4 semanas	32425,3 $\pm$ 13498,5	21705,3 $\pm$ 21958,3 [*]	24099 $\pm$ 26095,9	0,489
Diferença	-2601	-10893	15722	
(IC 95%)	(-23804 a 18601)	(-16890 a -4895)	(-2527 a 33972)	0,486
p	0,810	<0,001	0,091	
VLF (ms ²)				
Basal	3044,7 $\pm$ 1796,2 ^b	2158 $\pm$ 1602,5 ^b	701 $\pm$ 376,4 ^a	<0,001
4 semanas	3723,3 $\pm$ 1436,8	1996 $\pm$ 1190,7	2581,3 $\pm$ 3248,9	0,076
Diferença	678,6	-161,9	1880	
(IC 95%)	(-718,5 a 2075,6) ^a	(-1028 a 704,1) ^a	(-346,1 a 4106) ^b	0,046
p	0,341	0,714	0,098	
LF (ms ²)				
Basal	4390,8 $\pm$ 2608,9 ^{b*}	5872,3 $\pm$ 6548,3 ^{b*}	1545,1 $\pm$ 1472 ^a	0,003
4 semanas	7048,8 $\pm$ 2466 ^{b*}	2743,4 $\pm$ 1827,8 ^{a*}	4493,5 $\pm$ 8267,5 ^{ab}	0,013
Diferença	2657	-3128	2948	
(IC 95%)	(410,6 a 4905) ^b	(-5951 a -306,9) ^a	(-2799 a 8696) ^b	<0,001
p	0,020	0,030	0,315	
HF (ms ²)				
Basal	27611,2 $\pm$ 25226,8 ^b	26476,7 $\pm$ 22057,1 ^{b*}	6129,6 $\pm$ 7792,5 ^a	<0,001
4 semanas	21652,6 $\pm$ 12240,3	17582,8 $\pm$ 18938,2 [*]	16851,7 $\pm$ 16339,5	0,803
Diferença	-5958	-8893	10722	
(IC 95%)	(-24153 a 12236) ^a	(-14188 a -3599) ^a	(-442,2 a 21886) ^b	0,019
p	0,521	<0,001	0,060	
LF/HF				
Basal	0,5 $\pm$ 0,49 ^a	0,6 $\pm$ 0,4 ^{ab}	1,2 $\pm$ 1 ^b	0,023
4 semanas	0,5 $\pm$ 0,1 ^{ab}	0,4 $\pm$ 0,1 ^a	0,8 $\pm$ 0,5 ^b	0,011
Diferença	0,01	-0,22	-0,43	
(IC 95%)	(-0,17 a 0,18)	(-0,59 a 0,15)	(-1,19 a 0,33)	0,336
p	0,945	0,242	0,268	

TP (potência total); VLF (frequência muito baixa); LF (baixa frequência); HF (alta frequência); LF/HF (relação entre frequência baixa e alta).

^{ab}Letras iguais não diferem pelo teste *Least Significant Difference* (LSD) a 95% de significância.

*Representa diferença entre os momentos de avaliação dentro do grupo pelo teste *Least Significant Difference* (LSD) a 95% de significância.

TABELA 4 - Frequência cardíaca mínima, média e máxima de cães com doença mitral degenerativa, dos grupos B1 (GB1), B2 (GB2) e C (GC), nos tempos basal e após 4 semanas de tratamento com pimobendan, registrados em 24 horas (média $\pm$ desvio padrão).

Variáveis	GB1	GB2	GC	p
FC mínima (bpm)				
Basal	49,7 $\pm$ 25,0	46,4 $\pm$ 8,7	55,3 $\pm$ 11,5	0,259
4 semanas	40,1 $\pm$ 6,2 ^a	45,4 $\pm$ 6,3 ^b	50,0 $\pm$ 6,7 ^b	0,004
Diferença (IC 95%)	-9,5 (-24,9 a 5,8)	-1,0 (-4,1 a 2,1)	-5,3 (-14,6 a 4,0)	0,411
p	0,224	0,523	0,263	
FC máxima (bpm)				
Basal	245,1 $\pm$ 10,3*	236,8 $\pm$ 13,3	229,8 $\pm$ 23,4	0,093
4 semanas	240,1 $\pm$ 14,3*	239,9 $\pm$ 20,8	240,4 $\pm$ 11,9	0,996
Diferença (IC 95%)	-5,0 (-9,0 a -1,0) ^a	3,1 (-3,9 a 10,1) ^b	10,6 (-2,6 a 23,9) ^b	0,022
p	0,015	0,387	0,116	
FC média (bpm)				
Basal	147,4 $\pm$ 13,5	141,6 $\pm$ 6,9	142,6 $\pm$ 10,4	0,284
4 semanas	140,1 $\pm$ 6,9	142,3 $\pm$ 10,6	145,0 $\pm$ 7,8	0,576
Diferença (IC 95%)	-7,3 (-16,0 a 1,4)	0,8 (-2,9 a 4,5)	2,5 (-2,8 a 7,7)	0,165
p	0,101	0,685	0,364	

^{ab}Letras iguais não diferem pelo teste *Least Significant Difference* (LSD) a 95% de significância.

*Representa diferença entre os momentos de avaliação dentro do grupo pelo teste *Least Significant Difference* (LSD) a 95% de significância.

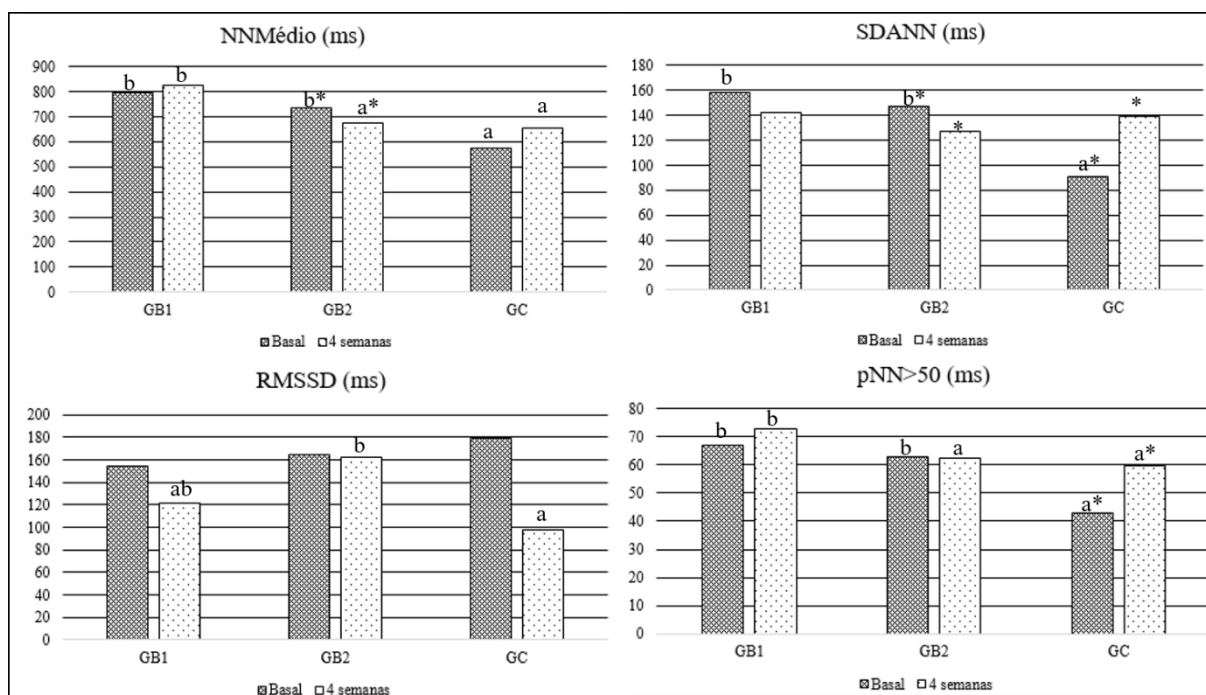
TABELA 5 - Ocorrência de arritmias em cães com doença mitral degenerativa, dos grupos B1 (GB1), B2 (GB2) e C (GC), nos tempos basal e após 4 semanas de tratamento com pimobendan, registrados em 24 horas.

Variáveis	GB1 n(%)	GB2 n(%)	GC n(%)	p
Arritmia Ventricular				
Basal	0 (0,0)	3 (15,0)	4 (40,0)	0,336
4 semanas	0 (0,0)	3 (15,0)	3 (30,0)	0,636
Diferença (IC 95%)	-	0,0 (-19,6 a 19,6)	-10,0 (-23,4 a 43,4)	0,223
p	-	1,000	0,557	
Arritmia Supraventricular				
Basal	2 (22,2) ^{ab}	3 (15,0) ^a	6 (60,0) ^b	0,049
4 semanas	1 (11,1) ^a	3 (15,0) ^a	6 (60,0) ^b	0,029
Diferença (IC 95%)	-11,1 (-31,6 a 9,4)	0,0 (-19,6 a 19,6)	0,0 (-27,7 a 27,7)	0,059
p	0,289	1,000	1,000	

Letras iguais não diferem pelo teste *Least Significant Difference* (LSD) a 95% de significância;

As variáveis no domínio do tempo que apresentaram diferenças estatísticas entre os grupos foram NNmédio, SDANN, RMSSD e pNN>50, e entre os tempos de avaliação foram NNmédio, SDANN e pNN50 (Tabela 2, Figura 1). O NNmédio na avaliação basal foi menor no GC que o GB1 e GB2, e na avaliação após o tratamento com pimobendan, o grupo GB1 foi maior que o GB2 e GC. Tal resultado corrobora com o encontrado em outros estudos, em que o valor dessa variável foi menor em pacientes dos estágios C e D^{13;16}, o que sugere que os

animais do GB1 possuem um maior controle autonômico. Já o grupo GB2 apresentou uma redução significativa nessa variável após o tratamento com pimobendan, sugerindo uma maior atividade simpática ou menor atividade parassimpática nesses animais^{21;23}.



NN médio (média de todos os intervalos NN); SDANN (desvio padrão dos intervalos NN normais obtidos a cada 5 minutos); RMSSD (raiz quadrada da média ao quadrado dos intervalos NN consecutivos); pNN50 (% dos intervalos NN consecutivos normais com diferença maior que 50ms).

^{ab}Letras iguais não diferem pelo teste *Least Significant Difference* (LSD) a 95% de significância.

*Representa diferença entre os momentos de avaliação dentro do grupo pelo teste *Least Significant Difference* (LSD) a 95% de significância.

FIGURA 1 – Representação gráfica das variáveis de Variabilidade da Frequência Cardíaca no Domínio do Tempo, que apresentaram diferenças estatísticas, de cães com doença mitral degenerativa, dos grupos B1 (GB1), B2 (GB2) e C (GC), nos tempos basal e após 4 semanas de tratamento com pimobendan, registrados em 24 horas.

Ainda, o SDANN foi menor no GC que no GB1 e GB2 na avaliação basal, sendo assim, os valores menores apresentados pelo GC sugerem que o GB1 e GB2 apresentam um maior controle autonômico cardíaco. Porém essa variável apresentou uma redução significativa após o tratamento com pimobendan nos grupos GB2 e aumento no GC. Por refletir o tônus parassimpático, pode-se sugerir que no GC ocorreu aumento do tônus parassimpático ou aumento do tônus vagal com o tratamento, já no GB2, a redução da variável pode estar correlacionada à uma redução da atividade parassimpática com o uso do fármaco²⁹⁻³².

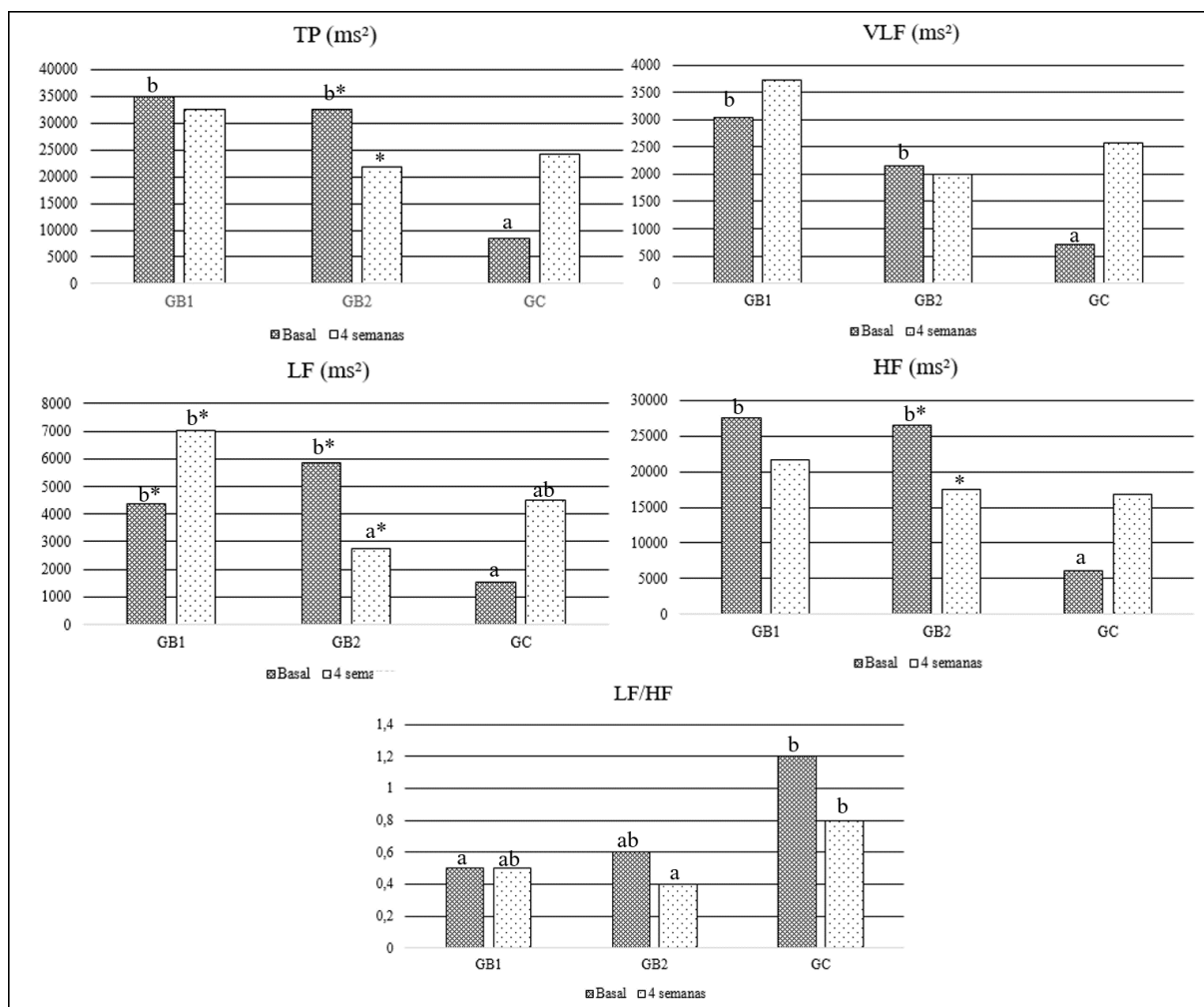
Já a variável RMSSD foi similar entre os grupos na avaliação basal e apresentou diferença entre os grupos na avaliação de 4 semanas, em que o GB2 apresentou valores maiores que o GC, sem diferença estatística entre os tempos de avaliação dentro dos grupos, apenas uma

redução não significativa no GC, ou seja, o pimobendan não apresentou efeitos sobre essa variável, que é influenciada pelo tônus vagal^{12;30;33}.

O pNN>50 foi menor no GC na avaliação basal e foi maior no GB1 na avaliação de 4 semanas. O GB2 apresentou valores similares ao GB1 na avaliação basal; na avaliação de 4 semanas, foi similar ao GC. Já dentro do grupo GC ela aumentou significativamente após o tratamento com pimobendan. Essa variável representa a atividade parassimpática³⁰⁻³³. Esse resultado demonstra que animais do GC apresentaram um aumento no tônus vagal com o tratamento instituído, assim como o encontrado por Pirintr et al. 2023, que verificaram aumento nessa variável em cães com DMD do estágio C após tratamento com a combinação de enalapril, furosemida e pimobendan.

Em estudo realizado por Oliveira et al. 2012, foi observado que os cães com ICC secundária à DMD apresentaram valores diminuídos nas variáveis da VFC no domínio do tempo, pNN50 e SDANN, sugerindo que as alterações na VFC nesses casos podem ser resultado da retirada parassimpática, em vez de um aumento no tônus simpático. Bogucki e Noszczyk-Nowak 2017 encontraram resultados semelhantes em cães com DMD e ICC, com valores mais baixos das variáveis SDNN, SDANN, SDNNI e pNN>50 em comparação com cães saudáveis, indicando uma diminuição na regulação parassimpática e aumento da regulação simpática. Chueainta et al. 2019 completam que as variáveis como SDNN, SDANN, RMSSD e pNN>50 tendem a diminuir em cães com DMD e ICC, refletindo maior atividade simpática e menor atividade parassimpática.

Com relação à avaliação no domínio da frequência, notou-se maior sensibilidade ao teste estatístico, apresentando diferenças significativas em todas as variáveis estudadas na avaliação entre os grupos e, após o tratamento, as variáveis TP, LF e HF apresentaram alterações (Tabela 3, Figura 2). Billman 2011 afirma que essa avaliação fornece informações mais precisas que os índices de variabilidade no domínio do tempo, sendo um bom indicador autonômico cardíaco.



TP (potência total); VLF (frequência muito baixa); LF (baixa frequência); HF (alta frequência); LF/HF (relação entre frequência baixa e alta).

^{ab}Letras iguais não diferem pelo teste *Least Significant Difference* (LSD) a 95% de significância.

*Representa diferença entre os momentos de avaliação dentro do grupo pelo teste *Least Significant Difference* (LSD) a 95% de significância.

FIGURA 2 – Representação gráfica das Variáveis de Variabilidade da Frequência Cardíaca no Domínio da Frequência, que apresentaram diferenças estatísticas, de cães com doença mitral degenerativa, dos grupos B1 (GB1), B2 (GB2) e C (GC), nos tempos basal e após 4 semanas de tratamento com pimobendan, registrados em 24 horas.

Na avaliação basal entre os grupos, as variáveis TP, VLF, LF e HF foram menores no GC. A PT refere-se à VFC medida em todas as frequências, sendo a soma de todas as variações de frequência cardíaca, e avalia a modulação autonômica do ritmo cardíaco, refletindo a resposta do nó sinusal ao tônus autonômico; valores reduzidos dessa variável também foram encontrados em animais com ICC secundária à DMD^{13;17;29}.

A variável VLF está associada a fatores como a atividade do SRAA, termorregulação e atividade física, sendo bastante complexa sua interpretação em vista da VFC^{20;33}. Assim como o visualizado nesse estudo, em que cães com ICC apresentaram valores menores da variável,

cães da raça Cavalier King Charles Spaniel com histórico de ICC apresentaram valores menores que os saudáveis, justificada pela progressão da doença e desbalanço autonômico¹³.

Os valores menores da LF em GC vão de encontro com o publicado por Chueainta et al. 2019, que afirmam que em animais com ICC essa variável encontra-se aumentada. Porém, conforme Manzo et al. 2009, essa variável é um marcador da atividade tanto do SNP quanto do SNS. Além disso, conforme Calvert e Wall 2001, em períodos de 24 horas ela reflete predominantemente a atividade parassimpática. Sendo assim, nos pacientes do GC, o valor menor da LF pode representar uma menor participação parassimpática nesse grupo, assim como o observado por Bogucki e Noszczyk-Nowak 2017 que verificaram valores reduzidos dessa variável em cães com DMD e ICC, indicando uma diminuição da regulação parassimpática. Essa redução em pacientes também pode ser interpretada como uma diminuição na sensibilidade do barorreflexo induzida pela ICC³⁴. Já dentro dos grupos, essa variável demonstrou um aumento em GB1 e redução em GB2 após o tratamento com o pimobendan, sugerindo uma menor participação parassimpática após a administração do fármaco³².

A variável HF, que é um marcador de atividade do SNP^{33;35}, foi menor no GC quando comparada com os demais grupos na avaliação basal, o que sugere que ocorre uma redução da influência parassimpática nesse grupo, assim como o observado por Oliveira et al. 2014, Bogucki e Noszczyk-Nowak 2017 e Baisan et al. 2021 em cães com DMD e ICC. Já após a administração do pimobendan, no GB2 ocorreu redução significativa da variável, o que, novamente, sugere a ocorrência de redução na ativação do SNP causada pelo tratamento com fármaco.

A razão LF/HF apresentou valores similares entre GB1 e GB2 na avaliação basal e maior em GC. Já após o tratamento, os valores do grupo GB2 foram menores que o GC e GB1, porém sem diferenças dentro dos grupos. Essa razão é um indicador da atividade do SNS em relação ao SNP³⁵. No grupo GC, esse resultado sugere que animais com ICC apresentam uma maior atividade simpática e menor parassimpática³⁰. No grupo GB2 o comportamento dessa variável pode indicar um desequilíbrio simpátovagal²¹ e, após o tratamento, possivelmente a variável apresentou variações devido à redução do tônus parassimpático e aumento do tônus simpático.

A potência total (TP) compreende a soma das variações de frequência no espectro de densidade de potência, abrangendo as bandas de frequência ULF, VLF, LF e HF^{12;13;36}, sendo influenciadas pelo tônus simpático e parassimpático. Sendo assim, não é possível afirmar se a redução dessa variável do GB2 após o tratamento com pimobendan foi devido a um aumento do tônus simpático ou redução da atividade parassimpática, bem como não se pode afirmar que

o comportamento dessas variáveis ao comparar os grupos sugere que no estágio B2 os animais já possam apresentar desequilíbrio autonômico.

Já a avaliação da frequência cardíaca (FC) (Tabela 4) apresentou diferença entre os grupos em que a FC mínima do GB1 foi menor, tendo reduzido a FC máxima nesse mesmo grupo após o tratamento com pimobendan. Em pacientes com ICC, a FC é maior e tende a aumentar conforme a progressão da doença e a supressão da arritmia sinusal respiratória induzida pela taquicardia causada pela ativação do SNS^{17;37}, fato observado em GC e GB2, em que ambos apresentaram FC mínima maiores e similares entre eles. Esse fato poderia ser devido ao pimobendan, por seu efeito vasodilatador ter ativado os barorreceptores, resultando em taquicardia reflexa⁸, todavia, a não observância dessa alteração em FC no grupo GB1 após a administração do fármaco, sugere que nos pacientes do GB2 há hiperativação parassimpática (que reduz a FC) e essa hiperativação ser atenuada com o uso do pimobendan, aumentando a FC.

Acerca da avaliação da presença de arritmias (Tabela 5), observou-se maior ocorrência de arritmias ventriculares em cães do GC, porém, sem diferenças estatísticas entre o GB2 e GB1. Já arritmias supraventriculares ocorreram em todos os grupos, sendo a ocorrência maior estatisticamente no grupo GC. Arritmias são comuns em cães com DMD independente da gravidade da doença, porém, animais com sinais clínicos as apresentam com mais frequência³⁷. 69% dos cães com DMD apresentam arritmias supraventriculares e 50% apresentam complexos ventriculares prematuros¹³, e em cães com ICC secundária à DMD há uma maior ocorrência de arritmias supraventriculares^{17;38}, assim como o observado nesse estudo. Ainda, não ocorreram diferenças estatísticas na ocorrência de arritmias após o tratamento com pimobendan, assim como o observado por Lake-Bakaar et al 2015.

Os resultados observados no comportamento das variáveis de VFC no domínio do tempo e da frequência no grupo GB2, onde na avaliação basal não apresentou diferenças estatísticas com o grupo GB1, apenas ao comparar com animais com ICC (GC), denota que nos cães com DMD que possuem remodelamento cardíaco e sobrecarga de volume, com distensão atrial e ventricular, não há variação na VFC. Porém, após o tratamento com o pimobendan, muitas variáveis apresentaram comportamento antagônico entre os grupos GB2 e GB1 e GC. Ao avaliar esses comportamentos, há a proposição da hipótese de que nos animais do estágio B2 sem tratamento ocorre a ativação de dois mecanismos fisiológicos compensatórios: os reflexos de Brainbridge, que é ativado pela distensão atrial e é mediado pelo SNA, causando um aumento na FC e na pressão arterial, e de Bezold-Jarish, que é ativado pela distensão ventricular, que inibe o SNS e reduz a FC e a pressão arterial⁹⁻¹⁰, essa interação causaria um

equilíbrio entre o SNS e o SNP visto pela VFC. Após o tratamento com pimobendan, fármaco que causa redução do tamanho cardíaco, especialmente do ventrículo esquerdo, pela redução da sobrecarga de volume^{8;39}, o reflexo de Bezold-Jarish fica inativo, devido à redução da distensão ventricular, ficando ativado apenas o reflexo de Bainbridge devido a manutenção da distensão atrial pela regurgitação valvar, e, por consequência, maior atividade simpática nesses pacientes. Isso indica uma pseudonormalização autonômica no estágio B2 sem tratamento, quando se utiliza a VFC como ferramenta de avaliação, algo que não foi documentado anteriormente na literatura.

Esse estudo apresenta limitações, como o baixo número de animais avaliados nos grupos, além da terapia instituída em animais com ICC, pode ter influenciado as variáveis dentro desse grupo. Ainda, os pacientes acompanhados eram provenientes da rotina hospitalar, não sendo possível realizar radiografias torácicas nem ecocardiograma em muitos deles após as quatro semanas de tratamento com pimobendan, o que limitou a discussão das hipóteses elencadas nesse trabalho, ao não ser possível a confirmação da redução da cardiomegalia nesses pacientes, embora já está bem fundamentado que o fármaco é capaz de reduzir o tamanho cardíaco^{8;39}. Ainda, não foi realizada aferição direta dos reflexos que podem estar envolvidos nos resultados encontrados, sendo assim, mais estudos sobre a interação desses reflexos em pacientes com DMD devem ser realizados.

Conclusão

A terapia com pimobendan durante 4 semanas foi capaz de promover alterações significativas na VFC no domínio do tempo e da frequência em cães com DMD a partir do estágio B2. Os cães do estágio C apresentaram, na avaliação basal, menor VFC e, após o tratamento ocorreram mudanças em variáveis, que indicou maior participação do sistema parassimpático e menor do sistema simpático, o que contrabalançou os mecanismos compensatórios ICC esperados nessa fase, evidenciado pelo aumento significativo de variáveis no domínio do tempo e da frequência, SDANN, pNN50, TP, VLF e HF. Por outro lado, nos cães do estágio B2 (assintomáticos e com cardiomegalia), foi observada uma redução significativa nas variáveis de VFC no domínio do tempo, NNMédio e SDANN, e no domínio da frequência, TP, LF e HF após a terapia proposta, representando maior participação parassimpática na avaliação basal e maior participação simpática pós tratamento. Já os cães do estágio B1 (assintomáticos e sem cardiomegalia significativa), apresentaram estabilidade autonômica com o uso do fármaco.

Agradecimentos: Esse estudo foi financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001. Agradecimento ao Serviço de Cardiologia Veterinária da Universidade Federal do Pampa (Unipampa, campus Uruguaiana-RS), ao Complexo Médico Veterinário do Centro Universitário Ritter dos Reis (UniRitter, Porto Alegre-RS) e à Vida Animal farmácia de manipulação veterinária (Porto Alegre-RS).

Conflito de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Comitê de Ética no Uso de Animais: Todos os procedimentos de coleta dos animais foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Pampa (CEUA/UNIPAMPA 0049/2019).

Referências bibliográficas

- 1 Ljungvall I, Häggström J. Myxomatous Valvular Disease. In: Bussadori C, ed. Textbook of Cardiovascular Medicine in Dogs and Cats. Florida: Edra Publishing US LLC, 2023: 279-317.
- 2 Pascon JPE, Jung GC, Valandro MA, Oliveira MT. Prevalence, risk factors and survival in dogs with myxomatous valve degeneration. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec. 2021; 73(4):812-820, doi: 10.1590/1678-4162-12236.
- 3 López-Alvarez J, Elliot J, Pfeiffer D et al. Clinical severity score system in dogs with degenerative mitral valve disease. J. Vet. Intern. Med. 2015; 29:575-581, doi: 10.1111/jvim.12544.
- 4 Petrus C, Gimenes AM, Mantovani MM. Degeneração mixomatosa valvar. In: Larsson MHMA, ed. Tratado de cardiologia de cães e gatos. São Caetano do Sul-SP: Interbook, 2020:155-170.
- 5 Garncarz M, Jaworska MP, Jank M et al. A retrospective study of clinical signs and epidemiology of chronic valve disease in a group of 207 Dachshunds in Poland. Acta Vet. Scand. 2016; 52(55), doi: 10.1186/1751-0147-55-52.

- 6 Keene BW, Atkins CE, Bonagura JD et al. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 2019; 33:1127-1140, doi: 10.1111/jvim.15488.
- 7 Häggström J, Boswood AM, O'Grady M et al. Longitudinal analysis of quality of life, clinical, radiographic, echocardiographic, and laboratory variables in dogs with myxomatous mitral valve disease receiving pimobendan or benazepril: the QUEST study. *J. Vet. Intern. Med.* 2013; 27:144-1451, doi: 10.1111/jvim.14885.
- 8 Boswood A, Gordon SG, Häggström J et al. Longitudinal analysis of quality of life, clinical, radiographic, echocardiographic, and laboratory variables in dogs with preclinical myxomatous valve disease receiving pimobendan or placebo: the EPIC study. *J. Vet. Intern. Med.* 2018; 32:72-85, doi: 10.1111/jvim.14885.
- 9 Hajdu MA, Cornish KG, Wen Tan MJP et al. The interaction of the Bainbridge and Bezold-Jarisch reflexes in the conscious dog. *Basic Res. Cardiol.* 1991; 86:175-185, doi: 10.1007/BF02190550.
- 10 Crystal GJ, Salem MR. The Bainbridge and the "reverse" Bainbridge reflexes: history, physiology, and clinical relevance. *Anesth Analg.* 2012; 114(3):520-532, doi: 10.1213/ANE.0b013e3182312e21.
- 11 Buranakarl C. Autonomic control of heart. *Thai J Vet Med.* 2017; 47:531-537, doi: 10.5555/20183121666.
- 12 Billman GE. Heart rate variability: a historical perspective. *Front Physiol.* 2011; 2:1-13, doi: 10.3389/fphys.2011.00086.
- 13 Rasmussen CE, Falk T, Zois NE et al. Heart rate variability and arrhythmias in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J. Vet. Intern. Med.* 2012; 26:76-84, doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.00842.x.
- 14 Lemery R. The autonomic nervous system and the origins of neurocardiology. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2024; 35:1665-1672, doi: 10.1111/jce.16307.

- 15 Häggström J, Hamlin RL, Hansson K et al. Heart rate variability in relation to severity of mitral regurgitation in Cavalier King Charles Spaniels. *J Small Anim Pract.* 1996; 37:69-75, doi: 10.1111/j.1748-5827.1996.tb01941.x.
- 16 Oliveira MS, Muzzi RA, Araújo RB et al. Heart rate variability parameters of myxomatous mitral valve disease in dogs with and without heart failure obtained using 24-hour Holter electrocardiography. *Vet. Rec.* 2012; 170(24):622-625, doi: 10.1136/vr.100202.
- 17 Oliveira MS, Muzzi RAL, Araújo RB. et al. Heart rate variability and arrhythmias evaluated with Holter in dogs with degenerative mitral valve disease. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 2014; 66(2):425-432, doi: 10.1590/1678-41626097.
- 18 Bruller BC, Giannico AT, Dittrich G et al. Vasovagal tonus index in dog with myxomatous mitral valve disease. *Pesq. Vet. Bras.* 2017; 37(10), doi: 10.1590/S0100-736X2017001000023.
- 19 Valandro MA, Pascon JPE, Pereira DTP et al. Exercise training of dogs with myxomatous valve disease. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 2017; 69(2):325-332, doi: 10.1590/1678-4162-9230.
- 20 Chompoosan C, Buranakarl C, Chaiyabutr N et al. Decreased sympathetic tone after short-term treatment with enalapril in dogs with chronic mitral valve disease. *Res Vet Sci.* 2014; 96:347-354, doi: 10.1016/j.rvsc.2014.01.006.
- 21 Pirintr P, Saengklub N, Limprasutr V et al. Sildenafil improves heart rate variability in dogs with asymptomatic myxomatous mitral valve degeneration. *J. vet. med. sci.* 2017; 79(9):1480-1488, doi: 10.1292/jvms.17-0016.
- 22 Beluque T, Camacho AA, Ampuero RN et al. Heart rate variability and quality of life in dogs with metoprolol. *Braz. J. Vet. Med.* 2021; 43(1), doi: 10.29374/2527-2179.bjvm003020.
- 23 Pirintr P, Saengklub N, Boonpala P et al. Impact of a combination of pimobendan, furosemide and enalapril on heart rate variability in naturally occurring symptomatic myxomatous mitral valve degeneration dogs. *BMC Vet. Res.* 2023; 19(201), doi: 10.1186/s12917-023-03770-6.

- 24 Gabardo CM, Piazero RDAF, Cavalcante L. Manual da Farmácia Magistral Veterinária. Cambé: Segura Artes Gráficas, 2019.
- 25 Santos Filho M, Bento AS, Lemos NMO et Al. Clinical, electrocardiographic and echocardiographic profile of dogs with chronic degenerative mitral valve disease, treated at private service of cardiorespiratory disease. *Rev. Bras. Ciênc. Vet.* 2023; 30(3):8791, doi: 10.4322/rbcv.2023.0014.
- 26 Borgarelli M, Buchanan JW. Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol.* 2012; 14(1):93-101, doi: 10.1016/j.jvc.2012.01.011.
- 27 Svenson M, Selling J, Dirven M. Myxomatous mitral valve disease in large breed dogs: survival characteristics and prognostic variables. *Vet. Sci.* 2024; 11(136), doi: 10.3390/vetsci11030136.
- 28 Mattin MJ, Boswood A, Church DB et al. Degenerative mitral valve disease: survival of dogs attending primary-care practice in England. *Prev. vet. med.* 2015; 122(4):436-42, doi: 0.1016/j.prevetmed.2015.05.007.
- 29 Bogucki S, Noszczyk-Nowak A. Short-term heart rate variability in dogs with sick sinus syndrome or chronic mitral valve disease as compared to healthy controls. *Pol. J. Vet. Sci.* 2017; 20(1):167-172, doi: 10.1515/pjvs-2017-0021.
- 30 Chueainta P, Pongkan LU, Boonyapakorn C. Clinical applications of heart rate variability in dogs. *Vet Integr Sci.* 2019; 17(3):195-220.
- 31 Huikuri, H. The autonomic cardiac nervous system and arrhythmogenesis: risk stratification in the foreseeable future. *Herzschr Elektrophysiologie* 2021; 32:320-322, doi: 10.1007/s00399-021-00777-0.
- 32 Santos BA, Corrêa JV, Latini CD et al. Study of the arrhythmogenic profile of dogs with myxomatous mitral valve disease in stages B1 and B2. *Vet. Sci.* 2024; 11(467), doi: 10.3390/vetsci11100467.

- 33 Calvert CA, Wall TM. Correlations among time and frequency measures of heart rate variability recorded by use of a Holter monitor in overtly healthy Doberman Pinschers with and without echocardiographic evidence of dilated cardiomyopathy. *Am. J. Vet. Res.* 2001; 62(11), doi: 10.2460/ajvr.2001.62.1787.
- 34 Piccirillo G, Ogawa M, Song J et al. Power spectral analysis of heart rate variability and autonomic nervous system activity measured directly in healthy dogs and dogs with tachycardia-induced heart failure. *Heart Rhythm* 2009; 6:546-552, doi: 10.1016/j.hrthm.2009.01.006.
- 35 Manzo A, Ootaki Y, Kamohara K et al. Comparative study of heart rate variability between healthy human subjects and healthy dogs, rabbits and calves. *Lab. Anim.* 2009; 43(1):41-5, doi: 10.1258/la.2007.007085.
- 36 Billman GE, Cagnoli KL, Csepe T et al. Exercise training induced bradycardia: evidence for enhanced parasympathetic regulation without changes in intrinsic sinoatrial node function. *J. Appl. Physiol.* 2015; 118(11):1344-1355, doi: 10.1152/jappphysiol.01111.2014.
- 37 Crosara, S.; Borgarelli, M.; Perego, M. et al. Holter monitoring in 36 dogs with myxomatous mitral valve disease. *Aust. Vet. J.* 2010; 88(10), doi: 10.1111/j.1751-0813.2010.00628.x.
- 38 Carvalho ER, Ampuero RAN, Tuleski GLR et al. Polymorphism, coupling interval and prematurity index in dogs with degenerative mitral valve disease and ventricular arrhythmias. *Vet. Res. Commun.* 2018; 42:153-160, doi: 10.1007/s11259-018-9718-0.
- 39 Crosland A, Cortes-Sanches PM, Sudunagunta S. Echocardiographic changes in dogs with stages B2 myxomatous mitral valve disease treated with pimobendan monotherapy. *Vet. Sci.* 2024; 11(594), doi: 10.3390/vetsci11120594.

6. CAPÍTULO 4

Monitoramento da atividade espontânea diária em cães com doença mitral degenerativa tratados com pimobendan

Manuscrito será traduzido e submetido para publicação no periódico *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 2025.

Resumo

O objetivo desse trabalho foi avaliar com o uso de acelerômetro o nível de atividade domiciliar de cães de diferentes estágios da Doença Mitral Degenerativa antes e após quatro semanas de tratamento com pimobendan. Para tanto, vinte e sete cães com diagnóstico de DMD foram agrupados em estágio B1 (grupo GB1, n=6), estágio B2 (grupo GB2, n=14) e estágio C (grupo GC, n=7), e avaliados com uso de acelerômetro (FitBark®) antes (basal) e após quatro semanas (4 semanas) de tratamento com pimobendan na dose de 0,3mg/kg a cada 12 horas. O grupo GC apresentou menor nível de atividade entre os grupos, sem alterações com o uso do fármaco (370 ± 111 metros para $401,4 \pm 107,8$ metros), já no grupo GB2, após o tratamento, a atividade física domiciliar aumentou ($2353 \pm 1197,87$ metros, para $2879,5 \pm 1538$ metros), e o grupo GB1 manteve-se estável ($3775 \pm 1835,7$ metros para $4003,6 \pm 1297$ metros). Assim, o pimobendan foi capaz de aumentar significativamente o nível de atividade espontânea de cães com DMD do estágio B2, afirmando o efeito positivo desse fármaco sobre a atividade diária desses animais avaliado com o uso de acelerômetro.

Palavras-chave: acelerometria; cardiopatia; atividade física; cães.

Introdução

O monitoramento de atividade baseado em acelerômetro é uma nova ferramenta promissora na medicina veterinária, utilizada para avaliar objetivamente os níveis de atividade em cães. O uso de dispositivos desenvolvidos especificamente para cães, no intuito de monitorar o nível de atividade física, é considerado muito útil e com alta sensibilidade e especificidade (Sekhar *et al.*, 2023; Kujala *et al.*, 2024) e são uma opção mais viável para a pesquisa de monitoramento da atividade canina, (Colpoys and Decock, 2021) especialmente no ambiente domiciliar, fornecendo informações sobre a atividade diária que não são obtidas por outros métodos (Hansen *et al.*, 2007).

A doença mitral degenerativa (DMD) é a doença cardiovascular adquirida mais comum em cães, representando 75% de todas as doenças cardíacas na espécie (Borgarelli and Häggstrom, 2010). A intolerância ao exercício em cães pode ser um sinal clínico de insuficiência cardíaca (ICC) causada pela DMD e cães afetados por DMD avançada podem apresentar fadiga, colapso ou síncope durante o exercício devido à hipertensão pulmonar ou à incapacidade do coração de bombear sangue adequadamente (Keene *et al.*, 2019). Nesse sentido, o uso do pimobendan em cães com DMD foi capaz de aumentar a sobrevida livre de

sinais clínicos, reduzir o risco de desenvolvimento de ICC e prolongar a sobrevivência e a qualidade de vida (Boswood *et al.*, 2018).

Níveis de atividade física alterados em cães podem indicar preocupações de saúde, sendo que atividades abaixo do normal podem ser um sinal de doença, mobilidade prejudicada ou dor (Colpoys and Decock, 2021). Considerando os efeitos já observados do pimobendan em pacientes cardiopatas, que indicam um aumento no nível de atividade física diária, conforme evidenciado por questionários aplicados aos tutores (Iwanuk *et al.*, 2019), é importante analisar o nível de atividade física diária espontânea desses pacientes em ambiente domiciliar utilizando métodos objetivos e não invasivos, como a acelometria.

Material e Métodos

Este estudo clínico prospectivo observacional, pareado, foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), protocolado sob o número 0050/2019, foi realizado no Hospital Universitário Veterinário da UNIPAMPA, Uruguaiana-RS e Complexo Médico Veterinário do Centro Universitário Ritter dos Reis (UniRitter), Porto Alegre-RS.

Vinte e sete animais com DMD, , provenientes da rotina clínica, atendidos durante o período de abril de 2022 a junho de 2024, machos e fêmeas, sem alterações clínicas que pudessem afetar a mobilidade (obesidade, afecções ortopédicas ou neurológicas) e sem ter histórico de ter recebido o fármaco pimobendan, foram avaliados clinicamente e submetidos a exames de radiografia torácica, eletrocardiografia e ecodopplercardiografia, para o correto diagnóstico e agrupados de acordo com a classificação do Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária (KEENE *et al.*, 2019):

- Estágio B1 (n=6) – cães com diagnóstico ecocardiográfico de DMD, sem sinais de remodelamento cardíaco e assintomáticos;
- Estágio B2 (n=14) – cães com diagnóstico ecocardiográfico de DMD, com sinais de remodelamento cardíaco (escala vertebral cardíaca (VHS) $\geq 10,5$ vértebras (avaliado pela radiografia torácica), relação átrio esquerdo/aorta $\geq 1,6$ e diâmetro interno do ventrículo esquerdo ao final da diástole, normalizado ao peso $\geq 1,7$ (avaliado pelo ecocardiograma) e assintomáticos;
- Estágio C (n=7) – cães com diagnóstico ecocardiográfico de DMD e sinais de insuficiência cardíaca congestiva.

As avaliações pareadas do nível de atividade física foram realizadas em dois momentos distintos, em todos os animais dos três grupos experimentais: Avaliação basal (antes do início da terapia com pimobendan) e 4 semanas – após quatro semanas do início da terapia com pimobendan.

Todos os animais do estudo receberam tratamento com pimobendan manipulado pela mesma farmácia de manipulação veterinária e na mesma forma farmacêutica (cápsula), com a dose personalizada de 0,3mg/kg, a cada 12 horas, 2 horas antes da alimentação, conforme recomendações do ACVIM. Os animais classificados no estágio C receberam tratamento domiciliar adicional conforme os guidelines do ACVIM: diurético (furosemida, 2 mg/kg a cada 8h), inibidor da aldosterona (espironolactona, 2mg/kg, a cada 8h) e iECA (benazepril, 0,5mg/kg, a cada 12 horas).

Para a determinação da atividade física espontânea, foi utilizado dispositivo acelerômetro desenvolvido especificamente para cães (FitBark 2® - FitBark Inc. – Kansas City – USA) que sincroniza os dados obtidos para dispositivo móvel, via Bluetooth, com o aplicativo fornecido pelo fabricante (FitBark App® - FitBark Inc. – Kansas City – USA), previamente validado para uso em cães (Sekhar *et al*, 2023). O equipamento foi posicionado ventralmente ao pescoço do cão, fixado na coleira, conforme orientações do fabricante (Figura 1). A obtenção dos dados foi realizada durante 24 horas, em ambiente domiciliar nos dois momentos de avaliação. O dispositivo utiliza acelerômetro triaxial, para estimar a quantidade de energia que o cão consumiu por minuto, além de utilizar uma métrica desenvolvida pelo fabricante (“BarkPoints”) que estima o número de passos realizados pelo cão, e o aplicativo do monitor quantifica a atividade física diária em metros.



Fonte: arquivo pessoal, 2024.

FIGURA 1 - Fotografia do paciente utilizando equipamento Holter e o acelerômetro.

A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Para as comparações intergrupos e intragrupos simultaneamente, o modelo de Equações de Estimativas Generalizadas (GEE) complementado pelo teste Least Significant Difference foi aplicado. o modelo linear foi utilizado para as variáveis com distribuição normal; o modelo tweedie com transformação logarítmica foi utilizado para as variáveis com distribuição assimétrica (SPSS, versão 27.0 – IBM® - USA). O nível de significância adotado foi de 95% ($p < 0,05$).

Resultados e Discussões

Durante a realização da pesquisa foram avaliados 39 cães com DMD. Desses animais, 27 realizaram o tratamento e as avaliações propostas. A idade média dos animais foi de 12 (+2,80) anos, com peso médio de 8,48 (+6,32) quilogramas, sendo 14 (51,8%) fêmeas e 13 (48,2%) machos, de diferentes raças. As características dos animais dentro de cada grupo, encontram-se detalhadas na tabela 1.

TABELA 1 - Características clínicas, variáveis ecocardiográficas e radiográficas dos cães com doença mitral degenerativa, dos grupos B1 (GB1), B2 (GB2) e C (GC).

Características	GB1	GB2	GC
Idade média ($\pm$ DP)	12,14 $\pm$ 2,81	12,09 $\pm$ 2,70	11,85 $\pm$ 2,76
Peso médio ($\pm$ DP)	8,48 $\pm$ 6,32	9,01 $\pm$ 6,91	9,20 $\pm$ 7,02
Fêmeas	3	7	4
Machos	3	7	3
Avaliação ECO basal			
AE/Ao ($\pm$ DP)	1,20 $\pm$ 0,08	1,79 $\pm$ 0,12	2,35 $\pm$ 0,26
DIVEdN (cm/kg) ($\pm$ DP)	1,36 $\pm$ 0,15	1,93 $\pm$ 0,23	2,12 $\pm$ 0,44
Avaliação RX basal			
VHS ($\pm$ DP)	10,35 $\pm$ 0,21	11,75 $\pm$ 0,35	12,50 $\pm$ 0,70
Total animais			
	n=6	n=14	n=7

DP: desvio padrão. SRD: Sem Raça Definida. ECO: ecocardiografia; AE/Ao: relação diâmetro do átrio esquerdo:aorta; DIVEd: diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole, normalizado pelo peso; RX: radiografia; VHS: escala vertebral cardíaca; Idade média em anos. Peso médio em quilogramas.

O padrão dos cães com DMD incluídos no estudo são similares ao encontrado por outros autores em que a maior prevalência é em cães idosos de raças pequenas (Valandro *et al.*, 2017; Pascon *et al.*, 2021; Santos Filho *et al.*, 2023; Ljungvall and Häggström, 2024). Ainda, foi observada uma maior prevalência em cães fêmeas, assim como o observado em outros estudos

dos autores (Valandro *et al.*, 2017; Pascon *et al.*, 2021), contrariando ao observado por Keene (2019) e Borgarelli e Buchanan (2012), o que demonstra possivelmente uma característica regional de possuir mais caninas fêmeas nos lares.

A administração do pimobendan na dose de 0,3mg/kg, a cada 12 horas seguiu as diretrizes do guideline do ACVIM (Keene *et al.*, 2019), bem como o tratamento domiciliar dos cães do GC que, além do pimobendan, receberam tratamento para a ICC com diurético (furosemida, 2mg/kg, a cada 12 horas), inibidor de ECA (benazepril 0,5mg/kg, a cada 12 horas) e antagonista da aldosterona (espironolactona 2mg/kg, a cada 12 horas).

Os resultados da avaliação de atividade física espontânea, obtida por meio da acelerometria, na avaliação sem tratamento (Basal) e após 30 dias de tratamento consecutivo com pimobendan (4 semanas), encontram-se dispostos na tabela 2:

TABELA 2 - Avaliação de atividade espontânea de cães com doença mitral degenerativa, dos grupos B1 (GB1), B2 (GB2) e C (GC), nos tempos basal e após 4 semanas de tratamento com pimobendan, registrados em 24 horas (média $\pm$ desvio padrão).

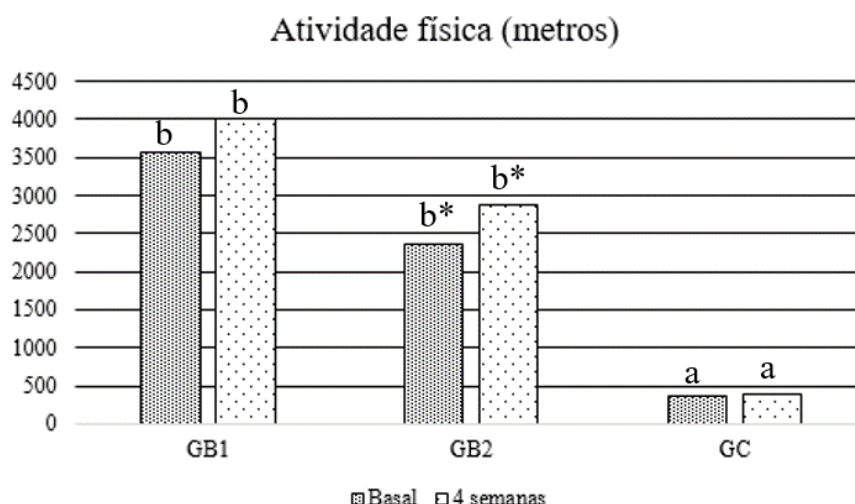
Atividade física	GB1	GB2	GC	p
Basal	3575 $\pm$ 1835,7 ^b	2353 $\pm$ 1197,87 ^{b*}	370 $\pm$ 111 ^a	<0,001
4 semanas	4003,6 $\pm$ 1297,1 ^b	2879,5 $\pm$ 1358,1 ^{b*}	401,4 $\pm$ 107,8 ^a	<0,001
Diferença (IC 95%)	428,7 (-430,0 a 1287) ^{ab}	525,6 (175,9 a 875,2) ^b	31,4 (-60,0 a 122,8) ^a	0,020
P	0,328	0,003	0,500	

Atividade física mensurada em metros/dia.

^{ab}Letras iguais não diferem pelo teste *Least Significant Difference* (LSD) a 95% de significância.

*Representa diferença entre os momentos de avaliação dentro do grupo pelo teste *Least Significant Difference* (LSD) a 95% de significância.

Os cães do grupo com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (GC) apresentaram tanto na avaliação basal quanto após 4 semanas de tratamento com pimobendan, valores significativamente menores de atividade física espontânea quando comparados com os grupos assintomáticos (GB1 e GB2) (Tab. 2 e Fig. 2). Esses resultados corroboram com o que Keene e colaboradores (2019) informam que cães com sinais de ICC pela DMD avançada possuem intolerância ao exercício secundária a essa síndrome, sendo esse um dos principais sinais clínicos da presença de congestão.



^{ab}Letras iguais não diferem pelo teste *Least Significant Difference* (LSD) a 95% de significância.

*Representa diferença entre os momentos de avaliação dentro do grupo pelo teste *Least Significant Difference* (LSD) a 95% de significância.

FIGURA 2 – Representação gráfica da avaliação de atividade espontânea de cães com doença mitral degenerativa, dos grupos B1 (GB1), B2 (GB2) e C (GC), nos tempos basal e após 4 semanas de tratamento com pimobendan, registrados em 24 horas.

Após 4 semanas de tratamento com pimobendan, apenas o GB2 apresentou aumento significativo na atividade física espontânea no ambiente domiciliar (Tab. 2 e Fig. 2). O estudo EPIC (Boswood *et al.*, 2018), demonstrou resultados similares, em pacientes com DMD do estágio B2 e C. Após 35 dias de tratamento, os cães que receberam pimobendan apresentaram uma melhora significativa na tolerância ao exercício e no comportamento, conforme percebido pelos donos, porém nesse estudo não foi realizada a monitoração com dispositivo que informe realmente a atividade que o cão desenvolveu durante a sua rotina diária.

O mecanismo exato de como o pimobendan aumenta a atividade física não está documentado. O pimobendan é um inotrópico positivo e vasodilatador, o que melhora a contratilidade do coração e reduz a sobrecarga de volume, permitindo que os cães se exercitem com mais facilidade (Häggström *et al.*, 2013). Ainda, ao melhorar a função cardíaca e a qualidade de vida em cães com DMD no estágio B2, também pode levar a um aumento na atividade física (Boswood *et al.*, 2018).

Estudos com pimobendan em cães do estágio B1, demonstraram incremento no nível de atividade domiciliar por meio da percepção dos tutores (Lombard, Jöns and Bussadori, 2006; Iwanuk *et al.*, 2019; Klein *et al.*, 2021) e em cães do estágio B2 e C, também foram percebidos aumento nessa atividade pelos tutores (Boswood *et al.*, 2018). Em todos esses trabalhos, os autores inferiram a mudança na percepção da atividade a um possível “efeito placebo”, com os tutores percebendo melhoria em seus cães pois acreditavam estar recebendo a medicação. No presente estudo, esse efeito foi mitigado pelo uso do acelerômetro, dispositivo validado para

determinar a atividade física em cães (Colpoys and DeCock, 2021) e demonstrou real incremento na atividade física espontânea nos cães do estágio B2 e não alteração no nível de atividade em cães do grupo GC.

As principais limitações deste estudo decorrem do baixo número de animais avaliados. Soma-se a isso o fato de que os animais foram avaliados em ambiente domiciliar, sem ambiente controlado para fatores externos que pudessem influenciar a atividade física rotineira, como o clima por exemplo. Embora os tutores terem sido orientados a manter a atividade diária normal do cão, realizando passeios, brincadeiras conforme a rotina que o animal estava habituado, isso não pode levar à conclusão de que tais rotinas foram mantidas.

Conclusões

Cães com doença mitral degenerativa (DMD) no estágio C (com presença de insuficiência cardíaca congestiva) possuem menor nível de atividade física espontânea quando comparado com animais com DMD dos estágios assintomáticos da doença. O pimobendan administrado na dose de 0,3mg/kg, a cada 12 horas, durante 30 dias consecutivos foi capaz de aumentar significativamente o nível de atividade espontânea de cães com DMD do estágio B2, afirmando o efeito positivo desse fármaco sobre a atividade diária desses animais avaliado com o uso de acelerômetro.

Agradecimentos

Esse estudo foi financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001. Agradecimento ao Serviço de Cardiologia Veterinária da Universidade Federal do Pampa (Unipampa, campus Uruguaiana-RS), ao Complexo Médico Veterinário do Centro Universitário Ritter dos Reis (UniRitter, Porto Alegre-RS) e à Vida Animal farmácia de manipulação veterinária (Porto Alegre-RS).

Declaração de conflito de interesse

Os autores declaram não possuir nenhum conflito de interesse.

Comitê de ética

Todos os procedimentos de coleta dos animais foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Pampa (CEUA/UNIPAMPA 050/2019).

Referências

- BORGARELLI, M.; HÄGGSTRÖM, J. Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: natural history, clinical presentation and therapy. *Vet. clin. North Am., Small anim. pract.* v.40, p.651-663, 2010.
- BORGARELLI, M.; BUCHANAN, J.W. Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol.* v.14, n.1, p.93-101, 2012.
- BOSWOOD, A.; GORDON, S.G.; HÄGGSTRÖM, J. et al. Longitudinal analysis of quality of life, clinical, radiographic, echocardiographic, and laboratory variables in dogs with preclinical myxomatous valve disease receiving pimobendan or placebo: the EPIC study. *J. Vet. Intern. Med.* v.32, p.72-85, 2018.
- COLPOYS, J.; DeCOCK, D. Evaluation of the FitBark Activity Monitor for Measuring Physical Activity in Dogs. *Animals.* n.11, v.3, p.781, 2021.
- HANSEN, B.D.; LASCELLES, B.D.X.; KEENE, B.W. et al. Evaluation of an accelerometer for at-home monitoring of spontaneous activity in dogs. *Am. J. Vet. Res.* v.68, n. 5, 2007.
- IWANUK, N.; WALL, L.; NOLTE, I. et al. Effect of pimobendan on physical fitness, lactate and echocardiographic parameters in dogs with preclinical mitral valve disease without cardiomegaly. *PLoS ONE.* v.14, n.10, 2019.
- KEENE, B.W.; ATKINS, C.E.; BONAGURA, J.D. et al. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* v. 33, p.1127-1140, 2019.
- KLEIN, S.; NOLTE, I.; RUMSTEDT, K. et al. The effect of treatment with pimobendan in dogs with preclinical mitral valve disease – a placebo-controlled double-blinded crossover study. *BMC Vet. Res.* v.17, p.310, 2021.
- KUJALA, M.V.; CARDÓ, A.V.; SOMPPI, S. et al. Comparison of activity trackers in estimating canine behaviors. *AR.* v.38, n.14, p.939-946, 2024.
- LJUNGVALL, I.; HÄGGSTRÖM, J. Doença Mixomatosa Valvar. In.: Bussadori, C. *Tratado de Medicina Cardiovascular em cães e gatos*. São Paulo: MedVet, 2024. p. 279-317.

LOMBARD, C.W.; JÖNS, O.; BUSSADORI, C.M. Clinical efficacy of pimobendan versus benazepril for the treatment of acquired atrioventricular valvular disease in dogs. *JAAHA*. v.42, p.249-261, 2006.

PASCON, J.P.E.; JUNG, G.C.; VALANDRO, M.A.; OLIVEIRA, M.T. Prevalence, risk factors and survival in dogs with myxomatous valve degeneration. *ABMVZ*. v.73, n.4, p. 812-820, 2021.

SANTOS FILHO, M.; BENTO, A.S.; LEMOS, N.M.O. et al. Clinical, electrocardiographic and echocardiographic profile of dogs with chronic degenerative mitral valve disease, treated at private service of cardiorespiratory disease. *RBMV*. v.30, n.3, p.8791, 2023.

SEKHAR, M.; RUDINSKY, A.J.; CASHMAN, C. et al. Commercially available wearable health monitor in dogs is unreliable for tracking energy intake and expenditure. *Am. J. Vet. Res.* 2023.

VALANDRO, M.A.; PASCON, J.P.E.; PEREIRA, D.T.P.; MISTIERI, M.L.A. Exercise training of dogs with myxomatous valve disease. *ABMVZ*. v.69, n.2, p.325-332, 2017.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo demonstrou que a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), obtida por meio do Índice de Tônus Vasovagal (ITV) a partir de 20 complexos QRS normais (período curto), é capaz de evidenciar o prejuízo autonômico em cães com Doença Mitral Degenerativa (DMD) a partir da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (estágios C e D).

Ao avaliar a resposta da VFC em cães de diferentes estágios da DMD ao tratamento com pimobendan, administrado na dose de 0,3mg/kg, a cada 12 horas, durante 30 dias consecutivos, foi possível verificar o pimobendan foi capaz de promover alterações significativas na VFC no domínio do tempo e da frequência a partir do estágio B2. Os cães do estágio C apresentaram, na avaliação basal, menor VFC e, após o tratamento ocorreram mudanças em variáveis, que indicou maior participação do sistema parassimpático e menor do sistema simpático, o que contrabalançou os mecanismos compensatórios ICC esperados nessa fase, evidenciado pelo aumento significativo de variáveis no domínio do tempo e da frequência, SDANN, pNN50, TP, VLF e HF. Por outro lado, nos cães do estágio B2 (assintomáticos e com cardiomegalia), foi observada uma redução significativa nas variáveis de VFC no domínio do tempo, NN Médio e SDANN, e no domínio da frequência, TP, LF e HF após a terapia proposta, representando maior participação parassimpática na avaliação basal e maior participação simpática pós tratamento. Já os cães do estágio B1 (assintomáticos e sem cardiomegalia significativa), apresentaram estabilidade autonômica com o uso do fármaco.

Cães com DMD no estágio C possuem menor nível de atividade física espontânea quando comparado com animais com DMD dos estágios assintomáticos da doença. O pimobendan administrado na dose de 0,3mg/kg, a cada 12 horas, durante 30 dias consecutivos foi capaz de aumentar significativamente o nível de atividade espontânea de cães com DMD do estágio B2, afirmando o efeito positivo desse fármaco sobre a atividade diária desses animais avaliado com o uso de acelerômetro.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBOTT-JOHNSON, K.; PIERCE, K.V.; ROOF, S.; DEL RIO, C.L.; HAMLIN, R. Acute effects of pimobendan on cardiac function in dogs with tachycardia induced dilated cardiomyopathy: a randomized, placebo-controlled, crossover study. **Frontiers in Veterinary Science**. v.8, 2021.

AROMAA, M.; PUTRO, H.; LILJA-MAULA, L.; RAJAMÄKI, M.M. Comparison of habitual physical activity in French Bulldogs, Pugs and normocephalic dogs by accelerometry. **Animal Welfare**. v. 32:e60, 2023.

BAGARDI, M.; PALERMO, V.; LOCATELLI, C.; COLOMBO, F.M.; PAZZAGLI, L.; BRAMBILLA, P.G. Database development and survival analysis in a clinical and historical cohort of dogs affected by myxomatous mitral valve disease treated or not with pimobendan using causal inference techniques. **Veterinary Research Communications**. 2021.

BAISAN, R.A.; TURCU, C.A.; CONDURACHI, E.I.; VULPE, V. Analysis of Poincaré plot derived from 5-min electrocardiography in dogs with myxomatous mitral valve disease. **Veterinary Quaterly**. v. 43, n.1, p.1-10, 2023.

BAISAN, R.A.; VULPE, V.; OHAD, D.G. Short-term heart rate variability in healthy dogs and dogs in various stages of degenerative mitral valve disease evaluated before pharmacotherapy. **The Veterinary Journal**. v.274, 2021.

BELUQUE, T.; CAMACHO, A.A.; AMPUERO, R.N.; BRAZ, J.B.; KIRNEW, M.D.; CANOLA, R.A.M.CARVALHO, E.; SOUSA, M.G. Heart rate variability and quality of life in dogs with metoprolol. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**. v. 43, 2021.

BILLMAN, G.E. Heart rate variability: a historical perspective. **Frontiers in Physiology**. v.2, p.1-13, 2011.

BILLMAN, G.E.; CAGNOLI, K.L.; CSEPE, T.; LI, N.; WRIGHT, P.; MOHLER, P.; FEDOROV, V.V. Exercise training induced bradycardia: evidence for enhanced parasympathetic regulation without changes in intrinsic sinoatrial node function. **Journal of Applied Physiology**. v.118, p.1344-1355, 2015.

BOGUCKI, S.; NOSZCZYK-NOWAK, A. Short-term heart rate variability in dogs with sick sinus syndrome or chronic mitral valve disease as compared to healthy controls. **Polish Journal of Veterinary Sciences**. v.20, n.1, p. 167-172, 2017.

BORGARELLI, M.; HÄGGSTRÖM, J. Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: natural history, clinical presentation and therapy. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**. v.40, p.651-663, 2010.

BORGARELLI, M.; BUCHANAN, J.W. Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**. v.14, n.1, p.93-101, 2012.

BOSWOOD, A. Current use of pimobendan in canine patients with heart disease. **Veterinary Clinics of Small Animals**. v.40, p.571-580, 2010.

BOSWOOD, A.; GORDON, S.G.; HÄGGSTRÖM, J.; WESS, G.; STEPIEN, R.L.; OYAMA, M.A.; KEENE, B.W.; BONAGURA, J. MacDONALD, K.A.; PATTERSON, M.; SMITH, S.; FOX, P.R.; SANDERSON, K.; WOOLLEY, R.; SZATMÁRI, V.; MENAUT, P.; CHURCH, W.M.; O'SULLIVAN, M.L.; JAUDON, J.P.; KRESKEN, J.G.; RUSH, J.; BARRETT, K.A.; ROENTHAL, S.L.; SAUNDERS, A.B.; LJUNGVALL, I.; DEINERT, M.; BOMASSI, E.; ESTRADA, A.H.; PALACIO, M.J.; MOISE, N.S.; ABBOTT, J.A.; FUJII, Y.; SPIER, A.; LUETHY, M.W.; SANTILLI, R.A.; UECHI, M.; TIDHOLM, A.; SCHUMMER, C.; WATSON, P. Longitudinal analysis of quality of life, clinical, radiographic, echocardiographic, and laboratory variables in dogs with preclinical myxomatous valve disease receiving pimobendan or placebo: the EPIC study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.32, p.72-85, 2018.

BOYLE, K. L.; LEECH, E. A review of the pharmacology and clinical uses of pimobendan. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**. v. 22, n.4, p. 398-348, 2012.

BRANDÃO, G.S.; SAMPAIO, A.A.C.; BRANDÃO, G.S.; URBANO, J.J.; FONSECA, N.T.; APOSTÓLICO, N.; OLIVEIRA, E.F.; PEREZ, E.A.; ALMEIDA, R.G.; DIAS, I.S.; SANTOS, I.R.; NACIF, S.R.; OLIVEIRA, L.V. Analysis of heart rate variability in the measurement of the activity of the autonomic nervous system: technical note. **Manual Therapy, Posturology & Rehabilitation Journal**. v.12, p.630-655, 2014.

BROWN, D.C.; BOSTON, R.C.; FARRAR, J.T. Use of an activity monitor to detect response to treatment in dogs with osteoarthritis. **Journal of American Veterinary Medical Association**. v. 237, 2010.

BRÜLLER, B.C.; GIANNICO, A.T.; DITTRICH, G.; SOUSA, M.G. Vasovagal tonus index in dog with myxomatous mitral valve disease. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v.37, n.10, 2017.

BRÜLER, B.C.; VIEIRA, T.C.; WOLF, M.; LUCINA, S.B.; MONTIANI-FERREIRA, F.; SOUSA, M.G. Using the oculocardiac reflex to characterize autonomic imbalance in a naturally occurring canine model of valvular insufficiency. **Comparative Medicine**. v.68, n.2, p.156-162, 2018.

BURANAKARL, C. Autonomic control of heart. **Thai Journal of Veterinary Medicine**. v.47, p. 531-537, 2017.

BURGI, K.; CAVALLERI, M.T.; MICHELINI, L.C. Controle neural da circulação no exercício físico: efeitos da hipertensão e do treinamento aeróbio. In. NEGRÃO, C.E.; BARRETO, A.C.P. **Cardiologia do Exercício: do atleta ao cardiopata**. 3ªed. Manole: Barueri. p.73-91, 2010.

CALVERT, C.A.; WALL, T.M. Correlations among time and frequency measures of heart rate variability recorded by use of a Holter monitor in overtly healthy Doberman Pinschers with and without echocardiographic evidence of dilated cardiomyopathy. **American Journal of Veterinary Research**. v.62, n.11, 2001.

CARVALHO, E.R.; AMPUERO, R.A.N.; TULESKI, G.L.R.; CAMACHO, A.A.; SOUSA, M.G. Polymorphism, coupling interval and prematurity index in dogs with degenerative mitral valve disease and ventricular arrhythmias. **Veterinary Research Communications**. v.42, p.153-160, 2018.

CHAMPÉROUX, P.; FESLER, P.; JUDÉ, S.; RICHARD, S.; LeGUENNEC, J.Y.; THIERAU, J. High-frequency autonomic modulation: a new model for analysis of autonomic cardiac control. **British Journal of Pharmacology**. v.75, p.3131-3143, 2018.

CHETBOUL, V.; TISSIER, R. Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**. v. 14, p.127-148, 2012.

CHOMPOOSAN, C.; BURANAKARL, C.; CHAIYABUTR, N.; CHANSAISAKORN, W. Decreased sympathetic tone after short-term treatment with enalapril in dogs with chronic mitral valve disease. **Research in Veterinary Science**. v.96, p.347-354, 2014.

CHUEAINTA, P.; PONGKAN, L.U.; BOONYAPAKORN, C. Clinical applications of heart rate variability in dogs. **Veterinary Integrative Sciences**. v.17, n.3, p. 195-220, 2019.

COLPOYS, J.; DeCOCK, D. Evaluation of the FitBark Activity Monitor for Measuring Physical Activity in Dogs. **Animals**. n.11, v.3, p.781, 2021.

CROSARA, S.; BORGARELLI, M.; PEREGO, M.; HÄGGSTRÖM, J.; LaROSA, G.; TARDUCCI, A.; SANTILLI, R.A. Holter monitoring in 36 dogs with myxomatous mitral valve disease. **Australian Veterinary Journal**. v.88, n.10, 2010.

CROSLAND, A.; CORTES-SANCHEZ, P.M.; SUDUNAGUNTA, S.; BOUVARD, J.; BODE, E.; CULSHAW, G.; DUKES-McEWAN, J. Echocardiographic changes in dogs with stage B2 myxomatous mitral valve disease treated with pimobendan monotherapy. **Veterinary Sciences**. v.11, n.594, 2024.

CRYSTAL, G.J.; SALEM, M.R. The Bainbridge and the "reverse" Bainbridge reflexes: history, physiology, and clinical relevance. **Anesthesia and Analgesia**. v. 114, n.3, p. 520-532, 2012.

CULP, W.T.N; MAYHEW, P.D.; BROWN, D.C. The effect of laparoscopic versus open ovariectomy on postsurgical activity in small dogs. **Veterinary Surgery**. v.38, n.7, 811-817, 2009.

DOXEY, S.; BOSWOOD, A. Differences between breeds of dog in a measure of heart rate variability. **The Veterinary Record**. v. 154, n. 23, p.713-717, 2004.

ERICKSON, H.H.; DETWEILER, D.K. Regulação Cardíaca. In. REECE, W.O. **Dukes/Fisiologia dos animais domésticos**. 12ªed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro. p.239-251, 2006.

FERNANDES, L.G.; SEARA, F.A.C. Heart rate variability for small animal veterinarians – a concise debate. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**. v.43:e003621, 2021.

FLOREA, V.G.; COHN, J.N. The autonomic nervous system and heart failure. **Circulation Research**. v.114, p.1815–1826, 2014.

FOX, P.R. Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. **Journal of Veterinary Cardiology**. v.14, p.103-126, 2012.

FUENTES, V.L. Use of pimobendan in the manegement of heart failure. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**. v.34, p.1145-1155, 2004.

FUENTES, V.L.; CORCORAN, B.; FRENCH, A.; SCHOBBER, K.E.; KLEEMAN, R.; JUSTUS, C. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of pimobendan in dogs with dilated cardiomyopathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.16, p.255-261, 2002.

FUJI, Y.; WAKAO, Y. Spectral analysis of heart rate variability in dogs with mitral regurgitation. **American Journal of Veterinary Research**. v.64, n.2, p. 145-1488, 2003.

GABARDO, C. M.; PIAZERA, R. D´A. F.; CAVALCANTE, L. **Manual da Farmácia Magistral Veterinária**. Cambé: Segura Artes Gráficas, 2019.

GARNCARZ, M.; JAWORSKA, M.P.; JANK, M.; LÓJ, M. A retrospective study of clinical signs and epidemiology of chronic valve disease in a group of 207 Dachshunds in Poland. **Acta Veterinaria Scandinavica**. v.52, n.55, 2013.

GORDON, S.G.; SAUNDERS, A.B.; WESSELOWSKI, S.R. Asymptomatic canine degenerative valve disease - diagnosis and current and future therapies. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**. v.52, p. 819-840, 2022.

HÄGGSTRÖM, J.; HAMLIN, R.L.; HANSSON, K.; KVART, C. Heart rate variability in relation to severity of mitral regurgitation in Cavalier King Charles Spaniels. **Journal of Small Animal Practice**. v.37, p.69-75, 1996.

HÄGGSTRÖM, J.; BOSWOOD, A.M.; O'GRADY, M.; JÖNS, O.; SMITH, S.; SWIFT, S.; BORGARELLI, M.; GAVAGHAN, B.; KRESKEN, J.G.; PATTERSON, M.; ABLAD, B.; BUSSADORI, C.M.; GLAUS, T.; KOVACEVIC, A.; RAPP, M.; SANTILLI, R.A.; TIDHOLM, A.; ERIKSSON, A.; BELANGER, M.C.; DEINERT, M.; LITTLE, C.J.L.; KVART, C.; FRENCH, A.; RONN-LANDBO, M.; WESS, G.; EGGERTSDOTTIR, A.; O'SULLIVAN, M.L.; SCHNEIDER, M.; OMBARD, C.W., MCEWAN, J.D.; WILLIS, R.; LOUVET, A.; DIFRUSCIA, R. Longitudinal analysis of quality of life, clinical, radiographic, echocardiographic, and laboratory variables in dogs with myxomatous mitral valve disease receiving pimobendan or benazepril: the QUEST study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 27, p. 144-1451, 2013.

HAJDU, M.A.; CORNISH, K.G.; WEN TAN, M.J.P.; ZUCKER, I.H. The interaction of the Bainbridge and Bezold-Jarisch reflexes in the conscious dog. **Basic Research in Cardiology**. v. 86, p.175-185, 1991.

HANSEN, B.D.; LASCELLES, B.D.X.; KEENE, B.W.; ADAMS, A.K.; THOMSON, A.E. Evaluation of an accelerometer for at-home monitoring of spontaneous activity in dogs. **American Journal of Veterinary Research**. v.68, n. 5, 2007.

HAYANO, J.; YUDA, E. Pitfalls of assessment of autonomic function by heart rate variability. **Journal of Physiological Anthropology**. v.38, n.3, p.1-8, 2019.

HEZZEL, M.J.; SLEEPER, M.; FERRARI, J.; ARNDT, J. Sample size determination for evaluation of time domain heart rate variability indices in canine lameness. **Journal of American Veterinary Animal Hospital Association**. v.54, n.5, p. 235–238, 2018.

HUIKURI, H. The autonomic cardiac nervous system and arrhythmogenesis: risk stratification in the foreseeable future. **Herzschr Elektrophysiologie**. v.32, p.320-322, 2021.

HUSAM, M.; GUPTA, R.; HICKS, A.; MAHMOOD, K.; HAGLUND, N.; BINDRA, A.S.; ANTOINE, S.M.; GARCIA, R.; YEHYA, A.; YARANOV, D.M.; PATEL, P.P.; FELIBERTI, J.P.; ROLLINS, A.T.; RAO, V.N.; LETARTE, L.; RAJE, V.; ALAM, A.H.; MCCANN, P.; RAVAL, N.Y.; HOWARD, B.; FUDIM, M. Baroreflex Function in Cardiovascular Disease. **Journal of Cardiac Failure**.v.31, p. 117-126, 2025.

HOSHI, R.A. Análise da variabilidade da frequência cardíaca, variáveis cardiopulmonares e catecolaminas plasmáticas durante recuperação pós exercício. **Tese (Doutorado)** – Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto - SP, 2015.

IWANUK, N.; WALL, L.; NOLTE, I.; RAUE, J.; RUMSTEDT, K.; PILGRAM, A.; SEHN, M.; ROHN, K.; BACHID, J. Effect of pimobendan on physical fitness, lactate and echocardiographic parameters in dogs with preclinical mitral valve disease without cardiomegaly. **PLoS ONE**. v.14, n.10, 2019.

KANNO, N.; KUSE, H.; KAWASAKI, M.; HARA, A.; KANO, R.; SASAKI, Y. Effects of pimobendan for mitral valve regurgitation in dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*. v.69, 2007.

KARIMJEE, K.; HARRON, R.C.M.; PIERCY, R.J.; DALEY, M.A. A standardized approach to quantifying activity in domestic dogs. **Royal Society Open Science**. v.11, n. 240119, 2024.

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. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 33, p.1127-1140, 2019.

KLEIGER, R.E.; STEIN, P.K.; BIGGER, J.T. Heart rate variability: measurement and clinical utility. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**. v.10, n.1, p.88-101, 2005.

KLEIN, S.; NOLTE, I.; RUMSTEDT, K.; SEHN, M.; RAUE, J.F.; WEINER, F.; TREESE, J.S.; BEYERBACH, M.; BACH, J.P. The effect of treatment with pimobendan in dogs with preclinical mitral valve disease – a placebo-controlled double-blinded crossover study. **BMC Veterinary Research**. v.17, p.310, 2021.

KUJALA, M.V.; CARDÓ, A.V.; SOMPPI, S.; TÖRNQVIST, H.; INKILÄ, L.; KOSKELA, A.; MYLLER, A.; VÄÄTÄJÄ, H.; ISOKOSKI, P.; MAJARANTA, P.; SURAKKA, V.; VAINIO, O.; VAHKAJOJA, A. Comparison of activity trackers in estimating canine behaviors. **Advanced Robotics**. v.38, n.14, p.939-946, 2024.

LEMERY, R. The autonomic nervous system and the origins of neurocardiology. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**. v.35, p. 1665-1672, 2024.

LJUNGVALL, I.; HÄGGSTRÖM, J. Myxomatous Valvular Disease. In.: Bussadori, C. **Textbook of Cardiovascular Medicine in Dogs and Cats**. Florida: Edra Publishing US LLC, 2024. p. 279-317.

LI, K.; RÜDIGER, H.; ZIEMSEN, T. Spectral analysis of heart rate variability: time window matters. **Frontiers in Neurology**. v.10, 2019.

LOMBARD, C.W.; JÖNS, O.; BUSSADORI, C.M. Clinical efficacy of pimobendan versus benazepril for the treatment of acquired atrioventricular valvular disease in dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**. v.42, p.249-261, 2006.

LÓPEZ-ALVAREZ, J.L.; BOSWOOD, A.; MOONARMART, W. HEZZEL, M.J.; LOTTER, N.; ELLIOTT, J. Longitudinal electrocardiographic evaluation of dogs with degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 28, p. 393–400, 2014

LÓPEZ-ALVAREZ, J.; ELLIOT, J.; PFEIFFER, D.; CHANG, Y.M.; MATTIN, N.M.; MOONAMART, W.; HEZZELL, M.J.; BOSWOOD, A. Clinical severity score system in dogs with degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.29, p.575-581, 2015.

LOVELACE, J.W.; MA, J.; YADAV, S.; CHHABRIA, K.; SHEN, H.; PANG, Z.; QI, T.; SEHGAL, R.; ZHANG, Y.; BALI, T.; VAISSIERE, T.; TAN, S.; LIU, Y.; RAUMBAUGH, G.; YE, L.; KLEINFELD, D.; STRINGER, C.; AUGUSTINE, V. Vagal sensory neurons mediate the Bezold-Jarish reflex and induce syncope. **Nature**. v.623, p. 387-396, 2023.

LUBSEN, J.; JUST, H.; HJALMARSSON, A.C.; FRAMBOISE, D.L.; REMME, W.J.; HEINRICH-NOLS, J.; DUMONT, J.M.; SEED, P. Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial. **Heart**. v.76, p.223-231, 1996.

MANZO, A.; OOTAKI, Y.; KAMOHARA, K.; FUKAMACHI, K. Comparative study of heart rate variability between healthy human subjects and healthy dogs, rabbits and calves. **Laboratory Animals**. v. 43, p. 41-45, 2009.

MARIN-NETO, J.A.; SIMÕES, M.V. O papel do sistema nervoso simpático na insuficiência cardíaca. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**. v.24, n. 2, p. 26-33, 2014.

MARTIN, K.W.; OLSEN, A.M.; DUNCAN, C.G.; DUERR, F.M. The method of attachment influences accelerometer-based activity data in dogs. **BMC Veterinary Research**. v.13, n.1, p.48, 2017.

MARTÍNEZ, R.P. Insuficiencia cardíaca canina: aspectos fisiopatológicos para su manejo clínico. In.: BELERENIAN, G.; MUCHA, C.J.; CAMACHO, A.A.; GRAU, J.M. **Afecciones Cardiovasculares em Pequenos Animales**. 2ªed. Inter-médica: Buenos Aires. p.185-190, 2007.

MATTIN, M.J.; BOSWOOD, A.; CHURCH, D.B.; McGREEVY, P.D.; O'NEIL, D.G.; THOMPSON, P.C.; BRODBELT, D.C. Degenerative mitral valve disease: survival of dogs attending primare-care practice in England. **Preventive Veterinary Medicine**. 2015.

McMANAMEY, A.K.; DeFRANCESCO, T.C.; MEURS, K.M.; PAPICH, M.G. Pharmacokinetics of pimobendan after oral administration to dogs with myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.37, p.2003-2010, 2023.

NAVARRETE, R.A.; CAMACHO, A.A. Participation of the autonomic cardiac system in dogs with chronic myxomatous degeneration of the mitral valve. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v.71, n. 31, p. 119-126, 2019.

NUTTALL, T.; McEWAN, N. Objective measurement of pruritus in dogs: a preliminary study using activity monitors. **Veterinary Dermatology**. v.17, p.348-351, 2006.

OLIVEIRA, M.S.; MUZZI, R.A.; ARAÚJO, R.B.; MUZZI, L.A.; 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. **The Veterinary Record**. v.170, n.24, p.622-625, 2012.

OLIVEIRA, M.S.; MUZZI, R.A.L.; ARAÚJO, R.B.; MUZZI, L.A.L.; FERREIRA, D.F.; SILVA, E.F. Heart rate variability and arrhythmias evaluated with Holter in dogs with degenerative mitral valve disease. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v.66, n.2, p.425-432, 2014.

OYAMA, M.A. Neurohormonal activation in canine degenerative mitral valve disease: implications on pathophysiology and treatment. **Journal of Small Animal Practice**. v.50, sup.1, p.3-11, 2009.

PAKKANEN, MS; PETRIC, A.D.; OLSEN, L.H.; STEPANCIC, A.; SCHLEGEL, T.T.; FALK, T.; RASMUSSEN, C.E.; STARC, V. Advanced electrocardiographic parameters change with severity of mitral regurgitation in Cavalier King Charles Spaniels in sinus rhythm. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.26, n.1, p.93-100, 2012.

PASCON, J.P.E.; JUNG, G.C.; VALANDRO, M.A.; OLIVEIRA, M.T. Prevalence, risk factors and survival in dogs with myxomatous valve degeneration. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v.73, n.4, p. 812-820, 2021.

PEREIRA, Y.M.; WOOLLEY, R.; CULSHAW, G.; FRENCH, A.; MARTIN, M. The vasovagal tonus index as a prognostic indicator in dogs with dilated cardiomyopathy. **Journal of Small Animal Practice**. v. 49, p.587-592, 2008.

PETRUS, L.C.; GIMENES, A.M.; MANTOVANI, M.M. Degeneração mixomatosa valvar. In. LARSSON, M.H.M.A. (ed). **Tratado de cardiologia de cães e gatos**. São Caetano do Sul-SP: Interbook, 2020. p.155-170.

PFENNIGER, A.; ARORA, R. Cardiac Regulation by the Autonomic Nervous System: A fine balance. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**., v.30, n.5, p.747-748, 2019.

PICCIRILLO, G.; OGAWA, M.; SONG, J.; CHONG, V.J.; JOUNG, B.; HAN, S.; MAGRI, D.; CHEN, L.S.; LIN, S.F.; CHEN, P.S. Power spectral analysis of heart rate variability and autonomic nervous system activity measured directly in healthy dogs and dogs with tachycardia-induced heart failure. **Heart Rhythm Society**. v.6, p.546-552, 2009.

PIRINTR, P.; SAENGKLUB, N.; LIMPRASUTR, V.; SAWANGKOON, S.; KIJTAWORNAT, A. Sildenafil improves heart rate variability in dogs with asymptomatic myxomatous mitral valve degeneration. **The Journal of Veterinary Medical Science**. v.79, n.9, p.1480-1488, 2017.

PIRINTR, P.; SAENGKLUB, N.; BOONPALA, P.; HAMLIN, R.L. & KIJTAWORNAT, A. Impact of a combination of pimobendan, furosemide and enalapril on heart rate variability in naturally occurring symptomatic myxomatous mitral valve degeneration dogs. **BMC Veterinary Research**. v.19, n. 201, 2023.

PRESTON, T.; BALTZER, W.; TROST, S. Accelerometer validity and placement for detection of changes in physical activity in dogs under controlled conditions on a treadmill. **Research in Veterinary Sciences**. v. 93, p. 412-416, 2012.

PUMPRLA, J.; HOWORKA, K.; GROVES, D.; CHESTER, M.; NOLAN, J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. **International Journal of Cardiology**. v.84, p.1-14, 2002.

RASMUSSEN, C.E.; FALK, T.; ZOIS, N.E.; MOESGAARD, S.G.; HÄGGSTROM, J.; PEDERSEN, H.D.; ABLAD, B.; NILSEN, H.Y.; OLSEN, L.H. Heart rate variability and arrhythmias in dogs with myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.26, p.76-84, 2012.

REINKER, L.N.; LEE, J.A.; HOVDA, L.R.; RISHNIW, M.; Clinical signs of cardiovascular effects secondary to suspected pimobendan toxicosis in five dogs. **Journal of American Animal Hospital Association**. v. 48, p. 250-255, 2012.

SAENGKLUB, N.; BOONYARATTANASOONTHORN, T.; KIJTAWDRNRAT, A.; CHANTASART, D. Preliminary bioequivalence of an oral pimobendan solution formulation with reference solution formulation in Beagle dogs. **Veterinary Sciences**. v.9, n.141, 2022.

SANTOS, N.R.; BECK, A.; BLONDEL, T.; MAENHOUDT, C.; FONTBONNE, A. Influence of dog-appeasing pheromone on canine maternal behaviour during the peripartum and neonatal periods. **The Veterinary Records**. v.186, n.14, p. 449, 2020.

SANTOS, B.A.; CORRÊA, J.V.; LATINI, C.D.; TSUNEMI, M.H.; ALFONSO, A.; MACHADO, L.H.A.; LOURENÇO, M.L.G. Study of the arrhythmogenic profile of dogs with myxomatous mitral valve disease in stages B1 and B2. **Veterinary Sciences**. v.11, n.467, 2024.

SANTOS FILHO, M.; BENTO, A.S.; LEMOS, N.M.O; MACAMBIRA, K.D.S.; ALBERIGI, B.R.S.; BENDAJ, A.J.R.; BOTTEON, P.T.L. Clinical, electrocardiographic and echocardiographic profile of dogs with chronic degenerative mitral valve disease, treated at private service of cardiorespiratory disease. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**. v.30, n.3, p.8791, 2023.

SARCINELLA, F.; NEVES, J.; MADDOX, T.W.; HODGKISS-GEERE, H.M.; BODE, E.F.; DUKES-MCEWAN, J. Effect of pimobendan on left atrial function in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease. **Open Veterinary Journal**. v. 9, n.4, p.375–383, 2019.

SEKHAR, M.; RUDINSKY, A.J.; CASHMAN, C.; PARKER, V.J.; KIEVES, N.R.; HOWARD, J.; WINSTON, J. Commercially available wearable health monitor in dogs is unreliable for tracking energy intake and expenditure. **American Journal of Veterinary Research**. 2023.

SHAFFER, F.; GINSBERG, J.P. An overview of heart rate variability metrics and norms. **Frontiers in Public Health**. v.5, 2017.

SHEN, M.; ZIPES, D.P. Role of the autonomic nervous system modulating cardiac arrhythmias. **Circulation Research**. v.114, p. 1004-10021, 2014.

SHIH, H.Y.; PATERSON, M.B.A.; GEORGIOU, F.; PHILLIPS C.J. Do Canine Behavioural Assessments and Characteristics Predict the Human-Dog Interaction When Walking on a Leash in a Shelter Setting? **Animals (Basel)**. v.11, n.1, p. 26, 2020.

SVENSON, M; SELLING, J.; DIRVEN, M. Myxomatous mitral valve disease in large breed dogs: survival characteristics and prognostic variables. **Veterinary Sciences**. v.11, n.136, 2024.

TARALOV, Z.Z.; TERZIYSKI, K.V.; KOSTIANEV, S.S. Heart rate variability as a method for assessment of the autonomic nervous system and the adaptations to different physiological and pathological conditions. **Folia Medica**. v.57, n.3&4, p.173-180, 2015.

TIWARI, R.; KUMAR, R.; MALIK, S.; RAJ, T.; KUMAR, P. Analysis of heart rate variability and implication of different factors on heart rate variability. **Current Cardiology Reviews**. v.17, 2021.

TRAUFFLER, L.; SCHULLER, S.; KOVACEVIC, A.; TICHY, A. Establishing reference standards for the vasovagal tonus index in a cohort of healthy French Bulldogs. **Schweiz Archiv fur Tierheilkd.** v.161, n.12, p. 821-829, 2019.

TWOMEY, N.; DIETHE, T.; FAFOUTIS, X.; ELSTS, A.; McCONVILLE, R.; FLACH, P. & CRADDOCK, I. A comprehensive study of activity recognition using accelerometers. **Informatics.** v.5, n.27, 2018.

VALANDRO, M.A.; PASCON, J.P.E.; PEREIRA, D.T.P.; MISTIERI, M.L.A. Exercise training of dogs with myxomatous valve disease. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.** v.69, n.2, p.325-332, 2017.

VANDERLEI, L.C.M.; PASTRE, C.M.; HOSHI, R.A.; CARVALHO, T.D.; GODOY, M.F. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular.** v.24, n.2, p.205-207, 2009.

WILSHAW, J.; ROSENTHAL, S.L.; WESS, G.; DICKSON, D.; BEVILACQUA, L.; DUTTON, E.; DEINERT, M.; ABRANTES, R.; SCHNEIDER, I.; OYAMA, M.A.; GORDON, S.G.; ELLIOTT, J.; XIA, D.; BOSWOOD, A. Accuracy of history, physical examination, cardiac biomarkers and biochemical variables in identifying dogs with stage B2 degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine.** v. 35, p. 755-770, 2021.

9. ANEXOS



Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação (PROPII)

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - CEUA

Fone: (55)3911-0200, E-mail: ceua@unipampa.edu.br

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO DE PROTOCOLO PARA USO DE ANIMAIS EM ENSINO

Número de protocolos da CEUA: 049/2019 e 050/2019*

Títulos:

Variabilidade da frequência cardíaca em cães assintomáticos com degeneração mixomatosa valvar, tratados com pimobendan (049-2019)

Tolerância ao exercício e número de passos em cães com degeneração mixomatosa valvar b2 tratados com pimobendan (050-2019)

Data da aprovação: 22/11/2019

Período de vigência do projeto: 01/12/2021

Pesquisadores(a): João Paulo da Exaltação Pascon

Campus: Uruguaiiana

Telefone: (55) 98116-3113

E-mail: joaopascon@unipampa.edu.br

Comissão de Ética em Uso de Animais

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa
Espécie/Linhagem/Raça	Cães
Nº de animais	40
Peso/Idade	5-15 kg/ acima de 6 anos
Sexo	Machos e fêmeas
Origem	Rotina Hospitalar do HUVet da UNIPAMPA

*Obs.: os mesmos animais serão utilizados em ambos os protocolos, uma vez que são complementares e de baixa invasividade.

Cátia A. Veiverberg
 Profª. Drª. Cátia Aline Veiverberg
 Coordenadora substituta CEUA/UNIPAMPA