

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA VETERINÁRIA

ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM CÃES
SAUDÁVEIS EM DIFERENTES FAIXAS ETÁRIAS

LUCIENE MARIA MARTINELLO ROMÃO

Botucatu – SP

2019

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA VETERINÁRIA

ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM CÃES
SAUDÁVEIS EM DIFERENTES FAIXAS ETÁRIAS

LUCIENE MARIA MARTINELLO ROMÃO

Dissertação apresentada junto ao
Programa de Pós-Graduação em
Medicina Veterinária para obtenção do
título de Mestre.

Orientadora: Prof^a. Ass. Dr^a. Maria Lucia
Gomes Lourenço

Nome do Autor: Luciene Maria Martinello Romão

TÍTULO: ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM
CÃES SAUDÁVEIS EM DIFERENTES FAIXAS ETÁRIAS.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Maria Lucia Gomes Lourenço

Presidente e Orientadora

Departamento de Clínica Veterinária

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - UNESP - Botucatu/SP

Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy

Membro Titular

Departamento de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP- São José do Rio
Preto/SP

Prof. Dr. Aparecido Antônio Camacho

Membro Titular

Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária

Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - UNESP - Jaboticabal/SP

Data da defesa: 26 de abril de 2019.

DEDICATÓRIA

Dedico essa dissertação aos meus pais Adolfo e Rosaria, ao meu marido Felipe, à minha irmã Aliene e a toda minha família que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa da minha vida. E à minha orientadora, professora doutora Maria Lúcia Gomes Lourenço, pela paciência na orientação e incentivo, que tornaram possível a conclusão desta dissertação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus que iluminou o meu caminho, me proporcionando forças durante essa caminhada.

Ao meu marido Felipe que em todo momento me apoiou sem medir esforços para me ajudar. Nos momentos mais difíceis, quando achei que não ia conseguir, ele estava lá para me acalmar e me mostrar o caminho. Não tenho palavras para agradecê-lo por tudo. Te amo muito. Essa vitória é nossa!

Aos meus pais que em todo momento da minha vida me apoiaram, não mediram esforços para lutar por minha educação e sempre acreditaram no meu potencial. Amo muito vocês.

À minha irmã que nunca me negou uma palavra de apoio, sempre disposta a ouvir minhas teorias, obrigada pela compreensão, ajuda e motivação. À minha sobrinha Izabela, que sempre esteve ao meu lado em todos os momentos.

Aos meus sogros Antônio e Claudia, meus segundos pais que sempre foram grandes incentivadores dos meus estudos e parceiros em todas as horas.

À minha orientadora Dra. Maria Lucia Gomes Lourenço que teve papel fundamental na realização dessa dissertação, essa conquista não seria possível se não fosse pela sua paciência, dedicação e ensinamentos. Obrigada por tudo.

Ao professor Dr. Moacir Fernandes de Godoy, que com toda paciência do mundo me ajudou também a conduzir essa dissertação, me mostrou o caminho das pedras e me ajudou no desenvolvimento dessa pesquisa.

Ao Professor Dr. Aparecido Antônio Camacho por aceitar prontamente a participar da minha banca avaliadora para engrandecer mais ainda este trabalho com suas contribuições.

Às minhas amigas Amanda e Mayra, que me ajudaram nos momentos mais difíceis de coleta de dados, me apoiando em todo tempo, sem vocês eu não teria conseguido chegar até aqui.

Dedico esse trabalho também a todas minhas amigas que me deram muita força durante esse tempo e foram compreensivas com os momentos de ausência. Obrigada meninas!

A todos da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia- UNESP, Campus de Botucatu-SP.

À Pós-graduação em Medicina Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia- UNESP, Campus de Botucatu-SP.

E gostaria de fazer um agradecimento especial a todos os tutores e animais, pois sem vocês nada disso seria possível. Obrigada a todos!

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”

José de Alencar

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca pelo método de frequencímetro em cães saudáveis estratificados de acordo com a faixa etária.....	51
Tabela 2 - Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca pelo método holter em cães saudáveis estratificados de acordo com a faixa etária.....	52

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diagrama demonstrando as divisões do sistema nervoso autônomo no coração (Tilley, 1992)	05
Figura 2 (A) - Desvio-padrão da média de todos os intervalos RR normais (SDNN); (B) - Desvio-padrão da média dos intervalos RR normais a cada 5 segundos (SDANN); (C) - Média dos desvios-padrões dos intervalos RR normais a cada 5 minutos (SDNN index); (D) - porcentagem de intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms (pNN50 %); (E) - Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes (RMSSD)	10
Figura 3 - Análise da VFC no domínio da frequência, após representação gráfica dos intervalos RR (tacograma).	14
Figura 4 - Análise espectral da VFC no domínio da frequência	15
Figura 5 - Aparelho de Holter digital humano Cardiolight®	18
Figura 6 - A e B frequencímetro Polar®, modelo V-800.....	19
Figura 7 - Relatório da VFC, no domínio do tempo, realizado pelo método Holter	19
Figura 8 - Relatório da VFC, no domínio da frequência, realizado pelo método Holter	20
Figura 9 - Resultado da análise da VFC realizada pelo software Kubios®	22
Figura 10 - Paciente em atividades cotidianas com Holter	31
Figura 11 - Paciente em decúbito com frequencímetro	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DDVM: doença degenerativa valvar mitral

ECG: eletrocardiograma

FC: Frequência Cardíaca

HF: *High Frequency*

Hz: Hertz

LF: *Low Frequency*

ms: Milissegundos

mV: Milivolts

NN ou RR Médio: Intervalo entre duas ondas R consecutivas, ou NN médio de todo o registro

PNN50%: Percentagem de intervalos RR ou NN adjacentes com diferença de duração superior a 50 milissegundos

RMSSD: Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes

SDANN: Desvio-padrão da média dos intervalos RR ou NN normais a cada cinco minutos

SDNN: Desvio-padrão da média de todos os intervalos RR ou NN normais

SDNNindex: Média dos desvios padrão dos intervalos RR ou NN normais a cada cinco minutos

SNA: Sistema Nervoso Autônomo

SNP: Sistema Nervoso Parassimpático

SNS: Sistema Nervoso Simpático

VFC: Variabilidade da Frequência Cardíaca

VVTI: índice de tônus vasovagal

SUMÁRIO

RESUMO	1
ABSTRACT	2
CAPÍTULO I –	3
1. Introdução.....	4
2. Revisão de Literatura.....	6
3. Objetivos.....	28
4. Materias e Métodos	28
CAPÍTULO II – Trabalho científico	34
Normas da Revista	35
Tabelas	51
CAPÍTULO III –	65
Conclusões gerais	66
Referências	66

ROMÃO, L.M.M. **Análise da variabilidade da frequência cardíaca em cães saudáveis em diferentes faixas etárias**. Botucatu. 2019. P. 75. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP).

RESUMO

A modulação autonômica da frequência cardíaca reflete-se na variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Estudos em humanos hígidos mostraram que a VFC sofre redução com o avançar da idade e também que há uma imaturidade autonômica em neonatos, alterando esses índices. Esta análise apresenta perspectivas interessantes em cães, contudo, antes mesmo que possa ser utilizada, é pertinente que se estabeleça melhor compreensão sobre o comportamento fisiológico da modulação autonômica cardíaca. O objetivo desse estudo foi descrever um padrão característico de comportamento autonômico cardíaco em cães saudáveis em diferentes faixas etárias. Foi analisada a VFC no domínio do tempo e no domínio da frequência, utilizando o Holter e o frequencímetro em curto prazo em 87 cães. Observou-se que cães entre um e sete anos de idade, apresentaram maior VFC quando comparada a outras faixas etárias. Cães idosos (> 8 anos), exibiram tendência natural a diminuição dos marcadores parassimpáticos cardíacos da VFC, enquanto cães filhotes (< 1 ano), apresentaram maior predomínio simpático e conseqüentemente, menor VFC. Concluiu-se que o balanço dos sistemas simpático e parassimpático, sofre influência da idade em cães, alterando os valores da VFC. Então é de extrema importância obter valores de referência, para futuras análises em diferentes afecções clínicas. Estas análises podem ser realizadas pelo Holter e frequencímetro cardíaco, mesmo apresentando limitações para cães, ambos os métodos avaliam a VFC.

Palavras-chave: cardiologia; sistema nervoso autônomo; frequencímetro; Holter.

ROMÃO, L.M.M. **Heart rate variability analysis in health dogs of different ages.**

Botucatu. 2019. P.75. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP).

ABSTRACT

Autonomic heart rate modulation is reflected by heart rate variability (HRV). Studies in healthy human subjects show that the HRV is reduced with the advancing age and also, that there is an autonomic immaturity in neonates, which alters these parameters. This analysis presents interesting perspectives in dogs, however, even before it can be used, it is pertinent to establish a better understanding of the physiological behavior of cardiac autonomic modulation. The objective of this study was to describe a characteristic pattern of cardiac autonomic behavior in healthy dogs in different age groups. Time and frequency domain of HRV were analyzed using Holter and the short-term heart rate monitor in 87 dogs. It was observed that in dogs between one and seven years of age, they present higher HRV when compared to other age groups. Older dogs (> 8 years) had a natural tendency to decrease cardiac parasympathetic markers of HRV, while puppies (<1 year) had a upper sympathetic predominance and, consequently, lower HRV. It is concluded that the balance of the sympathetic and parasympathetic systems, is influenced by age in dogs, changing HRV values in the short term. Therefore, it is extremely important to obtain reference values for future analyzes in different diseases. These analyzes can be performed by the Holter and cardiac frequency meter, even with limitations for dogs, since both evaluate the heart rate variability.

Keywords: cardiology; autonomic nervous system; heart rate monitor; Holter.

CAPÍTULO I

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

O sistema nervoso autônomo (SNA) por meio de inervações aferentes e eferentes sobre o coração (figura 1), controla diversas funções do sistema cardiovascular. As terminações parassimpáticas estão localizadas no nodo sinusal, miocárdio atrial e nodo atrioventricular, enquanto as terminações simpáticas, disseminam-se por todo miocárdio. As necessidades de adaptação a diversas situações enfrentadas modificam a frequência cardíaca (FC) a partir das informações aferentes, por meio de uma complexa rede de interação, estímulo e inibição, levando a respostas das vias simpática e parassimpática. Uma maior ação da via simpática e menor atividade parassimpática (inibição vagal) aumenta a frequência cardíaca (FC); por outro lado, a redução da FC depende basicamente do predomínio da atividade vagal (VANDERLEI et al., 2009).

A análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma técnica simples, não invasiva e capaz de avaliar a modulação autonômica da frequência cardíaca (FC) por meio da aferição dos intervalos entre batimentos cardíacos (R-R ou NN) (VANDERLEI et al., 2009). A captação dos intervalos e posterior análise pode ser feita por período relativamente curto (minutos) ou, prolongado, como no caso do Holter, que registra a atividade elétrica cardíaca normalmente por um período de 24 horas (WARE, 2006). Sua mensuração pode também ser realizada pelo eletrocardiograma e frequencímetros cardíacos (BERNTSON et al., 1997).

O método Holter (eletrocardiográfico ambulatorial) permite uma avaliação de 24 horas da atividade elétrica cardíaca durante o sono e exercícios físicos, ou seja, pode avaliar o paciente em todas as suas atividades diárias (CAVALCANTI et al. 2009). Por meio da análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), esse exame permite o estudo mais pormenorizado a respeito da modulação autonômica sobre o coração (CARARETO et al., 2007; CHOMPOOSAN et al., 2014).

O frequencímetro cardíaco faz a captação dos pulsos elétricos cardíacos por meio de uma cinta adaptada ao corpo do paciente; esta é conectada a um receptor calibrado capaz de detectar pulsos de radiofrequência na faixa de 5 KHz (+/-100 Hz) e dotado de cabo USB para transmissão dos dados recebidos para um computador, a cada pulso cardíaco detectado (BUCK, 2016). A eficácia do frequencímetro cardíaco

é bem maior quando comparada ao eletrocardiograma convencional para registro da série de intervalos RR em seres humanos (BARBOSA et al., 2016).

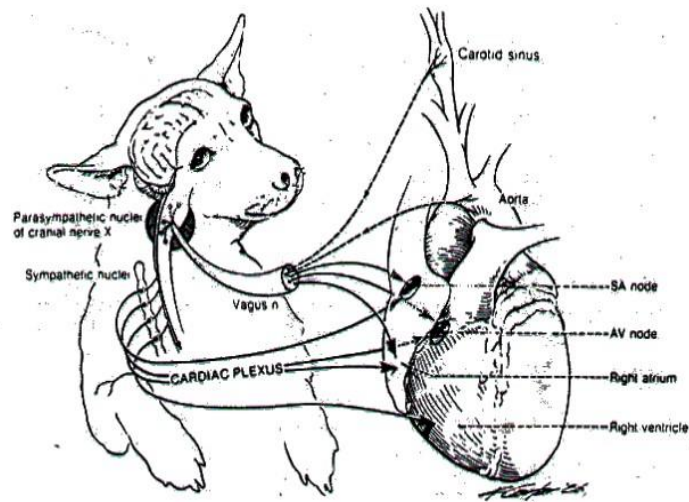


Figura 1 – Diagrama demonstrando as divisões do sistema nervoso autônomo que inervam o coração (Tilley, 1992).

Os métodos de análise de VFC são relativamente simples e não invasivos para avaliação da função autonômica cardíaca. A VFC é amplamente utilizada na cardiologia na medicina como medida de risco para morte súbita cardíaca. A análise da VFC em 24 horas é altamente desafiadora, pois é demorada, cara, posterga o diagnóstico e apresenta grande número de artefatos; desta forma, padrões para sua análise em curto prazo foram desenvolvidos. Um estudo realizado em humanos com insuficiência cardíaca isquêmica avaliou a VFC com o Holter, durante 30 minutos e em 24 horas, observou precisão de 81% do primeiro grupo comparado àqueles gravados em 24 horas (VOSS et al., 2013; BOGUCKI; NOWAK, 2015).

A VFC sofre redução com o avançar da idade em humanos hígidos, o que mostra perda de eficiência dos ajustes autonômicos com o passar dos anos (PASCHOAL et al., 2006). Menor resposta cardiovascular aos estímulos simpáticos e parassimpáticos, além de diminuição do tônus adrenérgico são observadas no sistema nervoso autônomo com o progredir da idade (FECHINE; TROMPIERI, 2012). Outro estudo realizado demonstrou que a imaturidade autonômica em neonatos, altera os índices de VFC (SELIG et al, 2013).

Muitos estudos foram publicados a respeito da VFC na Medicina Veterinária, porém alguns tópicos ainda não foram extensivamente explorados (Piccirillo et al

2009, Rasmussen et al 2012, Chompoosan et al 2014, Bogucki e Nowak 2017, Maccariello et al 2018). Até o presente momento, foi encontrado apenas um estudo que avaliou a VFC por faixa etária em cães (BOGUCKI e NOWAK, 2015), observando-se mudança no comportamento autonômico cardíaco relacionado à idade, mas nenhuma dessas relações atingiu significância estatística.

A análise da VFC apresenta perspectivas interessantes tanto como índice prognóstico como também, marcador arritmogênico em diversas afecções cardíacas em cães, contudo, antes mesmo que possa ser utilizada com essas finalidades, é pertinente que se estabeleça compreensão sobre o comportamento fisiológico da modulação autonômica cardíaca em diferentes faixas etárias.

Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi descrever padrões característicos de comportamento autonômico cardíaco em cães saudáveis em diferentes faixas etárias em curto prazo, utilizando para tanto dois métodos para obtenção da VFC, sendo eles, o Holter e frequencímetro cardíaco.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Sistema nervoso autônomo (SNA) e Variabilidade da frequência cardíaca (VFC)

O sistema de condução elétrica cardíaco, caracteriza-se por atuar de forma intrínseca e rítmica, originando-se em uma rede de fibras musculares cardíacas especializadas, capazes de regular seu ritmo e promover a condução dos estímulos intracardíacos; porém, todas essas funções são amplamente moduladas por nervos situados fora do coração (inervação extrínseca), que derivam do SNA responsável pela regulação do ritmo e função de bombeamento cardíacos, adequando essas funções às necessidades metabólicas e teciduais (PASCHOAL et al.,2006).

A ação do SNA sobre o sistema cardiovascular ocorre por meio de receptores atriais e ventriculares, barorreceptores, quimiorreceptores, sistema respiratório, sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema termorregulador e sistema vasomotor (SÁ et al., 2013).

O SNA desempenha um papel fundamental no crescimento e desenvolvimento, pois promove condições para que os indivíduos estejam preparados para superar as dificuldades de adaptação inerentes as diferentes faixas etárias (ABREU, 2012). A função primordial do SNA é manter a constância do ambiente interno do corpo, ou

seja, a homeostase, regulando as funções orgânicas de maneira inconsciente, como por exemplo, a pressão arterial sanguínea e a frequência cardíaca (FC), sendo dividido em dois grandes subsistemas, simpático (SNS) e parassimpático (SNP) (SÁ et al., 2013).

O controle simpático do coração é exercido pela ativação dos receptores β_1 adrenérgicos, encontrados em todas as células musculares cardíacas; estes são ativados pelo neurotransmissor, noradrenalina. A ativação destes receptores acelera as mudanças nos canais iônicos, responsáveis pela despolarização espontânea das células-marcapasso, que atingem o limiar mais rapidamente, aumentando a velocidade de condução de célula a célula e diminuindo o período refratário, levando ao aumento da contratilidade cardíaca, FC e volume de ejeção (STEPHENSON, 2014).

Uma razão para esse efeito é que, a ativação dos receptores β aumentam o número de canais de Ca^{2+} do tipo L que se abrem durante a fase 2 de despolarização (platô) do potencial de ação, aumentando a concentração de Ca^{2+} citosólico com grande rapidez, levando a contração cardíaca mais rápida e eficaz (STEPHENSON, 2014).

A estimulação parassimpática por sua vez ocorre pela liberação de acetilcolina, a qual ativa os receptores colinérgicos muscarínicos tipo M2 nas células do músculo cardíaco. As células musculares cardíacas do nodo sinusal e atrioventricular são densamente inervadas por neurônios parassimpáticos pós-ganglionares, assim como células atriais; já as células da musculatura ventricular recebem menor inervação parassimpática direta (DESMARÁS; MUCHA, 2003; STEPHENSON, 2014). Os corpos celulares dos gânglios nervosos parassimpáticos atriais na região intercaval em sua maioria são ovoides, variam de tamanho e possuem núcleos arredondados geralmente localizados na região central ou periférica (MENEZES, 2005; CAMACHO et al, 2007).

A acetilcolina ativa os receptores colinérgicos, exercendo influência predominantemente sobre o nodo sinusal, atrioventricular e todas as células supraventriculares. A despolarização espontânea das células-marcapasso, mediante estímulo parassimpático, leva mais tempo para atingir o limiar na presença de acetilcolina, ocorrendo um intervalo mais longo entre os batimentos cardíacos (DESMARÁS; MUCHA, 2003; STEPHENSON, 2014).

O SNP também é um sistema modulador da resposta inflamatória. Estudos recentes demonstraram que a estimulação do nervo vago reduziu a mortalidade e diminuiu a produção sistêmica de fator de necrose tumoral (TNF) em seres humanos com sepse, enquanto a vagotomia teve o efeito oposto. Um mecanismo indireto entre o nervo vago e células inflamatórias é atualmente descrito. A acetilcolina é liberada nas terminações nervosas vagais, estimulando também a produção de noradrenalina pelo nervo esplênico simpático dos gânglios celíacos. A noradrenalina atua nos receptores β 2-adrenérgicos dos linfócitos esplênicos induzindo a síntese não neuronal de acetilcolina pelos mesmos. A acetilcolina conecta-se ao receptor nicotínico chamado α -7, expresso por macrófagos esplênicos. A ativação desse receptor (composto por cinco subunidades α -7), inibe a produção de citocinas pelos macrófagos principalmente através da via de ativação JAK2-STAT3 e inibição do fator nuclear kappa-B (NF- κ B) (GONÇALVES, 2014; COURTIES, SELLAM e BERENBAUM, 2017).

O SNA está intimamente ligado à FC, a qual sofre variações fisiológicas a cada batimento. Esse mecanismo de controle ocorre por vias aferentes vagais e medulares, onde a informação que atinge o sistema nervoso central (SNC) é modulada e retorna ao coração por fibras eferentes simpáticas lentas e vagais rápidas. Como a captação de noradrenalina liberada nas terminações simpáticas é mais lenta que a da acetilcolina nas terminações vagais, essa diferença na velocidade de transmissão nas vias colinérgicas e adrenérgicas resultará em desigualdades na frequência de modulação desses dois sistemas no nodo sinusal. As oscilações da FC dentro de um padrão de normalidade é o resultado dessa complexa rede de interação que proporciona uma significativa variabilidade de frequência cardíaca (VFC) e se adapta às necessidades de cada situação (SÁ et al, 2013).

Devido à influência do sistema nervoso autônomo sobre o nodo sinusal, ocorrem oscilações entre os batimentos cardíacos (intervalos R-R ou N-N), o que se caracteriza pela variabilidade da frequência cardíaca. Estas alterações são esperadas e indicam que o coração está respondendo a estímulos fisiológicos (VANDERLEI et al, 2009).

A VFC é o resultado da regulação do sistema nervoso autônomo, a qual pode ser afetada pelo estresse, doenças cardiovasculares e algumas outras afecções. Normalmente, a atividade simpática aumenta a frequência cardíaca e conseqüentemente diminui a VFC, enquanto o sistema parassimpático diminui a frequência cardíaca e por sua vez aumenta a VFC (TARVAINEN et al, 2014).

Mudanças nos padrões da VFC fornecem um indicador sensível e antecipado de comprometimentos na saúde. A baixa VFC é frequentemente um indicador de adaptação anormal e insuficiente do SNA, o que indica mau funcionamento fisiológico do indivíduo; já a alta VFC é um sinal de boa adaptação, caracterizando um indivíduo saudável com mecanismos autonômicos eficientes, porém existem algumas afecções clínicas que aumentam muito a VFC, como por exemplo arritmias cardíacas; no entanto, isso não é um aspecto saudável (ABREU, 2012; BOGUCKI E NOWAK 2017).

A análise de VFC pode ser realizada em longo ou em curto prazo, na qual esta tem sido muito aplicada nos últimos anos devido à sua adequação para atendimento ambulatorial e monitoramento de pacientes com resultados quase que imediatos (VOSS et al., 2013). Vários estudos avaliaram a VFC em curto prazo em cães, e obtiveram bons resultados na avaliação do comportamento autonômico cardíaco de cães saudáveis e doentes (PICCIRILLO et al. 2009; CHOMPOOSAN et al. 2014; BOGUCKI e NOWAK, 2015).

Existe vários métodos para a análise da VFC: um deles é a análise no domínio do tempo, assim nomeada por apresentar os resultados em unidade de tempo (milissegundos). Nesta, cada intervalo N-N normal é medido durante determinado período de tempo, e a partir daí são calculados os índices tradutores de flutuações na duração dos ciclos cardíacos, com base em métodos estatísticos ou geométricos (média, desvio padrão e índices derivados do histograma, ou do mapa de coordenadas cartesianas dos intervalos N-N) (VANDERLEI et al. 2009).

A análise do domínio do tempo pode ser representada por diversos parâmetros, tais como: valor médio dos intervalos NN (NNmédio), desvio-padrão entre todos os intervalos NN (SDNN), desvio-padrão dos valores médios de intervalo NN obtidos a cada 5 minutos (SDANN), média dos desvios-padrões entre intervalos NN obtidos a cada 5 minutos (SDNNindex), raiz quadrada da média entre as diferenças ao quadrado dos intervalos NN consecutivos (RMSSD), e porcentagem de intervalos consecutivos maiores que 50 ms (pNN50%) (OLIVEIRA et al., 2012) (Figura 2 A–E e quadro 1).

Os índices SDNN, SDANN, SDNN index fornecem análises de variações entre batimentos a longo prazo. A estimulação simpática leva alguns segundos para se manifestar. Após um período latente de cerca de 5 segundos, a frequência cardíaca aumenta gradativamente até permanecer estável após 20 a 30 segundos. Desta

forma, índices baseados na medida dos intervalos RR individualmente como o SDNN, SDANN, SDNN index fornecem análises de variações entre batimentos a longo prazo. São úteis para avaliação tanto do sistema simpático como parassimpático; entretanto, é impossível distinguir a partir deles se a diminuição da VFC é decorrente de aumento do tônus simpático ou diminuição do tônus parassimpático (MARÃES, 2010; RASSI JR, 2011).

Como a estimulação parassimpática resulta em uma resposta rápida e de curta duração, notada já no primeiro ou segundo batimento subsequente, os índices rMMSD e pNN50% são variáveis que consideram alterações curtas e rápidas entre intervalos RR adjacentes, baseados na comparação entre a duração de dois ciclos adjacentes, o que possibilita a avaliação do tônus parassimpático (vagal) e da respiração (MARÃES, 2010; RASSI JR, 2011).

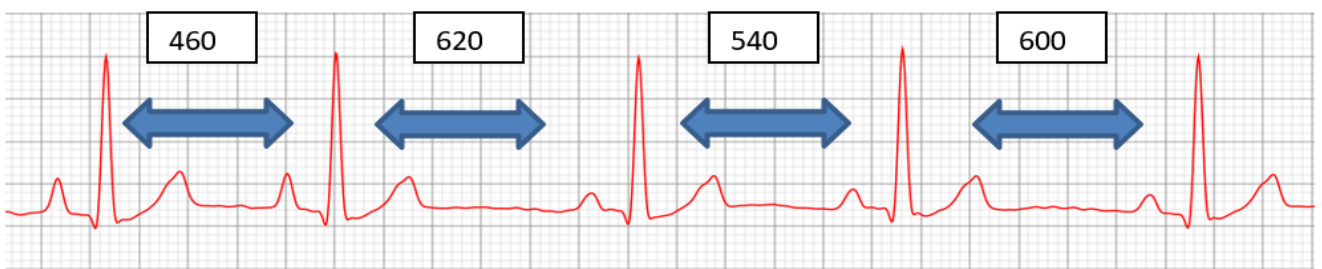


Figura 2 (A): Desvio-padrão da média de todos os intervalos RR normais. A média equivale a 555 ms e o desvio-padrão (ou SDNN) a 71 ms (Adaptado de RASSI Jr, 2011)

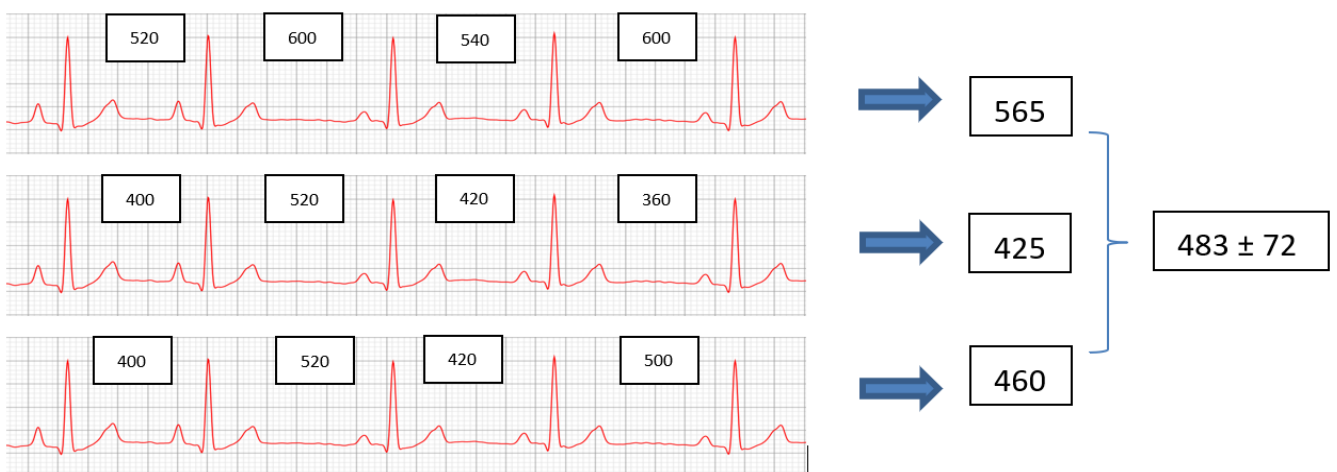


Figura 2 (B): Desvio-padrão da média dos intervalos RR normais a cada 5 minutos. A média dos três segmentos de 5 minutos cada equivale a 483 ms, e o desvio-padrão destas médias (SDANN) a 72 ms (Adaptado de RASSI Jr, 2011)

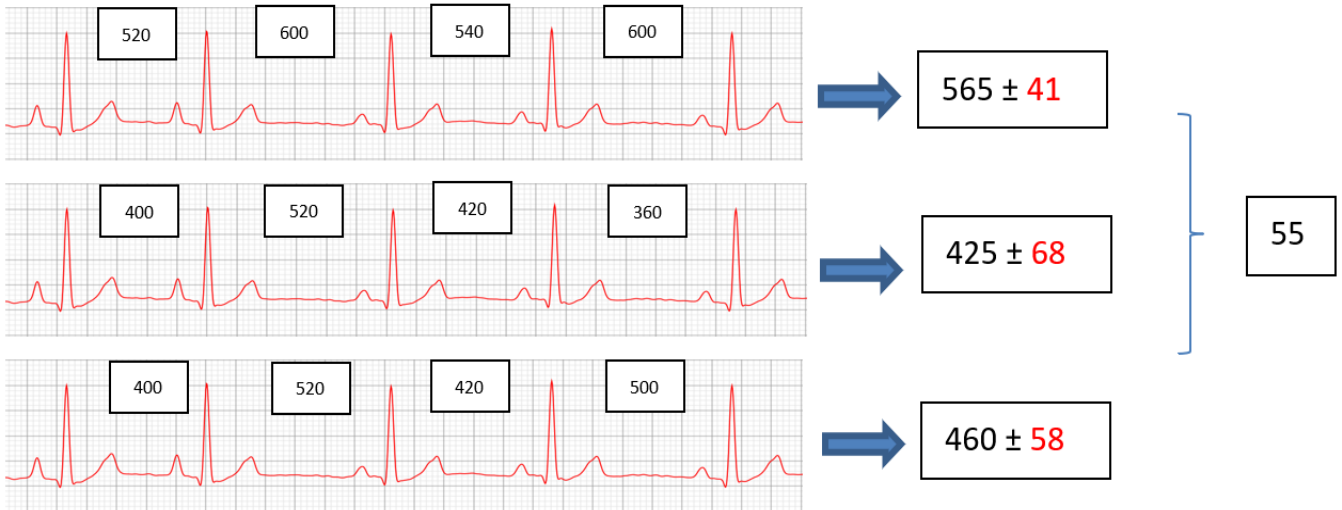


Figura 2 (C): Média dos desvios-padrões dos intervalos RR normais a cada 5 minutos (SDNN index), expresso em ms. Equivalente a 55 ms (Adaptado de RASSI Jr, 2011).

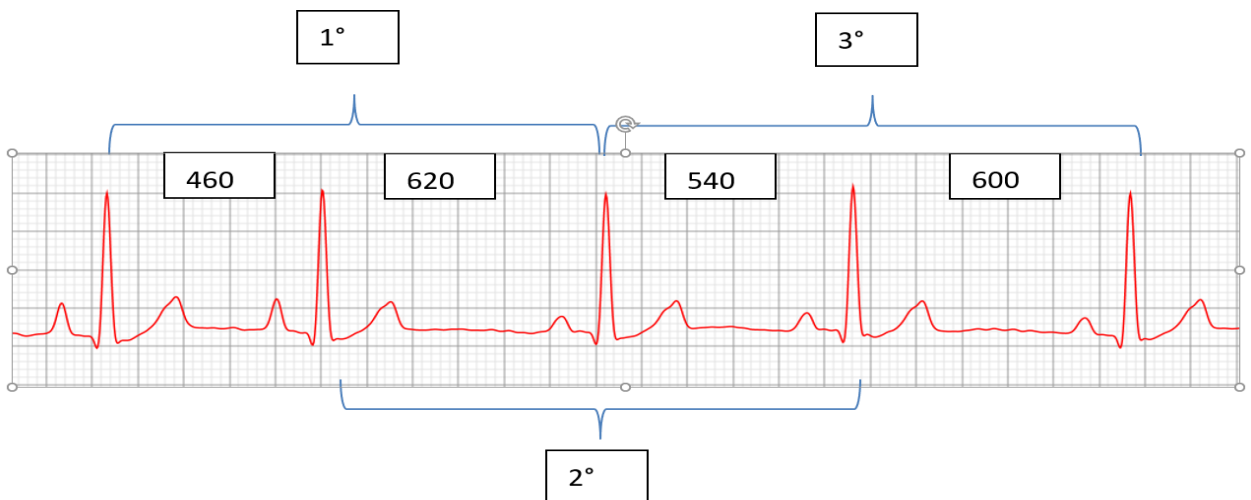


Figura 2 (D): porcentagem de intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms (pNN50%) (Adaptado de RASSI Jr, 2011).

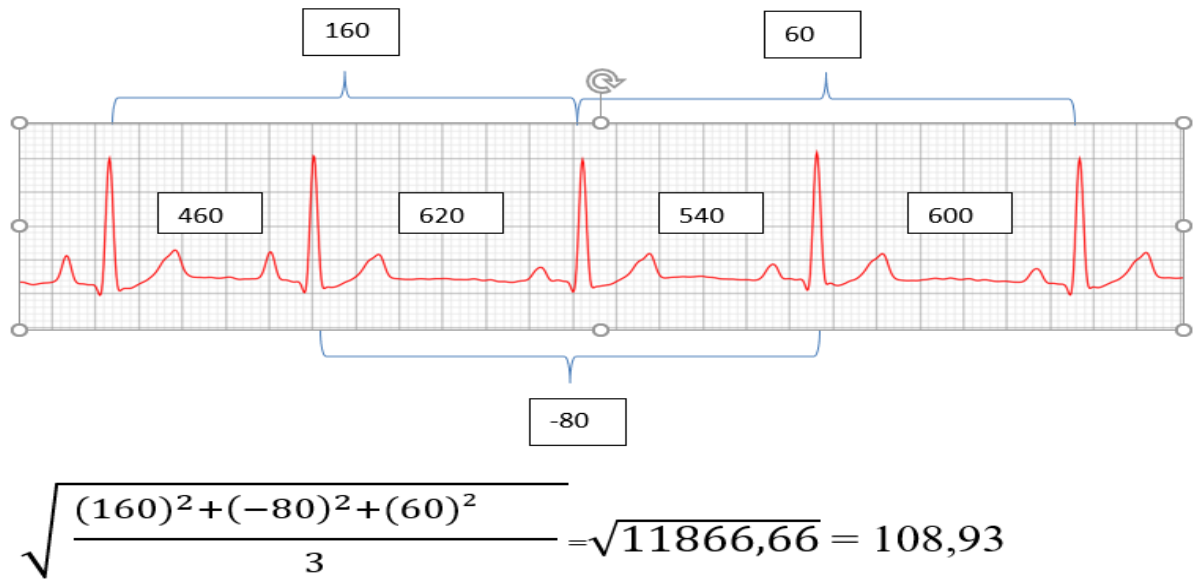


Figura 2 (E): Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes (RMSSD), expressa em ms (Adaptado de RASSI Jr, 2011).

Quadro 1: Descrição dos índices da VFC no domínio do tempo.

ÍNDICES	DESCRIÇÃO
NN Médio (ms)	Média intervalos RR de todo o registro
SDNN (ms)	Desvio-padrão da média de todos os intervalos RR normais
SDANN (ms)	Desvio-padrão da média dos intervalos RR normais a cada 5 segundos
SDNN index (ms)	Média dos desvios-padrão dos intervalos RR normais a cada 5 segundos
pNN50 (%)	Porcentagem de intervalos RR adjacentes com diferença de duração superior a 50 milissegundos
RMSSD (ms)	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes

A taxa de mortalidade é maior em pacientes com menor VFC sendo proposto que esta é, um sensível indicador de mortalidade. No estudo realizado por NOLAN et

al. (1998) em humanos, observou-se risco de 5,5%, de mortalidade anual para indivíduos com o índice SDNN maior que 100 ms, 12,7% para indivíduos com SDNN entre 50 e 100 ms e, 51,4% para indivíduos com SDNN menor que 50 ms.

O domínio da frequência é outra forma de análise da variabilidade de frequência cardíaca que se relacionada à forma de densidade espectral (DE), sendo seus valores expressos em milissegundos ao quadrado (ms^2), hertz (Hz) e unidade normalizada (n.u). Para a análise espectral necessita-se de um tempo mínimo de cinco minutos. Esse tempo é suficiente para se obter a estabilidade do sinal no que diz respeito à relação dos ciclos respiratórios e alterações da frequência cardíaca (DUQUE, 2007; BUCK, 2016).

A VFC no domínio da frequência é dividida em dois componentes, alta e baixa frequência (*high frequency* - HF; *low frequency* - LF). O primeiro é influenciado pela respiração e reflete a modulação parassimpática da frequência cardíaca, enquanto que, atividades simpáticas podem ser consideradas flutuações lentas que estão mais ligadas à baixa frequência (LF) e (VLF), como por exemplo, mecanismos de termorregulação e barorreceptores (AUBERT et al., 2003; RASMUSSEN et al., 2011).

O domínio da frequência é uma análise que desintegra a VFC em componentes oscilatórios, para obtenção dos índices espectrais. O tacograma de frequência (Figura 4) sofre processamento matemático, gerando um gráfico que expressa a variação dos intervalos NN em função do tempo. O tacograma contém um sinal aparentemente periódico que oscila no tempo e que é processado por algoritmos matemáticos, como a transformada rápida de Fourier (FFT), ou modelos autorregressivos (AR) que resultam em diversos tipos de densidade espectral (Figura 3) (VANDERLEI, et al., 2009).

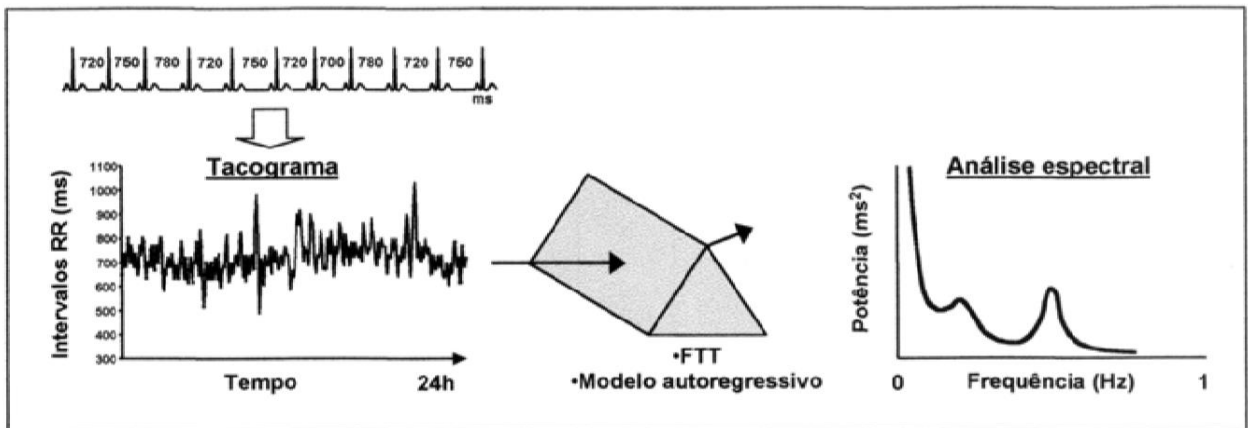


Figura 3: Análise da VFC no domínio da frequência. Após representação gráfica dos intervalos RR (tacograma), o sinal eletrocardiográfico em seus diferentes componentes de frequência por meio de algoritmos matemáticos (RASSI Jr, 2011).

O componente de alta frequência (*High Frequency* - HF) com variação de 0,15 a 0,4 Hz, equivale a ritmos com períodos que ocorrem entre 2,5 e 7 segundos, correspondendo à modulação respiratória sendo um indicador da atuação do nervo vago sobre o coração; já o componente de baixa frequência (*Low Frequency* - LF), com variação entre 0,04 e 0,15Hz, equivale a ritmos ou modulações com períodos que ocorrem entre 7 e 25 segundos, decorrente da ação conjunta dos componentes vagal e simpático sobre o coração, com predominância simpática. Os componentes de muito baixa frequência (*Very Low Frequency* - VLF), com variação entre 0 a 0,04 Hz, equivale a ritmos ou modulações com períodos que ocorrem entre 25 e 300 segundos. É um componente pouco estudado e parece representar os ciclos termorregulatórios ou atividade do sistema renina angiotensina aldosterona (figura 4). A relação LF/HF reflete as alterações absolutas e relativas entre os componentes simpático e parassimpático do SNA, caracterizando o balanço simpato-vagal sobre o coração (MCCRATY, 2015).

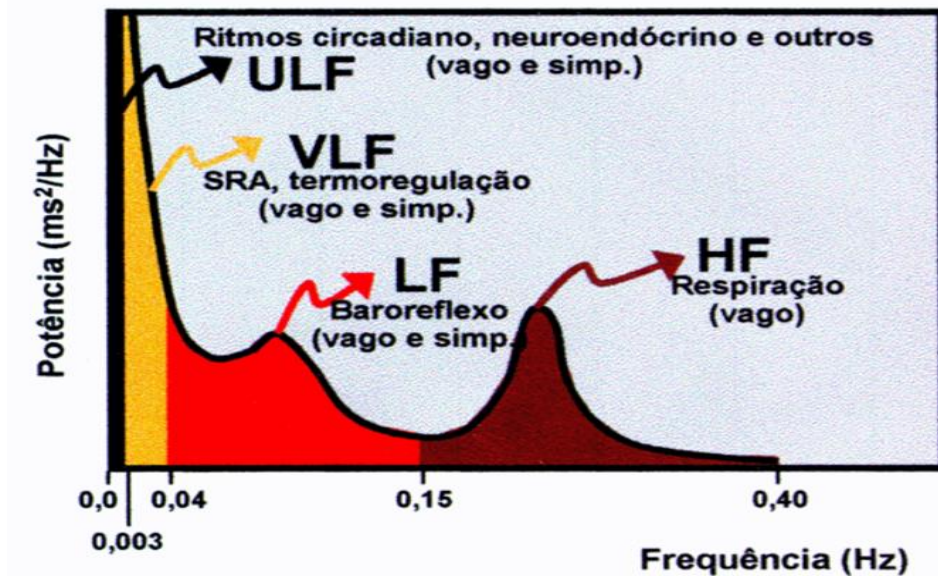


Figura 4: Análise espectral da VFC no domínio da frequência. *High Frequency* – HF, *Low Frequency* – LF, *Very Low Frequency* – VLF e *Ultra Low Frequency* – ULF (RASSI Jr, 2000).

Um estudo realizado por Behar et al. (2018) demonstrou que a banda de HF em cães pode variar de 0,33 a 0,67 Hz, ou seja, 20 a 40 bpm, pois trata-se de uma banda que corresponde às variações da frequência cardíaca relacionadas ao ciclo respiratório (arritmia sinusal respiratória), e pode chegar até 0,87 Hz (52 bpm) em momentos de estresse.

Evidências experimentais sugerem que a banda VLF é intrinsecamente gerada pelo coração, e que a amplitude e frequência dessas oscilações são moduladas pela atividade simpática eferente. O poder de VLF normal indica uma função saudável e aumentos em sua potência, ou deslocamento da sua frequência devido à atividade física, respostas ao estresse e outros fatores que aumentam a ativação simpática eferente, podem fazer com que ocorra interferência da mesma sobre a região inferior da banda LF durante a monitorização ambulatoria ou durante gravações de curto prazo, quando houver estresse emocional significativo (KEMBER et al., 2000).

A medida dos componentes espectrais habitualmente é feita em valores absolutos de potência (ms^2). Entretanto, os valores de HF e LF podem também ser expressos em unidades normalizadas (nu), representando o valor de cada um destes componentes em relação à potência total (PT) menos o componente de VLF. São

calculados por meio das seguintes fórmulas: $HF (nu) = HF / (PT - VLF) \times 100$ e $LF (nu) = LF / (PT - VLF) \times 100$. Com isto, os efeitos das alterações na faixa de VLF sobre as outras duas de frequências mais rápidas (LF e HF) são minimizados. Outra medida muito utilizada é a relação LF/HF, a qual pode fornecer informações úteis sobre balanço entre os sistemas simpático e parassimpático e irá se comportar da mesma forma que os índices LF (nu) e HF (nu), onde elevação na LF (nu) irão aumentar a razão LF/HF e aumentos na HF (nu), irão diminuir a razão LF/HF (BURR, 2007; RASSI Jr, 2011).

O domínio de frequência em unidades normalizadas é a forma mais recomendada de análise, uma vez que representa com precisão as variações da modulação simpática e parassimpática (FREGONEZ et al., 2011).

O componente LF possui geralmente tanto origem simpática quanto parassimpática, mas existem estudos demonstrando que o valor normalizado do componente LF pode ser usado para avaliar a atividade simpática eferente (TARVAINEN, 2014). O aumento da atividade vagal pode ser comprovado pelo componente HF normalizado que reflete principalmente a arritmia sinusal respiratória (VOSS et al. 2013).

A atividade do sistema nervoso simpático (SNS) tem efeito oposto sobre a FC e VFC. Considera-se que o componente de baixa frequência (LF) da VFC inclui as influências simpática e parassimpática, sendo a atividade simpática, provavelmente, o componente mais dominante (TARVAINEN et al., 2018). Porém, Billman (2011) relata que o poder de baixa frequência foi reduzido por parassimpatectomia seletiva e também não foi totalmente eliminado quando a denervação foi combinada com o bloqueio beta-adrenérgico. Além disso, intervenções que seriam esperadas para aumentar a atividade simpática cardíaca, como exercício agudo ou isquemia miocárdica, não só falharam em aumentar o poder de LF, mas realmente provocaram reduções significativas nessa variável. Assim, o componente LF da VFC reflete os fatores simpáticos, parassimpáticos e outros fatores ainda não identificados.

Deve-se notar que a ativação simpática resulta em taquicardia, que geralmente está ligada à redução na potência total, enquanto a ativação parassimpática resulta no contrário. As mudanças na potência total influenciam as potências de LF e HF na mesma direção e, portanto, a potência de LF em unidades absolutas (ms^2) não pode ser diretamente ligada à atividade simpática. Os poderes LF e HF em unidades

normalizadas (nu) refletem uma observação mais fidedigna quanto às atividades nervosas simpáticas e parassimpáticas respectivamente (TARVAINEN et al., 2018).

2.2 Monitores para avaliação da VFC

O monitor Holter (Figura 5) consiste em um pequeno gravador colocado no paciente geralmente durante 24 horas. Dois ou três canais de ECG são registrados em derivações pré-cordiais modificadas utilizando eletrodos adesivos. Durante o período de registro, são anotadas as atividades do animal em um diário, para posterior correlação com os eventos simultâneos do ECG. Essa técnica é útil na detecção e quantificação de arritmias cardíacas intermitentes, pois é um registro contínuo da atividade elétrica cardíaca durante as atividades diárias normais, como exercício extenuante e sono (WARE, 2006). Este exame é um método não-invasivo e sensível para avaliar arritmias, distúrbios de condução e pode também ser utilizado para a determinação da variabilidade de frequência cardíaca (figuras 6 e 7) (OLIVEIRA et al., 2012).

Como acontece com qualquer teste de diagnóstico utilizado em cardiologia, sua utilidade e precisão dependem da qualidade da interpretação. A VFC no domínio da frequência normalmente é realizada por períodos mais curtos, embora em períodos mais longos, como 24 horas, possa também ser realizada. Para avaliação de curto prazo no domínio da frequência é normalmente escolhido um intervalo de 5 minutos (256 ou 512 batimentos) (MOISE, 2017).

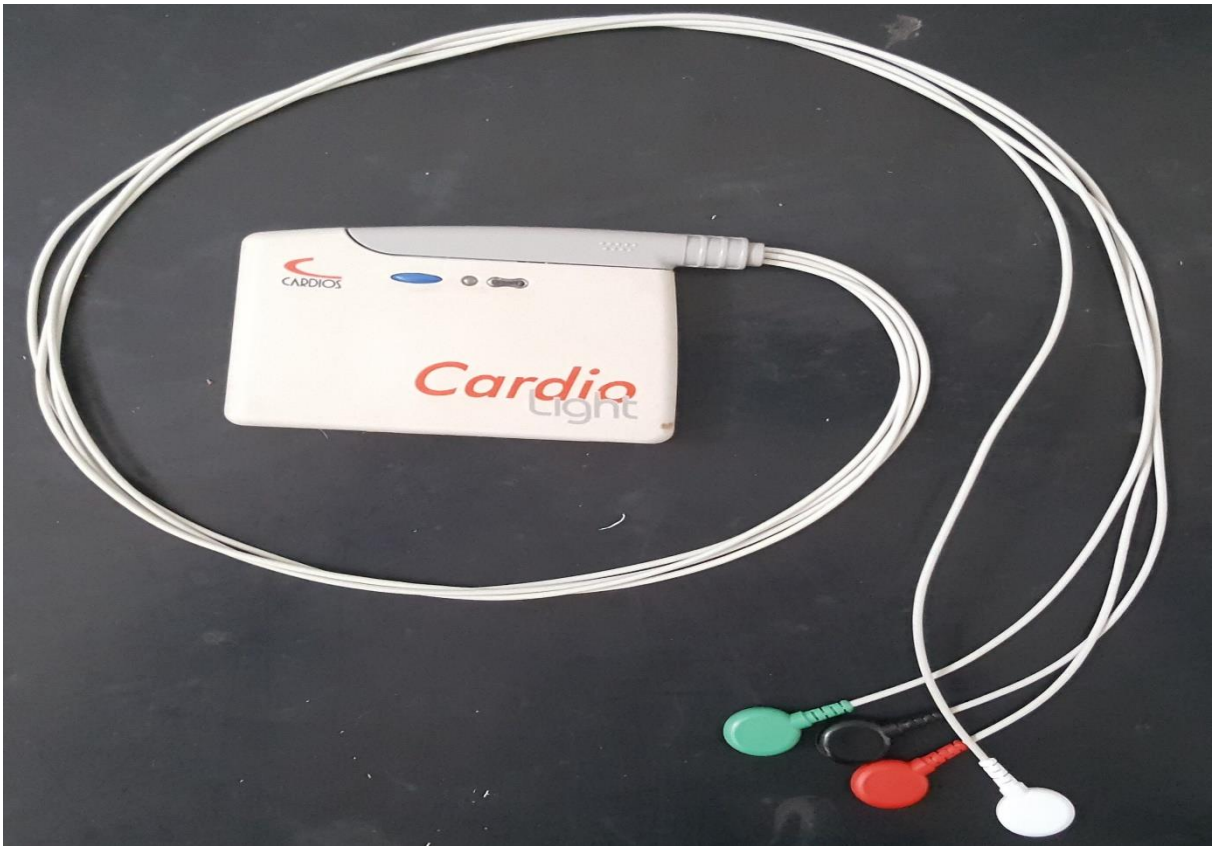


Figura 5: Aparelho de Holter digital humano Cardiolight® (Arquivo pessoal).

Relatório de VFC - Domínio do Tempo										
Nº do Exame 4		Paciente: Marlon 4 anos, srd Projeto Luciene Data do Exame: 27/03/2018 11:30:00							Código: 59G-00008	
Início	Fim	NNs	NN médio (ms)	SDNN (ms)	SDANN (ms)	SDNNIDX (ms)	NNNs	RMSSD (ms)	TINN (ms)	pNN>50 (%)
27/03 11:30	27/03 12:15	4255	539	114	64	94	4.227	105	560,8	48,38
11:30	12:00	2794	550	117	63	97	2.781	105	546,1	47,54
12:00	13:00	1461	518	104	54	99	1.446	103	466,9	50,00

Figura 6: Relatório da VFC, no domínio do tempo, realizado pelo método Holter (Arquivo pessoal).

Relatório de VFC - Domínio da Frequência (FFT)										
Nº do Exame 4		Paciente: Marlon 4 anos, srd Projeto Luciene Data do Exame: 27/03/2018 11:30:00							Código: 59G-00008	
Horário	Duração (min)	NN médio (ms)	FC (bpm)	Potência Total (ms ²)	Potência VLF (ms ²)	Potência LF (ms ²)	Potência HF (ms ²)	Potência LF (nu)	Potência HF (nu)	LF/HF
11:30	5	581	103	3.668	2.018	698	952	42,3	57,7	0,73
12:00	5	490	122	4.038	1.955	1.440	643	69,1	30,9	2,24

Figura 7: Relatório da VFC, no domínio da frequência, realizado pelo método Holter (Arquivo pessoal).

O custo e a complexidade do eletrocardiograma tornaram difícil a análise de VFC em ambiente de laboratório externo. Nas últimas décadas, uma série de estudos utilizou monitores de frequência cardíaca para o registro de atividade cardíaca em cães, cavalos e ovelhas, durante o exercício físico (ESSNER et al., 2015). O registro dos intervalos RR por meio desse aparelho é uma alternativa aceita pela facilidade de operação e já foi anteriormente validado para esse fim em vacas, porcos, cavalos e cães (JONCKHEER-SHEEHY; VINKE; ORTOLANI, 2012; NOGUEIRA, 2016).

Monitores cardíacos humanos (frequencímetros) são utilizados em estudos com animais para avaliar a VFC. O equipamento capta intervalos RR por meio de dois eletrodos adesivos. Um número crescente de pesquisadores opta pela utilização desses dispositivos, ao invés de eletrocardiógrafos (ECG) para estudos da frequência cardíaca (FC) como uma medida não invasiva de respostas fisiológicas, das quais a FC pode ser analisada e, dados úteis da VFC podem ser obtidos. O

sistema Polar® (figura 8) é vantajoso em relação ao ECG, pois incomoda menos o paciente e tem bom nível de concordância em humanos entre esses dois sistemas (ESSNER et al., 2015), contudo estudos comparando os dois sistemas, Holter e frequencímetro em cães, não foram encontrados na literatura até o presente momento.



Figura 8: A e B frequencímetro da marca Polar®, modelo V-800 (Arquivo pessoal).

A popularidade da análise da VFC levou ao aumento do número de ferramentas de softwares comerciais e não comerciais, como o Kubios® (Figura 9), que é uma ferramenta avançada para o estudo dos intervalos entre os batimentos cardíacos, calculando todos os parâmetros de VFC no domínio do tempo e da frequência. Devido à grande variedade de opções de análise, o software é adequado para pesquisadores e clínicos que trabalham na saúde humana ou animal (VANDERLEI et al., 2012; PENACHINI et al., 2016).

Trata-se de ferramenta de fácil utilização, projetada principalmente para a análise da VFC humana, mas também pode ser usada para pesquisas com animais, tendo em conta as diferenças necessárias nas definições de análise. Para utilizar o

Kubios©, é necessário instalar o programa em um computador; as versões disponíveis na internet são: Standard ou Premium. O software suporta vários formatos de dados de entrada, como dados de eletrocardiograma e dados de intervalos N-N, sendo que os resultados das análises podem ser salvos como arquivos de texto ou como um relatório em PDF (NISKANEN et al., 2004; TARVAINEN, 2014).

Os resultados das análises são divididos em domínio do tempo, domínio da frequência e análises não lineares, e cada seção é exibida ao pressionar o botão correspondente. Os resultados são atualizados automaticamente sempre que as amostras ou definições das análises são alteradas. As variáveis realizadas no domínio do tempo são: SDNN, RMSSD, pNN50%, VFC Triangular index e TINN; além destas são fornecidas também FC mínima, média e máxima e média dos intervalos RR.

Os resultados da VFC no domínio da frequência são mostrados nos dois métodos de estimativa (espectro FFT à esquerda e o espectro AR à direita). As bandas de frequências são fixas: na faixa de alta frequência (*High Frequency* -HF) a variação é de 0,15 a 0,4Hz; componente de baixa frequência (*Low Frequency* -LF), a variação é de 0,04 a 0,15Hz; e os componentes de muito baixa frequência (*Very Low Frequency* – VLF) a variação é de 0 a 0,04 Hz, mas podem ser alteradas conforme a necessidade (TARVAINEN et al, 2018).

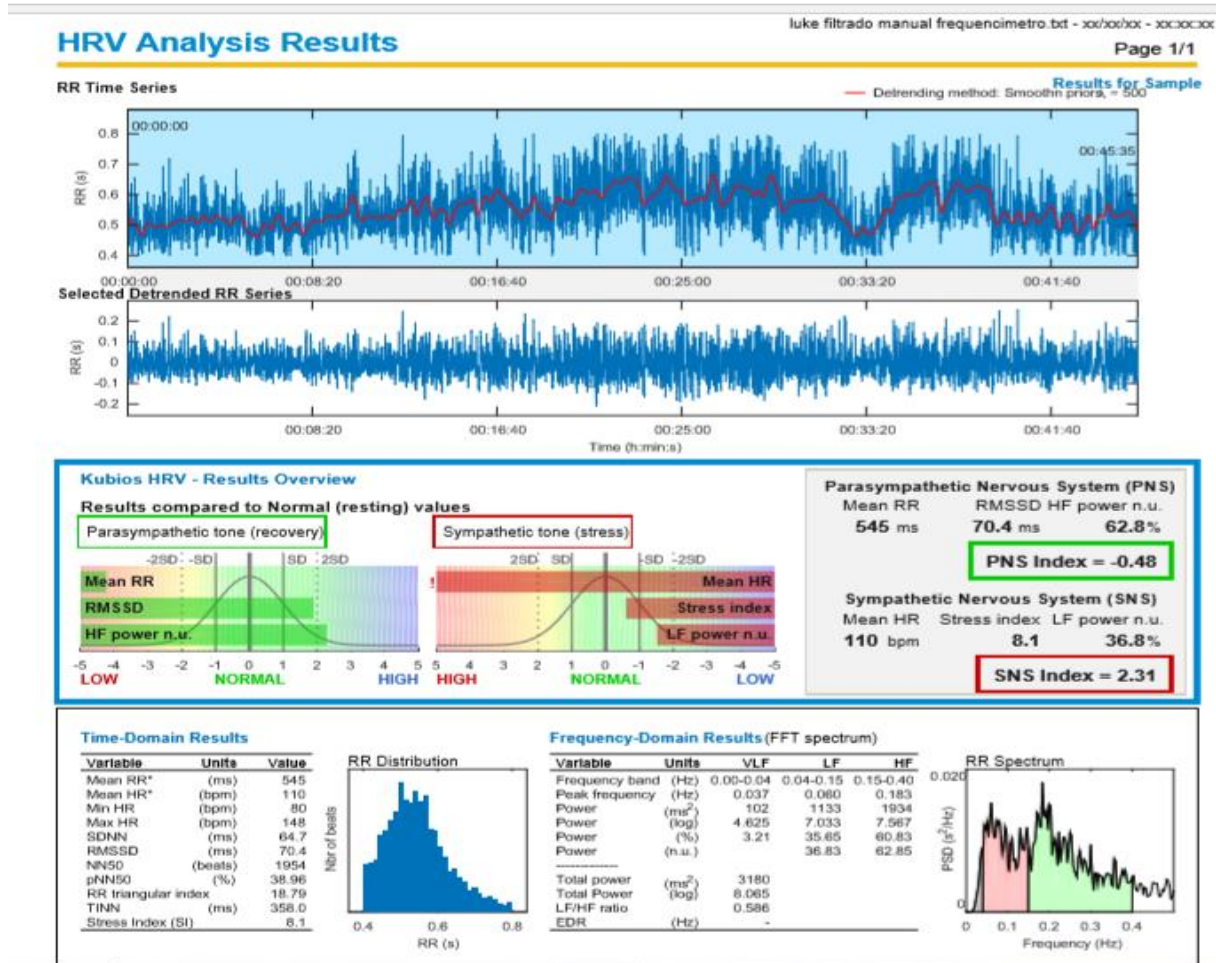


Figura 9: Relatório da análise da VFC realizada pelo software Kubios® (Arquivo pessoal).

2.3 VFC em cães

A investigação dos complexos rítmicos do coração ou da referida variabilidade da frequência cardíaca (VFC) iniciou-se nas décadas de 60 a 70, e expandiu-se rapidamente em épocas mais recentes (MCCRATY, 2015).

A VFC é um método eficaz, seguro e simples de análise da atividade autonômica, atualmente amplamente empregada na medicina. É uma ferramenta capaz de prever risco de mortalidade em seres humanos, com eficácia comprovada em diferentes afecções. Pesquisas demonstram forte correlação entre o SNA e mortalidade de origem cardiovascular. Em cães, sua utilização experimental é bem documentada em várias áreas (PASCON, 2009). Porém, pouco explorada na padronização de seus valores em cães saudáveis.

O quadro (2) abaixo exhibe alguns estudos com a VFC em cães, com diferentes métodos ao longo dos últimos anos.

Quadro 2: Estudos clínicos que avaliaram a VFC em cães

Autor e Ano	Método utilizado	Objetivo dos estudos	Período da análise da VFC	Índices usados domínio do tempo	Índices usados domínio da frequência
Pascon (2009)	Holter	VFC em cães com DDVM e obesidade	Curto prazo	NN médio SDNN SDANN SDNNi RMSSD pNN50%	----
Piccirilli et al. (2009)	ECG	Análise espectral de potência da VFC em cães normais e com insuficiência cardíaca congestiva.	Curto prazo	----	LF ms ² , n.u e power (0,041–0,15 Hz), HF ms ² , n.u e power (0,15–0,4 Hz), VLF ms ² e power (< 0,04 Hz) e LF/HF
Jonckheer-Sheehy et al. (2012)	Frequencímetro e ECG	Validação do frequencímetro em cães em estação.	Curto prazo	Intervalo N-N	----
Oliveira et al. (2012)	Holter	VFC em cães com DDVM com e sem ICC	Longo Prazo	NN médio SDNN SDANN SDNNi RMSSD pNN50%	----
Pirintr et al. (2012)	ECG	VFC na diabetes	Curto prazo	NN médio SDNN SDANN SDNNi pNN50%	LF ms ² (0,041–0,15 Hz), HF ms ² (0,15–0,5 Hz), VLF ms ² (< 0,04 Hz) e e LF/HF
Rasmussen et al. (2012)	Holter	VFC em cães com DDVM	Longo Prazo	NN médio RMSSD	LF ms ² (0,041–0,15 Hz), HF

				pNN50%	ms ² (0,15–0,4 Hz), VLF ms ² (< 0,04 Hz) e ULF ms ² (0,000–0,004 Hz) e LF/HF
Ampuero (2013)	Holter	Correlação da VFC em cães com DDVM	Longo Prazo	NN médio SDNN SDANN SDNNi RMSSD pNN50%	----
Essner et al. (2013)	Frequencímetro	Comparação dos intervalos R-R entre o ECG e frequencímetro em cães em estação e em atividades.	Curto Prazo	Intervalo R-R	----
Chompoosan et al. (2014)	Holter	Análise da VFC em cães com DDVM após tratamento com enalapril	Curto Prazo	NN médio SDNN SDANN SDNNi RMSSD pNN50%	LF ms ² e n.u (0,041–0,15 Hz), HF ms ² e n.u (0,15–0,5 Hz), VLF ms ² (< 0,04 Hz) e ULF ms ² (0,000–0,004 Hz) e LF/HF
Bogucki e Nowak (2015)	ECG	Valores de referência para os parâmetros da VFC em curto prazo	Curto prazo	NN médio SDNN SDANN SDNNi RMSSD pNN50%	LF ms ² (0,041–0,15 Hz), HF ms ² (0,15–0,4 Hz), VLF ms ² (< 0,04 Hz) e LF / HF
Essner et al. (2015)	Frequencímetro e ECG	Comparação dos intervalos R-R entre o ECG e o frequencímetro em cães saudáveis	Curto prazo	Intervalo R-R	----
Katayama et al. (2016)	ECG	Relação entre a VFC e o estado emocional	Curto prazo	SDNN RMSSD	----

Cruz-Aleixo et al. (2017)	Holter	Efeitos do peso, sexo, idade e temperamento na FC e na VFC	Longo prazo	NN médio SDNN SDANN SDNNi RMSSD pNN50%	----
Bogucki e Nowak. (2017)	ECG	Comparação dos parâmetros de VFC em curto prazo em cães com síndrome do Nó doente, DDVM e cães saudáveis	Curto prazo	NN médio SDNN SDANN SDNNi RMSSD pNN50%	LF ms ² (0,041–0,15 Hz), HF ms ² (0,15–0,4 Hz), VLF ms ² (< 0,04 Hz) e LF / HF
Pirintr et al. (2017)	Holter	Comparação da VFC em cães saudáveis e com DDVM assintomáticos e utilização do sildenafil e enalapril à longo prazo	Curto prazo	NN médio SDNN SDANN SDNNi RMSSD pNN50%	LF ms ² (0,041–0,15 Hz), HF ms ² (0,15–0,5 Hz) e LF / HF
Bruller et al. (2018)	ECG	Reflexo óculo-cardíaco na VFC	Curto Prazo	SDNN RMSSD VVTI	----
Varga et al. (2018)	ECG	VFC durante o sono e interação social	Curto Prazo	SDNN RMSSD pNN50%	----
Maccariello et al. (2018)	Frequencímetro	Efeitos da acupuntura na VFC	Curto Prazo	----	LF n.u (0,04–0,15 Hz) HF n.u (0,15–0,4 Hz). LF/HF
Beluque (2019)	Holter	VFC e qualidade de vida em cães com DDVM tratados com metoprolol	Longo Prazo	NN médio SDNN SDANN SDNNi RMSSD pNN50%	---

Carvalho (2019)	Holter	Marcadores eletrocardiográficos de arritmogênese aumentada m cães da raça Boxer	Longo Prazo	NN medio SDNN SDANN SDNNi RMSSD pNN50%	---
-----------------	--------	---	-------------	---	-----

2.4 Idade e VFC

A VFC é um marco biológico no processo de envelhecimento, ou seja, especificamente, a variabilidade diminui com a idade. Em seres humanos, foram descritas modificações funcionais e estruturais cardiovasculares em decorrência do aumento da idade, com reflexos sobre a função autonômica cardíaca, com possível diminuição da VFC (PASCHOAL et al., 2006; VOSS et al., 2013).

A idade tem grande influência sobre o balanço autonômico. Quanto maior a idade, menor a variabilidade da frequência cardíaca; ou seja, as pessoas idosas apresentam variabilidade bem menor que os adultos jovens. Porém, essa relação se inverte quando se vai dos adultos jovens em direção aos neonatos, tendo esses, variabilidade menor que os adultos jovens provavelmente em decorrência de um sistema nervoso autônomo ainda não completamente desenvolvido (SELIG et al., 2011).

Em humanos, Finley e Nugent (1995) relataram aumento da atividade simpática e parassimpática em indivíduos de um mês até seis anos de idade, seguido por decréscimo dessa atividade até 24 anos. Migliaro *et al* (2001), observaram diminuição da VFC com o avançar da idade, e Goto *et al* (1997) observaram que o componente HF aumenta entre três e seis anos de idade, e depois diminui até os 15 anos. Em relação ao índice LF nu, que indica a atividade simpática, foi descrito sua elevação por Vuksanovic e Gal (2005), em humanos, com o avançar da idade, (indivíduos entre oito e 61 anos). Os parâmetros VFC do domínio do tempo, especialmente RMSSD e p50NN, foram documentados em humanos e diminuíram com a idade (VOSS et al., 2013).

O estudo que avaliou a VFC em curto prazo em cães saudáveis em diferentes faixas etárias, observou aumento do SDNN, SDANN, diminuição do HF, rMSSD e p50NN relacionados à idade; entretanto, nenhuma dessas relações atingiu uma significância estatística, embora deva ser considerado um achado clinicamente relevante (BOGUCKI e NOWAK, 2015).

Atualmente, portanto, nota-se que os estudos relacionados ao comportamento da VFC em diferentes faixas etárias em cães saudáveis são escassos, contudo, não menos importantes. Pressupõem-se que o conhecimento pormenorizado sobre a homeostase autonômica cardíaca em diferentes faixas etárias, em indivíduos saudáveis, permita uma melhor compreensão desse complexo sistema, nas afecções clínicas.

3. OBJETIVOS

3.1. Gerais:

- Descrever o comportamento autonômico cardíaco, pela análise da VFC em cães saudáveis em diferentes faixas etárias, utilizando dois métodos de análise, Holter e frequencímetro cardíaco.

3.2. Específicos:

- Descrever a variabilidade da frequência cardíaca, no domínio do tempo e da frequência em curto prazo.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi conduzido segundo as normas de bem-estar animal, após aprovação da Comissão de Ética no uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária da UNESP – FMVZ – Botucatu (protocolo nº 204/2017) e após o consentimento livre esclarecido por escrito dos tutores. Foram utilizados 87 cães, 38 machos e 49 fêmeas, com peso corporal médio de $7,57 \pm 7,07$ kg e raças variadas separados em três grupos com relação à faixa etária. Os exames foram realizados todos no período diurno em cães separados por faixas etárias, e todos os animais submetidos a exame físico prévio (frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura retal), seguido de exame específico do sistema cardiovascular (coloração de mucosas, tempo de preenchimento capilar, auscultação dos focos cardíacos, avaliação do choque pré-cordial e grau de hidratação e pulso femoral). Em seguida, foi realizado o exame ecocardiográfico, e se os animais se enquadrassem nos requisitos desejados, eram selecionados e divididos em grupos de acordo com a faixa etária, descritas a seguir:

- **Grupo 1:** composto por 30 cães saudáveis até um ano de idade.
- **Grupo 2:** composto por 30 cães saudáveis entre um e sete anos de idade.
- **Grupo 3:** composto por 27 cães acima de oito anos de idade.

A análise pelo frequencímetro foi simultânea com o eletrocardiograma para visualização de possíveis arritmias, e caso houvesse, esses animais eram

excluídos do estudo. Foram posicionados em decúbito lateral direito e contidos fisicamente por 20 minutos. Após o término, colocou-se o Holter nos animais durante uma hora e meia, mantendo suas atividades normais; após esse período, o aparelho de Holter foi retirado.

4.1.1. Critérios de inclusão no estudo

Foram incluídos animais saudáveis ao exame físico e sem alterações ecocardiográficas e/ou eletrocardiográficas que causassem repercussão hemodinâmica.

4.1.2. Critérios de exclusão no estudo:

Foram excluídos deste estudo animais braquicefálicos e que apresentassem qualquer alteração cardíaca prévia, como alterações congênitas ou valvopatias degenerativas adquiridas em estágio B2 (Consenso ACVIM – 2009) em diante, ou outra condição possivelmente lesiva para o coração, que dificultasse diferenciar a gênese das alterações observadas, caso houvesse. Também foram excluídos os animais que apresentassem alguma arritmia no eletrocardiograma convencional e Holter.

4.2. Avaliação ecodopplercardiográfica

Os modos bidimensional, modo – M e Doppler (pulsado, contínuo e de fluxo em cores) foram realizados com transdutor bifrequencial de 5,0 – 7,5 MHz, sendo os dados armazenados na memória do aparelho de ecodopplercardiografia (GE, modelo Vivid E, São Paulo, Brasil). Os cães foram posicionados em decúbito lateral direito e contidos fisicamente, sem uso de sedação. As imagens ecocardiográficas foram obtidas nas janelas paraesternal esquerda no eixo longo e apical e paraesternal direita no eixo curto; Foram avaliadas no exame ecocardiográfico todas as valvas atrioventriculares e semilunares, diâmetros da aorta e do átrio esquerdo (relação átrio esquerdo/aorta), espessura da parede livre do ventrículo esquerdo e do septo interventricular, diâmetro diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo, frações de encurtamento e ejeção, fluxos sanguíneos no coração e grandes vasos (velocidade e turbulência), relação E/A mitral e presença ou ausência de insuficiência valvar decorrente de

regurgitações. As medidas foram avaliadas de acordo com o sugerido por Boon (2011).

4.3. Avaliação eletrocardiográfica convencional

Foi realizado o exame eletrocardiograma digital (InCardio modelo ICV2, Florianópolis, Brasil) de 12 canais, durante 20 minutos. Os animais foram mantidos em decúbito lateral direito em superfície isolante elétrica, com membros estendidos e formando um ângulo de 90° com o corpo. Segundo padronização de Tilley (1992), as gravações foram feitas nas derivações bipolares I, II e III e as unipolares aumentadas aVR, aVF e aVL no plano frontal. Foram realizadas as seguintes análises em D2, calibrado para 1 milivolt igual a 1 cm e velocidade de captação de 25 mm/s: ritmo, frequência cardíaca, determinação do eixo elétrico cardíaco médio da onda P e do complexo QRS, amplitudes das ondas P, Q, R, S, T e segmento ST (infra ou supradesnível em relação à linha de base) em mV e a duração da onda P, intervalo PR, complexo QRS e intervalo QT expressos em milissegundos (ms). Os valores obtidos foram comparados com os descritos para a espécie (TILLEY, 1992; WOLF; CAMACHO; SOUZA, 2000; FILIPPI, 2011).

4.4. Monitoração eletrocardiográfica ambulatorial (Holter)

O Holter foi realizado pelo aparelho digital humano Cardiolight® (Cardios, SP, Brasil), em três canais (C1, C2 e C3) durante 90 minutos. As informações colhidas foram analisadas em computador com software específico do aparelho instalado (Software CardioSmart 550, Cardios, SP, Brasil), onde as imagens foram visualizadas e pré-interpretadas pelo programa. Como o aparelho foi designado para utilização em humanos, os eventos foram checados individualmente para maior exatidão nos resultados.

Após tricotomia ampla do tórax, na região esternal para fixar o aparelho no animal, foi realizada antissepsia do local com álcool 70° e dois eletrodos foram colados no 3° espaço intercostal na região esternal (o de cor verde no lado direito e o de cor branca do lado esquerdo), enquanto outros dois no 5° espaço intercostal (de cor vermelha do lado direito e o de cor preta do lado esquerdo). Os fios foram conectados ao aparelho e fixados junto ao corpo do animal com o

auxílio de esparadrapos e bandagem. Durante o período de monitorização, o proprietário foi orientado a manter o animal em suas atividades cotidianas (Figura 10). Após o aparelho foi retirado e o exame decodificado e analisado pelo software Cardiosmart Institucional 550® (Cardios, SP, Brasil) e as análises no domínio de tempo e frequência obtidas.



Figura 10: Paciente em atividades cotidianas para captação dos intervalos N-N para seguinte análise da VFC pelo Holter (Arquivo pessoal).

4.5. Frequencímetro

A aferição do intervalo N-N foi realizada também pelo frequencímetro da marca Polar® (modelo V-800, Polar – Finlândia), o qual era constituído por uma cinta elástica com duas áreas de maior sensibilidade elétrica e um pequeno dispositivo central responsável pela real captação dos batimentos cardíacos. Os dados capturados foram transmitidos por radiofrequência para o relógio de pulso Polar® (modelo V-800, Polar – Finlândia) e subseqüentemente transferidos para o computador via USB; como o aparelho destina-se para uso em humanos adultos, realizou-se uma pequena modificação no dispositivo, como proposto por Selig et al. (2011) que realizou essa adaptação em neonatos. Assim, o

frequencímetro foi conectado em dois eletrodos pediátricos adesivos, dispensando assim a cinta elástica. Foi realizada tricotomia para melhor contato dos eletrodos e menor interferência. Após, os eletrodos foram colocados um de cada lado na região esternal na direção do quarto espaço intercostal.

Os aparelhos só foram desligados ao final de período de 20 minutos. O frequencímetro utilizado registrou os intervalos N-N ao longo de 20 minutos, enquanto os animais foram mantidos em decúbito lateral direito. O exame foi realizado em concomitância ao eletrocardiograma (figura 11). Os intervalos N-N foram transferidos para um computador, visualizados pelo software Polar FlowSync® (modelo V-800, Polar – Finlândia) e corrigidos manualmente; após correção, os intervalos N-N foram transferidos para o Software Kubios® (Biomedical Signal Analysis Group, Departamento de Física Aplicada da Universidade de Kuopio, Finlândia), onde foi utilizado o filtro *smooyhn priors* para posterior análise.

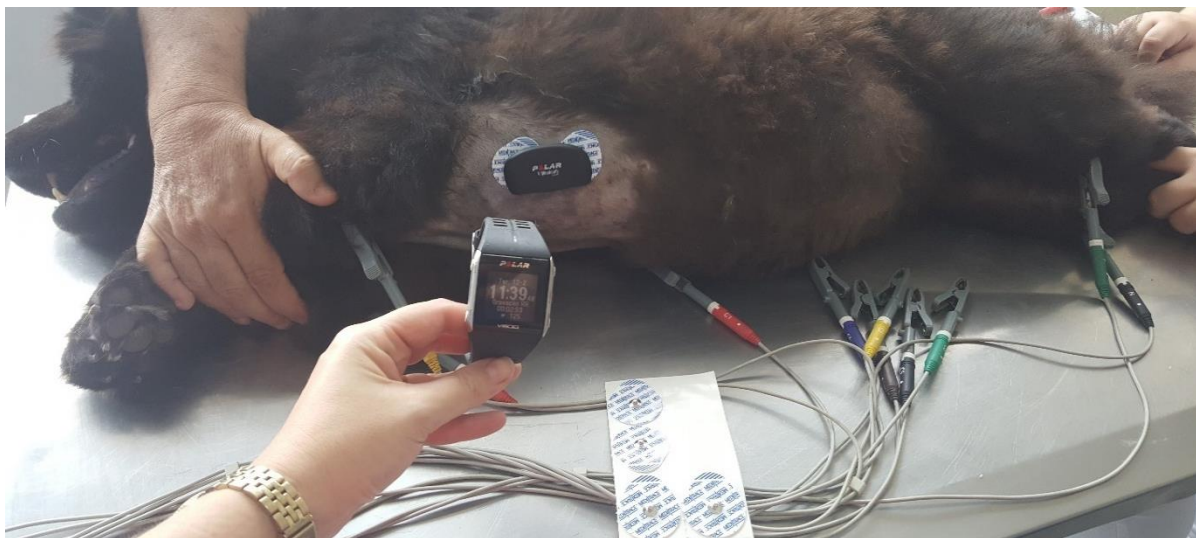


Figura 11: Paciente em decúbito para captação dos intervalos N-N para posterior análise da VFC pelo frequencímetro (Arquivo pessoal).

4.6. Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)

Após a obtenção dos dados com o Holter e o , o relatório foi confeccionado com a frequência cardíaca média, o intervalo N-N médio durante o período de

gravação, assim como os dados de VFC. A variabilidade da frequência cardíaca foi calculada no domínio do tempo e da frequência. No domínio de tempo foram realizadas pelos seguintes índices: SDNN (desvio-padrão de todos os intervalos RR normais do exame, expresso em milissegundos), pNN50 (porcentagem de diferenças maiores que 50 ms entre intervalos RR normais adjacentes), rMSSD (raiz quadrada da média da soma da diferença de quadrados de intervalos RR normais adjacentes do exame todo, expresso em milissegundos) e SDNN (desvio-padrão de todos os intervalos RR normais do exame registrados expresso em milissegundos).

No domínio da frequência, a análise espectral foi realizada por meio do algoritmo *Fast Fourier Transform* (FFT) e foram analisados os seguintes índices: o componente de alta frequência (*High Frequency* -HF) com variação de 0,15 a 0,4Hz; componente de baixa frequência (*Low Frequency* -LF), com variação entre 0,04 e 0,15Hz; componentes de muito baixa frequência (*Very Low Frequency* -VLF), como utilizado por Jonckheer-Sheehy, Vinke e Ortolani (2012) e Bogucki e Noszczyk-Nowak (2015). No presente estudo os componentes foram expressos em unidades normalizadas (nu).

4.7. Análise estatística

Os dados obtidos foram analisados posteriormente por testes estatísticos. A comparação das variáveis (medianas) entre as faixas etárias foi realizado pelo teste de Kruskal-Wallis, (para dados não paramétricos), pois as suposições de normalidade (teste Shapiro-Wilks) não foram atendidas. Para os casos nos quais houve diferença estatística significativa, foram realizadas comparações múltiplas entre faixas etárias. Em todas as análises estatísticas considerou-se valor-p < 0,05 como estatisticamente significativo.

CAPÍTULO II

TRABALHO CIENTÍFICO

Normas da Revista Physiological Measurement

<https://publishingsupport.iopscience.iop.org/questions/structure-and-format-of-your-journal-article/>

ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM CURTO PRAZO EM CÃES SAUDÁVEIS EM DIFERENTES FAIXAS ETÁRIAS

Luciene M. Martinello¹ MS, Amanda S. C. Aleixo² MS, Felipe G. Romão³, MS, Mayra C.F. Lima⁴ MS, Miriam H. Tsunemi⁵ PhD, Simone B. Chiacchio⁶ PhD, Maria Lucia G. Lourenço⁷, PhD*

¹São Paulo State University (Unesp), School of Veterinary Medicine and Animal Science, Botucatu, São Paulo, Brazil; email: Lucienemartinello@hotmail.com

²São Paulo State University (Unesp), School of Veterinary Medicine and Animal Science, Botucatu, São Paulo, Brazil; email: amanda.cruz21@hotmail.com

³São Paulo State University (Unesp), School of Veterinary Medicine and Animal Science, Botucatu, São Paulo, Brazil; email: fgazza_vet@hotmail.com

⁴São Paulo State University (Unesp), School of Veterinary Medicine and Animal Science, Botucatu, São Paulo, Brazil; email: mayracfl@hotmail.com

⁵São Paulo State University (Unesp), Institute of Biosciences, Botucatu, São Paulo, Brazil; email: m.tsunemi@unesp.br

⁶São Paulo State University (Unesp), School of Veterinary Medicine and Animal Science, Botucatu, São Paulo, Brazil; email: sb.chiacchio@unesp.br

⁷São Paulo State University (Unesp), School of Veterinary Medicine and Animal Science, Botucatu, São Paulo, Brazil; email: *Corresponding author: maria-lucia.lourenco@unesp.br

RESUMO

A modulação da frequência cardíaca pelo sistema nervoso autônomo traduz-se na variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Para avaliação dessa análise, são medidos os intervalos entre dois complexos QRS. Geralmente alta VFC é esperada em um indivíduo saudável, e quando está baixa é indicativa de mau funcionamento do organismo; porém, estudos realizados em humanos hígidos mostram que a VFC sofre redução com o avançar da idade e mostram também que há imaturidade autonômica em neonatos, alterando esses índices. Esta análise apresenta perspectivas interessantes em cães, entretanto, antes mesmo que possa ser utilizada, é pertinente que se estabeleça uma compreensão sobre o comportamento fisiológico da modulação autonômica cardíaca. O objetivo desse estudo foi descrever o padrão característico do comportamento autonômico cardíaco em cães saudáveis em diferentes faixas etárias, através da VFC obtida em curto prazo. Foram utilizados 87 cães saudáveis. Foi analisada a VFC no domínio do tempo e no domínio da frequência, utilizando o Holter e o frequencímetro. Observou-se que em cães entre um e sete anos de idade, apresentam maior VFC em comparação aos outros grupos. Cães idosos (> 8 anos) exibiram tendência natural a diminuição dos marcadores parassimpáticos cardíacos da VFC, enquanto cães filhotes (< 1 ano) apresentaram um maior predomínio simpático e conseqüentemente, menor VFC em comparação aos outros grupos. Conclui-se que o balanço dos sistemas simpático e parassimpático sofre influência da idade em cães, alterando os valores da VFC em curto prazo. Cães idosos e filhotes apresentam menor valores dos índices de VFC, podendo ser confundidos com animais doentes; todavia, essas alterações são fisiológicas, portanto, é de extrema importância

conhecer os padrões de VFC em diferentes idades, para futuras análises em afecções clínicas. Estas análises podem ser realizadas pelo holter e frequencímetro cardíaco embora, mesmo apresentando limitações para cães, ambos os métodos propiciam a VFC em curto prazo.

Palavras-chave: cardiologia; sistema nervoso autônomo; frequencímetro; Holter.

INTRODUÇÃO

Devido à influência do sistema nervoso autônomo sobre o nodo sinusal, ocorrem oscilações entre os batimentos cardíacos (intervalos R-R ou N-N), o que é chamado de variabilidade da frequência cardíaca (Bobkowski et al 2017, Van der Berg et al 2018). Estas alterações são esperadas e indicam que o coração está respondendo a estímulos fisiológicos. A análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma técnica simples e não invasiva capaz de avaliar a modulação autonômica da frequência cardíaca (FC) (Vanderlei et al 2009, Blake et al 2018). Mudanças nos padrões da VFC são preditores sensíveis e precoces de comprometimentos orgânicos. A baixa VFC é frequentemente um indicador de adaptação anormal e insuficiente do sistema nervoso autônomo (SNA), o que indica mau funcionamento fisiológico do indivíduo; já a alta VFC é sinal de boa adaptação, caracterizando um indivíduo saudável com mecanismos autonômicos eficientes; no entanto, existem algumas afecções clínicas que elevam muito a VFC, como por exemplo arritmias cardíacas, não sendo contudo fisiológico (Abreu, 2012, Bogucki e Nowak 2017).

A análise da VFC em 24 horas é altamente desafiadora, pois é demorada, onerosa , retarda o diagnóstico e pode ser prejudicada pela ocorrência de alto

número de artefatos, batimentos ectópicos e influências de atividade física, deixando os resultados mais difíceis de serem interpretados.

Vários estudos avaliaram a VFC em curto prazo em cães (Piccirillo et al 2009, Katayama et al 2016, Bogucki e Nowak 2017, Maccariello et al 2018), e obtiveram resultados satisfatórios na avaliação do comportamento autonômico cardíaco de cães saudáveis e doentes. Chompoosan et al (2014) avaliou a VFC e curto prazo em cães com doença degenerativa da valva mitral (DDVM) com e sem remodelamento cardíaco, observando maior VFC após a administração de enalapril. Outro estudo realizado por Pirintr et al (2017) também avaliou cães DDVM sob as mesmas condições de remodelamento, em cães sob terapia com sildenafil, encontrando maior VFC. Agentes terapêuticos utilizados na cardiologia veterinária, incluindo medicamentos para a DDVM, podem alterar o tônus simpático, o que também reflete em mudanças dos parâmetros de VFC. Isso implica no fato de que a VFC torne-se em breve um importante parâmetro para monitorização terapêutica na cardiologia veterinária (Bogucki e Noszczyk-Nowak 2017).

A análise da VFC desempenha um papel importante na cardiologia em humanos, pelo qual é utilizada tanto para avaliar a gravidade de insuficiência cardíaca, como para estabelecer prognóstico em pacientes com esta condição. Animais com DDVM apresentam mudanças nos parâmetros de VFC, que podem facilitar o diagnóstico e melhorar a precisão de prognóstico (Bogucki e Noszczyk-Nowak 2017). Todas essas são razões pelas quais o interesse pela VFC vem crescendo atualmente em estudos clínicos na Medicina Veterinária.

Os parâmetros da VFC podem ser obtidos por eletrocardiograma, Holter e por frequencímetros cardíacos. O monitor Holter consiste em um pequeno

gravador colocado no paciente geralmente durante 24 horas. Este exame é um método não-invasivo e sensível para avaliar arritmias, distúrbios de condução e pode também ser utilizado para a determinação da variabilidade de frequência cardíaca (Ware 2006, Essner et al 2013).

Monitores cardíacos humanos (frequencímetros) são utilizados em estudos com animais para avaliar a VFC e já foram validados para esse fim em vacas, porcos, cavalos e cães (Manchant-Forde et al 2004, Jonckheer-Sheely 2012, Essner et al 2013, Paula et al 2019). Um número crescente de pesquisadores opta pela utilização desses dispositivos em seres humanos, ao invés de eletrocardiógrafos (ECG) para estudos da frequência cardíaca (FC), como uma medida não invasiva de respostas fisiológicas, das quais a FC pode ser analisada e dados úteis da VFC podem ser obtidos. O sistema Polar® é vantajoso em relação ao ECG, pois incomoda menos os animais e tem bom nível de concordância em humanos entre esses dois sistemas (Essner et al 2013, Essner et al 2015, Barbosa et al 2016).

A VFC sofre redução com o avançar da idade em humanos hígidos, o que mostra perda de eficiência dos ajustes autonômicos com o passar dos anos (Paschoal et al 2006). Menor resposta cardiovascular aos estímulos simpáticos e parassimpáticos, além de diminuição do tônus adrenérgico são observadas no sistema nervoso autônomo com o avanço da idade (Fechine e Trompieri 2012). Outro estudo realizado demonstrou que a imaturidade autonômica em neonatos, altera os índices de VFC (SELIG et al, 2013).

Muitos estudos sobre a VFC foram publicados em Medicina Veterinária (Piccirillo et al 2009, Rasmussen et al 2012, Chompoosan et al 2014, Bogucki e

Nowak 2017, Maccariello et al 2018); porém, alguns tópicos ainda não foram extensivamente explorados.

A análise da VFC apresenta perspectivas interessantes tanto como índice prognóstico como também marcador arritmogênico em diversas afecções cardíacas em cães; contudo, antes mesmo que possa ser utilizada com essas finalidades, é pertinente que se estabeleça compreensão sobre o comportamento fisiológico da modulação autonômica cardíaca em diferentes faixas etárias para futuras análises em diferentes afecções. Portanto, objetivo do presente estudo foi descrever padrões característicos de comportamento autonômico cardíaco em cães saudáveis em diferentes faixas etárias em curto prazo, utilizando para tanto dois métodos para obtenção da VFC, sendo eles o Holter e frequencímetro cardíaco.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi conduzido segundo as normas de bem-estar animal, após aprovação da Comissão de Ética no uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária da UNESP – FMVZ – Botucatu (protocolo nº 204/2017) e após o consentimento livre esclarecido por escrito dos tutores. Foram utilizados 87 cães, 38 machos e 49 fêmeas, com peso corporal médio de $7,57 \pm 7,07$ kg e raças variadas separados em três grupos com relação à faixa etária, conforme segue:

- **Grupo 1:** composto por 30 cães saudáveis até um ano de idade.
- **Grupo 2:** composto por 30 cães saudáveis entre um e sete anos de idade.
- **Grupo 3:** composto por 27 cães acima de oito anos de idade.

Os cães do estudo foram previamente examinados e foram excluídos do estudo se possuísem alterações ecocardiográficas e/ou eletrocardiográficas

que causassem repercussão hemodinâmica. Foram excluídos deste estudo animais braquicefálicos e que apresentassem qualquer alteração cardíaca prévia, como alterações congênitas ou valvopatias degenerativas adquiridas, com remodelamento cardíaco ou outra condição possivelmente lesiva para o coração, que dificultasse diferenciar a gênese das alterações observadas, caso houvessem. Também foram excluídos os animais que apresentassem arritmias ou distúrbios de condução no eletrocardiograma convencional e Holter.

Os exames foram realizados todos no período diurno, e todos os animais foram submetidos a exame físico prévio (frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura retal), seguido de exame específico do sistema cardiovascular (coloração de mucosas, tempo de preenchimento capilar, auscultação dos sons cardíacos, avaliação do choque pré-cordial e grau de hidratação e pulso femoral. Em seguida, foi realizado o exame ecocardiográfico, e se os animais se enquadrassem nos requisitos desejados, eram selecionados e divididos em grupos de acordo com a faixa etária, descritos anteriormente.

A análise pelo frequencímetro foi realizada simultaneamente com o eletrocardiograma para visualização de possíveis arritmias e/ou distúrbios de condução, e caso houvessem, esses animais eram excluídos do estudo. Os cães foram posicionados em decúbito lateral direito e contidos fisicamente por 20 minutos. Após o término, colocou-se o Holter nos animais durante 90 minutos, mantendo suas atividades normais; após esse período, o aparelho de Holter foi retirado.

O Holter foi realizado pelo aparelho digital humano Cardiolight^a, que realizou registros em três canais (C1, C2 e C3) durante 90 minutos e armazenou as informações em um cartão do tipo "SD". As informações colhidas foram

analisadas em um computador com software específico do aparelho instalado (Software CardioSmart 550^b), onde as imagens foram visualizadas e pré-interpretadas pelo programa. Como o aparelho foi designado para utilização em humanos, os eventos foram checados individualmente para maior exatidão nos resultados.

Após tricotomia ampla do tórax, na região esternal para fixar o aparelho no animal, foi realizada antissepsia do local com álcool 70° e dois eletrodos foram colados no 3° espaço intercostal na região esternal (o de cor verde no lado direito e o de cor branca do lado esquerdo), enquanto outros dois no 5° espaço intercostal (de cor vermelha do lado direito e o de cor preta do lado esquerdo). Os fios foram ligados no aparelho e fixado junto ao corpo do animal com o auxílio de esparadrapos e bandagem.

Durante o período de monitorização, os tutores foram orientados a manter o animal em suas atividades cotidianas. Após o aparelho foi retirado e o exame decodificado e analisado pelo software Cardiosmart Institucional 550[®] (Cardios, SP, Brasil) e as análises no domínio de tempo e frequência obtidas.

A aferição do intervalo N-N foi realizada também pelo frequencímetro da marca Polar^c, constituído por uma cinta elástica com duas áreas de maior sensibilidade elétrica e um pequeno dispositivo central responsável pela real captação dos batimentos cardíacos. Os dados capturados foram transmitidos por radiofrequência para o relógio de pulso Polar^c e subsequentemente transferidos para o computador por USB; como o aparelho destina-se para uso em humanos adultos, realizou-se uma pequena adaptação no dispositivo, como proposto por Selig et al (2011) em neonatos humanos. Assim, o aparelho foi conectado em

^a - Cardiolight[®] (Cardios, SP, Brasil)

^b - CardioSmart[®] (Cardios, SP, Brasil)

^c - Modelo V-800, Polar – Finlândia

dois eletrodos pediátricos adesivos, dispensando assim a cinta elástica (figura 1). Foi realizada tricotomia para melhor contato dos eletrodos e menos interferência. Após, os eletrodos foram colocados um de cada lado na região esternal na direção do quarto espaço intercostal.

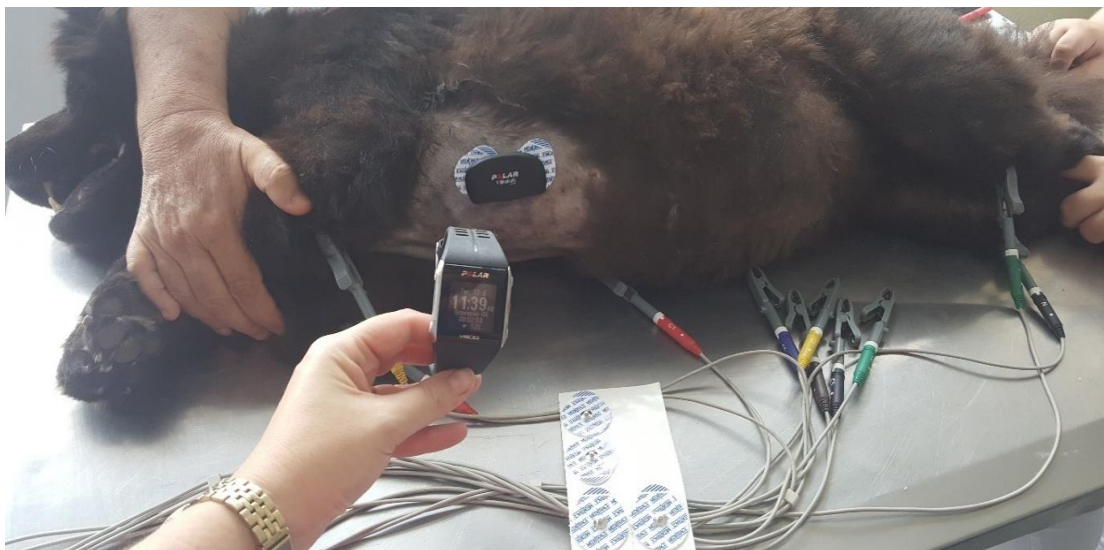


Figura 1: Paciente em decúbito para captação dos intervalos N-N para posterior análise da VFC pelo frequencímetro. (ARQUIVO PESSOAL).

Os intervalos N-N foram transferidos para um computador, visualizados pelo software Polar FlowSync (modelo V-800, Polar – Finlândia) e corrigidos manualmente; após correção, os intervalos N-N foram transferidos para o Software Kubios® (Biomedical Signal Analysis Group, Departamento de Física Aplicada da Universidade de Kuopio, Finlândia), onde foi utilizado o filtro *smooyhn priors* para posterior análise.

Após a análise dos dados com o Holter e o frequencímetro o relatório foi confeccionado com a frequência cardíaca média, o intervalo N-N médio durante o período de gravação, assim como os dados de VFC.

- a - Cardiolight® (Cardios, SP, Brasil)
- b - CardioSmart® (Cardios, SP, Brasil)
- c - Modelo V-800, Polar – Finlândia

A variabilidade da frequência cardíaca foi calculada no domínio do tempo e domínio da frequência. No domínio de tempo foram registrados os seguintes índices: SDNN (desvio-padrão de todos os intervalos N-N normais do exame, expresso em milissegundos), pNN50 (porcentagem de diferenças maiores que 50 ms entre intervalos RR normais adjacentes), rMSSD (raiz quadrada da média da soma da diferença de quadrados de intervalos RR normais adjacentes do exame todo, expresso em milissegundos) e SDNN (desvio-padrão de todos os intervalos RR normais do exame registrados expresso em milissegundos).

No domínio da frequência, a análise espectral foi realizada por meio do algoritmo *Fast Fourier Transform* (FFT) e foram analisados os seguintes índices: o componente de alta frequência (*High Frequency* -HF) com variação de 0,15 a 0,4Hz; componente de baixa frequência (*Low Frequency* -LF), com variação entre 0,04 e 0,15Hz; componentes de muito baixa frequência (*Very Low Frequency* - VLF), como utilizado por outros autores (Jonckheer-Sheehy et al 2012, Boguckie e Nowak 2015). No presente estudo os componentes foram expressos em unidades normalizadas (nu).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram analisados posteriormente por testes estatísticos. A comparação das variáveis (medianas) entre as faixas etárias foi realizado pelo teste de Kruskal-Wallis, (para dados não paramétricos), pois as suposições de normalidade (teste Shapiro-Wilks) não foram atendidas. Para os casos nos quais houve diferença estatística significativa, foram realizadas comparações múltiplas entre faixas etárias⁰. Em todas as análises estatísticas considerou-se valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Todos os grupos foram formados randomicamente por cães, sem peso, raça e sexo previamente definidos, os quais foram divididos apenas por faixa etária. No total foram avaliados 91 animais, porém quatro animais tiveram que ser excluídos do estudo, pois não permitiram contenção.

Foi observada diferença significativa entre o grupo 1 em relação aos outros dois grupos ($p = < 0,05$), na FC no intervalo RR e em todas as variáveis estudadas no domínio do tempo em ambos os métodos. No grupo 1 (filhotes), foi observada maior FC média, e conseqüentemente menor intervalo RR (Figura2)

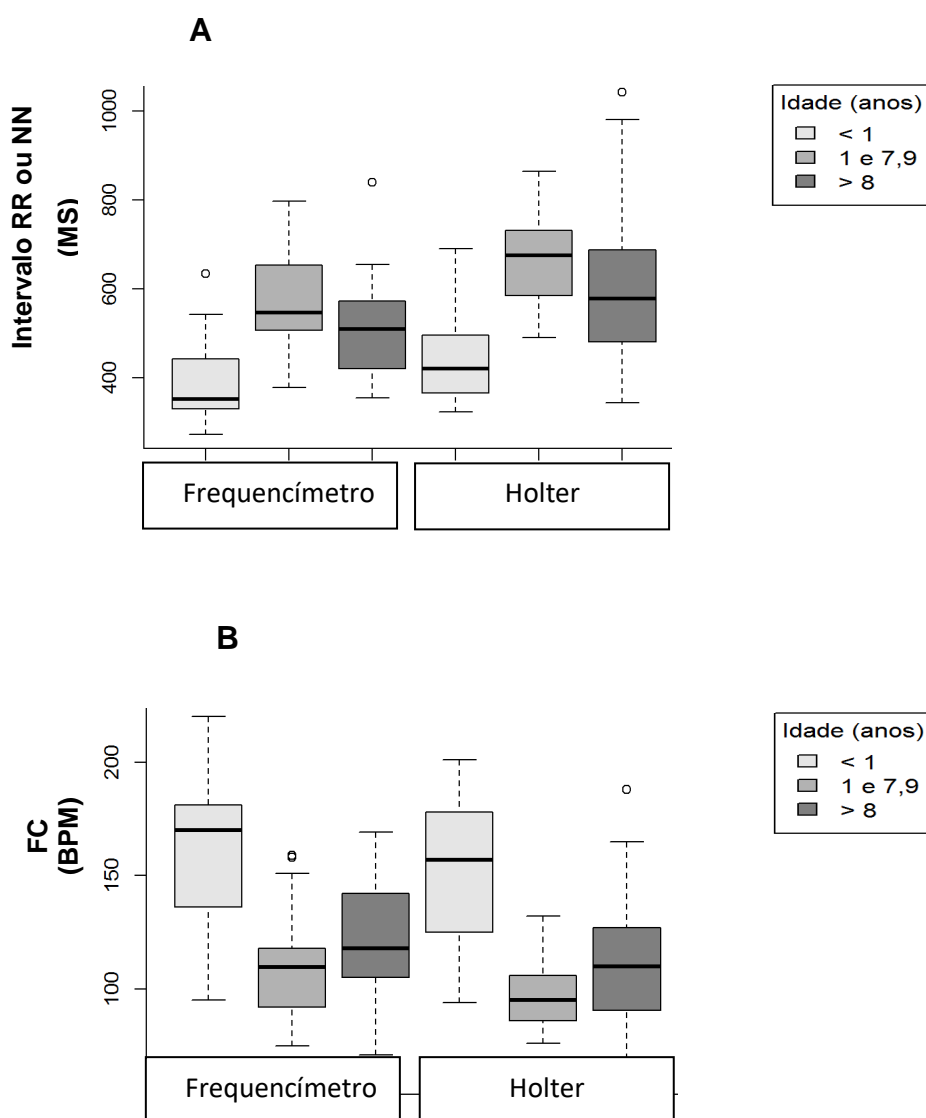
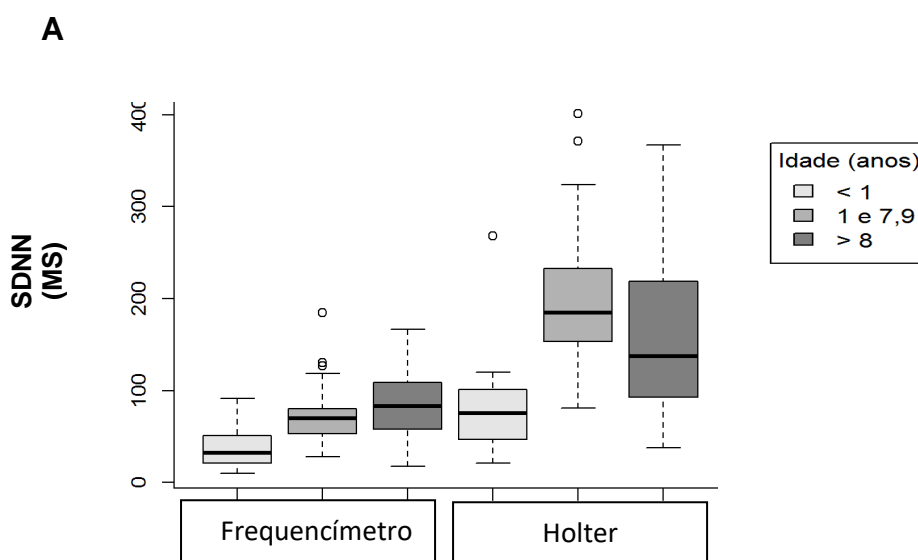


Figura 2: A – Intervalo RR ou NN obtidos pelo método Holter e frequencímetro entre as diferentes faixas etárias; B- Frequência cardíaca média obtida pelos métodos Holter e frequencímetro entre as diferentes faixas etárias

O SDNN possui maior eloquência quando a colheita de dados é realizada em um período mais longo, geralmente em 24 horas, mas, mesmo assim, na VFC no grupo 1 mostrou-se estatisticamente inferior ($p = < 0,05$), em comparação aos grupos 2 e 3. Já o RMSSD e PNN50%, que expressam melhor essas flutuações em período mais curto, demonstraram médias e medianas, também estatisticamente ($p = < 0,05$) inferiores no grupo 1.

Os valores das medianas e das médias nas variáveis SDNN e RMSSD não apresentaram diferença estatística entre os grupos 2 e 3 em ambos os métodos; apenas a variável PNN50% no método Holter foi significativa ($p = < 0,05$). No método frequencímetro, observam-se valores maiores dessas variáveis, exceto do PNN50% no grupo 3 em comparação ao grupo 2. Já no método Holter esses parâmetros apresentaram valores menores no grupo 3 em comparação ao grupo 2 (figura 3).



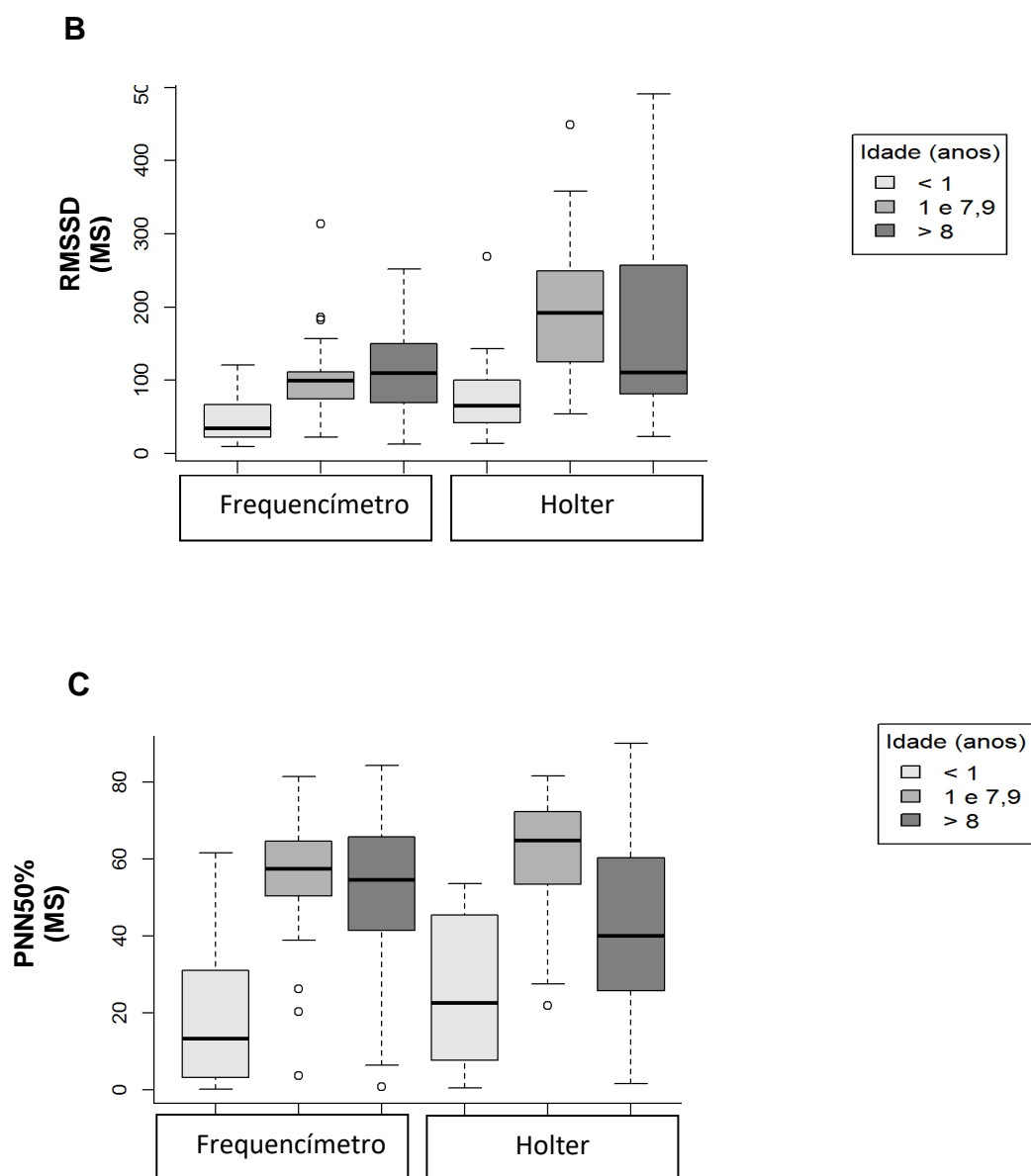
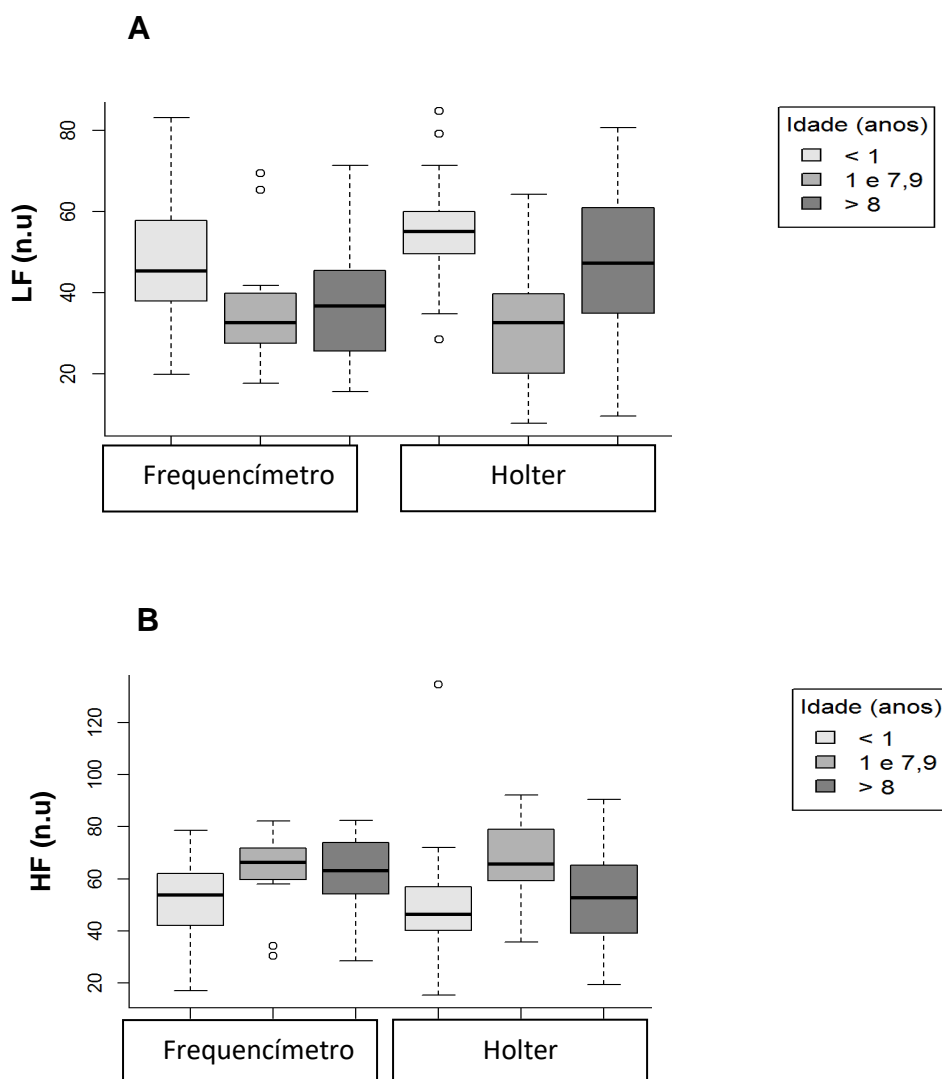


Figura 3: A – SDNN obtido pelos métodos Holter e frequencímetro em diferentes faixas etárias; B- RMSSD, obtido pelos métodos Holter e frequencímetro em diferentes faixas etárias C- PNN50% obtido pelos métodos Holter e frequencímetro em diferentes faixas etárias.

Com relação aos índices de VFC no domínio da frequência em unidades normalizadas (nu), não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos 2 e 3, pelo método frequencímetro; porém, no método Holter foi observada

diferença significativa ($p = < 0,05$) nesses parâmetros, com maiores valores de LF, menores valores de HF e relação LF/HF superior no grupo 3 em comparação ao grupo 2. Na comparação entre o grupo 1 e o grupo 3, foi visualizada diferença estatística ($p = < 0,05$) no método frequencímetro nesses índices, porém no método Holter não houve diferença estatística.

Em todos os grupos, a HF foi superior a LF exceto o grupo 1 (filhotes), que apresentou LF maior que HF, e esse resultado só foi encontrado na VFC obtida pelo Holter. No mesmo grupo, foram observados valores maiores de LF, menores de HF e relação LF/HF maior em comparação aos demais grupos. (Figura 4).



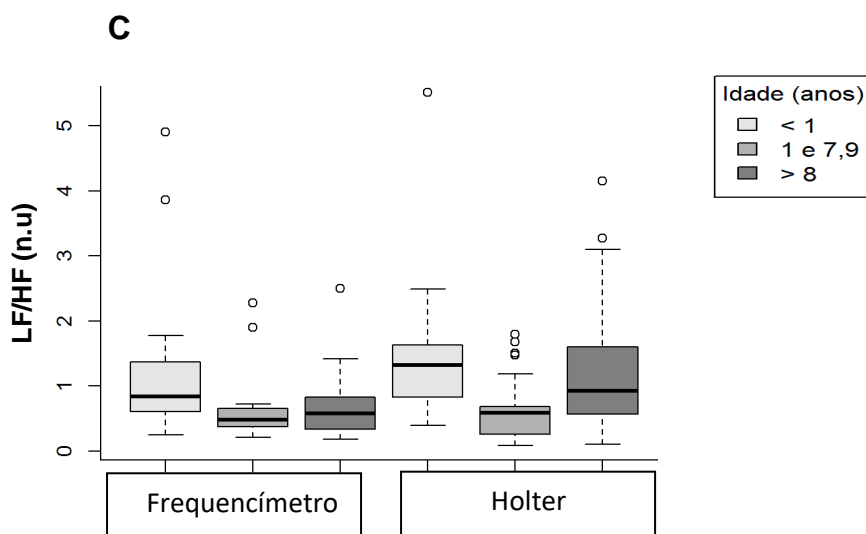


Figura 4: A - Componente de baixa frequência LF obtido pelos métodos Holter e frequencímetro entre diferentes faixas etárias B- Componente de alta frequência HF obtido pelos métodos Holter e frequencímetro entre diferentes faixas etárias C- Relação baixa frequência e alta frequência (LF/HF) obtida pelos métodos Holter e frequencímetro entre diferentes faixas etárias.

Os resultados das análises da VFC e a comparação entres os grupos no domínio do tempo e no domínio da frequência em unidades normalizadas (nu), realizadas com o frequencímetro estão apresentados na tabela 1, enquanto os resultados obtidos pelo Holter estão apresentados na tabela 2. Os valores de referência propostos para os parâmetros analisados foram expressos como médias \pm intervalos de confiança de 95% (zEP), e os desvios-padrões e medianas de cada variável também estão apresentados nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1: Parâmetros da VFC obtidos pelo frequencímetro e analisados pelo software Kubios® em cães saudáveis estratificada de acordo com a idade.

	Grupo 1: < 1 ano (n=30)	Grupo 2: 1,1 – 7,9 anos (n=30)	Grupo 3: > 8 anos (n=27)
	Média ± zEP (DP) mediana	Média ± zEP (DP) mediana	Média ± zEP (DP) mediana
FC (bpm)	164,30 ± 11,67(32,61) 170,00 ^a	109,00 ± 8,07 (22,55) 109,50 ^b	123,48 ± 9,95 (26,37) 118,00 ^b
NN médio	381,93 ± 31,41(87,78) 353,00 ^a	572,30±39,73(111,03)547,50 ^b	508,44±42,69(113,17)510,00 ^b
SDNN (ms)	37,80 ± 7,96 (22,24) 32,10 ^a	73,47 ± 11,53 (32,30) 69,40 ^b	85,66 ± 15,81 (41,92) 83,00 ^b
RMSSD (ms)	45,99 ± 11,23 (31,39) 34,00 ^a	103,30 ± 19,23 (53,73) 99,50 ^b	115,05±25,27(66,99)109,50 ^b
PNN50%	18,84 ± 6,49 (18,13) 13,29 ^a	55,17 ± 6,01 (16,79) 57,41 ^b	50,40 ± 9,08 (24,06) 54,51 ^b
LF (nu)	47,04 ± 5,19 (14,49) 45,35 ^a	33,47 ± 4,33 (12,10) 32,63 ^b	37,85 ± 5,36 (14,20) 36,72 ^b
HF (nu)	52,56 ± 5,14 (14,37) 53,84 ^a	65,66 ± 4,27 (11,92) 66,35 ^b	61,67 ± 5,25 (13,92) 63,13 ^b
LH/HF	1,12 ± 0,35 (0,98) 0,84 ^a	0,57 ± 0,16 (0,44) 0,57,41 ^b	0,71 ± 0,20 (0,52) 0,58 ^b

Intervalo de confiança (zEP)= média ± (erro padrão*1,96), DP: desvio padrão. Letras iguais significam que as medianas não apresentaram diferença estatística e letras diferentes significam que as medianas apresentaram diferença estatística significativas. Diferença estatística significativa entre as faixas etárias quando p <0,05. Teste utilizado Kruskal-Wallis.

Tabela 2: Parâmetros da VFC obtidos pelo Holter em cães saudáveis estratificada de acordo com a idade.

	Grupo 1: < 1 ano (n=30)	Grupo 2: 1,1 – 7,9 anos (n=30)	Grupo 3: < 8 anos (n=27)
	Média ± zEP (DP) mediana	Média ± zEP (DP) mediana	Média ± zEP (DP) mediana
FC (bpm)	151,73 ±11,54(32,25) 157,00 ^a	96,70 ± 5,36 (14,98) 32,52 ^b	111,77±11,83(31,36) 110,00 ^b
NN médio	449,83±38,67(108,05) 420,50 ^a	673,06±37,16(103,85) 675,50 ^b	620,22±67,29(178,39)578,00 ^b
SDNN (ms)	78,03 ± 16,92 (47,28) 75,50 ^a	203,86 ± 27,47(78,09) 185,00 ^b	167,02 ± 35,05 (92,93) 137,00 ^b
RMSSD (ms)	73,93 ± 18,53 (51,76) 65,00 ^a	203,20 ±33,16 (92,65) 192,00 ^b	170,66 ±49,83 (132,11) 110,00 ^b
PNN50%	24,15 ± 6,57 (18,35) 55,62 ^a	61,09 ± 5,52 (15,43) 64,80 ^b	43,43 ± 9,67 (25,64) 40,01 ^c
LF (nu)	55,13 ± 4,46 (12,45) 55,09 ^a	32,81 ± 5,55 (15,51) 32,52 ^b	46,58 ± 7,70 (20,40) 47,2 ^a
HF (nu)	50,03 ± 7,38 (20,62) 46,28 ^a	66,00 ± 5,66 (15,81) 32,52 ^b	53,49 ± 7,74 (20,53) 52,75 ^a
LH/HF	1,43 ± 0,34 (0,95) 1,32 ^a	0,63 ± 0,17 (0,46) 0,59 ^b	1,26 ± 0,40 (1,05) 0,93 ^a

Intervalo de confiança (zEP)= média ± (erro padrão*1,96), DP: desvio padrão. Letras iguais significam que as medianas não apresentaram diferença estatística e letras diferentes significam que as medianas apresentaram diferença estatística significativas. Diferença significativa entre as faixas etárias (p <0,05). Teste utilizado Kruskal-Wallis.

DISCUSSÃO

Neste estudo observou-se que os filhotes (grupo 1), apresentaram valores maiores de FC e, conseqüentemente, menor intervalo N-N em comparação aos outros grupos em ambos os métodos, corroborando o descrito por outros autores (Trautvetter et al 1990, Nogueira et al 2010), que observaram que a frequência cardíaca média em filhotes era superior a 160 bpm. Outro estudo realizado por Ferasin et al (2010) também observou que cães com idade inferior a um ano apresentaram FC maiores em comparação aos cães mais velhos, em todos os estudos demonstram que os filhotes apresentam FC fisiologicamente maior.

Em continuidade à linha de pesquisa previamente realizada por Cruz-Aleixo et al (2017), que avaliou a VFC no domínio do tempo em 48 cães adultos de diferentes pesos corporais, observaram-se valores menores de SDNN e RMSSD no grupo dos animais com menos de cinco anos, mas sem diferença estatística entre os grupos. Talvez o fator limitante tenha sido a ampla faixa de idade utilizada; por isso, no atual estudo, tentou-se estabelecer limites menores de faixa etária. Um estudo realizado com crianças observou menores valores de SNDD e RMSSD, utilizando a FC normalizada, pois antes da normalização o efeito foi mascarado (Gasior et al 2015). No presente estudo, os filhotes (grupo 1) apresentaram valores inferiores dos índices no domínio do tempo, em comparação aos outros grupos. Isso confirma que os animais do grupo 1 em comparação aos grupos 2 e 3 tiveram menores flutuações dos batimentos cardíacos em relação à sua mediana em todas as variáveis no domínio do tempo e, portanto, tiveram menor variabilidade de frequência cardíaca.

A atividade do SNA vem sendo enfoque de estudos recentes em várias espécies animais (caninos, aves, suínos, equinos e em seres humanos), onde a

mesma tem sido utilizada para investigar estados emocionais, que causam alterações na VFC, onde os índices de VFC refletiram diminuição do tônus parassimpático associada a maior valor de estímulo simpático, relacionadas às experiências emocionais (Zupan et al 2016). Os animais do grupo 2 estavam mais ansiosos na contenção que os animais do grupo 3, a contenção física poderia explicar o motivo pelo qual os animais do grupo 2 apresentaram valores menores do SDNN e RMSSD em comparação ao grupo 3 no método frequencímetro, apresentando assim aumento do tônus simpático. Já no método Holter (sem contenção), os animais do grupo 3 apresentaram valores menores dos índices do domínio do tempo em comparação ao grupo 2, fato que também foi demonstrado no estudo realizado por Bogucki e Nowak (2015), que observaram a diminuição desses índices em cães mais velhos, mas sem diferença estática entre os grupos. Um estudo realizado em seres humanos, exibiu tendência natural à progressiva diminuição dos marcadores parassimpáticos cardíacos da VFC relacionada provavelmente ao processo de envelhecimento (Paschoal et al 2006).

O domínio da frequência pelo método Holter revelou que cães mais idosos, durante a realização de suas atividades cotidianas, apresentam VFC menor em comparação aos cães mais jovens. O estudo realizado por Bogucki, e Nowak (2015) também demonstra diminuição do HF em cães mais velhos realizado pelo método Holter, mas não apresentou diferença estatística, diferindo do que ocorreu no presente estudo. Já no método frequencímetro, não houve diferença entre o grupo 2 e 3, mas os valores de LF, que avalia atividade simpática, foram maiores no grupo 3 em comparação ao grupo 2. Com base

nesses resultados, parece confirmar-se o efeito do envelhecimento sobre os parâmetros da VFC no domínio da frequência.

A VFC traduz-se na regulação autonômica e humoral da FC em resposta a diversos estímulos, sendo o controle autonômico do coração em cães saudáveis é predominantemente influenciado pelo tônus parassimpático, o que resulta em maior VFC (Bogucki, e Nowak 2015). Os filhotes apresentaram valor bem mais elevado de LF, índice que avalia a atividade simpática no domínio da frequência em comparação aos outros grupos e isso foi muito mais explícito no método Holter. Isso pode ser explicado pelo fato de que os valores do componente de HF variam dependendo da taxa respiratória e o exame de Holter foi realizado durante atividades cotidianas e, conseqüentemente, a frequência respiratória estava menor em comparação ao exame do frequencímetro, durante o qual os animais estavam contidos. Esse resultado mostra que os filhotes têm maior predomínio do sistema nervoso simpático

Neonatos prematuros exibem comportamento menos complexo da variabilidade da frequência cardíaca do que neonatos a termo, fato demonstrado nos domínios do tempo e da frequência (Selig et al 2011) o que pode ser interpretado como indicativo de menor desenvolvimento neurológico nessa fase. Outro estudo em humanos relatou aumento da atividade simpática (LF) em indivíduos com até dois anos de idade e explicam que as crianças tendem a ter variável banda LF muito maior do que a HF (Finley e Nugent 1995). A VFC foi avaliada em animais com menos de dois anos de idade (Bogucki, e Nowak 2015), mas não foi visualizada diferença da VFC nesse grupo em comparação aos demais grupos analisados; provavelmente, isso ocorreu devido à maior idade desses animais (entre um e dois anos). A análise do nosso estudo, mostra

uma maior atividade simpática em animais saudáveis com menos de um ano de idade.

A influência da idade sobre a variabilidade da frequência cardíaca deve presumivelmente estar relacionada ao desenvolvimento de um indivíduo, desde a concepção até a maturidade dos mecanismos que produzem variações na frequência cardíaca. Estudos sugerem que há um aumento gradual da atividade parassimpática em relação à atividade simpática nos primeiros seis anos de vida, seguida de uma diminuição com o avançar da idade em humanos (Finley e Nugent 1995). Esse mesmo padrão foi observado nos cães no presente estudo.

Um estudo avaliou 354 pessoas saudáveis com idade entre três meses e 89 anos, e observou um pico de LF e HF nos adultos jovens, com faixa etária entre 20 e 30 anos de idade (Korkushko et al 1991). No presente estudo, foi visualizado pico no grupo 2 (animais adultos jovens), maior valor de HF (parassimpático), menor valor LF (simpático) e relação LF/HF menor quando comparada aos outros grupos, mostrando maior VFC com maior predomínio parassimpático nesse grupo de cães, em ambos os métodos.

Uma pesquisa em humanos avaliou a VFC em diferentes faixas etárias, e observou que comportamento autonômico mais compatível com a homeostase, foram os adultos jovens saudáveis, apresentando maior VFC, e à medida que a idade progredia, os valores da VFC diminuam. A variável SDNN tem sido extensivamente estudada em humanos, e geralmente apresenta valores reduzidos em casos de envelhecimento e doenças. O mesmo estudo apontou que os indivíduos evoluirão para o aparecimento das doenças à medida em que os valores de SDNN progressivamente diminuem (Godoy e Gregório 2019). No atual estudo foi observado pelo método Holter que os animais mais

velhos exibiram uma tendência natural à diminuição dos valores de SDNN também, sinalizando que os valores da variável SDNN podem primeiramente diminuir previamente ao aparecimento de afecções em cães. Estudos semelhantes não foram encontrados em cães, permanecendo este um campo de pesquisa ainda a ser explorado na Veterinária.

Existem alguns estudos que avaliaram a VFC em longo prazo no domínio do tempo em cães (Oliveira et al 2012, Cruz-Aleixo et al 2017), embora os resultados, nos animais saudáveis utilizados nos grupos controles, não tenham sido semelhantes aos do presente estudo. A diferença entre os valores pode estar relacionada à idade, pois este estudo realizou a análise da VFC em diferentes faixas etárias enquanto outros, analisaram a VFC em cães com idades aleatórias. Nunan et al (2010) comparou a VFC em curto prazo em diversos estudos realizados em humanos e mostrou que há grandes variações interindividuais particularmente para medidas espectrais. Essas medidas são altamente sensíveis a erros técnicos, como artefatos, pré-processamento deficiente e não-estacionariedade. Já os valores SDNN podem alterar de acordo com o tempo de gravação; assim, registros mais longos produzem valores maiores. A variável RMSSD é um índice matemático resultante da variação dos resultados R-R adjacentes e, por isso, sensível a pequenas modificações na FC, o que altera seus valores entre indivíduos. Essa revisão de literatura mostra que vários fatores podem influenciar na discrepância dos valores da VFC em curto prazo em seres humanos. A avaliação da VFC com o frequencímetro em curto prazo já foi validada em cães (Jonckheer-Sheely 2012, Essner et al 2013, Essner et al 2015).

No atual estudo, foi utilizado o Holter, para avaliar arritmias e distúrbios de condução em cães no período de 24 horas, que fornece também em seu relatório, a VFC; porém, infelizmente a realização desse exame é complexa, pois o gravador e o software são caros, tornando-se assim um exame de mais difícil acesso para os alguns clínicos. Além disso, o software não permite modificar os valores das bandas de frequência no domínio da frequência de acordo com a espécie, caso necessário; então optou-se pela análise da VFC com o frequencímetro cardíaco, o qual é uma ferramenta de mais fácil acesso e utilização, e se necessário a correção das frequências pode ser feita no software específico e gratuito. No entanto, as medidas da VFC necessitaram ser registradas em dois momentos diferentes, pois uma das limitações foi a utilização do frequencímetro em animais durante suas atividades cotidianas, o que dificultava o registro dos batimentos cardíacos em vários momentos pela movimentação do animal. Então, optou-se por utilizar o frequencímetro com os animais em contenção (decúbito lateral) por um menor tempo, para melhor avaliação e menor interferência. Ambos os métodos têm a suas limitações, mas avaliaram com precisão a VFC.

As limitações encontradas nesse estudo foram a dificuldade na obtenção dos dados com o frequencímetro cardíaco, por ser um método que necessita de contenção física do animal para que não apresente interferências; por conta disso, alguns animais foram excluídos do estudo, pois não foi possível a contenção. Ademais, outra limitação foi a impossibilidade de ajuste dos valores das bandas de frequências (Hertz) no domínio da frequência para à espécie canina, pois o software do Holter não nos permite isso e um dos objetivos desse estudo era justamente a comparação entre o Holter e o frequencímetro cardíaco.

Esse tema ainda é muito recente e instigante na prática clínica veterinária e mais estudos são necessários para avaliar a aplicabilidade em cães, havendo necessidade também de equipamentos específicos para esses pacientes, pois houve muita dificuldade em ambos os métodos para mensuração da VFC em cães. Assim, também se faz necessária a existência de um equipamento que sofresse menos interferência com os movimentos, com software que permita ajuste dos valores para cada espécie, facilitando assim o uso na rotina clínica. O intuito do nosso estudo foi a descrição da VFC no domínio do tempo e no domínio da frequência em animais saudáveis, uma vez que, conhecendo-se os padrões estabelecidos para diferentes faixas etárias na saúde, se possa compreender melhor o desequilíbrio autonômico nas diferentes afecções clínicas.

CONCLUSÃO

A VFC em curto prazo demonstrou influência da idade em seus parâmetros havendo maior predominância simpática nos filhotes, maior predominância parassimpática nos animais jovens e com o avançar da idade ocorre uma diminuição fisiológica da VFC. Ambos os métodos (Holter e frequencímetro) possibilitaram a análise da VFC em cães.

Conflito de interesses

Os autores declaram não ter qualquer tipo de conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

Abreu LC. 2012. Variabilidade da frequência cardíaca como marcador funcional do desenvolvimento. J Human Growth Develop. 22(3):279-82.

Barbosa MPCR, Silva NT, Azevedo FM, Pastre CM, Vanderlei CM. 2016. Comparison of Polarfi RS800G3TM heart rate monitor with Polarfi S810iTM and electrocardiogram to obtain the series of RR intervals and analysis of heart rate variability at rest. *Clin Physiol Funct Imaging* 36: 112-17.

Blake RR, Shaw DJ, Culshaw GJ, Martinez-Pereira Y. 2018. Poincaré plots as a measure of heart variability in healthy dogs. *J Vet Cardiol.* 20(1): 20-32.

Bobkowski W, Stefaniak ME, Krauze T, Gendera K, Wykretowicz A, Piskorski J, Guzik P. 2017. Measures of Heart Rate Variability in 24-h ECGs Depend on Age but Not Gender of Healthy Children. *Front Physiol.* 8.

Bogucki S, Noszczyk-Nowak A. 2015. Short-term heart rate variability (HRV) in healthy dogs. *Polish J Vet Sci.*18(2): 307-12.

Bogucki S, Noszczyk-Nowak A. 2017. 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.* 20(1):167–72.

Chompoosan C, Buranakarl C, Chaiyabutr N, Chansaidakorn W. 2014. Decreased sympathetic tone after short-term treatment with enalapril in dogs with mild chronic mitral valve disease. *Res Vet Sci.* 96, 347-54.

Cruz-Aleixo AS, Alfonso A, Oba E, Souza FF, Cruz RKS, Fillippi MG, Chiacchio SB, Tsunemi M, Lourenço MLG. 2017. Scaling Relationships Among Heart Rate, Electrocardiography Parameters, and Body Weight. *Top Companion Anim Med,* 32(2): 66-71.

Desmarás E, Mucha C J. Fisiologia cardiovascular. In: Belerenian, GC, Mucha CJ, Camacho AA. 2003, editor, *Afeções Cardiovasculares em pequenos animais.* São Paulo: Interbook; p.18-33.

Essner A, Sjoström R, Ahlgrn E, Lindmark B. 2013. Validity and Reability of PolarRS800CX Hear Rate Monitor, Measuring Heart Rate in dogs During Standing Position and at Trot on a Treadmill. *Physiol Behav* 114-5.

Essner A, Sjoström R, Ahlgrn E, Gustas P, Edge-Hughes L, Zetterberg L, Hellström K. 2015. Comparison of polar RS800CX heart rate monitor and electrocardiogram for measuring inter-beat intervals in healthy dogs. *Physiol Behav* 138: 247-53.

Fechine BRA, Trompieri N. 2012. O processo de envelhecimento: as principais alterações que acontecem com o idoso com o passar dos anos. *Rev Cien Internac.* 1(7).

Ferasin L, Amodo A, Murray JL. 2010. Lack of correlation between canine heart rate and body size in veterinary clinical practice. *J. Small Anim. Pract.* 51, 412-418.

Finley JP, Nugent ST. 1995. Heart rate variability in infants, children and young adults. *J Auton Nerv Syst.* 54: 103-8.

Gasior JS, Sacha J, Jelen PJ, Pawlowski M, Werner B. 2015. Dabrowski MJ. Interaction between heart rate variability and heart rate in pediatric population. *Front Physiol.* 6.

Godoy MF, Gregório ML. 2019. Diagnostic Relevance of Recurrence Plots for the Characterization of Health, Disease or Death in Humans. *J. Hum. **Growth** Dev.* 29 (1): 39-47.

Jonckheer-Sheehy VSM, Vinke CM, Ortolani A. 2012. Validation of a Polar_ human heart rate monitor for measuring heart rate and heart rate variability in adult dogs under stationary conditions. *J Vet Behav.* 7: 205-12.

Katayama M, Kubob T, Kazutaka KM, Kazushi KI, Nagasawaa M, Kikusuia T. 2016. Heart rate variability predicts the emotional state in dogs. *Behavioural Processes* 128: 108–12.

Korkushko OV, Shatilo VB, Plachinda YUI, Shatilo TV. 1991. Autonomic control of cardiac chronotropic function in man as a function of age: assessment by power spectral analysis of heart rate variability. *J Auton Nerv Syst.* 32: 191-8.

Maccariello MCE, Souza CCF, Morena L, Dias DPM, Medeiros MA. 2018. Effects of acupuncture on the heart rate variability, cortisol levels and behavioural response induced by thunder sound in beagles. *Physiol Behav.* 186: 37-44.

Marchant-Forde RM, Marlin DJ, Marchant-Forde JN. 2004. Validation of a cardiac monitor for measuring heart rate variability in adult female pigs: accuracy, artefacts e editing. *Physiol Behav.* 80: 449-58.

Nogueira SSS, Farla EG, Souza MG. 2010. Avaliação do eletrocardiograma em cães e gatos neonatos. *Rev. cient. med. Vet.* 8 (24): 101-7.

Nunan D, Sandercock GRH, Brodie, DA. 2010. A Quantitative Systematic Review of Normal Values for Short-Term Heart Rate Variability in Healthy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 33: 1407-17

Oliveira MS, Muzzi RAL, Araújo RB, Muzzi LAL, Ferreira DF, Nogueira RF, Silva EF. 2012. Heart rate variability parameters of myxomatous mitral valve disease in dogs with and without heart failure obtained using 24-hour Holter electrocardiography. *Vet Rec.*170(24).

Paschoal MA, Volanti VM, Pires CS, Fernandes FC. 2006. Variabilidade da frequência cardíaca em diferentes faixas etárias. *Rev Bras Fisioter.* 10(4): 413-9.

Paula RA, Cruz-Aleixo AS, Peternelli LS, Grandi MC, Tsunemi MH, Lourenço MLG, Chiacchio SB. 2019. A test of the effects of the equine maternal pheromone on the clinical and ethological parameters of equines undergoing hoof trimming. *J Vet Behav.* 31: 28-35.

Piccirillo G, Ogawa M, Song J, Chong VJ, Joung B, Han S, Magrì D, Chen LS, Lin SF, Chen PS. 2009. 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.* 6(4):546-52.

Pirintr P, Chansaisakorn W, Trisiroj M, Kalandakanond-Thongsong S, Buranakarl C. 2012. Heart rate variability and plasma norepinephrine concentration in diabetic dogs at rest. *Vet Res Commun.* 36:207–14.

Pirintr P, Saengklub N, Limprasutr V, Sawangkoon S, Kijawornrat A. 2017. Sildenafil improves heart rate variability in dogs with asymptomatic myxomatous mitral valve degeneration *J Vet Med Sci* 79(9): 1480–88.

Rasmussen CE, Vesterholm S, Ludvigsen TP, Haggstrom J, Pedersen HD, Moesgaard SG, Olsen LH. 2011. Holter Monitoring in Clinically Healthy Cavalier King Charles Spaniels, Wire-Haired Dachshunds, and Cairn Terr. *J Vet Intern Med.* 25, 460–68.

Selig FA, Tonolli ER, Silva EVCM, Godoy MF. 2011. Variabilidade de la frecuencia cardíaca en neonatos prematuros y de término. *Arq Bras Cardiol.* 96(6): 443-9.

Stephenson RB. 2014. Revisão da Função Cardiovascular. In: Klein BG, editor, *Cunningham-Tratado de Fisiologia Veterinária.* 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 158-70.

Trautvetter E, Pagel, EB, Skrodzki M, Gerlach K. 1990. Changes in the heart beat of puppies in the first twelve weeks of life. *Berl Munch Tierarztl Wochensch.* 103(7): 229-32.

Van der Berg M, Rijnbeek PR, Niemeijer MN, Hofman A, Van Herpen V, Bots ML, Hillege H, Swenne CA, Eijgelsheim M, Stricker B, Kors JA. 2018. Normal Values of Corrected Heart-Rate Variability In 10-Second Electrocardiograms for All Ages. *Front Physiol.* 9.

Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. 2009. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cirurg Cardiovasc.* 24(2). 205-17.

Voss A, Schroeder R, Fischer C, Heitmann A, Peters A, Perz S. 2013. Comparison of the Polar S810i monitor and the ECG for the analysis of heart rate variability in the time and frequency domains. *Annual International Conference of the IEEE EMBS.* 5574-77.

Ware WA Doença valvar e endocárdica adquirida. 2006. In: Nelson RW, Couto CG, editor. *Medicina interna de pequenos animais.* 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 135-41.

Zupan M, Buskas J, Altimiras J, Keeling L.J. 2016. Assessing positive emotional states in dogs using heart rate and heart rate variability. *Physiology & Behavior.* 155. 102–11.

Capítulo III

CONCLUSÕES GERAIS

A idade tem grande influência sobre o balanço dos sistemas simpático e parassimpático, sabendo-se que quanto maior ou menor a idade, os valores de variabilidade da frequência cardíaca se alteram, cães entre um e sete anos de idade, apresentam maior VFC em comparação aos outros grupos, com um maior predomínio parassimpático, cães idosos (> 8 anos) exibiram tendência natural a diminuição dos marcadores parassimpáticos cardíacos da VFC, enquanto cães filhotes (< 1 ano) apresentaram um menor predomínio parassimpático e conseqüentemente, menor VFC em comparação aos outros grupos em ambos os métodos e análises, isso mostra a importância de padronização dos valores de referência da VFC em diferentes faixas etárias em cães saudáveis. A VFC em curto prazo demonstrou influência da idade em seus parâmetros havendo maior predominância simpática nos filhotes, maior predominância parassimpática nos animais jovens e com o avançar da idade ocorre uma diminuição fisiológica da VFC. Ambos os métodos (Holter e frequencímetro) possibilitaram a análise da VFC em cães.

REFERÊNCIAS

ABREU, L.C. Heart rate variability as a functional marker of development. **Journal of human growth and development**, v.22, p.279-282, 2012.

ALEIXO, A.S.C. **Estudo retrospectivo e prospectivo da relação alométrica entre frequência cardíaca, parâmetros eletrocardiográficos e peso corporal em cães** Botucatu, 2016. 112p. Tese (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

AUBERT, A. E.; SEPS, B.; BECKERS F. Heart Rate Variability in Athletes. **Sports Medicine**, v. 33, n.12, p. 889-919, 2003.

BARBOSA, M.P.C.R.; SILVA, N.T.; AZEVEDO, F.M.; PASTRE, C.M.; VANDERLEI, C.M. Comparison of Polarfi RS800G3TM heart rate monitor with Polarfi S810iTM and electrocardiogram to obtain the series of RR intervals and analysis of heart rate variability at rest. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v.36, p. 112-117, 2016.

BEHAR, J.A.; ROSENBERG, A.A.; SHEMLA, O.; MURPHY, K. R; KOREN, G.; BILLMAN, G, E.; YANIV, Y. A Universal Scaling Relation for Defining power Spectral Bands in Mammalian Heart Rate Variability Analysis. **Frontiers in Physiology**, v.9, 2018.

BERNTSON, G.G.; BIGGER, J.T.; ECKBERG, D.L.; GROSSMAN, P.; KAUFMANN, P.G.; MALIK, M.; NAGARAJA, H.N.; PORGES, S.W.; SAUL, J.P.; STONE, P.H.; MOLEN, M.W.V. Heart Rate Variability: Origins, Methods and interpretive caveats. **Psychophysiology**, v.34, p. 623-648, 1997.

BILLMAN, G.E. Heart Rate Variability – a historical perspective. **Frontiers physiology**, v.2, p. 01-13, 2011.

BOBKOWSKI, W.; STEFANIAK, M.E.; KRAUZE, T.; GENDERA, K.; WYKRETOWICZ, A.; PISKORSKI, J.; GUZIK, P. Measures of Heart Rate Variability in 24-h ECGs Depend on Age but Not Gender of Healthy Children. **Frontiers in Physiology**, v.8, 2017.

BOGUCKI, S.; NOSZCZYK-NOWAK, A. Short-term heart rate variability (HRV) in healthy dogs. **Polish Journal of Veterinary Sciences**, v.18, n.2, p.307-312, 2015.

BOON, J.A. **Veterinary Echocardiography**. 2.ed. New Jersey: Wiley-Blackwell, 2011. P. 632.

BUCK, FABIANO. **Análise dos intervalos (r-r) entre monitor wcs pulse e eletrocardiograma portátil porta pak/90.** 2016 (Dissertação de Mestrado) – Teses e Dissertações – Universidade Tecnológica Federal do Paraná.

BURR, R. L. Interpretation of normalized spectral heart rate variability indices in sleep research: a critical review. **Sleep**, v. 30, n. 7, p. 913-919, 2007.

CAMACHO, A. A.; OLIVEIRA-ALVES, R.; KLEIN, R.P.; SOUSA, M. G. Morphometric and quantitative characterization of atrial ganglion neurons from the intercaval region in dogs with dilated cardiomyopathy. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.59, n.6, p. 1394-1399, 2007.

CARARETO, R.; SOUZA, M.G.; ZACHEU, J.C.; AGUIAR, A.J.A.; CAMACHO, A.A. Variabilidade da frequência cardíaca em cães anestesiados com infusão contínua de propofol e sufentanil. **Arquivo Brasileiro de Veterinária e Zootecnia**, v.59, n.2, 2007.

CAVALCANTI, G.A.O.; NOGUEIRA, R.B.; SAMPAIO, R.B.; ARAUJO, R.B.; GONÇALVES, R.S. Avaliação por eletrocardiografia contínua (holter) em cães da raça Pastor Alemão praticantes de atividade física regular. **Arquivo Brasileiro de Veterinária e Zootecnia**, v.61, n.6, p.1446-1449, 2009.

CHOMPOOSAN, C.; BURANAKARI, C.; CHAIYABUTR, R.; CHANSAISAKOM, W. Decreased sympathetic tone after short-term treatment with enalapril in dogs with mild chronic mitral valve disease. **Research on Veterinary Science**, v.96, n.2, p.347- 354, 2014.

COURTIES, A.; SELLAM, J.; BERENBAUM, F. Role of anatomic nervous system in osteoarthritis. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v.31, p.661-675, 2017.

CRUZ-ALEIXO, A.S.; ALFONSO, A.; OBA, E.; SOUZA, F.F.; CRUZ, R.K.S.; FILLIPPI, M.G.; CHIACCHIO, S. B.; TSUNEMI, M.; LOURENÇO, M.L.G. Scaling

Relationships Among Heart Rate, Electrocardiography Parameters, and Body Weight. **Topics in Companion Animal Medicine**, v.32, n.2, p.66-71, 2017.

DESMARÁS, E.; MUCHA, C.J. Fisiologia cardiovascular. In: BELERENIAN, G.C.; MUCHA, C.J.; CAMACHO, A.A. **Afecções Cardiovasculares em pequenos animais**. São Caetano do Sul. São Paulo: Interbook, 2003. p.18-33.

DUQUE, C. M. H. **Estudo Sobre A Comparação Do Espectro Da Frequência Respiratória E Cardíaca**. 2007 (Dissertação de Mestrado) – Teses e Dissertações – Universidade São Judas Tadeu.

ESSNER, A.; SJOSTROM, R.; AHLGRN, E.; LINDMARK, B. Validity and Reability of PolarRS800CX Hear Rate Monitor, Measuring Heart Rate in dogs During Standing Position and at Trot on a Treadmill. **Physiology & Behavior**, p.114-115, 2013.

ESSNER, A.; SJOSTROM, R.; AHLGRN, E.; GUSTAS, P.; EDGE-HUGHES, L.; ZETTERBERG, L.; HELLSTROM, K. Comparison of polar RS800CX heart rate monitor and electrocardiogram for measuring inter-beat intervals in healthy dogs. **Physiology & Behavior**, v.138, p.247-253, 2015.

FILIPPI, L.H. **Eletrocardiograma na medicina veterinária**. 1.ed. São Paulo. Editora Roca, 2011.

FINLEY, J.P.; NUGENT, S.T. Heart rate variability in infants, children and young adults. **Journal of the Autonomic Nervous System**, v. 54, p. 103-108, 1995.

FECHINE, B.R.A.; TROMPIERI, N. O processo de envelhecimento: as principais alterações que acontecem com o idoso com o passar dos anos. **Revista científica internacional**, v.1, n. 7, 2012.

FREGONEZ, G.; ARAÚJO, T.; DOURADO, M. E. J.; FERREZINI, J.; SILVA, E.; RESQUETI, V. Variabilidade da Frequência Cardíaca em Pacientes com Distrofia Miotônica Tipo 1. **Arquivo brasileiro de cardiologia**, 2011.

GASIOR, J. S.; SACHA, J.; JELEN, P. J.; PAWLOWSKI, M.; WERNER, B.; DABROWSKI, M. J. Interaction between heart rate variability and heart rate in pediatric population. **Frontier Physiology**, v. 6, n. 385, 2015.

GONÇALVES, J. A Influência do Sistema Nervoso Autônomo na Resposta Inflamatória da Sepsis. **Arquivo de Medicina**, v.28, n. 1, p. 8-17, 2014.

GOTO, M.; NAGASHIMA, M.; BABA, R.; NAGANO, Y.; NISHIBATA, K.; TSUJI A. Analysis of heart rate variability demonstrates effects of development on vagal modulation of heart rate in healthy children. **Journal of Pediatrics**, v. 130, n. 1, p. 725-729, 1997.

JONCKHEER-SHEEHY, V.S.M.; VINKE, C.M.; ORTOLANI, A. Validation of a Polar_ human heart rate monitor for measuring heart rate and heart rate variability in adult dogs under stationary conditions. **Journal of Veterinary Behavior**, v.7, p. 205-212, 2012.

KEMBER, G. C.; FENTON, G. A.; COLLIER, K.; ARMOUR, J. A. Aperiodic stochastic resonance in a hysteretic population of cardiac neurons. **Physical Review.**, v. 61, n. 2, p. 1816-1824, 2000.

KORKUSHKO, O.V. SHATILO, V.B., PLACHINDA, YU.I. AND SHATILO, T.V. Autonomic control of cardiac chronotropic function in man as a function of age: assessment by power spectral analysis of heart rate variability. **Journal of the Autonomic Nervous System**, v.32, p.191-198, 1991.

MARÃES, V.R.F.S. Frequência cardíaca e sua variabilidade: análises e aplicações. **Revista Andaluza de Medicina Del Deporte**, v.3, n.1, p.33-42, 2010.

MCCRATY, R. Heart rate variability: new perspectives on physiological mechanisms, assessment of self-regulatory capacity, and health risk. **Global Advances in Health and medicine**, v. 4, n.1, p. 46-61, 2015.

MENEZES, L.B. Caracterização morfológica e quantitativa dos neurônios ganglionares atriais da faixa intercaval de cães com cardiomiopatia chagásica experimental. 2005 (Dissertação de Mestrado) – Teses e Dissertações – Universidade Federal De Goiás.

MIGLIARO, E. R.; CONTRERAS, P.; BECH, S.; ETXAGIBEL, A.; CASTRO, M.; RICCA, R. Relative influence of age, resting heart rate and sedentary life style in short-term analysis of heart rate variability. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 34, n.4, p. 493-500, 2001.

MOISE, S. N. Advanced Holter Analysis. In: American College Veterinary Internal Medicine, 163., 2017, Oxon Hill. *Anais...* Oxon Hill: INNOVATION, SCIENCE & BEYOND, p. 150-152, 2017.

NISKANEN, J. P.; TARVAINEN, M. P.; RANTA-AHO, P. O.; KARJALAINEN, P. A. Software for advanced HRV analysis. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 76, p. 73 –81, 2004.

NOGUEIRA, R.M. **Avaliação da função autonômica cardíaca e da sobrecarga cardiovascular de bombeiros militares durante turno de serviço operacional**. 2016. 92 f. Dissertação (Mestrado em Educação Física) – Universidade de Brasília, Brasília. 2016.

NOLAN, J.; BATIN, P. D.; ANDREWS, R.; LINDSAY, S. J.; BROOKSBY, P.; MULLEN, M.; NEILSON, J. M. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-Heart). **Circulation**, v. 98, n. 15, p.1510-1516, 1998.

OLIVEIRA, M.S.; MUZZI, R.A.L.; ARAÚJO, R.B.; MUZZI, L.A.L.; FERREIRA, D.F.; NOGUEIRA, R.F.; SILVA, E.F. Heart rate variability parameters of

myxomatous mitral valve disease in dogs with and without heart failure obtained using 24-hour Holter electrocardiography. **Veterinary Record**, v.170, n.24, 2012.

PASCHOAL, M.A.; VOLANTI, V.M.; PIRES, C.S.; FERNANDES, F.C. Variabilidade da frequência cardíaca em diferentes faixas etárias. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v.10, n.4, p.413-419, 2006.

PASCON, J.P.E. **Estudo da variabilidade da frequência cardíaca em cães**. Jaboticabal, 2009. 94p. Tese (doutorado). Faculdade de ciências agrárias e veterinárias - UNESP.

PENACHINI, C.R.B.; SILVA, N.T.; AZEVEDO, F. M.; PASTREAND, C.M.; VANDERLEI, L.C.M. Comparison of Polarfi RS800G3TM heart rate monitor with Polarfi S810iTM and electrocardiogram to obtain the series of RR intervals and analysis of heart rate variability at rest. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 36, p. 112-117, 2016.

PICCIRILLO, G.; OGAWA, M.; SONG, J.; CHOMG, V.J.; JOUNG, B.; HAN, S.; MAGRI, D.; CHEM, L. S.; LIN, S.; CHEN, P. 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, n.4, p. 546-552, 2009.

RASSI, J. A. Compreendendo melhor as medidas de análise da variabilidade da frequência cardíaca, 2000. Disponível em: < [11www.cardios.com.br/jornais/jornal-20/metodos diagnosticos.htm](http://11www.cardios.com.br/jornais/jornal-20/metodos%20diagnosticos.htm)>. Acesso em: 16 set. 2018.

RASMUSSEN, C.E.; VESTERHOLM, S.; LUDVIGSEN, T.P.; HÄGGSTRÖM, J.; PEDERSEN, H.D.; MOESGAARD, S.G.; OLSEN, L.H. Holter monitoring in clinically healthy cavalier king Charles spaniels, wire-haired dachshunds, and cairn terriers. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.25, p.460-469, 2011.

SÁ, J. C.F.; COSTA, E.C.; SILVA, E.; AZEVEDO, G.D. Variabilidade da frequência cardíaca como método de avaliação do sistema nervoso autônomo na síndrome dos ovários policísticos. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.35, n.9, p. 421-426, 2013.

SELIG, F. A. Avaliação da Variabilidade da frequência cardíaca nos domínios do tempo, da frequência e do caos em Recém-Nascidos Prematuros. 2010 (Dissertação de Mestrado) - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

SELIG FA, TONOLLI ER, SILVA EVCM, GODOY MF. Variabilidad de la frecuencia cardíaca en neonatos prematuros y de término. **Arquivo Brasileiro Cardiologia**, v. 96, n. 6, p. 443-449, 2011.

STEPHENSON, R.B. Revisão da Função Cardiovascular. In: KLEIN, B.G. **Cunningham-Tratado de Fisiologia Veterinária**. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. p.158-170.

TARVAINEN, M. P. LIPPONEN, J. NISKANEN, J.P. RANTA-AHO, P.O. USER'S GUIDE KUBIOS HRV, 2018. Disponível em: <<https://www.kubios.com/downloads/kubiosf>>. Acesso em: 16 set. 2018.

TARVAINEN, M.P.; NISKANEN, J.P.; LIPPONEN, J.A., PERTTU, R.O.; KARJALAINEN, P.A. Kubios HRV – Heart rate variability analysis software. **computer methods and programs in biomedicine**, v. 113, p. 210–220, 2014.

TILLEY, L.P. Essentials of canine and feline electrocardiography: interpretation and treatment. 3. ed. **Philadelphia: Lea & Febiger**, 1992. 470p.

TRAUTVETTER, E.; PAGEL, E. B.; SKRODZKI, M.; GERLACH, K. Changes in the heart beat of puppies in the first twelve weeks of life. **Berl Munch Tierarztl Wochensh**, v.103, n. 7, p. 229-232. 1990

VAN DEN BERG, M.; RIJNBEEK, P, R.; NIEMEIJER, M, N.; HOFMAN, A.; VAN HERPEN, V.; BOTS, M, L.; HILLEGE, H.; SWENNE, C, A.; EIJGELSHEIM, M.; STRICKER, B.; KORS, J, A. Normal Values of Corrected Heart-Rate Variability In 10-Second Electrocardiograms for All Ages. **Frontiers in Physiology**, v. 9, n. 424. 2018.

VANDERLEI, L.C.M.; PASTRE, C.M.; HOSHI, R.A.; CARVALHO, T.D.; GODOY, M.F. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v.24, n.2, p.205-217,2009.

VANDERLEI, L.C.M.; SILVA, R.A.; PASTRE, C.M.; AZEVEDO, F.M.; GODOY, M.F. Comparison of the Polar S810i monitor and the ECG for the analysis of heart rate variability in the time and frequency domains. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v.41, p.205-217, 2009.

VANDERLEI, F.M.; ROSSI, C.R.; SOUZA, N.M.; SÁ, D.A.; GONÇALVES, T.M.; PASTRE, C.M.; ABREU, L.C.; VALENTINI, V.E.; VANDERLEI, L.C.M. Heart Rate Variability in Healthy Adolescents at Rest. **Journal of Human Growth and Development**, v. 22, n.2, p. 173-178, 2012.

VOSS, A.; SCHROEDER, R.; FISCHER, C.; HEITMANN, A.; PETERS, A.; PERZ, S. Comparison of the Polar S810i monitor and the ECG for the analysis of heart rate variability in the time and frequency domains. **Annual International Conference of the IEEE EMBS**, p.5574-5577, 2013.

VUKSANOVIC, V.; GAL, V. Nonlinear and chaos characteristics of heart period time series: healthy aging and postural change. **Autonomic Neuroscience. Basic & Clinical**, v. 121, n.12, p. 94-100, 2005.

WARE, W.A. Doença valvar e endocárdica adquirida. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. p.135-141.

WOLF, R.; CAMACHO, A. A.; SOUZA, R, C. A. Eletrocardiografia computadorizada em cães. **Arquivo Brasileiro de Veterinária e Zootecnia**, 2000.