



UNIVERSITÀ DI PARMA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICO-VETERINARIE

Corso di Laurea Magistrale a Ciclo Unico in Medicina Veterinaria

Anestesia in cani con malattie cardiache: una sfida con rischi gestibili?

Anaesthesia in dogs with cardiac disease: a challenge with manageable risk?

Relatore:

Chiar.mo Prof. **Fabio Leonardi**

Correlatore:

Chiar.ma Prof.ssa **Serena Crosara**

Laureanda:

Maya Malaspina

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

Indice

1. Abstract	2
2. Concetti di fisiologia cardiovascolare	5
3. Le principali cardiopatie e disturbi del ritmo nel cane	14
3.1 Cardiopatie	15
3.1.1 Endocardiosi	15
3.1.2 Cardiomiopatia dilatativa	22
3.1.3 Stenosi subaortica	24
3.2 Alterazioni del ritmo	28
3.2.1 Fibrillazione atriale	33
3.2.2 Blocchi atrioventricolari	38
4. Il paziente cardiopatico: considerazioni anestesologiche	41
5. Effetti cardiovascolari dei farmaci anestetici più comunemente utilizzati in medicina veterinaria	56
5.1 Tranquillanti	56
5.1.1 Fenotiazine	56
5.1.2 Benzodiazepine	57
5.2 Analgesici narcotici od oppioidi o morfiniti	58
5.3 Sedativi o α-2 agonisti	61
5.4 Anestetici dissociativi	63
5.4.1 Ketamina	64
5.4.2 Tiletamina.....	65
5.5 Anestetici generali iniettabili	66
5.5.1 Barbiturici	66
5.5.2 Propofol.....	67
5.5.3 Alfaxalone.....	69
5.6 Anestetici generali inalatori	70
6. Materiali e metodi	73
7. Risultati	74
7.1 Segnalamento e alterazione cardiaca sottostante.....	74
7.2 Protocollo anestesologico.....	82
7.3 Complicazioni anestesologiche	87
7.4 Considerazioni statistiche.....	91
8. Discussione	93
9. Conclusioni	100
10. Bibliografia	102

1. Abstract

The popularity, the attention and average age of the companion animals are gradually increasing; this is accompanied by a higher incidence of pathologies, including heart disease. The increase in veterinary diagnostic and therapeutic capabilities and possibilities is always combined with the need for sedation or general anesthesia.

The aim of the study is to review the main heart diseases and rhythm disturbances in dogs, the effects of anesthetics on the cardiovascular system by contributing case reports to evaluate different anesthetic protocols.

Fifty-three anesthesia protocols of 50 dogs with heart disease and/or rhythm conduction disorders who underwent sedation or general anesthesia for surgical and/or diagnostic intervention at the University Veterinary Teaching Hospital of the University of Parma during the period from April 2022 to July 2023 were enrolled in the study. Side effects, complications during the procedure and their management were recorded. Data were analyzed using the chi-square test and the Yates chi-square test. Statistical significance was established for $P \leq 0.05$.

Twenty-one breeds were represented, of which 32% were Mongrels followed by Cocker Spaniels (10%), 54% male and 46% female, an average age of 10.5 years and average weight of 15 kg. Most of the subjects had myxomatous mitral valve disease (72%), mainly belonging to ACVIM class B1 (67%), followed by dilated cardiomyopathy (10%) and subaortic stenosis (10%), while in patients with arrhythmias (18%) atrial fibrillation was the most represented alteration (44.4%). The most used anesthetic protocol was the combination of methadone, propofol and isoflurane followed by butorphanol, propofol and isoflurane. No significant differences in the development of hypotensive complications in relation to anesthetic protocol, type of underlying heart disease, age of the patient and procedure were recorded. A significant increase of incidence of death in patients undergoing emergency surgery, regardless of the underlying cardiac alteration, as well as in subjects presenting with afflictions other than valvular disease, was recorded. In conclusion, anesthesia in dogs with cardiac disease remains a challenge with important risk factors that can be adequately controlled by careful choice of drugs and monitoring the patient.

Introduzione

L'età dei pazienti veterinari, come nell'uomo, si sta progressivamente innalzando e parallelamente incrementa il numero di patologie a cui possono andare incontro e le cardiopatie ne rappresentano un ottimo esempio. I motivi che garantiscono una sempre maggiore longevità sono in gran parte sovrapponibili a quelli per la specie umana: alimentazione più equilibrata, maggiore attenzione nei confronti del benessere e aumento delle capacità e delle possibilità diagnostiche e terapeutiche. Queste ultime nella maggior parte dei casi, in campo veterinario, necessitano dell'anestesia generale.

Ogni medico veterinario nella quotidianità deve affrontare la sfida di sottoporre e gestire la sedazione o l'anestesia generale di pazienti anziani e/o presentanti cardiopatie che possono notevolmente influenzarne l'andamento.

È noto che la maggior parte degli agenti anestetici esercita un effetto di depressione cardiovascolare e del centro respiratorio sempre presenti anche se in parte correlati alla dose, via e velocità di somministrazione. Infatti, tra i possibili effetti vi è l'importante riduzione della pressione arteriosa, della gittata cardiaca, della contrattilità miocardica, variazioni della frequenza e sensibilizzazione del miocardio all'effetto delle catecolamine con predisposizione all'insorgenza di aritmie. Pertanto, è facile comprendere che cani anziani e malati sottoposti ad anestesia presentano un rischio intrinsecamente più elevato di complicazioni o di morte. Inoltre, non esiste un protocollo anestesilogico universalmente riconosciuto più sicuro e senza minimo impatto sull'emodinamica del paziente, specialmente se primariamente alterata. Di fatto, a seconda della specifica patologia cardiaca si riscontrano modificazioni emodinamiche importanti da considerare. Ad esempio, pazienti affetti da degenerazione valvolare mixomatosa presentano un rigurgito valvolare, un aumento del precarico, riduzione del postcarico e importante riduzione della gittata cardiaca, condizioni che possono ulteriormente essere aggravate dall'utilizzo di praticamente tutti farmaci anestetici specialmente alcune categorie quali gli α -2 agonisti o i barbiturici. Le medesime considerazioni sono attuabili per pazienti affetti da stenosi e/o insufficienze valvolari, quadri ipocinetici dilatati come la cardiomiopatia dilatativa, complicate o meno da aritmie, come la fibrillazione atriale o blocchi atrioventricolari, che allo stesso modo comportano una notevole riduzione della gittata. Anche i processi di invecchiamento e la fibrosi del tessuto miocardico possono contribuire alla riduzione dell'output cardiaco cui, in generale, consegue ipotensione, ulteriormente aggravata da sedativi e anestetici, e ipoperfusione di organi vitali come il rene e fegato.

Inoltre, per il trattamento di alcune cardiopatie soprattutto di natura congenita, come la persistenza del dotto arterioso (con shunt sinistro-destro), difetti del setto interatriale o interventricolare, la chirurgia correttiva potrebbe essere l'unica terapia attuabile.

È importante sottolineare che pazienti in terapia presentano condizioni emodinamiche sicuramente più stabili rispetto a quelli in cui la patologia non è controllata. Tuttavia, è fondamentale conoscere le possibili interazioni indotte dal protocollo anestesilogico poiché le stesse terapie cardiologiche possono influire sull'andamento dell'anestesia e la scelta del protocollo soprattutto per l'aumento del rischio di ipotensione.

L'obiettivo del presente elaborato è di rivedere le principali cardiopatie e disturbi del ritmo nel cane, gli effetti degli anestetici sull'apparato cardiocircolatorio e apportare un contributo di casistica valutando i differenti protocolli anestesilogici, le complicazioni durante la procedura e la loro gestione, al fine di comprendere che l'anestesia dei pazienti cardiopatici presenta importanti fattori di rischio che risultano, nella maggior parte dei casi, adeguatamente gestibili.

2. Concetti di fisiologia cardiovascolare

L'anestesista deve disporre di una conoscenza approfondita dell'apparato cardiovascolare alla luce dell'effetto esercitato da tutti i farmaci anestetici sullo stesso (Corletto, 2018).

L'apparato cardiovascolare trasporta i nutrienti e l'ossigeno a tutto l'organismo provvedendo, contestualmente, alla rimozione dei cataboliti (Corletto, 2018).

Componenti fondamentali di tale apparato sono il cuore, i vasi arteriosi e i vasi venosi (Corletto, 2018).

Il cuore è un sistema tetracamerario (due atri e due ventricoli) con la funzione di pompa in cui il flusso sanguigno è unidirezionale grazie alla presenza delle valvole cardiache (Corletto, 2018).

L'efficienza del sistema cardiovascolare potrebbe essere stimata dall'*output cardiaco*, gittata o portata cardiaca, definita come quantità di sangue eiettata da ciascun ventricolo in un minuto, regolata dalla seguente legge fisica (Corletto, 2018; Sjaastad et al., 2018):

$$Q = SV \cdot FC$$

Dove Q = portata cardiaca (ml o L/min); SV = gittata sistolica (ml/battito) e FC = frequenza cardiaca (battiti/min).

La capacità del cuore di pompare sangue ai tessuti in modo adeguato dipende da almeno sei fattori: la *frequenza cardiaca*; il *precarico*; il *postcarico*; la *contrattilità*; eventuale *ipertrofia cardiaca* ed *insufficienze valvolari* (Kittleson & Kienle, 1998).

La frequenza cardiaca (FC) rappresenta il numero di cicli cardiaci in un minuto, nonché il risultato della ritmicità delle cellule pacemaker del nodo del seno atriale (SA). Il valore fisiologico nel cane subisce variazioni in relazione alla taglia ma, generalmente, rientra nel range 70-120 battiti al minuto (bpm) (Sjaastad et al., 2018). Questo parametro viene sostanzialmente regolato dall'equilibrio tra l'attivazione del sistema nervoso simpatico e parasimpatico: mentre il primo incrementa la liberazione di adrenalina inducendo un innalzamento della FC per effetto di una aumentata depolarizzazione delle cellule pacemaker, lo stimolo vagale esercita un effetto opposto (Sjaastad et al., 2018).

L'aritmia sinusale è comunemente riscontrata nella specie canina e si correla ad oscillazioni riflesso-mediate del tono vagale associate al ciclo respiratorio (aritmia sinusale respiratoria) (Ware, 2007).

La gittata sistolica possiede una regolazione intrinseca (variazioni del volume telesistolico) ed una estrinseca (variazioni del volume telediastolico). La regolazione intrinseca si basa sulla legge del cuore di Starling secondo cui le fibre miocardiche modificano la propria lunghezza e tensione al fine di garantire ai due ventricoli di mantenere adeguate le proprie gittate sistoliche e coordinarsi fra loro. Di fatto, nel cuore, le fibre cardiache si trovano ad una lunghezza inferiore rispetto a quella ottimale. Pertanto, ad un aumento del volume telediastolico corrisponde un aumento della lunghezza della fibra cardiaca a cui consegue una contrazione più intensa e quindi una maggiore gittata sistolica per garantire, infine, una corretta gittata cardiaca.

Il precarico si definisce come il volume ventricolare a fine diastole e si correla ai seguenti fattori: rapporto tra pressione pericardica e pressione intratoracica, contrattilità atriale, tono delle vene cave, volemia e viscosità del sangue (Bufalari et al., 2012).

Per postcarico si intende il lavoro che il cuore deve svolgere al fine di eiettare il sangue vincendo le resistenze periferiche. Tale fattore dipende da: contrattilità, resistenze immediate all'efflusso di sangue, grado di tensione vasale, volemia e viscosità del sangue (Bufalari et al., 2012).

A fronte di un sovraccarico pressorio e/o di condizioni che inducono un sovraccarico di volume, il muscolo cardiaco viene sottoposto ad un forte stress con conseguente incremento della tensione delle pareti secondo la legge di La Place:

$$T = \Delta P \cdot r$$

Dove T = tensione parietale di un tubo elastico; ΔP = differenza di pressione tra l'interno e l'esterno; r = raggio del tubo (Sjaastad et al., 2018).

Il cuore, come meccanismo compensatorio va incontro ad ipertrofia miocardica, cioè un incremento del numero di sarcomeri di cui si riconoscono due tipologie:

1. Ipertrofia eccentrica: uno stimolo che induce un aumento cronico del volume ventricolare (aumento del precarico), come nel caso delle insufficienze valvolari, determina la formazione e disposizione di nuovi sarcomeri in serie, l'allungamento delle fibre muscolari e l'assottigliamento della parete ventricolare (McGavin & Zachary, 2010);
2. Ipertrofia concentrica: un eccessivo aumento del post-carico, cioè un prolungato sovraccarico di pressione dovuto ad ostacoli del flusso, ad esempio in corso di aumento delle resistenze periferiche nell'ipertensione arteriosa, stenosi aortica o ipertensione polmonare,

favorisce la disposizione in parallelo dei sarcomeri, un incremento del diametro delle miofibre e dello spessore della parete ventricolare (McGavin & Zachary, 2010).

Le due circolazioni, sistemica e polmonare, sono poste in serie (Figura 2.1) e trasportano, rispettivamente il 75% e il 25% del volume totale di sangue (Ware, 2007). Grazie a tale disposizione, il sangue fluisce nei due circoli in eguale quantità nell'unità di tempo (Sjaastad et al., 2018).

Tuttavia, esiste un'importante differenza di pressione con cui lo stesso sangue viene trasportato; infatti, il valore medio della pressione sistemica sistolica ("circolazione ad alta pressione") è di 130-150 mmHg, circa sette volte maggiore rispetto al valore medio della pressione polmonare ("circolazione a bassa pressione") pari a 20-25 mmHg (Corletto, 2018).

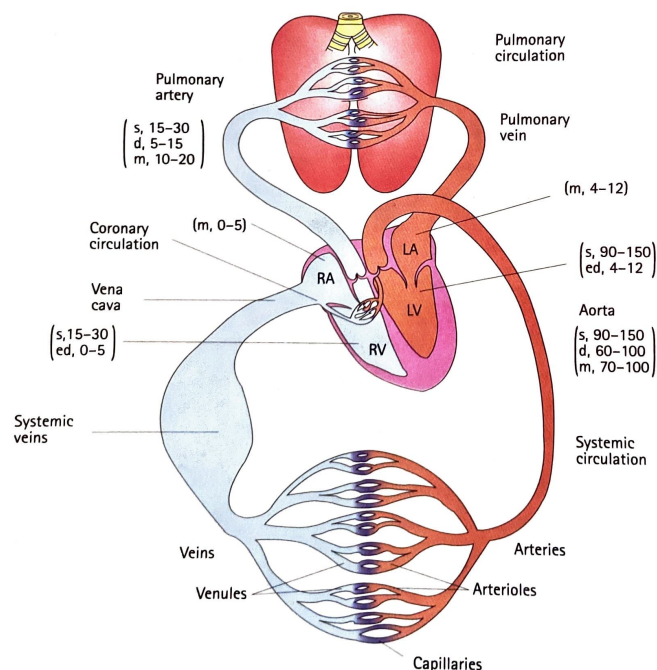


Figura 2.1 – Diagramma schematico della circolazione sistemica. Tra parentesi sono indicati i valori pressori normali (mmHg) in differenti regioni dell'organismo: ed = end-diastolic ("a fine diastole"); m = mean ("media"); s = systolic ("sistolica"); LA = left atrium ("atrio sinistro"); LV = left ventricle ("ventricolo sinistro"); RA = right atrium ("atrio destro"); RV = right ventricle ("ventricolo destro"). Da "Ware, W. A. (2007). *Cardiovascular Disease in Small Animal Medicine*. Manson Publishing".

Il sistema dei vasi sanguigni, invece, è disposto in parallelo al fine di garantire la redistribuzione del flusso sanguigno in base alle specifiche esigenze dei diversi organi (Sjaastad et al., 2018).

Esistono differenze strutturali e funzionali importanti in base al tipo di vaso considerato.

Le grandi arterie, grazie alla notevole capacità elastica, a seguito della contrazione ripristinano le proprie dimensioni originarie rendendo il flusso continuo. Esse determinano il polso e la pressione arteriosa (Bufalari et al., 2012).

Le piccole arterie vengono definite “vasi di resistenza” e sono responsabili del 50% della resistenza vascolare periferica. Progressivamente, restringendosi di calibro, danno origine alle arteriole (“vasi sfinterici”), responsabili della distribuzione della gittata cardiaca ai vari tessuti, e ai capillari, nonché i “vasi di scambio” (Bufalari et al., 2012).

Le venule e le vene (“vasi di capacitanza”), dotate di un’elasticità notevolmente inferiore rispetto alle arterie, fungono da serbatoio raccogliendo il 70% del volume ematico e consentono l’ottimale ritorno venoso al cuore (Bufalari et al., 2012).

Le anastomosi arterovenose (“shunt vasali”) regolano il volume ematico separando la circolazione sistemica da quella muscolo-scheletrica, intestinale, epatica e renale grazie alla possibilità di interrompere il flusso ai capillari (Bufalari et al., 2012).

I vasi linfatici, infine, rappresentano un sistema separato, chiuso e parallelo, attraverso cui il fluido interstiziale ritorna, passando per i linfonodi e il dotto toracico, alla circolazione ematica (Bufalari et al., 2012).

Il flusso nei vasi è di tipo laminare, tuttavia, a livello di ventricoli ed aorta si hanno turbolenze fisiologiche rilevabili (Corletto, 2018). Il flusso dipende fondamentalmente da due fattori: il gradiente pressorio (Δp) e la resistenza (R) ed è regolato dalla legge di Poiseuille (Sjaastad et al., 2018).

Secondo tale legge, il flusso è direttamente proporzionale al raggio del vaso elevato alla quarta e alla differenza di pressione ma, inversamente proporzionale alla viscosità e alla lunghezza del vaso (Sjaastad et al., 2018):

$$Q = \frac{\pi r^4 \Delta p}{8 \eta l}$$

Dove: Q = flusso; π = costante; r = raggio del vaso; Δp = gradiente pressorio; η = viscosità; l = lunghezza del vaso.

La viscosità rappresenta la resistenza che si oppone allo scorrimento di strati adiacenti di liquido. Nello specifico, la viscosità del sangue dipende quasi ed esclusivamente dall’ematocrito: all’aumentare dell’ematocrito, incrementa la viscosità che esita in un maggiore lavoro cardiaco (Sjaastad et al., 2018).

Dalla precedente relazione è possibile ricavare l’equazione della resistenza (R), misura delle forze di attrito tra il flusso e la parete del vaso:

$$R = \frac{8 \eta l}{\pi r^4}$$

Secondo tale relazione la resistenza è direttamente proporzionale alla viscosità del flusso del sangue e alla lunghezza del vaso, inversamente proporzionale al raggio alla quarta.

Alla luce di tali relazioni è possibile affermare che, il flusso sanguigno è diretto da un punto ad alta pressione ad uno a bassa pressione. All'incrementare della forza di contrazione cardiaca, incrementa la pressione di spinta e di conseguenza anche il flusso. Inoltre, poiché la lunghezza dei vasi non subisce variazioni in condizioni fisiologiche, il parametro che influisce maggiormente sulla resistenza, e quindi sul flusso, è il raggio dei vasi. Infatti, la resistenza offerta da un vaso decresce molto rapidamente all'aumentare del suo raggio: a parità di Δp l'aumento della R riduce il flusso (Sjaastad et al., 2018).

La pressione arteriosa subisce delle variazioni durante il ciclo cardiaco, registrando sempre un valore massimo (pressione sistolica) e uno minimo (pressione diastolica) all'interno delle arterie. In condizioni di riposo, la pressione arteriosa media (PAM) è più vicina al valore diastolico per la maggiore durata della diastole rispetto alla sistole (Ware, 2007) ed è espressa dalla seguente relazione:

$$PAM = Q \cdot RTP$$

Dove Q = gittata cardiaca; RTP = Resistenza Totale Periferica.

La pressione arteriosa sistemica dipende da una serie di fattori:

- l'elasticità delle arterie: una ridotta elasticità si associa ad un incremento pressorio; si sottolinea che nei pazienti anziani si ha una riduzione parafisiologica dell'elasticità che comporta una maggiore tendenza all'ipertensione;
- la gittata cardiaca (Q): con un rapporto di diretta proporzionalità;
- resistenza periferica totale (RTP): definita dalla resistenza complessiva di un sistema di vasi nell'apparato circolatorio, nello specifico dipende dai vasi di resistenza (le arteriole);
- volume di sangue: ad un aumento acuto della volemia corrisponde un aumento della PAM;
- fattori umorali: stato emotivo, digestione e attività fisica influenzano Q o RTP e conseguentemente PAM.

La pressione arteriosa deve essere mantenuta relativamente costante motivo per cui è soggetta ad accurata regolazione. Infatti, deve essere sufficientemente alta per assicurare il flusso sanguigno e la propulsione del sangue lungo il sistema circolatorio ma, allo stesso tempo, rimanere al di sotto di una certa soglia per non sovraccaricare in termini di lavoro la muscolatura ventricolare.

Analizzandola più nel dettaglio, si riconosce una regolazione a breve termine (Figura 2.2), attivata in risposta a variazioni pressorie di secondi o minuti, ed una regolazione a medio o lungo termine che comprende meccanismi che intervengono a seguito di variazioni pressorie prolungate per ore o giorni (Sjaastad et al., 2018). La prima si affida all'attivazione dei barocettori, l'arco aortico e il seno carotideo, terminazioni nervose libere localizzate sulla parete delle grandi arterie toraciche e cervicali. Essi sono coinvolti nel cosiddetto "riflesso barocettivo", fondamentale al fine di contrastare riduzioni del flusso sanguigno agli organi specialmente in caso di ipotensione. Infatti, in risposta a variazioni pressorie, inviano segnali ai centri di regolazione cardiovascolare nel midollo allungato al fine di determinare una rapida modificazione del tono simpatico e/o parasimpatico a seconda delle necessità. In generale, la stimolazione simpatica, agendo sia a livello vasale che a livello cardiaco, determina un aumento della pressione arteriosa. Viceversa, la stimolazione parasimpatica riduce la pressione arteriosa soprattutto tramite la riduzione della FC. Inoltre, esistono dei recettori, il glomo aortico e il glomo carotideo, localizzati a livello di biforcazione delle carotidi comuni che coadiuvano l'azione barocettoria. Questi sono attivati solo quando i valori pressori si abbassano al di sotto di una soglia minima (80 mmHg). Di fatto, tali recettori sono particolarmente sensibili a variazioni della concentrazione di ossigeno, anidride carbonica e pH ed intervengono inviando informazioni al centro cardiovascolare del midollo allungato determinando una risposta eccitatoria (Sjaastad et al., 2018).

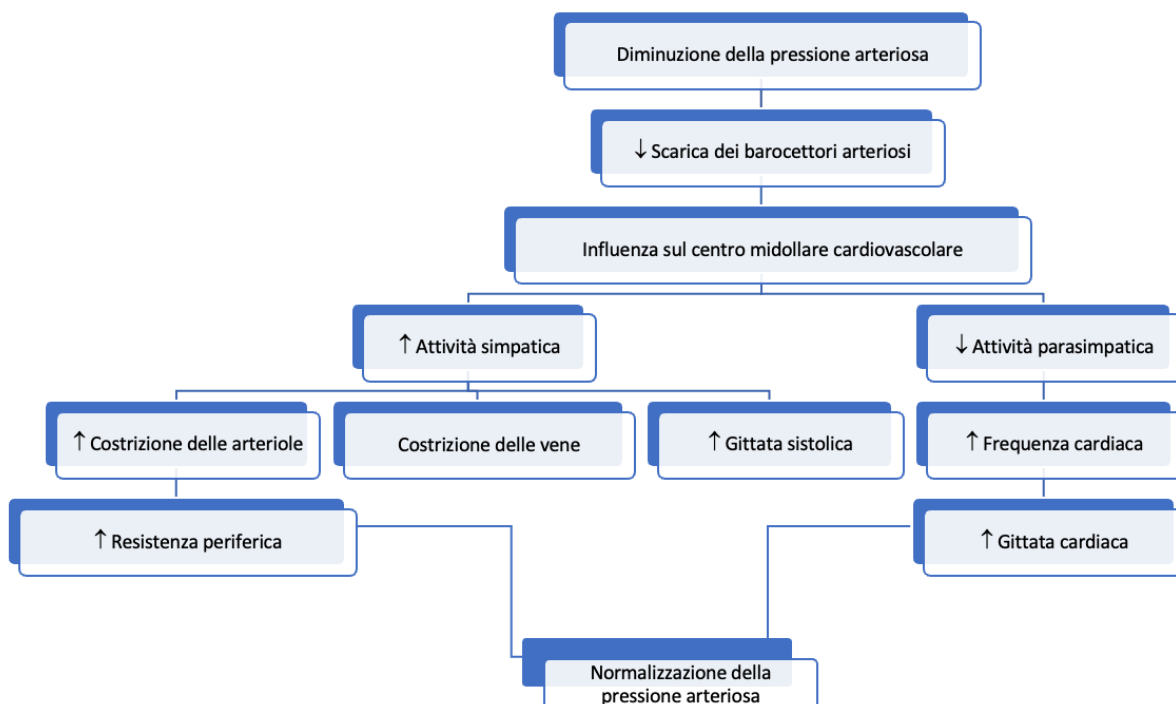


Figura 2.2 – Schema di regolazione a breve termine della pressione arteriosa media, riadattato da " Sjaastad, Ø. V., Sand, O., & Knut, H. (2018). *Fisiologia degli animali domestici* (Carlo Tamanini, Ed.). Casa Editrice Ambrosiana".

La regolazione a lungo termine della pressione arteriosa presiede al mantenimento di un volume ematico adeguato. Il rene è l'organo primariamente coinvolto attraverso l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone con modificazioni dell'escrezione urinaria. In particolare, per contrastare un aumento pressorio si assiste ad un incremento della diuresi. Affinché questo sia possibile è necessaria una normale funzionalità renale ed un corretto apporto di fluidi (Sjaastad et al., 2018).

Il controllo della circolazione sanguigna è a carico del sistema nervoso centrale (SNC), condizioni metaboliche locali e, talvolta, fattori umorali. Il controllo locale si basa sulla regolazione dei metaboliti vasodilatatori, la capacità intrinseca delle arteriole di regolare autonomamente il proprio diametro unitamente alla regolazione endotelio-mediata che, tramite il rilascio di ossido nitrico (NO), favorisce la vasodilatazione. Il controllo estrinseco, o neurormonale, a carico del sistema nervoso autonomo (SNA) si divide in simpatico (adrenergico) e parasimpatico (colinergico). Il primo attiva la risposta pressoria stimolando il sistema cardiovascolare tramite il rilascio di noradrenalina (NA) che induce vasocostrizione di vene, arterie e arteriole. Lo stimolo colinergico induce il rilascio di acetilcolina (ACh). La stimolazione data dalla NA dei recettori vascolari α 1-adrenergici (post-sinaptici) o α 2-adrenergici (extrasinaptici) induce un aumento della resistenza vasale, del ritorno venoso al cuore e della pressione arteriosa sistemica. I recettori β 2 si trovano in numerosi tessuti e, stimolati da una bassa dose di adrenalina (A) inducono vasodilatazione. Complessivamente, la regolazione della pressione arteriosa mediante meccanismo riflesso vasodilatatorio autonomo si ottiene con l'inibizione del tono simpatico e la riduzione della stimolazione dei recettori alfa, piuttosto che mediante la stimolazione dei recettori beta vascolari. Lo stimolo simpatico e parasimpatico è influenzato da segnali afferenti correlati alla stimolazione di barocettori, chemocettori, altri centri cerebrali e recettori cutanei (Ware, 2007).

Il sistema di conduzione cardiaco (Figure 2.3 e 2.4) è altamente specializzato per trasferire l'impulso elettrico attraverso precisi e ordinati fasci di fibre a tutta la muscolatura cardiaca (Willis et al., 2018). Fisiologicamente, l'impulso elettrico si genera in corrispondenza del nodo del seno atriale (SA), localizzato nella parete atriale destra, in prossimità della vena cava craniale a livello del *sulcus terminalis* e formato da cellule iper-specializzate definite *pacemaker* o "cellule autoeccitabili" in grado di generare autonomamente il potenziale d'azione (Sjaastad et al., 2018). Quest'ultimo si propaga, successivamente, tra una cellula atriale e l'altra grazie al "sincizio funzionale atriale", nonché giunzioni comunicanti, mediante vie interatriali aspecifiche che garantiscono la corretta

depolarizzazione atriale (Sjaastad et al., 2018). Inoltre, si riconoscono le vie internodali specifiche (via internodale anteriore, media e posteriore), responsabili della conduzione dell'impulso elettrico dal SA al nodo atrioventricolare (AVN) localizzato sul pavimento dell'atrio destro nonché unico punto di connessione elettrica tra atri e ventricoli normalmente isolati tra loro dalla porzione centrale dello scheletro fibroso (Sjaastad et al., 2018; Willis et al., 2018). A livello di AVN l'impulso subisce un rallentamento definito "ritardo nodale", fondamentale per garantire che la depolarizzazione e contrazione atriale si concluda prima dell'attivazione ventricolare (Ware, 2007). La propagazione prosegue attraverso il fascio di His che, penetrando lo scheletro fibroso cardiaco, si divide in una branca destra e sinistra; tale suddivisione origina numerose piccole ramificazioni subendocardiche in entrambi i ventricoli formando la rete di fibre del Purkinje trasmettendo così l'impulso a tutto il miocardio ventricolare (Sjaastad et al., 2018).

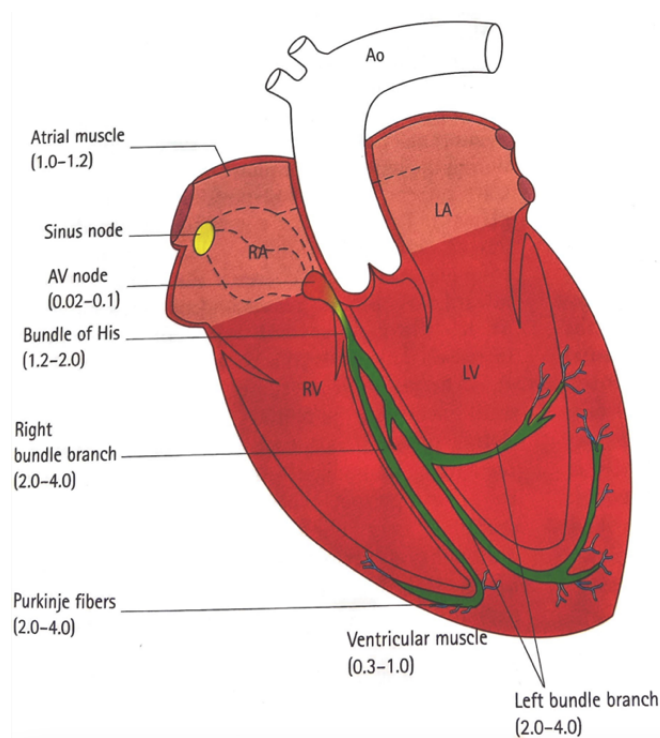


Figura 2.3 – Schema dei principali componenti del sistema di conduzione cardiaco. Tra parentesi sono indicati i valori approssimativi della velocità (m/sec) di conduzione dell'impulso. Da "Ware, W. A. (2007). Cardiovascular Disease in Small Animal Medicine. Manson Publishing".

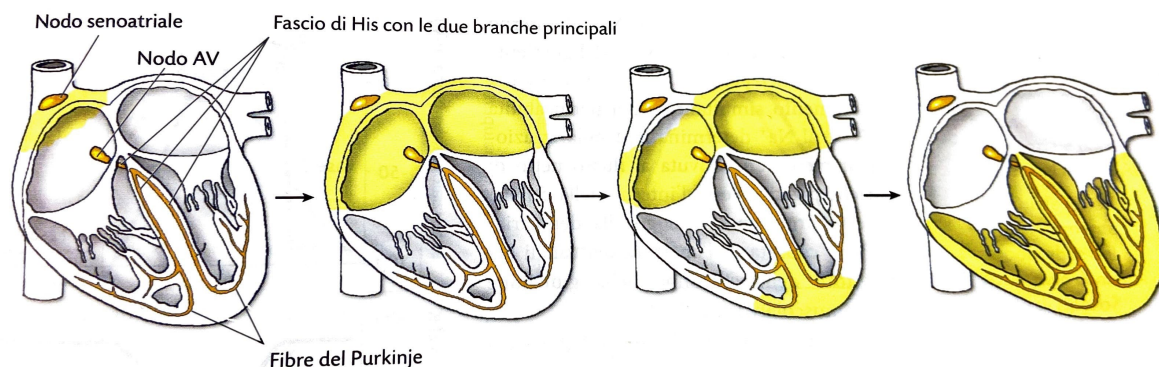


Figura 2.4 – Schema della propagazione del potenziale d'azione. In giallo sono colorate le aree depolarizzate. Da Sjaastad, Ø. V., Sand, O., & Knut, H. (2018). *Fisiologia degli animali domestici* (Carlo Tamanini, Ed.). Casa Editrice Ambrosiana.

Il muscolo cardiaco possiede un fabbisogno energetico molto alto: nonostante il cuore rappresenti solo circa lo 0,5% del peso dell'intero organismo, il suo consumo energetico è pari all'8% del totale (Brown et al., 2017). A differenza di altri distretti, il cuore possiede una scarsa capacità di riserva energetica miocardica. Piuttosto, il lavoro cardiaco è strettamente correlato alla rapida e continua produzione di ATP, fonte energetica primaria (Jaswal et al., 2011; Steggall et al., 2017; Corletto, 2018). Il cuore viene definito come "l'organo onnivoro" poiché la produzione di energia deriva dal catabolismo di numerosi substrati: acidi grassi, glucosio, corpi chetonici e amminoacidi derivanti dalla degradazione delle proteine strutturali. Una delle caratteristiche principali del metabolismo miocardico, infatti, è la capacità di sfruttare substrati differenti consentendo di adattare il rapporto tra tipo e quantità di substrato utilizzato in relazione a modificazioni del lavoro cardiaco, disponibilità metabolica dei substrati stessi, condizioni neuroormonali e disponibilità di ossigeno (Wende et al., 2017; Bertero & Maack, 2018; Corletto, 2018).

La mancanza di un corretto apporto energetico al muscolo cardiaco può portare allo sviluppo di ischemia che può favorire l'insorgenza di aritmie, foci ectopici, compromissione della capacità contrattile e, infine, insufficienza cardiaca (Corletto, 2018).

3. Le principali cardiopatie e disturbi del ritmo nel cane

Il cuore può essere interessato da numerosi processi patologici quali: patologie cardiache congenite, malattie valvolari acquisite (endocardiosi ed endocarditi), malattie miocardiche primarie (cardiomiopatia dilatativa e cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro) o acquisite (miocarditi), malattie pericardiche congenite (ernia peritoneo-pericardica, cisti pericardiche, difetti del pericardio) o acquisite (versamento pericardico, pericarditi, neoplasie, ecc.) e la filariosi cardiopolmonare (Ettinger & Feldman, 2019). Nel presente elaborato saranno descritte nel dettaglio solo le cardiopatie e disturbi di conduzione del ritmo di più frequente riscontro nella pratica clinica/anestesiologica, tra cui: endocardiosi, cardiomiopatia dilatativa (CMD), stenosi subaortica (SAS, subaortic stenosis), fibrillazione atriale (FA) e blocchi atrioventricolari (BAV).

Di fatto, l'endocardiosi colpisce il 75-80% dei pazienti canini cardiopatici (Das & Tashjihan, 1965; Detweiler & Patterson, 1965; Whitney, 1974; Egenvall et al., 2006) e tra le malattie primarie del miocardio la CMD del cane è la più comune (J. Buchanan, 1999). Studi approfonditi sulla prevalenza delle patologie cardiache congenite dimostrano una variabilità a seconda del Paese considerato, sicuramente influenzato da ondate di popolarità di diverse razze canine. Studi europei evidenziano una prevalenza superiore della SAS rispetto ad altri disordini congeniti quali la stenosi polmonare (PS, pulmonary stenosis) e la pervietà del dotto arterioso di Botallo (PDA) che, invece, sono ai primi posti in altri Paesi come riportato dagli studi di Patterson e Detweiler (Detweiler et al., 1961; Detweiler & Patterson, 1965) e dai report di Buchanan (J. Buchanan, 1999). Tra le patologie congenite si ricordino in ordine decrescente di prevalenza secondo i dati ottenuti dalla combinazione di diversi studi: difetto del setto interventricolare, displasia della valvola mitrale, displasia della valvola tricuspide, persistenza dell'arco aortico destro o altri difetti dell'anello vascolare, Tetralogia di Fallot, difetto del setto interatriale (Ettinger & Feldman, 2019).

3.1 Cardiopatie

3.1.1 Endocardiosi

La degenerazione mixomatosa delle valvole atrioventricolari, anche definita degenerazione mucoide o endocardiosi è la malattia cardiaca più diffusa nella popolazione canina mondiale (Das & Tashjian, 1965; Detweiler & Patterson, 1965; Whitney, 1974; Egenvall et al., 2006).

In particolare, la valvola mitralica è la maggiormente interessata anche se, nel 30% dei casi, si ha l'associazione con la degenerazione tricuspide (Borgarelli & Buchanan, 2012) che, raramente è coinvolta singolarmente (Ware, 2007). Lo stesso processo, più di rado, può colpire le valvole semilunari che vanno incontro ad un assottigliamento progressivo, specialmente negli animali anziani e, nello stadio finale, possono sviluppare un'insufficienza valvolare generalmente di entità moderata (Ware, 2007).

Si sottolinea che il termine "mixomatoso" si riferisce alle caratteristiche istologiche di questa patologia differenziandola dalla maggior parte degli altri processi che possono interessare la mitrale e che con "MMVD" (Myxomatous mitral valve disease) viene espresso il patofenotipo senza escludere il possibile coinvolgimento di altre valvole cardiache (Ettinger & Feldman, 2019).

Unitamente alla fibrosi valvolare cronica, l'endocardiosi rappresenta la causa più comune di insufficienza cardiaca congestizia nel cane (J. Buchanan, 1999).

All'interno della popolazione canina, studi dimostrano che i maschi sono colpiti 1,5 volte in più rispetto alle femmine e la prevalenza è decisamente superiore nei cani di piccola taglia (< 20 kg) dove la malattia sembra progredire più lentamente. Le razze più comunemente colpite sono: Cavalier King Charles Spaniel (CKCS), Bassotto, Barbone Nano e Yorkshire Terrier (Beardow & Buchanan, 1993; J. Buchanan, 1999). Tuttavia, anche le razze di media/grande taglia (>20 kg) possono essere interessate da tale processo patologico con una progressione e prognosi più infauste (Borgarelli et al., 2004).

I cani affetti da questa patologia degenerativa non presentano alcuna alterazione strutturale valvolare alla nascita ma sviluppano la degenerazione mixomatosa nel corso della vita (Ettinger & Feldman, 2019).

Generalmente, la prevalenza della MMVD aumenta notevolmente con l'età nei cani di piccola taglia, fino a riconoscere un 85% dei soggetti con segni di lesione valvolare a 13 anni (J. W. Buchanan, 1977).

I Cavalier King Charles Spaniel, invece, sono una razza predisposta allo sviluppo della malattia più prematuramente, ma non si evidenziano differenze nella progressione temporale della malattia né

nello sviluppo di una precoce insufficienza cardiaca rispetto alle altre razze (Häggström et al., 2009; Borgarelli Michele & Haggstrom, 2010).

Sebbene di recente vi siano stati sviluppi nella comprensione di alcuni fattori genetici e fisiopatologici della MMVD, attualmente il meccanismo specifico alla base rimane sconosciuto (Keene et al., 2019). Si suppone l'esistenza di una componente ereditaria in alcune razze (Olsen et al., 1999; Madsen et al., 2011) e una componente genetica influenzante la gravità della progressione della malattia (Keene et al., 2019).

Sicuramente, la componente di stress meccanico esercitata sulla valvola rappresenta uno dei principali fattori responsabili che, unitamente al flusso sistolico ad alta pressione del ventricolo sinistro, stimola il rimodellamento della matrice extracellulare dell'apparato valvolare e delle corde tendinee con deposito di sostanza mixomatosa e conseguente ispessimento valvolare (Olsen et al., 1999; Aupperle & Disatian, 2012) a cui possono contribuire anche fattori sistemici, locali, neuroormonali o infiammatori (Keene et al., 2019).

In questo modo si assiste ad un progressivo prolasso valvolare, riscontro ecocardiografico importante e comune in molte razze affette da MMVD (Olsen et al., 1999; Pedersen, Lorentzen, et al., 1999; Sargent et al., 2015) che porta, oltre ad una degenerazione strutturale, al rigurgito valvolare. Un rigurgito di lieve entità non causa apparenti cambiamenti negli indici di dimensione e funzionalità cardiaca. Contestualmente, si attivano i meccanismi compensatori (renali, neuroormonali e vascolari) che garantiscono il corretto mantenimento della gittata sistolica (Tsakiris et al., 1971). Si assiste ad un progressivo adattamento delle dimensioni dell'atrio sinistro con l'assorbimento della quota rigurgitante nella cavità atriale stessa e, grazie al mantenimento di una bassa pressione interatriale, il letto vascolare polmonare è protetto dallo sviluppo di ipertensione (Kihara et al., 1988). In tali condizioni, si assiste ad un aumento del precarico e concomitante riduzione del postcarico (O'Gara et al., 2008). L'incremento del precarico conduce a rimodellamento cardiaco, incremento della forza di contrazione secondo la Legge di Frank-Starling (Komamura et al., 1993), nonché allo sviluppo di un'ipertrofia eccentrica compensatoria ventricolare, fondamentale per normalizzare la pressione e mantenere un'adeguata gittata sistolica sia in stadi precoci che avanzati di MMVD (Kittleson et al., 1984; Epstein & Katz, 1990; Carabello, 2002; Grossman & Paulus, 2013; Nishimura et al., 2014).

I meccanismi compensatori attivati sono indispensabili per il mantenimento del corretto output cardiaco indipendentemente dalla presenza del rigurgito mitralico. Tuttavia, con l'aggravamento

della patologia, diventano essi stessi fattori dannosi per la funzionalità cardiaca inducendo fibrosi miocardica (Grossman & Paulus, 2013; Nishimura et al., 2014).

Infatti, poiché tale rimodellamento, seppur necessario, è su base patologica, si assiste ad una lenta ma inevitabile riduzione della contrattilità miocardica in tutti i cani affetti da MMVD, compresi i soggetti clinicamente sani (Ettinger & Feldman, 2019).

Alcuni pazienti possono andare incontro a scompenso cardiaco, più comunemente in fasi avanzate della malattia. In tal caso, si assiste ad un eccessivo aumento delle dimensioni e della pressione atriale sinistra con conseguente congestione venosa e edema polmonare. Talvolta, in casi ancora più severi, si ha un incremento “acuto” della quota rigurgitante con impossibilità di adattamento dimensionale dell’atrio sinistro e rottura di molteplici corde tendinee e/o dell’atrio stesso cui consegue un rapido incremento della pressione interatriale sinistra e dei capillari polmonari con rapido sviluppo di congestione polmonare ed edema e/o emopericardio (Ettinger & Feldman, 2019).

Il rigurgito tricuspide (RT) è, generalmente, un reperto occasionale che si verifica contestualmente alla degenerazione mixomatosa della valvola mitrale come conseguenza della degenerazione primaria della valvola oppure secondariamente all’ipertensione polmonare correlata al coinvolgimento patologico della parte sinistra del cuore. In assenza di ipertensione arteriosa polmonare o ostruzione valvolare, il rigurgito tricuspide è ben tollerato, tuttavia, può determinare la dilatazione ventricolare destra in risposta ad un anormale incremento pressorio con conseguente riduzione del volume sistolico. In situazioni di ipertensione arteriosa polmonare concomitante si assiste ad un ingrandimento atriale destro che può favorire lo sviluppo di tachiaritmie atriali (es.: fibrillazione atriale, tachiaritmia sopraventricolare). L’aumento pressorio del ventricolo destro può favorire lo sviluppo di sintomi di insufficienza cardiaca destra (Ettinger & Feldman, 2019),

La presentazione clinica dei soggetti affetti da MMVD è estremamente variabile: la maggior parte dei pazienti risulta completamente asintomatica al momento della diagnosi, ma i proprietari riportano comunemente l’intolleranza all’esercizio. Un altro sintomo è la tosse, legata alla compressione esercitata sul bronco principale sinistro dall’atrio sinistro ingrandito. In tal modo si causa un’irritazione, contestualmente favorita da un quadro di bronchite cronica e/o broncomalacia facilmente preesistente in cani di piccola taglia. I segni clinici si correlano alla presenza di uno o più alterazioni fisiopatologiche con il possibile sviluppo di sintomi dell’insufficienza cardiaca sinistra per congestione del circolo venoso, tachipnea/dispnea, debolezza e intolleranza all’esercizio per

riduzione della gittata cardiaca, versamento pleurico e ascite come conseguenza dell'incremento della pressione atriale e venosa sistemica, scompenso acuto e morte improvvisa per rottura dell'atrio, delle corde tendinee o fibrillazione ventricolare. I pazienti con scompenso cardiaco si mostrano ansiosi, tendenti all'ortopnea e inappetenti. Si segnala anche la possibilità di eventi sincopali correlati a sforzi fisici eccessivi (Ettinger & Feldman, 2019). Inoltre, si possono sviluppare sintomi di insufficienza cardiaca destra o per contestuale coinvolgimento della valvola tricuspide o come conseguenza della ipertensione venosa polmonare e, come meccanismo reattivo, ipertensione delle arterie polmonari (ipertensione post-capillare o di tipo 2). Non è infrequente in questi pazienti osservare dispnea per versamento pleurico, distensione addominale correlata ad ascite, epatosplenomegalia e segni gastroenterici di vomito, diarrea e anoressia (Ettinger & Feldman, 2019).

La diagnosi di sospetto di MMVD viene emessa all'esame fisico, nonché rilevando all'auscultazione la presenza di un soffio cardiaco sistolico con punto di massima intensità in corrispondenza di focolaio mitralico (apice cardiaco sinistro). L'intensità e la durata del soffio è stata correlata alla gravità della malattia in alcuni studi (Häggsström et al., 1992, 1995; Kwart et al., 2002; Kwart & Häggsström, 2002; Ljungvall et al., 2009; Lewis et al., 2011; Madsen et al., 2011). L'assenza di un soffio udibile non può in alcun modo escludere un rigurgito valvolare di lieve entità (Ljungvall et al., 2009). Il soffio può irradiarsi nell'emitorace destro e, in caso di massima intensità si accompagna al fremito precordiale. Pazienti che presentano il fremito si definiscono ad alto rischio di sviluppo di insufficienza cardiaca congestizia (ICC) e/o ipertensione polmonare (Ljungvall et al., 2014). L'auscultazione toracica e polmonare così come la frequenza respiratoria in cani affetti da MMVD, ma senza segni di ICC, risulta perfettamente normale, al contrario, in pazienti con malattia severa e segni di ICC si ha rinforzo dei suoni polmonari e incremento della frequenza respiratoria. La valutazione del numero di atti respiratori al minuto è un parametro molto importante, infatti, il superamento di 30 atti/minuto può essere molto indicativo di edema polmonare (Schober et al., 2011; Ohad et al., 2013).

La diagnosi definitiva di MMVD si ottiene tramite esame ecocardiografico, fondamentale anche ai fini del monitoraggio della progressione della malattia (Ettinger & Feldman, 2019). Si osserva l'aspetto anatomico della valvola mitrale valutando l'assottigliamento dei lembi e il grado di prolasso. Il grado di rigurgito valvolare viene valutato mediante la tecnica del Color Doppler (Pedersen, Häggsström, et al., 1999). La misurazione dell'atrio sinistro è importante poiché un incremento delle sue dimensioni si associa ad una maggiore gravità della malattia (Kittleson & Brown, 2003). Inoltre,

le sue dimensioni possono essere rapportate a quelle aortiche al fine di definire il rapporto atrio sinistro/aorta che, in cani affetti da MMVD e ICC risulta maggiore o uguale a 2 (Ettinger & Feldman, 2019).

Gli autori dell'ACVIM Consensus Statement già nel 2009 hanno introdotto un nuovo sistema di classificazione della MMVD, ispirandosi alle linee guida della Medicina Umana, suddividendo i pazienti in quattro stadi in correlazione allo stato clinico e al rischio di sviluppo della malattia (Tabella 3.1). Gli stessi autori definiscono le linee guida per la diagnosi e il trattamento della patologia in base a tale classificazione (Tabella 3.2). Nello specifico, la visita clinica, l'esame fisico e l'esame ecocardiografico sono da eseguire in tutti i soggetti a rischio. Per lo stadio A sono raccomandati screening routinari sottolineando che razze particolarmente predisposte (come i Cavalier King Charles Spaniel) devono rientrare in programmi di valutazione precoce al fine di controllarne la riproduzione. Dallo stadio B si raccomanda l'esecuzione di radiogrammi toracici per valutare l'influenza della malattia valvolare sull'emodinamica del paziente e per discriminare se la tosse è correlata a cause cardiogene o non cardiogene. La misurazione della pressione è utile a identificare un contestuale quadro di ipertensione sistemica. Dallo stadio C può essere utile valutare la concentrazione del NT-proBNP sierico (frammento amino-terminale del peptide natriuretico B o BNP) poiché è dimostrato che in cani con segni clinici di insufficienza cardiaca è molto più alto rispetto a pazienti in cui i segni clinici si legano a malattia polmonare primaria. In generale, anche in relazione all'età del paziente, è sempre opportuno raccogliere un "minimum database" comprendente esame emocromocitometrico, biochimico esteso ed esame delle urine per ricerca di proteinuria (Keene et al., 2019).

L'approccio terapeutico si pone come obiettivo il miglioramento della qualità di vita, in primo luogo grazie al riconoscimento precoce della malattia e, successivamente, impostando una terapia medica e/o di supporto adatta allo stadio clinico del paziente al fine di prevenire la degenerazione valvolare e migliorare la funzionalità cardiaca (Atkins et al., 2009; Keene et al., 2019).

STADIO A	STADIO B		STADIO C	STADIO D
Cani a rischio di sviluppo di malattia cardiaca che al momento non evidenziano alterazioni strutturali del cuore (es.: Cavalier King Charles Spaniel senza soffio cardiaco).	Cani senza segni clinici, ma presentanti un click sistolico (stadio iniziale) e/o un soffio cardiaco sistolico.		Cani con passati o presenti segni clinici di insufficienza cardiaca congestizia (ICC) associata a patologia cardiaca strutturale. La severità dei segni clinici di ICC varia da moderata a severa, quest'ultima richiede una terapia aggressiva che tipicamente si riserva ai pazienti refrattari alla patologia (vedi stadio D).	Cani con malattia end-stage con manifestazione di segni clinici di insufficienza cardiaca causata dal rigurgito della valvola atrioventricolare che sono refrattari alla terapia standard per l'ICC. Questi pazienti richiedono strategie terapeutiche avanzate o specializzate affinché il paziente rimanga stabile con la sua malattia.
	B1	B2		
	Cani che si presentano con l'evidenza di un moderato rigurgito mitralico (soffio cardiaco e segni ecocardiografici di rigurgito della valvola atrioventricolare) ma senza segni di cardiomegalia.	Cani asintomatici che hanno un rigurgito della valvola atrioventricolare emodinamicamente significativo, come evidenziato da rilievi radiografici ed ecocardiografici di cardiomegalia.		

Tabella 3.1 – ACVIM Consensus raccomanda la stadiazione della MMVD canina in 4 stadi, tabella riadattata da “Atkins, C., Bonagura, J., Ettinger, S., Fox, P., Gordon, S., Haggstrom, J., Hamlin, R., Keene, B., Luis-Fuentes, V., & Stepien, R. (2009). ACVIM Consensus Statement Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Heart Disease” e “Keene, B. W., Atkins, C. E., Bonagura, J. D., Fox, P. R., Häggström, J., Fuentes, V. L., Oyama, M. A., Rush, J. E., Stepien, R., & Uechi, M. (2019). ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(3), 1127–1140”.

T E R A P I A	STADIO A	Nessun trattamento medico/dietetico raccomandato. Esclusione dalla riproduzione di cani con soffio cardiaco, evidenze ecocardiografiche di rigurgito mitralico durante la normale età riproduttiva (< 6-8 anni).		
	STADIO B	B1	Nessun trattamento medico raccomandato perché la progressione dell'insufficienza cardiaca è incerta. Nessun trattamento dietetico raccomandato.	
		B2	Pimobendan 0,25-0,3 mg/kg PO q12h. ACE-inibitori consigliati da 5 esperti su 10. Terapia dietetica. Valvuloplastica in stadi avanzati consigliata e raccomandata da alcuni esperti.	
	STADIO C	PAZIENTI OSPEDALIZZATI	Torasemide a circa il 5-10% del dosaggio della furosemide (0,1-0,3 mg/kg q24h7). Pimobendan 0,25-0,3 mg/kg PO q12h. ACE-I 0,5 mg/kg PO q12h. Furosemide 2 mg/kg IV (o IM) seguita da 2 mg/kg IV ogni ora fino al miglioramento delle condizioni respiratorie. Ossigenoterapia se necessaria. Furosemide in CRI ¹ (0,66-1 mg/kg/h) per il trattamento dell'edema polmonare a vita.	
		PAZIENTI CRONICI (TERAPIA A CASA)	Pimobendan 0,25-0,3 mg/kg PO q12h. Furosemide 2 mg/kg q12h PO. Spironolattone 2 mg/kg PO q12-24h. Diltiazem (spesso combinato con digossina) in caso di fibrillazione complicante il quadro. Trattamento dietetico: adeguato apporto proteico e calorico, riduzione moderata dell'intake di sodio, supplemento di omega-3. Iniziare o continuare ACE-I 0,5 mg/kg PO q12h. Valvuloplastica. Nessuno degli esperti utilizza nitroglicerina.	
	STADIO D	PAZIENTI OSPEDALIZZATI	Incremento della dose di Pimobendan (uso off-label) e aggiunta di una terza somministrazione a 0,3 mg/kg al giorno PO.	
		PAZIENTI CRONICI (TERAPIA A CASA)	Torasemide, introdotto in pazienti non più responsivi alla furosemide. Il dosaggio del diuretico (torasemide o furosemide) deve essere aumentato al bisogno per ridurre l'edema polmonare e i versamenti cavitari. Non raccomandato l'uso di β -bloccanti. Trattamento dietetico: vedi stadio C.	

Tabella 3.2 – ACVIM Consensus raccomanda differenti approcci terapeutici in base alla stadiazione clinica della MMVD canina; tabella riadattata da “Atkins, C., Bonagura, J., Ettinger, S., Fox, P., Gordon, S., Haggstrom, J., Hamlin, R., Keene, B., Luis-Fuentes, V., & Stepien, R. (2009). ACVIM Consensus Statement Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Heart Disease” e “Keene, B. W., Atkins, C. E., Bonagura, J. D., Fox, P. R., Häggström, J., Fuentes, V. L., Oyama, M. A., Rush, J. E., Stepien, R., & Uechi, M. (2019). ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(3), 1127–1140”.

¹ CRI: “Constant-rate infusion”

3.1.2 Cardiomiopatia dilatativa

La cardiomiopatia dilatativa (CMD) è una malattia primaria del miocardio caratterizzata da una progressiva dilatazione ventricolare, prevalentemente della parte sinistra ma che può interessare anche il cuore destro, a cui si associa una riduzione della funzione sistolica frequentemente complicata da tachiaritmie sopraventricolari e/o ventricolari (Ettinger & Feldman, 2019). È possibile che si associ anche una disfunzione diastolica (O'Sullivan et al., 2007).

La CMD è una patologia quasi esclusivamente della specie canina che insorge in età adulta colpendo prevalentemente razze di taglia grande o gigante tra cui: Dobermann Pinscher, Irish Wolfhound, Alano, Airedale Terrier, Terranova (Monnet et al., 1995; Tidholm & Jönsson, 1997). Si segnala la predisposizione di alcune razze di medio-piccola taglia tra cui: Cocker Spaniel, Cocker Spaniel Inglese, Cane da acqua portoghese e Toy Manchester Terrier. In queste ultime due vi è la possibilità di diagnosticare un quadro CMD prima dell'anno di età (Dambach et al, 1999; Legge et al., 2013).

Nell'uomo è dimostrata una familiarità della malattia nel 30-50% dei casi e sono state riconosciute le mutazioni responsabili in numerosi geni (McNally et al., 2013). Sebbene anche nella specie canina siano stati eseguiti studi genetici, attualmente non sono stati elaborati test per eseguire diagnosi (Ettinger & Feldman, 2019).

Da un punto di vista eziologico, la CMD canina sembra essere determinata dall'azione combinata di numerosi insulti miocardici di natura virale, tossica, nutrizionale e genetica. Tuttavia, la ricerca è ancora molto lontana dalla reale comprensione della causa sottostante motivo per cui questa malattia viene spesso definita idiopatica (Ettinger & Feldman, 2019).

Osservando un quadro fenotipico ipocinetico associato a disfunzione sistolica e dilatazione tetracameraria è necessario eseguire un lavoro diagnostico accurato al fine di escludere cause secondarie e, in particolar modo, la cardiomiopatia taurina-correlata soprattutto nei Golden Retriever (Bélanger et al., 2005).

Sono riconosciuti due stadi di CMD: asintomatico od occulto e aperto o palese in cui vi è la comparsa della sintomatologia. I segni clinici più frequentemente associati sono: tosse, dispnea, tachipnea, sincope, intolleranza all'esercizio e, seppur di rado, ascite (Ettinger & Feldman, 2019).

All'esame fisico, spesso, non si riscontrano particolari alterazioni. Talora è possibile rilevare un soffio sistolico di lieve intensità compatibile con rigurgito valvolare mitralico molto localizzato sul focolaio mitralico. Un'ulteriore alterazione rilevabile è il ritmo di galoppo, particolarmente udibile è il terzo tono (S₃) relativo al riempimento ventricolare rapido passivo. In alcuni casi è possibile osservare una

tachiaritmia atriale (soprattutto fibrillazione atriale) o ventricolare all'esame elettrocardiografico. Le tachiaritmie ventricolari sembrano essere molto comuni nei Dobermann Pinscher in fase asintomatica, motivo per cui, in questa razza, si consiglia l'esecuzione di screening annuali tramite ecocardiografia e holter ECG (Ettinger & Feldman, 2019).

L'esame radiografico del torace potrebbe risultare perfettamente nella norma soprattutto negli stadi iniziali della malattia. Progressivamente si assiste ad una marcata cardiomegalia con o senza distensione venosa polmonare e edema polmonare. L'esecuzione dell'esame ecocardiografico rappresenta l'unica metodica per emettere diagnosi di CMD e gold standard per il riconoscimento dei pazienti in stadio asintomatico (Ettinger & Feldman, 2019).

I biomarcatori maggiormente utilizzati nella valutazione della malattia cardiaca del cane sono il peptide natriuretico atriale (ANP, Atrial natriuretic peptide), il peptide natriuretico di tipo-B (BNP) e la troponina I (cTnI). Tra questi, il più utile per la diagnosi di CMD nel cane, sia in stadi occulti che sintomatici, sembra essere il BNP sebbene siano necessari ulteriori studi (Oyama et al., 2008; Wess et al., 2011).

La terapia dovrebbe essere finalizzata alla rimozione dell'agente causale che, come affermato in precedenza, resta il più delle volte sconosciuto. Attualmente vi sono pochi studi sulla valutazione del beneficio della terapia medica in pazienti asintomatici. Interessante citare uno studio condotto da O'Grady et al., (2009) in cui l'impiego di ACE²-inibitori (ACE-I) in Dobermann Pinscher con CMD occulta ha dimostrato ritardare il tempo di insorgenza di ICC. Il limite di tale studio è il focus su un'unica razza, tuttavia, è possibile pensare di adattare i risultati anche su altri soggetti affetti. L'uso di β -bloccanti in questi pazienti non è ancora stato approfondito adeguatamente e non esistono delle linee guida precise. In uno studio condotto in Dobermann Pinscher in fase occulta della malattia, l'esclusivo trattamento con pimobendan due volte al giorno (dose mediana 0.453 mg/kg/giorno) ha evidenziato un tempo mediano di insorgenza di ICC o morte cardiaca improvvisa significativamente più lungo. Sebbene anche questo studio sia stato condotto solo nel Dobermann Pinscher, il protocollo terapeutico potrebbe essere adattato anche per le altre razze (Summerfield et al., 2012). La prognosi dei pazienti affetti da CMD è variabile e dipendente dalla causa primaria di patologia. Sono stati evidenziati dei fattori prognostici negativi quali: età di insorgenza della sintomatologia clinica, versamento pleurico, edema polmonare, ascite, fibrillazione atriale, indice del volume telesistolico, frazione di eiezione e pattern restrittivo del flusso transmitralico (Tidholm et al., 1997; Borgarelli et al., 2006).

² ACE = Angiotensin-converting enzyme.

3.1.3 Stenosi subaortica

La stenosi subaortica è la patologia cardiaca di natura congenita più frequente nella specie canina specialmente in razze di grossa taglia. Si riconosce una base ereditaria la cui modalità di trasmissione è stata studiata in razze ad elevata prevalenza, tra cui: Boxer, Bullmastiff, Bovaro delle Fiandre, Dogue de Bordeaux, Golden Retriever, Terranova, Rottweiler, Pastore Tedesco (Ontiveros & Stern, 2021). Tuttavia, solo nei Terranova è stata identificata la mutazione genetica responsabile della SAS, cioè inserimento di un codone nel gene PICALM (Stern et al., 2014).

Peculiarità di tale patologia è che, pur essendo congenita, non è presente alla nascita. In studi condotti su alcune razze, infatti, è possibile non evidenziare segni di stenosi subaortica nelle prime 4-8 settimane di età (Flickinger & Patterson, 1967a, 1967b; Pyle, 1972; Pyle et al., 1973, 1976). Inoltre, gli animali possono rimanere asintomatici fino ad un peggioramento improvviso attorno ai 12-15 mesi di età. A fronte di tale considerazione, il rilievo di soffi cardiaci e/o segni di debolezza, riluttanza al movimento e sincopi occasionali in cani in questa fascia di età in razze predisposte rappresenta un importante riscontro per condurre ulteriori accertamenti il prima possibile (Bussadori et al., 2000; Ettinger & Feldman, 2019).

In corso di SAS si ha un restringimento immediatamente al di sotto della valvola aortica causata da una anormale formazione di noduli sottovalvolari, di un cerchione fibroso o di un restringimento a tunnel che determina un'ostruzione parziale all'efflusso di sangue dal ventricolo sinistro all'aorta incrementando la pressione ventricolare sinistra (Kienle et al., 1994; Pyle et al., 1976). Come meccanismo compensatorio si assiste allo sviluppo di un'ipertrofia concentrica che, in stadi più avanzati della malattia, diventa inadeguata portando alla condizione di *"afterload mismatch"* correlata allo stress ossidativo del miocardio e secondaria all'aumento cronico del postcarico, nonché ad un progressivo aumento dei diametri interni delle camere ventricolari con assottigliamento parietale portando allo sviluppo di un quadro ipocinetico dilatato. Inoltre, poiché la velocità di efflusso aumenta ed è di natura turbolenta, si genera un soffio cardiaco a livello di dilatazione post-stenotica coinvolgente l'aorta ascendente, l'arco aortico e l'arteria brachiocefalica (Ettinger & Feldman, 2019). Il flusso turbolento causa microlesioni a livello di endotelio valvolare predisponendo alla formazione di spazi potenzialmente colonizzabili da batteri. I cani con stenosi subaortica o polmonare sono maggiormente predisposti ad endocarditi, motivo per cui è necessaria la profilassi antibiotica anche se l'effettiva riduzione del rischio di sviluppo di endocarditi su base

infettiva in questi pazienti non è ancora del tutto chiarita (Muna et al., 1978; Kienle et al., 1994; Roth, 1994).

La SAS è stata primariamente classificata in tre gradi dai cardiologi Pyle, Patterson e Chacko nel 1976 (Tabella 3.3) sulla base delle lesioni anatomo-patologiche direttamente proporzionali alla gravità della malattia (Pyle et al., 1976).

	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3
Classificazione Pyle et.al	<p>Presenza di piccoli noduli sottovalvolari (1-2 mm) biancastri, rilevati a livello endocardico. Noduli simili sono stati osservati anche sulla superficie ventrale delle cuspidi della valvola aortica in alcuni animali. Istologicamente questi noduli sono costituiti da cellule fibroblastiche circondate da fibre di tessuto connettivo e sostanza positiva alla colorazione Alcian blu. Alla base delle lesioni nodulari si rinvengono un gran numero di spazi e canali rivestiti da endotelio (aspetto compatibile con vasi linfatici o capillari). All'esame clinico i cani affetti da SAS grado 1 non presentano alcun segno di malattia cardiaca anche se una piccola percentuale presenta soffio cardiaco di lieve intensità (1/6).</p>	<p>Presenza di un cercine, struttura ad anello, a livello endocardico di colore biancastro e ispessito che restringe l'efflusso sotto la valvola. Istologicamente si caratterizza da cellule fibroblastiche circondate da tessuto collagene le cui fibre appaiono molto più dense rispetto al grado 1. Clinicamente i cani affetti da SAS di grado 2 non presentano alcun segno di malattia cardiaca, la maggior parte presentano un soffio sistolico di intensità pari a 1-2/6 a livello di IV-V spazio intercostale sinistro. In alcuni pazienti è possibile che il soffio cardiaco non sia udibile a visite successive.</p>	<p>Forma di gravità maggiore caratterizzata dalla presenza di una struttura ispessita a tunnel circondante il tratto dell'efflusso del ventricolo sinistro causandone un importante restringimento. Si osserva una lesione molto estesa e ispessita a creare una sorta di tunnel che comprendente anche la mitrale. Istologicamente, la base dell'anello è costituita da tessuto connettivo fibroso con cellule mesenchimali sparse ed allungate. Il tessuto è ricco in mucopolisaccaridi acidi come dimostrato dalla positività alla colorazione Alcian blu.</p>
Classificazione ecocardiografica corrispondente	<p>Discreta classificazione ecocardiografica SAS (tipo 1) con assenza o con modico ispessimento endocardico (aumentata ecodensità) o in aumento.</p>	<p>Classificazione ecocardiografica tipo 2. Sotto la valvola aortica si osserva una zona fibrosa che ecocardiograficamente appare come un cercine bidimensionale sotto la valvola aortica vicino al setto interventricolare.</p>	<p>Classificazione ecocardiografica tipo 3. Si osserva una lesione molto estesa e ispessita che crea una sorta di tunnel che coinvolge anche la mitrale.</p>

Tabella 3.3 – Classificazione SAS secondo Pyle-Patterson-Chacko e corrispondente classificazione ecocardiografica, da "Pyle, R. L., Patterson, D. F. S., Chacko, D. V. M., & Philadelphia, P. (1976). The genetics and pathology of discrete subaortic stenosis in the Newfoundland dog" e "Bussadori, C., Amberger, C., Le Bobinnec, G., & Lombard, C. W. (2000). Guidelines for the echocardiographic studies of suspected subaortic and pulmonic stenosis. Journal of Veterinary Cardiology, 2(2), 15–22".

Nel Boxer e occasionalmente nel Dogue de Bordeaux, la stenosi non si lega esclusivamente a lesioni sottovalvolari ma è correlata a condizioni parafisiologiche di ipoplasia valvolare (Bussadori et al., 2000; Cunningham et al., 2008).

Nell'uomo si ipotizza la presenza di una anomalia, anche lieve, del tratto di efflusso che può incrementare lo *shear stress* che induce una proliferazione cellulare responsabile della stenosi. Pertanto, è possibile affermare che, la potenziale combinazione di fattori genetici ed extragenetici (*shear stress*) concorrono al determinismo della SAS (Bussadori et al., 2000).

Come già evidenziato da Pyle et al., la diagnosi clinica di SAS è molto difficoltosa soprattutto negli stadi iniziali. Di fatto, all'esame clinico la maggior parte dei pazienti è asintomatico, in caso di stenosi di grave entità può manifestarsi forte stanchezza, sincopi e/o segni di insufficienza cardiaca congestizia. È possibile che cani affetti da SAS, senza alcun segno premonitore, vadano incontro a morte improvvisa soprattutto tra 1-3 anni di età (Kienle et al., 1994). All'esame fisico si può rilevare un soffio cardiaco crescendo-decrescendo (murmure sistolico) a sinistra, alla base del cuore e cranio-dorsale a livello del focolaio aortico, spesso irradiato al collo a livello delle carotidi e a destra (Ettinger & Feldman, 2019). In generale ad una maggiore intensità e durata del soffio cardiaco corrisponde una maggiore gravità della patologia (Kienle et al., 1994; Kwart et al., 1998; Höllmer et al., 2008; Stern et al., 2012, 2014; Rishniw et al., 2019).

Il polso in caso di stenosi grave si definisce "*parvus et tardus*" (piccolo e lento) a causa del ritardo dell'efflusso ventricolare sinistro e della riduzione della gittata cardiaca. Inoltre, è possibile riscontrare l'associazione con altre alterazioni cardiache, soprattutto displasia della valvola mitrale, PDA e anomalie dell'arco aortico (Ettinger & Feldman, 2019).

Al fine di eliminare definitivamente dalla riproduzione i soggetti portatori della malattia è opportuno eseguire programmi di screening, generalmente a 12 mesi o più di età, in tutti i soggetti potenzialmente a rischio, effettuando visite cliniche ed esami ecocardiografici da cardiologi specialisti con protocolli standardizzati (Bussadori et al., 2000).

All'esame ecocardiografico si valutano il tratto di efflusso dal ventricolo sinistro e la presenza di eventuali lesioni sottovalvolari (Thomas et al., 1993; Bussadori et al., 2000).

Fondamentalmente, la stenosi viene classificata in base al gradiente Ao peak Velocity/Gradient.

La velocità aortica viene misurata nella proiezione sottocostale mediante il Doppler Continuo e per calcolare il gradiente pressorio si utilizza la formula di Bernoulli semplificata (Bussadori et al., 2000):

$$\Delta p = 4v^2$$

Dove Δp = gradiente pressorio (mmHg), v = velocità aortica (m/sec).

La gravità della stenosi si classifica in base al gradiente in tre categorie (Bussadori et al., 2000):

- Lieve: $20 \text{ mmHg} \leq \Delta p \leq 49 \text{ mmHg}$ (velocità aortica 2.25-3.5 m/sec)
- Moderata: $50 \leq \Delta p \leq 80 \text{ mmHg}$ (velocità aortica 3.5-4.5 m/sec)
- Severa: $\Delta p > 80 \text{ mmHg}$ (velocità aortica $> 4.5 \text{ m/sec}$)

L'esame elettrocardiografico difficilmente fornisce indicazioni, tuttavia, si può riscontrare un aumento dei complessi QRS. Inoltre, trattandosi una patologia che induce ipertrofia concentrica, predispone allo sviluppo di aritmie ventricolari; pertanto, si possono osservare dei complessi ectopici maturi ventricolari (QRS slargato e morfologia differente da quello sinusale) (Ettinger & Feldman, 2019).

L'esecuzione di radiogrammi toracici è relativamente utile per effettuare diagnosi. Generalmente non si rileva cardiomegalia evidente essendo l'ipertrofia di tipo concentrico ed è possibile osservare il bulging aortico nonché una dilatazione dell'aorta a valle della stenosi (Ettinger & Feldman, 2019).

Attualmente, non esiste una terapia univoca per la SAS e le diverse opzioni disponibili non sono di comprovata efficacia. Al contrario della stenosi polmonare, la terapia chirurgica non è attuabile poiché il cerchio fibroso non riesce ad essere rotto mediante l'inserimento di un catetere con un palloncino (Linn & Orton, 1992; DeLellis et al., 1993; Dhokarikar et al., 1995). La tecnica del cutting balloon è stata scartata poiché, oltre all'elevato rischio, crea delle cicatrici nell'area di intervento che ripristinano la condizione stenotica (Kleman et al., 2012). Attualmente, il trattamento si basa su una terapia medica palliativa. In primo luogo, si consiglia di ridurre al minimo l'attività fisica dei cani affetti e, contestualmente, la somministrazione di β -bloccanti (come l'atenololo) in pazienti con episodi frequenti e/o gravi di sincope. Sebbene non vi siano evidenze dell'efficacia di tale trattamento, sussistono tutte le basi fisiopatologiche per l'impiego di tali farmaci poiché esercitano un effetto inotropo negativo, dromotropo negativo e cronotropo negativo con riduzione del consumo miocardico di ossigeno, aumento del tempo di flusso coronarico diastolico ed effetto protettivo all'ischemia miocardica e sviluppo di aritmie (Eason et al., 2014).

3.2 Alterazioni del ritmo

Prima di procedere con la trattazione di alcuni dei disturbi del ritmo più frequentemente riscontrabili nella quotidiana attività clinica/anestesiologica è importante focalizzare i principi generali dell'elettrocardiografia.

L'elettrocardiogramma (ECG) consente di registrare l'attività elettrica del cuore (depolarizzazione e ripolarizzazione) in diversi punti della superficie corporea. Le informazioni ottenute tramite tracciato ECG sono relative a:

- frequenza cardiaca (FC): è possibile ricavarla tramite il conteggio dei quadretti su carta millimetrata sapendo che, convenzionalmente, la velocità di scorrimento è di 50 mm/sec;
- ritmo: regolare se l'intervallo tra due onde R (R-R) è costante (si accetta una variabilità del 10%);
- presenza di aritmie;
- difetti di conduzione;
- ingrandimenti camerati;
- disturbi elettrolitici;
- tossicità da alcune sostanze.

Non è possibile in alcun modo evidenziare disfunzioni di natura meccanica, cioè avere informazioni sulla contrattilità, né diagnosticare uno stato di insufficienza cardiaca congestizia o prevedere la probabilità di sopravvivenza di un paziente ad una procedura anestesiologica (Ware, 2007).

È importante sottolineare che le onde viste sull'ECG sono il risultato della depolarizzazione o ripolarizzazione del miocardio funzionante e non del sistema di conduzione specializzato (Willis et al., 2018). La registrazione avviene mediante elettrodi esploranti, rappresentati da un elettrodo positivo e uno negativo, che rilevano una differenza di potenziale tra due punti considerando ed esplorando contemporaneamente le derivazioni nonché dodici differenti posizioni dove si può esaminare l'attività elettrica da punti di vista ma soprattutto su piani diversi: sul piano frontale mediante le derivate periferiche (I, II, III, aVR, aVL, aVF) (Figura 3.1) e sul piano trasversale con le derivazioni toraciche o precordiali (V₁, V₂, V₃, V₄, V₅, V₆) (Figura 3.2) (Oyama et al., 2014). Per comprendere come vengono posizionati gli elettrodi si usa il triangolo di Einthoven nonché un triangolo equilatero con al centro il cuore (Figura 3.1).

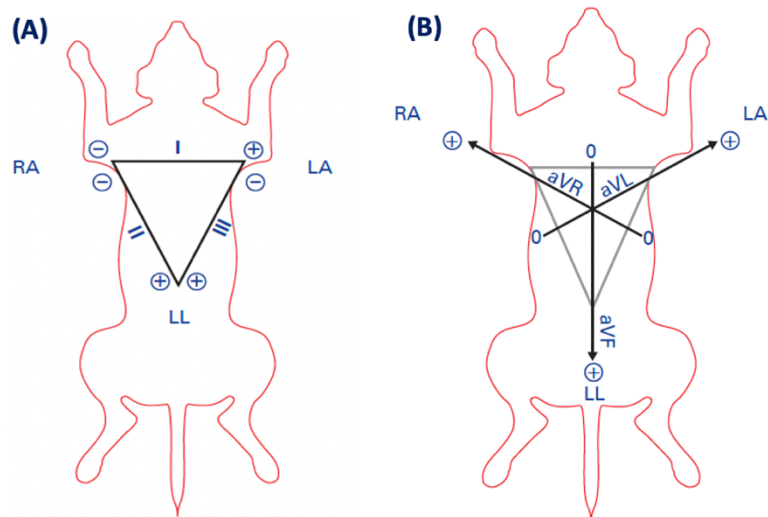


Figura 3.1 – (A) Le derivate periferiche I, II e III formano il triangolo di Einthoven. (B) Derivate periferiche aVR, aVL e aVF. RA = right arm (anteriore destro); LA = left arm (anteriore sinistro); LL = left leg (posteriore sinistro). Da “Oyama, M. A., Kraus, M. S., & Gelzer, A. R. (2014). *Rapid Review of ECG Interpretation in Small Animal Practice* (1st ed.). CRC Press”.

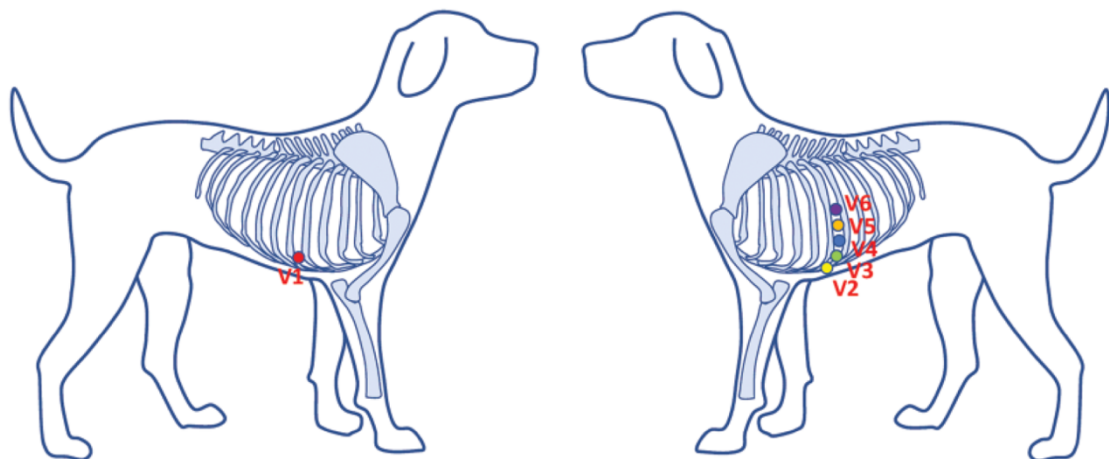


Figura 3.2 – Il sistema di guida precordiale di Wilson modificato da Kraus et al. Sul lato destro del torace si posiziona un elettrodo in corrispondenza del 5° spazio intercostale a livello della giunzione tra costa e sterno (V1). Sul lato sinistro del torace si posiziona un elettrodo in corrispondenza del 6° spazio intercostale a livello della giunzione tra costa e sterno (V2); un altro è posizionato a livello della giunzione costocondrale (V4) e un altro più in alto nello stesso spazio intercostale approssimativamente alla stessa distanza tra V2 e V4 (V6). Ulteriori elettrodi vengono quindi posizionati approssimativamente a metà strada tra V2 e V4 (V3) e tra V4 e V6 (V5). Da “Oyama, M. A., Kraus, M. S., & Gelzer, A. R. (2014). *Rapid Review of ECG Interpretation in Small Animal Practice* (1st ed.). CRC Press”.

Il tracciato elettrocardiografico normalmente si compone delle seguenti onde e segmenti (Figure 3.3 e 3.4):

- **Onda P:** depolarizzazione atriale, normalmente positiva nelle derivate II, III e aVF;
- **Segmento isoelettrico PQ (PR):** intervallo tra l’inizio della depolarizzazione atriale (inizio dell'onda P) e l’inizio della depolarizzazione ventricolare (inizio del complesso QRS),

rappresenta il tempo necessario all'impulso per originarsi nel nodo del seno, depolarizzare gli atri, raggiungere l'AVN e percorrerlo fino alla raggiunge i ventricoli;

- Complesso QRS: rappresenta la depolarizzazione ventricolare; questa onda molto larga costituita da Q (prima deflessione negativa, se presente), R (prima deflessione positiva) e S (deflessione negativa dopo R);
- Segmento isoelettrico ST: inizia alla fine del complesso QRS e termina all'inizio dell'onda T; rappresenta il periodo tra la depolarizzazione e la ripolarizzazione ventricolare (si correla alla fase 2 del potenziale d'azione);
- Onda T: onda di ripolarizzazione ventricolare (fase 3 del potenziale d'azione con un progressivo ritorno al potenziale di riposo); comunemente, le due branche dell'onda T sono asimmetriche, tuttavia, è anche possibile osservare un'onda T piccola e piatta in soggetti normali, in particolare nelle derivazioni I, aVR, aVL e V₁;
- Intervallo QT: periodo di tempo che intercorre dall'inizio del complesso QRS alla fine dell'onda T nonché il tempo totale della depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare (dallo stadio 0 a 4 del potenziale d'azione).

Anche se l'impulso parte dal nodo del seno atriale, la depolarizzazione dello stesso non è visibile sul tracciato ECG così come la fase di ripolarizzazione atriale che viene mascherata dal complesso QRS (Ware, 2007; Oyama et al., 2014; Willis et al., 2018).

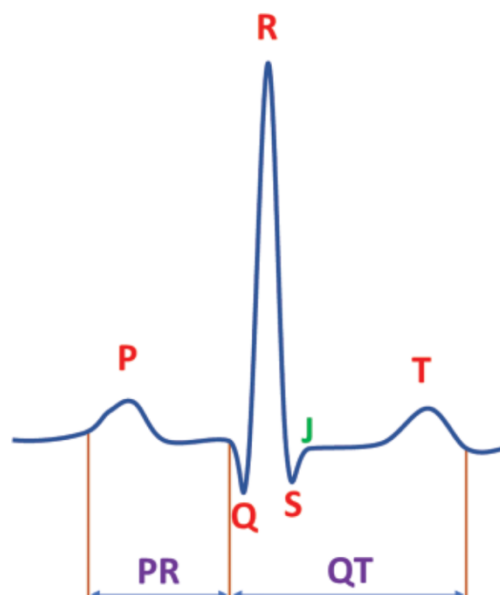


Figura 3.3 – Illustrazione del normale tracciato elettrocardiografico dalla derivazione periferica II. Da “Willis, R., Oliveira, P., & Mavropoulou, A. (2018). *Guide to canine and feline electrocardiography*”.



Figura 3.4 – Elettrocardiogramma a dodici derivazioni durante il ritmo sinusale in un cane. In tutti i battiti si osserva un'onda P normale (sinusale), onda positiva nelle derivazioni II, III e aVF; onda negativa nelle derivazioni aVL e aVR. L'intervallo PR è costante per tutti i battiti e rientra nei limiti normali per un cane (≈ 100 ms; normale: 60-130 ms), suggerendo una conduzione atrioventricolare normale. Dopo ogni onda P è presente un QRS di aspetto normale (onda R nelle derivazioni II, III e aVF; onda S in aVL e aVR) e di durata normale (60 ms; normale: <70 ms), che indica una normale conduzione e attivazione intraventricolare. (50 mm/s, 5 mm/mV). Da "Willis, R., Oliveira, P., & Mavropoulou, A. (2018). Guide to canine and feline electrocardiography".

I disturbi del ritmo sono riassunti in Tabella 3.4, tuttavia, nel presente elaborato, saranno esaminati solo la fibrillazione atriale e i blocchi atrioventricolari perché possono comunemente associarsi alle cardiopatie precedentemente descritte. In generale, le aritmie cardiache possono essere classificate in base alla loro sede di origine, a criteri elettrocardiografici o di presentazione clinica. Più comunemente, le aritmie cardiache si suddividono in base alla frequenza cardiaca in tachiaritmie (FC elevata), bradiaritmie (FC bassa) e ritmi e battiti ectopici (FC normale) (Willis et al., 2018).

Ectopic beats and rhythms	Bradyarrhythmias	Tachyarrhythmias
Atrial	Sinus node	Sinus node
Atrial premature beat or contraction (APB or APC)	Sinus bradycardia	Sinus tachycardia
Atrial ectopic rhythm	Sinus arrest	Atrial
Atrial parasystole	Sinoatrial block	Focal atrial tachycardia
Atrial dissociation		Multifocal atrial tachycardia
		Atrial fibrillation
		Atrial flutter
		<ul style="list-style-type: none"> ● Typical (dependent on cavotricuspid isthmus) ● Typical reversed ● Atypical
Junctional	Atrial myocardium	Junctional
Junctional premature beat or contraction (JPB or JPC)	Intra-atrial block	Junctional ectopic tachycardia (JET)
Junctional ectopic rhythm	Atrial silence	Junctional non-paroxysmal tachycardia
	Sino-ventricular rhythm	
Ventricular	Atrioventricular node	Atrioventricular
Ventricular premature beat or contraction (VPB or VPC)	First-degree AV block (1AVB)	Orthodromic atrioventricular reciprocating tachycardia (OAVRT)
Idioventricular rhythm	Second-degree AV block (2AVB)	Antidromic atrioventricular reciprocating tachycardia (AVRT)
	<ul style="list-style-type: none"> ● Wenckebach type ● Mobitz type 	Permanent junctional reciprocating tachycardia (PJRT) or Coumel
	Third-degree or complete AV block (3AVB)	
	Ventricular	Ventricular
	Bundle branch block	Accelerated idioventricular rhythm
	Ventricular asystole or arrest	Ventricular tachycardia
		<ul style="list-style-type: none"> ● Monomorphic ● Polymorphic ● Bidirectional
		Torsades de pointes
	Pulseless electrical activity (PEA), previously known as electromechanical dissociation	Ventricular flutter
		Ventricular fibrillation

Tabella 3.4 – Tabella di classificazione dei disturbi del ritmo nel cane. Da “Willis, R., Oliveira, P., & Mavropoulou, A. (2018). Guide to canine and feline electrocardiography”.

3.2.1 Fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale (FA) è la tachiaritmia sopraventricolare più comune nel cane (Patterson et al., 1961; J. W. Buchanan, 1965), specialmente in presenza di patologia cardiaca e/o ingrandimento atriale sottostante (Guglielmini et al., 2000). Occasionalmente viene diagnosticata in assenza di alterazioni cardiache strutturali in cani di razza gigante (Guglielmini et al., 2000; Menaut et al., 2005). La FA è caratterizzata da un'attivazione molto rapida ed incoordinata degli atri con perdita della normale attività contrattile atriale associata ad un'attivazione ventricolare rapida e irregolare cui consegue un'importante riduzione del riempimento ventricolare, disfunzione diastolica e riduzione della gittata cardiaca (Saunders et al., 2009; Iwasaki et al., 2011).

Classicamente, la presenza di focolai ectopici a livello atriale è la principale causa anche se, attualmente, esistono altri due modelli riconosciuti alla base del meccanismo patogenetico: modello *multiple wavelet* e modello focale. Il primo si caratterizza per la presenza di circuiti aberranti tramite cui avviene la conduzione dell'impulso, generalmente sono necessari sei o più circuiti coesistenti per mantenere lo stato di FA. Le piccole onde generate si viaggiano in direzioni diverse, depolarizzando piccole aree di tessuto atriale, si scontrano tra loro e si dividono o si annullano a vicenda in modo del tutto casuale (Figura 3.5 A). Il modello focale prevede un aumentato automatismo in uno o più focolai (ad esempio, le vene polmonari) che si depolarizzano spontaneamente (Figura 3.5 B) (Willis et al., 2018).

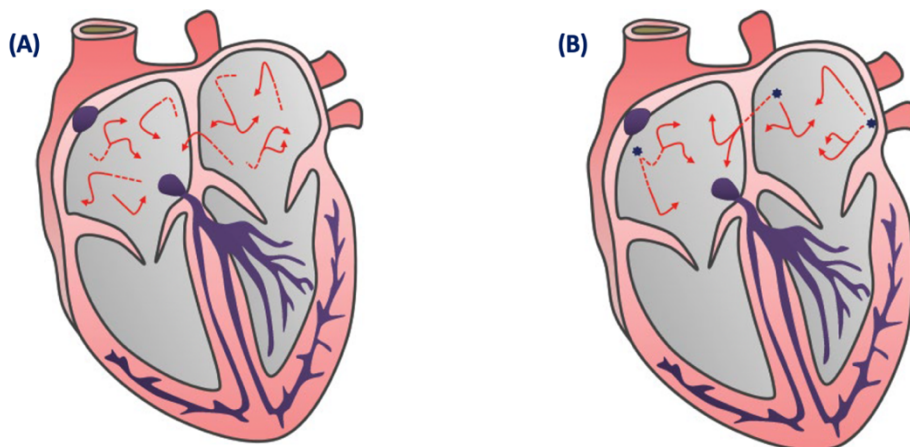


Figure 3.5 (A) e 3.5 (B) – Modello “multiple wavelet” (A); (B) Modello focale. Da “Willis, R., Oliveira, P., & Mavropoulou, A. (2018). Guide to canine and feline electrocardiography”.

Al fine di compensare il calo della gittata cardiaca la frequenza cardiaca aumenta notevolmente subendo variazioni nel range di 70-300 battiti/min (frequenza atriale di 400-700 bpm e frequenza ventricolare di 120-260 bpm). La qualità del polso femorale in questi pazienti è variabile con deficit dipendenti dal tempo a disposizione per il riempimento diastolico. In genere, le pulsazioni percepite sono circa la metà dei battiti cardiaci (Willis et al., 2018).

La FA esita in una asincronia ventricolare poiché anche il ventricolo si contrae in modo del tutto disorganizzato compromettendo sempre di più la portata cardiaca e l'efficacia di contrazione cardiaca (Willis et al., 2018). Inoltre, come dimostrato nell'uomo, il tromboembolismo è segnalato come possibile complicazione in corso di FA (Nishida et al., 2012; Usechak et al., 2012).

Affinché si sviluppi un quadro di FA è necessaria la compartecipazione di più fattori predisponenti al fine di creare uno "stato elettrofisiologico eterogeneo e dispersione dello stato refrattario". Questi cambiamenti facilitano la ripolarizzazione di alcuni tessuti, pronti a trasmettere un impulso, mentre le aree adiacenti rimangono refrattarie (Willis et al., 2018). La FA può essere:

- Secondaria a malattia cardiaca strutturale: a seguito di patologie che inducono una marcata dilatazione di uno o entrambi gli atri, Nel cane è comunemente associata a CMD o MMVD in stadio avanzato. Alcuni studi evidenziano FA in Irish Wolfhound con ICC;
- Primitiva o isolata: in assenza di alterazioni cardiache, specialmente nelle razze giganti quali Irish Wolfhounds (Brownlie, 1991; Vollmar, 2000), Alano (Meurs et al., 2001; Tarducci et al., 2003), Mastiff, Terranova, Rottweilers (Menaut et al., 2005) e un Pointer (Takemura et al., 2002);
- Parossistica: nell'uomo si risolve spontaneamente (durata inferiore ai 7 giorni); nei cani sembra associarsi alla presenza di alterazioni cardiache strutturali sottostanti che inducono *stretch* atriale che può determinare i cambiamenti elettrici necessari all'insorgenza di FA. Spesso, i pazienti restano asintomatici, talora si riportano episodi di collasso al principio di FA;
- Indotta dal tono vagale: dimostrata in studi sperimentali sui cani ed evidenziata in vivo in concomitanza con patologie che inducono un ipertono vagale (Pedro et al., 2020).

La diagnosi di FA si può eseguire mediante tracciato ECG e si caratterizza da un ritmo definibile "irregolarmente irregolare" per intervalli R-R completamente differenti tra loro e l'assenza di onde P che vengono sostituite dalle onde di fibrillazione (*f*), che variano continuamente di dimensioni,

forma e frequenza. I complessi QRS sono generalmente normali così come il tratto isoelettrico ST e le onde T (Figura 3.6) (Willis et al., 2018).

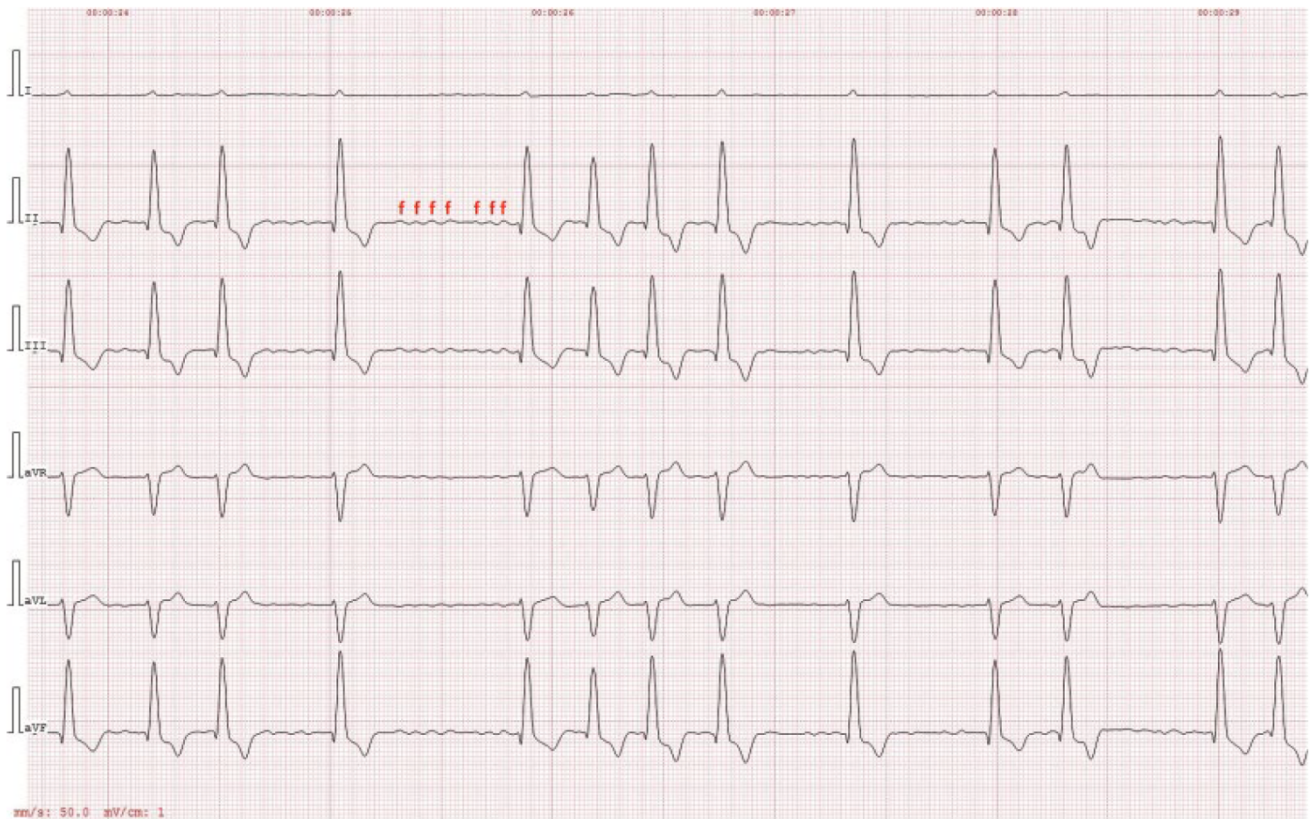


Figura 3.6 – Tracciato ECG che evidenzia uno stato di FA: tachicardia a complesso QRS stretto con intervalli R-R irregolari, onde P non distinguibili e onde f visibili (f) tipiche della fibrillazione atriale. Da “Willis, R., Oliveira, P., & Mavropoulou, A. (2018). *Guide to canine and feline electrocardiography*”.

Esistono due principali opzioni terapeutiche, una basata sul ripristino e il mantenimento del ritmo sinusale, l'altra sul controllo della risposta ventricolare alla FA. Quest'ultima è di elezione considerando che la maggior parte dei cani affetti da questa tachiaritmia presentano alterazioni cardiache strutturali sottostanti per cui il ripristino del ritmo fisiologico risulta estremamente difficile. I casi di FA isolata con un FC media accettabile potrebbero non necessitare di alcun trattamento (Willis et al., 2018).

La cardioversione, quindi il ripristino del ritmo sinusale, può essere farmacologica o elettrica. Numerosi sono i principi attivi utilizzati tra cui: propafenone, flecainide, dofetilide, ibutilide, lidocaina, sotalolo e amiodarone (Pyle, 1967; Madan & Pendse, 1977; Feld & Cha, 1997; Gelzer & Kraus, 2004; Oyama & Prosek, 2006). Dagli studi condotti la cardioversione con amiodarone ha avuto un esito favorevole in sei cani con cardiopatia strutturale sottostante e la cardioversione con lidocaina in cani con FA vago-mediata (Moïse et al., 2005; Saunders et al., 2006; Pariaut et al., 2008).

La cardioversione elettrica si esegue in anestesia generale per via transtoracica o transvenosa causando uno shock elettrico al cuore al fine di sincronizzare l'onda R sul tracciato ECG (Willis et al., 2018).

Nella Tabella 3.5 sono riassunte le possibili opzioni terapeutiche per il trattamento "cronico" della FA nel cane.

PRINCIPIO ATTIVO	MECCANISMO D'AZIONE	DOSE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE	POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI
Diltiazem	Antiarritmico di classe IV, calcio-antagonista: blocca i canali del Ca ²⁺ di tipo L, rallentando la conduzione nei nodi SA e AV.	1–4 mg/kg q8h PO o fino a 3–5 mg/kg q12h per preparazioni a rilascio prolungato. L'associazione di diltiazem e digossina ha dimostrato di essere più efficace rispetto all'impiego di un singolo principio attivo nella gestione della FA (Gelzer et al., 2009).	Bradycardia.
Digossina	Glicoside cardioattivo, agisce bloccando la pompa Na ⁺ /K ⁺ ATPasi con incremento del tono parasimpatico e riduzione del tono simpatico inibendo la conduzione al nodo AV e riduzione della FC.	2.5–3 µg/kg q12h o 0.22 mg/m ² nei cani > 20 kg. L'associazione di diltiazem e digossina ha dimostrato di essere più efficace rispetto all'impiego di un singolo principio attivo nella gestione della FA (Gelzer et al., 2009).	Anoressia, vomito, diarrea, depressione, aritmie (ad es. aritmie ventricolari), ipokaliemia.
β-bloccanti	Antiarritmici di classe II, blocco dei recettori β a livello cardiaco: riduzione della conduzione dell'impulso an livello di AVN.	<i>Propranololo</i> : 0.1–0.5 mg/kg PO q8h; <i>Atenololo</i> : 0.25 - 1 mg/kg PO q12h; <i>Sotalolo</i> : 1.5-3.5 mg/kg PO q12 (Meurs et al., 2002) o 0.5–3 mg/kg PO q12h (Ramsey, 2014).	Bradycardia, depressione miocardica, blocco AV, ipotensione e sincope.
Amiodarone	Presenta proprietà che combinano gli effetti di tutte e quattro le classi di farmaci antiarritmici. Classificato come	10–15 mg/kg q12h per 7 giorni, seguito da 5–7.5 mg/kg q12h per 14 giorni seguito da	Anoressia, disturbi gastrointestinali,

	<p>classe III, è anche un potente bloccante del Na⁺ (classe I) con proprietà accessorie di blocco del calcio (classe IV) e anche di blocco dei recettori α_1 e β-adrenergici (classe II). Prolunga il potenziale d'azione e il periodo refrattario effettivo nei tessuti atriali e ventricolari rallentamento della conduzione a livello di AVN e delle vie accessorie.</p>	<p>5–7.5 mg/kg q24h</p>	<p>epatotossicità, riduzione dei livelli di ormone tiroideo, bradicardia, prolungamento dell'intervallo QT e ipotensione.</p>
<p>Lidocaina</p>	<p>Antiarritmico di classe IB: inibisce il canale del sodio, abbreviando la durata del potenziale d'azione nei tessuti sani. Agisce selettivamente nei tessuti malati, con una profonda diminuzione della velocità di conduzione, interrompendo i circuiti di rientro.</p>	<p>Bolo(i) di 2-4 mg/kg IV nell'arco di 1-3 minuti, che può essere ripetuto fino a una dose cumulativa di 8 mg/kg. Dopo il bolo(i) iniziale(i) può essere utilizzata un'infusione a ritmo continuo a una velocità di 25-100 μg/kg/min.</p>	<p>Boli lenti hanno effetti emodinamici negativi minimi. Dosi elevate possono causare vasodilatazione e riduzione della funzione sistolica e possono esacerbare le anomalie di conduzione. Tra effetti indesiderati: sonnolenza e depressione, agitazione, contrazioni muscolari, nistagmo e convulsioni, nausea e vomito transitori.</p>

Tabella 3.5 – Tabella riassuntiva delle principali opzioni terapeutiche della FA. Modificato da “Willis, R., Oliveira, P., & Mavropoulou, A. (2018). *Guide to canine and feline electrocardiography*”.

3.2.2 Blocchi atrioventricolari

Con il termine “blocco atrioventricolare” (BAV) si intende un’alterazione della conduzione dell’impulso elettrico attraverso il nodo atrioventricolare (AVN) ed è suddiviso in tre gradi.

Il blocco atrioventricolare di primo grado (BAV I) (Figura 3.7) è più correttamente definito come un ritardo nella trasmissione dell’impulso a livello di AVN o nel fascio di His. Può presentarsi in relazione a situazioni di ipertono vagale (ad esempio anestesia) e difficilmente assume un significato patologico. Di fatto, è ben tollerato e non si accompagna a manifestazioni cliniche evidenti poiché non si creano squilibri emodinamici rilevanti. Al tracciato ECG le caratteristiche principali sono: allungamento dell’intervallo PR, complessi QRS e onde T normali, accoppiamento di onde P e complessi QRS. Pazienti con questa alterazione del ritmo non sono trattati (Willis et al., 2018).



Figura 3.7 – BAV I. Da “Willis, R., Oliveira, P., & Mavropoulou, A. (2018). *Guide to canine and feline electrocardiography*”.

Il blocco di secondo grado (BAV II) si caratterizza da onde P intermittenti a cui non seguono complessi QRS che, generalmente, appaiono normali. Esiste una sottoclassificazione di questo blocco: BAV II Mobitz tipo I (Figura 3.8), caratterizzato da un progressivo allungamento dell’intervallo PR prima del blocco, e Mobitz tipo II (Figura 3.9) in cui questa caratteristica è assente (Willis et al., 2018).

Studi epidemiologici hanno evidenziato una predisposizione di razza in: Boxer, Chow Chow, Cocker Spaniel, Golden Retriever, Labrador Retriever, Barboni nani e Shih Tzu (Schrope & Kelch, 2006).

In caso di BAV II di lieve entità i soggetti colpiti possono rimanere completamente asintomatici mentre, in casi più gravi, si può evidenziare debolezza, letargia, intolleranza all’esercizio e sincope (Schrope & Kelch, 2006).

Il test di risposta all’atropina può essere utile nei cani con BAV II poiché in caso di risposta positiva si assiste ad un miglioramento del rapporto di conduzione atrioventricolare di almeno due gradi (Schrope & Kelch, 2006).

Il trattamento non è necessario in caso di BAV II di lieve entità, al contrario, ad un disturbo grave si associa l’utilizzo simpaticomimetici come la terbutalina e/o le metilxantine, in alternativa parasimpaticolitici (es.: propantilene). In questi pazienti l’impianto intravenoso di un pacemaker è un’opzione terapeutica (Willis et al., 2018).



Figura 3.8 – BAV II Mobitz tipo 1. Da “Willis, R., Oliveira, P., & Mavropoulou, A. (2018). Guide to canine and feline electrocardiography”.



Figura 3.9 – BAV II Mobitz tipo 2. Da “Willis, R., Oliveira, P., & Mavropoulou, A. (2018). Guide to canine and feline electrocardiography”.

Il BAV di terzo grado (BAV III) (Figura 3.10) si presenta in caso di completa dissociazione atrioventricolare. All’ECG onde P e QRS non sono associate. Si riscontra soprattutto nei Labrador Retriever (Wess et al., 2006; Johnson et al., 2007). Da un punto di vista eziologico non è nota la precisa causa anche se è riscontrata la correlazione ad alterazioni cardiache come: fibrosi del sistema di conduzione, calcificazione, infezione (es.: endocardite), neoplasia, amiloidosi e miocardite (Willis et al., 2018)

La riduzione della gittata cardiaca associata a BAV III stimola la ritenzione di liquidi e l'aumento della contrattilità nel tentativo di ripristinare la gittata. Il cuore compensa attraverso lo sviluppo di un’ipertrofia eccentrica poiché la frequenza cardiaca è minimamente modificata, motivo per cui è comune il riscontro di cardiomegalia in questi soggetti (Volders et al., 1998; Verduyn et al., 2001).

Tra i segni clinici evidenziati in corso di BAV III si riportano: letargia, debolezza, intolleranza all’esercizio, ipoperfusione e insufficienza multiorgano. Nella maggior parte dei casi la risposta all’atropina è negativa (Willis et al., 2018).

In caso di ritmo ventricolare di scappamento elevato e/o il sospetto di miocardite il trattamento prevede l’impiego di simpaticomimetici (es.: terbutalina) o metilxantine (es.: teofillina) per cercare di aumentare la frequenza cardiaca e inodilatatori (es.: pimobendan) per ottimizzare il volume sistolico. In uno studio più ampio, l’impianto di pacemaker transvenoso ha ridotto o eliminato i segni clinici in oltre il 90% dei cani con BAV III aumentando significativamente il tasso di sopravvivenza rispetto ai cani trattati con terapia medica (Schrope & Kelch, 2006; Johnson et al., 2007). In un altro

studio, i cani trattati con l'impianto di pacemaker hanno avuto un tempo medio di sopravvivenza di 27 mesi (Ward et al., 2015).



Figura 3.10 – BAV III. Da “Willis, R., Oliveira, P., & Mavropoulou, A. (2018). *Guide to canine and feline electrocardiography*”.

4. Il paziente cardiopatico: considerazioni anestesologiche

La visita pre-anestesologica è fondamentale in tutti i pazienti per raccogliere informazioni importanti ai fini di valutare l'approccio anestesologico più indicato per ogni singolo individuo. Tra i dati da raccogliere:

- Segnalamento: alcune razze canine presentano specifiche problematiche come, ad esempio, i brachicefali che sono predisposti a ostruzione delle vie aeree superiori e marcata attivazione vagale che favorisce lo sviluppo di bradicardia e ipotensione, i CKCS che presentano più frequentemente cardiopatie, e i Greyhound che hanno un deficit nei sistemi enzimatici di glucuronazione che rallenta il metabolismo della maggior parte dei farmaci anestetici (Sams et al., 1985; Bednarski et al., 2011). In generale, all'aumentare dell'età incrementano i rischi anestesologici considerando anche la maggiore probabilità di affezioni sistemiche concomitanti. Tuttavia, anche i pazienti più giovani, specialmente in età pediatrica, presentano importanti rischi quali ipoglicemia, ipotermia e ridotto metabolismo dei farmaci (Bednarski et al., 2011);
- Temperamento: da valutare primariamente per la sicurezza del personale e, in secondo luogo, al fine di scegliere se utilizzare un singolo farmaco o una combinazione di più principi attivi. Questa strategia, infatti è spesso necessaria in un animale aggressivo o eccessivamente timoroso poiché le dosi efficaci dei singoli farmaci sarebbero decisamente più elevate rispetto al normale, incrementando contestualmente gli effetti collaterali. Al contrario, un animale tranquillo o depresso può beneficiare di dosi inferiori per la sedazione o l'anestesia (Bednarski et al., 2011);
- Anamnesi remota e recente: la storia del paziente, comprendendo pregresse procedure anestesologiche e l'andamento delle stesse; lo stato di salute, eventuali intolleranze/allergie alimentari, nello specifico all'uovo e alla soia poiché eccipienti contenuti nel propofol (anestetico generale iniettabile frequentemente utilizzato nella pratica) (Onuma et al., 2017), patologie in atto ed eventuali terapie in corso poiché potrebbero avere importanti interazioni con i farmaci anestetici (Bednarski et al., 2011);
- Esame fisico: all'esame obiettivo generale (EOG) è possibile riscontrare alterazioni con un potenziale risolto anestesologico di rilievo, ad esempio la presenza di murmure respiratorio, un soffio cardiaco e/o disturbi del ritmo che richiedono ulteriori accertamenti diagnostici (Bednarski et al., 2011);

- Valutazione del tipo di procedura: non tutte le procedure richiedono l'anestesia generale, talora può essere sufficiente raggiungere uno stato di profonda sedazione che, secondo le linee guida, si considera appropriata per procedure brevi (<30 minuti) e meno invasive (procedure diagnostiche, iniezioni articolari, rimozione di suture e gestione delle ferite). I pazienti sedati, analogamente a quelli in anestesia generale, necessitano di un monitoraggio adeguato e un'assistenza capace di garantire il pronto intervento in caso di complicazioni, per esempio la possibilità di intubare il paziente (Bednarski et al., 2011). Fondamentale, ma variabile in relazione al tipo di procedura, è anche la gestione del dolore (Bufalari et al., 2012; Ohad, 2014).
- Raccolta di un minimum database: esami di laboratorio comprendenti esame emocromocitometrico, biochimico esteso e profilo coagulativo. Dalla medicina umana, gli esami ematici andrebbero eseguiti non oltre i 7-10 giorni antecedenti l'anestesia. In medicina veterinaria, la scelta delle tempistiche è determinata anche da velocità di analisi, collaborazione del paziente, eventuali alterazioni riscontrate con esami precedenti, procedura chirurgica e disponibilità economica del proprietario.

Al fine di una raccolta precisa, ordinata e completa può essere utile avvalersi di una cartella anestesiologicala dove annotarsi tutte le informazioni di rilievo (Figura 4.1).



UNIVERSITÀ DI PARMA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICO-VETERINARIE
OSPEDALE VETERINARIO UNIVERSITARIO DIDATTICO

CARTELLA ANESTESIOLOGICA

Data _____ Ora _____ Anestesista _____ Tirocinante _____

Proprietario _____		Provincia _____		Codice cartella _____	
Nome _____	Specie _____	Razza _____	Età _____	Sesso _____	Peso _____
Procedura _____			Referente _____		
Esami da eseguire _____					

Anamnesi prossima _____

Anamnesi remota _____

Crisi epilettiche: no sì _____ Vaccinazioni: sì no Profilassi filaria: sì no

Allergie: no sì _____

Terapie in atto: _____

Anestesi precedenti: _____

Digiuno cibo e acqua: sì no Appetito: normale anormale _____ vomito/rigurgito Sete: normale anormale

Minzione: normale anormale Defecazione: normale anormale _____

Temperamento: mordace agitato diffidente/impaurito tranquillo festoso _____

Sviluppo scheletrico e costituzione: normale anormale BCS (x/9) _____ Tonicità muscolare: normale ipotonico

Stato del sensorio: normale diminuito accentuato Dolore: no sì _____

Atteggiamenti/segni particolari: _____

Cute e connettivo sottocutaneo: normale anormale Idratazione: normale disidratato

Mucose: normali anormali TRC: <1 sec. <2 sec. >2 sec >3 sec

Linfonodi esplorabili: normali anormali Temperatura rettale: _____

Polso: normale anormale _____ frequenza PAS Auscultazione cuore: normale anormale _____

Respiro: frequenza _____ normale tosse rantoli stridore polipnea tachipnea altro _____

Esami collaterali	Data	Referto
Ematici		
Ecocardio		
Ecoaddome		
Rx		

ASA	1-normale/no affezione sistemica	2-afezione sistemica moderata	3-afezione sistemica severa
STATUS	4-afezione sistemica severa con rischio di morte costante	5-paziente moribondo	EMERGENZA

PREMEDICAZIONE					
farmaco	Dose	via di somm	ora		
				VALUTAZIONE SEDAZIONE	
				nessuna	leggera
				moderata	profonda
Note:			5'		
			10'		
			20'		
			30'		
FLUIDOTERAPIA					
Tipo di fluido	Dose	Ora inizio	Ora fine	Note:	
Vena	Dimensione catetere				
INDUZIONE					
farmaco	Dose	via di somm	ora	Note:	
MANTENIMENTO					
INALATORIO (isofluorano)	Tubo oro tracheale (Ø):		Maschera	Note:	
circuito	A ri-respirazione	a "non rirespirazione"	Pallone (L):		
respirazione	spontanea	manuale	IPPV		
INIETTIVO (farmaco)		Dose	Via di somm	ora	
ALR					
Farmaco	dose	Via di somministrazione			

TERAPIA PERIOPERATORIA ED INTRAOPERATORIA				
Motivo	Farmaco	Quantità	Via di somm	Ora
Profilassi antibiotica				
Analgesia preventiva				
Analgesia postoperatoria				
FARMACI PER EMERGENZE				
Farmaco	Dose	Diluizione per CRI		Ora
Atropina				
Noradrenalina				
Adrenalina				
Epinefrina				
Dobutamina				
MONITORAGGIO INTRAOPERATORIO				
Sala operatoria:				
Ossigeno (l/min)				
Aria medica (l/min)				
Isoflurano (%)				
Fluidi (ml/kg/h)				
CRI:				
CRI:				
EVENTI				
LEGENDA:				
Press. Arteriosa (mmHg)	190			
	180			
	170			
	160			
	150			
<input type="checkbox"/> NIBP	140			
<input type="checkbox"/> IBP	130			
sist ∨	120			
media –	110			
diast ^	100			
	90			
freq card •	80			
freq resp O	70			
	60			
EVENTI:	50			
C: chirurgia inizio	40			
F: fine chirurgia	35			
S: stop gas	30			
E: emogasanalisi	25			
D: cambio decubito	20			
I: somm MDC	15			
NOTE:	10			
	8			
	4			
	2			
	0			
Ventilazione: S, A, C				
Vtid (L)				
Vmin (L/min)				
EtCO2 (mmHg)				
SpO2 (%)				
Mucose (R,R-,R+, P)				
TRC (sec)				
T (°C)				
ECG				
Rifl Palpebr (++,+,-)				
Rifl Corneal (++,+,-)				
Occhio/ Pupilla				
Decubito (S,D,Ld,Ls)				
IPPV				
Pmax (hPa)				
PEEP (hPa)				
Vtid (ml)				
Frequenza (arm)				
RISVEGLIO				
farmaco	Dose	via di somm	ora	decorso
				1. estubazione (h):
				2. decubito sternale (h):
				3. stazione quadrupedale (h):
NOTE:	<input type="checkbox"/> tranquillo	<input type="checkbox"/> agitato (<input type="checkbox"/> vocalizzazioni <input type="checkbox"/> pedalamento <input type="checkbox"/> tremori <input type="checkbox"/> convulsioni)		

Figura 4.1 – Esempio di cartella anestesologica utilizzata presso l’Ospedale Veterinario Universitario Didattico di Parma (OVUD).

Nonostante la vasta letteratura oggi facilmente disponibile grazie a internet e le considerazioni derivanti dall'esperienza dei singoli anestesisti, non esiste ancora (e forse non esisterà mai) un protocollo anestesilogico universale o più sicuro (Bednarski et al., 2011) perché *“Non esistono agenti anestetici sicuri, non esistono procedure anestetiche sicure, ma solo anestesisti sicuri”* - Robert M. Smith³.

L'anestesia generale e la sedazione sono procedure veterinarie comuni, ma possono comportare notevoli preoccupazioni per i proprietari. Nel Regno Unito è stato condotto uno studio (Shoop-Worrall et al., 2022) con l'obiettivo di fornire dati affidabili relativi al rischio complessivo di morte legato all'anestesia generale/sedazione (AG/S) nella specie canina valutando i fattori che ne possono influenzare l'esito, con particolare attenzione alla procedura elettiva di castrazione/sterilizzazione. Nell'uomo il rischio di morte correlata all'anestesia è molto basso, circa lo 0,003%, motivo per cui il rapporto rischio-beneficio per procedure diagnostiche o chirurgiche è a vantaggio di quest'ultimo (Bainbridge et al., 2012). In medicina veterinaria il rischio di morte correlata all'anestesia è notevolmente più alto e varia dallo 0,05% all'1,29% (Dyson et al., 1998; Gil & Redondo, 2013; Itami et al., 2017; Matthews et al., 2017). Il CEPSTAF (The Confidential Enquiry into Perioperative Small Animal Fatalities) ha riportato un rischio di morte correlata all'anestesia per singolo evento nei cani dello 0,15%, con rischi più elevati per i cani più anziani, in scarso stato di salute e per procedure urgenti (Brodbeck, Pfeiffer, et al., 2008).

L'apparato cardiovascolare gioca, ed è forse scontato sottolinearlo, un ruolo fondamentale per la buona riuscita di una pratica anestesilogica. Modificazioni patologiche del cuore e dei grossi vasi comportano inevitabilmente alterazioni sistemiche, in particolare la riduzione della gittata cardiaca determina una riduzione della perfusione periferica con conseguente ipotensione e/o ipoperfusione di organi vitali come il rene e fegato (Bufalari et al., 2012).

Nella pratica, il rischio anestesilogico di un paziente viene inquadrato sulla base della classificazione elaborata dall'American Society of Anesthesiologists (ASA) in cui a classe ASA di grado maggiore corrisponde un rischio di possibili complicazioni anestesilogiche maggiore (Tabella 4.1) (Tranquilli et al., 2007). Inoltre, l'International Small Animal Cardiac Health Council e il New York Heart Association (NYHA) hanno stilato linee guida per classificare i pazienti cardiopatici da un punto di

³ Questa citazione appare come introduzione al Capitolo 1 di: Muir W, Hubbell J, Bednarski R. *Introduzione all'anestesia*. In: Muir WW, Hubbell JAE, Bednarski RM, Skarda RT, eds. *Manuale di anestesia veterinaria*. 4a ed. St. Louis: Elsevier, 2007;1. Tuttavia, la fonte originale della citazione non viene citata.

vista funzionale in base ai segni clinici e per stabilire parametri di giudizio obiettivi sulla gravità degli stessi in questi soggetti (Tabella 4.1) (Bufalari et al., 2012).

CLASSE (ASA)	DESCRIZIONE	CLASSE NYHA	ESEMPI
I	Paziente normale e sano.		Patologia non evidenziabile, es.: cane meticcio femmina di 1 anno da sottoporre a ovaristerectomia.
II	Paziente con affezione sistemica moderata.	Classe I: soggetti che sulla base della visita clinica e degli esami radiografici ed ecocardiografici, non presentano segni evidenti di ICC e non necessitano di terapia.	Patologia cardiaca lieve (non necessita di cure farmacologiche), es.: cane Maltese di 7 anni con MMVD ACVIM B1.
III	Paziente con affezione sistemica severa.	Classe II: soggetti che mostrano segni compatibili con insufficienza cardiaca lieve o moderata a seguito di esercizio fisico intenso; necessaria la stabilizzazione farmacologica prima dell'anestesia.	Patologia cardiaca compensata con segni clinici dopo sforzo intenso, es.: paziente MMVD ACVIM B2 in terapia con solo pimobendan che dopo la passeggiata in estate va in affanno e tossisce.
IV	Paziente con affezione sistemica severa con rischio di morte costante.	Classe III: animali con insufficienza cardiaca e segni clinici evidenti anche durante la normale attività quotidiana; l'anestesia dovrebbe essere evitata per l'elevato rischio di gravi conseguenze compresa la morte; in caso di necessità, la sedazione/anestesia deve avvenire solo dopo stabilizzazione con azioni terapeutiche tempestive e aggressive.	Patologia cardiaca non compensata con segni clinici durante la normale attività quotidiana, es.: chihuahua di 12 anni ACVIM C con episodi sincopali.

V	Paziente moribondo la cui aspettativa di vita, con o senza chirurgia, non supera le 24 ore.	Classe IV: pazienti con patologia cardiaca estremamente grave tale da manifestare segni clinici anche in condizioni di riposo.	Patologia cardiaca allo stato terminale con segni clinici evidenti anche a riposo, es.: Barboncino di 14 anni con MMVD, edema polmonare e cianosi.
+ E	Chirurgia d'urgenza.		Paziente con GDV ⁴ , in stato di shock, CID.

Tabella 4.1 – Classificazione dello stato fisico del paziente ASA con riferimento alla classificazione NYHA. Modificato da “American Society of Anesthesiologist” e “New York Heart Association”.

Nello studio condotto nel Regno Unito è emerso che, rispetto ai cani con punteggio ASA I o II al momento dell'AG/S, i cani classificati come ASA III hanno una probabilità 4,8 volte superiore di morte mentre quelli classificati ASA IV-V di 19 volte superiore. Gli interventi chirurgici urgenti sono stati associati a probabilità di morte 13,6 volte superiori rispetto a quelle associate a procedure routinarie o interventi chirurgici elettivi. Nello stesso studio è emerso che, rispetto ai cani di razza mista, i Rottweiler hanno una probabilità di 8,1 volte superiore, i West-Highland White Terrier di 5,4 volte e i Cocker Spaniel 0,1 volte superiore di morte di morte correlata a AG/S. In generale, rispetto alle razze mesocefale, i cani dolicocefali sono 3,7 volte più predisposti a morte per AG/S (Shoop-Worrall et al., 2022). Altri studi riportano inoltre che il rischio di morte è superiore nei cani che pesano meno di 5 kg mentre, l'intubazione endotracheale e la somministrazione di fluidi per via endovenosa (rispetto al non utilizzo di fluidi) sono state associate a maggiori probabilità di morte tra i cani di età ≥ 12 anni (Brodgelt et al., 2007; Brodgelt, Pfeiffer, et al., 2008). Altre analisi hanno rivelato ulteriori fattori associati alla morte per anestesia nella specie canina, tra cui la mancanza di documentazione di un esame fisico prima della procedura (Matthews et al., 2017). Inoltre, l'unica variabile ematologica o fisiologica identificata come significativa è stata l'ematocrito al di fuori dell'intervallo di riferimento nei cani, che è stata associata a un aumento di 5,5 volte delle probabilità di morte, rispetto ai risultati per i cani che avevano valori all'interno dell'intervallo di riferimento. È possibile che, con un campione più ampio, si sarebbero potute identificare altre associazioni (Matthews et al., 2017).

⁴ GDV: dilatazione e torsione gastrica.

Tra le diverse tipologie di intervento chirurgico, si possono classificare ad alto rischio cardiovascolare le procedure di lunga durata e/o associate a importanti variazioni volemiche; a rischio intermedio le chirurgie toraciche, addominali, della testa, del collo e le procedure ortopediche; a basso rischio procedure endoscopiche, chirurgiche di cute e annessi, e interventi di cataratta (Bufalari et al., 2012).

Le considerazioni riportate devono essere spiegate in modo comprensibile al proprietario in modo da ottenere il consenso informato (in forma verbale e scritta). La forma scritta è fondamentale per procedure invasive, quali sono l'anestesia e la chirurgia, poiché resta una prova della corretta informazione relativa ai potenziali rischi legati alla procedura anestesiológica, soprattutto quando sussistono alterazioni di partenza che possono incidere più marcatamente sul tasso di sopravvivenza del paziente (Bednarski et al., 2011).

Non tutte le malattie cardiache sono uguali e non comportano gli stessi rischi. Anestetici diversi hanno effetti cardiovascolari diversi e malattie cardiache differenti possono causare modalità diverse di insufficienza. Il buon esito dell'anestesia in un paziente affetto da patologia cardiaca è il riflesso di una stretta collaborazione tra anestesista e cardiologo. La valutazione cardiologica è il punto di partenza per una diagnosi cardiaca completa; di fatto, attraverso un'ecocardiografia preoperatoria è possibile determinare il grado di patologia valvolare e valutare la funzione ventricolare, attraverso l'eco Doppler si possono ottenere indicazioni, in maniera non invasiva, sulla gravità del rigurgito o dell'ostruzione e sulla funzionalità diastolica. Dopo questa valutazione è fondamentale il confronto tra colleghi al fine di raccogliere tutte le indicazioni necessarie e utili per il corretto operato (Bufalari et al., 2012; Corletto, 2018).

La valutazione preoperatoria delle aritmie cardiache e di un eventuale stato di ICC è indispensabile per considerare il trattamento perianestetico (Bednarski et al., 2011; Ohad, 2014). Un ritmo stabile consente di massimizzare la gittata cardiaca e, quindi, la perfusione tissutale (Bufalari et al., 2012). Un eccessivo incremento della FC può compromettere la vita del paziente cardiopatico per insufficienza cardiaca dovuta all'incapacità intrinseca del cuore di compensare la depressione indotta dai farmaci anestetici (Tranquilli et al., 2007). Nei giorni precedenti all'intervento si può prescrivere la somministrazione di farmaci inotropo positivi, ad esempio pimobendan (0,25 mg/kg q12h), per il miglioramento della funzione ventricolare, diete povere di sodio e vasodilatatori per supportare il lavoro cardiaco (Bufalari et al., 2012).

Le terapie cardiologiche devono essere somministrate normalmente il giorno dell'intervento, preferibilmente alla stessa ora al fine di mantenere le adeguate ed efficaci concentrazioni ematiche (Pascoe, 2005). Tuttavia, è fondamentale conoscere le possibili interazioni con il protocollo anestesiológico: ad esempio gli ACE-I e β -bloccanti possono incrementare il rischio di sviluppo di ipotensione, la somministrazione contemporanea di enalapril, calcio-antagonisti, isoflurano e/o sevoflurano può portare a grave ipotensione per cui è particolarmente importante ridurre le concentrazioni di alogenati per il mantenimento dell'anestesia generale. Gli oppioidi possono potenziare la bradicardia indotta da calcio-antagonisti e β -bloccanti (Bednarski et al., 2011; Bufalari et al., 2012). Un riassunto delle principali interazioni/effetti collaterali dei farmaci cardiologici viene riportata in Tabella 4.2.

FARMACO PRESCRITTO NEL PAZIENTE CARDIOPATICO	POSSIBILI INTERAZIONI/EFFETTI COLLATERALI DURANTE LA PROCEDURA ANESTESIOLOGICA
Diuretici	Riduzione dei liquidi intravascolari e interstiziali, predisposizione a disidratazione, ipovolemia, ipotensione e ipokaliemia.
ACE-I	Utilizzati per diminuire il postcarico cardiaco, determinano vasodilatazione e incrementano il rischio di ipotensione.
Glicosidi digitalici	Possono provocare aritmie ventricolari nonché bradiaritmie e conseguente diminuzione della gittata cardiaca. Le aritmie ventricolari che si possono avere a seguito di somministrazione di digitalici possono essere esacerbate dalla contemporanea somministrazione di alotano. Possono incrementare l'effetto ipotensivo dei farmaci anestetici.
Calcio-antagonisti	Possono causare bradicardia e ipotensione, e hanno effetto inotropo negativo.
Inotropo positivi	Aritmie.

Tabella 4.2 – Farmaci comunemente impiegati in animali affetti da patologie cardiache e i principali effetti collaterali/interazioni con i farmaci anestetici. Modificata da "Bufalari, A., Veterinario, M., Professionista, L., Clinica, V., Arcella, V., Clinica, P., Sirio, V., Chirurgico, V. C., Bolognese, V., & Marconi, S. (2012). Anestesia Cane, gatto e animali non convenzionali Adriano Lachin".

È fondamentale determinare la presenza di ipervolemia secondaria a ICC. Alla biochimica, un incremento di BUN (Blood Urea Nitrogen, valore di azoto ureico), creatinina, GOT (Glutammato-ossalacetato transaminasi), ALT (Alanina aminotransferasi) e fosfatasi alcalina può indicare scompenso cardiaco caratterizzato da calo della gittata sistolica. Tra gli elettroliti, è sicuramente di primaria importanza il valore del potassio sierico: condizioni di ipokaliemia, spesso correlate alla somministrazione prolungata di diuretici, contrastano l'azione dei farmaci per il trattamento di una

tachiaritmia ventricolare (ad esempio: amiodarone, β -bloccanti, calcio-antagonisti ecc.); in corso di iperkaliemia il paziente è predisposto allo sviluppo di aritmie motivo per cui la stabilizzazione perioperatoria è fondamentale (Bufalari et al., 2012).

Il mantenimento di una corretta termoregolazione del paziente è la chiave per evitare l'incremento del consumo di ossigeno, quindi il suo fabbisogno. L'ipotermia è un evento da evitare in tutte le anestesi, ma diventa condizione particolarmente indesiderata in corso di patologie cardiache poiché peggiora notevolmente la funzione cardiopolmonare favorendo l'insorgenza di aritmie, aumentando la viscosità del sangue e spostando a sinistra la curva di dissociazione dell'ossiemoglobina con minore cessione di ossigeno ai tessuti (Bufalari et al., 2012).

Il grado di analgesia deve essere proporzionale e adeguato alla tipologia di intervento e correttamente controllata durante tutta la fase intra e postoperatoria. Nel paziente cardiopatico è necessario prestare particolare attenzione poiché il dolore acuto attiva le risposte simpatico-adrenergiche con massivo rilascio di catecolamine che aumentano il postcarico, la frequenza e la contrattilità cardiaca, compromettendo il bilancio di ossigeno del miocardio (Bufalari et al., 2012; Ohad, 2014). D'altra parte, un dosaggio eccessivo o comunque inadeguato di oppioidi, la categoria di farmaci più utilizzati per l'analgesia, può scatenare un'indesiderata e pericolosa attivazione vagale e conseguente bradicardia potenzialmente letale (Bufalari et al., 2012).

La fluidoterapia è una terapia di supporto impiegata nel periodo peri-anestetico e in corso di anestesia generale per garantire l'integrazione delle perdite di liquidi corporei, il mantenimento del corretto volume degli stessi durante lunghi periodi di anestesia, il controllo dei potenziali effetti degli agenti anestetici, come ipotensione e vasodilatazione, e il supporto della funzione cardiovascolare. La scelta di integrare fluidi, l'eventuale tipologia e il volume dipendono da numerosi fattori tra cui: il segnalamento, lo stato di salute, la durata e il tipo di procedura. Il paziente con alterazioni di natura cardiovascolare, soprattutto se affetto da cardiopatia sinistra, è più soggetto all'overload, nonché al sovraccarico volumetrico che può portare allo sviluppo di edema polmonare potenzialmente letale (Ohad, 2014). In pazienti sani (ASA I), le linee guida attuali indicano di somministrare non oltre 10 ml/kg/h per evitare gli effetti avversi associati all'ipervolemia, soprattutto in pazienti sottoposti ad anestesia generale per diverse ore (DiBartola & DiBartola, 2006; Brodbelt et al., 2007; Tang et al., 2011). In assenza di dati "evidence-based" relativi ai rate dei fluidi per l'anestesia degli animali, nei

pazienti canini si suggerisce di iniziare con 5 mL/kg/h evitando la fluidoterapia peri-anestetica in pazienti normovolemici. In generale, nei pazienti cardiopatici si rimane al di sotto dei 5 ml/kg/h (Davis et al., 2013).

In tutti i pazienti con problemi cardiaci è d'obbligo la somministrazione d'ossigeno al 100% con la tecnica più tollerata al fine di evitare stress (maschera, naselli, o flow-by) 5-8 minuti prima dell'induzione per supportare il lavoro miocardico e ridurre il rischio di ipossia da depressione respiratoria, relativamente frequente durante la fase di premedicazione e ancor più durante l'induzione (Bufalari et al., 2012).

Ulteriori considerazioni sono correlate all'età del soggetto (paziente pediatrico e geriatrico). In primo luogo, come descritto in precedenza, è importante ricordare la correlazione tra alcune patologie e l'età del paziente, infatti, le patologie cardiache di più comune riscontro interessano prevalentemente animali anziani (specialmente le degenerazioni valvolari) o molto giovani (cardiopatie congenite). Vi sono poi condizioni fisiologiche tipiche del giovane e dell'anziano che, unitamente alla patologia cardiaca, possono condizionare negativamente il decorso dell'anestesia. Si definisce paziente pediatrico un soggetto fino alle 4-6 settimane di vita per cani di piccola taglia, fino a 6-8 settimane per taglia media e fino a 12 settimane per taglia gigante, mentre il paziente neonato è considerato tale al di sotto delle 2 settimane di vita. In generale, sono soggetti con un incompleto sviluppo della maggior parte dei sistemi organici cui consegue un importante deficit di capacità di mantenimento dell'omeostasi dei principali apparati nel periodo peri- e post-operatorio. I parametri cardiovascolari basali sono differenti rispetto all'adulto, infatti sono maggiori FC (media di 200 battiti/min), gittata sistolica, pressione venosa centrale e volume plasmatico mentre pressione arteriosa, volume sistolico e resistenza vascolare sono inferiori. L'anestesista non deve, quindi, preoccuparsi se durante l'intervento registra valori di pressione sistolica di 60-100 mmHg, diastolica di 40-60 mmHg e media di 50-60 mmHg, bensì mirare al mantenimento di valori pressoché costanti. Una differenza fondamentale a livello miocardico è la minore elasticità motivo per cui la gittata cardiaca è strettamente dipendente dalla frequenza: tutti i farmaci che inducono bradicardia riducono, ancor di più rispetto all'adulto, la gittata. L'apparato respiratorio dispone di una minore superficie di scambio (circa 1/3 della superficie dell'adulto) con una maggiore frequenza respiratoria (FR) e consumo di ossigeno. Il minore contenuto emoglobinico e il valore inferiore dell'ematocrito contribuiscono a una minore ossigenazione dell'organismo soprattutto quando si impiegano farmaci

depressori dell'apparato cardiorespiratorio. Il fegato e i reni sono meno attivi rispetto ad un adulto, i sistemi enzimatici epatici microsomiali sono immaturi per cui la metabolizzazione dei farmaci è più lenta. Inoltre, sono maggiormente soggetti a squilibri elettrolitici (specialmente perdite di sodio) e disidratazione così come è maggiore il rischio di ipoalbuminemia. Il centro termoregolatore non è così efficace nel mantenimento della corretta temperatura corporea e condizioni di ipotermia possono indurre bradicardia, conseguente riduzione della gittata, ipotensione e risveglio prolungato. Inoltre, al contrario di quanto si riteneva anni fa, i pazienti neonati e pediatrici presentano una spiccata sensibilità al dolore e sviluppano reazioni fisiologiche quali tachicardia, ipertensione sistemica, risposte neuroendocrine della pressione intracranica molto più marcate rispetto all'adulto. Pertanto, la corretta gestione del dolore perioperatorio riduce la probabilità di sviluppo di complicazioni (Bufalari et al., 2012).

Il digiuno deve essere di durata inferiore rispetto all'adulto (circa 4 ore prima) per la maggiore tendenza all'ipoglicemia che può portare a gravi episodi di bradicardia, ipotermia e crisi convulsive al risveglio (Bednarski et al., 2011; Bufalari et al., 2012).

In medicina veterinaria sebbene sia indubbiamente complicato per la diversità di razze esistenti, il cut-off per definire un animale come anziano è il superamento del 75-80% dell'aspettativa di vita. L'invecchiamento è inevitabilmente associato a una progressiva riduzione delle riserve funzionali di tutti gli organi, ma la comparsa e l'entità di queste modificazioni è molto soggettiva. Il paziente geriatrico è più predisposto ad una condizione di sovrappeso e/o obesità in cui la percentuale di tessuto adiposo è maggiore rispetto a quella di acqua e, di conseguenza, si assiste ad un aumento del volume di distribuzione dei farmaci lipofili e a una riduzione di quello dei farmaci idrofili. L'attività metabolica diminuisce progressivamente con l'invecchiamento e, di pari passo, si riduce il consumo di ossigeno e la produzione di calore corporeo, rendendo il paziente geriatrico maggiormente predisposto all'ipotermia intra- e postoperatoria. Il cuore è meno elastico per l'insorgenza di fenomeni fibrotici miocardici ed endocardici, e la minore efficienza del cardiomiocita esita in una minore efficienza delle fasi di riempimento diastolico con un riempimento ventricolare strettamente dipendente dalla contrazione atriale. Si assiste alla riduzione della gittata cardiaca ma, contestualmente, aumenta il tono vagale con decremento della FC. La fibrosi può interessare anche l'apparato vascolare e sono possibili fenomeni di aterosclerosi soprattutto in correlazione a patologie endocrine come l'ipotiroidismo nel cane (Blois et al., 2008). La conseguenza di tutti questi fenomeni degenerativi cardiaci è la maggiore sensibilità miocardica all'ipossiemia e alla comparsa di turbe del

ritmo, e un aumento cronico del postcarico. È possibile una concomitante ipertensione sistemica se l'animale è affetto da insufficienza renale cronica. Inoltre, occorre ricordare che la risposta agli stimoli vegetativi (vasocostrizione/dilatazione) è ridotta e vi è una maggior difficoltà nel compensare le modificazioni cardiovascolari legate all'anestesia. Anche l'apparato respiratorio va incontro a fibrosi con importante riduzione dell'elasticità d'organo. Gli enzimi epatici presentano una ridotta attività con conseguente aumento dell'emivita dei farmaci ad escrezione epatica; la possibile ipoalbuminemia si lega alla parafisiologica perdita funzionale di parte del tessuto epatico. A livello renale si assiste ad un processo di atrofia con perdita di parte dei nefroni funzionanti con un maggiore rischio intraoperatorio di ischemia renale e AKI postoperatoria (Acute Kidney Injury, danno renale acuto), minore capacità di rispondere a squilibri elettrolitici ed eccessi fluidoterapici. Ovviamente, in questo caso, si ha prolungamento della durata d'azione di alcuni farmaci a eliminazione prevalentemente renale. I processi degenerativi insorgono anche a livello di tutte le componenti del sistema nervoso alterando i meccanismi di percezione, conduzione, trasduzione ed elaborazione dello stimolo dolorifico; in particolare si ha un innalzamento della soglia di percezione nocicettiva e un aumento della sensibilità verso i farmaci anestetici, soprattutto gli agenti inalatori e iniettabili motivo per cui i dosaggi devono essere ridotti (Bufalari et al., 2012)..

Identificare la tecnica e la gestione anestesiologicala ottimale per i soggetti affetti da patologia cardiaca è difficile. Il buon esito dipende in parte dalla gestione perioperatoria: ad esempio, un paziente affetto da valvulopatia, anche se scompensata, deve essere trattato al fine di raggiungere un assetto emodinamico stabile e non necessariamente uguale a quello fisiologico. Questo è possibile non solo attraverso l'appropriata e specifica gestione terapeutica, ma anche con l'attuazione di misure farmacologiche, ambientali e relazionali che consentano di ridurre ansia e paura. Al fine di ridurre lo stress, è fondamentale la componente emozionale del paziente che richiede una valutazione specifica da caso a caso; è importante scegliere la componente umana da affiancare al paziente per far sì che la somministrazione del protocollo sedativo esiti in un paziente gestibile, almeno per il posizionamento di un accesso venoso (Pascoe, 2005). Non esiste un regime anestetico ideale e adatto ai differenti tipi di valvulopatie e, come detto precedentemente, l'anestesista deve considerare ogni singolo caso individualmente e valutare l'interazione delle condizioni fisiopatologiche coesistenti (Bufalari et al., 2012).

L'anestesia in un paziente cardiopatico si pone come obiettivo il mantenimento dell'omeostasi cardiocircolatoria, che non è sempre ritenuta fisiologica; è importante che la FC e pressione

sanguigna subiscano le minori variazioni possibili (Harvey & Ettinger, 2007). È necessario prestare particolare attenzione ai seguenti aspetti fondamentali (Bufalari et al., 2012):

- garantire l'adeguata perfusione di organi e apparati;
- mantenere un'ottimale gittata cardiaca;
- controllare ed eventualmente, controbilanciare l'effetto inotropo negativo indotto dalla maggior parte dei farmaci anestetici a livello miocardico;
- considerare l'aumento della richiesta di ossigeno del cuore;
- attuare la terapia di eventuali aritmie;
- compensare rapidamente un'eventuale perdita di volume circolante.

La scelta dei farmaci anestesiológicos da impiegare in questa condizione può essere molto difficile. Come regola generale, gli anestetici da scegliere devono avere minimi effetti sulla contrattilità miocardica e sul tono venoso periferico. Oltre a fornire le condizioni adeguate per la procedura (incoscienza, analgesia e miorelaxamento), gli anestetici da scegliere dovrebbero soddisfare le seguenti caratteristiche (Bufalari et al., 2012):

- ridurre lo scompenso emodinamico "imitando" gli effetti della terapia clinica già in atto per la specifica patologia;
- essere compatibili con i farmaci utilizzati in fase perioperatoria per migliorare la funzione cardiovascolare;
- non pregiudicare eventuali interventi d'urgenza in corso di complicanze cerebrali, miocardiche, epatiche o renali secondarie alla patologia cardiaca;
- avere una cinetica non influenzabile delle alterate condizioni emodinamiche.

L'approccio multimodale che prevede l'utilizzo di farmaci appartenenti a più categorie è preferibile e utile al fine di minimizzare gli effetti cardiovascolari di ogni singolo farmaco (Harvey & Ettinger, 2007).

In tutte le fasi dell'anestesia (premedicazione, induzione, mantenimento e risveglio) il paziente cardiopatico deve essere posto sotto continuo e stretto monitoraggio sia clinico che strumentale. Affinché questo sia il più completo possibile e nessuna funzione organica venga esclusa ci si avvale di: tracciato ECG, misurazione della pressione arteriosa (preferibilmente invasiva tramite posizionamento di un catetere arterioso), pressione venosa centrale, monitoraggio completo dei gas respirati, pulsossimetria, temperatura corporea e quantità di urina prodotta (quando possibile). Non

è rara la comparsa di aritmie ventricolari, motivo per cui devono essere disponibili tutti i farmaci vaso- e cardioattivi, per poter affrontare con tempestività ogni situazione di scompenso pericoloso per la vita del paziente. Potrebbe essere estremamente utile preparare siringhe precaricate con la dose specifica di farmaco antiaritmico più idoneo e/o trascrivere anticipatamente, in cartella anestesologica, i dosaggi dei medicinali di emergenza per il paziente in oggetto al fine di ridurre i tempi di intervento (Bufalari et al., 2012).

Tra gli aspetti da considerare, vi è pure il posizionamento del paziente durante la procedura poiché può incidere sull'emodinamica: per esempio, la testa troppo bassa può ridurre il ritorno venoso al cuore (Bufalari et al., 2012).

Il risveglio degli animali affetti da cardiopatia è particolarmente delicato perché è la fase in cui si registra la percentuale maggiore di decessi; conseguentemente il monitoraggio del paziente deve continuare scrupolosamente per tutto il periodo postoperatorio (Brodelt et al., 2007; Bufalari et al., 2012). Questa fase dovrebbe avvenire in un luogo tranquillo. Come già affermato in precedenza, l'analgesia deve essere efficace e proporzionale al tipo di procedura perché non si deve correre né il rischio che condizioni di dolore intenso stimolino la liberazione di catecolamine responsabili di aumento del lavoro cardiaco e comparsa di aritmie né il rischio che i dosaggi di analgesici siano eccessivi e potenzialmente responsabili di gravi effetti collaterali emodinamici.

Altrettanto importanti sono l'ossigenoterapia e il trattamento precoce dell'ipotermia, per ridurre il rischio di aritmie causate dal consumo eccessivo di ossigeno in presenza di brividi e tremori durante il risveglio.

5. Effetti cardiovascolari dei farmaci anestetici più comunemente utilizzati in medicina veterinaria

La maggior parte degli anestetici esercita un effetto di depressione cardiovascolare e del centro respiratorio predisponendo allo sviluppo di acidosi respiratoria che può ridurre la contrattilità miocardica. Pertanto, è opportuno analizzare nel dettaglio gli effetti delle diverse classi di farmaci anestetici per poter supportare con base scientifica la scelta dei principi attivi potenzialmente più adatti nel paziente cardiopatico.

5.1 Tranquillanti

Per definizione, i tranquillanti, sono farmaci che inducono uno stato di indifferenza psico-motoria. L'effetto che si ottiene non è dose-dipendente: attenendosi ai range di posologia corretti se non si ottiene il risultato desiderato l'incremento della dose induce un esclusivo aumento degli effetti collaterali (Bufalari et al., 2012).

5.1.1 Fenotiazine

L'acepromazina è l'unico derivato fenotiazinico attualmente in uso in medicina veterinaria. Agisce come inibitore dei recettori dopaminergici ma, per la notevole somiglianza strutturale con le catecolamine endogene, è in grado di inibire i recettori α 1-adrenergici e stimolare i recettori β 2-adrenergici. È un farmaco altamente lipofilo e con un legame farmaco-proteico del 90%. Viene metabolizzato prevalentemente dal fegato ed escreto per via renale (Bufalari et al., 2012).

L'acepromazina deprime minimamente la funzionalità miocardica, tuttavia può determinare marcata riduzione delle resistenze periferiche con conseguente ipotensione, soprattutto se in associazione ad altri farmaci con attività ipotensiva e, in particolar modo, l'isoflurano (Tranquilli et al., 2007; Bufalari et al., 2012; Corletto, 2018). La riduzione del volume sistolico e della gittata cardiaca è dose-dipendente, anche se, nei soggetti sani, dosaggi di molto superiori rispetto a quelli normalmente utilizzati nella pratica clinica difficilmente compromettono la vita del paziente. Di fatto, è possibile affermare che gli effetti collaterali sono quasi sempre clinicamente trascurabili fatta eccezione per i gravi eventi ipotensivi registrati più frequentemente nel Boxer e in generale nelle razze brachicefale

e nei molossoidi. Un'attività cardiaca riconosciuta e molto apprezzata di questo farmaco è la cardioprotezione nei confronti dell'insorgenza di aritmie ventricolari catecolamino-indotte (Muir et al., 1975; Booth, 1982) anche se, ad elevati dosaggi può portare all'insorgenza di bradiaritmie e blocchi seno-atriali (Tranquilli et al., 2007). La sicurezza dell'acepromazina è considerata inferiore rispetto ad altri farmaci per l'assenza di un antidoto specifico (Bufalari et al., 2012; Corletto, 2018). Nei pazienti cardiopatici potrebbe comunque essere impiegata a basse dosi come tranquillante e preferibilmente per via intramuscolare (0,05 mg/kg IM⁵ fino a un massimo di 1,5 mg/kg) (Bufalari et al., 2012). Ad esempio, nei pazienti con MMVD è vantaggioso ridurre le resistenze vascolari sistemiche e il post-carico poiché si riduce il rigurgito valvolare e aumenta la gittata cardiaca nonostante la ridotta contrattilità (Pascoe, 2005; Harvey & Ettinger, 2007).

5.1.2 Benzodiazepine

Le benzodiazepine (BDZ) sono una classe di farmaci inibitori dei recettori per il GABA (acido gamma-aminobutirrico), nonché il principale neurotrasmettitore inibitorio del sistema nervoso centrale (Hobbs et al., 1996). Il metabolismo è prevalentemente epatico, l'escrezione è renale e il legame farmaco-proteico è superiore al 90% (Tranquilli et al., 2007).

Le BDZ comunemente usate nella pratica veterinaria sono il diazepam e il midazolam. Il diazepam, molecola sintetizzata da Sternbach nel 1959, è il prototipo di questa classe di farmaci. La forma iniettabile, di interesse pratico, non è idrosolubile poiché il veicolo della formulazione è il glicole propilenico. Questo implica che la somministrazione IM possiede un assorbimento irregolare per cui la via da utilizzare è quella endovenosa lenta (EVL). Per lo stesso motivo, non è possibile l'associazione in siringa agli altri tranquillanti che, al contrario, sono idrosolubili (Bufalari et al., 2012). Gli effetti cardiovascolari associati all'uso delle BDZ sono sicuramente di minore entità nei pazienti sani. In generale, queste molecole determinano una lieve riduzione della pressione arteriosa e un aumento della FC (Sawyer, 2008). Tuttavia, la depressione respiratoria e cardiovascolare, nella maggior parte dei casi, è veramente minima, anche se un deficit funzionale soprattutto ventilatorio non deve mai essere sottovalutato, in particolar modo se somministrati in associazione agli oppioidi (Bufalari et al., 2012). Nello specifico, la somministrazione di diazepam, anche a dosaggi elevati, comporta una lieve riduzione della pressione arteriosa e del volume di eiezione ventricolare con un possibile aumento della FC e riduzione della gittata. Tuttavia, queste modificazioni non si

⁵ IM: via di somministrazione intramuscolare.

considerano clinicamente rilevanti. Il midazolam, invece, può aumentare la FC e la gittata del 10-20% se somministrato a dosaggi di 0,25-1 mg/kg (Jones et al., 1979). Il vantaggio di questa molecola è indubbiamente l'idrosolubilità, quindi la possibilità di somministrazione IM e l'associazione in siringa con altri farmaci. Le dosi consigliate in premedicazione nel cane variano da 0,1 a 0,3 mg/kg EV⁶, IM, SC⁷ (Bufalari et al., 2012).

È dimostrato che l'uso delle BDZ, anche in virtù dei minimi effetti cardiovascolari, è adatto in pazienti con gravi condizioni di compromissione clinica e serio abbattimento (Bufalari et al., 2012). Secondo la letteratura e l'esperienza clinica, è possibile affermare che le BDZ rappresentano i farmaci pre-anestetici con i minori effetti collaterali in assoluto, considerando anche l'esistenza di un antidoto specifico: il flumazenil. Si ricorda che non vi è correlazione dose del farmaco/dose di antidoto, infatti, per antagonizzare gli effetti si parte con il dosaggio minimo 0,1 mg/kg EV.

Poiché lo zolazepam è unicamente utilizzato in combinazione alla tiletamina, anestetico dissociativo, si tratterà di questa associazione nel capitolo 5.4.2.

5.2 Analgesici narcotici od oppioidi o morfinici

Con il termine "oppioidi" si fa riferimento alle sostanze esogene e sintetiche che si legano a livello di specifiche sottopopolazioni di recettori per gli oppioidi:

- recettori μ ("mu"): mediatori dell'analgia sovraspinale, depressione respiratoria, euforia, dipendenza fisica, miosi nel cane, midriasi nel gatto, ipotermia e bradicardia (Bufalari et al., 2012);
- recettori κ ("kappa"): mediatori dell'analgia spinale, miosi, disforia e sedazione (Bufalari et al., 2012);
- recettori σ ("sigma"): mediatori di analgesia spinale, midriasi e disforia (Bufalari et al., 2012);
- recettori δ ("delta"): mediatori dell'effetto analgesico (Bufalari et al., 2012).

I farmaci appartenenti a questo gruppo si classificano in:

- agonisti puri: morfina, fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil, metadone, ossimorfone e tramadolo che stimolano tutti i recettori provocando l'intera gamma delle risposte fisiologiche degli oppioidi (Bufalari et al., 2012);

⁶ EV: via di somministrazione endovenosa.

⁷ SC: via di somministrazione sottocutanea.

- agonisti parziali: la buprenorfina che stimola tutti i recettori ma determina l'insorgenza solo di alcuni effetti (Bufalari et al., 2012);
- agonisti-antagonisti: il butorfanolo, agonista dei recettori κ (e forse δ) e antagonista dei recettori μ (Bufalari et al., 2012);
- antagonisti: il naloxone che esercita azione antagonista rivolta principalmente nei confronti dei recettori μ e in misura minore verso i recettori δ e κ (Bufalari et al., 2012).

La maggior parte degli oppioidi è metabolizzata a livello epatico ed escreta per via renale (Bufalari et al., 2012). Gli oppioidi ad azione agonista sui recettori di tipo μ inducono analgesia e lieve sedazione. Gli effetti collaterali più comunemente osservati sono euforia, disforia, vomito, depressione respiratoria e bradicardia che tendono ad essere più marcati in assenza di dolore, a dosaggi elevati o in associazione ad altri farmaci. In generale, gli effetti cardiovascolari degli oppioidi sono minimi alle dosi terapeutiche rendendone l'utilizzo consigliabile in pazienti con disfunzioni cardiovascolari (Bufalari et al., 2012).

Gli agonisti puri agiscono sul centro vasomotore inducendo vasodilatazione arteriosa e venosa con conseguente riduzione del pre- e del post-carico. A dosaggi terapeutici la stimolazione del tono vagale induce una riduzione dose-dipendente della FC, la contrattilità miocardica rimane inalterata mentre l'effetto è minimo sulla gittata cardiaca e sulla pressione arteriosa (Steinbacher & Dörfelt, 2012). Sempre mediante stimolazione vagale, è noto che gli agenti oppioidi possono esercitare un'azione protettiva nei confronti dell'insorgenza di aritmie ventricolari catecolamino-indotte. Gli oppioidi sono considerati particolarmente maneggevoli anche grazie anche all'esistenza del naloxone, farmaco antagonista, che in caso di necessità viene somministrato "ad effetto" (Bufalari et al., 2012).

La morfina, primo alcaloide dell'oppio isolato nel 1806, è considerata ancora oggi il prototipo degli oppioidi. Oltre a deprimere il centro vasomotore, quando somministrata per via endovenosa induce, nel cane, liberazione di istamina che può contribuire all'effetto vasodilatatorio, all'ipotensione e alla bradicardia (Bufalari et al., 2012). Mentre nei soggetti sani questo non comporta particolari problemi, in soggetti cardiopatici potrebbero verificarsi scompensi o situazioni pericolose e quali un grave stato ipotensivo e tachicardia (Bufalari et al., 2012). Pertanto, si raccomanda la predilezione della via IM oppure una somministrazione EV molto lenta (Steinbacher & Dörfelt, 2012). La morfina non ha effetti significativi sull'output cardiaco né induce l'insorgenza di aritmie (Tranquilli et al.,

2007). Tutti gli effetti collaterali cardiovascolari appena descritti sono nettamente inferiori in caso di somministrazione per via epidurale (Bufalari et al., 2012).

Il metadone è un alcaloide con caratteristiche simili alla morfina che non induce il rilascio di istamina. È una miscela racemica della forma levogira (L) e destrogira (D): L-metadone dà analgesia agendo come un agonista dei recettori μ mentre il D-metadone dà analgesia agendo come antagonista dei recettori NMDA (N- metil-D-aspartato), gli stessi su cui agisce la ketamina. Gli effetti cardiovascolari alle dosi impiegate non sono clinicamente rilevanti (Bufalari et al., 2012).

Fentanil e derivati risultano meno ipotensivi rispetto alla morfina, garantendo una migliore stabilità cardiovascolare poiché non stimolano il rilascio di istamina. Si ricorda che la somministrazione endovenosa o intramuscolare di fentanil può determinare bradicardia sinusale per stimolazione vagale. Ad eccezione di tale effetto questa molecola non altera la funzionalità cardiaca ed ha effetti minimi su gittata e pressione arteriosa ai dosaggi terapeutici (Tranquilli et al., 2007). La pressione può ridursi considerevolmente se tale oppioide è somministrato per via endovenosa rapida o in associazione a barbiturici, propofol o alogenati (Bufalari et al., 2012).

Il margine di sicurezza per l'analgesia chirurgica con la somministrazione di sufentanil, nonché il rapporto tra dose endovenosa con gravi effetti collaterali a livello cardiovascolare e quella che produce profonda analgesia, è sei volte maggiore di quello del fentanil. Pertanto, questa molecola, sebbene utilizzata con frequenza inferiore, è da considerare un farmaco di elezione per ottenere un protocollo anestetico con stabilità cardiovascolare ottimale oppure quando il dolore perioperatorio è molto intenso e non facilmente gestibile con gli oppioidi più comuni (ad esempio in corso di procedure ortopediche) (Bufalari et al., 2008, 2012).

L'alfentanil presenta un indice terapeutico elevato, dimostrando un margine di sicurezza superiore a quello del fentanil. Tuttavia, il maggiore potere vagotonico rende talora necessaria la somministrazione di anticolinergici per prevenire o trattare bradiaritmie clinicamente significative. Per lo stesso motivo determina maggiore ipotensione arteriosa rispetto al fentanil e al sufentanil se somministrati a dosi equipotenti (Bufalari et al., 2012).

Il remifentanil possiede rapidissimo onset (circa 1 minuto) e una breve durata d'azione che rende rapida anche la scomparsa di eventuali effetti collaterali. Peculiarità di tale farmaco è la clearance mediante idrolisi da parte di esterasi plasmatiche eritrocitarie e tissutali aspecifiche. L'azione bradicardica e moderatamente ipotensiva è mediata dall'azione centrale vagale e dall'attivazione dei recettori μ a livello del SNC. Nel cane l'evento più comunemente riscontrato e dose-dipendente è la bradicardia, talvolta marcata e sicuramente superiore rispetto a quella indotta da fentanil e

sufentanil (Bufalari et al., 2012). Inoltre, non sembra proteggere il miocardio dall'azione dell'adrenalina neppure se somministrata a dosi crescenti (2,5, 5 e 10 µg/kg/min) (Garofalo et al., 2008).

Il butorfanolo, in quanto oppioide agonista-antagonista, presenta un'attività recettoriale che ne limita gli effetti collaterali, ma anche l'efficacia analgesica. Presenta minimi effetti cardiovascolari e, di fatto, induce un incremento clinicamente trascurabile della FC e pressione arteriosa senza alterare la gittata cardiaca e la resistenza vascolare (Tranquilli et al., 2007).

L'antagonismo parziale della buprenorfina abbassa la FC e la pressione arteriosa con un incremento nelle resistenze periferiche anche se, al pari del butorfanolo, gli effetti sono clinicamente irrilevanti rendendo la buprenorfina un farmaco molto maneggevole (Martinez et al., 1997).

Il tramadolo è impiegato come farmaco per la gestione del dolore peri-, intra- e post-operatorio. In uno studio condotto per valutare gli effetti cardiovascolari del tramadolo in sei Beagle sani in anestesia generale con sevoflurano, la somministrazione di tramadolo ha prodotto un aumento transitorio e lieve della pressione arteriosa, con un aumento prolungato della resistenza vascolare sistemica (Itami et al., 2011).

5.3 Sedativi o α -2 agonisti

Il primo farmaco sedativo introdotto in campo medico-veterinario fu la xilazina e, a partire da tale molecola, sono state sintetizzate detomidina (utilizzata solo nella specie equina e bovina), medetomidina, romifidina e la dexmedetomidina. Esse presentano diversa farmacocinetica e struttura chimica ma soprattutto differente selettività per i recettori α , responsabile del diverso effetto clinico. In particolare, il rapporto di selettività α 2: α 1 è progressivamente aumentato con l'introduzione delle nuove molecole: infatti, la detomidina, la medetomidina e la dexmedetomidina mostrano un'affinità per i recettori α 2 anche più di cento volte maggiore rispetto alla xilazina. Ad una maggiore selettività per questi recettori corrisponde una minore comparsa degli effetti indesiderati (Bufalari et al., 2012).

Anche se questi farmaci danno un'ottima analgesia, sedazione e nessuna assuefazione, contribuendo allo "*sparing effect*", cioè alla notevole riduzione della dose dei farmaci per l'induzione e il mantenimento, potenziando, inoltre, gli effetti degli oppioidi, presentano numerosi ed importanti effetti collaterali soprattutto a livello di apparato cardiovascolare evidenti già in pazienti sani (ASA I e ASA II), che si amplificano notevolmente e possono compromettere la sopravvivenza in pazienti

con patologie sottostanti. La durata e la gravità dipendono sicuramente dalla molecola utilizzata, dalla dose, dalla via e dalla velocità di somministrazione, motivo per cui, nella pratica clinica, questa classe di farmaci non è mai impiegata da sola, bensì a dosaggi molto bassi e in associazione ad altri farmaci, preferibilmente benzodiazepine e oppioidi (Bufalari et al., 2012).

L'attività inibitoria sul sistema nervoso simpatico si manifesta con bradicardia e diminuzione della gittata cardiaca. La risposta cardiovascolare si definisce "bifasica" poiché si assiste ad una iniziale vasocostrizione con ipertensione transitoria, seguita da vasodilatazione. Queste oscillazioni pressorie sistemiche potrebbero, oltretutto, compromettere il flusso renale. La bradicardia si manifesta inizialmente per un riflesso mediato dai barocettori dei seni aortici e carotidei in risposta all'ipertensione, in seguito, per l'effetto simpaticolitico a livello centrale che incrementa notevolmente il tono vagale. A seguito dell'attivazione α_2 , la frequenza cardiaca può ridursi anche del 50-60% rispetto al valore basale con decremento della gittata cardiaca. I meccanismi alla base della bradicardia sono i seguenti: azione inotropica negativa a livello miocardico, riduzione della risposta in seguito all'aumento del postcarico (vasocostrizione periferica), ipossia miocardica, disfunzione della risposta alla vasocostrizione coronarica (Murrell & Hellebrekers, 2005).

L'ipotensione, mediata dagli stessi meccanismi, fortemente presente nell'uomo, risulta incostante negli animali. Infatti, studi clinici condotti sul cane riportano che la pressione arteriosa media rimane all'interno di un range accettabile perché probabilmente questa specie è maggiormente sensibile agli effetti vasocostrittori rispetto all'uomo (Pypendop & Verstegen, 1998). I farmaci α_2 agonisti sembrano favorire l'insorgenza di aritmie, e il dosaggio e la selettività recettoriale della molecola utilizzata sembrano ricoprire un ruolo rilevante per il loro sviluppo; anche se, nel cane, è riportata l'insorgenza di BAV I e BAV II indipendentemente dal dosaggio somministrato. Di fatto, con l'introduzione di molecole α_2 -agoniste più selettive l'incidenza di insorgenza di aritmie si è notevolmente ridotta e, qualora compaiano il meccanismo sembra essere correlato al legame con i recettori imidazolici (Bufalari et al., 2012).

La xilazina, avendo una selettività maggiore per i recettori α_1 induce più facilmente l'insorgenza di disturbi del ritmo quali blocchi SA, blocchi AV, bradicardia, dissociazione atrioventricolare e aritmia sinusale (Greene & Thurmon, 1988). La somministrazione endovenosa determina bradicardia correlata all'importante stimolazione vagale (Antonaccio et al., 1973), uno stato di ipertensione transitoria (5-10 minuti) seguito da un periodo di ipotensione più duraturo con una riduzione della gittata cardiaca anche fino al 50% e un aumento della pressione arteriosa del 20-30% (Kerr et al.,

1972; Klide et al., 1975; Muir et al., 1979). La somministrazione IM di questo farmaco ha dimostrato avere meno effetti collaterali (Yates, 1973; Klide et al., 1975; McCashin & Gabel, 1975).

La riduzione della FC e della gittata risultano inferiori in associazione alla somministrazione di ketamina con cui, tuttavia, si ha un incremento della pressione arteriosa e delle resistenze vascolari nonché cambiamenti emodinamici del tutto sconsigliati in pazienti con patologie miocardiche o riserve cardiopolmonari ridotte (Reutlinger et al., 1980; Kolata & Rawlings, 1982; Haskins et al., 1986).

Le alterazioni cardiovascolari indotte da medetomidina e dexmedetomidina sono sovrapponibili anche se la vasocostrizione periferica è di maggiore durata con la dexmedetomidina. Quest'ultima sembra avere un certo effetto cardioprotettore come dimostrato da uno studio sperimentale in cui anche l'uso di dosi di adrenalina tre volte maggiori di quelle aritmogeniche in animali trattati con dexmedetomidina non ha indotto alcuna alterazione del ritmo (Savola, 1989; Hayashi et al., 1991). L'uso della romifidina attualmente è molto ridotto per la maggiore durata di azione anche alle dosi più basse, gli effetti cardiovascolari sono sovrapponibili anche se la depressione cardiorespiratoria sembra essere lievemente inferiore (Sinclair, 2003; England et al., 1992).

È possibile concludere che, l'uso di farmaci α -2 agonisti è sconsigliato nei soggetti con patologia cardiaca e in stato di shock. Inoltre, è da evitare in soggetti di età inferiore ai 4 mesi poiché la capacità di adeguare la gittata cardiaca a fronte di un'importante riduzione della FC è insufficiente a causa dell'imaturità del meccanismo di contrattilità miocardica. Gli stessi devono anche essere evitati in presenza di malattie respiratorie, insufficienza epatica, disfunzioni renali, ostruzioni delle vie urinarie e in soggetti malati e debilitati (Bufalari et al., 2012).

5.4 Anestetici dissociativi

Ketamina e tiletamina sono anestetici generali iniettabili che inducono un particolare tipo di anestesia definita "anestesia dissociativa" poiché bloccano la trasmissione ascendente di informazioni al SNC deprimendo il sistema talamo-corticale impedendo la percezione cosciente degli stimoli. Questo tipo di anestesia induce una dissociazione dall'ambiente circostante senza dare alcuna analgesia viscerale motivo per cui è da considerarsi un'anestesia incompleta (Tranquilli et al., 2007; Bufalari et al., 2012).

In generale, gli effetti cardiovascolari degli anestetici dissociativi si correlano alla stimolazione del sistema nervoso simpatico determinando un aumento del flusso cardiaco e della pressione arteriosa (Bufalari et al., 2012).

5.4.1 Ketamina

La ketamina cloridrato è l'anestetico dissociativo più comunemente utilizzato negli animali. È un derivato dalla fenciclidina, una delle numerose molecole della famiglia delle cicloesamine. Il meccanismo d'azione non è completamente noto ma è stato ipotizzato che agisca come antagonista non competitivo dei recettori postsinaptici NMDA, il cui principale agonista è l'acido glutammico, neurotrasmettitore ad attività eccitatoria. Questo è il principale meccanismo alla base dell'analgesia, tuttavia sono riconosciute altre possibili interazioni (Bufalari et al., 2012):

- blocco del trasporto di neurotrasmettitori dopaminergici come serotonina, dopamina e noradrenalina;
- agonismo con bassa affinità dei recettori non-NMDA del glutammato con azione analgesica;
- blocco dei segnali che percorrono i tratti spinoreticolari;
- depressione dei recettori dell'acetilcolina;
- azione sui canali del sodio, potassio e calcio voltaggio-dipendenti;
- potenziamento del legame GABA nel SNC e potenziamento dei meccanismi inibitori mediante il sistema del GABA;
- azione diretta della ketamina sulle lamine I e V del corno dorsale;
- depressione dei nuclei nella formazione reticolare midollare mediale del midollo;
- possibile interazione con i recettori degli oppioidi (affinità decrescente per μ , κ e δ).

Pur rappresentando l'unico anestetico iniettabile con proprietà analgesiche, la ketamina conferisce un'analgesia di tipo somatico e non viscerale, motivo per cui la gestione del dolore deve essere attuata mediante altri farmaci. L'onset dopo la somministrazione endovenosa è di 30-60 secondi (Cohen et al., 1973). Il risveglio relativamente rapido è determinato soprattutto dalla veloce redistribuzione (come succede anche per altri farmaci anestetici quale il propofol), più che dal suo metabolismo. Il metabolismo è epatico e l'eliminazione renale fatta eccezione per il gatto dove è eliminata inalterata dal rene (Bufalari et al., 2012).

La ketamina determina stimolazione indiretta del sistema cardiovascolare tramite l'attivazione del sistema nervoso simpatico. La stimolazione delle strutture di controllo adrenergico centrali o

inibizione del reuptake catecolaminico neuronale esita in un effetto inotropo positivo a livello miocardico con incremento della FC, pressione arteriosa e output cardiaco (Bufalari et al., 2012; Steinbacher & Dörfelt, 2012). Nel cane, subito dopo la somministrazione di ketamina, si assiste ad una transitoria diminuzione della pressione arteriosa, poiché il farmaco produce temporanea azione inotropica negativa miocardica. Generalmente, però, la stimolazione del sistema nervoso simpatico esercitata dalla ketamina è in grado di oscurare la sua stessa attività inotropica cardiaca e il risultato finale è l'aumento sia della FC sia della pressione arteriosa. Si ricorda che a dosaggi molto elevati, la ketamina si comporta come depressore. Ad esempio, in soggetti con danneggiamento della funzione ventricolare sinistra o in pazienti con marcato aumento del tono simpatico, come nei casi di deplezione di catecolamine endogene (per esempio negli stati protratti di shock), la somministrazione di ketamina può comportare depressione cardiovascolare potenzialmente fatale per il paziente (Bufalari et al., 2012).

La ketamina, in generale, aumenta il lavoro cardiaco e, anche se contestualmente incrementa il flusso coronarico, alcuni studi indicano che questo non è sufficiente per soddisfare l'aumento del fabbisogno miocardico di ossigeno soprattutto in pazienti con cardiopatie (Zsigmond et al., 1974; Folts et al., 1975; Kaukinen, 1978).

I cambiamenti emodinamici e le modificazioni dell'attività cardiaca indotte dalla ketamina la rendono controindicata nei pazienti affetti da patologie cardiache. Le dosi più frequentemente impiegate sono nel cane, dopo premedicazione, 1-2 mg/kg EV e 2-4 mg/kg IM (Bufalari et al., 2012).

5.4.2 Tiletamina

La tiletamina, chimicamente simile alla ketamina, presenta effetti anestetici e analgesici molto simili, anche se la potenza e la durata d'azione sono maggiori, con effetti collaterali più marcati. Tuttavia, è approvata solo per l'uso in combinazione con una BDZ (zolazepam), in una formulazione in rapporto 1:1 il cui nome commerciale è Zoletil® (per esempio: zoletil 100 contiene 50 mg/ml di tiletamina e 50 mg/ml di zolazepam) (Tranquilli et al., 2007; Bufalari et al., 2012).

Lo zolazepam ha la prerogativa di essere un tranquillante, miorilassante e anticonvulsivante che può minimizzare alcuni degli effetti collaterali indotti dalla tiletamina. Tra gli effetti cardiovascolari di questa associazione si evidenzia la tachicardia, soprattutto nel cane con possibile sviluppo di ipertensione intraoperatoria. Si consiglia l'associazione con oppioidi al fine di mitigare l'incremento di FC (Bufalari et al., 2012).

5.5 Anestetici generali iniettabili

5.5.1 Barbiturici

I barbiturici, in passato, sono stati gli anestetici generali più utilizzati. Oggi, considerati i numerosi ed avversi effetti cardiovascolari che ne limitano fortemente l'uso soprattutto in pazienti geriatrici e ad alto rischio, si predilige l'utilizzo del propofol (Sawyer, 2008).

Questa classe di farmaci agisce deprimendo il SNC, inibendo il passaggio degli impulsi alla corteccia cerebrale. L'effetto anestetico è determinato dalla stimolazione di un sito allosterico dei recettori GABA-A anche se i meccanismi d'azione dei barbiturici sono numerosi e non ancora del tutto definiti (Bufalari et al., 2012).

Essendo una classe comprendente molti farmaci, questi si classificano per struttura e durata di azione in: barbiturici ad azione prolungata (barbitale e fenobarbitale), ad azione intermedia (amobarbitale e probarbitale), ad azione breve (pentobarbitale ed esobarbitale) e ultrabreve (tiopentale o tiopentone, tiamilale e metoexitale). Il metabolismo è epatico e l'escrezione renale. Peculiarità di queste molecole è il fenomeno di redistribuzione: subito dopo l'iniezione raggiungono rapidamente il SNC per poi immettersi in circolo e ridistribuirsi altrettanto rapidamente a livello di tessuto adiposo. Questo implica che, nel caso di un animale con elevato BCS (sovrappeso o obeso) il grasso funge da riserva di anestetici, per cui il risveglio sarà prolungato; al contrario, in un animale molto magro (come un Greyhound o un Levriero) il rischio è che non vi sia la redistribuzione a livello di tessuto adiposo, e che la quota in eccesso ritorni al SNC con marcati effetti collaterali (Bufalari et al., 2012).

Poiché sono farmaci utilizzati per l'induzione dell'anestesia generale, nella pratica è ottimale che presentino un effetto immediato e che siano di breve durata. Il barbiturico attualmente più utilizzato, il tiopentale, presenta tutte queste caratteristiche, agendo dopo soli 14-30 secondi e con una durata complessiva di 10-20 minuti (Bufalari et al., 2012). La depressione cardiorespiratoria dei barbiturici è imprevedibile e strettamente dipendente da dose, velocità di somministrazione, condizioni e caratteristiche dell'animale e l'eventuale somministrazione di altri farmaci. Il tiopentale esercita un iniziale effetto di depressione del centro vasomotorio con vasodilatazione periferica. Successivamente, la pressione arteriosa sistemica aumenta per effetto di vasocostrizione periferica, tuttavia, questo potrebbe non verificarsi nell'immediato, bensì, dopo i primi 30 secondi e tale effetto può persistere per 5-7 minuti (Sawyer, 1973). Di fatto, l'ipotensione arteriosa è più frequente quando

il farmaco è somministrato a dosi elevate, rapidamente e se il paziente presenta già uno stato di ipotensione o di scompenso cardiaco. La contrattilità miocardica viene ridotta dal 30 al 50%, portando ad una riduzione del volume di eiezione ventricolare e dell'output cardiaco (Sawyer et al 1971). Inoltre, i barbiturici tendono a sensibilizzare il miocardio all'azione delle catecolamine con la comparsa aritmie, soprattutto il bigeminismo, definito come il regolare alternarsi di intervalli lunghi e brevi tra i battiti cardiaci, anche in pazienti non cardiopatici (Muir, 1977; Plumb, 2005). Si segnala che, di recente, i complessi ventricolari prematuri, tra cui il bigeminismo, sono stati riconosciuti come causa reversibile di cardiomiopatia che porta ad un incremento delle dimensioni del ventricolo sinistro e un'importante riduzione della sua funzionalità (Pacchia et al., 2012).

Le aritmie sono solitamente transitorie e non richiedono alcun trattamento a meno che la FC non scenda al di sotto dei 70 battiti/min. Nei pazienti con affezioni concomitanti le alterazioni del ritmo potrebbero compromettere in modo importante il tasso di sopravvivenza (Sawyer, 2008).

Per ridurre gli effetti cardiovascolari del tiopentale sodico è fondamentale l'ossigenazione tramite maschera o tubo endotracheale così come può essere utile l'associazione di lidocaina per via endovenosa al fine di ridurre le dosi di anestetico generale. Con questa associazione non è riportata l'insorgenza di aritmie e si ha una minore depressione cardiopolmonare (Rawlings & Kolata, 1983). Sebbene gli effetti collaterali siano di breve durata nei pazienti sani, persistono per almeno un'ora nei pazienti con affezioni concomitanti motivo per cui i barbiturici sono prevalentemente utilizzati solo nei pazienti ASA I (Ilkiw et al., 1991).

Generalmente, il farmaco è somministrato "a effetto", cioè la dose totale di farmaco dipende dal livello di profondità anestetica che si vuole raggiungere. Queste dosi dipendono da specie, razza, variabili individuali, condizioni cliniche, livello di sedazione ecc. La dose necessaria per produrre in cani sani non premedicati uno stato di incoscienza sufficiente a permettere l'intubazione orotracheale è di 20-25 mg/kg, ma premedicando l'animale la dose si può dimezzare (8-12 mg/kg) (Bufalari et al., 2012).

5.5.2 Propofol

Il propofol, attualmente, è l'anestetico generale iniettabile più utilizzato sia in campo umano che veterinario. Il meccanismo d'azione prevede la modulazione selettiva dell'attività del recettore GABA-A. La metabolizzazione è per il 70% epatica e per il restante 30% intestinale e polmonare (Bufalari et al., 2012). Si può affermare che questo farmaco sia di prima scelta in animali che

presentano alterazioni della funzionalità epatorenale poiché diversi studi dimostrano che i parametri della farmacocinetica sono del tutto inalterati in questi soggetti. A fronte di tale considerazione, il propofol, fra tutti gli anestetici iniettabili disponibili in Italia, rappresenta il farmaco di elezione sia nei pazienti pediatrici che geriatrici (Sawyer, 2008; Bufalari et al., 2012).

Viene comunemente associato a tranquillanti, sedativi e analgesici sia per l'induzione che per il mantenimento dell'anestesia generale grazie alla sua cinetica, al mancato accumulo e alla rapida eliminazione (Bufalari et al., 2012). Il propofol presenta un rapido onset per la rapida captazione da parte del SNC e una breve durata d'azione grazie alla veloce redistribuzione dal SNC agli altri tessuti e un'efficiente eliminazione plasmatica grazie all'attività metabolica (Zoran et al., 1993).

Il risveglio è altrettanto rapido e avviene circa 20 min dopo un'unica somministrazione a 6 mg/kg (Tranquilli et al., 2007). Sicuramente queste caratteristiche sono state determinanti per l'incremento della sua popolarità (Glen, 1980; Watkins et al., 1987).

La formulazione tradizionale è un'emulsione che contiene proteine della soia e dell'uovo che, oltre a incrementare il rischio di reazioni allergiche, favorisce la crescita batterica; infatti, bisogna prestare molta attenzione a non utilizzare il propofol oltre le 8 ore dalla sua apertura (D. V. Thomas, 1991).

L'incidenza degli effetti collaterali di natura cardiovascolare e respiratoria è bassa, tuttavia, è fondamentale che la somministrazione endovenosa avvenga lentamente, in un tempo uguale o superiore a 60 secondi, al fine di ridurli al minimo (Sawyer, 2008).

L'effetto più importante esercitato dal propofol a livello cardiovascolare è la riduzione della pressione arteriosa sistemica. Nel cane, il calo pressorio è del 20-30% dopo una singola somministrazione. È dimostrato che in cani mantenuti in anestesia generale con il propofol e sottoposti a rapida emorragia (deplezione rapida di 20 ml/kg di sangue) si assiste al calo della pressione arteriosa media di circa il 20-25%, alla riduzione della frequenza cardiaca di circa il 20% senza significativa alterazione di saturazione di ossigeno e pressione parziale arteriosa di ossigeno nel sangue (PaO_2) (Bufalari et al., 1997). Il calo della pressione arteriosa sistemica è il risultato della vasodilatazione arteriosa e venosa e l'effetto inotropo negativo dose-dipendente a livello miocardico (Ilkiw et al., 1992). Con il medesimo meccanismo determina una riduzione del pre- e del post-carico (Muzi et al., 1992; Lowe et al., 1996). Inoltre, il propofol riduce la risposta al riflesso barocettore per inibizione del sistema nervoso simpatico (Ebert et al., 1992; Ebert & Muzi, 1994; Lowe et al., 1996) e può incrementare le proprietà aritmogeniche dell'epinefrina pur non essendo un farmaco primariamente aritmogeno (Branson & Gross, 1994).

Confrontando gli effetti vascolari sistemici dell'anestesia con propofol con quelli indotti dall'isoflurano, il propofol riduce meno la pressione e la compliance aortica, migliorando la trasmissione di energia dal ventricolo sinistro al sistema arterioso (Dery et al. 1996). Tuttavia, il propofol deve sempre essere usato con cautela nei pazienti con compromissione cardiaca o ipovolemia (Ilkiw et al., 1992).

In assenza di etomidato in Italia (farmaco ideale per tutti i pazienti poiché non ha alcun effetto di depressione cardiorespiratoria, e ha metabolismo a carico di idrolasi prodotte prevalentemente dal fegato ma presenti in tutti i tessuti), il propofol è il farmaco iniettabile di maggior impiego nell'induzione del paziente cardiopatico con l'accortezza di somministrarlo lentamente per ridurre gli effetti inotropi negativi e vasodilatatori gravi. Bisogna sempre ricordare ad esempio che, ad alti dosaggi, in pazienti con degenerazione valvolare grave, il propofol può aumentare la frazione di rigurgito motivo per cui deve essere utilizzato con cautela (Pascoe, 2005; Bufalari et al., 2012).

Le dosi di propofol raccomandate per l'induzione in pazienti non premedicati vanno dai 6 agli 8 mg/kg EV, mentre nei soggetti premedicati sono più basse e si attestano generalmente tra i 2-4 mg/kg EV (Tokushige et al., 2018).

5.5.3 Alfaxalone

L'alfaxalone è un anestetico generale neurosteroido caratterizzato da un ampio margine di sicurezza e ridotti effetti cardiocircolatori sia nel cane che nel gatto. Quando utilizzato a dosi clinicamente rilevanti ha effetti cardiovascolari sovrapponibili a quelli descritti per il propofol ma una minore depressione respiratoria. Queste caratteristiche lo rendono un farmaco adatto alla somministrazione in infusione continua senza rischio di accumulo (Ambros et al., 2008; Bufalari et al., 2012). L'alfaxalone risulta particolarmente interessante per l'anestesia dei piccoli animali in quanto tutti gli effetti sono dose-dipendenti. Gli effetti cardiovascolari comprendono riduzione della pressione arteriosa sistemica, riduzione della gittata cardiaca e possibile insorgenza di bradicardia e/o tachicardia. Anche in questo caso è consigliata la lenta somministrazione (almeno in 60 secondi) quando si opta per la via endovenosa al fine di ridurre al minimo gli effetti collaterali (Bufalari et al., 2012).

In uno studio, la somministrazione di alfaxalone a dosaggi compresi tra i 2-6 mg/kg in otto cani adulti sani di razza mista (quattro maschi e quattro femmine) tra i 12 e i 28 kg ha prodotto cambiamenti dose-dipendenti ma clinicamente irrilevanti nei parametri cardiovascolari e respiratori. La

diminuzione della pressione arteriosa e l'aumento della frequenza cardiaca si sono verificati solo a dosi più elevate, con il ritorno ai range di riferimento in 15-30 minuti. La somministrazione di dosi più elevate, comprese tra i 6 e 20 mg/kg, induce un aumento più marcato della FC e riduzione più rilevante della pressione arteriosa (sistolica, diastolica e media) e della pressione arteriosa polmonare media. Tuttavia, non sono state registrate particolari alterazioni della gittata cardiaca e della pressione atriale destra media ai medesimi dosaggi. Di fatto, cambiamenti emodinamici di rilievo sono stati osservati solo dopo la somministrazione di dosaggi molto più elevati (20 mg/kg) rispetto a quelli normalmente utilizzati. La qualità dell'induzione, del mantenimento e del recupero dall'anestesia è stata giudicata da buona a eccellente in tutti i pazienti (W. Muir et al., 2008).

È stato, inoltre, dimostrato che l'alfaxalone rappresenta un agente di induzione ideale per pazienti emodinamicamente instabili, quali cani con gravi malattie sistemiche e un elevato rischio anestesiológico (classe ASA III) (Psatha et al., 2011).

In uno studio condotto sulla durata e la profondità dell'anestesia con propofol-isoflurano, propofol-sevoflurano, alfaxalone-isoflurano e alfaxalone-sevoflurano è emerso che tutte le associazioni risultano ideali e "sicure" nel paziente geriatrico (Şen & Kiliç, 2018). Questi risultati suggeriscono che le medesime associazioni possono essere ritenute ottimali in pazienti geriatrici e con cardiopatie. L'alfaxalone è particolarmente raccomandato per l'induzione di pazienti affetti da CMD dove è ancora più importante ridurre al minimo gli effetti inotropi negativi (Pascoe, 2005).

Per indurre uno stato di anestesia generale con il solo utilizzo di questa molecola sarebbero necessari grandi volumi, motivo per cui è sempre opportuna l'associazione ad altri farmaci preanestetici, quali gli oppioidi. Pertanto, se nei pazienti non premedicati la dose è di 4 mg/kg EV, in associazione alla premedicazione si abbassa a 1-2 mg/kg EV e 2-4 mg/kg IM (Bufalari et al., 2012).

5.6 Anestetici generali inalatori

Gli anestetici generali inalatori sono impiegati per il mantenimento dell'anestesia generale e sono molto vantaggiosi poiché consentono una precisa regolazione del piano di anestesia perché, di fatto, il dosaggio degli alogenati è una percentuale facilmente modificabile con il vaporizzatore. Inoltre, l'assorbimento e l'eliminazione sono per la maggior parte polmonari, solo una piccola quota è metabolizzata da fegato e rene e, data la loro liposolubilità, una piccola quota si accumula nel tessuto adiposo (Bufalari et al., 2012).

Tutti gli anestetici inalatori diminuiscono la gittata cardiaca in modo dose-dipendente e inibiscono il tono vagale con un lieve aumento della FC (Eger, 1985; Pagel et al., 1991; Boban et al., 1992; Warltier & Pagel, 1992). Nei pazienti cardiopatici, ad esempio affetti da insufficienza valvolare o CMD, le concentrazioni di alogenati devono essere le più basse possibili (Steinbacher & Dörfelt, 2012).

La depressione cardiovascolare più marcata si verifica con l'uso di alotano, oggi del tutto abbandonato nei piccoli animali. Infatti, induce ipotensione correlata alla marcata riduzione della contrattilità miocardica e dell'output cardiaco con un'azione di sensibilizzazione del miocardio alle catecolamine circolanti e la possibile insorgenza di aritmie (Steinbacher & Dörfelt, 2012)

L'uso di isoflurano o sevoflurano è considerato clinicamente accettabile in pazienti cardiopatici e preferibile rispetto ad altri agenti anestetici per il mantenimento dell'anestesia generale. Il meccanismo con cui isoflurano e sevoflurano riducono la pressione arteriosa è la vasodilatazione (Rivenes et al., 2001).

L'isoflurano ha un effetto inotropo negativo diretto inducendo anch'esso una minore contrattilità miocardica ma meno marcata rispetto all'alotano, l'ipotensione è più marcata ma la portata cardiaca è mantenuta per aumento compensatorio della FC (Bufalari et al., 2012).

Il sevoflurano presenta effetti cardiovascolari del tutto sovrapponibili a quelli dell'isoflurano, ma con il vantaggio di un più rapido raggiungimento del piano di anestesia chirurgico e più rapido di risveglio (Bennett et al., 2008).

Il desflurano è un alogenato attualmente non disponibile in medicina veterinaria che possiede il più basso coefficiente di solubilità ematica, conferendo rapidità di induzione, risveglio e adattamento del piano anestetico, tuttavia ha un odore molto pungente e irritante che non lo rende ideale per l'induzione con maschera (Bufalari et al., 2012).

In uno studio condotto sugli effetti di diverse concentrazioni di sevoflurano, desflurano e alotano in cani con insufficienza cardiaca cronica è emerso che, mentre gli effetti inotropi negativi del sevoflurano e del desflurano sono del tutto comparabili a livello di miocardio normale, nel miocardio patologico il desflurano è risultato avere una migliore conservazione della funzione diastolica (Preckel et al., 2004).

Nella Tabella 5.1 sono schematicamente riassunti gli effetti cardiovascolari dei principali farmaci utilizzati nella pratica anestesologica del cane.

FARMACO	FC	INOTROPISMO	GITTATA CARDIACA	RESISTENZA VASCOLARE	PRESSIONE ARTERIOSA
Acepromazina	↔	↔	↔	↓	↓
Midazolam	↔	↔	↔	↔	↔
Diazepam	↔	↔	↔	↔	↔
Fentanil e derivati	↓	↔	↔	↔	↔
Metadone	↓	↔	↔	↔	↔
Butorfanolo	↔	↔	↔	↔	↔
Buprenorfina	↔	↔	↔	↔	↔
Xilazina Medetomidina Dexmedetomidina	↓↓	↔	↓	↑	↑↓
Ketamina	↑	↑	↑	↑	↑
Tiopentale	↑	↓	↓	↓	↓
Propofol	↔	↓	↓	↓	↓
Alfaxalone	↑	↓	↓	↓	↓
Isoflurano	↔	↔	↔	↔	↔
Sevofluorano	↔	↔	↔	↓	↓

Legenda: ↑: incremento; ↓: riduzione; ↓↓: marcata riduzione; ↔: nessun effetto; ↑↓: iniziale incremento e successiva riduzione

Tabella 5.1 – Tabella riassuntiva dei principali effetti cardiovascolari indotti dai principali farmaci anestetici impiegati nella pratica veterinaria. Modificata da "Steinbacher, R., & Dörfelt, R. (2012). Anaesthesia in dogs and cats with cardiac disease-An impossible endeavour or a challenge with manageable risk?".

6. Materiali e metodi

Alla luce di quanto riportato nella prima parte del presente elaborato, l'obiettivo di questo lavoro è valutare la correlazione di cardiopatie con complicanze anestesilogiche, il protocollo utilizzato e il tipo di procedura a cui sono stati sottoposti i pazienti.

Dal software gestionale dell'Ospedale Veterinario Universitario Didattico (OVUD) di Parma "Fenice Veterinary Edition" di ZakSoft Srl sono state analizzate tutte le cartelle cliniche dei cani sottoposti a procedure anestesilogiche dal 1° aprile 2022 al 16 luglio 2023.

Sono stati inclusi nello studio tutti i cani con cardiopatia diagnosticata dopo visita cardiologica presso l'OVUD. I referti ecocardiografici sono stati registrati direttamente nella cartella cardiologica aperta sul gestionale Fenice® oppure sul software di archivio dei referti cardiologici "cardiologia.fp7 File Maker Pro Database".

Sono stati esclusi dallo studio i cani con cartella anestesilogica incompleta.

Le informazioni raccolte da ogni cartella clinica per ogni singolo paziente sono state le seguenti:

- segnalamento: razza, età, sesso, peso;
- tipo di cardiopatia o disturbo di conduzione del ritmo;
- terapie cardiologiche in atto;
- tipologia di procedura chirurgica o diagnostica suddivisa come segue: chirurgia dei tessuti molli (C), chirurgia ortopedica (CO), endoscopia (E), diagnostica per immagini (D) comprendente ecografie, radiografie, TC (tomografia computerizzata), centesi, FNA (Fine Needle Aspiration);
- protocollo anestesilogico;
- complicanze anestesilogiche durante la procedura ed eventuali trattamenti per la gestione di tali complicanze;
- eventuale somministrazione di farmaci di emergenza per la gestione delle complicanze e il relativo dosaggio;
- valutazione della qualità del risveglio.

I dati sono stati analizzati utilizzando il test chi-quadrato e il test chi-quadrato di Yates. La significatività statistica è stata stabilita per $P \leq 0,05$.

7. Risultati

7.1 Segnalamento e alterazione cardiaca sottostante

I pazienti che soddisfacevano i criteri di inclusione sono risultati 50. Questi appartengono a 21 differenti razze (Grafico 7.1): 16 Meticci (32%), 5 Cocker Spaniel (10%), 4 Cavalier King Charles Spaniel (8%), 3 Golden Retriever (6%), 2 Barboni nani (4%), 2 Boxer (4%), 2 Chihuahua (4%), 2 Dobermann Pinscher (4%), 2 Setter Inglesi (4%), 1 Airedale Terrier (2%), 1 American Staffordshire Terrier (2%), 1 Bassotto nano (2%), 1 Beagle (2%), 1 Border Collie (2%), 1 Chinese crested dog (2%), 1 Lagotto (2%), 1 Pastore Tedesco (2%), 1 Pinscher (2%), 1 Segugio Maremmano (2%), 1 Terranova (2%), 1 Welsh Corgi Cardigan (2%).

Il range di età dei pazienti è compreso tra un minimo di 3 anni e un massimo di 15 anni con una media di 10,5 anni e una mediana di 10 anni.

La distribuzione per sesso è 48% maschi interi (MI), 6% maschi castrati (MC), 31% femmine intere (FI) e 15% femmine sterilizzate (FS).

Il peso medio è 18,22 kg, il peso mediano 15 kg. Il BCS è stato il seguente: 6 cani 5/9, 7 cani 4/9; per il restante il BCS non era disponibile.

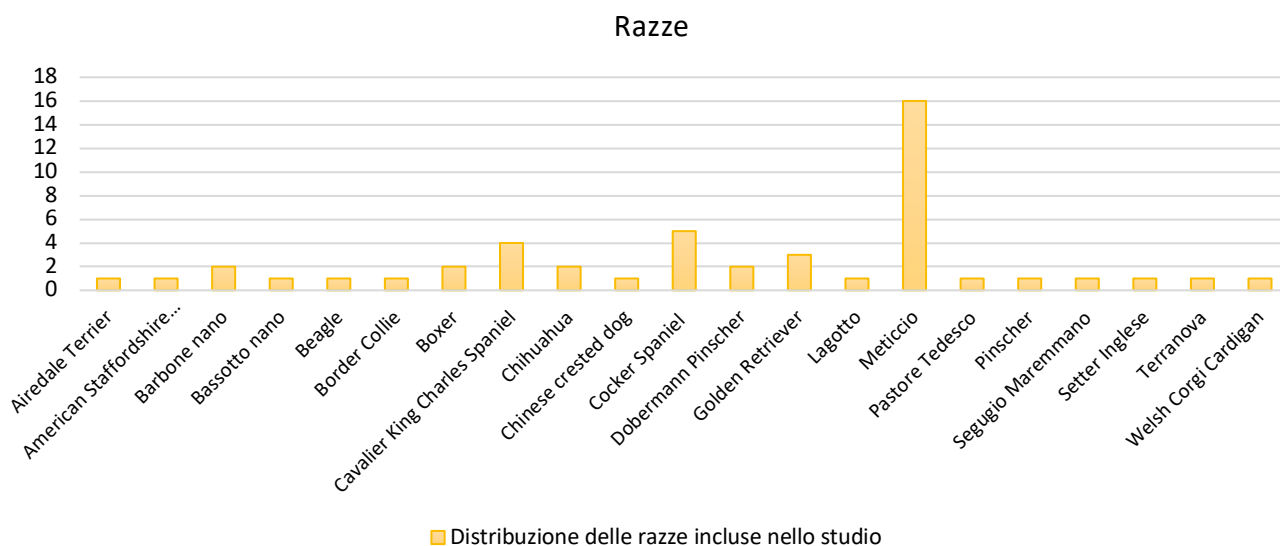


Grafico 7.1 – Distribuzione delle razze canine incluse nello studio.

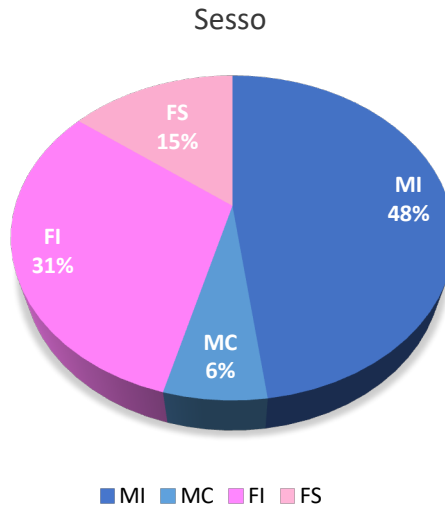


Diagramma 7.1 – Distribuzione del sesso dei pazienti inclusi nello studio.

Un numero totale di 47 pazienti (94%) è stato sottoposto ad una sola procedura anestesiológica. Due pazienti (4%) hanno affrontato due procedure anestesiológicas distinte in due giorni differenti: 1 paziente è stato sottoposto a due chirurgie dei tessuti molli e 1 paziente a una diagnostica per immagini (TC) e ad una chirurgia dei tessuti molli. Un solo paziente (2%) è stato sottoposto a tre distinte indagini: una diagnostica per immagini (TC) ed una chirurgia dei tessuti molli nel corso di un'unica anestesia ed un'ulteriore chirurgia dei tessuti molli in altra data.

Pertanto, il numero complessivo di procedure diagnostiche o terapeutiche nel contesto di un'unica anestesia e/o sedazione incluse nello studio è di 53 (Diagramma 7.2): 34 chirurgie dei tessuti molli (64%); 13 indagini di diagnostica (24%); 3 endoscopie (6%); 2 chirurgie ortopediche (4%), una chirurgia dei tessuti molli eseguita contestualmente ad una diagnostica per immagini (2%).

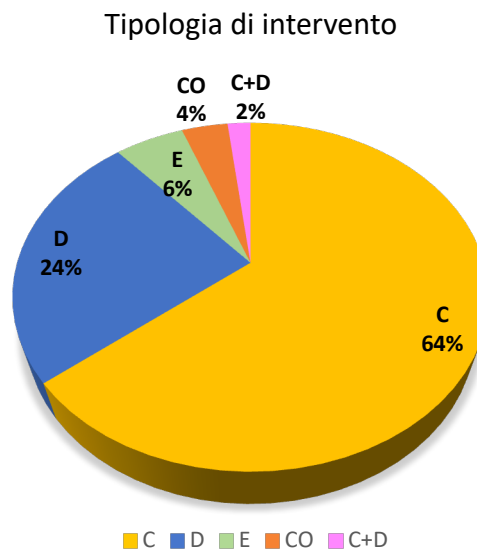


Diagramma 7.2 – Distribuzione delle procedure eseguite nel contesto di un'unica anestesia e/o sedazione incluse nello studio.

Dei 50 pazienti inclusi nello studio 49 presentano una cardiopatia (98%), di questi, 8 (16,3%) presentano un contestuale disturbo del ritmo, mentre solo un paziente presenta esclusivamente un'alterazione del ritmo (2%), nello specifico, un BAV II episodico.

I pazienti in terapia cardiologica sono 17 (34%) mentre i restanti 33 (66%) non assumono alcun farmaco. Tra i farmaci più frequentemente utilizzati si riportano: pimobendan (Cardisure® o Vetmedin®), furosemide (Diuren® o Dimazon®), ACE-I come il benazepril (Fortekor®), associazioni di ACE-I e diuretici come lo spironolattone (Cardalis®) e farmaci antiaritmici come la digossina (Lanoxin®) o il diltiazem.

I pazienti cardiopatici con alterazioni valvolari sono 37 (76%), 5 presentano cardiopatie congenite (10%), 5 cardiomiopatie (10%) mentre 2 pazienti (4%) altre alterazioni cardiache: un aneurisma del primo tratto aortico ascendente e un tamponamento cardiaco (Diagramma 7.3).

Tra le alterazioni valvolari la più rappresentata è la MMVD di cui sono affetti 36 su 37 pazienti (Diagramma 7.4), costituendo il 97% delle valvulopatie incluse nello studio. Di questi, 24 sono classificati come ACVIM B1 (67%) di cui 7 Meticci, 4 Cocker Spaniel, 3 Cavalier King Charles Spaniel, 2 Barboni nani, 1 Airedale Terrier, 1 Beagle, 1 Chinese crested dog, 1 Lagotto, 1 Pinscher, 1 Segugio Maremmano, 1 Setter Inglese, 1 Welsh Cardigan Corgi; 9 come ACVIM B2 (25%) di cui 5 Meticci, 1 Bassotto nano, 1 Border Collie, 1 Cavalier King Charles Spaniel e 1 Setter Inglese; 3 come ACVIM C (8%) di cui 2 Chihuahua e 1 Meticcio.

I pazienti presentanti MMVD classificati ACVIM B1, come da linee guida, non sono in terapia cardiologica mentre tutti gli altri, ACVIM B2 o C, assumono farmaci.

Nello specifico, 7 pazienti ACVIM B2 sono in terapia con solo pimobendan (78%), 6 a dosaggio 0,3 mg/kg BID⁸ e uno a 0,25 mg/kg BID e 2 in terapia con l'associazione di pimobendan, diuretico e ACE-I (22%) per uno stadio maggiormente avanzato della malattia: un paziente assume 0,25 mg/kg BID di pimobendan, 1,5 mg/kg BID di furosemide (Diuren® 20 mg $\frac{3}{4}$ di cpr⁹) e 0,5 mg/kg BID di benazepril (Fortekor® 5mg 1 cpr); l'altro 0,3 mg/kg BID di pimobendan e l'associazione di benazepril 10 mg e spironolattone 80 mg (Cardalis® 10/40 $\frac{1}{2}$ cpr BID) per un dosaggio rispettivamente di 0,3 mg/kg BID di ACE-I e 2,4 mg/kg BID di diuretico.

Dei 3 pazienti con MMVD ACVIM C, uno è in duplice terapia (33%) con l'associazione di pimobendan 0,3 mg/kg BID e Furosemide 1,5 mg/kg BID (Dimazon® 10 mg $\frac{1}{2}$ cpr BID) e due in triplice terapia

⁸ BID: "bis in die", due volte al giorno a distanza di 12 ore.

⁹ Cpr: compressa

(67%) con pimobendan, diuretico e ACE-I. Nello specifico, un paziente assume 0,3 mg/kg BID di pimobendan, 1,5 mg/kg BID di furosemide e 0,3 mg/kg BID di benazepril, mentre l'altro il medesimo dosaggio di pimobendan associato a: due farmaci diuretici, 1,5 mg/kg BID di furosemide e 3,3 mg/kg SID¹⁰ di spironolattone in aggiunta a 0,4 mg/kg BID di benazepril.

Tra le altre valvulopatie (3%), un solo paziente di razza Terranova presenta insufficienza aortica moderata e contestuale insufficienza tricuspide moderata (2,6%) che non assume farmaci per il controllo dell'alterazione valvolare.

Tra le cardiopatie congenite (Diagramma 7.5) la SAS è la maggiormente rappresentata interessando 4 soggetti su 5 (80%), seguita dal difetto del setto interatriale (DIA) (20%) tipo septum secundum con shunt sinistro-destro che interessa un unico soggetto di razza Boxer non in terapia.

I pazienti con SAS lieve sono 2, 1 Boxer e 1 American Staffordshire Terrier (presentante contestuale insufficienza polmonare), sono affetti da SAS grave 1 Pastore Tedesco e 1 Meticcio nonché unico paziente in terapia con atenololo (β -bloccante) ad un dosaggio di 0,8 mg/kg BID.

Tra le cardiomiopatie che colpiscono 5 soggetti (Diagramma 7.6), l'unica cardiomiopatia primaria evidenziata è la CMD che interessa 4 soggetti (80%), 2 Dobermann Pinscher e 2 Golden Retriever, che, nel 75% dei casi presentano un quadro complicato da FA. Nel caso di un Golden Retriever non è possibile escludere la dieta grain-free come causa primaria, motivo per cui nella terapia è stata consigliata la modificazione del piano alimentare. Tutti questi pazienti assumono farmaci per il controllo della CMD e/o del disturbo del ritmo associato. In particolare, nell'unico soggetto con CMD non complicata da FA la terapia consiste nell'assunzione di solo pimobendan 0,3 mg/kg BID. I restanti soggetti affetti da CMD presentano un quadro complicato da FA che prevede l'assunzione di più principi attivi. Il paziente con FA a bassa penetranza è in terapia con l'associazione pimobendan (0,3 mg/kg BID), due diuretici (furosemide 2 mg/kg BID e spironolattone 2 mg/kg SID), ACE-I (benazepril 0,3 mg/kg BID) senza antiaritmico che, invece, è prescritto e assunto dai 2 soggetti con FA ad alta penetranza. Nello specifico, di questi ultimi, uno è in terapia con pimobendan 0,3 mg/kg BID, torasemide 0,05 mg/kg al mattino e 0,1 mg/kg alla sera, enalapril 0,2 mg/kg SID e digossina 4 mcg/kg BID; mentre l'altro con pimobendan 0,3 mg/kg BID, furosemide 2 mg/kg BID, benazepril 0,3 mg/kg BID e due antiaritmici: digossina 3 mcg/kg BID e diltiazem 2,4 mg/kg BID.

¹⁰ SID: "semel in die", una volta al giorno.

L'altra cardiomiopatia evidenziata nello studio è una pseudo-ipertrofia e soggettiva ipocinesia ventricolare con flusso aortico inadeguato (20%) che colpisce un soggetto Meticcio di 11 anni non in terapia.

In Tabella 7.1 è riassunta la correlazione razza, sesso, età media, peso e cardiopatia.

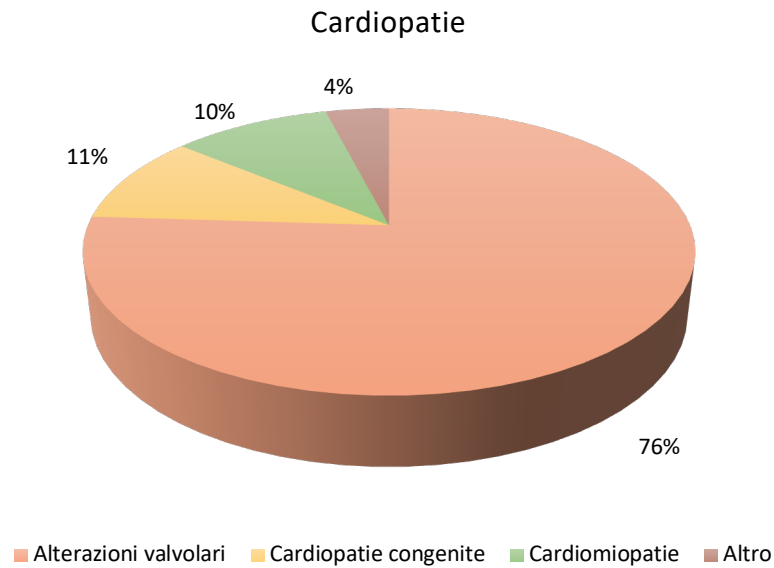


Diagramma 7.3 – Distribuzione delle cardiopatie incluse nello studio.

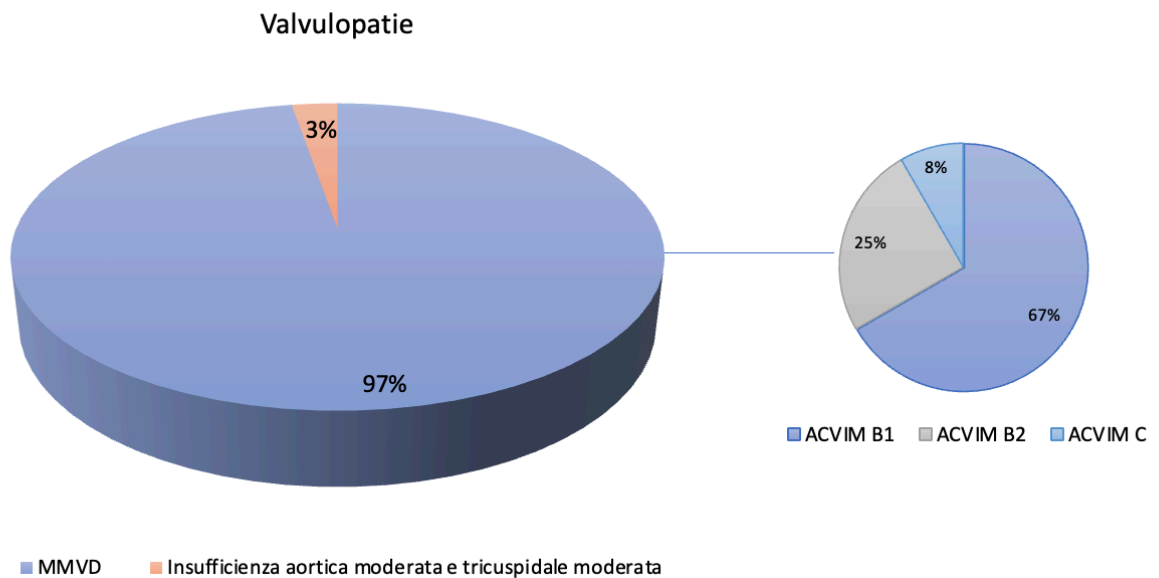


Diagramma 7.4 – Distribuzione delle valvulopatie incluse nello studio.

Cardiopatie congenite

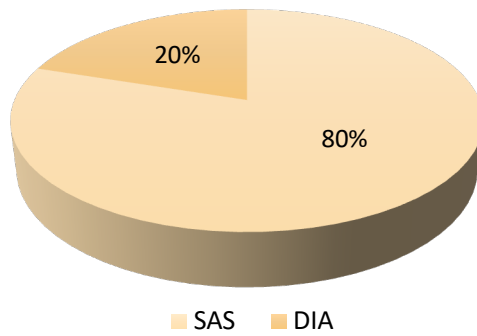


Diagramma 7.5 – Distribuzione delle cardiopatie congenite incluse nello studio.

Cardiomiopatie

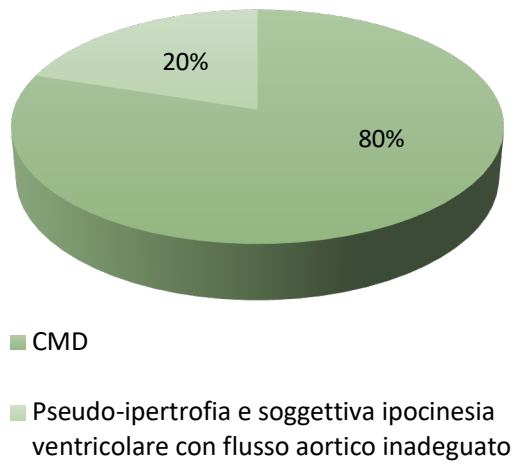


Diagramma 7.6 – Distribuzione delle cardiomiopatie incluse nello studio.

Altre alterazioni cardiache

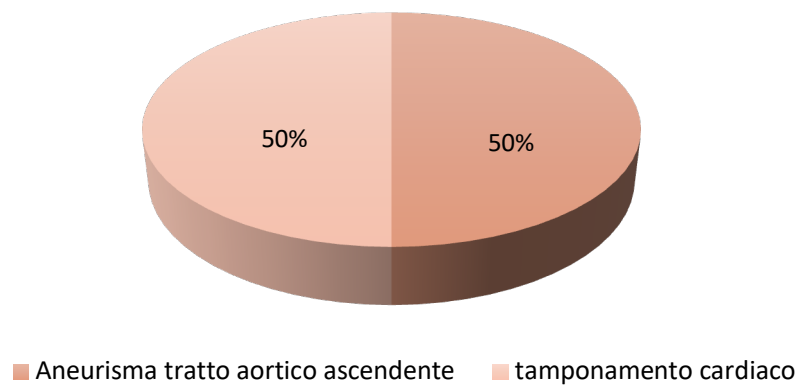


Diagramma 7.7– Distribuzione delle altre alterazioni cardiache incluse nello studio.

Razza	n° soggetti	Età media (anni)	Sesso				Peso medio (kg)	Valvulopatia				Cardiopatía congenita		Cardiomiopatia		Altro
			MI	MC	FI	FS		MMVD ACVIM B1	MMVD ACVIM B2	MMVD ACVIM C	Insuff. aortica e tricuspidale moderata	SAS	DIA	CMD	Altro ¹	
Airedale Terrier	1	10,2	0%	0%	100%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
American Staffordshire Terrier	1	8	0%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%	0%
Barbone nano	2	11,9	0%	0%	100%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	9	0%
Bassotto nano	1	12	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Beagle	1	12	0%	0%	100%	0	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Border Collie	1	11	0%	0%	0%	100%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Boxer	2	6	0%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	50%	0%	0%	0%	0%
Cavalier King Charles Spaniel	3	8,3	75%	0%	0%	25%	75%	25%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Chihuahua	2	11,3	50%	0%	50%	0%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Chinese crested dog	1	12	100%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Cocker Spaniel	5	10	60%	0%	20%	20%	80%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Dobermann Pinscher	2	6	50%	50%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%	0%
Golden Retriever	3	11	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	66,7%	33,3% ²
Lagotto	1	11	100%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Meticcio	16	11,9	43,75%	12,5%	18,75%	25%	43,75%	31,25%	6,25%	6,25%	0%	6,25%	0%	0%	0%	6,25% ³
Pastore Tedesco	1	9	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%	0%
Pinscher	1	12	100%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Segugio Maremmano	1	8,7	100%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Setter Inglese	1	12	100%	0%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Terranova	1	11	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Welsh Corgi Cardigan	1	11	100%	0%	0%	0%	0%	100%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

¹ pseudo-ipertrofia e soggettiva ipocinesia ventricolare con un flusso aortico inadeguato; ²tamponamento cardiaco; ³aneurisma del primo tratto aortico ascendente.

Tabella 7.1 – Tabella riassuntiva della correlazione razza, sesso, età media, peso e cardiopatia.

Il disturbo del ritmo (Tabella 7.2) più frequentemente rilevato è la FA che colpisce 4 soggetti su 9, rappresentando il 44,4% di tali alterazioni. Di questi, 3 presentano FA ad alta penetranza (1 Terranova, 1 Golden Retriever e 1 Dobermann), per il 50% dei casi in terapia solo con digossina (4 mcg/kg BID), per il 25% con l'associazione di digossina (3-4 mcg/kg BID) e diltiazem (2-2,5 mg/kg BID), mentre per il restante 25% (1 Golden Retriever presentante FA a bassa penetranza) non è stata prescritta alcuna terapia antiaritmica. Tutti i soggetti presentano una cardiopatia sottostante: 3 CMD (in terapia) e 1 insufficienza aortica moderata e tricuspide moderata (non in terapia).

Tra i BAV (22,2% delle aritmie) è stato evidenziato solo quello di tipo II in 1 Cocker Spaniel (senza cardiopatia sottostante) e in 1 Meticcio, quest'ultimo presentante contestuale bradicardia e MMVD ACVIM B2.

La bradicardia (11,1%) è stata evidenziata in modo isolato in un solo soggetto Meticcio con contestuale MMVD ACVIM B1.

I battiti ventricolari isolati (11,1%) e le extrasistoli (11,1%) sono stati registrati rispettivamente in 1 American Staffordshire Terrier e in 1 Cocker Spaniel, il primo affetto da SAS lieve con insufficienza tricuspide e il secondo MMVD ACVIM B1.

I pazienti presentanti BAV, bradicardia, battiti ventricolari isolati o extrasistoli non assumono farmaci specifici per il controllo del ritmo ma solo l'eventuale terapia cardiologica prescritta per la cardiopatia sottostante.

Razza	n° soggetti	Età media (anni)	Sesso				Peso medio (kg)	DISTURBO DEL RITMO				
			MI	MC	FI	FS		FA	BAV II	BRADICARDIA	BATTITI VENTRICOLARI ISOLATI	EXTRASISTOLI
American Staffordshire Terrier	1	8	0%	0%	100%	0%	24	0%	0%	0%	100%	0%
Cocker Spaniel	5	10	60%	0%	20%	20%	13,4	0%	20%	0%	0%	20%
Dobermann Pinscher	2	6	50%	50%	0%	0%	43,5	50%	0%	0%	0%	0%
Golden Retriever	3	11	100%	0%	0%	0%	35,3	66,7%	0%	0%	0%	0%
Meticcio	16	11,9	43,75%	12,5%	18,75%	25%	16,3	0%	0%	6,25%	0%	0%

Tabella 7.2 – Tabella riassuntiva della correlazione razza, età media, sesso, peso medio e disturbo del ritmo.

La Tabella 7.3 riporta schematicamente le terapie prescritte ai soggetti inclusi nello studio.

PATOLOGIA CARDIACA/DISTURBO DEL RITMO	PAZIENTI IN TERAPIA (%)	QUALE
ACVIM B1	0%	
ACVIM B2	100%	78% Pimobendan (0,25-0,3 mg/kg BID) 22% Pimobendan (0,25-0,3 mg/kg BID) + diuretico (furosemide 1,5 mg/kg BID o spironolattone 2,4 mg/kg BID) + ACE-I (benazepril 0,3-0,5 mg/kg BID)
ACVIM C	100%	33% Pimobendan (0,3 mg/kg BID) + diuretico (furosemide 1,5 mg/kg BID) 67% Pimobendan (0,3 mg/kg BID) + diuretico (furosemide 1,5 mg/kg BID o furosemide + spironolattone 3,3 mg/kg SID) + ACE-I (benazepril 0,3-0,4 mg/kg BID)
Insufficienza aortica moderata e tricuspide moderata	0%	
SAS	25%	100% Atenololo (0,8 mg/kg BID)
DIA	0%	
CMD	100%	25% Pimobendan (0,3 mg/kg BID) 25% Pimobendan (0,3 mg/kg BID) + diuretici (furosemide 2 mg/kg BID e spironolattone 2 mg/kg SID) + ACE-I (benazepril 0,3 mg/kg BID) 50% Pimobendan (0,3 mg/kg BID) + diuretico (furosemide 2 mg/kg BID o furosemide 2 mg/kg BID + torasemide 0,05 mg/kg al mattino e 0,1 mg/kg + spironolattone 2 mg/kg SID) + ACE-I (benazepril 0,3 mg/kg BID o enalapril 0,2 mg/kg SID) + antiaritmico (digossina 3-4 mcg/kg)
Pseudo-ipertrofia e soggettiva ipocinesia ventricolare con flusso aortico inadeguato	0%	
Altre alterazioni cardiache	0%	
FA	75%	50% digossina (4 mcg/kg BID) 25% digossina (3-4 mcg/kg BID) + diltiazem (2-2,5 mg/kg BID)
BAV	0%	
Bradycardia	0%	
Extrasistoli	0%	
Battiti ventricolari isolati	0%	

Tabella 7.3 – Tabella riassuntiva della percentuale di pazienti in terapia rispetto a ogni cardiopatia/disturbo del ritmo con relativi principi attivi e dosaggi.

7.2 Protocollo anestesiologicalo

Nello studio sono stati raccolti i dati relativi a 53 differenti protocolli anestesiologicali di cui 52 anestesie generali (98%) e 1 sedazione (2%).

I farmaci utilizzati in premedicazione sono: acepromazina, dexmedetomidina, midazolam, metadone, butorfanolo, fentanil e alfaxalone (somministrato per via IM, l'induzione è avvenuta con il propofol) in 11 diverse combinazioni (Tabella 7.4). Ad eccezione di 3 casi in cui non è stata fatta la premedicazione ma direttamente l'induzione con propofol, per tutte le altre procedure i pazienti sono stati premedicati e/o sedati con almeno uno di questi principi attivi.

L'unica sedazione inclusa nello studio è stata eseguita per un intervento di pericardiocentesi in un cane con tamponamento cardiaco acuto, ed è stato impiegato esclusivamente il butorfanolo a 0,15 mg/kg EV.

PREMEDICAZIONE	n° protocolli	AG	S	INDUZIONE			MANTENIMENTO		
				Propofol	Alfaxalone	Isoflurano	Propofol	Alfaxalone	Isoflurano
Nessuna	3	3	0	3 (100%)	0	0	0	0	3 (100%)
Metadone	23	23	0	20 (87%)	2 (9%)	1 (4%)	0	1 (4%)	22 (96%)
Butorfanolo	10	9	1	9 (90%)	0	0	0	0	9 (90%)
Fentanil	4	4	0	4 (100%)	0	0	0	0	4 (100%)
Midazolam + metadone	5	5	0	5 (100%)	0	0	1 (20%)	0	4 (80%)
Midazolam + fentanil	1	1	0	1 (100%)	0	0	0	0	1 (100%)
Midazolam + butorfanolo	1	1	0	1 (100%)	0	0	0	0	1 (100%)
Metadone + alfaxalone	1	1	0	1 (100%)	0	0	0	0	1 (100%)
Metadone + dexmedetomidina	1	1	0	1 (100%)	0	0	0	0	1 (100%)
Butorfanolo + alfaxalone	1	1	0	1 (100%)	0	0	0	0	1 (100%)
Midazolam + metadone + alfaxalone	2	2	0	2 (100%)	0	0	0	0	2 (100%)
Acepromazina + dexmedetomidina + midazolam + metadone	1	1	0	1 (100%)	0	0	0	0	1 (100%)
TOTALE	53	52	1	49	2	1	1	1	50

AG: "anestesia generale"; S: "sedazione".

Tabella 7.4 – Tabella riassuntiva dei protocolli di premedicazione, induzione e mantenimento dell'anestesia generale.

L'acepromazina è stata impiegata in un unico protocollo (1,9%), somministrata per via intramuscolare a dosaggio di 30 mcg/kg, in associazione a midazolam, metadone e dexmedetomidina. Questa fenotiazina è stata utilizzata solo in un paziente affetto da MMVD ACVIM B1 (4%) sottoposto a chirurgia dei tessuti molli programmata (rimozione AGASACA¹¹) senza alcuna complicanza.

La dexmedetomidina è stata utilizzata in 2 protocolli (3,7%), somministrata per via endovenosa a dosaggi compresi tra 1-5 mcg/kg, nel 50% dei casi associata con il metadone e nel restante 50% dei casi con acepromazina, midazolam e metadone. È stata impiegata in 2 pazienti affetti da MMVD ACVIM B1 (8%) senza contestuali disturbi del ritmo, entrambi sottoposti a chirurgie programmate (rimozione ghiandole salivari e rimozione AGASACA). Di questi, uno (50%) ha sviluppato ipotensione come complicanza intraoperatoria.

Il midazolam è stato impiegato in 10 protocolli (18,8%), somministrato prevalentemente per via endovenosa (70%) a dosaggi compresi tra 0,1-0,2 mg/kg e sempre in associazione ad altri farmaci

¹¹ AGASACA: "Canine Apocrine Gland Anal Sac Adenocarcinoma", adenocarcinoma delle ghiandole apocrine dei sacchi anali.

pre-anestetici. Nel 50% dei casi è stato associato a metadone, nel 20% dei casi a midazolam, metadone e alfaxalone, nel 10% dei casi a: solo butorfanolo, solo fentanil oppure ad acepromazina, dexmedetomidina, midazolam e metadone. Questa benzodiazepina è stata impiegata in 6 pazienti affetti da MMVD ACVIM B1 (25%), un paziente ACVIM B2 (11%), un paziente con SAS grave (11%), un paziente con CMD e contestuale FA ad alta penetranza (11%). Di questi 5 (55%) hanno presentato effetti collaterali durante la procedura, 1 è andato incontro a morte (chirurgia d'urgenza per emoaddome) e 3 a ipotensione (una TC, una chirurgia dei tessuti molli, rimozione recidiva adenoma, e una chirurgia ortopedica per amputazione arto anteriore).

Il metadone è stato impiegato nel 68% dei protocolli (36 su 53), prevalentemente somministrato per via endovenosa (94,2%) a dosaggi compresi tra 0,1-0,2 mg/kg. È stato usato come agente preanestetico in 33 protocolli su 36 (91,7%) e come farmaco per l'analgesia in 3 su 36 (8,3%).

Nel 70% dei casi come unico farmaco in premedicazione, nel 15% in associazione solo con midazolam, nel 6% dei casi con midazolam e alfaxalone, nel 3%: solo con alfaxalone, con solo dexmedetomidina oppure con acepromazina, dexmedetomidina e midazolam. Questo oppioide è stato utilizzato come pre-anestetico in pazienti presentanti tutte le cardiopatie descritte nello studio tranne pseudo-ipertrofia e soggettiva ipocinesia ventricolare con un flusso aortico inadeguato e tamponamento cardiaco. Nello specifico nel 100% dei pazienti con: insufficienza aortica e tricuspide moderata con FA ad alta penetranza, SAS, DIA e aneurisma del primo tratto aortico ascendente; nel 75% dei pazienti affetti da MMVD ACVIM B1, 55,5% ACVIM B2, nel 33,3% ACVIM C, 75% CMD. Relativamente ai disturbi del ritmo, è stato impiegato nel 100% dei cani affetti da bradicardia e battiti ventricolari isolati, 75% dei cani con FA, 50% con BAV. Di tutti i pazienti in cui il metadone è stato utilizzato in premedicazione, 8 hanno presentato complicazioni (24,2%): 1 è andato incontro a morte (12,5%) (sottoposto a chirurgia d'urgenza per emoaddome) e 7 a ipotensione (87,5%) (3 chirurgie d'urgenza: una splenectomia, una peritonite settica e una GDV; 4 procedure programmate: 3 chirurgie dei tessuti molli (rimozione di adenoma, rimozione ghiandole salivari, colecistectomia) e 1 ortopedia (amputazione arto anteriore)).

Il fentanil è stato utilizzato in 21 protocolli anestesiológicos (39,6%), in 5 casi in premedicazione (23,8%) a dosaggio di 0,5-3 mcg/kg, somministrato per via endovenosa. Nell'80% dei casi da solo e nel 20% in associazione con il midazolam. In tutti gli altri pazienti è stato utilizzato per il controllo del dolore intraoperatorio e somministrato in bolo (0,5-3 mcg/kg EV) o in infusione continua (2-4

mcg/kg/h EV). Questo oppioide è stato utilizzato nel 100% dei pazienti con: insufficienza aortica moderata e tricuspide moderata, pseudo-ipertrofia e soggettiva ipocinesia ventricolare con un flusso aortico inadeguato e aneurisma del primo tratto aortico ascendente; nel 41,6% dei soggetti ACVIM B1, 33,3% ACVIM B2, 50% SAS, 25% CMD e in nessun paziente affetto da MMVD ACVIM C, DIA o tamponamento cardiaco. Relativamente ai disturbi del ritmo, è stato impiegato nel 100% dei cani affetti da extrasistoli e battiti ventricolari ectopici, nel 50% dei pazienti affetti da bradicardia nel 25% con FA.

Nel complesso, dei pazienti in cui è stato utilizzato il fentanil, 8 hanno avuto complicazioni (38%), 2 pazienti sono andati incontro a morte (entrambi sottoposti a chirurgie d'urgenza per: piometra perforata in paziente in shock settico e un emoaddome) e 6 a ipotensione (2 chirurgie d'urgenza: splenectomia e peritonite settica, 2 chirurgie programmate: rimozione di ghiandole salivari e colecistectomia, e 2 TC).

Il butorfanolo è stato utilizzato in 12 protocolli anestesiolgici su 53 (22,6%), somministrato nel 91,6% dei casi per via endovenosa a dosaggi compresi tra 0,1-0,2 mg/kg, nel 83,3% dei casi come unico agente preanestetico, nell'8,3% dei casi in associazione solo a midazolam o solo ad alfaxalone. È stato usato nel 29% dei pazienti ACVIM B1, 22,2% ACVIM B2, 33,3% ACVIM C, nel 50% dei pazienti con BAV II e nell'unico paziente presentante tamponamento cardiaco. In un solo caso (8,3%) si è manifestata ipotensione come complicazione in un paziente ACVIM B1 sottoposto a rinoscopia.

L'alfaxalone è stato utilizzato in premedicazione in 4 protocolli anestesiolgici (7,5%), nel 100% dei casi somministrato per via intramuscolare e sempre in associazione ad altri farmaci preanestetici. Nello specifico, nel 50% dei casi è stato associato a midazolam e metadone, nel 25% dei casi solo a metadone o solo a butorfanolo. È stato utilizzato nel 16,6% dei pazienti affetti da MMVD ACVIM B1 senza contestuali aritmie. I pazienti che hanno sviluppato ipotensione come complicanze sono 2 (50%), uno sottoposto a endoscopia (rinoscopia) e l'altro a chirurgia programmata (colecistectomia).

I farmaci anestetici generali iniettabili utilizzati nei protocolli inclusi nello studio sono propofol e alfaxalone, mentre l'isoflurano rappresenta l'unico agente anestetico inalatorio. Il numero totale di anestesie generali è di 52. Come agente di induzione in 49 casi è stato usato il propofol (94%), in 2 casi l'alfaxalone (4%) e in un unico caso l'isoflurano (2%).

Per il mantenimento dell'anestesia generale nel 96% dei casi è stata utilizzata l'anestesia gassosa con l'isofluorano, mentre la TIVA¹² in due casi (4%): propofol in 1 caso (2%) e l'alfaxalone in 1 caso (2%).

Il propofol è stato utilizzato per l'induzione in 49 protocolli (94%) a dosaggi compresi tra i 2-7 mg/kg EV. È stato impiegato per indurre il 100% dei pazienti non premedicati e tutti i pazienti premedicati con: solo fentanil (4), midazolam + fentanil (1), midazolam + butorfanolo (1), metadone + alfaxalone (1), metadone + dexmedetomidina (1), butorfanolo + alfaxalone (1), acepromazina + midazolam + metadone + dexmedetomidina (1), midazolam + metadone + alfaxalone (2). Inoltre, è stato usato nell'87% dei pazienti premedicati con solo metadone (20 su 23) e nel 90% di quelli con solo butorfanolo (9 su 10). Il propofol è stato utilizzato per tutte le alterazioni cardiache comprese nello studio fatta eccezione del paziente con tamponamento cardiaco che, di fatto, è l'unico sottoposto al solo intervento di sedazione con butorfanolo. Di questi, 13 (26,5%) hanno sviluppato complicanze (11 eventi ipotensivi e 2 morti).

L'alfaxalone è stato impiegato come farmaco per l'induzione somministrato per via endovenosa in 2 protocolli su 52 anestesie generali (3,8%) a dosaggi di 2-3 mg/kg in pazienti premedicati nel 100% dei casi con metadone. È stato utilizzato in TIVA (5 mg/kg/h) in un cane affetto da MMVD ACVIM C (33,3%) sottoposto a gastrotomia d'urgenza, invece, per l'altro paziente ACVIM B1 (4%) sottoposto a chirurgia dei tessuti molli programmata (orchiectomia e rimozione epiteloma) è stato associato all'uso dell'isofluorano per il mantenimento dell'anestesia generale. Nessuno di questi pazienti ha sviluppato complicanze.

L'isofluorano è stato utilizzato come farmaco per l'induzione dell'anestesia generale in un unico paziente premedicato con metadone. È stato usato per il mantenimento dell'anestesia generale in 50 protocolli (94,3%) a valori di vaporizzazione compresi tra 0,9-2%. I pazienti mantenuti con isofluorano sono stati premedicati con tutte e 11 le combinazioni di premedicazione incluse nello studio. L'isofluorano è stato utilizzato per tutte le alterazioni cardiache comprese nello studio fatta eccezione del paziente con tamponamento cardiaco che, di fatto, è l'unico sottoposto al solo intervento di sedazione. Di tutti i pazienti in cui è stato utilizzato l'isofluorano, 12 hanno sviluppato complicanze (24%) (10 eventi ipotensivi e 2 morti).

¹² TIVA: "Total Intravenous Anesthesia".

7.3 Complicazioni anestesilogiche

Nel presente studio si evidenzia come su 13 pazienti presentanti complicazioni, lo 84,6% ha manifestato ipotensione correlata o meno ad altri effetti collaterali. Ulteriori complicazioni riscontrate sono: ipotermia (7,7%), ipoglicemia (7,7%), bradicardia (7,7%), arresto cardiocircolatorio e morte (15,4%). Solo un paziente ha presentato un risveglio agitato (1,9%): sottoposto a chirurgia programmata (ovaristerectomia) premedicato solo con metadone 0,15 mg/kg EV, indotto con propofol 3 mg/kg EV e mantenuto con isofluorano a 1%.

Dei 13 pazienti che hanno riportato complicazioni durante la procedura anestesilogica, 2 sono andati incontro a morte (15,4%). Nello specifico, entrambi i soggetti sono stati sottoposti a interventi chirurgici ma in urgenza: un cane Meticcio FI di 11 anni, presentante pseudo-ipertrofia e soggettiva ipocinesia ventricolare con un flusso aortico inadeguato (non in terapia), entrato in sala operatoria per piometra perforata in shock settico; l'altro paziente, Pastore Tedesco MI di 9 anni affetto da SAS grave (non in terapia), è entrato in sala per emoaddome. Nel primo caso il protocollo anestesilogico utilizzato prevedeva la premedicazione con fentanil 0,5 mcg/kg EV, induzione con propofol a 2 mg/kg EV e mantenimento con isofluorano; nell'altro caso premedicazione con midazolam 0,15 mg/kg EV e metadone 0,15 mg/kg EV, induzione con propofol 4 mg/kg EV e mantenimento con isofluorano 1,1%. Durante la chirurgia, nel primo soggetto sono stati somministrati 5 boli di Ringer Lattato (RL) 2 ml/kg, dobutamina a 2,5 e 5 mcg/kg/min, noradrenalina 2 mcg/kg/min, efedrina 0,04 mg/kg e 3 boli di adrenalina 0,1 mcg/kg per la gestione dell'evento ipotensivo e il successivo arresto cardiocircolatorio; nell'altro caso 3 mcg/kg/min di dobutamina prima della definitiva morte intraoperatoria.

I pazienti sopravvissuti all'intervento ma andati incontro a ipotensione sono 11 (84,6%) di cui 1 ha presentato contestuale bradicardia. Questi pazienti sono stati nel 54,5% sottoposti a chirurgia dei tessuti molli, 3 programmate (rimozione ghiandole salivari, rimozione recidiva di adenoma e colecistectomia) e 3 d'urgenza, 9,1% a chirurgia ortopedica per amputazione di un arto anteriore, 27,3% diagnostica per immagini (TC), 9,1% endoscopia (rinoscopia).

Le operazioni eseguite in urgenza sono state una splenectomia in un America Staffordshire Terrier FI di 8 anni affetto da SAS lieve, insufficienza polmonare e contestuale presenza di battiti ventricolari isolati (non in terapia), premedicato con metadone 0,15 mg/kg EV, indotto con propofol 4 mg/kg EV

e mantenuto con isofluorano 2%; nel corso della chirurgia è stato somministrato un bolo di fentanil 2 mcg/kg messo poi in CRI a 4 mcg/kg/h; una GDV in un Setter Inglese MI di 12 anni con MMVD ACVIM B2 (in terapia) premedicato con metadone 0,1 mg/kg EV, indotto con propofol 4 mg/kg EV e mantenuto con isofluorano 1,2%; una peritonite settica in Beagle FI di 12 anni con MMVD ACVIM B1 premedicato con metadone 0,2 mg/kg EV, indotto con propofol 4 mg/kg EV e mantenuto con isofluorano 1%; nel corso della chirurgia è stato somministrato un bolo di fentanil 1 mcg/kg. I restanti pazienti andati incontro a ipotensione erano affetti da MMVD ACVIM B1 (5) di cui uno con extrasistoli, ACVIM B2 (2), ACVIM C (1) e CMD con contestuale FA ad alta penetranza (1).

Solo un paziente ipoteso (9,1%), con ipotensione leggera, non è stato trattato né con fluidoterapia né con terapie farmacologiche. In 5 pazienti (45,4%), al fine della gestione dell'evento ipotensivo sono stati somministrati boli di fluidi, RL 1-2 ml/kg o NaCl 0,9%¹³ 2 ml/kg, e 2 casi (18%) si sono dimostrati completamente fluido-responsivi per cui non si è reso necessario l'impiego di ulteriori farmaci. Nei restanti 8 casi (72,7%) l'ausilio farmacologico utilizzato è stato per il 75% solo la dobutamina 2,5-3 mcg/kg/min EV, per il 25% l'associazione di dobutamina 2,5-7 mcg/kg/min e noradrenalina 0,1-0,5 mcg/kg/min.

Valutando l'incidenza di complicazioni di natura ipotensiva delle differenti classi ACVIM risulta che il 20,8% dei pazienti ACVIM B1, il 22,2% ACVIM B2 e 33,3% ACVIM C è andato incontro a complicanze. Analizzando, invece, la percentuale di incidenza di complicazioni dei pazienti in terapia cardiologica e non, risulta che il 23,5% (4 su 17) dei pazienti in terapia e il 27,3% (9 su 33) di quelli non in terapia è andato incontro a complicanze. Tuttavia, mentre nel primo gruppo si sono manifestati solo eventi ipotensivi, nel secondo, 2 pazienti su 9 sono andati incontro a morte.

Dei pazienti premedicati con solo butorfanolo, l'incidenza di complicazioni è dello 0% mentre quelli premedicati con solo metadone sono andati incontro a ipotensione nel 13% dei casi.

La correlazione tra protocollo anestesilogico e percentuale complessiva di complicazioni relative allo stesso è riassunta in Tabella 7.5. La descrizione più accurata dei protocolli anestesilogici, il tipo di procedura, la complicazione, la gestione della stessa e la cardiopatia si trova nelle Tabelle 7.6 e 7.7.

¹³ Soluzione fisiologica.

N° protocolli	PREMEDICAZIONE	INDUZIONE	MANTENIMENTO	COMPLICAZIONI			
				n°	I POTENSIONE	MORTE	% complicazioni complessive relative al protocollo
3	Nessuna	Propofol	Isoflurano	2	2	0	66,6%
20	Metadone	Propofol	Isoflurano	3	3	0	15%
1	Metadone	Alfaxalone	Isoflurano	0	0	0	0%
1	Metadone	Alfaxalone	Alfaxalone	0	0	0	0%
1	Metadone	Isoflurano	Isoflurano	0	0	0	0%
10	Butorfanolo	Propofol	Isoflurano	0	0	0	0%
4	Fentanil	Propofol	Isoflurano	1	0	1	25%
4	Midazolam + metadone	Propofol	Isoflurano	2	1	1	50%
1	Midazolam + metadone	Propofol	Propofol	1	1	0	100%
1	Midazolam + fentanil	Propofol	Isoflurano	1	1	0	100%
1	Midazolam + butorfanolo	Propofol	Isoflurano	0	0	0	0%
1	Metadone + alfaxalone	Propofol	Isoflurano	0	0	0	0%
1	Metadone + dexmedetomidina	Propofol	Isoflurano	1	1	0	100%
1	Butorfanolo + alfaxalone	Propofol	Isoflurano	1	1	0	100%
2	Midazolam + metadone + alfaxalone	Propofol	Isoflurano	1	1	0	50%
1	Acepromazina + dexmedetomidina + midazolam + metadone	Propofol	Isoflurano	0	0	0	0%

Tabella 7.5 – Protocolli anestesivi e correlazione percentuale di complicanze.

COMPLICANZA	N°	PROTOCOLLO ANESTESIVOLOGICO	TIPO DI INTERVENTO	GESTIONE DELLA COMPLICANZA	PATOLOGIA CARDIACA	TERAPIA	
						si	no
MORTE	2	(Metadone 0,1 mg/kg EV)* Fentanil 0,5 mcg/kg EV Propofol 2 mg/kg EV Isoflurano 1%	C Urgenza: piometra perforata in shock settico	5 boli di Ringer Lattato 2 ml/kg + dobutamina 2,5 e 5 mcg/kg/min + noradrenalina 2 mcg/kg/min + efedrina 0,04 mg/kg + 3 boli di adrenalina 0,1 mcg/kg	pseudo-ipertrofia e soggettiva ipocinesia ventricolare con un flusso aortico inadeguato		X
		Midazolam 0,15 mg/kg EV Metadone 0,15 mg/kg EV Propofol 4 mg/kg EV Isoflurano 1,1%	C Urgenza: emoaddome	Dobutamina 3 mcg/kg/min	SAS grave		X

*analgesia

Tabella 7.6 – Tabella riassuntiva dei protocolli anestesivi utilizzati in pazienti andati incontro a morte, il tipo di procedura, la gestione della complicanza, relativa cardiopatia/disturbo del ritmo e se in terapia cardiologica.

COMPLICANZA	N°	PROTOCOLLO ANESTESIOLOGICO	TIPO DI INTERVENTO		GESTIONE DELLA COMPLICANZA	PATOLOGIA CARDIACA	TERAPIA			
			C	D			si	no		
IIPOTENSIONE	11	Metadone 0,2 mg/kg im Fentanil 1 mcg/kg EV Dexmedetomidina 1 mcg/kg EV Propofol 4 mg/kg EV Isoflurano 1,3% Midazolam 0,2 mg/kg EV Metadone 0,2 mg/kg EV Fentanil 0,5 mcg/kg EV Alfaxalone 1 mg/kg im Propofol 3 mg/kg EV Isoflurano 1,2% Propofol 6 mg/kg EV Isoflurano 1,7% Midazolam 0,15 mg/kg EV Metadone 0,15 mg/kg EV Propofol 5 mg/kg EV Isoflurano 0,9% Butorfanolo 0,15 mg/kg EV Alfaxalone 1 mg/kg IM Propofol 3 mg/kg EV Isoflurano 1,1% Metadone 0,2 mg/kg EV Propofol 4 mg/kg EV Isoflurano 1% Butorfanolo 0,2 mg/kg EV Propofol 4 mg/kg EV Isoflurano 1,2% Metadone 0,1 mg/kg EV Fentanil 3 mcg/kg EV Propofol 2 mg/kg EV Isoflurano 1,2% Fentanil 2 mcg/kg EV Propofol 6 mg/kg EV Isoflurano 2% Midazolam 0,1 mg/kg EV Metadone 0,15 mg/kg EV Propofol 2,5 mg/kg EV Propofol cri 10-20 mg/kg/h Metadone 0,15 mg/kg EV Propofol 4 mg/kg EV Isoflurano 2%	C	rimozione ghiandole salivari	RL 1 ml/kg x 1 bolo	ACVIM B1		X		
			C	colecistectomia	Dobutamina CRI 3 mcg/kg/min				X	
			D	TC	Nessun trattamento					X
			C	rimozione recidiva di adenoma	RL 2 ml/kg x 1 bolo + r1 1 ml/kg x 1 bolo + dobutamina Cri 2,5 mcg/kg/min					X
			E	rinoscopia	Dobutamina CRI 2,5 mcg/kg/min					X
			C	Urgenza: peritonite settica	Dobutamina cri CRI 7 mcg/kg/min + Noradrenalina 0,5 mcg/kg/min					X
			C	Urgenza: GDV	Dobutamina CRI (dosaggio non specificato) Noradrenalina CRI (dosaggio non specificato)			ACVIM B2	X	
			D	TC	Ipertonica 2 ml/kg x 1 bolo + Dobutamina cri 2,5-5 mcg/kg/min				X	
			D	TC	Dobutamina 3 mcg/kg			ACVIM C	X	
			C	O	amputazione arto anteriore destro		Dobutamina CRI 2,5-4 mcg/kg/min + Noradrenalina 0,1-0,2 mcg/kg/min	CMD + FA	X	
			C		urgenza: splenectomia		Atropina 5 mg/kg in 15 min	SAS lieve insufficienza polmonare e contestuale presenza di battiti ventricolari isolati		X

Tabella 7.7 – Tabella riassuntiva dei protocolli anestesio­logici utilizzati in pazienti andati incontro a ipotensione, il tipo di procedura, la gestione della complicanza, relativa cardiopatia/disturbo del ritmo e se in terapia cardiologica.

7.4 Considerazioni statistiche

La mortalità risulta statisticamente più elevata ($P = 0,0002$) nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico d'urgenza rispetto a quelli sottoposti a procedure programmate (comprendenti diagnostica, endoscopia, chirurgia dei tessuti molli o dei tessuti duri). Invece, non vi è differenza statisticamente significativa in relazione all'incidenza di ipotensione negli stessi gruppi di pazienti.

Valutando le cardiopatie, i pazienti con patologia di natura differente dalle alterazioni valvolari presentano un'incidenza di morte significativamente più elevata ($P = 0,011$), anche se lo stesso risultato non si ottiene secondo il test chi-quadrato di Yates. Tuttavia, non vi è differenza significativa tra i due gruppi di cardiopatie relativamente all'incidenza degli eventi ipotensivi.

Confrontando i pazienti affetti da MMVD appartenenti a differenti classi ACVIM non è emersa alcuna correlazione statisticamente significativa rispetto all'insorgenza di eventi ipotensivi in una determinata classe rispetto ad altre.

La contestuale presenza di un'alterazione del ritmo e di una cardiopatia non comporta un incremento significativo nello sviluppo di complicanze.

Inoltre, non esiste differenza statisticamente significativa di incidenza di complicanze tra pazienti in terapia cardiologica e pazienti non in terapia che ne avrebbero necessitato.

Effettuando un confronto tra i protocolli anestesiolgici, valutando l'insorgenza di ipotensione come complicanza non emerge alcuna differenza statisticamente significativa tra i pazienti non premedicati e quelli premedicati. Lo stesso risultato si è ottenuto confrontando i pazienti premedicati con l'uso di metadone e quelli con butorfanolo così come paragonando l'utilizzo del metadone in combinazione ad altri farmaci preanestetici rispetto all'uso del metadone come unico agente in premedicazione. Non vi è una incidenza statisticamente significativa di sviluppo di complicazioni nei pazienti premedicati con principi differenti dal metadone e quelli in cui è stato utilizzato così come non emerge un'incidenza statisticamente significativa di complicanze in pazienti premedicati con fentanil rispetto a quelli in cui è stato usato il metadone come oppioide.

Non vi è differenza statisticamente significativa di sviluppo di ipotensione in pazienti in cui è stata usata la dexmedetomidina in premedicazione e in pazienti in cui non è stata usata. Nei soggetti in cui è stato utilizzato l'alfaxalone (come agente preanestetico e/o di induzione) e quelli in cui non è stato utilizzato non vi è differenza statisticamente significativa relativamente all'incidenza di ipotensione.

Inoltre, non vi è differenza significativa di incidenza di ipotensione nei pazienti premedicati e mantenuti in anestesia generale con isofluorano rispetto ai pazienti premedicati e mantenuti in TIVA. Relativamente all'età, suddividendo i pazienti in due gruppi, geriatrici e non geriatrici basandosi sul cut-off del superamento del 75-80% dell'aspettativa di vita, non emerge alcuna differenza statisticamente significativa tra questi nell'incidenza di complicanze.

8. Discussione

Secondo la letteratura, nella specie canina, il rischio complessivo di morte correlata all'anestesia generale e alla sedazione è dello 0,17% (Brodbelt, Blissitt, et al., 2008). È facilmente comprensibile che cani con patologie concomitanti presentano un rischio anestesilogico superiore (Brodbelt et al., 2007). Nella presente casistica si evidenzia un tasso di mortalità più elevato, attorno al 3,8%.

Come sottolineato molteplici volte nel corso della trattazione, il rischio di sviluppo di effetti collaterali correlati all'utilizzo di un agente anestetico è sempre presente, sia nel caso di una sedazione di breve durata che per un'anestesia generale di diverse ore. È noto che tutte le anestesie possono causare ipotermia, ipotensione, ipoventilazione e/o ipossiemia. Ulteriori possibili complicazioni sono:

- vomito durante o appena dopo l'anestesia, e soprattutto in caso di mancato rispetto del digiuno preoperatorio, con potenziale rischio di sviluppo di polmonite ab ingestis a causa della perdita del normale riflesso di deglutizione;
- insorgenza di aritmie;
- alterazioni della pressione arteriosa: ipotensione e, in minor misura, ipertensione;
- insufficienza d'organo (come insufficienza renale, epatica o cardiaca);
- emorragie e disturbi della coagulazione;
- ipercapnia;
- problematiche alle vie respiratorie (ad esempio difficoltà all'intubazione, difficoltà all'estubazione, difficoltà ventilatorie);
- disturbi visivi (ulcere corneali);
- alterazioni comportamentali al risveglio (disforia, vomito, tremori, incoordinazione);
- convulsioni;
- arresto cardiocircolatorio;
- arresto respiratorio;
- morte.

L'ipotensione è sicuramente la complicazione anestesilogica più frequentemente riportata e si correla o ad una riduzione delle resistenze periferiche o ad una riduzione della portata cardiaca.

Un evento ipotensivo clinicamente significativo si definisce come l'instaurarsi di una pressione arteriosa sistolica <90 mmHg e di una pressione arteriosa media <60 mmHg per più di 5 minuti consecutivi. In linea teorica, è necessario innanzitutto agire sulla corretta profondità del piano anestesilogico, successivamente comprendere se l'ipotensione è fluido-responsiva tramite la

somministrazione di un bolo rapido di cristalloidi (3-4 ml/kg) o colloidi (2-3 ml/kg); l'eventuale insuccesso del "test di precarico" evidenzia un deficit di pompa e impone un intervento con amine vasoattive. La dobutamina e la dopamina sono farmaci inotropo positivi di prima scelta in pazienti con volemia normale, in caso di ipotensione moderata si predilige l'efedrina mentre in corso di grave ipotensione adrenalina e noradrenalina sono da prendere in considerazione (Bufalari et al., 2012).

È noto che esistono diversi farmaci anestetici, e combinazioni degli stessi, utilizzabili nei pazienti cardiopatici poiché l'effetto cardiovascolare a dosaggi terapeutici è stato valutato minimo e clinicamente irrilevante. In particolare, tra gli agenti preanestetici che rispettano perfettamente tali requisiti vi sono le benzodiazepine, gli oppioidi e/o un'associazione di essi. L'induzione è ottimale con alfaxalone, dimostrato essere ideale per pazienti emodinamicamente instabili (Psatha et al., 2011), oppure con il propofol che, attualmente, è il farmaco iniettabile di maggior impiego nell'induzione del paziente cardiopatico poiché, oltre al minor costo rispetto all'alfaxalone, presenta una minima incidenza di effetti cardiovascolari indesiderati, ricordando che è sempre opportuno somministrarlo lentamente (Pascoe, 2005; Bufalari et al., 2012). Tra gli anestetici inalatori, l'uso di isoflurano o sevoflurano è considerato clinicamente accettabile in pazienti cardiopatici e preferibile per il mantenimento dell'anestesia generale rispetto ad altri agenti anestetici (Rivenes et al., 2001). Invece, α -2 agonisti, ketamina e barbiturici sono totalmente sconsigliati nei soggetti con patologia cardiaca per l'elevata incidenza di effetti cardiovascolari che influenzano negativamente l'emodinamica del paziente (Bufalari et al., 2012). Se i barbiturici e la ketamina non sono mai stati utilizzati nella casistica raccolta, in uno dei due protocolli in cui è stato fatto uso di un α -2 agonista, la dexmedetomidina, è stata registrata l'ipotensione come complicanza. Nello specifico, il paziente Meticcio FS di 14 anni era affetto da MMVD ACVIM B1 e sottoposto a rimozione delle ghiandole salivari. Poiché associata a metadone (0,2 mg/kg IM), ritenuto più stabile da un punto di vista cardiovascolare, è lecito pensare che, data la cardiopatia non grave e la procedura programmata, la principale causa dell'ipotensione sia attribuibile alla dexmedetomidina. Tuttavia, l'altro paziente premedicato con dexmedetomidina, Cocker Spaniel MI di 9 anni anch'esso affetto da MMVD ACVIM B1 sottoposto a rimozione di AGASACA, non ha sviluppato alcuna complicanza. In questo caso la dexmedetomidina era stata combinata ad acepromazina (30 mcg/kg IM), midazolam (0,15 mg/kg EV subito prima dell'induzione) e metadone (0,1 mg/kg EV).

L'acepromazina, derivato fenotiazinico, deprime minimamente la funzionalità miocardica; tuttavia, è altrettanto noto che può indurre marcata riduzione delle resistenze periferiche con conseguente

ipotensione. Quest'ultimo effetto potrebbe essere vantaggioso nei pazienti affetti da MMVD poiché consente di ridurre il rigurgito valvolare con incremento della gittata cardiaca (Pascoe, 2005; Harvey & Ettinger, 2007; Tranquilli et al., 2007; Bufalari et al., 2012; Corletto, 2018). Sulla base della letteratura è comunque possibile affermare che può essere impiegata nei pazienti cardiopatici a basse dosi e preferibilmente per via intramuscolare (Bufalari et al., 2012). Di fatto, nella casistica raccolta, l'acepromazina è stata impiegata solo in un Cocker Spaniel MI di 9 anni affetto da MMVD ACVIM B1 ad un dosaggio molto basso (30 mcg) e somministrata per via IM senza insorgenza di effetti avversi.

Il protocollo anestesilogico di prima scelta degli anestesisti dell'OVUD è stato premedicazione con metadone (0,1-0,2 mg/kg), induzione con propofol (2-7 mg/kg) e mantenimento con isofluorano (0,9-2%) seguito dalla combinazione di butorfanolo (0,1-0,2 mg/kg), propofol e isofluorano.

L'associazione di metadone, propofol e isofluorano è stata usata in tutte le cardiopatie e disturbi del ritmo inclusi nello studio ad eccezione del tamponamento cardiaco. Nel complesso, si evidenzia come solo 3 pazienti su 20, affetti da cardiopatia non grave (MMVD ACVIM B1, ACVIM B2 e SAS lieve), sono andati incontro a complicazioni di natura ipotensiva del tutto correlabile alla chirurgia d'urgenza a cui sono stati sottoposti: una peritonite settica, una GDV e una splenectomia, interventi classificabili come ad elevato rischio. Pertanto, è possibile affermare che l'incidenza di complicanze (15%) con questo protocollo risulta relativamente bassa rispetto al numero di volte in cui è stato utilizzato. Inoltre, l'incidenza di complicazioni con l'utilizzo del metadone in combinazione ad altri farmaci preanestetici rispetto all'uso singolo (50% vs 13%) risulta superiore, anche se questa differenza non è statisticamente significativa.

La percentuale di complicazioni, invece, è nulla per il protocollo butorfanolo, propofol e isofluorano. L'unica complicazione, e solo di natura ipotensiva, con l'utilizzo di butorfanolo è in associazione all'alfaxalone (induzione con propofol e mantenimento con isofluorano) in un paziente ACVIM B1 sottoposto a rinoscopia. Potenzialmente, l'evento ipotensivo è imputabile allo stimolo dolorifico, sebbene in uno studio condotto sulla valutazione delle modificazioni dei parametri cardiovascolari in relazione alla stimolazione del naso questi non sembrano variare in caso di reazioni avverse e in un altro studio sembra che la stessa stimolazione induca ipertensione e tachicardia (Kobayashi et al., 1999; Cremer et al., 2013).

È opportuno sempre considerare che il protocollo anestesilogico è tarato sul paziente considerando diversi fattori come il temperamento e pregresse procedure ad con esito favorevole, con un'ampia varietà di scelta. Questo rappresenta un limite importante del presente studio per ottenere dei risultati omogenei e facilmente confrontabili al fine di definire l'uso di un principio attivo "preferibile" in un paziente cardiopatico rispetto ad un altro; l'estrema variabilità del protocollo anestesilogico unitamente al numero ridotto di casi probabilmente rappresenta il principale motivo per cui dall'analisi statistica non sono emerse differenze significative nell'incidenza di complicanze confrontando i diversi protocolli. È comunque lecito affermare che, probabilmente, rispettando i range di dosaggi corretti non esiste una differenza così significativa tra i diversi principi attivi. Inoltre, l'eterogeneità dei protocolli testimonia come la scelta dell'anestesista sia basata su molteplici fattori e che, quindi, sia difficile standardizzare un protocollo quando un paziente presenta molti fattori di variabilità.

Tra tutte le cardiopatie quella coinvolta in percentuale da un numero superiore di complicazioni è la SAS interessando 2 pazienti su 4 (50%), comunque sottoposti a chirurgie addominali di urgenza. Di tutte le altre cardiopatie, la percentuale di anestesie senza complicazioni è nettamente superiore rispetto a quelle con complicazioni: dei pazienti ACVIM B1 75% non complicate vs 25% complicate, ACVIM B2 78% vs 22%, ACVIM C 67% vs 33%, cardiomiopatie 60% vs 40% (di cui CMD 75% vs 25%). Mediante l'analisi statistica è emerso che la mortalità è significativamente maggiore nei pazienti che presentano una cardiopatia differente rispetto ad una degenerazione valvolare, anche se lo stesso risultato non si ottiene secondo il test chi-quadrato di Yates, probabilmente per il numero troppo ridotto di casi. Di fatto, il rischio anestesilogico dei pazienti affetti da degenerazione mixomatosa valvolare, indipendentemente dalla classe ACVIM, sembra apparentemente più gestibile indipendentemente dal tipo di procedura. Inoltre, sebbene i due pazienti andati incontro a morte siano stati sottoposti a chirurgie d'urgenza, la compresenza di alterazioni cardiache, differenti da una degenerazione valvolare mixomatosa, ha certamente peggiorato l'andamento dell'anestesia. Probabilmente, in generale, la componente muscolare e la forza di contrazione cardiaca potrebbero incidere maggiormente sul buon andamento dell'anestesia rispetto alla funzione valvolare. La contrazione cardiaca già alterata in patologie coinvolgenti l'apparato muscolare cardiaco è a sua volta alterata dal protocollo anestesilogico, tuttavia, il numero di casi raccolto è troppo basso per poter analizzare più nel dettaglio questo aspetto.

È sempre opportuno ricordare l'esistenza di reazioni idiosincrasiche che possono imprevedibilmente condizionare la risposta ai farmaci. Ad esempio, questa componente può aver assunto un ruolo più rilevante in pazienti affetti da cardiopatia ben controllata, come MMVD ACVIM B1 o B2 lieve in terapia, che hanno presentato complicazioni sebbene sottoposti a interventi caratterizzati da un rischio notevolmente inferiore, come una diagnostica per immagini se paragonata ad una chirurgia.

Si sottolinea che tutti i pazienti presentanti cardiopatia che necessitava di terapia cardiologica specifica, la assumevano correttamente fatta eccezione di un paziente con SAS grave. Per il paziente affetto da DIA tipo septum secundum con shunt sinistro-destro, che non ha presentato alcuna complicazione, si evidenzia che la terapia medica, la chirurgia e i trattamenti basati sull'inserimento cateteri sono possibili ma raramente necessari soprattutto per piccoli difetti; si ricorda che qualora questi pazienti sviluppassero ICC devono essere trattati come in tutti gli altri casi con pimobendan, furosemide, spironolattone e ACE-I (Ettinger & Feldman, 2019). Tutti i pazienti ACVIM B1 non sono in terapia come da linee guida. Pertanto, è possibile affermare che il 98% dei pazienti cardiopatici inclusi nello studio presentavano condizioni emodinamiche relativamente stabili rispetto alla patologia.

I pazienti con le cardiopatie più gravi andati incontro a complicanze sono: un Chihuahua geriatrico (12 anni) con MMVD ACVIM C che ha sviluppato ipotensione durante una TC ma che ha risposto correttamente a un bolo di dobutamina (3 mcg/kg) e un Pastore Tedesco anziano (9 anni) con SAS grave andato incontro a morte ma operato d'urgenza per emoaddome. Pertanto, se nel primo caso l'instabilità emodinamica può essere più facilmente attribuibile alla cardiopatia (sebbene in terapia) e all'età, nel secondo caso l'elevato rischio associato alla condizione di shock resta la principale causa della morte.

Analizzando complessivamente le procedure, il numero di complicazioni legate a chirurgie d'urgenza è 5/7 (71%), programmate 3/26 (11,5%), diagnostica per immagini 3/13 (23%), endoscopia 1/3 (33,3%), chirurgie ortopediche 1/2 (50%). Da questi dati si evince come l'incidenza di complicazioni è superiore in corso di chirurgia d'urgenza indipendentemente dalla cardiopatia sottostante. Inoltre, come emerso dall'analisi statistica dei dati la mortalità risulta statisticamente più elevata ($P = 0,0002$) nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico d'urgenza rispetto a quelli sottoposti a procedure programmate indipendentemente dalla cardiopatia sottostante (comprendenti diagnostica, endoscopia, chirurgia dei tessuti molli o dei tessuti duri). Di fatto, il 100% dei pazienti andati incontro

a morte, anche se presentanti SAS grave (come descritto in precedenza) e una cardiomiopatia, nel 100% dei casi hanno affrontato chirurgie addominali in regime di urgenza, considerando inoltre che un paziente era in shock per emoaddome e l'altro operato di piometra era già in shock settico. I pazienti con sepsi sviluppano insufficienza circolatoria derivante da un metabolismo anomalo dell'ossigeno che a sua volta si rende manifesto con un aumento dei livelli di lattati nel sangue. La disfunzione cardiovascolare è caratterizzata principalmente dall'ipotensione arteriosa (Levy et al., 2010; Lelubre & Vincent, 2018). Si ribadisce ulteriormente il concetto che, la compresenza di un'alterazione cardiaca può aver influito, seppure in misura minore, al peggioramento dell'anestesia generale.

Considerando le nove procedure eseguite in urgenza, per una gastrotomia di un Meticcio MI di 12,5 anni con cardiopatia relativamente grave seppur in terapia (MMVD ACVIM C) è stata utilizzata la TIVA con alfaxalone e non si sono verificate complicanze. Anche se dall'analisi statistica non è emersa differenza significativa di incidenza di ipotensione nei pazienti premedicati e mantenuti in anestesia generale con isofluorano rispetto ai pazienti premedicati e mantenuti in TIVA, questa tecnica ha consentito sicuramente di ridurre il rischio ipotensivo correlato ad un'anestesia gassosa. Infatti, pur essendo una procedura più costosa, la TIVA presenta diversi vantaggi, tra cui il mantenimento di concentrazioni di farmaco più costanti garantendo una maggiore stabilità emodinamica del paziente, motivo per cui studi dimostrano che è utilizzabile in medicina d'urgenza e nei pazienti critici (Waelbers et al., 2009; Raffe, 2020). Inoltre, come considerazione generale basata sulla casistica raccolta il 100% dei pazienti indotti e/o mantenuti con alfaxalone non ha presentato complicazioni; pur essendo un numero basso di casi (2 su 53) testimonia il fatto che questo agente di induzione è ideale per pazienti con alterazioni cardiache.

Inoltre, l'età media dei pazienti di 10,5 anni rientra in una età già definibile avanzata-geriatrica in tutti i casi nonostante l'ampia variabilità di razze incluse. Pertanto, tutte le alterazioni parafisiologiche del paziente anziano possono aver influito in certa misura nello sviluppo delle complicazioni riportate anche se tramite l'analisi statistica l'età non sembra influire sull'incremento del rischio di sviluppo di complicanze.

Tra le limitazioni del presente studio si annovera la natura retrospettiva, che ha richiesto di fare affidamento sui dati inseriti nelle cartelle cliniche, impedendo interpretazioni o analisi in caso di dati

mancanti come dosaggi dei farmaci, durata dell'intervento e BCS. È opportuno sottolineare che quest'ultimo non è stato assegnato nella maggior parte dei casi anche se rappresenta un fattore importante ai fini di una più accurata considerazione anestesiologicala dei singoli pazienti con una maggiore precisione nei dosaggi dei singoli farmaci che, idealmente, dovrebbero essere calcolati sul peso ideale e non sul peso effettivo al fine di ridurre al minimo gli effetti collaterali.

La portata dell'indagine è stata ulteriormente ridotta rispetto al numero effettivo di pazienti con diagnosi di cardiopatia sottoposti ad anestesia poiché tra i criteri di inclusione è stato scelto di considerare solo pazienti sottoposti a visita ed esame ecocardiografico presso l'OVUD.

La numerosità ridotta del campione ha sicuramente limitato l'analisi statistica, non consentendo di rilevare differenze statisticamente significative laddove, probabilmente, una maggiore portata di indagine avrebbe consentito di rilevarle, come ad esempio l'influenza dell'età sull'incidenza di complicanze. Inoltre, è evidente che per il numero elevato di diverse razze comprese nella casistica non è stato possibile fare considerazioni specifiche.

Le diverse combinazioni di farmaci anestetici utilizzati esitanti in numerosi e differenti protocolli anestesiologicali ha certamente reso difficoltoso il confronto per cercare di definire in modo più chiaro se possa esistere un principio attivo o la combinazione di essi "preferibile" in un paziente cardiopatico rispetto ad altri.

9. Conclusioni

Prima di eseguire un intervento di sedazione o anestesia generale in pazienti cardiopatici, è necessario identificare il tipo di malattia, valutare il grado di compensazione e iniziare una terapia ove necessario. Questo è importante al fine di valutarne la gravità di base, l'impatto emodinamico previsto e le possibili complicazioni. In generale, l'intero periodo perianestetico deve essere il più possibile privo di stress per il paziente, attuando tutte le misure indispensabili per ridurre al minimo gli effetti indesiderati. Secondo la letteratura e l'apporto di casistica del presente studio, nella maggior parte degli animali con patologie cardiache si evince che la premedicazione con un oppioide e/o con una benzodiazepina unitamente all'induzione con propofol o alfaxalone e il mantenimento con isoflurano o sevoflurano rappresentano una buona scelta (Steinbacher & Dörfelt, 2012) poiché questi farmaci non presentano effetti collaterali clinicamente rilevanti se somministrati nelle dosi, tempi e modalità corrette.

L'incidenza e la gravità delle complicanze nel paziente cardiopatico è, come nei soggetti non cardiopatici, fortemente correlata alla tipologia di procedura in atto (Gaynor et al., 1999). Un dato importante che emerge dall'analisi di questo studio è che i pazienti andati incontro a complicazioni sono relativamente pochi rispetto al campione raccolto ma, tra i pochi pazienti andati incontro a morte, l'incidenza è più significativa in quelli sottoposti a chirurgia d'urgenza. Queste ultime si considerano a rischio elevato e comportano un'importante instabilità emodinamica del paziente indipendentemente dall'alterazione cardiaca sottostante la quale, sicuramente, contribuisce all'aggravamento del quadro. A prescindere dal tipo di procedura, alcune patologie cardiache sembrano essere più gestibili di altre da un punto di vista anestesilogico, come ad esempio le degenerazioni valvolari, probabilmente perché comportano una minore instabilità emodinamica cui segue una riduzione della probabilità di insorgenza di complicazioni.

È noto che il 75-80% dei pazienti canini cardiopatici è affetto da MMVD (Das & Tashjihan, 1965; Detweiler & Patterson, 1965; Whitney, 1974; Egenvall et al., 2006), dato che si riflette nella distribuzione delle cardiopatie nella casistica raccolta. Verosimilmente tutti i medici veterinari nella pratica quotidiana si troveranno a gestire l'anestesia di un paziente affetto da questa cardiopatia, più o meno grave, che non influenza particolarmente l'andamento dell'anestesia. Inoltre, recentemente è stato dimostrato che l'impatto specifico delle malattie cardiache nei cani sottoposti ad anestesia generale, specialmente se di natura elettiva, è minimo se questa avviene in condizioni ottimali. Inoltre, se l'anestesia e il monitoraggio sono effettuati da personale qualificato, i cani con malattie

cardiache non presentano un rischio di complicazioni anestesologiche significativamente maggiore rispetto ad altri pazienti (Carter et al., 2017). Il monitoraggio clinico e strumentale dell'anestesia è tassativo e i farmaci di emergenza devono essere sempre immediatamente disponibili in caso di complicazioni. Tutte le procedure incluse nello studio sono state eseguite in un Ospedale Veterinario Universitario sotto la supervisione di professionisti. Questo aspetto può avere una differenza clinicamente rilevante rispetto agli ambienti veterinari in cui si verifica abitualmente un monitoraggio meno intensivo dimostrato essere un importante fattore di rischio per l'insorgenza di complicazioni e l'incremento della mortalità durante l'anestesia (Dyson et al., 1998; Brodbelt et al., 2007; Brodbelt, Blissitt, et al., 2008).

La natura retrospettiva dello studio, la numerosità del campione, la distribuzione di età, razza, patologie cardiache e i molteplici protocolli anestesologici hanno fortemente limitato la possibilità di rendere omogenei i risultati. Studi futuri potrebbero standardizzare protocolli anestesologici in relazione a specifiche patologie cardiache valutando l'outcome e la relazione con il tipo di procedura. A fronte di tutte le considerazioni espresse nel presente elaborato, adeguatamente supportate da una base scientifica e dal contributo di casistica, alla domanda "l'anestesia in cani con malattie cardiache è un'impresa impossibile o una sfida con rischi gestibili?" è possibile concludere che, l'anestesia del paziente cardiopatico presenta importanti fattori di rischio che sono, nella maggior parte dei casi, adeguatamente gestibili.

10. Bibliografia

- Ambros, B., Duke-Novakovski, T., & Pasloske, K. S. (2008). Comparison of the anesthetic efficacy and cardiopulmonary effects of continuous rate infusions of alfaxalone-2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and propofol in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, *69*(11), 1391–1398. <https://doi.org/10.2460/AJVR.69.11.1391>
- Antonaccio, M. J., Robson, R. D., & Kerwin, L. (1973). Evidence for increased vagal tone and enhancement of baroreceptor reflex activity after xylazine (2-(2,6-dimethylphenylamino)-4-H-5,6-dihydro-1,3-thiazine) in anesthetized dogs. *European Journal of Pharmacology*, *23*(3), 311–315. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(73\)90102-7](https://doi.org/10.1016/0014-2999(73)90102-7)
- Atkins, C., Bonagura, J., Ettinger, S., Fox, P., Gordon, S., Haggstrom, J., Hamlin, R., Keene, B., Luis-Fuentes, V., & Stepien, R. (2009). *ACVIM Consensus Statement Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Heart Disease*. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0392.x>
- Aupperle, H., & Disatian, S. (2012). Pathology, protein expression and signaling in myxomatous mitral valve degeneration: Comparison of dogs and humans. *Journal of Veterinary Cardiology*, *14*(1), 59–71. <https://doi.org/10.1016/J.JVC.2012.01.005>
- Bainbridge, D., Martin, J., Arango, M., & Cheng, D. (2012). Perioperative and anaesthetic-related mortality in developed and developing countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*, *380*(9847), 1075–1081. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60990-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60990-8)
- Beardow, A. W., & Buchanan, J. W. (1993). Chronic mitral valve disease in cavalier King Charles spaniels: 95 cases (1987-1991). *J Am Vet Med Assoc.*, *203*, 1023–1029.
- Bednarski, R., Grimm, K., Harvey, R., Lukasik, V. M., Penn, W. S., Sargent, B., & Spelts, K. (2011). AAHA anesthesia guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, *47*(6), 377–385. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5846>
- Bélanger, M. C., Ouellet, M., Queney, G., & Moreau, M. (2005). Taurine-deficient dilated cardiomyopathy in a family of golden retrievers. *Journal of the American Animal Hospital Association*, *41*(5), 284–291. <https://doi.org/10.5326/0410284>
- Bennett, R. C., Fancy, S. P. J., Walsh, C. M., Brown, A. J., & Taylor, P. M. (2008). Comparison of sevoflurane and isoflurane in dogs anaesthetised for clinical surgical or diagnostic procedures. *The Journal of Small Animal Practice*, *49*(8), 392–397. <https://doi.org/10.1111/J.1748-5827.2008.00586.X>

- Bertero, E., & Maack, C. (2018). Metabolic remodelling in heart failure. *Nature Reviews. Cardiology*, 15(8), 457–470. <https://doi.org/10.1038/S41569-018-0044-6>
- Blois, S. L., Poma, R., Stalker, M. J., & Allen, D. G. (2008). *Case Report Rapport de cas A case of primary hypothyroidism causing central nervous system atherosclerosis in a dog.*
- Boban, M., Stowe, D. F., Buljubasic, N., Kampine, J. P., & Bosnjak, Z. J. (1992). Direct comparative effects of isoflurane and desflurane in isolated guinea pig hearts. *Anesthesiology*, 76(5), 775–780. <https://doi.org/10.1097/00000542-199205000-00016>
- Booth, N. H. (1982). Psychotropic agents. In H. N. Booth & L. McDonald (Eds.), *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. (pp. 321–345). The Iowa State University Press.
- Borgarelli, M., & Buchanan, J. W. (2012). Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 93–101. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.01.011>
- Borgarelli, M., Santilli, R. A., Chiavegato, D., D’Agnolo, G., Zanatta, R., Mannelli, A., & Tarducci, A. (2006). Prognostic Indicators for Dogs with Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(1), 104–110. <https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.2006.TB02829.X>
- Borgarelli, M., Zini, E., D’Agnolo, G., Tarducci, A., Santilli, R. A., Chiavegato, D., Tursi, M., Prunotto, M., & Häggström, J. (2004). Comparison of primary mitral valve disease in German Shepherd dogs and in small breeds. *Journal of Veterinary Cardiology*, 6.
- Borgarelli Michele, M., & Haggstrom, J. (2010). Canine Degenerative Myxomatous Mitral Valve Disease: Natural History, Clinical Presentation and Therapy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(4), 651–663. <https://doi.org/10.1016/J.CVSM.2010.03.008>
- Branson, K. E., & Gross, M. E. (1994). Propofol in veterinary medicine. *J Am Vet Med Assoc*, 204(14), 1888–1890.
- Brodbelt, D. C., Blissitt, K. J., Hammond, R. A., Neath, P. J., Young, L. E., Pfeiffer, D. U., & Wood, J. L. N. (2008). The risk of death: the confidential enquiry into perioperative small animal fatalities. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35(5), 365–373. <https://doi.org/10.1111/J.1467-2995.2008.00397.X>
- Brodbelt, D. C., Pfeiffer, D. U., Young, L. E., & Wood, J. L. N. (2007). Risk factors for anaesthetic-related death in cats: results from the confidential enquiry into perioperative small animal fatalities (CEPSAF). *British Journal of Anaesthesia*, 99(5), 617–623. <https://doi.org/10.1093/BJA/AEM229>
- Brodbelt, D. C., Pfeiffer, D. U., Young, L. E., & Wood, J. L. N. (2008). Results of the confidential enquiry into perioperative small animal fatalities regarding risk factors for anesthetic-related death in

- dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 233(7), 1096–1104. <https://doi.org/10.2460/JAVMA.233.7.1096>
- Brown, D. A., Perry, J. B., Allen, M. E., Sabbah, H. N., Stauffer, B. L., Shaikh, S. R., Cleland, J. G. F., Colucci, W. S., Butler, J., Voors, A. A., Anker, S. D., Pitt, B., Pieske, B., Filippatos, G., Greene, S. J., & Gheorghiade, M. (2017). Expert consensus document: Mitochondrial function as a therapeutic target in heart failure. *Nature Reviews. Cardiology*, 14(4), 238–250. <https://doi.org/10.1038/NRCARDIO.2016.203>
- Brownlie, S. E. (1991). An electrocardiographic survey of cardiac rhythm in Irish wolfhounds. *The Veterinary Record*, 129(21), 470–471. <https://doi.org/10.1136/VR.129.21.470>
- Buchanan, J. (1999). Prevalence of cardiovascular disorders. In P. Fox, D. Sisson, & N. Moise (Eds.), *Textbook of Canine and Feline Cardiology* (2nd ed., pp. 457–470). WB Saunders.
- Buchanan, J. W. (1965). Spontaneous arrhythmias and conduction disturbances in domestic animals. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 127(1), 224–238. <https://doi.org/10.1111/J.1749-6632.1965.TB49405.X>
- Buchanan, J. W. (1977). Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine*, 21, 75–106.
- Bufalari, A., Miller, S. M., Short, C. E., & Giannoni, G. (1997). The use of propofol for induction of anaesthesia in dogs premedicated with acepromazine, butorphanol and acepromazine-butorphanol. *New Zealand Veterinary Journal*, 45(4), 129–134. <https://doi.org/10.1080/00480169.1997.36012>
- Bufalari, A., Nannarone, S., & Maggio, C. (2008). Sufentanil vs morphine for epidural analgesia in the dog. *Proceedings AVA Autumn Meeting*.
- Bufalari, A., Veterinario, M., Professionista, L., Clinica, V., Arcella, V., Clinica, P., Sirio, V., Chirurgico, V. C., Bolognese, V., & Marconi, S. (2012). *Anestesia Cane, gatto e animali non convenzionali Adriano Lachin*.
- Bussadori, C., Amberger, C., Le Bobinnec, G., & Lombard, C. W. (2000). Guidelines for the echocardiographic studies of suspected subaortic and pulmonic stenosis. *Journal of Veterinary Cardiology*, 2(2), 15–22. [https://doi.org/10.1016/S1760-2734\(06\)70007-8](https://doi.org/10.1016/S1760-2734(06)70007-8)
- Carabello, B. A. (2002). Concentric versus eccentric remodeling. *Journal of Cardiac Failure*, 8(6), S258–S263. <https://doi.org/10.1054/JCAF.2002.129250>

- Carter, J. E., Motsinger-Reif, A. A., Krug, W. V., & Keene, B. W. (2017). The Effect of Heart Disease on Anesthetic Complications During Routine Dental Procedures in Dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 53(4), 206–213. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6512>
- Cohen, M. L., Chan, S. L., Way, W. L., & Trevor, A. J. (1973). Distribution in the brain and metabolism of ketamine in the rat after intravenous administration. *Anesthesiology*, 39(4), 370–376. <https://doi.org/10.1097/00000542-197310000-00003>
- Corletto, F. (2018). *Anestesia del cane e del gatto* (Poletto Editore, Ed.; Terza Edizione).
- Cremer, J., Sum, S. O., Braun, C., Figueiredo, J., & Rodriguez-Guarin, C. (2013). Assessment of maxillary and infraorbital nerve blockade for rhinoscopy in sevoflurane anesthetized dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 40(4), 432–439. <https://doi.org/10.1111/VAA.12032>
- Cunningham, S. M., Rush, J. E., Freeman, L. M., Brown, D. J., & Smith, C. E. (2008). Echocardiographic ratio indices in overtly healthy Boxer dogs screened for heart disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(4), 924–930. <https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.2008.0121.X>
- Das, K. M., & Tashjihan, R. J. (1965). Chronic mitral valve disease in the dog. *Veterinary Medicine Small Animal Clinician*, 60, 1209–1215.
- Davis, H., Jensen, T., Johnson, A., Knowles, P., Meyer, R., Rucinsky, R., & Shafford, H. (2013). Veterinary Practice Guidelines 2013 AAHA/AAFP Fluid Therapy Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 49, 149–159. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5868>
- DeLellis, L. A., Thomas, W. P., & Pion, P. D. (1993). Balloon dilation of congenital subaortic stenosis in the dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 7(3), 153–162. <https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.1993.TB03180.X>
- Detweiler, D. K., & Patterson, D. F. (1965). The prevalence and types of cardiovascular disease in dogs. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 127(1), 481–516. <https://doi.org/10.1111/J.1749-6632.1965.TB49421.X>
- Detweiler, D. K., Patterson, D. F., Hubben, K., & Botts, R. P. (1961). The prevalence of spontaneously occurring cardiovascular disease in dogs. *American Journal of Public Health and the Nation's Health*, 51(2), 228–241. <https://doi.org/10.2105/AJPH.51.2.228>
- Dhokariker, P., Caywood, D. D., Ogburn, P. N., Stobie, D., & Burtnick, N. L. (1995). Closed aortic valvotomy: a retrospective study in 15 dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 31(5), 402–410. <https://doi.org/10.5326/15473317-31-5-402>

- DiBartola, S. P., & DiBartola, S. P. (2006). *Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice*. 702.
- Dyson, D. H., Grant Maxie, A. M., & Schnurr, D. (1998). *Morbidity and Mortality Associated with Anesthetic Management in Small Animal Veterinary Practice in Ontario*. <https://doi.org/10.5326/15473317-34-4-325>
- Eason, B. D., Fine, D. M., Leeder, D., Stauthammer, C., Lamb, K., & Tobias, A. H. (2014). Influence of beta blockers on survival in dogs with severe subaortic stenosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(3), 857–862. <https://doi.org/10.1111/JVIM.12339>
- Ebert, T. J., & Muzi, M. (1994). Propofol and autonomic reflex function in humans. *Anesthesia and Analgesia*, 78(2), 369–375. <https://doi.org/10.1213/00000539-199402000-00029>
- Ebert, T. J., Muzi, M., Berens, R., Goff, D., & Kampine, J. P. (1992). Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology*, 76(5), 725–733. <https://doi.org/10.1097/00000542-199205000-00010>
- Egenvall, A., Bonnett, B. N., & Häggström, J. (2006). Heart Disease as a Cause of Death in Insured Swedish Dogs Younger Than 10 Years of Age. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(4), 894–903. <https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.2006.TB01803.X>
- Eger, E. I. (1985). Isoflurane (Forane): a compendium and reference. In *Ohio Medical Products* (2nd ed., pp. 79–90). Madison.
- England, G. C. W., Clarke, K. W., & Goossens, L. (1992). A comparison of the sedative effects of three α 2-adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 15(2), 194–201. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2885.1992.TB01007.X>
- Epstein, F. H., & Katz, A. M. (1990). Cardiomyopathy of overload. A major determinant of prognosis in congestive heart failure. *The New England Journal of Medicine*, 322(2), 100–110. <https://doi.org/10.1056/NEJM19900113220206>
- Ettinger, S. J., & Feldman, E. C. (2019). *Textbook of Veterinary Internal Medicine Diseases of the Dog and the Cat Eighth Edition*.
- Feld, G. K., & Cha, Y. (1997). Electrophysiologic Effects of the New Class III Antiarrhythmic Drug Dofetilide in an Experimental Canine Model of Pacing-induced Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 2(3), 195–204. <https://doi.org/10.1177/107424849700200306>

- Flickinger, G. L., & Patterson, D. F. (1967a). Congenital defects of the cardiovascular system of dogs: studies in comparative cardiology. *The Journal of Pathology and Bacteriology*, *93*, 133–140.
- Flickinger, G. L., & Patterson, D. F. (1967b). *Coronary lesions associated with con-genital subaortic stenosis in the dog*. <https://doi.org/10.1002/path.1700930113>
- Folts, J. D., Afonso, S., & Rowe, G. G. (1975). Systemic and coronary haemodynamic effects of ketamine in intact anaesthetized and unanaesthetized dogs. *British Journal of Anaesthesia*, *47*(6), 686–694. <https://doi.org/10.1093/BJA/47.6.686>
- Garofalo, N. A., Teixeira-Neto, F. J., Schwartz, D. S., Vailati, M., & Steagall, P. V. M. (2008). Effects of the opioid remifentanil on the arrhythmogenicity of epinephrine in halothane-anesthetized dogs. *Canadian Journal of Veterinary Research*, *72*(4), 362–366. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18783026/>
- Gaynor, J. S., Dunlop, C. I., Wagner, A. E., Wertz, E. M., Golden, A. E., & Demme, W. C. (1999). Complications and Mortality Associated With Anesthesia in Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, *35*, 13–20. <https://doi.org/10.5326/15473317-35-1-13>.
- Gelzer, A. R. M., & Kraus, M. S. (2004). Management of atrial fibrillation. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, *34*(5), 1127–1144. <https://doi.org/10.1016/J.CVSM.2004.05.001>
- Gil, L., & Redondo, J. I. (2013). Canine anaesthetic death in Spain: a multicentre prospective cohort study of 2012 cases. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *40*(6). <https://doi.org/10.1111/VAA.12059>
- Glen, J. B. (1980). Animal studies of the anaesthetic activity of ICI 35 868. *British Journal of Anaesthesia*, *52*(8), 731–742. <https://doi.org/10.1093/BJA/52.8.731>
- Greene, S. A., & Thurmon, J. C. (1988). Xylazine-a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, *11*(4), 295–313. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2885.1988.TB00189.X>
- Grossman, W., & Paulus, W. J. (2013). Myocardial stress and hypertrophy: A complex interface between biophysics and cardiac remodeling. *Journal of Clinical Investigation*, *123*(9), 3701–3703. <https://doi.org/10.1172/JCI69830>
- Guglielmini, C., Chetboul, V., Pietra, M., Pouchelon, J. L., Capucci, A., & Cipone, M. (2000). Influence of left atrial enlargement and body weight on the development of atrial fibrillation: retrospective study on 205 dogs. *Veterinary Journal (London, England : 1997)*, *160*(3), 235–241. <https://doi.org/10.1053/TVJL.2000.0506>

- Häggström, J., Hansson, K., Kwart, C., & Swenson, L. (1992). Chronic valvular disease in the cavalier King Charles spaniel in Sweden. *Veterinary Records*, *131*(24), 549–553. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1481344/>
- Häggström, J., Höglund, K., & Borgarelli, M. (2009). An update on treatment and prognostic indicators in canine myxomatous mitral valve disease. *Journal of Small Animal Practice*, *50*(SUPPL. 1), 25–33. <https://doi.org/10.1111/J.1748-5827.2009.00800.X>
- Häggström, J., Kwart, C., & Hansson, K. (1995). Heart sounds and murmurs: changes related to severity of chronic valvular disease in the Cavalier King Charles spaniel. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *9*(2), 75–85. <https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.1995.TB03276.X>
- Harvey, R. C., & Ettinger, S. J. (2007). Cardiovascular disease. In W. J. Tranquilli, J. C. Thurman, & K. A. Grimm (Eds.), *Lumb and Jones veterinary anesthesia and analgesia*. (4th ed., pp. 891–898). Blackwell.
- Haskins, S. C., Patz, J. D., & Farver, T. B. (1986). Xylazine and xylazine-ketamine in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, *47*(3), 636–641. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3963565/>
- Hayashi, Y., Sumikawa, K., Maze, M., Yamatodani, A., Kamibayashi, T., Kuro, M., & Yoshiya, I. (1991). Dexmedetomidine prevents epinephrine-induced arrhythmias through stimulation of central alpha 2 adrenoceptors in halothane-anesthetized dogs. *Anesthesiology*, *75*(1), 113–117. <https://doi.org/10.1097/00000542-199107000-00018>
- Heidenreich, P. A., Bozkurt, B., Aguilar, D., Allen, L. A., Byun, J. J., Colvin, M. M., Deswal, A., Drazner, M. H., Dunlay, S. M., Evers, L. R., Fang, J. C., Fedson, S. E., Fonarow, G. C., Hayek, S. S., Hernandez, A. F., Khazanie, P., Kittleson, M. M., Lee, C. S., Link, M. S., ... Yancy, C. W. (2022). 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, *145*(18), E895–E1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>
- Hobbs, W. R., Rall, T. W., & Verdoorn, T. A. (1996). Hypnotics and Sedatives; Ethanol. In J. G. Hardman & L. E. Limbird (Eds.), *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (9th ed., pp. 361–396). McGraw-Hill.
- Höllmer, M., Willesen, J. L., Jensen, A. T., & Koch, J. (2008). Aortic stenosis in the Dogue de Bordeaux. *The Journal of Small Animal Practice*, *49*(9), 432–437. <https://doi.org/10.1111/J.1748-5827.2008.00569.X>

- Ilkiw, J. E., Haskins, S. C., & Patz, J. D. (1991). Cardiovascular and respiratory effects of thiopental administration in hypovolemic dogs. *American Journal of Veterinary Research*, *52*(4), 576–580. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2053727/>
- Ilkiw, J. E., Pascoe, P. J., Haskins, S. C., & Patz, J. D. (1992). Cardiovascular and respiratory effects of propofol administration in hypovolemic dogs. *American Journal of Veterinary Research*, *53*(12), 2323–2327. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1476316/>
- Itami, T., Aida, H., Asakawa, M., Fujii, Y., Iizuka, T., Imai, A., Iseri, T., Ishizuka, T., Kakishima, K., Kamata, M., Miyabe-Nishiwaki, T., Nagahama, S., Naganobu, K., Nishimura, R., Okano, S., Sano, T., Yamashita, K., Yamaya, Y., & Yanagawa, M. (2017). Association between preoperative characteristics and risk of anaesthesia-related death in dogs in small-animal referral hospitals in Japan. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *44*(3), 461–472. <https://doi.org/10.1016/J.VAA.2016.08.007>
- Itami, T., Tamaru, N., Kawase, K., Ishizuka, T., Tamura, J., Miyoshi, K., Umar, M. A., Inoue, H., & Yamashita, K. (2011). Cardiovascular Effects of Tramadol in Dogs Anesthetized with Sevoflurane. *Journal of Veterinary Medical Science*, *73*(12), 1603–1609. <https://doi.org/10.1292/JVMS.11-0227>
- Iwasaki, Y. K., Nishida, K., Kato, T., & Nattel, S. (2011). Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation*, *124*(20), 2264–2274. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019893>
- Jaswal, J. S., Keung, W., Wang, W., Ussher, J. R., & Lopaschuk, G. D. (2011). Targeting fatty acid and carbohydrate oxidation--a novel therapeutic intervention in the ischemic and failing heart. *Biochimica et Biophysica Acta*, *1813*(7), 1333–1350. <https://doi.org/10.1016/J.BBAMCR.2011.01.015>
- Johnson, M. S., Martin, M. W. S., & Henley, W. (2007). Results of pacemaker implantation in 104 dogs. *The Journal of Small Animal Practice*, *48*(1), 4–11. <https://doi.org/10.1111/J.1748-5827.2006.00190.X>
- Jones, D. J., Stehling, L. C., & Zauder, H. L. (1979). Cardiovascular Responses to Diazepam and Midazolam Maleate in the Dog. *Anesthesiology*, *51*, 430–434.
- Kaukinen, S. (1978). The combined effects of antihypertensive drugs and anaesthetics (halothane and ketamine) on the isolated heart. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, *22*(6), 649–657. <https://doi.org/10.1111/J.1399-6576.1978.TB01349.X>

- Keene, B. W., Atkins, C. E., Bonagura, J. D., Fox, P. R., Häggström, J., Fuentes, V. L., Oyama, M. A., Rush, J. E., Stepien, R., & Uechi, M. (2019). ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(3), 1127–1140. <https://doi.org/10.1111/JVIM.15488>
- Kerr, D. D., Jones, E. W., Huggins, K., & Edwards, W. C. (1972). Sedative and other effects of xylazine given intravenously to horses. *American Journal of Veterinary Research*, 33(3), 525–532. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5014460/>
- Kienle, R. D., Thomas, W. P., & Pion, P. D. (1994). The natural clinical history of canine congenital subaortic stenosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 8(6), 423–431. <https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.1994.TB03262.X>
- Kihara, Y., Sasayama, S., Miyazaki, S., Onodera, T., Susawa, T., Nakamura, Y., Fujiwara, H., & Kawai, C. (1988). Role of the left atrium in adaptation of the heart to chronic mitral regurgitation in conscious dogs. *Circulation Research*, 62(3), 543–553. <https://doi.org/10.1161/01.RES.62.3.543>
- Kittleson, M. D., & Brown, W. A. (2003). Regurgitant Fraction Measured by Using the Proximal Isovelocity Surface Area Method in Dogs with Chronic Myxomatous Mitral Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(1), 84–88. <https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.2003.TB01327.X>
- Kittleson, M. D., Eyster, G. E., Knowlen, G. G., Bari Olivier, N., & Anderson, L. K. (1984). Myocardial function in small dogs with chronic mitral regurgitation and severe congestive heart failure. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 184(4), 455–459.
- Kittleson, M. D., & Kienle, R. D. (1998). *Small animal cardiovascular medicine*. St. Louis, MO: Mosby.
- Kleman, M. E., Estrada, A. H., Maisenbacher, H. W., Prošek, R., Pogue, B., Shih, A., & Paolillo, J. A. (2012). How to perform combined cutting balloon and high pressure balloon valvuloplasty for dogs with subaortic stenosis. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(2), 351–361. <https://doi.org/10.1016/J.JVC.2011.11.008>
- Klide, A. M., Calderwood, H. W., & Soma, L. R. (1975). Cardiopulmonary effects of xylazine in dogs. *Am J Vet Res*, 36(7), 931–935. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1147358/>
- Kobayashi, M., Cheng, Z. Bin, & Nosaka, S. (1999). Inhibition of baroreflex vagal bradycardia by nasal stimulation in rats. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 276(1 45-1).

<https://doi.org/10.1152/AJPHEART.1999.276.1.H176/ASSET/IMAGES/LARGE/AHEA40125009X>.
JPEG

- Kolata, R. J., & Rawlings, C. A. (1982). Cardiopulmonary effects of intravenous xylazine, ketamine, and atropine in the dog. *American Journal of Veterinary Research*, 43(12), 2196–2198. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7165164/>
- Komamura, K., Shannon, R. P., Ihara, T., Shen, Y. T., Mirsky, I., Bishop, S. P., & Vatner, S. F. (1993). Exhaustion of Frank-Starling mechanism in conscious dogs with heart failure. *The American Journal of Physiology*, 265(4 Pt 2). <https://doi.org/10.1152/AJPHEART.1993.265.4.H1119>
- Kvart, C., French, A. T., Luis Fuentes, V., Häggström, J., Dukes Mcewan, J., & Schober, K. E. (1998). Analysis of murmur intensity, duration and frequency components in dogs with aortic stenosis. *The Journal of Small Animal Practice*, 39(7), 318–324. <https://doi.org/10.1111/J.1748-5827.1998.TB03722.X>
- Kvart, C., Häggström, J., Pedersen, H. D., Hansson, K., Eriksson, A., Järvinen, A. K., Tidholm, A., Bsenko, K., Ahlgren, E., Ilves, M., Åblad, B., Falk, T., Bjerkås, E., Gundler, S., Lord, P., Wegeland, G., Adolfsson, E., & Corfitzen, J. (2002). Efficacy of enalapril for prevention of congestive heart failure in dogs with myxomatous valve disease and asymptomatic mitral regurgitation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16(1), 80–88. <https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.2002.TB01610.X>
- Kvart, Clarence., & Häggström, Jens. (2002). *Cardiac auscultation and phonocardiography in dogs, horses and cats*. 128.
- Legge, C. H., López, A., Hanna, P., Côté, E., Hare, E., & Martinson, S. A. (2013). Histological characterization of dilated cardiomyopathy in the juvenile toy Manchester terrier. *Veterinary Pathology*, 50(6), 1043–1052. <https://doi.org/10.1177/0300985813480509>
- Lelubre, C., & Vincent, J. L. (2018). Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. *Nature Reviews. Nephrology*, 14(7), 417–427. <https://doi.org/10.1038/S41581-018-0005-7>
- Levy, B., Collin, S., Sennoun, N., Ducrocq, N., Kimmoun, A., Asfar, P., Perez, P., & Meziani, F. (2010). Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside. *Intensive Care Medicine*, 36(12), 2019–2029. <https://doi.org/10.1007/S00134-010-2045-8>
- Lewis, T., Swift, S., Woolliams, J. A., & Blott, S. (2011). Heritability of premature mitral valve disease in Cavalier King Charles spaniels. *Veterinary Journal*, 188(1), 73–76. <https://doi.org/10.1016/J.TVJL.2010.02.016>

- Linn, K., & Orton, E. C. (1992). Closed transventricular dilation of discrete subvalvular aortic stenosis in dogs. *Veterinary Surgery*, 21(6), 441–445. <https://doi.org/10.1111/J.1532-950X.1992.TB00078.X>
- Ljungvall, I., Ahlstrom, C., Höglund, K., Hult, P., Kwart, C., Borgarelli, M., Ask, P., & Häggström, J. (2009). Use of signal analysis of heart sounds and murmurs to assess severity of mitral valve regurgitation attributable to myxomatous mitral valve disease in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 70(5), 604–613. <https://doi.org/10.2460/AJVR.70.5.604>
- Ljungvall, I., Rishniw, M., Porciello, F., Ferasin, L., & Ohad, D. G. (2014). Murmur intensity in small-breed dogs with myxomatous mitral valve disease reflects disease severity. *The Journal of Small Animal Practice*, 55(11), 545–550. <https://doi.org/10.1111/JSAP.12265>
- Lowe, D., Hettrick, D. A., Pagel, P. S., & Warltier, D. C. (1996). Propofol alters left ventricular afterload as evaluated by aortic input impedance in dogs. *Anesthesiology*, 84(2), 368–376. <https://doi.org/10.1097/00000542-199602000-00015>
- Madan, B. R., & Pendse, V. K. (1977). Interaction of quinidine and propranolol in experimental cardiac arrhythmias in the dog. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 225, 287–293. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/849075/>
- Madsen, M. B., Olsen, L. H., Häggström, J., Höglund, K., Ljungvall, I., Falk, T., Wess, G., Stephenson, H., Dukes-McEwan, J., Chetboul, V., Gouni, V., Proschowsky, H. F., Cirera, S., Karlskov-Mortensen, P., & Fredholm, M. (2011). Identification of 2 loci associated with development of myxomatous mitral valve disease in Cavalier King Charles Spaniels. *The Journal of Heredity*, 102 Suppl 1. <https://doi.org/10.1093/JHERED/ESR041>
- Martinez, E. A., Hartsfield, S. M., Melendez, L. D., Matthews, N. S., & Slater, M. R. (1997). Cardiovascular effects of buprenorphine in anesthetized dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 58(11), 1280–1284. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9361893/>
- Matthews, N. S., Mohn, T. J., Yang, M., Spofford, N., Marsh, A., Faunt, K., Lund, E. M., & Lefebvre, S. L. (2017). Factors associated with anesthetic-related death in dogs and cats in primary care veterinary hospitals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 250(6), 655–665. <https://doi.org/10.2460/JAVMA.250.6.655>
- McCashin, F. B., & Gabel, A. A. (1975). Evaluation of xylazine as a sedative and preanesthetic agent in horses - PubMed. *American Journal of Veterinary Research*, 36(10), 1421–1429. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1190582/>
- McGavin, D. M., & Zachary, J. F. (2010). *Patologia veterinaria sistematica* (4th ed.). Elsevier.

- McNally, E. M., Golbus, J. R., & Puckelwartz, M. J. (2013). Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy. *The Journal of Clinical Investigation*, *123*(1), 19–26. <https://doi.org/10.1172/JCI62862>
- Menaut, P., Bélanger, M. C., Beauchamp, G., Ponzio, N. M., & Moïse, N. S. (2005). Atrial fibrillation in dogs with and without structural or functional cardiac disease: A retrospective study of 109 cases. *Journal of Veterinary Cardiology*, *7*(2), 75–83. <https://doi.org/10.1016/J.JVC.2005.07.002>
- Meurs, K. M., Miller, M. W., & Wright, N. A. (2001). Clinical features of dilated cardiomyopathy in Great Danes and results of a pedigree analysis: 17 cases (1990-2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *218*(5), 729–732. <https://doi.org/10.2460/JAVMA.2001.218.729>
- Meurs, K. M., Spier, A. W., Wright, N. A., Atkins, C. E., DeFrancesco, T. C., Gordon, S. G., Hamlin, R. L., Keene, B. W., Miller, M. W., & Moïse, N. S. (2002). Comparison of the effects of four antiarrhythmic treatments for familial ventricular arrhythmias in Boxers. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *221*(4), 522–527. <https://doi.org/10.2460/JAVMA.2002.221.522>
- Moïse, N. S., Pariaut, R., Gelzer, A. R. M., Kraus, M. S., & Jung, S. W. (2005). Cardioversion with lidocaine of vagally associated atrial fibrillation in two dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, *7*(2), 143–148. <https://doi.org/10.1016/J.JVC.2005.09.004>
- Monnet, E., Orton, E. C., Salman, M., & Boon, J. (1995). Idiopathic dilated cardiomyopathy in dogs: survival and prognostic indicators. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *9*(1), 12–17. <https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.1995.TB03266.X>
- Muir, W., Lerche, P., Wiese, A., Nelson, L., Pasloske, K., & Whittam, T. (2008). Cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *35*(6), 451–462. <https://doi.org/10.1111/J.1467-2995.2008.00406.X>
- Muir, W. W. (1977). Electrocardiographic interpretation of thiobarbiturate-induced dysrhythmias in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *170*(12), 1419–1424. <https://europepmc.org/article/med/68951>
- Muir, W. W., Skarda, R. T., & Sheehan, W. (1979). Hemodynamic and respiratory effects of a xylazine-acetylpromazine drug combination in horses. *American Journal of Veterinary Research*, *40*(11). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/43105/>

- Muir, W. W., Werner, L. L., & Hamlin, R. L. (1975). Effects of xylazine and acetylpromazine upon induced ventricular fibrillation in dogs anesthetized with thiamylal and halothane. *American Journal of Veterinary Research*, 36(9), 1299–1303. <https://europepmc.org/article/med/1172400>
- Muna, W. F. T., Ferrans, V. J., Pierce, J. E., & Roberts, W. C. (1978). Discrete subaortic stenosis in Newfoundland dogs: association of infective endocarditis. *The American Journal of Cardiology*, 41(4), 746–754. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(78\)90827-5](https://doi.org/10.1016/0002-9149(78)90827-5)
- Murrell, J. C., & Hellebrekers, L. J. (2005). Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 32(3), 117–127. <https://doi.org/10.1111/J.1467-2995.2005.00233.X>
- Muzi, M., Berens, R. A., Kampine, J. P., & Ebert, T. J. (1992). Venodilation contributes to propofol-mediated hypotension in humans. *Anesthesia and Analgesia*, 74(6), 877–883. <https://doi.org/10.1213/00000539-199206000-00017>
- Nishida, K., Chiba, K., Iwasaki, Y. K., Katsouras, G., Shi, Y. F., Blostein, M. D., Khairy, P., Guerra, P. G., Dubuc, M., Tardif, J. C., Tanguay, J. F., & Nattel, S. (2012). Atrial fibrillation-associated remodeling does not promote atrial thrombus formation in canine models. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*, 5(6), 1168–1175. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.112.974410>
- Nishimura, R. A., Otto, C. M., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., Guyton, R. A., O’Gara, P. T., Ruiz, C. E., Skubas, N. J., Sorajja, P., Sundt, T. M., Thomas, J. D., Anderson, J. L., Halperin, J. L., Albert, N. M., Bozkurt, B., Brindis, R. G., Creager, M. A., Curtis, L. H., ... Yancy, C. W. (2014). 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation*, 129(23), 2440–2492. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000029>
- O’Gara, P., Sugeng, L., Lang, R., Sarano, M., Hung, J., Raman, S., Fischer, G., Carabello, B., Adams, D., & Vannan, M. (2008). The Role of Imaging in Chronic Degenerative Mitral Regurgitation. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 1(2), 221–237. <https://doi.org/10.1016/J.JCMG.2008.01.011>
- O’Grady, M. R., O’Sullivan, M. L., Minors, S. L., & Horne, R. (2009). Efficacy of benazepril hydrochloride to delay the progression of occult dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(5), 977–983. <https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.2009.0346.X>

- Ohad, D. G. (2014). *Sedation and Anaesthesia for Pets with Cardiac Disease - WSAVA 2014 Congress* - VIN.
<https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pld=12886&catId=57086&id=7054640>
- Ohad, D. G., Rishniw, M., Ljungvall, I., Porciello, F., & Häggström, J. (2013). Sleeping and resting respiratory rates in dogs with subclinical heart disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243(6), 839–843. <https://doi.org/10.2460/JAVMA.243.6.839>
- Olsen, L. H., Fredholm, M., & Pedersen, H. D. (1999). Epidemiology and inheritance of mitral valve prolapse in Dachshunds. *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 13(5), 448–456. <https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.1999.TB01462.X>
- Ontiveros, E. S., & Stern, J. A. (2021). Genetics of canine subvalvular aortic stenosis (SAS). *Canine Medicine and Genetics*. <https://doi.org/10.1186/s40575-021-00103-4>
- Onuma, M., Terada, M., Ono, S., Murakami, A., Ishida, T., & Sano, T. (2017). Incidence of anaphylactic reactions after propofol administration in dogs. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 79(8), 1446. <https://doi.org/10.1292/JVMS.16-0550>
- O’Sullivan, M. L., O’Grady, M. R., & Minors, S. L. (2007). Assessment of diastolic function by Doppler echocardiography in normal Doberman Pinschers and Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(1), 81–91. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17338154/>
- Oyama, M. A., Fox, P. R., Rush, J. E., Rozanski, E. A., & Lesser, M. (2008). Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(10), 1496–1503. <https://doi.org/10.2460/JAVMA.232.10.1496>
- Oyama, M. A., Kraus, M. S., & Gelzer, A. R. (2014). *Rapid Review of ECG Interpretation in Small Animal Practice* (1st ed.). CRC Press.
- Oyama, M. A., & Prosek, R. (2006). Acute Conversion of Atrial Fibrillation in Two Dogs by Intravenous Amiodarone Administration. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(5), 1224–1227. <https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.2006.TB00727.X>
- Pacchia, C. F., Akoum, N. W., Wasmund, S., & Hamdan, M. H. (2012). Atrial bigeminy results in decreased left ventricular function: an insight into the mechanism of PVC-induced

cardiomyopathy. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 35(10), 1232–1235.
<https://doi.org/10.1111/J.1540-8159.2012.03466.X>

Pagel, P. S., Kampine, J. P., Schmeling, W. T., & Warltier, D. C. (1991). Influence of volatile anesthetics on myocardial contractility in vivo: desflurane versus isoflurane. *Anesthesiology*, 74(5), 900–907. <https://doi.org/10.1097/0000542-199105000-00016>

Pariat, R., Moïse, S., Koetje, B. D., Flanders, J. A., Hemsley, S. A., Farver, T. B., Gilmour, R. F., Gelzer, A. R. M., Kraus, M. S., & Otani, N. F. (2008). Evaluation of atrial fibrillation induced during anesthesia with fentanyl and pentobarbital in German Shepherd Dogs with inherited arrhythmias. *American Journal of Veterinary Research*, 69(11), 1434–1445. <https://doi.org/10.2460/AJVR.69.11.1434>

Pascoe, P. J. (2005). Anaesthesia for patients with cardiovascular disease. *Proceedings AVA Spring Meeting*, 32–41.

Patterson, D. F., Detweiler, D. K., Hubben, K., & Botts, R. P. (1961). Spontaneous abnormal cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the dog. A clinical and pathologic study of 3,000 dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 22, 355–369.

Pedersen, H. D., Häggström, J., Falk, T., Mow, T., Olsen, L. H., Iversen, L., & Jensen, A. L. (1999). Auscultation in Mild Mitral Regurgitation in Dogs: Observer Variation, Effects of Physical Maneuvers, and Agreement with Color Doppler Echocardiography and Phonocardiography. *J Vet Intern Med*, 13, 56–64. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1999.tb02166.x>

Pedersen, H. D., Lorentzen, K. A., & Kristensen, B. (1999). Echocardiographic mitral valve prolapse in cavalier King Charles spaniels: Epidemiology and prognostic significance for regurgitation. *Veterinary Record*, 144(12), 315–320. <https://doi.org/10.1136/VR.144.12.315>

Pedro, B., Fontes-Sousa, A. P., & Gelzer, A. R. (2020). *Canine atrial fibrillation: Pathophysiology, epidemiology and classification*. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2020.105548>

Plumb, D. C. (2005). *Plumb's Veterinary Drug Handbook* (D. C. Plumb, Ed.; 5th ed.). Blackwell Publishing.

Preckel, B., Müllenheim, J., Hoff, J., Obal, D., Heiderhoff, M., Thämer, V., & Schlack, W. (2004). Haemodynamic changes during halothane, sevoflurane and desflurane anaesthesia in dogs before and after the induction of severe heart failure. *European Journal of Anaesthesiology*, 21(10), 797–806. <https://doi.org/10.1017/S0265021504000080>

Psatha, E., Alibhai, H. I., Jimenez-Lozano, A., Armitage-Chan, E., & Brodbelt, D. C. (2011). Clinical efficacy and cardiorespiratory effects of alfaxalone, or diazepam/fentanyl for induction of

- anaesthesia in dogs that are a poor anaesthetic risk. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 38(1), 24–36. <https://doi.org/10.1111/J.1467-2995.2010.00577.X>
- Pyle, R. L. (1967). Conversion of atrial fibrillation with quinidine sulfate in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 151(5), 582–589. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6069485/>
- Pyle, R. L. (1972). Aortic stenosis. *Journal of the American Animal Hospital Association*.
- Pyle, R. L., Lowensohn, H. S., Khouri, E. M., Gregg, D. E., & Patterson, D. F. (1973). Left circumflex coronary artery hemodynamics in conscious dogs with congenital subaortic stenosis. *Circulation Research*, 33(1), 34–38. <https://doi.org/10.1161/01.RES.33.1.34>
- Pyle, R. L., Patterson, D. F. S., Chacko, D. V. M., & Philadelphia, P. (1976). *The genetics and pathology of discrete subaortic stenosis in the Newfoundland dog*.
- Pypendop, B. H., & Verstegen, J. P. (1998). Hemodynamic effects of medetomidine in the dog: a dose titration study. *Veterinary Surgery*, 27(6), 612–622. <https://doi.org/10.1111/J.1532-950X.1998.TB00539.X>
- Raffe, M. R. (2020). Total Intravenous Anesthesia for the Small Animal Critical Patient. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 50(6), 1433–1444. <https://doi.org/10.1016/J.CVSM.2020.07.007>
- Ramsey, I. (2014). *BSAVA small animal formulary*. British Small Animal Veterinary Association.
- Rawlings, C. A., & Kolata, R. J. (1983). Cardiopulmonary effects of thiopental/lidocaine combination during anesthetic induction in the dog. *American Journal of Veterinary Research*, 44(1), 144–149. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6824218/>
- Reutlinger, R. A., Karl, A. A., Vinal, S. I., & Nieser, M. J. (1980). Effects of ketamine HCl-xylazine HCl combination on cardiovascular and pulmonary values of the rhesus macaque (*Macaca mulatta*). *Am J Vet Res*, 41(9), 1453–1457. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6778274/>
- Rishniw, M., Caivano, D., Dickson, D., Swift, S., Rouben, C., Dennis, S., Sammarco, C., Lustgarten, J., & Ljungvall, I. (2019). Breed does not affect the association between murmur intensity and disease severity in dogs with pulmonic or subaortic stenosis. *The Journal of Small Animal Practice*, 60(8), 493–498. <https://doi.org/10.1111/JSAP.13015>
- Rivenes, S. M., Lewin, M. B., Stayer, S. A., Bent, S. T., Schoenig, H. M., McKenzie, E. D., Fraser, C. D., & Andropoulos, D. B. (2001). Cardiovascular effects of sevoflurane, isoflurane, halothane, and fentanyl-midazolam in children with congenital heart disease: an echocardiographic study of

myocardial contractility and hemodynamics. *Anesthesiology*, 94(2), 223–229.
<https://doi.org/10.1097/00000542-200102000-00010>

- Roth, L. (1994). Bacterial aortic valvular endocarditis associated with subaortic stenosis. *Journal of Small Animal Practice*, 35(3), 169–172. <https://doi.org/10.1111/J.1748-5827.1994.TB03924.X>
- Russell, S. D., Saval, M. A., Robbins, J. L., Ellestad, M. H., Gottlieb, S. S., Handberg, E. M., Zhou, Y., & Chandler, B. (2009). New York Heart Association functional class predicts exercise parameters in the current era. *American Heart Journal*, 158(4 Suppl), S24. <https://doi.org/10.1016/J.AHJ.2009.07.017>
- Sams, R. A., Muir, W. W., Detra, R. L., & Robinson, E. P. (1985). Comparative pharmacokinetics and anesthetic effects of methohexital, pentobarbital, thiamylal, and thiopental in Greyhound dogs and non-Greyhound, mixed-breed dogs - PubMed. *American Journal of Veterinary Research*, 46(8), 1677–1683. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4037494/>
- Sargent, J., Connolly, D. J., Watts, V., Mötsküla, P., Volk, H. A., Lamb, C. R., & Luis Fuentes, V. (2015). Assessment of mitral regurgitation in dogs: Comparison of results of echocardiography with magnetic resonance imaging. *Journal of Small Animal Practice*, 56(11), 641–650. <https://doi.org/10.1111/JSAP.12410>
- Saunders, A. B., Miller, M. W., Gordon, S. G., & Wiele, C. M. Van De. (2006). Oral Amiodarone Therapy in Dogs with Atrial Fibrillation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(4), 921–926. <https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.2006.TB01806.X>
- Saunders, A., Gordon, S., & Miller, M. (2009). Canine atrial fibrillation. *Compendium (Yardley, PA)*, 31(11), E1–E10.
- Savola, J. M. (1989). Cardiovascular actions of medetomidine and their reversal by atipamezole. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 85, 39–47. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2571276/>
- Sawyer, D. C. (1973). Effect of anesthetic agents on cardiovascular function and cardiac rhythm. *The Veterinary Clinics of North America*, 3(1), 25–31. [https://doi.org/10.1016/S0091-0279\(73\)50003-0](https://doi.org/10.1016/S0091-0279(73)50003-0)
- Sawyer, D. C. (2008). *The Practice of Veterinary Anesthesia: Small Animals, Birds, Fish and Reptiles*.
- Schober, K. E., Hart, T. M., Stern, J. A., Li, X., Samii, V. F., Zekas, L. J., Scansen, B. A., & Bonagura, J. D. (2011). Effects of treatment on respiratory rate, serum natriuretic peptide concentration, and Doppler echocardiographic indices of left ventricular filling pressure in dogs with congestive heart failure secondary to degenerative mitral valve disease and dilated cardiomyopathy.

Journal of the American Veterinary Medical Association, 239(4), 468–479.
<https://doi.org/10.2460/JAVMA.239.4.468>

- Schrope, D. P., & Kelch, W. J. (2006). Signalment, clinical signs, and prognostic indicators associated with high-grade second- or third-degree atrioventricular block in dogs: 124 cases (January 1, 1997–December 31, 1997). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 228(11), 1710–1717. <https://doi.org/10.2460/JAVMA.228.11.1710>
- Şen, Z. B., & Kiliç, N. (2018). General Anesthesia in Geriatric Dogs with Propofol-Isflurane, Propofol-Sevoflurane, Alphaxalone-Isflurane, Alphaxalone-Sevoflurane and Their Comparison of Biochemical, Hemodynamic and Cardiopulmonary Effects. *Acta Scientiae Veterinariae*, 46(1), 9–9. <https://doi.org/10.22456/1679-9216.81800>
- Shoop-Worrall, S. J., O’Neill, D. G., Viscasillas, J., & Brodbelt, D. C. (2022). Mortality related to general anaesthesia and sedation in dogs under UK primary veterinary care. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 49(5), 433–442. <https://doi.org/10.1016/J.VAA.2022.03.006>
- Sinclair, M. D. (2003). A review of the physiological effects of α 2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *The Canadian Veterinary Journal*, 44(11), 885. [/pmc/articles/PMC385445/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16133854/)
- Sjaastad, Ø. V., Sand, O., & Knut, H. (2018). *Fisiologia degli animali domestici* (Carlo Tamanini, Ed.). Casa Editrice Ambrosiana.
- Steggall, A., Mordj, I., & Lang, C. (2017). Targeting Metabolic Modulation and Mitochondrial Dysfunction in the Treatment of Heart Failure. *Diseases (Basel, Switzerland)*, 5(2), 14. <https://doi.org/10.3390/DISEASES5020014>
- Steinbacher, R., & Dörfelt, R. (2012). Anaesthesia in dogs and cats with cardiac disease-An impossible endeavour or a challenge with manageable risk? *European Journal of Companion Animal Practice*, 23.
- Stern, J. A., Meurs, K. M., Nelson, O. L., Lahmers, S. M., & Lehmkuhl, L. B. (2012). Familial subvalvular aortic stenosis in golden retrievers: inheritance and echocardiographic findings. *The Journal of Small Animal Practice*, 53(4), 213–216. <https://doi.org/10.1111/J.1748-5827.2011.01187.X>
- Stern, J. A., White, S. N., Lehmkuhl, L. B., Reina-Doreste, Y., Ferguson, J. L., Nascone-Yoder, N. M., & Meurs, K. M. (2014). A single codon insertion in PICALM is associated with development of familial subvalvular aortic stenosis in Newfoundland dogs. *Human Genetics*, 133(9), 1139–1148. <https://doi.org/10.1007/S00439-014-1454-0>

- Summerfield, N. J., Boswood, A., O'Grady, M. R., Gordon, S. G., Dukes-McEwan, J., Oyama, M. A., Smith, S., Patteson, M., French, A. T., Culshaw, G. J., Braz-Ruivo, L., Estrada, A., O'Sullivan, M. L., Loureiro, J., Willis, R., & Watson, P. (2012). Efficacy of pimobendan in the prevention of congestive heart failure or sudden death in Doberman Pinschers with preclinical dilated cardiomyopathy (the PROTECT Study). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *26*(6), 1337–1349. <https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.2012.01026.X>
- Takemura, N., Nakagawa, K., & Hirose, H. (2002). Lone atrial fibrillation in a dog. *The Journal of Veterinary Medical Science*, *64*(11), 1057–1059. <https://doi.org/10.1292/JVMS.64.1057>
- Tang, J., Wu, G., & Peng, L. (2011). Pharmacokinetics of propofol in patients undergoing total hip replacement: effect of acute hypervolemic hemodilution. *Der Anaesthetist*, *60*(9), 835–840. <https://doi.org/10.1007/S00101-011-1907-Y>
- Tarducci, A., Borgarelli, M., Zanatta, R., & Cagnasso, A. (2003). Asymptomatic dilated cardiomyopathy in Great Danes: clinical, electrocardiographic, echocardiographic and echo-Doppler features. *Veterinary Research Communications*, *27 Suppl 1*(SUPPL. 1), 799–802. <https://doi.org/10.1023/B:VERC.0000014275.18697.18>
- Thomas, D. V. (1991). Propofol supports bacterial growth. *British Journal of Anaesthesia*, *66*(2), 274. <https://doi.org/10.1093/BJA/66.2.274-A>
- Thomas, W. P., Gaber, C. E., Jacobs, G. J., Kaplan, P. M., Lombard, C. W., Vet, M., Moise, N. S., & Moses, B. L. (1993). Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. Echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology, American College of Veterinary Internal Medicine. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *7*(4), 247–252. <https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.1993.TB01015.X>
- Tidholm, A., & Jönsson, L. (1997). A retrospective study of canine dilated cardiomyopathy (189 cases). *Journal of the American Animal Hospital Association*, *33*(6), 544–550. <https://doi.org/10.5326/15473317-33-6-544>
- Tidholm, A., Svensson, H., & Sylvén, C. (1997). Survival and prognostic factors in 189 dogs with dilated cardiomyopathy. *Journal of the American Animal Hospital Association*, *33*(4), 364–368. <https://doi.org/10.5326/15473317-33-4-364>
- Tokushige, H., Okano, A., Arima, D., Ito, H., Kambayashi, Y., Minamijima, Y., & Ohta, M. (2018). Clinical effects of constant rate infusions of medetomidine-propofol combined with sevoflurane anesthesia in Thoroughbred racehorses undergoing arthroscopic surgery. *Acta Veterinaria Scandinavica*, *60*(1). <https://doi.org/10.1186/S13028-018-0426-0>

- Tranquilli, W. J., Thurmon, J. C., & Grimm, K. G. (Eds.). (2007). *Lumb and Jones' veterinary anesthesia and analgesia*. (4th ed.). Blackwell.
- Tsakiris, A. G., Von Bernuth, G., Rastelli, G. C., Bourgeois, M. J., Titus, J. L., & Wood, E. H. (1971). Size and motion of the mitral valve annulus in anesthetized intact dogs. *Journal of Applied Physiology*, *30*(5), 611–618. <https://doi.org/10.1152/JAPPL.1971.30.5.611>
- Usechak, P. J., Bright, J. M., & Day, T. K. (2012). Thrombotic complications associated with atrial fibrillation in three dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, *14*(3), 453–458. <https://doi.org/10.1016/J.JVC.2012.04.003>
- Verduyn, S. C., Ramakers, C., Snoep, G., Leunissen, J. D. M., Wellens, H. J. J., & Vos, M. A. (2001). Time course of structural adaptations in chronic AV block dogs: evidence for differential ventricular remodeling. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, *280*(6). <https://doi.org/10.1152/AJPHEART.2001.280.6.H2882>
- Volders, P. G., Sipido, K. R., Vos, M. A., Kulcsár, A., Verduyn, S. C., & Wellens, H. J. (1998). *Cellular Basis of Biventricular Hypertrophy and Arrhythmogenesis in Dogs With Chronic Complete Atrioventricular Block and Acquired Torsade de Pointes*. <http://ahajournals.org>
- Vollmar, A. C. (2000). The prevalence of cardiomyopathy in the Irish wolfhound: a clinical study of 500 dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, *36*(2), 125–132. <https://doi.org/10.5326/15473317-36-2-125>
- Waelbers, T., Vermoere, P., & Polis, I. (2009). Total intravenous anesthesia in dogs. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, *78*(3), 160–169. <https://www.vdt.ugent.be/sites/default/files/art78303.pdf>
- Ward, J. L., Defrancesco, T. C., Tou, S. P., Atkins, C. E., Griffith, E. H., & Keene, B. W. (2015). Complication rates associated with transvenous pacemaker implantation in dogs with high-grade atrioventricular block performed during versus after normal business hours. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *29*(1), 157–163. <https://doi.org/10.1111/JVIM.12512>
- Ware, W. A. (2007). *Cardiovascular Disease in Small Animal Medicine*. Manson Publishing.
- Wartier, D. C., & Pagel, P. S. (1992). Cardiovascular and respiratory actions of desflurane: is desflurane different from isoflurane? *Anesthesia Analgesia*, *75*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1524236/>
- Watkins, S. B., Hall, L. W., & Clarke, K. W. (1987). Propofol as an intravenous anaesthetic agent in dogs. *The Veterinary Record*, *120*(14), 326–329. <https://doi.org/10.1136/VR.120.14.326>

- Wende, A. R., Brahma, M. K., McGinnis, G. R., & Young, M. E. (2017). Metabolic Origins of Heart Failure. *JACC. Basic to Translational Science*, 2(3), 297–310. <https://doi.org/10.1016/J.JACBTS.2016.11.009>
- Wess, G., Butz, V., Mahling, M., & Hartmann, K. (2011). Evaluation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a diagnostic marker of various stages of cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *American Journal of Veterinary Research*, 72(5), 642–649. <https://doi.org/10.2460/AJVR.72.5.642>
- Wess, G., Thomas, W. P., Berger, D. M., & Kittleson, M. D. (2006). Applications, complications, and outcomes of transvenous pacemaker implantation in 105 dogs (1997-2002). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(4), 877–884.
- Whitney, J. G. (1974). Observations on the effect of age on the severity of heart valve lesions in the dog. *Journal of Small Animal Practice*, 15(8), 511–522. <https://doi.org/10.1111/J.1748-5827.1974.TB06529.X>
- Willis, R., Oliveira, P., & Mavropoulou, A. (2018). *Guide to canine and feline electrocardiography*.
- Yates, W. D. (1973). Clinical uses of xylazine. A new drug for old problems. *Veterinary Medicine Small Animal Clinician*, 68(5), 483–486. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4488472/>
- Zoran, D. L., Riedesel, D. H., & Dyer, D. C. (1993). Pharmacokinetics of propofol in mixed-breed dogs and greyhounds. *American Journal of Veterinary Research*, 54(5), 755–760. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8317769/>
- Zsigmond, E. K., Kelsch, R. C., & Kothary, S. P. (1974). Rise in plasma free-norepinephrine during anesthetic induction with ketamine. *Behavioral Neuropsychiatry*, 6(1–12), 81–84. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4468764/>