

Approccio diagnostico e terapeutico della degenerazione mixomatosa mitralica canina: quali nuove evidenze?



La malattia valvolare mitralica cronica secondaria a degenerazione mixomatosa rappresenta la cardiopatia più diffusa e studiata nel cane. Il crescente interesse scientifico nei confronti di questa patologia ha portato, nel tempo, non solo alla pubblicazione di centinaia di articoli scientifici, ma anche alla redazione di opere di revisione e linee guida internazionali volte a coadiuvare i medici veterinari in scelte diagnostiche e terapeutiche basate sull'evidenza. Anche dopo l'ultima edizione delle linee guida, risalente al 2019, sono stati pubblicati numerosi altri studi in materia. Orientarsi di fronte ad una così rapida evoluzione dei dati scientifici può non essere semplice, soprattutto considerando che alcuni risultati degli studi più recenti offrono prospettive innovative rispetto a quanto riportato precedentemente. L'obiettivo di questa revisione è stato pertanto quello di fornire una rassegna delle più recenti pubblicazioni riguardanti diagnosi e terapia della degenerazione mixomatosa valvolare canina, contestualizzandole di volta in volta alla luce delle raccomandazioni riportate nell'ultima edizione delle linee guida. L'auspicio è che le informazioni condivise con i lettori possano fungere da valido aggiornamento scientifico e concreto ausilio nella pratica clinica quotidiana, ai fini di una gestione diagnostico-terapeutica della degenerazione mixomatosa valvolare canina improntata sull'evidenza più recente.



Giovanni Romito
Med Vet, SMIPPV, MSc, PhD,
Dipl. ECVIM-CA (Cardiology)¹



Serena Crosara
Med Vet, PhD, Dipl. ECVIM-CA
(Cardiology)²

INTRODUZIONE

La malattia valvolare mitralica cronica secondaria a degenerazione mixomatosa (dall'inglese “*myxomatous mitral valve disease*” [MMVD]) è la cardiopatia più comune nel cane e rappresenta una causa nota di insufficienza car-

La degenerazione mixomatosa mitralica rappresenta la cardiopatia canina maggiormente studiata. Al riguardo, nel tempo, si sono rese disponibili innumerevoli pubblicazioni scientifiche, comprese le linee guida internazionali inerenti alla diagnosi e al trattamento di tale patologia.

¹ Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie, Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, 40064 Ozzano Emilia (BO), Italia

² Dipartimento di Scienze Medico-Veterinarie - Università di Parma, 43126 Parma (PR), Italia

*Corresponding author: giovanni.romito2@unibo.it

Ricevuto: 20/12/2023 - Accettato: 05/11/2024

diaca congestizia (ICC) in questa specie da oltre un secolo.¹ La spiccata prevalenza e le ripercussioni cliniche di questa patologia, nel tempo, hanno spinto un numero crescente di gruppi di ricerca a studiarne gli aspetti eziologici, diagnostici e terapeutici. Come diretta conseguenza, la mole di pubblicazioni inerenti alla MMVD canina è aumentata esponenzialmente, soprattutto nelle ultime due decadi. È in questo arco temporale che si colloca la prima edizione delle “*Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease*”, testo pubblicato nel 2009 da un panel di esperti dell’*American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM), volto a fornire, attraverso un taglio volutamente didattico, una lista di indicazioni diagnostiche e terapeutiche mirate che potessero essere di rapido consulto anche in ambito ambulatoriale.² A distanza di un decennio, si è

resa disponibile una versione aggiornata del testo originale, intitolata “*ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs*”.³ Un aspetto innovativo è che quest’ultima versione introduceva un sistema di analisi del dato scientifico aderente al metodo applicato in medicina umana.⁴ Nello specifico, nella versione del 2019, alla maggior parte delle indicazioni di carattere diagnostico e terapeutico si affiancava un punteggio di “classe di raccomandazione” (dall’inglese “*class of recommendation*” [COR]), intesa come stima del beneficio in proporzione al rischio di una determinata scelta medica (**Tabella 1**), e di “livello di evidenza” (dall’inglese “*level of evidence*” [LOE]), inteso come stima della quantità e qualità delle evidenze scientifiche disponibili a supporto della specifica scelta (**Tabella 2, Figura 1**).³⁻⁵ In tal modo, la nuova edizione delle linee

Tabella 1 - Classi di raccomandazione riportate nell’“*ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs*”³, le quali si basano su quanto riportato in medicina umana dall’*American Heart Association*.⁴

COR	Descrizione	Sintesi	Esempio fornito dalle linee guida ACVIM 2019 ³
Classe I	La raccomandazione è forte: riflette la convinzione del <i>panel</i> che l’azione raccomandata comporti un beneficio per la maggior parte dei pazienti, superando eventuali rischi nella maggior parte dei casi	beneficio >>> rischio	Somministrazione di furosemide nella gestione sia acuta (in contesto ospedaliero) che cronica (a casa) dei cani affetti da MMVD in stadio ACVIM C
Classe IIa	La raccomandazione è moderatamente forte: riflette la convinzione del <i>panel</i> che l’azione raccomandata dovrebbe apportare benefici per la maggior parte dei pazienti, probabilmente superando i rischi nella maggior parte dei casi	beneficio >> rischio	Somministrazione di acidi grassi omega 3 nella gestione dietetica dei cani affetti da MMVD in stadio ACVIM C
Classe IIb	La raccomandazione è debole: riflette la convinzione del <i>panel</i> che l’azione raccomandata possa apportare benefici solo per alcuni pazienti, possibilmente superando i rischi in diversi casi	beneficio > rischio	Somministrazione di idroclorotiazide nella gestione cronica (a casa) dei cani affetti da MMVD in stadio ACVIM D
Classe III	Il <i>panel</i> ritiene che potenziali rischi e benefici associati alla raccomandazione siano essenzialmente uguali; pertanto, tale classe designa azioni che, probabilmente, non dovrebbero essere perseguite nella maggior parte delle circostanze	beneficio = rischio	Somministrazione di beta-bloccanti nella gestione dei cani affetti da MMVD in stadio ACVIM B2
Classe IV	Il <i>panel</i> ritiene che l’azione proposta abbia maggiori probabilità di causare danni che benefici nella maggior parte dei pazienti; pertanto, tale classe designa azioni che risultano controindicate nella maggior parte delle circostanze	rischio >> beneficio	Introduzione di beta-bloccanti per la gestione cronica (a casa) dei cani affetti da MMVD in stadio ACVIM C

ACVIM: American College of Veterinary Internal Medicine; COR: class of recommendation; MMVD: myxomatous mitral valve disease.

guida, offriva ai lettori la preziosa possibilità di poter valutare le basi scientifiche delle varie raccomandazioni proposte nel testo.³

Dopo la pubblicazione del suddetto documento, sono state divulgate nuove evidenze e sono state descritte possibilità terapeutiche ancora non disponibili al momento della redazione della linee guida. Pertanto, lo scopo di questa trattazione è stato quello di proporre ai lettori una rassegna delle più recenti pubblicazioni riguardanti diagnosi e terapia della MMVD, concentrandoci soprattutto su quelle divulgate a partire dal 2019. Queste ultime, riportate sotto forma di “note degli autori” (NdA), sono state di volta in volta contestualizzate alla luce delle raccomandazioni originariamente proposte dai *panels* dell’ACVIM nei vari stadi della patologia (Tabella 3).³ Il testo risulta dunque caratterizzato da un’alternanza tra le raccomandazioni dei *panels* dell’ACVIM (riportate secondo quanto descritto nel testo originale assieme ai relativi punteggi di COR e LOE e alla relativa bi-

Dopo l’ultima edizione delle linee guida, risalente al 2019, sono stati pubblicati numerosi altri studi in materia. In tal modo, negli ultimi anni, sono state divulgate nuove evidenze scientifiche e sono state introdotte possibilità terapeutiche ancora non disponibili al momento della redazione delle linee guida.

bliografia) e le NdA riportanti le novità scientifiche degli ultimi anni.

In questo documento, abbiamo optato per evitare il taglio classico convenzionalmente adottato da capitoli di libro e *reviews*, mantenendo l’impostazione proposta dalle linee guida, non solo perché profondamente radicata nel *background* scientifico di molti medici veterinari, ma anche considerato che essa favorisce una più intuitiva traslazione delle informazioni scientifiche nella pratica clinica rispetto alle *reviews* tradizionali. Si specifica, inoltre,

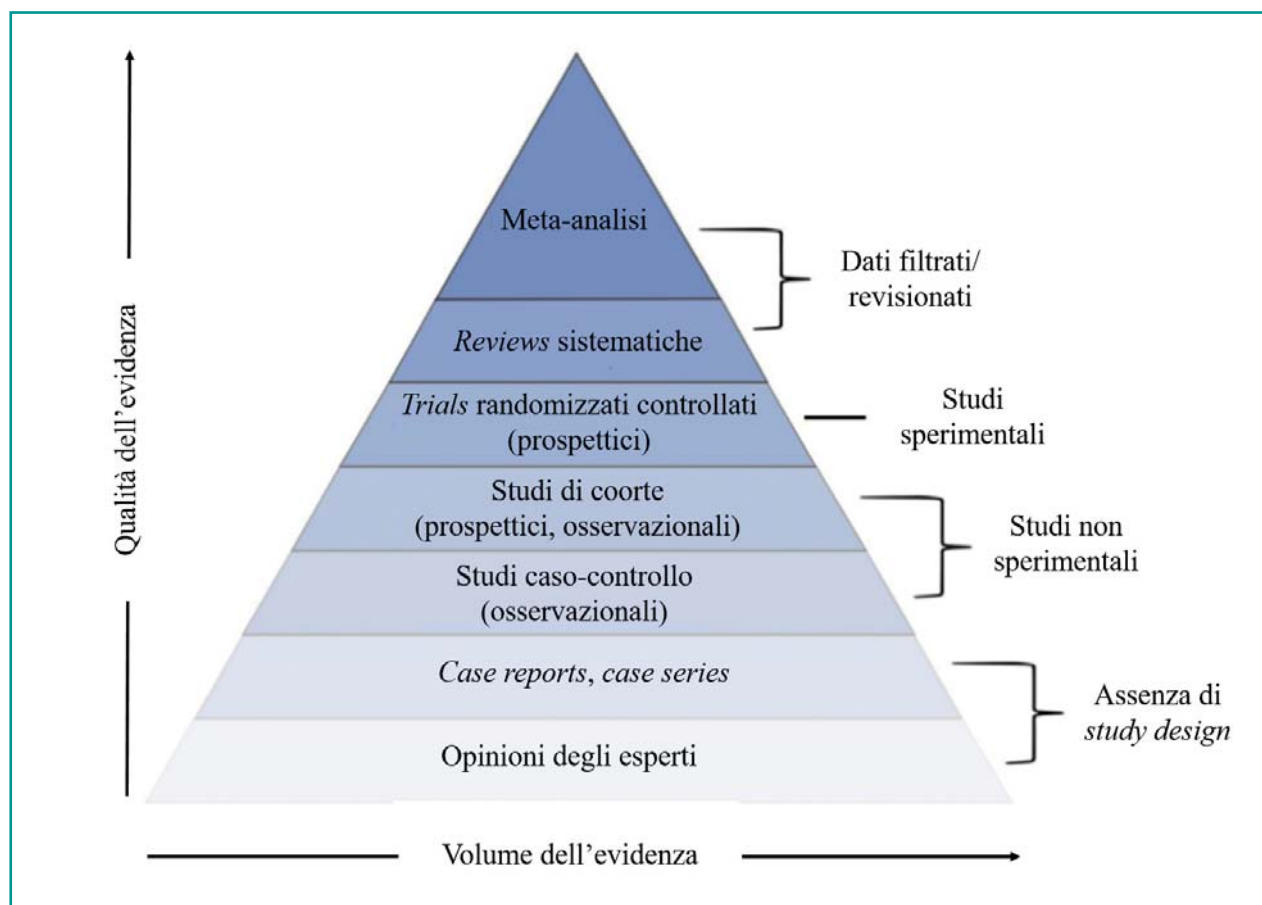


Figura 1 - La piramide delle evidenze rappresenta la gerarchia delle fonti della medicina basata sull’evidenza. Il modello presentato è solo uno dei vari proposti nel corso del tempo in ambito medico. Con questo sistema, gli studi possono essere classificati sulla base della qualità del loro disegno. Osservando l’immagine, risulta chiaro che non tutti gli studi possiedono lo stesso valore scientifico e che, dunque, non tutti i risultati, seppur pubblicati, possano essere traslati in ambito clinico con lo stesso livello di evidenza. Nel caso specifico della malattia valvolare mitralica cronica secondaria a degenerazione mixomatosa canina, i *trials* clinici prospettici randomizzati controllati rappresentano, in molti casi, l’apice della piramide considerata la carenza di *reviews* sistematiche e meta-analisi. Ciononostante, è importante considerare che il solo disegno dello studio non basta. È consigliabile prestare attenzione anche alla metodologia con cui il *trial* è stato disegnato/condotto.

che questo articolo non va inteso né come un tentativo di redazione di nuove linee guida né come una traduzione pedissequa del testo originale, anche considerando che alcuni passaggi riportati nelle linee guida sono stati volutamente omessi (es., quelli relativi allo stadio A, in quanto non sono stati divulgati nuovi dati relativi a questo stadio) o sintetizzati (es., indicazioni dietetiche), mentre ad altri è stato riservato maggior spazio (es., risultati dei *trials* pubblicati in merito a molecole di clamoroso interesse clinico, tra le quali si annoverano i diuretici d'ansa, il pimobendan, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina [ACE-I] e lo spironolattone, dei quali si offre un prospetto nelle **Figure 2-4**). Questo testo va, invece, inteso semplicemente come uno spunto di aggiornamento scientifico atto a favorire un approccio medico basato sull'evidenza più recente. Va infine specificato che, nella presente trattazione, ci siamo astenuti da considerazioni basate sull'esperienza personale affinché i lettori potessero beneficiare di una panoramica scientifica quanto più oggettiva possibile.

Stadio B Raccomandazioni per la diagnosi e per l'ulteriore sottoclassificazione

- La radiografia toracica è raccomandata per valutare la rilevanza emodinamica della malattia valvolare, ottenere radiografie toraciche di base in un momento

in cui il paziente è asintomatico per MMVD e identificare la presenza di eventuali cause non cardiogene di tosse (es., malattie tracheali/bronchiali) (COR: I; LOE: EO).

- La misurazione della pressione arteriosa è raccomandata per definire il valore di pressione arteriosa sistemica basale ed escludere un'eventuale condizione di ipertensione arteriosa sistemica causata da altra patologia concomitante (COR: I; LOE: EO).
- La valutazione ecocardiografica effettuata da parte di un operatore esperto è raccomandata per identificare la causa del soffio e valutare se vi sia dilatazione cardiaca o meno. Quadri di dilatazione lieve possono essere di complessa interpretazione; in questi casi può essere utile l'impiego di valori di normalità specifici per la razza (COR: I; LOE: moderato).⁶⁻¹²

**Nota: nel caso in cui si volessero impiegare i valori di riferimento descritti in un determinato articolo scientifico per valutare se vi sia dilatazione cardiaca in una specifica razza, siano essi basati su una metodica ecocardiografica o radiografica, è importante considerare anche la numerosità campionaria che contraddistingue lo studio selezionato. Attualmente, l'indicazione è quella di prendere in considerazione primariamente i dati derivanti dagli studi basati su una popolazione di almeno 120 individui sani, in quanto popolazioni più esigue si associano a risultati statisticamente meno rigorosi.¹³⁻¹⁶ Un esempio di una razza canina per la quale è disponibile uno studio che fornisce valori ecocardiografici*

Tabella 2 - Livelli di evidenza riportati nell'“ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs”³, i quali derivano da una combinazione di quanto riportato in medicina umana dall'American heart Association⁴ e quanto riportato in medicina veterinaria nella “Reassessment Campaign on Veterinary Resuscitation (RECOVER)”⁵.

LOE	Descrizione	Esempio fornito dalle linee guida ACVIM 2019 ³
Forte	Tale LOE deriva ≥ 1 <i>trial</i> randomizzati controllati di alta qualità, oppure da <i>trial</i> randomizzati controllati di qualità moderata corroborati da uno studio osservazionale di alta qualità o da altri studi di qualità moderata	Somministrazione di pimobendan nella gestione dei cani affetti da MMVD in stadio ACVIM B2
Moderato	Tale LOE deriva da ≥1 studi non randomizzati ben disegnati e ben eseguiti, studi osservazionali o studi di registro, oppure da meta-analisi di tali studi	Somministrazione di diltiazem, spesso associato alla digossina, per il controllo della frequenza cardiaca media giornaliera nei cani affetti da MMVD in stadio ACVIM C complicata da fibrillazione atriale
Debole	Tale LOE deriva da studi osservazionali o di registro con limitazioni nel disegno o nell'esecuzione ma eseguiti in cani affetti da MMVD, oppure da studi fisiologici o sperimentali condotti su cani da ricerca	Somministrazione di vasodilatatori arteriosi per un vigoroso calo del post-carico nei cani affetti da MMVD in stadio ACVIM D
Opinione degli esperti	Tale LOE si basa sull'esperienza clinica personale, sul buon senso o su studi fisiologici o sperimentali eseguiti su specie diverse dal cane	Fornire un'assistenza infermieristica ottimale nella gestione acuta (in contesto ospedaliero) dei cani affetti da MMVD in stadio ACVIM C

ACVIM: American College of Veterinary Internal Medicine; LOE: level of evidence; MMVD: myxomatous mitral valve disease.

ottenuti da una popolazione di oltre 120 soggetti sani è il Cavalier King Charles Spaniel.¹²

- Oltre alle misurazioni convenzionali, è stato dimostrato che i rapporti ecocardiografici bidimensionali in asse lungo sono efficaci per identificare la dilatazione atriale e ventricolare sinistra nei cani con MMVD (COR: I; LOE: forte).¹⁷

*NdA: dopo la pubblicazione delle linee guida sono stati pubblicati vari studi inerenti alle misurazioni ecocardiografiche in asse lungo,¹⁸⁻²⁰ alcuni basati su specifici rapporti (es., tra diametro atriale sinistro e diametro aortico), altri su misure assolute (es., diametro anteroposteriore atriale sinistro). Nel primo caso, sono disponibili sia dei valori di normalità impiegabili a prescindere dalla mole del paziente (rapporto tra diametro ventricolare sinistro e diametro aortico: 1.8-2.5; rapporto tra diametro atriale sinistro e diametro aortico: 1.8-2.4; rapporto tra diametro atriale e diametro ventricolare sinistro: 0.9-1.1)¹⁷ che dei cut-off proposti da un singolo autore utili per definire l'eventuale dilatazione come lieve, moderata o grave (rapporto tra diametro atriale sinistro e diametro aortico rispettivamente: tra 2.1 e <2.5, tra 2.5 e <2.7 e ≥ 2.7).²⁰ Nel secondo caso, sono stati condivisi ranges di riferimento variabili sulla base del peso corporeo del cane esaminato.¹⁸ Va, inoltre, considerato che, negli ultimi anni, sono stati pubblicati studi inerenti ai valori di riferimento dei volumi atriali sinistri (variabili anche a seconda della specifica metodica/formula impiegata).^{16,21-23} Questi nuovi parametri sono da intendersi come un'in-

sieme di misure ecocardiografiche complementari utili per coadiuvare il medico veterinario in una più accurata valutazione delle dimensioni atrioventricolari sinistre, soprattutto considerato che la valutazione tradizionale basata, ad esempio, sulle sole misure ottenute in asse corto può essere talvolta inficiata da alcune limitazioni (es., nel caso del rapporto tra diametro atriale sinistro e diametro aortico ottenuto in asse corto, dal grado di variabilità inter-operatore o dalle difficoltà tecniche associate ad una marcata dilatazione dell'inlet delle vene polmonari).^{24,25}

- Nel caso in cui si impieghi la radiologia toracica in assenza di ecocardiografia per valutare la presenza di dilatazione cardiaca, si devono tenere in considerazione le eventuali variazioni del morfotipo toracico e i valori di normalità specifici per razza. Oltre ad una misura nota da tempo come il "vertebral heart size" (VHS), si può trarre beneficio dall'impiego della più recente misura radiografica denominata "vertebral left atrial size", utile per stimare le dimensioni atriali sinistre (VLAS) (COR: I; LOE: moderato).²⁶

*NdA: per quanto concerne il VHS, nel tempo, sono stati pubblicati i valori di riferimento in oltre 20 razze canine, così da rendere più precisa l'interpretazione di tale misura, un tempo basata sull'impegno di un singolo cut-off generico.^{27,28} Per quanto concerne il VLAS, negli ultimi anni, sono stati pubblicati non solo studi che forniscono limiti di riferimento ottenuti da popolazioni eterogenee di cani sani (1.4-2.2)²⁹ e da specifiche razze (es., Cavalier

Tabella 3 - Sistema di stadiazione riportato nell'ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs.³

Stadio	Descrizione
A	Comprende i cani ad alto rischio di sviluppare la MMVD ma che, attualmente, non presentano alterazioni cardiache identificabili (es., Cavalier King Charles Spaniel)
B	Comprende i cani affetti da MMVD (sono, dunque, presenti il tipico soffio cardiaco secondario al rigurgito mitralico e le tipiche alterazioni valvolari alla valutazione ecocardiografica) ma che non hanno ancora sviluppato segni clinici secondari a insufficienza cardiaca. Sulla base delle dimensioni cardiache, tale classe risulta ulteriormente distinta in B1 e B2.
B1	Comprende i cani asintomatici che non hanno evidenza radiografica o ecocardiografica di rimodellamento cardiaco secondario alla MMVD così come i cani asintomatici in cui sono presenti segni di rimodellamento cardiaco secondari alla MMVD ancora non abbastanza rilevanti da soddisfare i criteri impiegati per identificare i soggetti che potrebbero trarre un beneficio dall'introduzione del trattamento farmacologico.
B2	Comprende i cani asintomatici che presentano un rigurgito mitralico emodinamicamente rilevante a seguito del quale i settori cardiaci sinistri si sono dilatati a tal punto da soddisfare i criteri impiegati per identificare i soggetti che potrebbero trarre un beneficio dall'introduzione del trattamento farmacologico volto a ritardare l'insorgenza dell'insufficienza cardiaca (rapporto ecocardiografico tra atrio sinistro e aorta in asse corto ≥ 1.6 , diametro interno del ventricolo sinistro in telediastole normalizzato per il peso corporeo ≥ 1.7 e VHS > 10.5).
C	Comprende i cani con segni clinici attuali o pregressi di insufficienza cardiaca causata da MMVD.
D	Comprende i cani con MMVD allo stadio terminale, ovvero, quei cani cui non è possibile avere un controllo adeguato dei segni clinici di insufficienza cardiaca nonostante un dosaggio di furosemide pari a 8 mg/kg/die (o un equivalente dose di torasemide), il concomitante uso di dosaggi standard di pimobendan, ACE-I e spironolattone, oltre all'adeguata terapia antiaritmica se necessaria.

ACVIM: American College of Veterinary Internal Medicine; MMVD: myxomatous mitral valve disease; VHS: vertebral heart size.

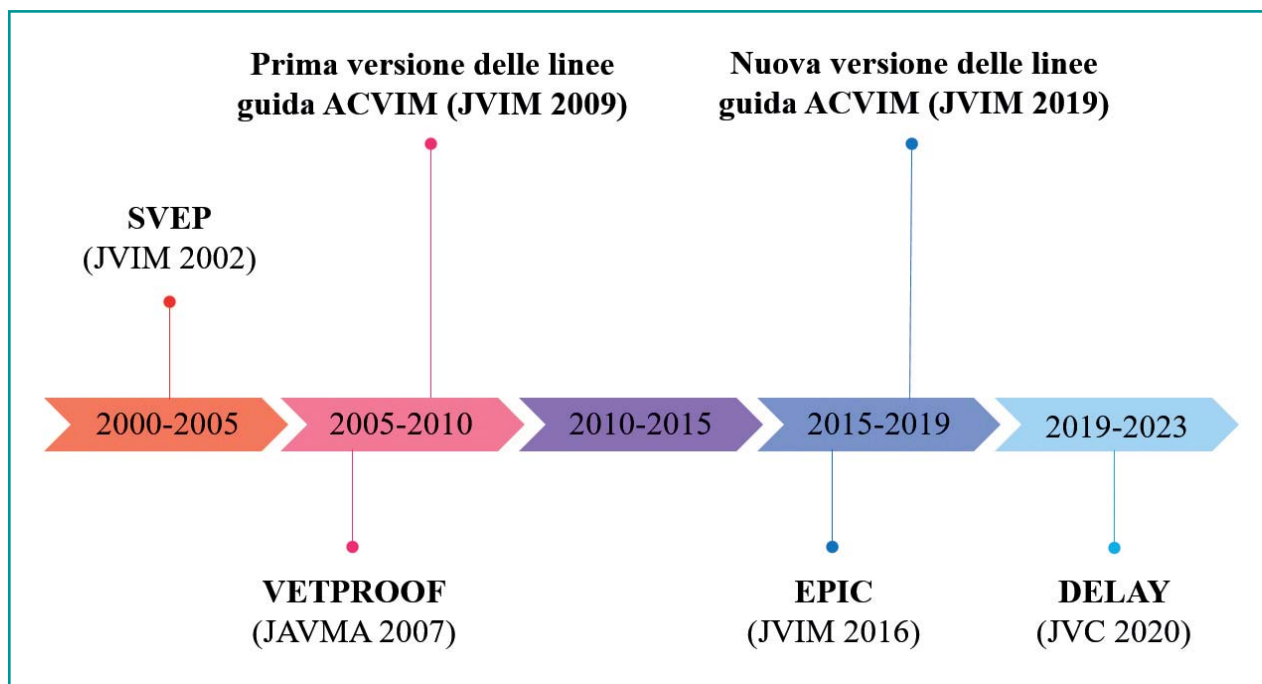


Figura 2 - Timeline dei trials clinici sino ad oggi pubblicati in merito alla terapia medica dei cani affetti da malattia valvolare mitralica cronica secondaria a degenerazione mixomatosa non ancora esitata in insufficienza cardiaca. In questo grafico, sono state riportate anche le linee guida ACVIM del 2009² e 2019,³ così che possa essere facilmente individuata la loro collazione temporale rispetto ai vari trials. ACVIM: American College of Veterinary Internal Medicine; JAVMA: Journal of the American Veterinary Medical Association; JVC: Journal of Veterinary Cardiology; JVIM: Journal of Veterinary Internal Medicine.

Sulla base dell'attuale letteratura scientifica, nei cani in stadio B1 non è indicata alcuna terapia medica né modifica dietetica.

King Charles Spaniel [1.68-1.9] o Chihuahua [1.3-2.1]),³⁰⁻³² ma anche ricerche volte ad attestare l'utilità di tale parametro radiografico ai fini della stadiazione dei pazienti affetti da MMVD.³³⁻³⁹ Va, infine, considerato che, dopo la pubblica-

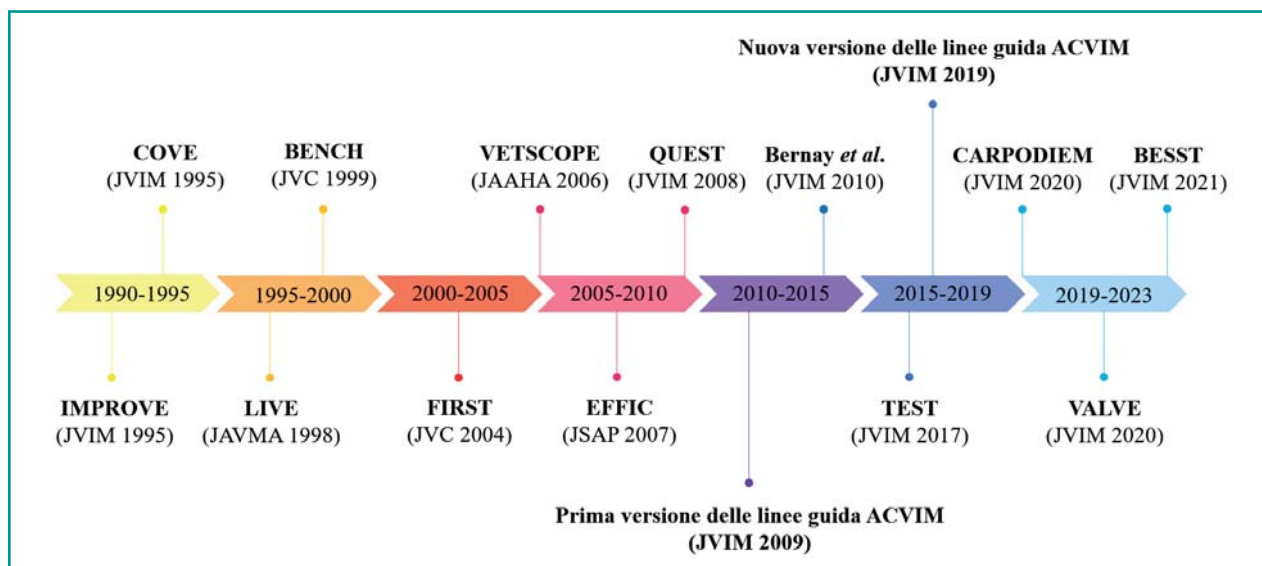


Figura 3 - Timeline dei trials clinici sino ad oggi pubblicati in merito alla terapia medica dei cani affetti da malattia valvolare mitralica cronica secondaria a degenerazione mixomatosa esitata in insufficienza cardiaca congestizia. In questo grafico, sono state riportate anche le linee guida ACVIM del 2009² e 2019,³ così che possa essere facilmente individuata la loro collazione temporale rispetto ai vari trials. ACVIM: American College of Veterinary Internal Medicine; JAAHA: Journal of the American Animal Hospital Association; JAVMA: Journal of the American Veterinary Medical Association; JSAP: Journal of Small Animal Practice; JVC: Journal of Veterinary Cardiology; JVIM: Journal of Veterinary Internal Medicine.

ne delle linee guida, sono state proposte ulteriori misure radiografiche volte a quantificare le dimensioni atriali sinistre (es., “modified VLAS”, “radiographic left atrial dimension”).^{31,36}

Stadio B1 Raccomandazioni per il trattamento e il monitoraggio

- Non è raccomandato nessun trattamento farmacologico o intervento dietetico (COR: I; LOE: EO).

*NdA: sebbene uno studio pubblicato nel 2019, condotto su soli 36 cani nell’arco di 6 mesi, avesse lasciato ipotizzare che una dieta appositamente formulata basata su una miscela di nutrienti cardioprotettivi potesse contribuire a un lieve calo delle dimensioni atriali sinistre,⁴⁰ una successiva indagine del 2023, condotta su larga scala (127 cani affetti da MMVD) e per un maggior lasso di

tempo (1 anno), ha dimostrato che la somministrazione della stessa dieta non previene/rallenta la dilatazione cardiaca nei cani con MMVD preclinica.⁴¹ Quest’ultimo studio rafforza, dunque, l’indicazione di non modificare la dieta in questo stadio.

- Si suggerisce una rivalutazione ecocardiografica (o radiografica se l’ecocardiografia non è disponibile), in un tempo variabile tra 6 e 12 mesi a seconda dei risultati dell’*imaging* (COR: I; LOE: EO).

Stadio B2 Raccomandazioni per la diagnosi

- I seguenti criteri sono impiegati per identificare i cani affetti che probabilmente trarranno un beneficio sostanziale dal trattamento prima della comparsa di ICC (COR: I; LOE: forte):⁴² un’intensità del soffio $\geq 3/6$,

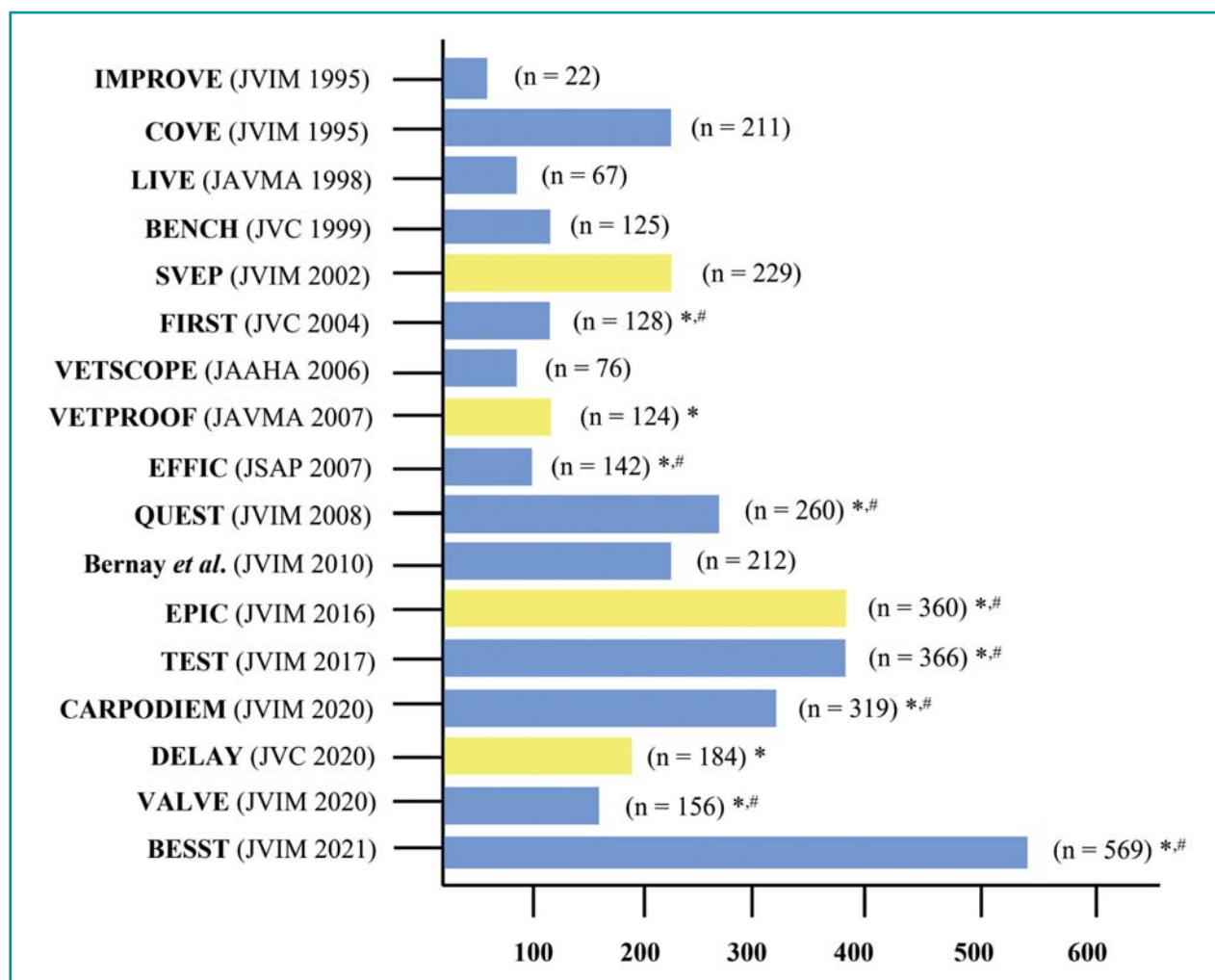


Figura 4 - Grafico rappresentante alcune caratteristiche dei *trials* riportati nelle Figure 2 e 3, ovvero la numerosità campionaria che li caratterizza (numero riportato tra parentesi), l’effettuazione di una *power calculation* preliminare (*) e il raggiungimento del limite minimo di pazienti indicato da quest’ultima (#). Nello specifico, l’asse delle Y rappresenta la successione temporale dei *trials*, elencati dal più datato al più recente, mentre quello delle X il numero di pazienti arruolati. Le barre azzurre rappresentano la numerosità campionaria degli studi effettuati nei cani affetti da malattia valvolare mitralica cronica secondaria a degenerazione mixomatosa esitata in insufficienza cardiaca congestizia, mentre le barre gialle rappresentano la numerosità campionaria degli studi effettuati negli stadi preclinici della malattia. Le informazioni riportate in questa figura rappresentano solo alcuni degli elementi da prendere in considerazione al momento della lettura dei *trials* per una loro adeguata interpretazione. JAAHA: Journal of the American Animal Hospital Association; JAVMA: Journal of the American Veterinary Medical Association; JSAP: Journal of Small Animal Practice; JVC: Journal of Veterinary Cardiology; JVIM: Journal of Veterinary Internal Medicine.

un rapporto tra diametro atriale sinistro e diametro aortico ottenuto in asse corto ≥ 1.6 , un diametro interno del ventricolo sinistro in telediastole normalizzato per il peso corporeo ≥ 1.7 e un valore di VHS > 10.5 . Idealmente, tutti questi criteri dovrebbero essere soddisfatti prima di iniziare il trattamento.

Attualmente, il modo migliore per distinguere lo stadio B1 dal B2 è valutare ecocardiograficamente le dimensioni atrioventricolari sinistre.

**NdA: quest'ultima affermazione dipende dal fatto che i suddetti criteri si basano su quanto riportato nell'EPIC study (trial clinico prospettico, multicentrico, randomizzato, placebo-controllo, del 2016, condotto in doppio cieco su una popolazione composta da 360 cani affetti da MMVD associata a cardiomegalia) e che, in questo studio, i cani potevano essere arruolati solo in caso di completa aderenza ai parametri sopra citati.⁴² Va tuttavia considerato che studi successivi alla pubblicazione delle linee guida hanno mostrato come i summenzionati cut-off ecocardiografici potrebbero non essere sempre rappresentativi di una reale cardiomegalia.^{15,43} Ad esempio, in uno studio del 2019 condotto su 238 cani sani, fino al 10% di dei soggetti arruolati mostrava un rapporto tra diametro atriale sinistro e diametro aortico > 1.6 .¹⁵ Inoltre, uno studio del 2022 effettuato su 1124 cani sani ha mostrato come oltre il 10% di essi avesse un diametro interno del ventricolo sinistro in telediastole normalizzato per il peso corporeo ≥ 1.7 .⁴³*

- Tra i suddetti criteri, quelli ecocardiografici sono i più attendibili per decidere se un cane possa trarre beneficio dalla terapia in questo stadio.

**NdA: in uno studio pubblicato nel 2021, condotto su 6016 cani affetti da MMVD in vario stadio, il VHS è risultato aumentato nel 33% di cani con dimensioni atrioventricolari ecocardiograficamente normali; al contempo, il VHS è risultato normale nel 21% dei cani con dilatazione atriale sinistra lieve-moderata e nel 14% di quelli con dilatazione atriale sinistra grave.⁴⁴ Questi dati sottolineano l'importanza di interpretare i valori di VHS con cautela e spiegano perché solitamente i cardiologi veterinari basano la distinzione dei cani affetti da MMVD in stadio B1 da quelli in stadio B2 primariamente sui reperti ecocardiografici.*

Raccomandazioni per il trattamento

- È raccomandato l'impiego del pimobendan (0.25-0.3 mg/kg per os [PO] q12h) (COR: I; LOE: forte).⁴²
- Al momento della stesura delle linee guida, l'impiego degli ACE-I era raccomandato da 5/10 *panelists* (COR: IIa, in aree geografiche in cui gli ACE-I hanno un costo modesto; LOE: debole).⁴⁵⁻⁴⁷

**NdA: al momento della pubblicazione delle linee guida, l'incertezza inerente al possibile beneficio clinico degli ACE-I nello stadio B2 derivava dai dati parzialmente contrastanti presenti in letteratura (es., SVEP study⁴⁵ e VETPROOF study⁴⁶). Successivamente,*

nel 2020, sono stati pubblicati i risultati del DELAY study (trial clinico prospettico, multicentrico, randomizzato, placebo-controllo, condotto in singolo cieco su una popolazione composta da 184 cani affetti da MMVD associata a cardiomegalia).⁴⁸ Questo studio ha dimostrato che l'associazione di una dose variabile di benazepril (0.25-0.5 mg/kg PO q24h) e spironolattone (2-4 mg/kg PO q24h) non comporta benefici clinici statisticamente significativi rispetto alla somministrazione di placebo. Difatti, nonostante alcuni effetti sul rimodellamento miocardico e su alcuni parametri di laboratorio (es., pro-peptide natriuretico tipo B), il tempo necessario per lo sviluppo di ICC o morte cardiaca, il tasso di mortalità, l'aspettativa di vita mediana e la qualità della vita del gruppo studio e di quello controllo sono risultati simili.⁴⁸ Tali risultati, associati a quelli dell'EPIC study, aiutano a comprendere alcuni dati riportati in letteratura inerenti alle attuali abitudini di prescrizione dei veterinari, i quali mostrano un diffuso impegno del pimobendan in questi pazienti e un concomitante calo dell'uso degli ACE-I e dello spironolattone.⁴⁹⁻⁵¹

Sulla base dell'attuale letteratura, la terapia a base di pimobendan rappresenta l'opzione farmacologica associata ai benefici clinici più evidenti nei cani in stadio B2.

- Al momento della stesura delle linee guida, lo spironolattone non era raccomandato per ritardare l'insorgenza dell'ICC data l'assenza, in quel momento, di studi clinici sull'efficacia di questa molecola nei cani in stadio B2 (sebbene uno studio pilota⁵² avesse suggerito che tale approccio potesse essere contemplato in questo stadio) (COR: IIb; LOE: EO).

**NdA: a prescindere dai dati preliminari inizialmente suggeriti dal summenzionato studio pilota (composto da soli 25 cani),⁵² i risultati del DELAY study⁴⁷ hanno fornito valide risposte in merito (precedentemente descritte) e spiegano perché, attualmente, tale molecola non venga generalmente prescritta in questo stadio.^{50,51}*

- I beta-bloccanti non sono raccomandati per ritardare l'insorgenza dell'ICC (COR: III; LOE: debole).
- Si raccomanda una lieve restrizione di sodio nella dieta e la fornitura di una dieta altamente appetibile con proteine e calorie adeguate al fine di mantenere una condizione corporea ottimale (COR IIa; LOE: debole).⁵³
- L'intervento chirurgico in questo stadio è raccomandato da alcuni *panelists* nel caso di clienti che possono assolvere alle relative spese presso i pochi centri in cui i tassi di successo sono elevati e i tassi di complicazioni bassi (COR: IIa; LOE: moderato).⁵⁴⁻⁵⁶

**NdA: a partire dal 2020 si è resa disponibile un'ulteriore procedura di correzione valvolare. Si tratta di una tecnica ibrida denominata "Valve Clamp",⁵⁷ contraddistinta da un'invasività inferiore rispetto alla procedura chirurgica tradizionale. Sebbene la metodica sia ancora poco diffusa dato che il device necessario per la sua esecuzione è stato sviluppato e immesso in commercio solo*

da poco tempo, è plausibile che in futuro essa possa essere impiegata con maggiore frequenza in pazienti selezionati.

Stadio C

Raccomandazioni per la diagnosi

- Cani sovrappeso/che non hanno mostrato perdita di peso nell'ultimo periodo, con marcata aritmia sinu-sale e frequenza cardiaca (FC) relativamente bassa hanno meno probabilità di avere un quadro di ICC in atto (COR: I; LOE: EO).

**NdA: l'analisi dei dati clinici dei pazienti arruolati nell'EPIC study, pubblicata nel 2020, ha confermato che vi è una significativa perdita di peso nei 4 mesi precedenti allo sviluppo di ICC.⁵⁸ Lo stesso studio, ha dimostrato, inoltre, come prima dello sviluppo dell'ICC, oltre alla frequenza respiratoria (FR) a riposo, aumenti significativamente anche la FC.⁵⁸ Tali dati rafforzano, dunque, le summenzionate indicazioni inerenti ai dati anamnestici e clinici.*

- I cani in stadio C presentano tipicamente sintomi di ICC sinistra (es., dispnea, tachipnea, tosse); tuttavia, va considerato che la presenza di tosse è spesso associata a patologie tracheo-bronchiali; pertanto, tale sintomo non va inteso come patognomonico di ICC.

**NdA: dopo la divulgazione delle linee guida sono stati pubblicati alcuni articoli atti a fornire ulteriori informazioni in merito al significato fisiopatologico della tosse nei cani cardiopatici.^{44,59} Ad esempio, in un'analisi del 2021 condotta in 6016 cani affetti da MMVD, è stato dimostrato che la tosse è presente sia nella forma preclinica della malattia (B1: 29%; B2: 44%) che negli stadi più avanzati (C: 70%).⁴⁴ Sebbene lo stesso studio abbia mostrato che tale sintomo è positivamente associato al grado di dilatazione atriale sinistro e allo stadio ACVIM,⁴⁴ i summenzionati dati sottolineano ancora una volta come la presenza della tosse non sia necessariamente associata ad un sottostante quadro di ICC e non debba, quindi, portare sistematicamente alla prescrizione di terapia diuretica.⁵⁹*

- Si consiglia di raccogliere un database iniziale (radiografie toraciche, ecocardiografia, pressione arteriosa sistemica, profilo ematobiochimico e urinario) per escludere eventuali comorbidità e valutare la funzionalità renale (COR: I; LOE: EO).

**NdA: il monitoraggio della funzionalità renale risulta particolarmente importante, sia prima che dopo l'introduzione di farmaci cardiologici come i diuretici e i vasodilatatori arteriosi, anche considerato che essa risulta non di rado compromessa nei pazienti affetti da MMVD.^{44,60} Ad esempio, nella già citata analisi del 2021 basata su 6016 cani affetti da MMVD, l'iper-*

zotemia viene riportata al secondo posto nella lista dei rilievi patologici extra-cardiaci più comuni, a prescindere dallo stadio ACVIM dei cani arruolati.⁴⁴

- L'ecocardiografia fornisce informazioni fondamentali per inquadrare il paziente.
- Valori bassi/normali di pro-peptide natriuretico tipo B in un cane con sintomi respiratori escludono con una buona sensibilità una sottostante causa cardiogena (COR: I; LOE: moderato).^{61,62}

Raccomandazioni per il trattamento acuto (in contesto ospedaliero)

- Somministrazione di boli furosemide da 2 mg/kg endovena (EV) o intramuscolo (IM) ogni ora fino ad un massimo di 8 mg/kg nell'arco di 4 ore o fino alla riduzione della FR (COR: I; LOE: EO).
- Nei casi gravi (es., grave dispnea associata ad espettorazione, "white lung"), dopo il primo bolo, si può proseguire con un'infusione continua EV di furosemide a 0.66-1 mg/kg/h (COR: IIa; LOE: debole).^{63,64}

**NdA: oltre all'effetto diuretico più marcato rispetto a quello ottenibile con un'identica dose in boli,^{63,65} ulteriori possibili benefici garantiti dall'infusione continua includono un effetto più costante sul rene, oltre alla riduzione dello stress del paziente conseguente alle continue manipolazioni da parte del personale medico associato alla ripetuta somministrazione dei boli. Tuttavia, l'utilizzo dell'infusione continua deve essere associato ad uno stretto monitoraggio della produzione urinaria e dello stato di idratazione del paziente, in quanto potrebbe indurre uno stato di disidratazione più accentuato rispetto a quello associato all'uso dei boli.^{63,66}*

- Somministrazione di pimobendan PO (dose standard) o, laddove necessario/disponibile, EV (COR: I; LOE: debole).⁶⁷

**NdA: a partire dal 2019 sono stati pubblicati diversi studi (condotti su cani sani e modelli sperimentali di compromissione cardiovascolare) che hanno dimostrato la rapida insorgenza di effetti positivi sulla funzione atrioventricolare sinistra e sul tono vascolare dopo la somministrazione EV del pimobendan.⁶⁸⁻⁷⁶*

- Somministrazione di ossigeno mediante gabbia ossigeno con temperatura e umidità controllata o mediante sondino nasale (COR: I; LOE: EO).

**NdA: nei pazienti in grave distress respiratorio, l'utilizzo del casco per l'erogazione della CPAP ("Continuous Positive Airway Pressure") può fornire un valido supporto respiratorio.^{77,78} Nello specifico, in uno studio pubblicato nel 2023 basato sulla comparazione degli effetti della somministrazione convenzionale di ossigeno (mediante sondino nasale) con quelli della CPAP in cani affetti da edema polmonare cardiogeno acuto, è stato evidenziato come la seconda metodica garantisse un miglioramento clinico più rapido e comportasse una necessità di diuretico minore rispetto alla prima.⁷⁸*

- Quando necessario, l'effettuazione di centesi toraciche/addominali può migliorare la qualità del respiro (COR: I; LOE: EO).

La gestione medica nell'acuto (in contesto ospedaliero) in corso di edema polmonare si basa primariamente sull'uso della furosemide per via endovenosa, mediante boli o infusione continua, e, quando necessario, ossigeno-terapia.

Attualmente, l'impiego di farmaci complementari nell'acuto è perlopiù basato sull'esperienza personale dei *panelists*, studi clinici condotti su popolazioni limitate o modelli sperimentali.

- Quando necessario, la sedazione (es., butorfanolo IM/EV: 0.2-0.25 mg/kg) può migliorare la qualità del respiro/ridurre l'affaticamento muscolare (COR: I; LOE: EO).
- Garantire al paziente il libero accesso all'acqua, soprattutto una volta intrapresa la terapia diuretica (COR: I; LOE: EO).
- Offrire cure infermieristiche adeguate atte a migliorare il *comfort* del paziente (COR: I; LOE: EO).
- Nei casi in cui il paziente sia poco responsivo alle terapie sopracitate, si può valutare l'infusione continua EV dobutamina (2.5-10 µg/kg/min) per fornire un supporto inotropo. In tal caso, si consiglia il monitoraggio elettrocardiografico per escludere la comparsa di tachicardia o ectopie ventricolari (COR: I; LOE: EO).
- Al momento della pubblicazione delle linee guida, alcuni dei *panelists* valutavano l'impiego degli ACE-I nell'acuto sulla base dei risultati di un solo studio pregresso⁷⁹ (il quale aveva dimostrato una maggior efficacia della furosemide associata ad enalapril rispetto alla sola furosemide nella riduzione della pressione di incuneamento capillare nei cani in edema polmonare) (COR: IIB; LOE: debole).

**NdA: il fatto che solo alcuni panelists valutassero l'uso degli ACE-I nell'acuto verosimilmente dipendeva dalle limitazioni bibliografiche e dalle possibili ripercussioni cliniche associate a tale scelta terapeutica in questa fase della malattia. Difatti, va notato che il summenzionato studio (IMPROVE study), sebbene disegnato in modo rigoroso (trial clinico prospettico, multicentrico, randomizzato, placebo-controllo, condotto in doppio cieco), includeva solo 22 cani con rigurgito mitralico e si estendeva nell'arco di soli 21 giorni.⁷⁹ Inoltre, va considerato che la gestione del paziente affetto da edema polmonare richiede una visione d'insieme ampia, che non contempli solo il quadro cardiologico. I cani affetti da edema polmonare sono spesso disappetenti e disidratati (anche a causa delle dosi di furosemide somministrate nel corso del trattamento acuto dell'ICC); in questo contesto la somministrazione di ACE-I può dunque risultare deleteria per la funzionalità renale.⁸⁰*

- Nei pazienti con edema polmonare non responsivo si può valutare l'impiego di un vasodilatatore arterioso (es., idralazina, amlodipina, nitroprussiato sodico) (COR: I; LOE: debole).⁸¹

**NdA: l'utilizzo di vasodilatatori arteriosi, descritto ulteriormente nel 2022 in 24 cani affetti da MMVD,⁸² dovrebbe essere sempre affiancato ad un monitoraggio regolare della pressione sistolica al fine di evitare il rischio di ipotensione grave con eventuale compromissione della funzione renale.*

- Solo alcuni *panelists* utilizzano la nitroglicerina per via topica per 12 ore, alternata a 12 ore di *washout* (per ridurre il rischio di tachifilassi), nel corso delle prime 24-36 ore di ospedalizzazione (COR: IIB; LOE: debole).^{83,84}

**NdA: gli studi a cui fanno riferimento le linee guida sono indagini condotte su un numero esiguo di cani, le quali hanno dimostrato soltanto un aumento del volume splenico a seguito della somministrazione transdermica di questa molecola,⁸³ in assenza di benefici ecocardiografici significativi.⁸⁴ Recentemente, è stato descritto anche l'utilizzo EV della nitroglicerina in corso di edema polmonare, sebbene i dati attuali si limitino ad una piccola case series pubblicata nel 2020 comprensiva di soli 3 cani affetti da MMVD⁸⁵ e a dati preliminari presentati in sede congressuale nel 2023.⁸⁶ Allo stato attuale, dunque, il beneficio clinico relativo all'impiego della nitroglicerina nei cani affetti da MMVD è scarsamente supportato dall'evidenza.*

Raccomandazioni per il trattamento cronico (a casa)

- Continuare la furosemide per bocca, generalmente ad un dosaggio di partenza di 2 mg/kg q12h. Solo alcuni *panelists* impiegano la torasemide ad un dosaggio di 1/10 -1/20 rispetto a quello della furosemide o di 0.1-0.3 mg/kg (COR: I; LOE: moderato).⁸⁷

**NdA: attualmente sono disponibili due studi volti a comparare gli effetti clinici della furosemide e quelli della torasemide in corso di MMVD canina (il TEST study, pubblicato nel 2017,⁸⁷ e il CARPODIEM study, pubblicato nel 2020⁸⁸). Si tratta di trials clinici prospettici, multicentrici, randomizzati, reference-control, condotti su ampia scala (numerosità campionaria rispettivamente pari a 366⁸⁷ e 319⁸⁸ soggetti) in cani affetti da MMVD associata a insufficienza cardiaca, uno in singolo cieco⁸⁷ e l'altro in doppio cieco.⁸⁸ Ai fini di una corretta interpretazione dei dati, va considerato che entrambi i trials sono degli "short-term" (durata di circa 3 mesi) "non-inferiority" (ovvero, impostati primariamente per dimostrare la non inferiorità della torasemide rispetto alla furosemide) studies.^{87,88} Entrambi gli studi confermano la non inferiorità della torasemide rispetto alla furosemide nel breve periodo.^{87,88} Sebbene in uno dei due studi sia stato segnalato anche un effetto benefico sulla mortalità cardiaca associato all'uso della torasemide, tale osservazione va interpretata alla luce dell'event rate basso nei gruppi oggetto di studio (morte cardiaca: 6.2% gruppo torasemide; 7% gruppo furosemide).⁸⁸ Va, inoltre, considerato che, in entrambi gli studi, l'utilizzo della torasemide è risultato associato ad una maggiore probabilità di eventi avversi renali (es., iperazotemia) rispetto alla furosemide.^{87,88} Va, infine, notato, che non esistono al momento studi che dimostrino la superiorità clinica (es. prolungamento del survival time) della torasemide rispetto alla furosemide nel lungo termine e che, attualmente, non sussiste un consensus tra i medici veterinari in merito a quale diuretico d'ansa vada considerato come agente di prima linea in questa fase della patologia. Sulla base dei risultati di alcune indagini inerenti alle strategie terapeutiche adottate nei cani affetti da MMVD,⁴⁹⁻⁵¹ si*

può osservare come, ad oggi, la maggior parte dei medici veterinari preferisca impiegare come agente di prima linea la furosemide, riservando l'introduzione della torasemide nei casi più avanzati (es., come "rescue therapy" laddove si ipotizza l'insorgenza di resistenza nei confronti del primo diuretico).⁴⁹

- Monitorare l'azotemia e gli elettroliti dopo 3-14 giorni dall'inizio della terapia diuretica (COR: I; LOE: debole).
- Si raccomanda di continuare la terapia con pimobendan (dose standard) (COR: I; LOE: forte).^{89,90}
- Iniziare o continuare la terapia con ACE-I (es., benazepril o enalapril, 0.5 mg/kg PO q12h). Monitorare la funzionalità renale dopo 3-14 giorni dall'inizio della terapia prestando attenzione ad un eventuale aumento della creatinina $\geq 30\%$ rispetto al valore basale (COR: I; LOE: debole).
- Si raccomanda l'utilizzo dello spironolattone (2 mg/kg q12-24h) (COR: I; LOE: moderato).^{91,92}

*NdA: dopo la pubblicazione delle linee guida, sono stati pubblicati due trials che forniscono ulteriori informazioni in merito all'utilizzo degli ACE-I e dello spironolattone nei cani con MMVD in stadio C. Il primo dei due ad essere stato pubblicato è il VALVE study, trial clinico prospettico, multicentrico, randomizzato, positive-control, condotto in singolo cieco su una popolazione composta da 156 cani.⁹³ Questo studio, pubblicato nel 2020, ha confrontato l'outcome di cani trattati PO con furosemide e una dose standard di pimobendan (duplice terapia) con quello di cani trattati con furosemide, una dose standard di pimobendan e un ACE-I (ramipril: 0.125-0.25 mg/kg q24h) (triplice terapia).⁹³ I risultati di tale indagine hanno mostrato come la triplice terapia in oggetto non offrisse benefici clinici significativi rispetto alla duplice terapia, in quanto le due strategie terapeutiche hanno mostrato simili tempi mediani di sopravvivenza e tassi di mortalità.⁹³ I dati di questo studio vanno interpretati alla luce delle scelte terapeutiche inerenti a dosi/molecole impiegate^{93,94} (es., l'ACE-inibitore oggetto di studio si discosta dagli ACE-I maggiormente studiati e più comunemente utilizzati nel cane, ovvero il benazepril e l'enalapril). Successivamente, nel 2021, è stato pubblicato il BESS study, trial clinico prospettico, multicentrico, randomizzato, condotto in doppio cieco su una popolazione inizialmente composta da 569 cani.⁹⁵ Questo studio ha confrontato l'outcome di cani trattati PO con furosemide e una dose standard di benazepril (duplice terapia) con quello di cani trattati con furosemide e una dose standard di benazepril e spironolattone (triplice terapia).⁹⁵ I risultati di tale indagine hanno mostrato come la combinazione di benazepril e spironolattone offrisse vantaggi clinici rispetto all'uso del solo benazepril, in quanto associata ad una minor mortalità per causa cardiaca nel primo anno di terapia.⁹⁵ I dati di questo studio vanno interpretati alla luce della mancata somministrazione di pimobendan,⁹⁵ scelta che si discosta dalle raccomandazioni basate sull'evidenza scientifica progressa.^{89,90} Va infine sottolineato che, attualmente, non esiste chiara evidenza in merito alla superiorità clinica (es., prolungamento del survival time) della quadrupla terapia (furosemide, pimoben-

dan, ACE-I e spironolattone) rispetto ad altre possibili associazioni terapeutiche nei cani affetti da MMVD in stadio C.

La gestione medica cronica (a casa) dei cani in stadio C si basa primariamente sulla somministrazione di un diuretico d'ansa per os; attualmente, la molecola maggiormente impiegata è la furosemide.

- È sconsigliata l'introduzione di beta-bloccanti (COR: IV; LOE: debole). Nei pazienti già in terapia con beta-bloccante si raccomanda la riduzione del dosaggio qualora siano presenti segni di bassa portata, ipotermia o bradicardia (COR: IIB; LOE: EO).
- Nessun *panelist* utilizza la nitroglicerina in modo cronico (COR: I; LOE: EO).
- In caso di fibrillazione atriale, si raccomanda il trattamento con diltiazem, spesso associato alla digossina, per il controllo della FC media con un *target* <125 battiti/minuto (COR: I; LOE: moderato). Va tuttavia considerato che la digossina potrebbe essere poco tollerata in alcuni pazienti (es., quelli con aritmie ventricolari, patologie gastrointestinali croniche) (COR: IIB; LOE: moderato).⁹⁶⁻⁹⁸

*NdA: è importante specificare che, dopo la pubblicazione delle linee guida, è stata ulteriormente confermata l'importanza clinica del summenzionato cut-off nei cani affetti da FA. Difatti, nell'indagine prospettica denominata "ORCA study", pubblicata nel 2023, è stato osservato come il tempo mediano di sopravvivenza dei cani arruolati aumentasse significativamente nel caso in cui la FC media associata a fibrillazione atriale fosse ≤ 125 battiti/minuto.⁹⁹

- Si raccomanda una corretta gestione nutrizionale contrastando la cachessia cardiaca, l'anoressia e gli squilibri elettrolitici, mantenendo il corretto apporto calorico e proteico giornaliero, evitando alimenti eccessivamente salati e integrando gli acidi grassi omega-3 (COR: I-IIa; LOE: moderato-EO).¹⁰⁰⁻¹⁰⁵
- Si raccomanda il monitoraggio della FR a riposo (considerando generalmente normali dei valori nel sonno entro i 30 atti/minuto), in quanto utile indice predittivo per edema polmonare (COR: I; LOE: moderato).^{106,107}
- In alcuni centri, i cani in questo stadio possono beneficiare degli approcci terapeutici chirurgici descritti in precedenza (COR: I; LOE: moderato).⁵⁴⁻⁵⁶

*NdA: a partire dal 2021, nei cani affetti da MMVD associata a ICC, è stata descritta una tecnica palliativa miniminvasiva

Attualmente, la gestione dei cani in stadio D è perlopiù basata sull'esperienza personale dei *panelists* e studi clinici condotti su popolazioni limitate.

che non mira alla correzione valvolare, bensì alla creazione di uno shunt-intracardiaco sinistro-destro mediante settostomia interatriale ottenuta tramite puntura transettale percutanea.^{108,109} Ciò ha il fine di ridurre la pressione intra-atriale sinistra che, a sua volta, può contribuire a ridurre il rischio di recidive di ICC. Tale procedura è stata descritta, ad oggi, in oltre 170 cani, con tassi di complicazioni intraoperatori bassi (nessuna delle quali fatali nell'esperienza degli autori di tali pubblicazioni).¹⁰⁸⁻¹¹⁰

Stadio D

Esistono pochi studi sui questi pazienti; pertanto, la maggior parte delle raccomandazioni per questa classe si basa sull'EO. Al fine di questa trattazione, verranno volutamente omesse le indicazioni già riportate per lo stadio C e rimaste invariate (es., gestione dietetica, dei versamenti cavitari e della fibrillazione atriale), elencando esclusivamente quelle specifiche per i pazienti in stadio D.

Raccomandazioni per la diagnosi

- I *panelists* definiscono refrattari quei pazienti in cui non è possibile avere un controllo adeguato dei segni clinici di ICC ad un dosaggio di furosemide pari a 8 mg/kg/die o un equivalente dose di torasemide, nonostante il concomitante uso di pimobendan, ACE-I e spironolattone, oltre all'adeguata terapia antiaritmica se necessaria.

La gestione medica nell'acuto (in contesto ospedaliero) dei cani in stadio D può comprendere, oltre all'adeguata terapia diuretica, anche l'aumento della dose giornaliera di pimobendan, un vigoroso calo del post-carico e il supporto ventilatorio laddove necessario.

*NdA: il summenzionato dosaggio di 8 mg/kg/die non è basato su specifici studi. La "refrattarietà" è un fenomeno complesso al quale possono contribuire diversi meccanismi, tra cui una scarsa compliance da parte dei proprietari/pazienti, la prescrizione di un dosaggio di diuretico inadeguato rispetto alle esigenze del paziente, un ridotto assorbimento gastrointestinale delle compresse somministrate, un ridotto raggiungimento della molecola a livello renale, una ridotta secrezione della molecola a livello di tubulo contorto prossimale, un aumento del riassorbimento di sodio a livello di tubulo contorto distale, oltre a processi di vera e propria "resistenza" alla molecola.¹¹¹ Questo fenomeno, teoricamente instaurabile anche prima del raggiungimento del suddetto dosaggio di furosemide ed espresso con una ridotta natriuresi, può essere ipotizzato grazie a specifici marker di laboratorio (es., una frazione di escrezione del sodio <0.2% o un rapporto tra sodio e potassio urinario <1), come documentato da pubblicazioni comparse dopo la divulgazione delle linee guida.^{111,112} Utile, in tale contesto, anche la valutazione della cloremia del paziente.^{113,114} Pertanto, negli ultimi anni, il consiglio sarebbe quello di valutare la refrattarietà

ai diuretici singolarmente in ogni paziente, considerando un insieme di elementi anamnestici, clinici e di laboratorio piuttosto che il solo dosaggio di diuretico assunto.¹¹¹

Raccomandazioni per il trattamento acuto (in contesto ospedaliero)

- Somministrazione EV di boli ripetuti di furosemide (2 mg/kg) o di un bolo iniziale seguito da un'infusione continua (0.66-1 mg/kg/h) (COR: I; LOE: EO).
- La torasemide è una valida alternativa per quei pazienti che non rispondono più adeguatamente alla furosemide (COR: I; LOE: EO).¹¹⁵
- Se necessario/possibile, la ventilazione assistita nei pazienti con grave dispnea e rialzo grave/improvviso delle pressioni atriali potrebbe essere utile per stabilizzare il paziente e lasciar tempo alle varie terapie di espletare il loro effetto (COR: I; LOE: debole).¹¹⁶
- Laddove tollerato, si raccomanda un vigoroso calo del post-carico basato sull'utilizzo di vasodilatatori arteriosi (es., idralazina, l'amlodipina, nitroprussiato sodico). Durante l'utilizzo degli arteriodilatatori è raccomandato il monitoraggio elettrocardiografico e quello pressorio (COR: IIa; LOE: debole).
- Somministrazione del sildenafil (1-2 mg/kg PO q8h) in caso di ipertensione polmonare sintomatica (es., sincope, debolezza, dispnea) (COR: I; LOE: moderata).^{117,118}

*NdA: nei cani con ipertensione polmonare secondaria a malattia del cuore sinistro, la somministrazione di sildenafil potrebbe favorire/causare edema polmonare per eccessivo sovraccarico volumetrico nel circolo polmonare. Per questa ragione, le linee guida ACVIM inerenti alla diagnosi e terapia dell'ipertensione polmonare, pubblicate nel 2020 (dunque, dopo quelle relative alla MMVD), consigliano estrema prudenza nell'uso di questa molecola in cani con edema polmonare in atto.¹¹⁹ Il sildenafil andrebbe dunque impiegato con cautela e solo in casi selezionati, tenendo conto delle possibili complicazioni e raccomandando ai proprietari dei cani trattati in tal modo di monitorare con attenzione la FR, soprattutto durante i primi giorni dopo la prescrizione di questa molecola. Laddove si decida di somministrarlo nonostante lo stadio avanzato della MMVD, gli autori delle linee guida ACVIM riguardanti l'ipertensione polmonare propongono dosaggi più bassi rispetto a quelli riportati nelle linee guida ACVIM riguardanti la MMVD (0.5 mg/kg PO q8h).¹¹⁹

- Può essere impiegata una dose aggiuntiva di pimobendan (q8h) ("off-label") (COR: IIa; LOE: EO).

Raccomandazioni per il trattamento cronico (a casa)

- Mettere in atto strategie finalizzate a migliorare l'efficacia della terapia diuretica, somministrando la furosemide PO q8h o per via sottocutanea (COR: IIa; LOE: EO), oppure sostituendola con la torasemide (aumentando il dosaggio di quest'ultima secondo ne-

cessità, raggiungendo anche dosi di 0.6 mg/kg) (COR: I; LOE: moderata).¹²⁰

**NdA: laddove necessario, in questo stadio, si può contemplare di incrementare la dose giornaliera di torasemide anche oltre il summenzionato limite, come mostrato in una rassegna di cani affetti da MMVD in stadio avanzato pubblicata nel 2021,¹²¹ mantenendo al contempo un rigoroso controllo della funzionalità renale del paziente.*

- Somministrazione di spironolattone (se non già fatto prima) (COR: I; LOE: moderato).⁹¹
- Somministrazione di idroclorotiazide, prestando attenzione alla funzionalità renale dato il possibile rischio di danno renale acuto/squilibri elettrolitici (COR: IIB; LOE: EO).

**NdA: nel 2021 è stato pubblicato uno studio retrospettivo inerente all'impegno dell'idroclorotiazide in 14 cani affetti da MMVD in stadio avanzato, il quale mostra come il potenziamento della terapia standard mediante l'aggiunta di questa molecola (somministrata dagli autori alla dose di 0.2-0.84 mg/kg/die) possa risultare vantaggioso da un punto di vista cardiologico, sebbene si possa assistere ad un parallelo incremento dei parametri di funzionalità renale e ad un calo della potassiemia.¹²¹*

- Somministrazione di una terza dose giornaliera di pimobendan (q8h) ("off-label") (COR: IIa; LOE: EO).
- Somministrazione cronica di arteriodilatatori (idra-

lazina, amlodipina).

- Somministrazione di sildenafil (1-2 mg/kg q8h) per la gestione dell'ipertensione polmonare moderata-grave sintomatica (es., ascite) (COR: IIa; LOE: debole).¹²²

CONCLUSIONI

Dato il crescente numero di pubblicazioni prodotte annualmente in merito alla MMVD canina, le conoscenze relative a questa patologia risultano in continua evoluzione. Pertanto, risulta essenziale un costante aggiornamento scientifico ai fini di un'adeguata interpretazione delle raccomandazioni proposte negli anni precedenti. L'obiettivo di questa revisione è stato quello di fornire ai lettori una rassegna delle più recenti novità riguardanti la diagnosi e la terapia della MMVD canina, contestualizzandole alla luce dell'ultima versione delle linee guida ACVIM. Per tale finalità, sono stati condivisi oltre 50 dati bibliografici successivi alla pubblicazione del suddetto documento, di cui i più recenti risalenti all'anno in corso. L'auspicio è che la nostra trattazione possa fungere al contempo sia da spunto di aggiornamento scientifico che da valido ausilio in ambito clinico per i lettori, ai fini di una gestione medica della MMVD canina improntata sull'evidenza più recente.

PUNTI CHIAVE

- La malattia valvolare mitralica cronica secondaria a degenerazione mixomatosa rappresenta la cardiopatia più diffusa e studiata nel cane. L'interesse scientifico nei confronti di questa patologia ha portato, nel tempo, alla pubblicazione di centinaia di articoli scientifici, tra cui opere di revisione e linee guida internazionali.
- Dopo la pubblicazione dell'ultima edizione delle linee guida, risalente al 2019, sono stati pubblicati numerosi ulteriori studi in materia. Alcuni di essi hanno riportato dati in linea con le indicazioni precedenti, mentre altri hanno introdotto evidenze innovative.
- Ai fini di una gestione dei cani affetti da degenerazione mixomatosa valvolare basata sull'evidenza più recente occorre, dunque, un costante aggiornamento scientifico. Ciò può garantire ai nostri pazienti prospettive un tempo insperate.

Diagnostic and treatment strategies for canine myxomatous mitral valve disease: what are the latest insights?

Summary

Myxomatous mitral valve disease (MMVD) is the most common and well-studied heart disease in dogs. The increasing scientific interest in this condition has led, over time, to the publication of hundreds of articles, including reviews and guidelines aimed at assisting veterinarians with evidence-based diagnostic and therapeutic decisions. Even after the last edition of the guidelines, published by the American College of Veterinary Internal Medicine in 2019, numerous additional studies on canine MMVD have emerged. Interpreting this rapidly evolving and vast amount of scientific data can be challenging, especially since some results from recent studies offer innovative perspectives compared to earlier literature. The purpose of this review is to summarize the latest research on diagnosing and treating canine MMVD, and to place these findings in the context of the most recent guidelines from the American College of Veterinary Internal Medicine. We hope for the information shared with readers to provide a valuable scientific update and a practical aid in daily clinical practice, fostering an approach to the diagnostic and therapeutic management of canine MMVD that is based on the most current scientific evidence.

BIBLIOGRAFIA

1. Borgarelli M, Buchanan JW. Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology* 14:93-101, 2012.
2. Atkins C, Bonagura J, Ettinger S *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23:1142-1150, 2009.A
3. Keene BW, Atkins CE, Bonagura JD *et al.* ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 33:1127-1140, 2019.
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B *et al.* 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America. *Journal of the American College of Cardiology* 70:776-803, 2017.
5. Boller M, Fletcher DJ. RECOVER evidence and knowledge gap analysis on veterinary CPR. Part 1: evidence analysis and consensus process: collaborative path toward small animal CPR guidelines. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 22(Suppl.1):S4-S12, 2012.
6. Crippa L, Ferro E, Melloni E *et al.* Echocardiographic parameters and indices in the normal beagle dog. *Laboratory Animals* 26:190-195, 1992.
7. Morrison SA, Moise NS, Scarlett J *et al.* Effect of breed and body weight on echocardiographic values in four breeds of dogs of differing somatotype. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 6:220-224, 1992.
8. O'Leary CA, Mackay BM, Taplin RH *et al.* Echocardiographic parameters in 14 healthy English bull terriers. *Australian Veterinary Journal* 81:535-542, 2003.
9. Bavegems V, Duchateau L, Sys SU *et al.* Echocardiographic reference values in whippets. *Veterinary Radiology and Ultrasound* 48:230-238, 2007.
10. Trafny DJ, Freeman LM, Bulmer BJ *et al.* Auscultatory, echocardiographic, biochemical, nutritional, and environmental characteristics of mitral valve disease in Norfolk terriers. *Journal of Veterinary Cardiology* 14:261-267, 2012.
11. Jacobson JH, Boon JA, Bright JM. An echocardiographic study of healthy border collies with normal reference ranges for the breed. *Journal of Veterinary Cardiology* 15:123-130, 2013.
12. Misbach C, Lefebvre HP, Concordet D *et al.* Echocardiography and conventional Doppler examination in clinically healthy adult cavalier king Charles spaniels: effect of body weight, age, and gender, and establishment of reference intervals. *Journal of Veterinary Cardiology* 16:91-100, 2014.
13. Clinical Laboratory Standards Institute. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline. CLSI document EP28-A3c. 3rd ed. Wayne, PA; 2008. <https://clsi.org/standards/products/method-evaluation/documents/ep28/>.
14. Friedrichs KR, Harr KE, Freeman KP *et al.* American Society for Veterinary Clinical Pathology. ASVCP reference interval guidelines: determination of de novo reference intervals in veterinary species and other related topics. *Veterinary Clinical Pathology* 41: 441-453, 2012.
15. Rishniw M, Caivano D, Dickson D *et al.* Two-dimensional echocardiographic left-atrial-to-aortic ratio in healthy adult dogs: a reexamination of reference intervals. *Journal of Veterinary Cardiology* 26:29-38, 2019.
16. Visser LC, Ciccozzi MM, Sintov DJ *et al.* Echocardiographic quantitation of left heart size and function in 122 healthy dogs: A prospective study proposing reference intervals and assessing repeatability. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 33:1909-1920, 2019.
17. Strohm LE, Visser LC, Chapel EH *et al.* Two-dimensional, long-axis echocardiographic ratios for assessment of left atrial and ventricular size in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology* 20:330-342, 2018.
18. Marchesotti F, Vezzosi T, Tognetti R *et al.* Left atrial anteroposterior diameter in dogs: reference interval, allometric scaling, and agreement with the left atrial-to-aortic root ratio. *Journal of Veterinary Medical Science* 81:1655-1662, 2019.
19. Tidholm A, Häggström J. Prognostic value of selected one-, two- and three-dimensional and Doppler echocardiographic methods to assess severity in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology* 39:89-101, 2022.
20. Rishniw M. Proposed limits for ordinal echocardiographic estimates of left atrial enlargement in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology* 47:19-29, 2023.
21. Höllmer M, Willesen JL, Tolver A *et al.* Left atrial volume and phasic function in clinically healthy dogs of 12 different breeds. *Veterinary Journal* 197:639-645, 2013.
22. Chetboul V, Poissonnier C, Foulex P *et al.* Volumetric quantification identifies some left atrial dilations undetected by left atrium:aorta ratio measurements: a prospective echocardiographic study in 155 Cavalier King Charles Spaniels with and without degenerative mitral valve disease. *PLoS One* 19:e0300827, 2024.
23. Treibert J, Friederich J, Fischer S *et al.* Reference intervals for various measurements of canine left atrial size and function obtained using two-dimensional and three-dimensional echocardiography. *Journal of Veterinary Cardiology* 52:43-60, 2024.
24. Rishniw M. Interobserver variability in two-dimensional echocardiographic left atrial measurements is complex. 25th Congress of the European College of Veterinary Internal Medicine - Companion Animals, Lisbon, 2015.
25. Safian AM, Mencioti G, Lahmers SM *et al.* Performance of different echocardiographic measurements of left atrial size in dogs by observers with different levels of experience. *Animals (Basel)* 12:625, 2022.
26. Malcolm EL, Visser LC, Phillips KL *et al.* Diagnostic value of vertebral left atrial size as determined from thoracic radiographs for assessment of left atrial size in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of American Veterinary Medical Association* 253:1038-1045, 2018.
27. Gugioo MB, Hoque M, Saxena AC *et al.* Vertebral scale system to measure heart size in dogs in thoracic radiographs. *Advances in Animal and Veterinary Sciences* 1:1-4, 2013.
28. Poli A, Spattini G. Le variazioni anatomiche della radiologia toracica nelle razze canine: riconosciamole ed evitiamo di farci trarre in inganno. *Veterinaria* 31:251-263, 2017.
29. Vezzosi T, Puccinelli C, Tognetti R *et al.* Radiographic vertebral left atrial size: A reference interval study in healthy adult dogs. *Veterinary Radiology and Ultrasound* 61:507-511, 2020.
30. Puccinelli C, Citi S, Vezzosi T *et al.* A radiographic study of breed-specific vertebral heart score and vertebral left atrial size in Chihuahuas. *Veterinary Radiology and Ultrasound* 62:20-26, 2021.
31. Bagardi M, Locatelli C, Manfredi M *et al.* Breed-specific vertebral heart score, vertebral left atrial size, and radiographic left atrial dimension in Cavalier King Charles Spaniels: Reference interval study. *Veterinary Radiology and Ultrasound* 63:156-163, 2022.
32. Baisan RA, Vulpe V. Vertebral heart size and vertebral left atrial size reference ranges in healthy Maltese dogs. *Veterinary Radiology and Ultrasound* 63:18-22, 2022.
33. Poad MH, Manzi TJ, Oyama MA *et al.* Utility of radiographic measurements to predict echocardiographic left heart enlargement in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 34:1728-1733, 2020.
34. Mikawa S, Nagakawa M, Ogi H *et al.* Use of vertebral left atrial size for staging of dogs with myxomatous valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology* 30:92-99, 2020.
35. Duler L, Visser LC, Jackson KN *et al.* Evaluation of radiographic predictors of left heart enlargement in dogs with known or suspected cardiovascular disease. *Veterinary Radiology and Ultrasound* 62:271-281, 2021.
36. Lam C, Gavaghan BJ, Meyers FE. Radiographic quantification of left atrial size in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 35:747-754, 2021.
37. Lee D, Yun T, Koo Y *et al.* Change of vertebral left atrial size in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease prior to the onset of congestive heart failure. *Journal of Veterinary Cardiology* 42:23-33, 2022.
38. Ross ES, Visser LC, Sbardellati N *et al.* Utility of vertebral left atrial

- size and vertebral heart size to aid detection of congestive heart failure in dogs with respiratory signs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 37:2021-2029, 2023.
39. Marbella Fernández D, Montoya-Alonso JA. Radiographic left atrial size measurement of dogs in different mitral valve disease stages with four different methods. *Animals (Basel)* 13:3835, 2023.
 40. Li Q, Heaney A, Langenfeld-McCoy N, Boler BV *et al.* Dietary intervention reduces left atrial enlargement in dogs with early preclinical myxomatous mitral valve disease: a blinded randomized controlled study in 36 dogs. *BMC Veterinary Research* 15:425, 2019.
 41. Oyama MA, Scansen BA, Boswood A *et al.* Effect of a specially formulated diet on progression of heart enlargement in dogs with subclinical degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 37:1323-1330, 2023.
 42. Boswood A, Häggström J, Gordon SG *et al.* Effect of pimobendan in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease and cardiomegaly: the EPIC study—a randomized clinical trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30:1765-1779, 2016.
 43. Rishniw M, Brown D. The ACVIM consensus statement definition of left ventricular enlargement in myxomatous mitral valve disease does not always represent left ventricular enlargement. *Journal of Veterinary Cardiology* 42:92-102, 2022.
 44. Franchini A, Borgarelli M, Abbott JA *et al.* The Longitudinal Outcome Of Canine (K9) myxomatous mitral valve disease (LOOK-Mitral registry): Baseline characteristics. *Journal of Veterinary Cardiology* 36:32-47, 2021.
 45. Kvart C, Häggström J, Pedersen HD *et al.* Efficacy of enalapril for prevention of congestive heart failure in dogs with myxomatous valve disease and asymptomatic mitral regurgitation. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 16:80-88, 2002.
 46. Atkins CE, Keene BW, Brown WA *et al.* Results of the veterinary enalapril trial to prove reduction in onset of heart failure in dogs chronically treated with enalapril alone for compensated, naturally occurring mitral valve insufficiency. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 231:1061-1069, 2007.
 47. Pouchelon JL, Jamet N, Gouni V *et al.* Effect of benazepril on survival and cardiac events in dogs with asymptomatic mitral valve disease: a retrospective study of 141 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22:905-914, 2008.
 48. Borgarelli M, Ferasin L, Lamb K *et al.* DELAY of Appearance of sYmptoms of Canine Degenerative Mitral Valve Disease Treated with Spironolactone and Benazepril: the DELAY Study. *Journal of Veterinary Cardiology* 27:34-53, 2020.
 49. Bode EF, Mederska E, Hodgkiss-Geere H *et al.* Analysis of canine cardiovascular therapeutic agent prescriptions using electronic health records in primary care veterinary practices in the United Kingdom. *Journal of Veterinary Cardiology* 39:35-45, 2022.
 50. Franchini A, Borgarelli M, Abbott JA *et al.* The longitudinal outcome of canine (K9) myxomatous mitral valve disease (LOOK-Mitral) registry: Baseline treatment characteristics. *Journal of Veterinary Cardiology* 41:99-120, 2022.
 51. van Staveren MDB, Muis E, Szatmári V. Self-reported utilization of international (ACVIM consensus) guidelines and the latest clinical trial results on the treatment of dogs with various stages of myxomatous mitral valve degeneration: a survey among veterinary practitioners. *Animals (Basel)* 14:772, 2024.
 52. Hezzell MJ, Boswood A, López-Alvarez J *et al.* Treatment of dogs with compensated myxomatous mitral valve disease with spironolactone—a pilot study. *Journal of Veterinary Cardiology* 19:325-338, 2017.
 53. Freeman LM, Rush JE, Markwell PJ. Effects of dietary modification in dogs with early chronic valvular disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20:1116-1126, 2006.
 54. Uechi M, Mizukoshi T, Mizuno T *et al.* Mitral valve repair under cardiopulmonary bypass in small-breed dogs: 48 cases (2006-2009). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 240:1194-1201, 2012.
 55. Uechi M. Mitral valve repair in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology* 14:185-192, 2012.
 56. Mizuno T, Mizukoshi T, Uechi M. Long-term outcome in dogs undergoing mitral valve repair with suture annuloplasty and chordae tendinae replacement. *Journal of Small Animal Practice* 54:104-107, 2013.
 57. Liu B, Leach SB, Pan W *et al.* Preliminary outcome of a novel edge-to-edge closure device to manage mitral regurgitation in dogs. *Frontiers in Veterinary Science* 7:597879, 2020.
 58. Boswood A, Gordon SG, Häggström J *et al.* Temporal changes in clinical and radiographic variables in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease: The EPIC study. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 34:1108-1118, 2020.
 59. Ferasin L, Linney C. Coughing in dogs: what is the evidence for and against a cardiac cough? *Journal of Small Animal Practice* 60:139-145, 2019.
 60. Martinelli E, Locatelli C, Bassis S *et al.* Preliminary investigation of cardiovascular-renal disorders in dogs with chronic mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30:1612-1618, 2016.
 61. Oyama MA, Fox PR, Rush JE *et al.* 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* 232:1496-1503, 2008.
 62. Oyama MA, Rush JE, Rozanski EA *et al.* Assessment of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for differentiation of congestive heart failure from primary respiratory tract disease as the cause of respiratory signs in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 235:1319-1325, 2009.
 63. Adin DB, Taylor AW, Hill RC *et al.* Intermittent bolus injection versus continuous infusion of furosemide in normal adult greyhound dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17:632-636, 2003.
 64. Adin D, Atkins C, Papich MG. Pharmacodynamic assessment of diuretic efficacy and braking in a furosemide continuous infusion model. *Journal of Veterinary Cardiology* 20:92-101, 2018.
 65. Hori Y, Ohshima N, Kanai K *et al.* Differences in the duration of diuretic effects and impact on the renin-angiotensin-aldosterone system of furosemide in healthy dogs. *Journal of Veterinary Medical Science* 72:13-18, 2010.
 66. Ohad DG, Segev Y, Kelmer E *et al.* Constant rate infusion vs. intermittent bolus administration of IV furosemide in 100 pets with acute left-sided congestive heart failure: A retrospective study. *Veterinary Journal* 238:70-75, 2018.
 67. Suzuki S, Fukushima R, Ishikawa T *et al.* The effect of pimobendan on left atrial pressure in dogs with mitral valve regurgitation. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25:1328-1333, 2011.
 68. Hori Y, Taira H, Nakajima Y *et al.* Inotropic effects of a single intravenous recommended dose of pimobendan in healthy dogs. *Journal of Veterinary Medical Science* 81:22-25, 2019.
 69. Morita T, Nakamura K, Osuga T *et al.* Acute effects of intravenous pimobendan administration in dog models of chronic precapillary pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Cardiology* 32:16-27, 2020.
 70. Miki S, Nakamura K, Morita T *et al.* Effects of intravenous administration of pimobendan on hemodynamic indices and indices of left atrial longitudinal strain derived from speckle-tracking echocardiography in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research* 82:795-801, 2021.
 71. Pichayapaiboon P, Tantisuwat L, Boonpala P *et al.* Pharmacodynamics and pharmacokinetics of injectable pimobendan and its metabolite, o-desmethyl-pimobendan, in healthy dogs. *Frontiers in Veterinary Science* 8:656902, 2021.
 72. Enokizono M, Mandour AS, Komeda S *et al.* Hemodynamic effect of pimobendan following intramuscular and intravenous administration in healthy dogs: A pilot study. *Frontiers in Veterinary Science* 9:969304, 2022.
 73. Itami T, Hanazono K, Makita K *et al.* Cardiovascular effects of intravenous pimobendan in dogs with acute respiratory acidosis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio)* 32:341-349, 2022.
 74. Yuchi Y, Suzuki R, Satomi S *et al.* cardiovascular effect of epoprostenol and intravenous cardiac drugs for acute heart failure on canine pulmonary hypertension. *Veterinary Science* 10:302, 2023.
 75. Sánchez I, Redondo JJ, Donati PA *et al.* Haemodynamic effects of pimobendan during general anaesthesia in healthy senior dogs: a pro-

- spective, randomised, triple-blinded, placebo-controlled clinical study. *Animals (Basel)* 13:2110, 2023.
76. Jeong Y, Kim B, Kim SS *et al.* Changes in echocardiographic indices and left ventricular strain values by two-dimensional speckle-tracking echocardiography following pre-anesthetic oral pimobendan administration compared with intravenous pimobendan in dogs. *Frontiers in Veterinary Science* 11:1394896, 2024.
 77. Ceccherini G, Lippi I, Citi S. Continuous positive airway pressure (CPAP) provision with a pediatric helmet for treatment of hypoxemic acute respiratory failure in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio)*. 30:41-49, 2020.
 78. Prete GD, Carotenuto AM, Ciampi V *et al.* Continuous positive airway pressure ventilation in dogs with acute cardiogenic pulmonary edema is associated with improved clinical parameters and reduced diuretic and oxygen requirements. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 261:1-8, 2023.
 79. The IMPROVE Study Group. Acute and short-term hemodynamic, echocardiography, and clinical effects of enalapril maleate in dogs with naturally acquired heart failure: results of the invasive multicenter PROspective veterinary evaluation of Enalapril study: the IMPROVE study group. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 9:234-242, 1995.
 80. IRIS Canine GN Study Group Standard Therapy Subgroup. Consensus recommendations for standard therapy of glomerular disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27 Suppl 1:S27-43, 2013.
 81. Sabbah HN, Levine TB, Gheorghiadu M *et al.* Hemodynamic response of a canine model of chronic heart failure to intravenous dobutamine, nitroprusside, enalaprilat, and digoxin. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 7:349-356, 1993.
 82. Park SY, Oh WS, Lee S. Amlodipine decreases mitral regurgitation volume in dogs over 7 days: A study of 24 dogs with myxomatous mitral valve degeneration. *Veterinary Record Open* 9:e33, 2022.
 83. Parameswaran N, Hamlin RL, Nakayama T *et al.* Increased splenic capacity in response to transdermal application of nitroglycerine in the dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 13:44-46, 1999.
 84. Nakayama T, Nishijima Y, Miyamoto M *et al.* Effects of 4 classes of cardiovascular drugs on ventricular function in dogs with mitral regurgitation. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21:445-450, 2007.
 85. Achiel R, Carver A, Sanders RA. treatment of congestive heart failure with intravenous nitroglycerin in three dogs with degenerative valvular disease. *Journal of the American Animal Hospital Association* 56:37-41, 2020.
 86. Climent-Pastor A, Dominguez LL, De Blas I *et al.* Use of intravenous nitroglycerin in the treatment of acute left-sided congestive heart failure in dogs and cats. 33rd Congress of the European College of Veterinary Internal Medicine - Companion Animals, Barcelona, 2023.
 87. Chetboul V, Pouchelon JL, Menard J *et al.* Short-term efficacy and safety of torasemide and furosemide in 366 dogs with degenerative mitral valve disease: the TEST study. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 31:1629-1642, 2017.
 88. Besche B, Blondel T, Guillot E *et al.* Efficacy of oral torasemide in dogs with degenerative mitral valve disease and new onset congestive heart failure: The CARPODIEM study. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 34:1746-1758, 2020.
 89. Lombard CW, Jons O, Bussadori CM. Clinical efficacy of pimobendan versus benazepril for the treatment of acquired atrioventricular valvular disease in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 42:249-261, 2006.
 90. Häggström J, Boswood A, O'Grady M *et al.* Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: the QUEST study. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22:1124-1135, 2008.
 91. Bernay F, Bland JM, Häggström J *et al.* Efficacy of spironolactone on survival in dogs with naturally occurring mitral regurgitation caused by myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24:331-341, 2010.
 92. Ames MK, Atkins CE, Eriksson A *et al.* Aldosterone breakthrough in dogs with naturally occurring myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology* 19:218-227, 2017.
 93. Wess G, Kresken JG, Wendt R *et al.* Efficacy of adding ramipril (Valsartan) to the combination of furosemide (Lasix) and pimobendan (VET-MEDIN) in dogs with mitral valve degeneration: The VALVE trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 34:2232-2241, 2020.
 94. Ward JL, Chou YY, Yuan L *et al.* Retrospective evaluation of a dose-dependent effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on long-term outcome in dogs with cardiac disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 35:2102-2111, 2021.
 95. Coffman M, Guillot E, Blondel T *et al.* Clinical efficacy of a benazepril and spironolactone combination in dogs with congestive heart failure due to myxomatous mitral valve disease: The BENAZEPRIL SPIRONOLACTONE STUDY (BESST). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 35:1673-1687, 2021.
 96. Gelzer ARM, Kraus MS, Rishniw M *et al.* Combination therapy with digoxin and diltiazem controls ventricular rate in chronic atrial fibrillation in dogs better than digoxin or diltiazem monotherapy: a randomized crossover study in 18 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23:499-508, 2009.
 97. Gelzer AR, Kraus MS, Rishniw M. Evaluation of in-hospital electrocardiography versus 24-hour Holter for rate control in dogs with atrial fibrillation. *Journal of Small Animal Practice* 56:456-462, 2015.
 98. Pedro B, Dukes-McEwan J, Oyama MA *et al.* Retrospective evaluation of the effect of heart rate on survival in dogs with atrial fibrillation. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 32:86-92, 2017.
 99. Pedro B, Mavropoulou A, Oyama MA *et al.* Optimal rate control in dogs with atrial fibrillation-ORCA study-Multicenter prospective observational study: prognostic impact and predictors of rate control. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 37:887-899, 2023.
 100. Freeman LM, Rush JE, Kehayias JJ *et al.* Nutritional alterations and the effect of fish oil supplementation in dogs with heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 12:440-448, 1998.
 101. Rush JE, Freeman LM, Brown DJ *et al.* Clinical, echocardiographic, and neurohormonal effects of a sodium restricted diet in dogs with heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 14:513-520, 2000.
 102. Freeman LM, Rush JE, Cahalane AK *et al.* Dietary patterns of dogs with cardiac disease. *Journal of Nutrition* 132:1632s-1633s, 2002.
 103. Freeman LM. The pathophysiology of cardiac cachexia. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 3:276-281, 2009.
 104. Freeman LM. Cachexia and sarcopenia: emerging syndromes of importance in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26:3-17, 2012.
 105. Li Q, Freeman LM, Rush JE *et al.* Expression profiling of circulating microRNAs in canine myxomatous mitral valve disease. *International Journal of Molecular Sciences* 16:14098-14108, 2015.
 106. Schober KE, Hart TM, Stern JA *et al.* Detection of congestive heart failure in dogs by Doppler echocardiography. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24:1358-1368, 2010.
 107. Porciello F, Rishniw M, Ljungvall I *et al.* Sleeping and resting respiratory rates in dogs and cats with medically controlled left-sided congestive heart failure. *Veterinary Journal* 207:164-168, 2016.
 108. Allen JW, Phipps KL, Llamas AA *et al.* Left atrial decompression as a palliative minimally invasive treatment for congestive heart failure caused by myxomatous mitral valve disease in dogs: 17 cases (2018-2019). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 258:638-647, 2021.
 109. Allen J, Phipps K, Barrett K. Transseptal puncture in the dog utilizing three-dimensional transesophageal echocardiographic guidance. *Journal of Veterinary Cardiology* 51:64-71, 2023.
 110. Allen J, Côté É. Effects of acute atrial fibrillation and cardioversion on left and right atrial pressures in a dog. *Canadian Veterinary Journal* 65:115-118, 2024.
 111. Oyama MA, Adin D. Toward quantification of loop diuretic responsiveness for congestive heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 37:12-21, 2023.
 112. Convey V, Huh T, Achilles EJ *et al.* Urine sodium concentration after intravenous furosemide in dogs with acute congestive heart failure and correlation with treatment efficacy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 38:71-80, 2023.
 113. Adin D, Kurtz K, Atkins C *et al.* Role of electrolyte concentrations and renin-angiotensin-aldosterone activation in the staging of canine heart disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 34:53-64, 2020.

114. Roche-Catholy M, Van Cappellen I, Locquet L *et al.* Clinical relevance of serum electrolytes in dogs and cats with acute heart failure: A retrospective study. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 35:1652-1662, 2021.
115. Peddle GD, Singletary GE, Reynolds CA *et al.* Effect of torsemide and furosemide on clinical, laboratory, radiographic and quality of life variables in dogs with heart failure secondary to mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology* 14:253-259, 2012.
116. Edwards TH, Coleman AE, Brainard BM *et al.* Outcome of positive pressure ventilation in dogs and cats with congestive heart failure: 16 cases (1992-2012). *Journal of Veterinary Emergency Critical Care* 24:586-593, 2014.
117. Kellihan HB, Stepien RL. Pulmonary hypertension in canine degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology* 14:149-164, 2012.
118. Kellihan HB, Waller KR, Pinkos A *et al.* Acute resolution of pulmonary alveolar infiltrates in 10 dogs with pulmonary hypertension treated with sildenafil citrate: 2005-2014. *Journal of Veterinary Cardiology* 17:182-191, 2015.
119. Reinero C, Visser LC, Kellihan HB *et al.* ACVIM consensus statement guidelines for the diagnosis, classification, treatment, and monitoring of pulmonary hypertension in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 34:549-573, 2020.
120. Oyama MA, Peddle GD, Reynolds CA *et al.* Use of the loop diuretic torsemide in three dogs with advanced heart failure. *Journal of Veterinary Cardiology* 13:287-292, 2011.
121. Iwanaga K, Araki R, Isaka M. A retrospective study of 14 dogs with advanced heart failure treated with loop diuretics and hydrochlorothiazide. *Open Veterinary Journal* 11:342-345, 2021.
122. Kellum HB, Stepien RL. Sildenafil citrate therapy in 22 dogs with pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21:1258-1264, 2007.