



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI SASSARI
DIPARTIMENTO DI MEDICINA VETERINARIA

Corso di Dottorato di Ricerca in Scienze Veterinarie Indirizzo:

Riproduzione, Patologia, Allevamento e Benessere animale

XXXVII CICLO

**Utilizzo dell'indice ecocardiografico ePLAR per la
classificazione emodinamica dell'ipertensione polmonare nel
cane**

Relatrice
Prof.ssa Maria Luisa Pinna Parpaglia

Tesi della
Dott.ssa Francesca Corda

Coordinatore
Prof. Alberto Alberti

Correlatore
Prof. Andrea Corda

Anno Accademico 2023/2024

*A mia mamma, per il suo amore
e il suo sostegno costante, che mi
hanno accompagnato in ogni passo
di questo percorso.*

Sommario

ABSTRACT	4
1 INTRODUZIONE	5
1.1 L'IPERTENSIONE POLMONARE	5
1.2 CLASSIFICAZIONE DELL'IPERTENSIONE POLMONARE.....	8
1.2.1 <i>Classificazione eziologica</i>	8
1.2.2 <i>Classificazione emodinamica</i>	10
1.3 IPERTENSIONE POLMONARE E CUORE DESTRO.....	15
1.4 ASPETTI CLINICI DELL'IPERTENSIONE POLMONARE NEL CANE	20
1.4.1 <i>Segnalamento, sintomi e segni clinici</i>	20
1.4.2 <i>Diagnosi</i>	21
1.4.3 <i>Terapia dell'ipertensione polmonare</i>	40
1.5 OBIETTIVO DELLO STUDIO.....	43
2 MATERIALI E METODI	44
2.1 ANIMALI	44
2.2 ECOCARDIOGRAFIA	48
2.3 ANALISI STATISTICA.....	50
3 RISULTATI	51
4 DISCUSSIONE	58
5 CONCLUSIONI	65
6 BIBLIOGRAFIA	66
7 IMMAGINI	105
8 GRAFICI	112

Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is characterized by abnormally high pulmonary arterial pressure (PAP). Hemodynamically, PH is classified into 2 main groups, precapillary (PrePH) resulting from abnormalities on the arterial side of the pulmonary vascular system and postcapillary (PostPH), secondary to pulmonary venous congestion. Postcapillary PH can be further classified into isolated PH (IsoPH) and combined pre- and postcapillary PH (CombPH). Isolated PH is characterized by increased PAP with normal pulmonary vascular resistance (PVR). In contrast, CombPH is characterized by structural changes in the pulmonary vasculature caused by chronic and progressive congestion of the pulmonary capillaries and veins, which increase PVR.

Hemodynamic classification of PH has important clinical implications. However, only a few echocardiographic variables have been used to hemodynamically classify PH in dogs.

The aim of this study was to evaluate if the Echocardiographic Pulmonary to Left Atrial Ratio index (ePLAR) could differentiate PrePH from PostPH and IsoPH from CombPH in dogs.

Forty-six dogs with intermediate to high probability of PH were classified in PrePH (n=24) and PostPH group (n=22). Dogs of the PostPH group were further classified in IsoPH (n=8) and CombPH subgroups (n=14).

Age, sex, body weight, heart rate and echocardiographic parameters, including ePLAR values, were compared between groups using the t-, Mann-Whitney, Pearson's Chi, or Fisher's exact test. The receiver operating characteristic curve and Youden index were used to identify the optimal ePLAR cutoff value to differentiate among the groups, intraclass correlation coefficients (ICC) were used to determine the reliability of measurements. The mean (SD) ePLAR of the PrePH was higher than that of the PostPH group [0.36 (0.13) vs 0.26 (0.09), respectively; $P = 0.005$]. The median (interquartile range) ePLAR of the CombPH was higher than that of the IsoPH subgroup [0.29 (0.24-0.38), vs 0.20 (0.16-0.23), respectively; $P = .001$]. The best cutoff value of ePLAR for identifying IsoPH was <0.245 [AUC at cutoff point = 0.86; sensitivity (95% confidence interval [CI]) = 0.71 (0.47-0.95); specificity (95% CI) = 1 (0.76-1)]. The ICC analysis indicated a high degree of reliability.

The results showed that ePLAR is a simple and valid echocardiographic parameter that can be used to hemodynamically classify PH in dogs with an intermediate to high probability of PH. The assessment of ePLAR can assist clinicians in selecting the most appropriate treatment for dogs with PH.

1 INTRODUZIONE

1.1 L'ipertensione polmonare

L'ipertensione polmonare (PH) è una condizione patologica caratterizzata da un anormale e persistente aumento della pressione all'interno del circolo polmonare.

In condizioni fisiologiche, il sangue proveniente dal ventricolo destro viene eiettato durante la sistole nel tronco polmonare e nelle arterie polmonari destra e sinistra. All'interno del parenchima polmonare, i due rami dell'arteria polmonare si dividono in arteriole sempre più piccole fino a formare una fitta rete di capillari che circondano gli alveoli e attraverso l'interfaccia alveolo-capillare avviene lo scambio di gas. Il sangue ossigenato viene quindi raccolto dalle venule polmonari, che confluiscono nelle vene polmonari e poi nell'atrio sinistro. La circolazione polmonare, a differenza di quella sistemica, è caratterizzata da bassa pressione, bassa resistenza ed elevata capacità. In condizioni normali, la pressione arteriosa polmonare sistolica è pari a circa 20-25 mmHg, la pressione arteriosa diastolica a 5-10 mmHg e la pressione media a 12-15 mmHg (L. Johnson, 1999b).

In medicina umana, quando la pressione arteriosa polmonare media (mPAP), valutata mediante cateterismo del cuore destro (RHC), è maggiore di 25 mmHg si parla di ipertensione polmonare (Galiè et al., 2016). Studi recenti, tuttavia, hanno ridotto questo valore a 20 mmHg perché si è evidenziato un aumento della mortalità anche per mPAP tra 21 e 24 mmHg (Kolte et al., 2018; Maron et al., 2016; Yaghi et al., 2020).

In medicina veterinaria, il RHC è una metodica scarsamente utilizzata e la probabilità di avere PH si basa sui rilievi dell'esame ecocardiografico (Kellihan & Stepien, 2012; C. Reinero et al., 2020).

L'aumento della PAP può essere determinato da uno o più dei seguenti meccanismi fisiopatologici (C. Reinero et al., 2020):

- Incremento della resistenza vascolare nel distretto arterioso polmonare;
- Incremento della pressione nel distretto venoso e capillare polmonare;
- Incremento del flusso ematico polmonare.

La resistenza vascolare polmonare (PVR) è determinata dalla struttura vascolare, dalle caratteristiche del circolo polmonare come raggio, lunghezza dei vasi e organizzazione del circolo (in serie o in parallelo), dalla viscosità ematica e dal rapporto fra letto vascolare e struttura parenchimale.

Nel cane, l'aumento della PVR può essere causato da numerose patologie respiratorie croniche, sistemiche e vascolari (Borgeat et al., 2015; Jaffey et al., 2019; L. R. Johnson & Stern, 2020;

Schober & Baade, 2006; Venco et al., 2014). Queste possono determinare aumento della PVR attraverso diversi meccanismi, tra cui disfunzione endoteliale polmonare, rimodellamento vascolare polmonare, ostruzione del lume dei vasi e distruzione del parenchima polmonare (C. Reinero et al., 2020). In condizioni di ipossia, a differenza di quanto avviene nella circolazione sistemica, i vasi polmonari vanno incontro a vasocostrizione. Quest'ultima ha lo scopo di convogliare il sangue dalle aree ipossiche verso le aree ventilate del polmone e ottimizzare il rapporto ventilazione-perfusione (Kellihan & Stepien, 2010). Tale meccanismo compensatorio inizialmente ha effetti benefici, ma a lungo termine l'ipossiemia cronica e l'aumento del flusso ematico nei vasi in cui il sangue viene deviato possono provocare fenomeni di rimodellamento vascolare, aumento prolungato della PVR e peggioramento della PH (Bussadori, 2023).

L'aumento della pressione nei vasi polmonari induce fenomeni di ipertrofia e fibrosi parietale. Inizialmente si osserva un'ipertrofia della tonaca muscolare media dei vasi di maggiore calibro che poi si estende alla periferia fino ai rami intra-acinari più piccoli inducendo la cosiddetta 'muscolarizzazione' delle arteriole (Guazzi & Arena, 2010). Nelle fasi successive, si verifica un'intensa proliferazione delle cellule endoteliali e dei miofibroblasti che, nelle forme più severe, può portare all'occlusione dei vasi da parte di tessuto fibroso.

Le alterazioni a carico del letto polmonare sono dovute, oltre che allo stress meccanico in seguito all'aumento di pressione, all'attivazione di differenti sostanze neuro-ormonali attraverso tre vie principali: la via dell'endotelina (ET-1), la via dell'ossido nitrico (NO) e la via della prostaciclina (Stepien, 2009).

L'ET-1 è una sostanza peptidica prodotta dalle cellule endoteliali in seguito a stimolazione adrenergica, all'azione dell'angiotensina II, al danno endoteliale, all'azione del fattore di necrosi tumorale α (TNF- α), delle interleuchine e del fattore di crescita trasformante β (TGF- β). Essa determina vasocostrizione arteriosa e venosa, proliferazione delle cellule muscolari lisce e aumento della sintesi del collagene che, nel lungo periodo, può esitare in rimodellamento vascolare (Chester & Yacoub, 2014; Stepien, 2009).

L'ossido nitrico è sintetizzato a livello dell'endotelio vascolare polmonare da un gruppo di enzimi appartenenti alla famiglia dell'ossido nitrico sintetasi a partire dalla L-arginina e dall'ossigeno. L'ossido nitrico attiva l'enzima guanilato ciclasi con formazione di guanosinmonofosfato ciclico (cGMP) che inibisce il rilascio di calcio dal reticolo sarcoplasmatico con conseguente vasodilatazione (Kellihan & Stepien, 2012; Stepien, 2009).

Le prostacicline sono prodotte dalle cellule endoteliali polmonari e determinano vasodilatazione, inibizione dell'attivazione piastrinica e hanno un effetto antiproliferativo sull'arteria polmonare.

La vasocostrizione polmonare e il rimodellamento vascolare sono, quindi, il risultato di un'aumentata concentrazione di ET-1 (dovuto ad aumentata sintesi e ridotta *clearance*) e di una ridotta sintesi di NO e prostaciline. In medicina umana, nei pazienti con PH la concentrazione plasmatica della ET-1 è correlata alla gravità della patologia e ad una prognosi sfavorevole (Rubens et al., 2001).

In corso di PH, inoltre, si verifica un incremento della sintesi delle fosfodiesterasi 5 (PDE-5), proteine deputate al catabolismo della cGMP, che contribuisce ulteriormente alla comparsa di vasocostrizione e proliferazione cellulare.

In aggiunta alla vasocostrizione, la ridotta sintesi di prostaciline e la stasi ematica favoriscono l'aggregazione piastrinica e la formazione di trombi con aumento della PVR.

Il secondo meccanismo responsabile dello sviluppo di PH è l'aumento della pressione venosa polmonare dovuto, nella maggior parte dei casi, a patologie cardiache congenite o acquisite che causano disfunzione sistolica e/o diastolica del ventricolo sinistro. La causa più frequente di questo tipo di PH nel cane è la malattia degenerativa della valvola mitrale (MVD) che determina una trasmissione retrograda dell'elevata pressione atriale sinistra alle vene e ai capillari polmonari (Kellihan & Stepien, 2012). Tale condizione porta ad un aumento del lavoro del ventricolo destro che deve sviluppare una maggiore pressione al fine di garantire un adeguato gradiente pressorio transpolmonare (TPG) (C. Reiner et al., 2020). Nelle fasi iniziali della malattia, se le pressioni atriali si normalizzano, è possibile non riscontrare lesioni a carico del torrente arterioso e le alterazioni venose e capillari sono reversibili (Riccardi et al., 2023). Se invece le pressioni polmonari rimangono elevate per lungo tempo si verificano alterazioni irreversibili anche a carico dei vasi arteriosi e della parete alveolare con aumento delle PVR attraverso i processi precedentemente descritti (Borgarelli et al., 2015).

Il terzo meccanismo fisiopatologico che può portare allo sviluppo di PH è l'incremento del flusso ematico polmonare. Quest'ultimo è solitamente causato da *shunt* congeniti sinistra-destra secondari a patologie intra o extra-cardiache quali dotto arterioso pervio (PDA), difetto del setto interatriale e difetto del setto interventricolare. L'iperafflusso di sangue nel circolo polmonare attraverso lo *shunt* determina aumento dello *shear stress* (termine utilizzato per indicare la forza esercitata dallo scorrimento del sangue sulle pareti dei vasi). Questo danneggia direttamente le cellule endoteliali provocando il rilascio di sostanze vasoattive con squilibrio tra vasodilatazione e vasocostrizione. Se il difetto cardiaco non viene corretto, si assiste a iperplasia e ipertrofia delle cellule muscolari lisce nelle arteriole associato a sintesi e deposito di collagene ed elastina nella matrice extracellulare e nell'avventizia. Quest'ultimo processo è solitamente irreversibile e rende i vasi resistenti ai comuni farmaci vasodilatatori (Beghetti & Tissot, 2009).

1.2 Classificazione dell'ipertensione polmonare

1.2.1 Classificazione eziologica

La classificazione eziologica della PH nel cane, proposta dall'*American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM)*, si sovrappone, in parte, a quella utilizzata in medicina umana e comprende i seguenti sei gruppi (tabella 1):

- 1) Ipertensione arteriosa polmonare;
- 2) Malattie del cuore sinistro;
- 3) Ipossia/malattia respiratoria;
- 4) Emboli polmonari/trombi polmonari/tromboembolismo polmonare;
- 5) Malattie parassitarie (*Dirofilaria immitis* e *Angiostrongylus vasorum*);
- 6) Disordini multifattoriali o ad eziologia sconosciuta.

Tabella 1, classificazione dell'ipertensione polmonare nel cane (C. Reinero et al., 2020)

GRUPPO 1: cani affetti da ipertensione arteriosa polmonare	
1a.	Idiopatica;
1b.	Ereditaria;
1c.	Indotta da farmaci e tossici;
1d.	Associata a: <i>shunt</i> cardiaci congeniti; vasculiti polmonari; deposizione amiloide nei vasi polmonari.
1': cani con patologia polmonare veno-occlusiva o emangiomatosi capillare polmonare	
GRUPPO 2: cani affetti da ipertensione polmonare secondaria a patologie del cuore sinistro	
2a.	Disfunzione del ventricolo sinistro (miocardiopatie);
2b.	Malattie valvolari acquisite (malattia degenerativa mitralica, endocardite);
2c.	Malattie valvolari congenite (displasia e/o stenosi della valvola mitralica, stenosi subaortica).
GRUPPO 3: cani affetti da ipertensione polmonare secondaria a patologie respiratorie e/o ipossia	
3a.	Malattie di tipo ostruttivo cronico (collasso tracheale o dei bronchi principali, broncomalacia);
3b.	Patologie primarie del parenchima polmonare quali:
3b1.	Malattie interstiziali polmonari (fibrosi polmonare, polmonite criptogenica organizzata, proteinosi alveolare, patologie polmonari interstiziali non classificate, broncopneumopatia/polmonite eosinofila);
3b2.	Polmoniti infettive;
3b3.	Neoplasia polmonare diffusa;
3c.	Apnea ostruttiva notturna/disturbi del respiro notturni;
3d.	Esposizione cronica ad elevate altitudini;
3e.	Patologie dello sviluppo polmonare;
3f.	Patologie bronchiolari; bronchiectasia; enfisema; pneumectomia.
GRUPPO 4: cani affetti da ipertensione polmonare secondaria a emboli/trombi/tromboemboli polmonari acuti e cronici	
GRUPPO 5: cani affetti da ipertensione polmonare secondaria a malattie parassitarie (infestazioni da <i>Dirofilaria immitis</i> e <i>Angiostrongylus vasorum</i>)	
GRUPPO 6: cani affetti da ipertensione polmonare dovuta a meccanismi multifattoriali e sconosciuti	
6.a	Due o più patologie appartenenti ai gruppi sopracitati 1-5;
6.b	Masse comprimenti le arterie polmonari (ad es. neoplasie, granulomi fungini);
6.c	Altre patologie con meccanismi sconosciuti.

Quando la PH è riconducibile a più di una patologia, bisogna valutare in che misura ciascuna di esse abbia portato alla sua insorgenza. Se il contributo è minimo, la classificazione si baserà sulla patologia predominante. Se, invece, due o più patologie sono determinanti il paziente rientrerà nel gruppo 6 e si attuerà per ciascuna di esse il trattamento più appropriato.

1.2.2 Classificazione emodinamica

Da un punto di vista emodinamico, la PH può essere classificata in pre-capillare e post-capillare:

- La **PH pre-capillare** è caratterizzata da un aumento della PAP secondario a incremento delle resistenze arteriose, con pressione capillare polmonare normale (PCWP <15 mmHg).

Può essere causata da patologie respiratorie croniche (Jaffey et al., 2019b; L. R. Johnson & Stern, 2020; Murphy et al., 2017; Schober & Baade, 2006), parassitosi cardiopolmonari (Borgeat et al., 2015; Venco et al., 2014), tromboembolismo polmonare (Goggs et al., 2009), *shunt* cardiaci congeniti (Pyle et al., 1981) e, raramente, da forme idiopatiche e patologie polmonari veno-occlusive (Toyoshima et al., 2007; Zabka et al., 2006).

Le patologie respiratorie croniche sono una causa comune di PH pre-capillare nel cane e comprendono patologie ostruttive delle basse vie aeree (es. bronchiti, collasso tracheale/bronchiale e broncomalacia) e patologie restrittive del parenchima polmonare (Jaffey et al., 2019b). Uno studio recente ha evidenziato che il 40% dei cani con broncomalacia presenta una probabilità da intermedia ad elevata di avere PH (Gamracy et al., 2022). Data la frequenza con cui la PH è stata diagnosticata nei cani di questo studio, gli autori ritengono che tutti i pazienti con un forte sospetto clinico di broncomalacia dovrebbero effettuare un'ecocardiografia per lo *screening* della PH. La diagnosi tempestiva di questa condizione permetterebbe, infatti, di scegliere la terapia più appropriata e migliorare la qualità della vita di questi pazienti. L'importanza dell'esame ecocardiografico nei pazienti con patologie respiratorie ostruttive e restrittive è stata confermata in uno studio successivo che ha valutato le alterazioni cardiache morfologiche e funzionali secondarie a PH pre-capillare (Yuchi et al., 2023c). I risultati di questo lavoro hanno rilevato che la dilatazione dell'arteria polmonare e l'ipertrofia del ventricolo destro sono reperti ecocardiografici comuni nei cani con una probabilità intermedia/alta di PH pre-capillare. La dilatazione e la disfunzione del ventricolo destro sono, invece, state osservate solo nei cani affetti da PH avanzata con segni clinici di insufficienza cardiaca destra e sincope. Inoltre, i pazienti con patologie polmonari restrittive presentano segni ecocardiografici di disfunzione ventricolare destra maggiori rispetto a quelli con patologie ostruttive delle vie aeree indicando una forma più severa di PH in questi soggetti e la necessità di un attento monitoraggio (Yuchi et al., 2023c).

La PH pre-capillare è una complicanza comune della fibrosi polmonare idiopatica canina, riscontrata prevalentemente nei West Highland White Terrier (Clercx et al., 2018; Laurila & Rajamäki, 2020). Si tratta di una patologia polmonare interstiziale cronica a carattere progressivo dovuta ad un anormale proliferazione di fibroblasti e miofibroblasti con produzione eccessiva di collagene e altri componenti della matrice extracellulare (Laurila & Rajamäki, 2020). La

sostituzione progressiva del normale tessuto elastico con tessuto fibrotico determina ipossiemia cronica, aumento della PVR e insorgenza di PH pre-capillare con una prevalenza riportata tra il 30% e il 60% (Clercx et al., 2018; Laurila & Rajamäki, 2020; Roels et al., 2021).

Le infestazioni parassitarie da *Dirofilaria immitis* (*D. immitis*) e *Angiostrongylus vasorum* (*A. vasorum*) sono un'importante causa di PH pre-capillare nel cane (Corda et al., 2019; Paradies et al., 2021; C. Reiner et al., 2020; Venco et al., 2014). Il meccanismo fisiopatologico responsabile di PH è multifattoriale ed è associato alla comparsa di endoarterite proliferativa, fenomeni trombotici o tromboembolici polmonari e processi infiammatori del parenchima polmonare (Calvert & Rawlings, 1985; Matos et al., 2023; Pariaut et al., 2012; Rawlings et al., 1993; Visser et al., 2016). Spesso queste alterazioni a carico dei vasi e del parenchima polmonare determinano aumento irreversibile della PVR e della PAP che permane anche dopo l'eliminazione dei parassiti (Bussadori, 2023; Falcón-Cordón et al., 2024a; Falcón-Cordón et al., 2024b; Paradies et al., 2021; Serrano-Parreño et al., 2017). Diversi studi hanno riportato che tra il 30% e il 60% dei cani con *D. immitis* sviluppano PH pre-capillare (Falcón-Cordón et al., 2024a; Matos et al., 2023; Serrano-Parreño et al., 2017). L'insorgenza di PH nei cani con *A. vasorum* sembra essere meno frequente con una prevalenza del 14% (Borgeat et al., 2015). Tuttavia, uno studio recente condotto su 17 cani con angiostrongilosi ha rilevato la presenza di PH pre-capillare nel 58,8% dei pazienti, di cui il 35% presenta una gravità da moderata a severa (Paradies et al., 2021). Gli autori ritengono, quindi, che la PH associata all'angiostrongilosi canina potrebbe essere più comune di quanto precedentemente riportato (Borgeat et al., 2015; T. Glaus et al., 2010; T. M. Glaus et al., 2016) e che questa parassitosi dovrebbe essere sempre presa in considerazione nella diagnosi differenziale tra le varie cause di PH.

Per tromboembolismo polmonare si intende l'ostruzione di uno o più vasi polmonari da parte di un trombo (Goggs et al., 2009). Questo termine viene comunemente utilizzato per indicare sia la formazione di un trombo locale (trombosi polmonare primaria) sia la traslocazione di un trombo formatosi altrove nel sistema vascolare (embolia polmonare). Gli emboli possono essere costituiti da tessuto, aggregati di cellule, batteri, grasso, parassiti, corpi estranei o coaguli di sangue. Qualsiasi condizione associata ad uno stato di ipercoagulabilità o di fibrinolisi può rappresentare un rischio per lo sviluppo di fenomeni tromboembolici polmonari. Il meccanismo alla base del tromboembolismo polmonare è riconosciuto nella triade di Virchow che è costituita dalla stasi ematica, dall'ipercoagulabilità e dalla presenza di un trauma parietale vascolare con esposizione del collagene (Goggs et al., 2009).

Nel cane, le condizioni patologiche più frequentemente associate allo sviluppo di trombi comprendono l'anemia emolitica immunomediata, le nefropatie ed enteropatie proteino-

disperdenti, neoplasie, infestazioni da *D. immitis* e *A. vasorum*, patologie infiammatorie (es. sepsi e sindrome da risposta infiammatoria sistemica) e l'iperadrenocorticismo (de Laforcade, 2012; Goggs et al., 2014; L. R. Johnson et al., 1999c; LaRue & Murtaugh, 1990).

Le conseguenze cardiovascolari del tromboembolismo polmonare dipendono dal grado di occlusione dei vasi (Elliott, 1992). La vascolarizzazione polmonare, infatti, ha una significativa capacità di riserva, che spiega la natura spesso subclinica di molti eventi tromboembolici polmonari. Nei cani sani, il 60% della vascolarizzazione polmonare deve essere occlusa prima che si verifichi un aumento della PVR che riduca il flusso arterioso polmonare (Goggs et al., 2009). Ulteriori fattori che possono contribuire all'aumento della PVR in corso di tromboembolismo polmonare sono la vasocostrizione riflessa secondaria all'ipossia alveolare, fattori umorali come la serotonina rilasciata dalle piastrine attivate e i riflessi neurogeni (Goggs et al., 2009; McGoon & Vanhoutte, 1984).

Altre condizioni patologiche che possono portare all'insorgenza di PH pre-capillare sono rappresentate dagli *shunt* cardiaci congeniti quali PDA e, meno frequentemente, difetto del setto interventricolare e interatriale (C. Reinero et al., 2020). Il PDA è una delle malattie cardiache congenite più comuni nei cani e rappresenta dall'11% al 30% dei difetti cardiaci congeniti in questa specie (Buchanan, 2001; Schrope, 2015). Il dotto arterioso è una struttura vascolare che mette in comunicazione la circolazione sistemica (aorta ascendente) con la circolazione polmonare (arteria polmonare) durante la vita fetale e che normalmente si chiude entro poche ore dopo la nascita (Buchanan, 2001). La mancata oblitterazione di questa struttura comporta inizialmente il passaggio continuo di sangue dall'aorta, che ha una pressione più elevata, all'arteria polmonare, con una pressione inferiore (*shunt* sinistra-destra). L'eccessivo flusso di sangue ai polmoni può portare nel tempo a fenomeni di rimodellamento vascolare polmonare e vasocostrizione che determinano aumento della PVR e PH pre-capillare. Nei casi più gravi, la PAP può arrivare a superare la pressione sistemica con inversione dello *shunt* (sindrome di Eisenmenger). Questa sindrome rappresenta una complicanza rara (1% - 6% dei casi) (Greet et al., 2021) ma è importante individuarla in quanto preclude la possibilità di correzione chirurgica del PDA (Côté & Ettinger, 2001). L'insorgenza di PH pre-capillare nei cani con PDA è molto variabile e questo rende difficile prevedere l'inversione dello *shunt*. Nello studio Patterson et al., questo si è verificato nelle prime settimane di vita (Patterson et al., 1971). In un altro studio condotto su 5 cani con PDA, l'inversione dello *shunt* si è verificata dopo l'insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia sinistra in alcuni soggetti, mentre in altri non è stata osservata nessuna sintomatologia al momento della diagnosi (Pyle et al., 1981).

Un gruppo a sé stante di patologie che causano PH pre-capillare sono rappresentate dalla malattia veno-occlusiva polmonare (PVOD) e dall'emangiomatosi capillare polmonare (PCH) (C. Reinero et al., 2020). Se nell'uomo queste condizioni sono ben documentate, nel cane la PVOD e la PCH sono state riconosciute e descritte solo recentemente (den Toom et al., 2018; Lechartier et al., 2024; C. R. Reinero et al., 2019; Stenmark et al., 2016; Williams et al., 2016). La PVOD si caratterizza per il rimodellamento occlusivo delle piccole e medie vene polmonari, mentre la PCH è un disordine angioproliferativo dei capillari alveolari. Sebbene la PVOD e la PCH colpiscano principalmente le vene e i capillari, sono anche associate a importanti lesioni delle arterie polmonari (fibrosi intinale e ipertrofia mediale) che determinano aumento della PVR e si manifestano clinicamente come PH arteriosa sia nell'uomo che nel cane (C. R. Reinero et al., 2019). L'importante coinvolgimento del versante arterioso e capillare e la presenza di una pressione capillare polmonare normale, fa sì che queste due patologie vengano classificate come causa di PH pre-capillare e le linee guida le inseriscano nel Gruppo 1 (Chaisson et al., 2016; Humbert et al., 2023; C. Reinero et al., 2020). Tuttavia, a differenza delle altre patologie di questo gruppo, la PVOD e la PCH sono solitamente più aggressive sia nel cane che nell'uomo arrivando, in quest'ultimo, ad una sopravvivenza inferiore all'anno nel 70% dei soggetti che ne sono colpiti (Lechartier et al., 2024). Inoltre, nell'uomo la terapia standard con vasodilatatori (sildenafil) può causare edema polmonare potenzialmente letale nei pazienti con PVOD (Chaisson et al., 2016; Montani et al., 2009). Il sildenafil, infatti, dilatando le arterie polmonari, aumenta il flusso sanguigno verso i capillari polmonari ma, a causa dell'ostruzione venulare da rimodellamento vascolare, il sangue non può defluire correttamente dai capillari verso le vene polmonari. Questo provoca un aumento della pressione idrostatica nei capillari alveolari a monte dell'ostruzione, portando a fuoriuscita di liquido dai capillari nei polmoni, e quindi a edema polmonare (C. R. Reinero et al., 2019). Nel cane, non è ancora chiaro se l'utilizzo del sildenafil in corso di PVD o PCH possa essere dannoso e sono necessari ulteriori studi per determinare l'effetto dei vasodilatatori polmonari in questi pazienti (C. R. Reinero et al., 2019). I due fattori presi ora in esame (gravità della prognosi e potenziale rischio nell'uso del sildenafil) hanno portato perciò ad inserire queste due patologie già classificate, come detto, nel gruppo 1, in un sottogruppo a parte (tabella 1).

- La **PH post-capillare** è caratterizzata da un aumento della PAP secondario a incremento della pressione capillare polmonare (PCWP>15 mmHg). Può essere causata da tutte le malattie congenite e acquisite del cuore sinistro che portano ad aumento della pressione atriale sinistra. Le più frequenti nel cane sono la MVD e le miocardiopatie.

L'insorgenza di PH nei cani con MVD è molto variabile con una prevalenza riportata tra il 14% e il 66% (Borgarelli et al., 2015; Chalermpromma & Surachetpong, 2023; Guglielmini et al., 2010; F. J. Serres et al., 2006). La notevole differenza osservata tra gli studi potrebbe essere dovuta sia all'uso di diversi *cutoff* di velocità del rigurgito tricuspide (TRV) per stabilire la presenza di PH che alla diversa gravità della MVD nella popolazione in esame. Infatti, come *cutoff* di TRV alcuni studi hanno utilizzato un valore di 3 m/s mentre altri considerano valori inferiori (Borgarelli et al., 2015; Guglielmini et al., 2010; F. J. Serres et al., 2006). Per quanto riguarda poi la MVD, la prevalenza aumenta significativamente nei casi più avanzati della malattia e la presenza di PH rappresenta un indice prognostico negativo in questi pazienti, soprattutto quando il gradiente pressorio transtricuspidale è $> 55\text{mmHg}$ (Borgarelli et al., 2015; Chalermpromma & Surachetpong, 2023; Kellihan & Stepien, 2012; Udomkiattikul et al., 2022). Nello studio di Borgarelli et al., la prevalenza di PH post-capillare è significativamente maggiore nei pazienti con MVD sintomatici (stadio ACVIM C) rispetto agli asintomatici (stadio ACVIM B2) con una prevalenza rispettivamente del 71% e del 29% (Borgarelli et al., 2015). Inoltre, i pazienti con MVD C e PH hanno un tempo di sopravvivenza significativamente inferiore rispetto ai pazienti in stadio B2. Risultati simili sono stati riportati in due studi recenti che hanno confermato l'elevata incidenza di PH nei cani con MVD C (Chalermpromma & Surachetpong, 2023; Udomkiattikul et al., 2022). Gli autori sottolineano, quindi, l'importanza di monitorare questi pazienti per la possibile comparsa di PH post-capillare, che può peggiorare ulteriormente il quadro clinico e la prognosi. Nello studio di Udomkiattikul et al., la presenza di dilatazione del cuore destro e ascite nei cani con PH e MVD C, aumenta il rischio di morte rispettivamente di 10 e 3,4 volte (Udomkiattikul et al., 2022).

La PH post-capillare è una possibile complicanza anche di endocarditi valvolari o patologie primarie o secondarie del miocardio, come ad esempio la cardiomiopatia dilatativa e le miocarditi, che causano disfunzione ventricolare sinistra (L. Johnson et al., 1999a; Paradies et al., 2014; Pariat et al., 2012; Pyle et al., 2004; F. Serres et al., 2007; Swann et al., 2014).

Meno frequentemente, la PH post-capillare può essere secondaria a patologie cardiache valvolari congenite quali displasia e/o stenosi mitralica e stenosi subaortica (Kellum & Stepien, 2007; Lehmkühl et al., 1994; F. Serres et al., 2007; Swann et al., 2014).

La PH post-capillare può essere, a sua volta, suddivisa in 2 sottogruppi:

1. **PH post-capillare isolata:** rappresenta la fase iniziale, in cui la PAP è elevata per un meccanismo passivo da sovraccarico del cuore sinistro. A questo si aggiunge un rimodellamento arteriolare polmonare reversibile, dovuto alla deposizione di matrice extracellulare, fibrosi e stimolazione delle metalloproteinasi della matrice (*alveolo-capillary stress failure*). La PVR non è

ancora aumentata e questo dato è fondamentale per la diagnosi differenziale con la PH combinata.

2. **PH combinata pre- e post-capillare:** rappresenta uno stadio fisiopatologico più avanzato caratterizzato da rimodellamento alveolare e vascolare irreversibile (Borgarelli et al., 2015; Rosenkranz et al., 2018). L'ispessimento della parete alveolare determina lo sviluppo di una sindrome polmonare restrittiva con compromissione dello scambio gassoso. La disfunzione del tono muscolare liscio e il rimodellamento parietale vascolare portano ad un aumento delle PVR e diminuzione della *compliance* vascolare polmonare.

L'esatto meccanismo patogenetico alla base del passaggio da una forma di PH isolata ad una forma combinata non è ancora chiaro e sono necessari ulteriori studi istologici e molecolari per comprenderlo. Inoltre, il grado delle alterazioni funzionali e strutturali subite dai vasi polmonari in risposta alla PH post-capillare isolata è così variabile che rende difficile predire il passaggio ad una condizione di irreversibilità (Guazzi & Arena, 2010). Sono stati suggeriti diversi fattori che potrebbero essere coinvolti, come la disfunzione endoteliale, l'attivazione del TGF- β , una componente di vasocostrizione arteriosa polmonare aggiuntiva, la desensibilizzazione alla vasodilatazione indotta dal peptide natriuretico, l'infiammazione cronica e la resistenza all'insulina (Riccardi et al., 2023). Di recente, molta attenzione ha suscitato il ruolo svolto dall'inibizione dell'attività pro-apoptotica che porta ad un aumento delle cellule muscolari lisce nei vasi polmonari (Grzeczka et al., 2024). Questo dato è emerso in studi condotti su cani con PH post-capillare secondaria a MVD che hanno rilevato un aumento della sintesi delle proteine resistenti all'apoptosi e il progredire dell'ispessimento dello strato medio vascolare (Grzeczka et al., 2024; Sakarin et al., 2022, 2024). In particolare, l'espressione della proteina ID2 che regola la trascrizione del DNA e controlla il fattore di crescita vascolare endoteliale sembra essere implicata nel passaggio dalla PH isolata alla PH combinata (Sakarin et al., 2024).

1.3 Ipertensione polmonare e cuore destro

A prescindere dal meccanismo fisiopatologico e dall'eziologia della PH, l'aumento della PAP determina importanti variazioni anatomiche e funzionali sui settori atrioventricolari destri che possono esitare in quadri di insufficienza cardiaca congestizia destra (RCHF).

L'adattamento del ventricolo destro e il rimodellamento ventricolare in corso di PH sono processi complessi che dipendono non solo dalla gravità della malattia vascolare polmonare, ma anche dall'interazione tra l'attivazione neuro-ormonale, la perfusione coronarica e il metabolismo miocardico (Nagendran & Michelakis, 2009; Voelkel et al., 2006; Vonk-Noordegraaf et al., 2013).

Altri fattori che possono influenzare l'adattamento del ventricolo destro includono la velocità e il momento di insorgenza della PH, la sua eziologia e, sebbene non ancora ben definiti, i fattori genetici ed epigenetici (Vonk-Noordegraaf et al., 2013). In condizioni fisiologiche, il ventricolo destro opera contro un sistema vascolare a bassa impedenza, alta capacitanza e bassa pressione (Bussadori, 2023). La fase sistolica ventricolare destra è caratterizzata da una breve contrazione isovolumetrica e da un tempo di eiezione prolungato. Questo permette di mantenere pressoché inalterata la funzione sistolica e la pressione telediastolica anche in presenza di notevoli incrementi del precarico (Bussadori, 2023). Aumenti del postcarico invece determinano la comparsa di ipertrofia miocardica compensatoria che, in una fase iniziale, è in grado di mantenere un'adeguata gittata sistolica (Hemnes & Champion, 2008; Rako et al., 2023). Questa interazione tra la funzione sistolica del ventricolo destro e le forze opposte è chiamata accoppiamento ventricolo-arterioso e rappresenta il principale fattore prognostico nella PH (Rako et al., 2023). L'accoppiamento ventricolo-arterioso è influenzato da vari fattori, tra cui la velocità d'insorgenza della PH (Van Israel, 2003; Vonk-Noordegraaf et al., 2013). Un rapido aumento del postcarico, come in corso di tromboembolismo polmonare acuto massivo, non permette l'attivazione dei meccanismi di compenso con immediato disaccoppiamento ventricolo-arterioso e scompenso congestizio (Hemnes & Champion, 2008). In questa condizione, il ventricolo destro appare dilatato e ipocontrattile. La PAP sistolica è solo leggermente aumentata mentre aumenta notevolmente la pressione diastolica. Al contrario, se l'aumento del postcarico si sviluppa gradualmente il ventricolo destro, almeno in una fase iniziale, è in grado di adattarsi.

In corso di PH secondaria a patologie cardiache congenite con sindrome di Eisenmenger, l'abilità del ventricolo destro di compensare ad aumenti anche severi del postcarico è legata non solo alla velocità d'insorgenza della PH ma anche a fenomeni ipertrofici e iperplastici a cui vanno incontro le cellule miocardiche (Van Israel, 2003). L'ipertrofia del ventricolo destro è dovuta soprattutto, in questo caso, all'aumento del numero delle fibre circonferenziali (Bussadori, 2023). La direzione della contrazione diventa, quindi, più trasversale che longitudinale e questo determina una riduzione della *compliance* ventricolare destra. I valori di pressione polmonare sistolica e diastolica sono molto elevati, vicini a quelli della pressione sistemica, ma il paziente, a riposo, può rimanere asintomatico anche per diversi anni. Col tempo, tuttavia, si arriva comunque allo sviluppo di disfunzione sistolica ventricolare destra con conseguente RCHF.

Studi sperimentali, in accordo con quanto detto, hanno suddiviso il rimodellamento del ventricolo destro in adattativo e maladattativo in base alle caratteristiche morfometriche e molecolari (Rako et al., 2023; Vonk-Noordegraaf et al., 2013). Il rimodellamento adattativo è

caratterizzato da una ipertrofia concentrica (maggiore rapporto massa-volume) e da una funzione sistolica e diastolica preservata, come nella sindrome di Eisenmenger, mentre quello maladattivo è associato a un'ipertrofia più eccentrica e a una peggiore funzione sistolica e diastolica (Rako et al., 2023).

Inoltre, studi recenti suggeriscono che la dissincronia del ventricolo destro sia un indicatore di rimodellamento maladattivo e di disfunzione più grave nella PH pre-capillare sia nell'uomo che nel cane (Lumens et al., 2012; Morita et al., 2019; Rako et al., 2023). Nella PH, la parete libera del ventricolo destro continua a contrarsi mentre il ventricolo sinistro è già nella sua fase diastolica iniziale. Questo determina un movimento sistolico tardivo del setto verso sinistra provocando un aumento del tempo di contrazione e della durata del potenziale d'azione dei miociti (Morita et al., 2019). L'aumento dello stress parietale, così determinato, spiega perché la presenza di dissincronia rappresenta un indice prognostico sfavorevole sia nell'uomo che nel cane (Morita et al., 2019).

La RCHF nei pazienti con PH è una sindrome clinica complessa dovuta essenzialmente a tre meccanismi: disfunzione diastolica e sistolica del ventricolo destro ed interdipendenza ventricolare (Haddad et al., 2008).

La disfunzione diastolica del ventricolo destro compromette il riempimento ventricolare aumentando le pressioni diastoliche del ventricolo, dell'atrio destro e delle vene cave (Haddad et al., 2008). In condizioni di PH, per mantenere il volume sistolico e la gittata cardiaca, il ventricolo destro si dilata, portando a un aumento della tensione parietale e stress sui cardiomiociti. Questi fenomeni determinano, a lungo andare, una maggiore rigidità del miocardio legato ad una minore contrattilità dei cardiomiociti e ad una fibrosi interstiziale (Rain et al., 2013). La perdita di elasticità e la riduzione della capacità dei cardiomiociti di contrarsi e rilassarsi è causata principalmente da alterazioni nella fosforilazione della proteina titina che regola la flessibilità del sarcomero. Diversi studi hanno mostrato una ridotta fosforilazione di questa proteina nei tessuti del ventricolo destro dei pazienti con PH (Rain et al., 2013). La fibrosi interstiziale, successiva alle modificazioni dei cardiomiociti, sembra svolgere un ruolo più importante nelle fasi terminali dell'insufficienza ventricolare contribuendo in maniera determinante alla rigidità totale (Rain et al., 2016). Questi meccanismi compromettono in maniera definitiva non solo la funzione diastolica ma la funzione cardiaca globale.

Nel ventricolo destro dilatato si assiste ad uno squilibrio tra l'apporto e il fabbisogno di ossigeno. Il consumo di ossigeno, infatti, determinato dalla tensione parietale, aumenta con la dilatazione ventricolare (Sarnoff et al., 1958). Il flusso coronarico invece diminuisce in misura proporzionale all'aumento della massa e della pressione del ventricolo destro (Van Wolferen et al., 2008). Si

osserva, inoltre, nei pazienti con PH una riduzione della densità capillare (Ruiter et al., 2013). In ultima analisi, una contrattilità inadeguata e un riempimento diastolico compromesso si manifestano clinicamente nell'insufficienza del ventricolo destro, provocando riduzione del volume sistolico e della frazione di eiezione.

La disfunzione sistolica del ventricolo destro e, in misura minore quella diastolica, possono causare un rigurgito tricuspide significativo, che aggrava ulteriormente il sovraccarico di volume e riduce la gittata cardiaca (Haddad et al., 2008). L'insufficienza della valvola tricuspide in pazienti con PH è principalmente causata dalla dilatazione del ventricolo destro e quindi dell'*annulus* a seguito del sovraccarico di pressione (Chemia et al., 2002). Il rigurgito, causato dall'incompleta chiusura, contribuisce, a sua volta, al peggioramento della funzione cardiaca destra (Chemia et al., 2002; Hemnes & Champion, 2008).

Altra conseguenza di un'importante disfunzione sistolica del ventricolo destro è la riduzione, dovuta a bassa gittata cardiaca, della PAP. In presenza di pazienti con PH, quindi, l'interpretazione della PAP deve sempre tenere in considerazione il grado di insufficienza ventricolare destra e la gittata cardiaca effettiva (Haddad et al., 2008).

L'interdipendenza ventricolare svolge un ruolo importante nella fisiopatologia della RCHF, specialmente in condizioni acute (Haddad et al., 2008; Hemnes & Champion, 2008; Rahimtoola, 2004; Rosenkranz et al., 2020). Per interdipendenza ventricolare si intende la connessione tra i due ventricoli dovuta alla condivisione di caratteristiche anatomiche (setto interventricolare e pericardio) e funzionali (sistema circolatorio in serie). Questo spiega come un'alterazione patologica di un ventricolo possa avere ripercussioni dirette sull'altro, influenzando la funzione complessiva del cuore. La dilatazione del ventricolo destro e/o il sovraccarico pressorio causano uno spostamento verso sinistra del setto interventricolare, alterando la geometria del ventricolo sinistro (Dell'Italia, 2012). Inoltre, la dilatazione acuta del ventricolo destro può aumentare l'effetto di costrizione del pericardio (Dell'Italia, 2012). Questi cambiamenti comportano una minore distensibilità ed elasticità del ventricolo sinistro che, insieme al ridotto ritorno venoso, determinano diminuzione del precarico e della gittata cardiaca (Dell'Italia, 2012; Guazzi & Arena, 2010; Kelliham & Stepien, 2012).

La RCHF ha importanti conseguenze emodinamiche e sistemiche, quali riduzione della gittata cardiaca e aumento della pressione venosa centrale (Dell'Italia, 2012; Rosenkranz et al., 2020). La riduzione della gittata cardiaca provoca ipotensione che, a livello sistemico, determina una riduzione generale della perfusione degli organi con segni clinici importanti (Rosenkranz et al., 2020; Vonk-Noordegraaf et al., 2013). Alcuni di questi sono minore tolleranza dell'animale all'esercizio, comparsa di affaticamento, letargia e sincope (Hemnes & Champion, 2008; Vonk-

Noordegraaf et al., 2013). A livello miocardico, l'ipotensione può determinare ischemia e conseguente aggravamento della funzionalità ventricolare destra (Haddad et al., 2008).

L'aumento della pressione venosa centrale provoca congestione venosa sistemica (Vonk-Noordegraaf et al., 2013). I segni clinici osservati sono comparsa di distensione delle vene giugulari, ascite, epatopatia congestizia e edemi periferici (Rosenkranz et al., 2020). A livello cardiaco, l'aumento della pressione venosa centrale causa un minor ritorno venoso all'atrio destro per diminuzione del gradiente pressorio tra la periferia e il cuore. La conseguenza è un'ulteriore riduzione della gittata cardiaca.

Tra i fattori che influenzano il rimodellamento del ventricolo destro alla PH, un ruolo importante è quello svolto dal sistema nervoso autonomo, dal sistema renina-angiotensina-aldosterone, dai peptidi natriuretici, dal sistema dell'endotelina e dalle citochine (Haddad et al., 2008; Rosenkranz et al., 2020).

Nell'insufficienza ventricolare destra, una stimolazione adrenergica simpatica eccessiva può influire negativamente sul rimodellamento ventricolare e sulla sopravvivenza. In un modello canino in cui si è operato un restringimento dell'arteria polmonare, Fan et al., hanno dimostrato una diminuzione della densità dei recettori β -adrenergici sia nel ventricolo destro che nel sinistro (Fan et al., 1987). Nell'uomo, pazienti affetti da PH con livelli elevati di catecolamine mostravano maggiore resistenza vascolare polmonare e peggiore funzionalità cardiaca (Nootens et al., 1995).

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone, di cui è nota l'importanza nella fisiopatologia dell'insufficienza cardiaca sinistra, sembrerebbe svolgere un ruolo anche in quella destra (Haddad et al., 2008). In uno studio condotto su un coniglio con insufficienza del ventricolo destro indotta dal restringimento dell'arteria polmonare, è stato dimostrato che il sovraccarico pressorio portava a una perdita di risposta agli effetti inotropi dell'angiotensina II (Rouleau et al., 2001). Inoltre, nei pazienti con RCHF, l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone può contribuire alla ritenzione di liquidi e al rimodellamento ventricolare (Haddad et al., 2008).

L'attivazione del sistema della ET 1, oltre che, come accennato in precedenza, coinvolta nell'insorgenza dell'ipertrofia e della fibrosi dei vasi polmonari, sembra svolga un ruolo anche nella comparsa del rimodellamento ventricolare destro in corso di PH (Bolger et al., 2002; Ray et al., 2008). Nell'uomo, l'uso di antagonisti dei recettori della ET 1 può portare a un miglioramento della capacità di esercizio, a una riduzione della PVR e ad una riduzione dell'ipertrofia e della fibrosi del ventricolo destro (Channick et al., 2001; Mulder et al., 1997).

I peptidi natriuretici di tipo A (ANP) e B (BNP) sono di origine cardiaca e aumentano nel sovraccarico di pressione o di volume ventricolare. In particolare, nell'uomo, livelli elevati di BNP si associano a un aumento del rischio di mortalità nei pazienti con PH idiopatica (Nagaya et al., 2000).

Anche l'attivazione delle citochine gioca un ruolo importante nei pazienti con RCHF e, nell'uomo, livelli elevati di TNF α e di endotossine sono associati ad uno stadio di malattia più grave (Bolger et al., 2002; Sharma et al., 2003).

Infine, altro meccanismo coinvolto nella RCHF è rappresentato dal cambiamento del metabolismo miocardico (Vonk-Noordegraaf et al., 2013). L'ipossia miocardica, l'aumentato stress meccanico del ventricolo destro comportano, come già visto, un importante squilibrio tra apporto e consumo di ossigeno. Questo si traduce in una modifica del metabolismo energetico, con il passaggio dalla normale ossidazione degli acidi grassi (metabolismo aerobico) a una maggiore dipendenza dalla glicolisi anaerobica. Se questo rappresenta, inizialmente, una risposta protettiva del cuore sotto stress perché riduce il consumo di ossigeno, a lungo andare porta a un deficit energetico con danni cellulari progressivi e quindi peggioramento della funzione cardiaca (Watts et al., 2010).

1.4 Aspetti clinici dell'ipertensione polmonare nel cane

Come visto in precedenza, la PH è una condizione emodinamica e fisiopatologica complessa associata a varie malattie sistemiche, respiratorie e vascolari. Per una corretta diagnosi bisogna considerare l'insieme di segnalamento, anamnesi, sintomi, segni clinici e risultati degli esami strumentali.

1.4.1 Segnalamento, sintomi e segni clinici

L'ipertensione polmonare può essere diagnosticata nei cani di qualsiasi età o razza (L. Johnson, 1999b). Tuttavia, è stata osservata una maggiore prevalenza nei cani adulti e anziani di piccola taglia probabilmente a causa dell'elevata incidenza di patologie predisponenti come la MVD e le malattie polmonari e bronchiali croniche (Borgarelli et al., 2015; C. Reinero et al., 2020). Cani affetti da patologie cardiache congenite, quali PDA e difetto del setto interventricolare, possono presentare PH anche nei primi mesi di vita. Per quanto riguarda la predisposizione di razza, è stata ipotizzata una maggiore incidenza della PH nel West Highland White Terrier e nel Pechinese per la presenza di patologie polmonari interstiziali (Koster & Kirberger, 2016; Schober & Baade, 2006).

Il quadro clinico nei cani con PH è variabile e dipende dalla severità della condizione e dalle patologie che l'hanno determinata (L. Johnson, 1999a). I sintomi più frequenti sono rappresentati da tosse, dispnea, fenomeni lipotimici e sincopali in seguito a sforzo o eccitazione, intolleranza all'esercizio e letargia (Kellihan & Stepien, 2010; Pyle et al., 2004; Stepien, 2009). L'evoluzione verso lo scompenso congestizio si accompagna a distensione delle vene giugulari associata o meno a polso giugulare e distensione addominale secondaria ad ascite o epatomegalia (Stepien, 2009). Le mucose apparenti possono essere cianotiche anche se, a volte, la presenza concomitante di ipoperfusione e/o anemia rendono questo segno difficilmente apprezzabile. La valutazione del pattern respiratorio (ostruttivo, restrittivo, misto o respiro paradosso) può fornire informazioni su un disturbo sottostante delle vie aeree, del parenchima polmonare o dello spazio pleurico. All'auscultazione cardiaca, a seconda delle cause di PH, si può rilevare un soffio cardiaco sistolico con punto di massima intensità in corrispondenza della valvola mitrale, della tricuspide o di entrambe. Talvolta, è possibile riscontrare un soffio diastolico dovuto al rigurgito polmonare e lo sdoppiamento del secondo tono cardiaco S2 (Kellihan & Stepien, 2010; Kellum & Stepien, 2007). È importante sottolineare che, spesso, nei cani con PH secondaria a *shunt* congeniti da destra a sinistra è possibile non rilevare alcun soffio a causa del basso gradiente pressorio tra le camere cardiache o i grossi vasi comunicanti (Bode & Uljanowska, 2021). All'auscultazione polmonare è frequente il riscontro di crepitii, sibili o aumento dell'intensità del murmure vescicolare (Bode & Uljanowska, 2021; Kellihan & Stepien, 2012). La presenza di crepitii all'auscultazione può essere secondaria a edema polmonare, patologie interstiziali polmonari o broncomalacia severa (Bode & Uljanowska, 2021; Kellihan & Stepien, 2012).

1.4.2 Diagnosi

Cateterismo del cuore destro

Il cateterismo del cuore destro (RHC) rappresenta il *gold standard* per la diagnosi e la classificazione emodinamica della PH sia in medicina umana che veterinaria (Barańska-Pawelczak et al., 2021; Kellihan & Stepien, 2010). Essa fornisce informazioni importanti non solo sulla presenza e il grado di PH, ma anche sulla funzionalità ventricolare (Kellihan & Stepien, 2010). Tuttavia, questa metodica, a causa della sua invasività e degli elevati rischi soprattutto nei soggetti con grave compromissione cardiovascolare, non viene comunemente utilizzata nella pratica clinica veterinaria. Un'eccezione è rappresentata dallo studio di alcune patologie congenite ai fini di valutare la possibilità di correzione chirurgica (Bussadori, 2023).

La procedura, eseguita in anestesia generale, prevede l'introduzione di un catetere attraverso una vena periferica (giugulare esterna o femorale) fino all'atrio e al ventricolo destro e, infine,

all'arteria polmonare. Ciò permette di misurare direttamente la PAP (sistolica, diastolica e media) e la pressione capillare polmonare. A partire da questi parametri è possibile ricavare la PVR, il TPG e la portata cardiaca (CO). Il valore di PVR dipende dal grado di rimodellamento anatomico e funzionale dei vasi arteriosi polmonari e viene calcolato con la seguente formula $[(\text{PAP media} - \text{pressione capillare polmonare}) / \text{CO}]$. La CO può essere calcolata con diverse metodiche. Il metodo più semplice e più facilmente riproducibile è quello della termodiluizione che prevede l'iniezione di un bolo freddo di fluidi all'interno di uno dei lumi del catetere. Misurando la temperatura della mistura sangue/fluido si risale all'entità della diluizione del fluido a sua volta legata alla portata sanguigna (Paranjape et al., 2023; Yuchi et al., 2024). La pressione capillare polmonare equivale alla pressione venosa polmonare ed è influenzata dalla pressione atriale sinistra e dalla funzionalità diastolica del ventricolo sinistro.

Il TPG rappresenta la differenza di pressione tra il versante arterioso e quello venoso del circolo polmonare e viene calcolato con la seguente formula: $\text{TPG} = \text{PAP media} - \text{pressione capillare polmonare}$. Nei cani sani il valore di TPG è circa 1-5 mmHg. Nei pazienti con PH pre-capillare, l'aumento della PAP media associata ad una pressione capillare polmonare normale determina un elevato TPG. Nei pazienti con PH post-capillare, l'aumento contemporaneo della PAP media e della pressione capillare polmonare determina un basso valore di TPG. Tuttavia, nei pazienti con PH combinata pre e post-capillare il coinvolgimento del distretto arterioso polmonare fa aumentare ulteriormente la PAP media portando ad un valore di TPG intermedio e talvolta sovrapponibile a quello della forma pre-capillare.

I valori di pressione capillare polmonare e di PVR ottenuti con questa metodica sono quindi essenziali per distinguere la PH pre-capillare dovuta ad aumento della PVR (in cui la pressione capillare polmonare è bassa o normale) dalla forma post-capillare dovuta all'aumento della pressione venosa polmonare (in cui la pressione capillare polmonare è aumentata e PVR è normale). La PVR, inoltre, è indispensabile per differenziare la PH post-capillare isolata ($\text{PVR} \leq 2 \text{ WU}$) dalla forma combinata pre e post-capillare ($\text{PVR} > 2 \text{ WU}$) (tabella 2).

Tabella 2, classificazione emodinamica dell'ipertensione polmonare, eseguita tramite cateterismo del cuore destro, nell'uomo (S. Johnson et al., 2023).

Classificazione emodinamica dell'ipertensione polmonare	
PH pre-capillare	PAPm > 20 mmHg PCWP ≤ 15 mmHg Aumento PVR (≥ 2 WU)
PH post-capillare isolata	PAPm ≥ 20 mmHg PCWP ≥ 15 mmHg PVR non aumentate (≤ 2 WU)
PH combinata pre- e post-capillare	PAPm ≥ 20 mmHg PCWP ≥ 15 mmHg Aumento PVR (> 2 WU)

PH, ipertensione polmonare; PAPm, pressione arteriosa polmonare media; PCWP, pressione capillare polmonare; PVR, resistenza vascolare polmonare (PAPm-PCWP/portata cardiaca); WU, Woods units.

Ecocardiografia

L'ecocardiografia transtoracica, introdotta in medicina veterinaria circa 40 anni fa, è diventata uno strumento di *imaging* fondamentale per la diagnosi e la gestione delle malattie cardiovascolari nei piccoli animali (Chetboul, 2010). Oltre all'ecocardiografia standard, negli ultimi anni sono state introdotte tecniche ultrasonografiche avanzate come il Doppler tissutale (TDI), l'ecocardiografia *speckle tracking* bidimensionale (2D STE) e l'ecocardiografia tridimensionale che forniscono un'analisi precisa della funzione miocardica regionale e globale (Chetboul et al., 2015; Hamabe et al., 2021).

Sebbene il RHC sia la metodica più accurata per determinare la PAP, ad oggi la diagnosi e la classificazione emodinamica della PH in medicina veterinaria si basa sui risultati dell'esame ecocardiografico. Per avere una migliore comprensione di questa condizione complessa, l'ecocardiografia deve includere le modalità B-mode, M-mode e Doppler e, se possibile, le tecniche ecocardiografiche avanzate.

Evidenze ecocardiografiche di ipertensione polmonare ottenute mediante Doppler

L'ecocardiografia Doppler permette di valutare il flusso polmonare e i rigurgiti tricuspide (figura 1) e polmonare (figura 2). In assenza di ostruzione del tratto di efflusso ventricolare destro, la misurazione delle velocità (m/s) dei rigurgiti tricuspide e polmonare consente di determinare, attraverso l'equazione di Bernoulli modificata $[(4 \times (\text{velocità del flusso})^2)]$, il gradiente pressorio tra i due versanti valvolari (Augustine et al., 2018; L. Johnson et al., 1999a; Kellum & Stepien, 2007). A partire dal rigurgito tricuspide quindi otteniamo un gradiente pressorio che rappresenta la differenza di pressione tra atrio e ventricolo destro. Poiché la pressione atriale destra, in assenza di RCHF, è molto bassa, questo valore è considerato trascurabile e il gradiente pressorio corrisponde alla pressione sistolica del ventricolo destro. Quest'ultima, a sua volta, è pressochè uguale alla pressione sistolica polmonare (Currie et al., 1985). Allo stesso modo, considerando il rigurgito polmonare, il gradiente pressorio permette di stimare la pressione diastolica polmonare.

Nella pratica clinica, la TRV è il parametro più comunemente utilizzato per diagnosticare e classificare la severità della PH nel cane (L. Johnson, 1999b; Kellum & Stepien, 2007; Schober & Baade, 2006). Pur essendoci una buona correlazione tra la TRV e il gradiente pressorio transtricuspide (TRPG), la stima della PAP derivata dal Doppler può essere imprecisa (Menciotti et al., 2021). Ad esempio, nei pazienti con grave insufficienza sistolica ventricolare destra, si può sottostimare la PAP e, di conseguenza, la severità della PH. In questo caso, infatti, la TRV è ridotta per la scarsa contrattilità ventricolare e non per la minore gravità della patologia (Kelliher & Stepien, 2012; Stepien, 2009). La misurazione ottimale della TRV, inoltre, può essere difficoltosa nei casi di scarsa collaborazione del paziente, di bassa qualità delle immagini e di difficoltà respiratorie. In aggiunta, per ottenere una misurazione accurata è fondamentale il corretto allineamento tra cursore del Doppler continuo e flusso rigurgitante (Amsallem et al., 2016; Kyranis et al., 2018; C. Reiner et al., 2020). Per evitare i potenziali errori diagnostici legati alla misurazione della TRV e per poter diagnosticare la PH nei pazienti in cui questo non sia presente, è necessario, quindi, considerare altri parametri ecocardiografici. Infatti, secondo le linee guida ACVIM la probabilità di avere PH è legata non solo alla TRV, ma anche alla presenza di altri segni ecocardiografici di aumento della PAP (C. Reiner et al., 2020).

Tra questi, l'esame dei profili di flusso sistolico dell'arteria polmonare è stato utilizzato sia nell'uomo che nel cane per stimare la gravità della PH (L. Johnson, 1999a; Kellum & Stepien, 2007; López-Candales & Edelman, 2012; Schober & Baade, 2006; F. Serres et al., 2007).

I profili di flusso sistolico sono ottenuti misurando il flusso sanguigno dell'arteria polmonare con il Doppler pulsato, posizionando il volume campione immediatamente dopo la valvola

polmonare (figura 3). In condizioni normali, il profilo del flusso polmonare è quasi simmetrico, con tempi di accelerazione e decelerazione quasi uguali (tipo I). Il profilo di tipo II (*sharp peak*) è solitamente associato a PH lieve o moderata ed è caratterizzato da una velocità di picco più rapida e una fase di decelerazione più lunga. Il profilo di tipo III (*notched*) è associato ad una PH severa ed è simile al tipo II ma nella fase di decelerazione è presente un'incisura detta "*notch*", dovuta ad una parziale chiusura mesosistolica dei lembi valvolari polmonari (Kellihan & Stepien, 2010; F. J. Serres et al., 2006; Visser et al., 2015a).

Dall'esame Doppler del flusso polmonare è possibile ricavare gli intervalli di tempo sistolico del ventricolo destro che includono: il tempo di accelerazione (AT), il tempo di eiezione (ET) ed il rapporto AT/ET (figura 4). Con l'aumento della PAP il profilo del flusso polmonare tende ad assomigliare a quello aortico con un AT breve e un rapporto AT/ET più basso. Nei West Highland White Terrier con PH pre-capillare secondaria a patologie polmonari croniche è stato dimostrato che un rapporto AT/ET < 0,31 e un valore AT < 58 ms costituiscono dei fattori predittivi di PH con sensibilità e specificità pari, rispettivamente, a 73% e 87%, e 88% e 80% (Schober & Baade, 2006). Risultati simili sono stati ottenuti anche nei cani di altre razze con PH pre e post-capillare (F. Serres et al., 2007; Visser et al., 2016). Nello studio di Serres et al., un rapporto AT/ET < 0,3 è capace di predire l'insorgenza di PH con una un'elevata specificità (100%) ma una bassa sensibilità (15%) (F. Serres et al., 2007). Quest'ultima aumenta notevolmente (71%) utilizzando un rapporto di AT/ET < 0,44. In uno studio più recente, condotto su 69 cani con PH pre e post-capillare, un rapporto AT/ET < 0,3 e AT < 54 ms è in grado di predire la PH con sensibilità e specificità pari, rispettivamente, a 61% e 74% e 97% e 87% (Visser et al., 2016). I differenti *cutoff* di AT/ET ed AT riportati in questi studi sono probabilmente legati all'uso di diversi valori di TVR per la diagnosi di PH e alla diversa popolazione in esame. Le linee guida ACVIM per la diagnosi e gestione della PH nel cane hanno, quindi, uniformato le discrepanze rilevate nei vari studi indicando come *cutoff* valori di AT < 52-58 ms e AT/ET < 0,3 (C. Reiner et al., 2020).

Attraverso l'analisi del flusso sistolico polmonare e del TR è possibile, inoltre, stimare ecocardiograficamente la resistenza vascolare polmonare (PVRecho). Quest'ultima è ottenuta dal rapporto tra la TVR e l'integrale velocità-tempo del flusso sistolico polmonare (figura 5) (R. Suzuki et al., 2021). Nell'uomo, il PVRecho è stato validato rispetto al RHC (Abbas et al., 2003; Opatowsky et al., 2012) e nei cani con patologie del cuore sinistro è stato dimostrato che aumenta con l'aumentare della probabilità e della gravità della PH (R. Suzuki et al., 2021).

Uno studio recente, inoltre, ha evidenziato che in questi pazienti con PH post-capillare un valore di PVRecho > 1,7 è associato ad una prognosi peggiore (Yuchi et al., 2023b).

Evidenze ecocardiografiche di ipertensione polmonare ottenute mediante B-mode

Con la metodica B-mode si possono rilevare le alterazioni del cuore destro secondarie a PH, come ipertrofia e/o dilatazione del ventricolo destro, dilatazione del tronco polmonare, della vena cava caudale e dell'atrio destro (Gentile-Solomon & Abbott, 2016; Vezzosi et al., 2018). Come visto in precedenza, il grado e il tipo di rimodellamento del cuore destro in corso di PH è variabile soprattutto nelle fasi iniziali e dipende dalla severità della condizione e dalla patologia sottostante (Bussadori, 2023). Infatti, l'ipertrofia concentrica del ventricolo destro è più frequente e più grave nelle forme di PH secondarie a PDA inverso, anche se con la progressione della patologia compare un'importante dilatazione. Nel tromboembolismo polmonare cronico l'ipertrofia concentrica è frequente ma meno severa (Bussadori, 2023). Una marcata dilatazione del ventricolo destro, invece, si osserva maggiormente nel tromboembolismo polmonare acuto per aumento improvviso del postcarico. Le alterazioni anatomiche del cuore destro sono meno evidenti in corso di PH post-capillare isolata, dove prevalgono sovraccarico volumetrico e pressorio del cuore sinistro.

La valutazione del rimodellamento cardiaco destro può essere effettuata in maniera soggettiva paragonando le dimensioni dell'atrio e del ventricolo destro con quelle del cuore sinistro (L. Johnson, 1999a; Soydan et al., 2015). In condizioni normali, il diametro interno del ventricolo destro è circa la metà di quello del ventricolo sinistro e la sua parete libera pari ad un terzo rispetto a quella del ventricolo sinistro. Se il ventricolo destro, in scansione parasternale destra in asse lungo, arriva ad eguagliare le dimensioni di quello sinistro viene considerata una dilatazione moderata, se le supera la dilatazione viene considerata severa (L. Johnson et al., 1999a). Se lo spessore della parete libera del ventricolo destro è maggiore di 0,5 e inferiore a 1,5 volte lo spessore della parete ventricolare libera sinistra si parla di ipertrofia moderata, se supera di 1,5 lo spessore della parete sinistra si parla di ipertrofia severa (L. Johnson, 1999a).

Tuttavia, negli ultimi anni, sono stati introdotti dei nuovi indici che consentono di valutare in maniera più accurata le dimensioni e gli spessori del ventricolo e le dimensioni dell'atrio destro (Gentile-Solomon & Abbott, 2016; Vezzosi et al., 2018; Vezzosi et al., 2018a).

Nello studio di Gentile-Solomon et al., lo spessore della parete libera del ventricolo destro in diastole (RVFWd), misurata dalla scansione apicale sinistra, è stata indicizzata per il peso corporeo utilizzando la seguente formula: $iRVFWd = \text{cm}/\text{kg}^{0,250}$ (Gentile-Solomon & Abbott, 2016). Questo indice ha permesso di stabilire le relazioni tra peso corporeo e spessore della parete del ventricolo destro, garantendo intervalli di riferimento accurati per cani di diverse taglie.

L'area del ventricolo destro a fine diastole (RVEDA) e dell'atrio destro alla fine della sistole ventricolare (RAA) indicizzati per l'area della superficie corporea (BSA) o per il peso corporeo (kg) si sono rivelati dei parametri ecocardiografici utili per stimare rispettivamente le dimensioni del ventricolo e dell'atrio destro (Feldhütter et al., 2022a; Gentile-Solomon & Abbott, 2016; Vezzosi et al., 2018; Vezzosi et al., 2018a). Queste aree si ottengono dalla scansione apicale sinistra ottimizzata per il cuore destro e si misurano mediante planimetria. Diversi studi hanno dimostrato che entrambi gli indici, sia rapportati al BSA che al peso corporeo, aumentano nei cani con PH pre e post-capillare da moderata a grave (Feldhütter et al., 2022b; Vezzosi et al., 2018; Vezzosi et al., 2018a; Visser et al., 2020).

In particolare, quando indicizzati per il BSA, un valore di RVEDA $> 10,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ e di RAA $> 12,3 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ indicano la presenza di RCHF (Vezzosi et al., 2018; Vezzosi et al., 2018a). Quando indicizzato per il peso corporeo, un valore di RVEDA $\geq 1,4 \text{ cm}^2/\text{kg}^{0,665}$ indica la presenza di dilatazione ventricolare nei pazienti con PH da moderata a grave (Feldhütter et al., 2022b), mentre un valore di RAA $> 1,2 \text{ cm}^2/\text{kg}^{0,71}$ indica una dilatazione atriale da moderata a severa ed è associato ad una minore sopravvivenza (Visser et al., 2020).

Dalla stessa scansione utilizzata per la valutazione dell'atrio e del ventricolo destro, ruotando leggermente la sonda in senso orario e inclinando ventralmente, è possibile inoltre valutare il diametro massimo della vena cava caudale in diastole. Quest'ultimo dev'essere poi normalizzato per il peso corporeo e confrontato con gli intervalli di riferimento stabiliti per il cane (Gentile-Solomon & Abbott, 2016).

Nelle forme severe di PH, anche il ventricolo sinistro è coinvolto con diminuzione dei suoi diametri e pseudoipertrofia della parete (C. Reiner et al., 2020). Questi aspetti sono secondari alla diminuzione del precarico da ridotto ritorno venoso. La pressione ventricolare destra può, inoltre, avvicinarsi o superare quella sinistra con conseguente appiattimento del setto interventricolare (figura 6).

Un altro riscontro tipico è rappresentato dalla dilatazione dell'arteria polmonare principale e delle sue diramazioni, che si valuta dalla scansione parasternale destra ad asse corto ottimizzata per la base cardiaca (Kellihan & Stepien, 2012; Russell et al., 2008; F. Serres et al., 2007; Visser et al., 2016). Da questa finestra è possibile mettere in rapporto il diametro dell'arteria polmonare principale con quello dell'aorta (PA/Ao) (figura 7). Valori di PA/Ao $> 0,98$ indicano una dilatazione dell'arteria polmonare e supportano la diagnosi di PH (F. Serres et al., 2007; Visser et al., 2016). In uno studio recente, la dilatazione dell'arteria polmonare (PA/Ao ≥ 1) è risultata essere l'alterazione ecocardiografica più frequente nei cani con PH pre-capillare (Yuchi et al., 2023c).

Inoltre, l'ecocardiografia B-mode ci consente di identificare eventuali trombi o filarie (*D. immitis*) presenti nell'arteria polmonare e/o nelle camere cardiache destre (Bussadori, 2023; Romano et al., 2021). I parassiti adulti di queste ultime appaiono, in sezione longitudinale, come due linee parallele iperecogene separate da una linea ipoecogena centrale che gli conferisce il cosiddetto aspetto 'a binario' (Corda et al., 2022). Nel caso dei trombi occorre fare diagnosi differenziale con le neoformazioni cardiache. I primi, presentano un'ecostruttura omogenea e possono essere fluttuanti all'interno delle camere cardiache o adesi alle pareti del cuore o dei vasi, solitamente dove il flusso di sangue è più lento (Bussadori, 2023).

Infine, l'ecocardiografia bidimensionale permette di misurare alcuni parametri di funzionalità sistolica ventricolare destra che appaiono ridotti in corso di PH. Uno di questi è la variazione percentuale dell'area del ventricolo destro durante il ciclo cardiaco (RV FAC), ottenuta misurando le aree telediastolica e telesistolica del ventricolo destro dalla scansione apicale sinistra ottimizzata per la visualizzazione del cuore destro, mediante la formula:

$$RV FAC (\%) = \frac{\text{area diastolica} - \text{area sistolica}}{\text{area diastolica}} \times 100$$

Questo parametro deve essere poi normalizzato per il peso corporeo e confrontato con gli intervalli di riferimento stabiliti per il cane (tabella 3) (Visser et al., 2015a).

Tuttavia, studi successivi hanno indicato un *cutoff* di RV FAC < 30-33% per individuare cani con disfunzione sistolica dimostrando una scarsa correlazione tra questo parametro ed il peso corporeo (Chetboul et al., 2018; Feldhütter et al., 2022a).

Uno studio recente che ha confrontato in 10 cani Beagle sani la funzione sistolica del ventricolo destro mediante ecocardiografia e risonanza magnetica cardiaca ha dimostrato una buona correlazione tra la RV FAC e il RV *stroke volume* ottenuti rispettivamente con la prima e la seconda metodica (Baron Toaldo et al., 2021).

Tabella 3, variazione percentuale dell'area del ventricolo destro in base al peso corporeo nel cane (Visser, Scansen, Schober, et al., 2015a)

Bodyweight (kg)	RV FAC (%)
3	41.7- 69.1
4	40.5 – 67.2
5	39.6 – 65.8
7	38.4 – 63.7
9	37.4 – 62.2
12	36.4 – 60.5
15	35.6 – 59.2
20	34.7 – 57.5
25	33.9 – 56.3
30	33.3 – 54.5
35	32.8 – 54.5
40	32.4 – 53.8
45	32.0 – 53.2

RV FAC (%), variazione percentuale dell'area del ventricolo destro

Evidenze ecocardiografiche di ipertensione polmonare ottenute mediante M-mode

La metodica M-mode consente di valutare i diametri sistolico e diastolico dell'arteria polmonare destra (RPA). Questo dato si ottiene con la scansione parasternale destra in asse lungo (figura 8) o in asse corto, ottimizzata per la visualizzazione della RPA (Biretoni et al., 2016; Grosso et al., 2023; Roels et al., 2019; Venco et al., 2014).

I valori così determinati calcolano l'indice di distensibilità dell'arteria polmonare destra (RPAD) mediante la formula:

$$RPAD (\%) = \frac{RPADs - RPDAs}{RPADs} \times 100$$

Nel cane, l'indice RPAD si è dimostrato fortemente correlato alla PAP ed è utile sia nella diagnosi di PH pre-capillare (Venco et al., 2014) che post-capillare (Visser et al., 2016).

Le linee guida ACVIM riportano che valori di RPAD < 30% sono indicativi di PH (C. Reinero et al., 2020).

Dalla scansione parasternale destra asse lungo è possibile, inoltre, mettere in relazione il diametro della vena e dell'arteria polmonare (PV/PA) (Biretoni et al., 2016; Roels et al., 2019, 2021). Le misurazioni possono essere effettuate a partire da immagini M-mode e B-mode e nei cani sani il rapporto è pari ad 1 (Biretoni et al., 2016; Merveille et al., 2015; Roels et al., 2021). Uno studio condotto su pazienti con PH pre-capillare, ha evidenziato che il rapporto PV/PA si riduce all'aumentare della severità della PH (Roels et al., 2019). In particolare, un valore di PV/PA < 0,74 (misurato in M-mode) o PV/PA < 0,7 (misurato in B-mode) indica la presenza di PH moderata e severa (TRPG > 50 mmHg) con una buona sensibilità e specificità (Se 98% e Sp 78%; Se% 96 e Sp 82%, rispettivamente).

Altri 2 indici di funzionalità sistolica del ventricolo destro, ottenuti da immagini M-mode, sono il TAPSE (*tricuspid annular plane systolic excursion*) (figura 9) e il RVOT-FS (figura 10).

Il primo misura l'entità del movimento sistolico dell'*annulus* tricuspide, il secondo la frazione di accorciamento del tratto di efflusso ventricolare destro (Caivano, Dickson, et al., 2018a; Pariaut et al., 2012; Visser, Scansen, Schober, et al., 2015a).

Il TAPSE si valuta da una scansione apicale sinistra ottimizzata per la visualizzazione del ventricolo destro, allineando il cursore M-mode all'*annulus* tricuspide laterale (Visser et al., 2015a). Il valore ottenuto, variando col peso dell'animale, dev'essere indicizzato per il diametro aortico (TAPSE/Ao) oppure normalizzato/adattato al peso corporeo (nTAPSE o wTAPSE, rispettivamente) (Caivano et al., 2018a; Feldhütter et al., 2022a; Visser et al., 2018; Visser et al., 2015a).

Il TAPSE può essere, inoltre, misurato, utilizzando la stessa scansione, dall'immagine B-mode (Visser et al., 2018). Anche in questo caso, il valore di TAPSE dev'essere poi confrontato con gli intervalli di riferimento in base al peso del cane (Visser et al., 2018). In uno studio, effettuato su 70 cani sani, la misurazione del TAPSE ottenuta in M-mode e in B-mode, pur presentando una forte correlazione, ha evidenziato differenze tali da non permettere l'utilizzo delle due metodiche in modo intercambiabile (Visser et al., 2018). Sia in medicina umana che veterinaria, numerosi studi hanno dimostrato l'importanza del TAPSE nella valutazione della funzione sistolica ventricolare destra e nella prognosi dei pazienti con PH (Caivano et al., 2018a; Humbert et al., 2023; Morita et al., 2019; Visser et al., 2020).

Nell'uomo, è stato dimostrato che un valore di TAPSE < 18 mm è associato ad una severa disfunzione ventricolare destra e, quindi, ad una prognosi peggiore (Forfia et al., 2006). Un valore di TAPSE < 16 mm può essere, inoltre, utile a identificare la presenza di PH in pazienti con patologia polmonare interstiziale e si correla bene con i valori ottenuti mediante RHC (Ruocco et al., 2015).

Nel cane, un rapporto TAPSE/Ao < 0,65% indica grave disfunzione ventricolare destra e PH pre e post-capillare severa con una sensibilità del 44% e una specificità del 93% (Caivano et al., 2018a). Un valore di nTAPSE < 3,23 mm/kg^{0,284}, misurato con la metodica B-mode, indica grave disfunzione sistolica e rappresenta un fattore prognostico negativo nei cani con PH pre e post-capillare (Visser et al., 2020). Un valore di nTAPSE < 4,5 mm/kg^{0,285}, misurato con la metodica M-mode, in uno studio effettuato su 211 cani sani individua quelli che presentano disfunzione sistolica (Feldhütter et al., 2022a). Gli stessi autori, in un lavoro condotto su 100 cani con PH pre e post-capillare, hanno poi dimostrato che questo *cutoff* può essere utilizzato per rilevare la presenza di PH da moderata a severa ma solo nei pazienti con la forma pre-capillare (Feldhütter et al., 2022b). Quest'ultimo risultato è probabilmente dovuto al fatto che il TAPSE è fortemente influenzato dalla funzionalità del ventricolo sinistro. Diversi studi, infatti, hanno dimostrato che i cani con PH post-capillare potrebbero avere valori di TAPSE normali o sopra i limiti di riferimento (Chapel et al., 2018; Feldhütter et al., 2022b; Poser et al., 2017; Tidholm et al., 2015; Visser et al., 2020). Lo stato iperdinamico del ventricolo sinistro in corso di MVD e il fenomeno dell'interdipendenza ventricolare possono, infatti, influenzare il movimento della parete libera del ventricolo destro mascherando una diminuzione della funzionalità sistolica (Poser et al., 2017; Vezzosi et al., 2018; Visser, 2017). Questo è particolarmente evidente nei pazienti con MVD in stadio ACVIM B2 mentre nei pazienti in stadio ACVIM C, il TAPSE tende spesso a ridursi riportandosi a valori normali o sotto i limiti di riferimento (Chapel et al., 2018).

Per cercare di limitare i potenziali errori diagnostici del TAPSE nei cani con patologia mitralica, è stato proposto di normalizzare il rapporto TAPSE/Ao per valori di atrio sinistro/Ao > 1,6 utilizzando la formula (Caivano et al., 2018a):

$$\frac{TAPSE}{Ao} (adj) = \frac{TAPSE}{Ao} - 0,174 \times \frac{LA}{Ao} - 0,61 + 0,89$$

Un valore di TAPSE/Ao (adj) <0,65 (Se=75 %, Sp=91 %) è indicativo di un quadro di PH grave secondaria a MVD (Caivano et al., 2018a).

Un altro metodo proposto recentemente per valutare il TAPSE in maniera più accurata nei pazienti con PH post-capillare prevede il rapporto tra il valore del TAPSE, misurato in M-mode o in B-mode, con il diametro interno del ventricolo destro a fine diastole (Yuchi et al., 2021b). Bisogna ricordare che il TAPSE è influenzato, oltre che dalle patologie del cuore sinistro, anche dalle condizioni di carico e dal rigurgito tricuspideale (Hsiao et al., 2006; López-Candales et al., 2006). Una riduzione del precarico (come in condizioni di ipovolemia) può ridurre il TAPSE, anche se la funzione sistolica del ventricolo destro è normale. Al contrario, un aumento del

precarico può far aumentare il TAPSE, dando l'impressione di una funzione ventricolare migliore.

Anche un rigurgito tricuspide severo può falsamente aumentare il TAPSE portando a una sovrastima della funzionalità sistolica del ventricolo destro (Hsiao et al., 2006). Questo può essere dovuto sia ad un aumento del precarico che ad un maggiore movimento dell'*annulus* tricuspide per compensare il rigurgito.

Un altro fattore che può alterare i risultati ottenuti con la misurazione del TAPSE è l'angolo di acquisizione dell'immagine. Infatti, se questo non è allineato correttamente con il movimento longitudinale del cuore la misurazione risulterà meno accurata con valori sotto o sovrastimati. È quindi fondamentale ottenere un piano d'immagine parallelo al movimento dell'*annulus* tricuspide (López-Candales et al., 2006; Visser, 2017). Oltre questo, i movimenti di traslazione rendono difficile una corretta misurazione nei pazienti con difficoltà respiratoria (Hsiao et al., 2006; López-Candales et al., 2006; Visser, 2017).

È importante, inoltre, sottolineare che il TAPSE valuta solo il movimento longitudinale dell'*annulus* tricuspide e non considera i movimenti radiali e circolari (Chetboul et al., 2015). Di conseguenza, può non riflettere completamente la funzione globale del ventricolo destro. In conclusione, per avere una valutazione accurata della funzione sistolica del ventricolo destro il TAPSE dev'essere utilizzato sempre in combinazione con altri parametri ecocardiografici e clinici.

Il RVOT-FS è la variazione percentuale del diametro del tratto di efflusso ventricolare destro durante il ciclo cardiaco. Si ottiene da immagini M-mode ricavate dalla scansione parasternale destra, asse corto, ottimizzata per la visualizzazione del tratto di efflusso ventricolare destro. Si calcola mediante la formula:

$$RVOT - FS = \frac{\text{diametro diastolico} - \text{diametro sistolico}}{\text{diametro diastolico}} \times 100$$

Il RVOT-FS ha dimostrato una forte correlazione con i valori di funzionalità sistolica ventricolare destra valutata mediante risonanza magnetica sia nell'uomo che nel cane (Baron Toaldo et al., 2021). Questo parametro ecocardiografico si presenta ridotto nella maggior parte dei cani con PH pre e post-capillare severa e valori < 45% sono indicativi di disfunzione sistolica del ventricolo destro (Caivano et al., 2018b; Visser et al., 2016).

Sebbene anche il RVOT-FS, così come il TAPSE, sia influenzato da condizioni di pre e postcarico, questo indice sembra risentire meno delle variazioni emodinamiche del ventricolo sinistro in corso di MVD. Infatti, mentre il TAPSE considera il tratto di afflusso, il RVOT-FS prende in esame quello di efflusso che per le dimensioni ridotte, è meno dipendente dalle variazioni del volume o della pressione ventricolare sinistra (Caivano et al., 2018b).

Evidenze ecocardiografiche di ipertensione polmonare ottenute mediante Doppler tissutale

Il Doppler tissutale (TDI) è una tecnica ecocardiografica avanzata utilizzata per valutare la funzione longitudinale (sistolica e diastolica) del miocardio. A differenza del Doppler tradizionale, che misura la velocità del sangue nelle camere cardiache e nei vasi, il TDI misura la velocità di movimento delle pareti cardiache durante il ciclo cardiaco (Chetboul, 2002).

Esistono diversi tipi di TDI che comprendono il TDI ad onda pulsata, il TDI colore tempo-movimento e il TDI colore bidimensionale (Chetboul et al., 2015).

Il TDI ad onda pulsata si ottiene dalla scansione apicale quattro camere sinistra posizionando il volume campione appena sotto la giunzione atrio-ventricolare a livello dell'*annulus* mitralico laterale e settale e dell'*annulus* tricuspide laterale. Questo permette di valutare il movimento dell'*annulus* in sistole (onda S') e nella fase precoce e tardiva della diastole (onde E' ed A').

Tale metodica, nella determinazione della PH, valuta prevalentemente la funzionalità ventricolare destra e, quindi, il movimento dell'*annulus* tricuspide laterale. Diversi studi hanno dimostrato la sua utilità, sia in medicina umana che veterinaria, nella diagnosi della PH (Baron Toaldo et al., 2016; Boissiere et al., 2005; Matos et al., 2023; Samad et al., 2001; F. Serres et al., 2007; Visser, 2017).

A partire dalle onde del TDI, si possono ricavare due indici che consentono l'analisi complessiva della funzionalità sistolica e diastolica ventricolare destra, il *Tei index* e il *Global TDI*.

Entrambi si presentano alterati nei cani con PH sia pre che post-capillare (Matos et al., 2023; Morita et al., 2019; F. Serres et al., 2007; Visser, 2017).

Il *Tei index* si ottiene mediante la formula $(a-b) / b$, dove 'a' corrisponde all'intervallo tra la fine e l'inizio del flusso tricuspide e 'b' al tempo di eiezione del ventricolo destro (Baumwart et al., 2005; Kellihan & Stepien, 2012). Il *Global TDI* si calcola con la seguente formula: $G-TDI = (S' \times E') / A'$. Nel cane, un valore di *Global TDI* $< 11,8$ cm/s indica la presenza di PH pre e post-capillare con una buona sensibilità (89%) e specificità (93%) e un *Tei index* $> 0,25$ indica la presenza di PH con una sensibilità del 78% ed una specificità dell'80% (F. Serres et al., 2007).

La conferma dell'utilità del TDI del ventricolo destro nel differenziare cani normotesi da quelli affetti da PH pre-capillare si è avuta anche da un lavoro recente condotto su 116 pazienti con filariosi (Matos et al., 2023). In questo studio, tra i vari indici presi in esame, quelli che hanno mostrato la migliore sensibilità e specificità per la diagnosi di PH sono stati E'/A', *Global TDI*, il tempo di contrazione e rilasciamento isovolumetrico del ventricolo destro indicizzato per la frequenza cardiaca e il *Tei index*. Anche il valore di S', seppur meno specifico e sensibile degli

altri, si riduce notevolmente nei cani con PH ed un valore $< 12,5$ cm/s è diagnostico di PH. Questo dato è in accordo con quanto precedentemente riportato in altri studi dove si ribadisce l'importanza della determinazione di S' nella diagnosi di PH (F. Serres et al., 2007; Visser, 2017). Lo studio TDI dell'*annulus* mitralico si utilizza spesso per la diagnosi differenziale di PH pre e post-capillare. Infatti, il rapporto tra l'onda E' e l'onda diastolica del flusso transmitralico (onda E), mostra una buona correlazione con la pressione capillare polmonare sia nell'uomo che nel cane (Nagueh et al., 1997; Ommen et al., 2000; Oyama et al., 2004; Rivas-Gotz et al., 2003). Nell'uomo un rapporto > 14 tra l'onda E ed E', quest'ultima intesa come media settale e laterale, ha un'alta specificità per l'aumento delle pressioni di riempimento ventricolare sinistro ed è indicativo di una pressione capillare polmonare > 15 mmHg (Dokainish et al., 2004; Marchandise et al., 2014; Nagueh et al., 2016). Nel cane, uno studio effettuato su pazienti con rigurgito mitralico acuto indotto sperimentalmente, un rapporto E/E' laterale $> 9,1$ indica una pressione atriale sinistra media > 20 mmHg (Oyama et al., 2004). In un altro studio su cani con rigurgito mitralico, un rapporto E/E' settale > 13 identifica la presenza di scompenso congestizio con una buona sensibilità e specificità (80% ed 83% rispettivamente) (Teshima et al., 2005). Nello studio di Baron Toaldo et al., un rapporto E/E' laterale $> 9,33$ e E/E' settale > 10 si sono dimostrati moderatamente accurati nel predire la PH post-capillare nei cani con MVD (Baron Toaldo et al., 2016).

Evidenze ecocardiografiche di ipertensione polmonare ottenute mediante Speckle

Tracking (STE)

L'ecocardiografia *Speckle Tracking* (STE) è una metodica ecocardiografica avanzata in grado di analizzare la funzionalità globale e regionale del miocardio ventricolare ed atriale. Si basa sul monitoraggio (*tracking*) degli *speckles*, che sono i puntini bianchi e neri derivati dall'interazione fra il fascio degli ultrasuoni ed il tessuto miocardico durante il ciclo cardiaco. Seguendo la dislocazione spaziale degli *speckles*, la tecnologia STE consente di elaborare in maniera semiautomatica la deformazione (*strain*) e la velocità di deformazione (*strain rate*) del miocardio in direzione longitudinale, radiale e circonferenziale. I principali vantaggi di questa tecnica, rispetto al TDI, sono dati dall'assenza di angolo-dipendenza con il fascio ultrasonoro e dalla capacità di differenziare i movimenti attivi dai movimenti di translazione passiva a cui va incontro il miocardio durante il ciclo cardiaco. Negli ultimi anni, sia in medicina umana che veterinaria, diversi studi hanno dimostrato l'affidabilità e la ripetibilità di tale metodica nella valutazione della funzionalità sistolica e diastolica del ventricolo destro (Chetboul et al., 2018; Morita et al., 2017; Visser et al., 2015a; Yuchi et al., 2021a).

Nell'uomo, lo strain longitudinale del ventricolo destro (RVLS) globale e della parete libera, ottenuto dalla scansione quattro camere apicale sinistra ottimizzata per il ventricolo destro, è considerato un utile strumento diagnostico e prognostico nei pazienti con PH sia pre che post-capillare (Liu et al., 2019; Theres et al., 2020).

Anche in veterinaria, diversi studi hanno riportato l'utilità clinica della metodica STE, associata ai parametri ecocardiografici standard, nella valutazione dei cani con PH pre e post-capillare (Caivano et al., 2020; Feldhütter et al., 2022b; Matos et al., 2024; Morita et al., 2019; Yuchi et al., 2023c). Tuttavia, ulteriori studi sono necessari per stabilire i valori di riferimento per lo STE del ventricolo destro e determinare il valore prognostico di questi indici nei cani con PH.

L'ecocardiografia può essere considerata inoltre una metodica predittiva per lo sviluppo di PH così come riportato dalle recenti linee guida ACVIM (C. Reinero et al., 2020). I parametri indicati dagli esperti prendono in considerazione, oltre al rigurgito tricuspide, i tre siti anatomici che vanno incontro ad alterazioni strutturali e funzionali in corso di PH (tabella 4), ossia i ventricoli destro e sinistro, le arterie polmonari comune e destra e la vena cava caudale/atrio destro. La probabilità di avere PH, stabilita su base ecocardiografica, è riassunta in tabella 5.

Tabella 4, siti anatomici in cui è possibile rilevare segni ecocardiografici di ipertensione polmonare, secondo le linee guida ACVIM (C. Reinero et al., 2020).

Ventricoli	Arteria polmonare	Atrio destro e CVC
Appiattimento dell'IVS	Dilatazione arteria polmonare (PA/Ao > 1)	Dilatazione RA
Ridotto riempimento LV	Velocità di picco del PR > 2,5 m/s	Dilatazione CVC
Ipertrofia e/o dilatazione del RV	RPAD < 30%	
Disfunzione sistolica del RV	Flusso polmonare: AT (< 52-58 ms) o AT/ET (< 0,30); <i>Notching</i> fase di decelerazione del flusso polmonare	

IVS, setto interventricolare; LV, ventricolo sinistro; RV, ventricolo destro; PA, arteria polmonare; Ao, aorta; PR, rigurgito polmonare; RPAD, indice di distensibilità dell'arteria polmonare destra; AT, tempo di accelerazione flusso polmonare; ET, tempo di eiezione flusso polmonare; RA, atrio destro; CVC, vena cava caudale.

Tabella 5, probabilità ecocardiografica di ipertensione polmonare nel cane (C. Reinero et al., 2020).

Velocità TR (m/s)	Numero siti anatomici con segni ecocardiografici di PH	Probabilità PH
≤ 3 o non misurabile	0 o 1	bassa
≤ 3 o non misurabile	2	intermedia
Da 3 a 3,4	0 o 1	intermedia
> 3,4	0	intermedia
≤ 3 o non misurabile	3	alta
Da 3 a 3,4	≥2	alta
> 3,4	≥1	alta

TR, rigurgito tricuspидale; PH, ipertensione polmonare

Altri esami strumentali utilizzati in corso di ipertensione polmonare

Ulteriori test diagnostici che, oltre alla presenza di PH, forniscono informazioni sulle patologie sottostanti includono: radiografie del torace, elettrocardiografia, endoscopia, tomografia computerizzata, risonanza magnetica cardiaca e misurazione dei *biomarker* cardiaci (Bode & Uljanowska, 2021; Kellihan & Stepien, 2010; C. Reinerio et al., 2020).

Le radiografie del torace sono spesso alterate nei pazienti con PH e rappresentano un utile supporto diagnostico (Adams et al., 2017; Falcón-Cordón et al., 2024a; C. Reinerio et al., 2020). Bisogna ricordare, tuttavia, che un quadro radiografico normale non permette di escludere la presenza di PH (Kellihan & Stepien, 2010).

Si osserva di frequente un aumento di dimensioni dell'immagine cardiaca, in particolare dei settori destri, caratterizzato da un maggiore contatto del cuore con lo sterno in proiezione latero-laterale e il tipico aspetto a D rovesciata in proiezione ventrodorsale (Adams et al., 2017). Spesso sono ben evidenti la protrusione dell'arteria polmonare principale, la distensione della vena cava e vari gradi di epatomegalia. L'analisi delle strutture vascolari può, inoltre, rilevare la dilatazione delle arterie polmonari prossimali che talvolta assumono andamento tortuoso con interruzioni nette (potature) associate a gravi fenomeni trombotico-occlusivi (Falcón-Cordón et al., 2024a). L'aspetto del parenchima polmonare è molto variabile e dipende dalla patologia respiratoria e/o cardiaca sottostante. In corso di pneumopatie croniche si riscontrano quadri con prevalente pattern bronchiale e con fenomeni broncoectasici (broncopneumopatie croniche), quadri interstiziali o quadri misti, come in corso di filariosi cardiopolmonare (Falcón-Cordón et al., 2024b; Kellihan et al., 2015). Nel caso di fenomeni tromboembolici, invece, è frequente il riscontro di ipoperfusione dei campi polmonari talvolta con carattere segmentale.

Nei pazienti con PH post-capillare, il riscontro di segni radiografici è reso difficile dalla concomitante presenza della patologia cardiaca sinistra sottostante (Bussadori, 2023).

Alcuni studi hanno evidenziato l'associazione tra i reperti radiografici ed ecocardiografici nei cani affetti da PH (Adams et al., 2017; Chanroon et al., 2018). Nello studio di Adams et al., è stato dimostrato che segni radiografici di ingrandimento del ventricolo destro, dell'arteria polmonare principale e delle arterie lobari polmonari caudali tendono ad aumentare con la gravità della PH (Adams et al., 2017). Inoltre, in uno studio condotto su cani con PH pre-capillare secondaria a filariosi, i segni radiografici di cardiomegalia e di ingrandimento dell'arteria polmonare craniale e caudale si sono dimostrati utili non solo nella diagnosi ma anche nel monitoraggio della PH dopo l'eliminazione dei parassiti (Falcón-Cordón et al., 2024b).

L'esame elettrocardiografico (ECG) è spesso normale nei pazienti con PH e rappresenta un test diagnostico poco sensibile e specifico (Kellihan & Stepien, 2010). Tuttavia, la presenza di aritmie

può peggiorare il quadro clinico di questi soggetti e l'ECG è in grado allora di fornire importanti informazioni prognostiche sia nell'uomo che nel cane (Bussadori, 2023; Olsson et al., 2013; Rich et al., 2013). I segni elettrocardiografici che supportano la diagnosi di PH comprendono la deviazione destra dell'asse elettrico medio del complesso QRS sul piano frontale e l'aumento dell'ampiezza delle onde P, secondari rispettivamente ad ingrandimento ventricolare e atriale destro (Bussadori, 2023; Kellihan & Stepien, 2010; Pyle et al., 2004). Le alterazioni dell'ECG sono spesso secondarie al processo patologico sottostante ed è possibile riscontrare aritmie sopraventricolari o ventricolari per una malattia cardiaca sinistra, bradiaritmie e blocchi atrioventricolari da ipertono parasimpatico in corso di patologie polmonari, alterazioni del tratto ST o dell'onda T da ipossia o ischemia miocardica (Kellihan & Stepien, 2010).

Nell'uomo la misurazione dei *biomarker* cardiaci, in particolare il peptide natriuretico di tipo B (BNP) e il frammento inattivo N terminale (NTproBNP), viene effettuata di *routine* per valutare la prognosi e monitorare il trattamento nei pazienti con PH (Benza et al., 2022; Hoeper et al., 2022; Humbert et al., 2023). Il BNP e l'NTproBNP derivano da un pro-ormone (proBNP) che viene rilasciato dai miociti ventricolari in seguito ad un eccessivo stiramento delle fibre miocardiche. L'aumentata concentrazione ematica di questi peptidi natriuretici non è quindi specifica per la diagnosi di PH ed è associata a numerose patologie cardiache (Smith et al., 2015). Il dosaggio dell'NTproBNP sarebbe da preferire rispetto a quello del BNP perché ha un'emivita maggiore ed è più stabile nel sangue (Kellihan et al., 2011). Nel cane, la sua determinazione è utile in presenza di distress respiratorio per differenziare pazienti con patologia respiratoria primaria da quelli con patologia cardiaca (Fine et al., 2008; Oyama et al., 2008). Uno studio ha dimostrato una correlazione positiva tra l'NTproBNP e la TRV indicando che questo *biomarker* potrebbe essere utile nello stabilire la severità della condizione nei pazienti con PH pre-capillare (Kellihan et al., 2011).

La tomografia computerizzata (CT) è una tecnica di diagnostica per immagini avanzata che si è rivelata utile per la diagnosi eziologica della PH, sia in medicina umana che veterinaria (Choi et al., 2019; S. Johnson et al., 2023; Matos et al., 2022; Soliveres et al., 2021). Questa metodica, specialmente se associata all'angiografia, permette infatti di valutare il parenchima polmonare e la vascolarizzazione polmonare e toracica (Bode & Uljanowska, 2021; Masseur & Reinero, 2019; Matos et al., 2022). La CT e l'angio-CT risultano, quindi, fondamentali nella diagnosi di numerose patologie associate alla PH, quali tromboembolismo polmonare, fibrosi polmonare o patologie polmonari veno-occlusive (Matos et al., 2022; C. Reinero et al., 2020; C. R. Reinero et al., 2019; Seiler et al., 2010). Questa indagine si rivela utile, secondo quanto riportato dalle linee

guida ACVIM, nel sospetto diagnostico di PH (C. Reinerio et al., 2020). Le alterazioni osservate all'esame CT che vengono considerate fortemente suggestive di PH sono:

- Rapporto tronco polmonare/aorta discendente (PT/Dao) $\geq 1,4$ (Sutherland-Smith et al., 2018)
 - Dilatazione dell'atrio o del ventricolo destro
 - Riduzione del rapporto vena polmonare/arteria polmonare; aumento del rapporto (PT/Dao) o aumento del rapporto ventricolo destro/ventricolo sinistro (Roels et al., 2019)
 - Presenza di difetti nella circolazione arteriosa polmonare (Seiler et al., 2010)
 - Presenza di un pattern polmonare di attenuazione 'a mosaico' che mostra piccoli vasi in una regione di attenuazione ridotta (ipoperfusione) su una scansione inspiratoria, che non mostra un'accentuazione del pattern a mosaico di attenuazione su una scansione espiratoria (escludendo il *trapping aereo*) (Masseau & Reinerio, 2019)
 - Opacità a vetro smerigliato perivascolare nodulare diffusa o con aspetto irregolare e poco definito e con distribuzione globale, compatibile con PCH o PVOD (C. R. Reinerio et al., 2019).
- Uno studio recente ha inoltre confermato l'utilità del rapporto PT/DAo, valutato mediante CT, nel valutare la severità della PH nei cani con filariosi (Matos et al., 2022). In questo studio, un valore di PT/DAo > 1.1 indica la presenza di PH da moderata a severa.

In medicina umana, la risonanza magnetica cardiaca (CMR) viene considerata la tecnica *gold standard* per l'analisi non invasiva della morfologia e funzionalità del ventricolo destro e rappresenta un utile strumento per la valutazione dei pazienti con PH (Riccardi et al., 2023). Nell'uomo è stata dimostrata una forte correlazione tra la rigidità della PA, valutata mediante CMR, e la severità della PH, determinata con RHC (Sanz et al., 2009). Dal momento che la riduzione dell'elasticità della PA si verifica prima dell'aumento della pressione polmonare a riposo, la CMR potrebbe essere utile per la diagnosi precoce della PH. Un recente studio ha riportato una significativa correlazione tra i valori del volume extracellulare (ECV) del ventricolo destro, indice di fibrosi interstiziale miocardica, e alcuni parametri ecocardiografici prognostici di PH pre-capillare (TAPSE, onda S', frazione di eiezione e ST del ventricolo destro) (Habert et al., 2020). Gli autori concludono che il ECV del ventricolo destro, valutato mediante CMR, potrebbe rappresentare un nuovo *marker* prognostico nei pazienti con PH ed essere d'aiuto nel monitoraggio della terapia. La CMR si è rivelata utile anche nell'identificazione dei pazienti con PH combinata attraverso la valutazione dell'angolo interventricolare settale a fine sistole (angolo formato tra i punti di inserzione dei ventricoli al punto medio del setto) (Johns et al., 2018). Un angolo $> 160^\circ$ permetterebbe di identificare i pazienti con un elevato DPG e con una prognosi peggiore.

In medicina veterinaria, l'impiego della CMR nella valutazione del ventricolo destro è limitato a pochi lavori (Baron Toaldo et al., 2021; da Silveira et al., 2016; Dennler et al., 2017, 2020; Drees et al., 2015; Fries et al., 2019). Recentemente, uno studio condotto su 10 cani sani, ha evidenziato una significativa correlazione tra lo *stroke volume* valutato mediante CMR e l'onda S' e la RV-FAC ottenuti con l'esame ecocardiografico (Baron Toaldo et al., 2021). Tuttavia, la mancanza di dati che permettano di standardizzare l'utilizzo di questa metodica, il costo elevato e la lunga durata della procedura in anestesia generale, ne limitano il suo impiego nella pratica clinica veterinaria.

1.4.3 Terapia dell'ipertensione polmonare

Il trattamento della PH mira a migliorare i sintomi, diminuire la PAP e il carico di lavoro del ventricolo destro, rallentare la progressione della malattia, ridurre il tempo di ospedalizzazione e migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita. Dal momento che la PH, nella maggior parte dei casi, è secondaria ad un'altra patologia, questi risultati possono essere ottenuti solo con una terapia che elimini o migliori la malattia sottostante. Nelle forme di PH idiopatica o quando non è possibile controllare il processo patologico primario, la PAP viene ridotta tramite l'impiego di vasodilatatori polmonari (Kellihan & Stepien, 2010).

I farmaci attualmente in uso hanno effetto sulle anomalie fisiopatologiche associate alla via della ET-1 (antagonisti del recettore dell'endotelina), dei prostanoidi (analoghi della prostaciclina) e dell'NO (inibitori della fosfodiesterasi specifici o non specifici).

Gli antagonisti dei recettori della ET-1, quali bosentan, sitaxsentan e ambrisentan, hanno avuto risultati incoraggianti nelle persone affette da PH (Chen et al., 2018). Nei cani con insufficienza cardiaca sinistra, alcuni studi sperimentali hanno dimostrato l'efficacia del bosentan nel ritardare la progressione del rimodellamento cardiaco (Choussat et al., 1998; Mishima et al., 1999; Shimoyama et al., 1996). Nei cani con PH secondaria a tromboembolismo cronico indotto sperimentalmente, il bosentan si è rivelato inefficace nel ridurre la PAP e la PVR (Kim et al., 2000). L'assenza di ulteriori studi che valutino la reale efficacia di questo farmaco in cani con PH e l'elevato costo della terapia, ne limita fortemente l'uso in medicina veterinaria.

La somministrazione di analoghi della prostaciclina, come l'epoprostenol, il treprostinil e l'iloprost, è stata per anni il pilastro del trattamento della PH in medicina umana (Galiè et al., 2016). La terapia con questi farmaci, tuttavia, presenta alcuni svantaggi, quali la necessità di ospedalizzare il paziente e l'attento monitoraggio dei possibili effetti collaterali. L'epoprostenol e il treprostinil prevedono una somministrazione in infusione endovenosa continua attraverso un catetere fisso in un accesso venoso centrale, mentre l'iloprost è in forma inalatoria e

dev'essere somministrato ogni 2-4 ore. Negli ultimi anni, l'efficacia di questa classe di farmaci per il trattamento della PH è stata valutata anche nel cane (R. Suzuki et al., 2022a; R. Suzuki et al., 2022b; Yuchi et al., 2023a). Uno studio recente, condotto su sei cani con PH cronica, ha evidenziato come la somministrazione endovenosa continua di epoprostenol abbia determinato una diminuzione significativa della PVR, un miglioramento della funzionalità del ventricolo destro e sinistro e della circolazione sistemica e polmonare senza causare aumento della PAP e della pressione ventricolare destra (Yuchi et al., 2023a). Tuttavia, la frequenza e la modalità di somministrazione di questi farmaci ne rendono difficile il loro utilizzo nei cani con PH.

Mentre in medicina umana il trattamento specifico della PH prevede l'utilizzo di più farmaci con l'obiettivo di aumentare la risposta vasodilatatoria, questo nei cani non è possibile perché una politerapia manca di studi clinici, presenta costi elevati e la somministrazione ripetuta di più farmaci è difficoltosa (C. Reinero et al., 2020).

Il trattamento di prima linea della PH nel cane è quindi basato sul solo utilizzo di inibitori della fosfodiesterasi-5 (PDE-5), che causano vasodilatazione seguendo la via vascolare dell'ossido nitrico (NO). Gli inibitori della PDE-5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) sono usati per bloccare l'inattivazione della cGMP e determinare vasodilatazione delle arterie polmonari. Il farmaco che attualmente sembra avere i risultati migliori nel cane è il sildenafil (Bach et al., 2006; Kellihan et al., 2015; Kellum & Stepien, 2007; Swann et al., 2014b). Si tratta di un inibitore della PDE-5 altamente selettivo utilizzato per via orale, con dosaggio variabile da 0,5 a 2 mg/kg, due o tre volte al giorno. Diversi studi hanno dimostrato i benefici del sildenafil nel cane con miglioramento dei segni clinici, della qualità di vita, della tolleranza all'esercizio e diminuzione della PAP stimata ecocardiograficamente (Brown et al., 2010; Kellum & Stepien, 2007; Saetang & Surachetpong, 2020; Ueda et al., 2019). Tuttavia, la TRV potrebbe non diminuire dopo il trattamento nonostante i benefici clinici osservati (Brown et al., 2010; Kellum & Stepien, 2007). Il tadalafil potrebbe rappresentare una valida alternativa al sildenafil, in quanto ha un'emivita più lunga, che consente un dosaggio q24h, una migliore *compliance* e, in alcuni casi, un costo inferiore (Hori et al., 2014; Jaffey et al., 2019a; F. Serres et al., 2006). In uno studio randomizzato in doppio cieco che ha confrontato sildenafil e tadalafil in cani con PH, i due farmaci hanno determinato un miglioramento della qualità di vita senza differenze significative (Jaffey et al., 2019a). Tuttavia, in uno studio condotto in medicina umana, l'uso di tale farmaco ha portato ad una riduzione della PAP, ma non ha migliorato l'ossigenazione dell'arteria polmonare come il sildenafil (Ghofrani et al., 2004).

Se il trattamento della PH pre-capillare con il sildenafil è considerato di prima scelta, le linee guida ACVIM raccomandano di utilizzarlo con molta cautela nei pazienti affetti da PH post-

capillare (C. Reiner et al., 2020). In questi soggetti, infatti, un vasodilatatore delle arterie polmonari potrebbe causare un rapido incremento della perfusione polmonare, con la possibilità di indurre o peggiorare l'edema polmonare cardiogeno (Bode & Uljanowska, 2021; C. Reiner et al., 2020; Rogg et al., 2021). Questa eventualità è più probabile nei cani con PH post-capillare isolata nei quali non c'è un aumento delle resistenze arteriose dovuto a vasocostrizione e/o rimodellamento delle pareti dei vasi. Pertanto, un'accurata distinzione fra le due forme di PH post-capillare nel cane consentirebbe ai clinici di evitare la somministrazione e/o la prescrizione di farmaci inefficaci o addirittura rischiosi per la sopravvivenza dei pazienti affetti da PH secondaria a patologie cardiache.

È necessario ribadire, inoltre, che nelle forme di PH post-capillare secondaria a MVD o cardiopatie è fondamentale, in primo luogo, trattare la patologia sottostante con farmaci appropriati in base alla severità della malattia, quali i PDE-3 (pimobendan), ACE inibitori (es. benazepril), diuretici (es. furosemide) e antiaritmici quando opportuno (Keene et al., 2019).

Recentemente, per la PH del cane sono stati utilizzati anche agenti sensibilizzanti del calcio con azione inibitrice della fosfodiesterasi-3 (PDE-3), in particolare quando è presente una concomitante patologia cardiaca sinistra (Morita et al., 2020; S. Suzuki et al., 2011; Yuchi et al., 2023a). Gli inibitori della PDE-3 (pimobendan) promuovono la vasodilatazione arteriosa polmonare attraverso il miglioramento del rilassamento adrenergico. La duplice azione dell'inibizione della PDE-3 e gli effetti inotropi positivi della sensibilizzazione al calcio possono determinare un miglioramento della funzionalità sistolica ventricolare destra e della PH (Fuentes, 2004; Kerbaul et al., 2007; Morita et al., 2020; Samir et al., 2022; Stepien, 2009; Visser et al., 2015b; Yuchi et al., 2023a). Diversi studi hanno dimostrato come l'utilizzo del pimobendan nei cani con PH associata a MVD ha portato ad una significativa diminuzione della PAP e ad un miglioramento della qualità di vita dei pazienti (Atkinson et al., 2009). Se i benefici derivanti dall'utilizzo di questo farmaco sono chiari nella forma post-capillare, la sua efficacia nella forma pre-capillare è ancora dibattuta. Le linee guida ACVIM al riguardo non ne sconsigliano l'utilizzo in associazione al sildenafil in attesa di maggiori evidenze scientifiche (C. Reiner et al., 2020). Uno studio effettuato su cani con PH severa secondaria a patologie polmonari croniche (gruppo 3), ha evidenziato che l'aggiunta del pimobendan al sildenafil non aumenta il tempo di sopravvivenza in questi pazienti (Murphy et al., 2017). Tuttavia, è stato dimostrato che l'utilizzo del pimobendan aumenta gli indici di funzionalità ventricolare destra e potrebbe essere comunque indicato nei cani con PH pre-capillare e disfunzione sistolica (Morita et al., 2020).

1.5 Obiettivo dello studio

Quanto esposto finora sottolinea l'importanza di una corretta classificazione emodinamica della PH finalizzata ad un trattamento farmacologico adeguato (C. Reinerio et al., 2020; Saetang & Surachetpong, 2020). La metodica *gold standard*, come già sottolineato, è il RHC ma questo viene raramente effettuato nella pratica clinica veterinaria a causa della sua invasività e degli elevati rischi anestesiológicos in pazienti con grave compromissione cardiorespiratoria. Pertanto, ad oggi, la classificazione emodinamica della PH nel cane si basa sui rilievi dell'esame ecocardiografico. In particolare, la presenza o meno di dilatazione atriale sinistra viene utilizzata per distinguere rispettivamente la forma post-capillare da quella pre-capillare. Nella forma post-capillare, la severità della PH in base alla TRV è utile per differenziare la forma combinata da quella isolata (Kellum & Stepien, 2007; Mazzotta et al., 2016; Oleynikov & Yi, 2022; C. Reinerio et al., 2020). Tuttavia, questi parametri presentano alcune limitazioni dal momento che non tutti i cani con dilatazione atriale hanno un'elevata pressione e viceversa. Infatti, l'incremento della pressione in un atrio di dimensioni normali si può verificare, ad esempio, nei pazienti con MVD e rottura delle corde tendinee.

Negli ultimi anni, in medicina umana, è stato validato un nuovo indice ecocardiografico capace di discriminare la PH pre-capillare dalla post-capillare così come la forma isolata da quella combinata (G. M. Scalia et al., 2016; Tran et al., 2019). Questo parametro prende il nome di ePLAR (*Echocardiographic Pulmonary to Left Atrial Ratio index*) e si ottiene dal rapporto tra la TRV e il valore E/E'. Quest'ultimo è il quoziente tra l'onda E (velocità del flusso mitralico di inizio diastole), acquisita mediante Doppler pulsato, e l'onda E' (velocità del movimento dell'*annulus* mitralico a inizio diastole), ottenuta mediante TDI. Poiché la TRV è considerata una stima della PAP sistolica, e il rapporto E/E' mitralico una stima della pressione atriale sinistra (Chaliki et al., 2002; Oyama et al., 2004; Teshima et al., 2005), l'indice ePLAR viene considerato un surrogato del TPG (G. M. Scalia et al., 2016; Tran et al., 2019).

Recentemente, anche in medicina veterinaria, questo indice si è rivelato utile nel differenziare la PH pre-capillare dalla post-capillare ma non sono ancora presenti studi che dimostrino la sua efficacia nel discriminare la PH post-capillare isolata da quella combinata (Oleynikov & Yi, 2022). L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'accuratezza dell'indice ePLAR nel differenziare la PH pre-capillare da quella post-capillare e la PH isolata da quella combinata, in cani con probabilità intermedia e elevata di avere PH.

2 MATERIALI E METODI

Abbiamo condotto uno studio prospettico osservazionale presso l'Ospedale Didattico Veterinario dell'Università degli Studi di Sassari. Il disegno di studio è stato approvato con parere etico favorevole dall'Organismo Preposto al Benessere Animale dell'Università degli Studi di Sassari (protocollo n. 32346 del 18/03/2022) e i proprietari hanno firmato il consenso informato prima di includere i loro cani nello studio.

2.1 Animali

Sono stati inclusi cani riferiti per sospetti problemi cardiaci o respiratori. Per ogni paziente sono stati registrati i dati relativi a: segnalamento, anamnesi, rilievi e segni clinici riscontrati durante l'esame obiettivo generale e particolare degli apparati cardiocircolatorio e respiratorio, patologia/e sottostante/i, risultati degli esami di laboratorio ed eventuali terapie. In tutti i pazienti sono stati eseguiti lo studio radiografico del torace, l'esame ecocardiografico completo con ECG simultaneo e la misurazione indiretta della pressione arteriosa sistemica con metodo oscillometrico (Memodiagnostic MD 15/90 Pro, S+B medVET, Germany) come descritto in precedenza (Corda et al., 2020). La pressione sistemica è stata misurata da due operatori esperti (FC e AC) in una stanza tranquilla, lontano da altri animali e in presenza del proprietario dopo un periodo di acclimatamento di 5/10 minuti. I cani sono stati posti in decubito laterale destro sul tavolo da visita o sul pavimento e mantenuti in posizione con un minimo contenimento. Tutte le misurazioni sono state ottenute utilizzando un bracciale specifico per la taglia del cane (bracciale C1 per cani di peso <10 kg, bracciale D1 per cani di peso compreso tra 10 e 25 kg e bracciale D2 per cani di peso >25 kg) posizionato nell'arto anteriore sinistro all'altezza del cuore. Non è stata necessaria la misurazione della circonferenza del sito di applicazione della cuffia, poiché l'HDO rileva il volume della cuffia e le informazioni sul diametro dell'arteria durante la prima lettura e regola automaticamente i parametri rilevati. Durante ciascuna sessione, sono state ottenute almeno 5 misurazioni consecutive della pressione arteriosa sistolica, media e diastolica in un periodo di circa 5-10 minuti. La qualità delle misurazioni è stata valutata visivamente, in tempo reale, sullo schermo di un computer collegato al dispositivo HDO. La prima misurazione è stata scartata e sono state considerate solo le misurazioni con un grafico di buona qualità.

In alcuni casi sono stati effettuati ulteriori test, quali l'ecografia addominale e/o toracica, la broncoscopia ed esami di laboratorio quali esame emocromocitometrico, profilo metabolico,

esame delle urine, test per filariosi (SNAP Heartworm test, Idexx Laboratories, Westbrook, Maine, USA e test di Knott), e angiostrongilosi (IDEXX Angio detect, Idexx Laboratories, Westbrook, Maine, USA, e test di Baermann) al fine di arrivare a una diagnosi eziologica.

Sono stati esclusi dallo studio tutti i cani che presentavano ostruzione del tratto di efflusso ventricolare destro, fibrillazione atriale o altre aritmie persistenti ed i cani appartenenti a razze predisposte alla patologia aritmogena del ventricolo destro, quali il Boxer e Bulldog inglese (Cunningham & Dos Santos, 2022). Sono stati, inoltre, esclusi dallo studio tutti i cani con pressione arteriosa sistemica sistolica al di fuori dei limiti di riferimento (120-160 mmHg) (Acierno et al., 2018), così come i cani con patologie concomitanti potenzialmente associate a PH pre e post-capillare (ad esempio, patologie del cuore sinistro con rapporto atrio sinistro/aorta $\geq 1,6$ e concomitante patologia respiratoria, neoplastica, endocrina o con filariosi cardiopolmonare).

Sono stati, quindi, inclusi in questo studio tutti i cani con rigurgito tricuspide misurabile e con probabilità intermedia-elevata di avere PH. Quest'ultima veniva determinata, come indicato nelle linee guida ACVIM, in base al valore di TRV e alla presenza di alterazioni ecocardiografiche suggestive di PH in 3 siti anatomici: ventricoli, arteria polmonare e atrio destro/vena cava caudale (tabella 6).

In particolare, abbiamo definito una **probabilità intermedia** di PH sulla base dei seguenti criteri:

- TRV ≤ 3 m/s associata a segni ecocardiografici di PH in almeno 2 dei 3 siti anatomici elencati in tabella 6;
- TRV >3 m/s senza segni ecocardiografici di PH nei 3 siti anatomici elencati in tabella 6;
- TRV >3 fino $\leq 3,4$ m/s associata a segni ecocardiografici di PH in 1 dei 3 siti anatomici elencati in tabella 6.

Abbiamo definito una **probabilità elevata** di PH in base ai seguenti criteri:

- TRV ≤ 3 m/s associata a segni ecocardiografici di PH nei 3 siti anatomici elencati in tabella 6;
- TRV >3 fino $\leq 3,4$ m/s associata a segni ecocardiografici di PH in almeno 2 dei 3 siti anatomici elencati in tabella 6;
- TRV $>3,4$ m/s associata a segni ecocardiografici di PH in almeno 1 dei 3 siti anatomici elencati in tabella 6.

I cani con PH sono stati successivamente divisi in 2 gruppi:

- **Gruppo PrePH:** includeva i cani con PH di origine pre-capillare (gruppi ACVIM 1-3-4-5; tabella 1). Questi pazienti avevano una probabilità da intermedia ad elevata di avere PH e non presentavano segni ecocardiografici di patologie del cuore sinistro, ad eccezione di lieve MVD, definita come rapporto dell'area del jet rigurgitante/area dell'atrio sinistro $< 30\%$ e rapporto atrio sinistro/aorta $< 1,6$ (Ljungvall et al., 2013);
- **Gruppo PostPH** (gruppi ACVIM 1-3-4-5; tabella 1): includeva i cani con PH di origine post-capillare. Questi pazienti avevano una probabilità da intermedia ad elevata di avere PH e presentavano segni ecocardiografici di patologie del cuore sinistro e un rapporto atrio sinistro/aorta $\geq 1,6$.

Il gruppo postPH è stato poi ulteriormente suddiviso in 2 sottogruppi:

- **Sottogruppo IsoPH:** includeva i cani con PH di origine presumibilmente isolata. Questi pazienti presentavano segni di patologia cardiaca sinistra, un rapporto atrio sinistro/aorta $\geq 1,6$, probabilità da intermedia ad elevata di avere PH ed un valore di PVR stimato per via ecocardiografica (PVRecho) $< 1,11$ (R. Suzuki et al., 2021).
- **Sottogruppo CombPH:** includeva i cani con PH presumibilmente combinata pre e post-capillare. Questi pazienti presentavano segni di patologia cardiaca sinistra, un rapporto atrio sinistro/aorta $\geq 1,6$, probabilità elevata di avere PH ed un valore di PVR stimato per via ecocardiografica (PVRecho) $\geq 1,11$ (R. Suzuki et al., 2021).

La diagnosi di RCHF veniva effettuata sulla base della presenza di versamenti cavitari da PH non riconducibili ad altre cause.

Tabella 6, parametri ecocardiografici utilizzati per identificare segni di ipertensione polmonare nei 3 siti anatomici (C. Reinero et al., 2020).

Siti anatomici		
Ventricoli	Arteria Polmonare	Atrio destro/CVC
Appiattimento IVS	$PA/Ao > 1$	$RAA > 12,3 \text{ cm}^2/\text{m}^2$
Ipertrafia/dilatazione RV	$PRV > 2,5 \text{ m/s}$	Dilatazione CVC
$TAPSE/Ao$ o $TAPSE/Ao_{adj} \leq 0,65$	$RPAD < 30\%$	
RV FAC minore del RR	$AT/ET < 0,3$	
$RVOT \text{ FS} < 45\%$	<i>Notching</i> flusso PA	

IVS, setto interventricolare; RV, ventricolo destro; TAPSE, escursione sistolica annulus tricuspidale; Ao, aorta; RV FAC, percentuale di variazione area ventricolo destro; RR, range di riferimento; RVOT FS, frazione di accorciamento tratto di efflusso ventricolare destro; PA, arteria polmonare; PRV, velocità rigurgito polmonare; RPAD, indice di distensibilità arteria polmonare destra; AT, tempo di accelerazione flusso polmonare; ET, tempo di eiezione flusso polmonare; RAA, dimensioni area atriale destra; CVC, vena cava caudale.

2.2 Ecocardiografia

Gli esami ecocardiografici sono stati eseguiti da due operatori esperti (FC e AC), mediante ecografo portatile (MyLab Alpha, Esaote, Italia) con sonda settoriale multifrequenza 1-4 MHz, seguendo le linee guida internazionali (Thomas et al., 1993) su cani non sedati, in decubito laterale destro e sinistro su apposito tavolo ecocardiografico. Per ogni scansione è stato salvato, sul disco rigido dell'ecografo, almeno 1 video della durata di 5 cicli cardiaci, utilizzato successivamente per le valutazioni e le misurazioni necessarie. Ogni parametro è stato calcolato dalla media di almeno tre misurazioni successive.

Le immagini in M-mode del ventricolo sinistro sono state ottenute dalla scansione parasternale destra in asse corto, a livello dei muscoli papillari, per valutare il diametro interno del ventricolo sinistro in diastole (LVIDd) e in sistole (LVIDs) e la frazione di accorciamento (FS%). I diametri interni del ventricolo sinistro in diastole e in sistole sono stati normalizzati per il peso corporeo, come riportato da Cornell et al (Cornell et al., 2004). La frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FE%) è stata calcolata mediante tecnica di Simpson biplanare dalle scansioni parasternale destra asse lungo 4 camere e apicale sinistra 4 camere, come descritto da Wess et al (Wess, G Maurer, J Simak & Hartmann, 2010).

Il diametro interno dell'atrio sinistro e dell'aorta sono stati misurati dalla scansione parasternale destra asse corto, a livello della base cardiaca (figura 11). Il diametro trasversale dell'aorta è stato misurato lungo la commessura tra le cuspidi coronarica destra e non coronarica, all'inizio della diastole, nel primo fotogramma dopo la chiusura dei lembi valvolari aortici. Il diametro interno dell'atrio sinistro è stato misurato nello stesso fotogramma da una linea che si estende parallela alla commessura tra le cuspidi della valvola non coronarica e quella coronarica sinistra sino al margine opposto dell'atrio sinistro, senza includere le vene polmonari (Rishniw & Erb, 2000).

La valvola mitrale è stata valutata mediante ecocardiografia B-mode e Doppler colore dalle scansioni parasternale destra e apicale sinistra. Sono stati considerati affetti da MVD i cani con evidenza ecocardiografica di rigurgito mitralico, lembi ispessiti e/o prolasso della valvola mitrale (Ramos et al., 2021). I vari stadi della patologia sono stati classificati secondo le linee guida ACVIM (Keene et al., 2019). L'appiattimento del setto interventricolare, l'ipertrofia e la dilatazione del ventricolo destro sono stati valutati dalle scansioni parasternale destra asse corto e asse lungo (Jardin et al., 1997; L. Johnson et al., 1999b).

Il TAPSE e la RV-FAC sono state calcolate dalla scansione apicale sinistra 4 camere, ottimizzata per il cuore destro, rispettivamente con ecocardiografia M-mode e B-mode (Pariat et al., 2012; Visser et al., 2015a).

Il rapporto TAPSE/Ao è stato utilizzato come indice di funzionalità sistolica del ventricolo destro (Caivano et al., 2018a).

Il RVOT-FS è stato ottenuto dalla scansione parasternale destra asse corto mediante registrazioni in B-mode ed M-mode del tratto di efflusso ventricolare destro (Caivano et al., 2018b). L'indice RPAD è stato calcolato dalle immagini in M-mode dell'arteria polmonare destra, mediante scansione parasternale destra asse lungo modificata (Biretoni et al., 2016; Venco et al., 2014).

Il rapporto PA/Ao, così come le misurazioni del flusso e del rigurgito polmonare (quando presente), sono state ottenute dalla scansione parasternale destra asse corto a livello della base cardiaca (L. Johnson et al., 1999b; C. Reinerio et al., 2020).

Le dimensioni della RAA e della vena cava caudale sono state valutate dalle scansioni apicali in asse lungo, da sinistra, ottimizzate per il cuore destro, come descritto in precedenza (Gentile-Solomon & Abbott, 2016; Vezzosi et al., 2018).

Il TRV è stato misurato dalla scansione apicale sinistra ottimizzata per il cuore destro, mediante Doppler a onda continua, sotto guida del Doppler colore (L. R. Johnson et al., 1999b).

Le velocità dei flussi diastolici transmitralici, onde E ed A (figura 12) e le velocità di movimento diastolico dell'*annulus* mitralico settale onde E' ed A' (figura 13) sono state ottenute mediante Doppler pulsato e tissutale rispettivamente, dalla scansione apicale sinistra 4 camere (Teshima et al., 2005).

L'indice PVRecho è stato calcolato a partire dalla TRV e dall'integrale velocità-tempo del flusso dell'arteria polmonare con la seguente formula (Yuchi et al., 2023b):

$$\text{PVR echo} = \frac{\text{TRV (m/s)}^2}{\text{PAF VTI (cm)}}$$

L'indice ePLAR è stato calcolato mediante la seguente formula (G. M. Scalia et al., 2016):

$$\text{ePLAR (m/s)} = \frac{\text{TRV (m/s)}}{\text{septal E/E'}}$$

Per determinare la ripetibilità intraoperatore delle misurazioni dell'indice ePLAR, sono stati selezionati in maniera *random* 10 esami ecocardiografici appartenenti a 10 pazienti diversi e le misurazioni sono state effettuate dallo stesso operatore (AC) due volte in due giornate differenti a distanza di una settimana. Gli stessi esami sono stati poi misurati da un secondo operatore (FC) per verificare la riproducibilità interoperatore dell'indice ePLAR.

2.3 Analisi statistica

Le variabili quantitative sono state descritte come media e deviazione standard (SD) o come mediana e intervallo interquartile (IQR) a seconda della distribuzione che è stata valutata mediante test di Shapiro Wilk.

Le variabili qualitative sono state descritte come frequenze assolute e relative (percentuali).

Le differenze tra i gruppi sono state valutate utilizzando il test t di Student per campioni indipendenti o il test di Mann-Whitney U per le variabili quantitative, e i test Chi quadrato di Pearson o esatto di Fisher per le variabili qualitative. I coefficienti di correlazione intraclassa (ICC) sono stati utilizzati per determinare la ripetibilità intra- e interoperatore dell'indice ePLAR (Koo & Li, 2016). La curva ROC (Receiver Operating Characteristic) e l'indice di Youden sono stati utilizzati per identificare il valore di *cutoff* ottimale di ePLAR per differenziare i gruppi di studio.

Il livello di significatività statistica è stato definito con $p < 0,05$; le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software STATA17 (StataCorp, College Station, Texas, USA).

3 RISULTATI

Sono stati inclusi nello studio un totale di 46 cani con TRV misurabile e probabilità intermedia o elevata di avere PH. Di questi, 32 (70%) erano maschi (6 sterilizzati) e 14 (30%) erano femmine (8 intere). Ventitré cani (50%) erano meticci, 4 (8,7%) bassotti, 4 (8,7%) Chihuahua, 3 (6,5 %) Cavalier King Charles Spaniel, 2 (4,3%) Jack Russell, 2 (4,3%) Labrador Retriever ed un cane apparteneva a ciascuna delle seguenti razze: Maltese, West Highland White Terrier, Yorkshire Terrier, Springer Spaniel, Shih-tzu, American Staffordshire Terrier, Beagle e Alano. Ventiquattro cani (52%) sono stati inclusi nel gruppo PrePH e 22 (48%) nel gruppo PostPH. All'interno di quest'ultimo gruppo, 14 cani (64%) sono entrati a far parte del sottogruppo CombPH e 8 (36%) del sottogruppo IsoPH.

Il confronto delle variabili demografiche tra i gruppi e sottogruppi di PH è elencato nella tabella 7.

Tabella 7, confronto di età, peso e sesso tra i gruppi PrePH e PostPH e tra IsoPH e CombPH

Variabili	PrePH (n=24)	PostPH (n=22)	Valore p
Età, anni, mediana (IQR)	12 (9,5-13)	12 (10-14)	0,51
Peso, kg, mediana (IQR)	13,3 (9,9-20,5)	8,5 (5-15)	0,03*
Sesso, maschi (%)	18 (75)	14 (64)	0,40
Variabili	CombPH (n=14)	IsoPH (n=8)	Valore p
Età, anni, mediana (IQR)	12 (10-14)	11,5 (10,5-14,0)	0,86
Peso, kg, mediana (IQR)	9,7 (6,5-15,0)	7,2 (4,3-12,9)	0,32
Sesso, maschi (%)	9 (64,3)	5 (62,5)	1

Abbreviazioni: IQR, range interquartile; CombPH, ipertensione polmonare combinata pre e post-capillare; IsoPH, ipertensione polmonare isolata; PostPH, ipertensione polmonare post-capillare; PrePH, ipertensione polmonare pre-capillare.

Il peso dei cani era significativamente inferiore nel gruppo PostPH rispetto al gruppo PrePH. La probabilità di avere PH, le patologie sottostanti, i segni clinici, i rilievi radiografici di edema

polmonare, l'evidenza clinica di RCHF e le terapie cardiovascolari somministrate al momento dell'inclusione nello studio sono riportate in tabella 8.

Tabella 8, probabilità di ipertensione polmonare, patologie sottostanti, segni clinici, segni di edema polmonare e di insufficienza cardiaca destra e terapie in atto al momento dell'inclusione nello studio.

		PrePH (n=24)	PostPH (n=22)	
			CombPH (n=14)	IsoPH (n=8)
Probabilità di PH	Intermedia (n) %	11 (46) ^a	0 (0)	7 (32) ^b
	Alta (n) %	13 (54) ^a	14 (64) ^b	1 (4,5) ^b
Patologie sottostanti	MVD, stadio B1 (n) %	13 (54) ^a	0 (0)	0 (0)
	MVD, stadio B2 (n) %	0 (0)	3 (14) ^b	2 (9) ^b
	MVD, stadio C (n) %	0 (0)	10 (45) ^b	6 (27) ^b
	DCM (n) %	0 (0)	1 (4,5) ^b	0 (0)
	HWD (n) %	7 (29) ^a	0 (0)	0 (0)
	OAD cronica (n) %	4 (17) ^a	0 (0)	0 (0)
	Polmonite (n) %	2 (8) ^a	0 (0)	0 (0)
	Neoplasia toracica (n) %	2 (8) ^a	0 (0)	0 (0)
	Sospetta PT, PTE (n) %	4 (17) ^a	0 (0)	0 (0)
	Sospetta CIPF (n) %	1 (4) ^a	0 (0)	0 (0)
Sconosciuta (n) %	4 (17) ^a	0 (0)	0 (0)	
Segni clinici	Tosse, (n) %	15 (62,5) ^a	10 (45) ^b	4 (18) ^b
	Difficoltà respiratoria, (n) %	11 (46) ^a	6 (27) ^b	2 (9) ^b
	Dimagrimento, (n) %	6 (25) ^a	8 (36) ^b	3 (14) ^b
	Letargia (n) %	9 (37,5) ^a	5 (23) ^b	1 (4) ^b
	Distensione addominale, (n) %	4 (17) ^a	3 (14) ^b	1 (4,5) ^b
	Sincope, (n) %	2 (8) ^a	4 (18) ^b	0 (0)
Evidenze radiografiche di edema polmonare, (n) %		0 (0)	2 (9) ^b	1 (4,5) ^b
Evidenze cliniche di RCHF, (n) %		3 (12,5) ^a	2 (9) ^b	0 (0)
Terapia CV, (n) %		9 (37,5) ^a	10 (45) ^b	5 (23) ^b
Farmaci	P, ACEi, e F, n (%)	0 (0)	5 (23) ^b	3 (14) ^b
	P, S e F, n (%)	1 (4) ^a	1 (4,5) ^b	0 (0)
	P e F, n (%)	0 (0)	2 (9) ^b	2 (9) ^b
	S e F, n (%)	1 (4) ^a	0 (0)	0 (0)
	P, n (%)	0 (0)	2 (9) ^b	0 (0)
	F, n (%)	3 (12,5) ^a	0 (0)	0 (0)
	ACEi, n (%)	2 (8) ^a	0 (0)	0 (0)
	S, n (%)	1 (4) ^a	0 (0)	0 (0)
	P e ACEi, n (%)	1 (4) ^a	0 (0)	0 (0)
	P, ACEi, e F, n (%)	0 (0)	5 (23) ^b	3 (14) ^b

Abbreviazioni: ACEi, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; CIPF, fibrosi polmonare idiopatica canina; CombPH, ipertensione polmonare combinata pre e post-capillare; CV, cardiovascolare; DCM, cardiomiopatia dilatativa; F, furosemide; HWD, filariosi cardiopolmonare; IsoPH, ipertensione polmonare post-capillare isolata; MVD, patologia degenerativa mitralica; OAD, patologie ostruttive delle vie respiratorie; P, pimobendan; PH, ipertensione polmonare; PostPH, ipertensione polmonare post-capillare; PrePH, ipertensione polmonare pre-capillare; PT, trombosi polmonare; PTE, tromboembolismo polmonare; RCHF, insufficienza cardiaca congestizia destra; S, sildenafil.

a percentuale calcolata per tutti i cani inclusi nel gruppo PrePH (n = 24).

b percentuale calcolata per tutti i cani inclusi nel gruppo PostPH (n = 22).

In 4 cani (17%) è stata diagnosticata PH pre-capillare presumibilmente secondaria a trombosi/tromboembolismo polmonare. Due di questi avevano una diagnosi precedente di iperadrenocorticismo, uno di Erlichiosi e anemia emolitica immunomediata secondaria ed uno di Leishmaniosi e severa nefropatia proteino-disperdente. In un West Highland White Terrier è stata sospettata la presenza di fibrosi polmonare idiopatica ma non è stata poi confermata. In 4 cani (17%) appartenenti al gruppo PrePH, non è stata trovata la causa responsabile della PH. Tredici pazienti (54%) nel gruppo PrePH presentavano MVD lieve, in stadio ACVIM B1 (tabella 8).

Nel gruppo PostPH, ad eccezione di un alano con cardiomiopatia dilatativa primaria (4%), la patologia cardiaca sottostante era rappresentata dalla MVD. Sedici cani (72%) rientravano nello stadio ACVIM C e 5 (23%) in stadio ACVIM B2. Tre cani (14%) del gruppo PostPH presentavano evidenze radiografiche di edema polmonare (tabella 8).

Il confronto della frequenza cardiaca e delle variabili ecocardiografiche tra il gruppo Pre e PostPH sono riportate nella tabella 9.

Tabella 9, confronto della frequenza cardiaca e variabili ecocardiografiche tra i gruppi PrePH e PostPH

Variabili	PrePH (n=24)	PostPH (n=22)	Valore p
FC, bpm, media (SD)	116 (28)	129 (32)	0,16
LA/Ao, media (SD)	1,31 (0,2)	2,13 (0,36)	0,00*
LVIDdN, mediana (IQR)	1,41 (1,24-1,52)	2,14 (1,97-2,28)	0,00*
LVIDsN, media (SD)	0,78 (0,21)	1,11 (0,4)	0,00*
LV FS, %, media (SD)	39 (10)	45 (13)	0,11
LV EF, %, media (SD)	62,3 (13,3)	68,2 (12,1)	0,13
MMVD, n (%)	13 (54,2)	21 (95,5)	0,00*
E, m/s, media (SD)	0,65 (0,15)	1,27 (0,37)	0,00*
E' sett, m/s, media (SD)	0,07 (0,02)	0,09 (0,03)	0,00*
E/E' sett, media (SD)	9,44 (1,86)	14,19 (4,23)	0,00*
TRV, m/s, media (SD)	3,28 (0,89)	3,51 (0,75)	0,35
ePLAR, m/s, media (SD)	0,36 (0,13)	0,26 (0,09)	0,00*
Appiattimento IVS, n (%)	8 (3,33)	3 (13,6)	0,12
Ipertrofia RV, n (%)	15 (62,5)	6 (27,3)	0,02*
Dilatazione RV, n (%)	10 (41,7)	6 (27,3)	0,31
TAPSE/Ao, media (SD)	0,7 (0,16)	0,83 (0,16)	0,06
RVOT FS, %, mediana (IQR)	46 (35,5-51,5)	49 (44-55)	0,21
RV FAC, %, mediana (IQR)	45 (40-49)	51,5 (43-54)	0,11
Segni di PH RV, n (%)	22 (91,7)	14 (63,36)	0,02*
PA/Ao, media (SD)	0,98 (0,22)	1,05 (0,25)	0,34
RPAD, %, media (SD)	25,9 (12,2)	33,8 (13,1)	0,07
AT, mediana (IQR)	53 (39-82)	58,5 (34-76)	0,68
AT/ET, media (SD)	0,33 (0,10)	0,35 (0,13)	0,58
PF notching, n (%)	6 (25)	2 (9,1)	0,25
Segni di PH PA, n (%)	20 (83,3)	19 (86,4)	1
Dilatazione RA, n (%)	11 (45,8)	2 (9,1)	0,00*
Dilatazione CVC, n (%)	7 (29,2)	3 (13,6)	0,20
Segni di PH RA/CVC, n (%)	11 (45,8)	3 (13,6)	0,03*
PVRecho, mediana IQR)	1,1 (0,6-2,3)	1,6 (1,1-2,7)	0,07

Il simbolo* indica valori di p statisticamente significativi ($p < 0,05$)

SD, deviazione standard; IQR, range interquartile; n, numero; FC, frequenza cardiaca; LA, atrio sinistro; Ao, aorta; LVIDdN, diametro interno ventricolo sinistro in diastole normalizzato per il peso; LVIDsN, diametro interno ventricolo sinistro in sistole normalizzato per il peso; LV, ventricolo sinistro; FS, frazione di accorciamento; EF, frazione di eiezione; E, velocità flusso mitralico inizio diastole; E', velocità di movimento *annulus* mitralico inizio diastole; sett, settale; TRV, velocità rigurgito tricuspide; ePLAR, *Echocardiographic Pulmonary to Left Atrial Ratio index*; IVS, setto interventricolare; RV, ventricolo destro; TAPSE, escursione sistolica *annulus* tricuspide; RVOF FS, frazione di accorciamento tratto di efflusso ventricolo destro; RV FAC, percentuale di variazione area ventricolo destro; PH, ipertensione polmonare; PA, arteria polmonare; PVR; PVRecho, resistenza vascolare polmonare valutata per via ecocardiografica; RPAD, indice di distensibilità arteria polmonare destra; AT, tempo di accelerazione flusso polmonare; ET, tempo di eiezione flusso polmonare; PF, flusso polmonare; RA, atrio destro; CVC, vena cava caudale.

L'indice ePLAR del gruppo PrePH era significativamente più alto rispetto al gruppo PostPH [media (SD) 0,36 (0,13) vs 0,26 (0,09), rispettivamente; $p = 0,005$], come illustrato nel grafico 1.

Il confronto delle variabili della frequenza cardiaca e dell'ecocardiografia tra i sottogruppi CombPH e IsoPH sono mostrati nella Tabella 10. L'indice ePLAR del sottogruppo CombPH era significativamente più alto rispetto a quello del sottogruppo IsoPH [mediana (IQR) 0,29 (0,24-0,38) vs 0,20 (0,16-0,23), rispettivamente; $p = 0,001$], come illustrato nel grafico 2.

Utilizzando l'indice di Youden, il miglior valore di *cutoff* dell'indice ePLAR per identificare l'IsoPH era $<0,245$ [AUC al punto di *cutoff* = 0,86, sensibilità (IC 95%) = 0,71 (0,47-0,95); e specificità (IC 95%) = 1 (0,76-1)]. Poiché l'AUC ottenuto per l'ePLAR nella distinzione tra i gruppi PrePH e PostPH era basso (0,27), non abbiamo valutato un *cutoff* ottimale per differenziarli.

L'analisi della variabilità nell'esecuzione delle misurazioni ha mostrato un alto grado di ripetibilità sia per le misurazioni intra- che inter-operatore (ICC = 0,97, $P < 0,0001$; ICC = 0,94, $p < 0,0001$, rispettivamente).

Tabella 10, confronto della frequenza cardiaca e delle variabili ecocardiografiche tra i sottogruppi CombPH e IsoPH

Variabili	CombPH (n=14)	IsoPH (n=8)	Valore p
FC, bpm, mediana (IQR)	141,5 (115-160)	103,5 (87-122,5)	0,00*
LA/Ao, mediana (IQR)	2,2 (2-2,4)	1,9 (1,8-2,3)	0,33
LVIDdN, mediana (IQR)	2,1 (2-2,2)	2,2 (1,9-2,3)	0,56
LVIDsN, mediana (IQR)	1,1 (0,8-1,3)	1,2 (0,7-1,4)	0,69
LV FS, %, mediana (IQR)	42 (39-52)	44 (36-55,5)	0,99
LV EF, %, mediana (IQR)	73,5 (70-85)	75 (67,5-87)	0,99
E, m/s, mediana (IQR)	1,3 (1-1,7)	1,1 (1-1,4)	0,38
E' sett, m/s, mediana (IQR)	0,1 (0,08-0,1)	0,08 (0,06-0,11)	0,28
E/E' sett, mediana (IQR)	13,1 (9,8-17,1)	12,9 (11,8-18)	0,67
TRV, m/s, mediana (IQR)	4 (3,6-4,2)	3,1 (2,3-3,2)	0,00*
ePLAR, m/s, mediana (IQR)	0,29 (0,24-0,38)	0,20 (0,16-0,23)	0,00*
Appiattimento IVS, n (%)	3 (21,4)	0 (0)	0,27
Ipertrofia RV, n (%)	5 (35,7)	1 (12,5)	0,35
Dilatazione RV, n (%)	5 (35,7)	1 (12,5)	0,35
TAPSE/Ao, mediana (IQR)	0,9 (0,8-0,9)	0,9 (0,6-1)	0,96
RVOT FS, %, mediana (IQR)	48 (46-52)	51,5 (43-56)	0,61
RV FAC, %, mediana (IQR)	49,5 (42,5-53,5)	53,5 (51-58)	0,16
Segni di PH RV, n (%)	9 (64,3)	5 (62,5)	1
PA/Ao, mediana (IQR)	1,1 (0,9-1,2)	0,9 (0,8-0,9)	0,04*
RPAD, %, mediana (IQR)	31,5 (14-41)	40 (40-42)	0,2
AT, mediana (IQR)	45,2 (30-64)	65 (53,5-76,5)	0,17
AT/ET, mediana (IQR)	0,3 (0,2-0,5)	0,4 (0,3-0,5)	0,47
PF notching, n (%)	2 (14,3)	0 (0)	0,52
Segni di PH PA, n (%)	14 (100)	5 (62,5)	0,04*
Dilatazione RA, n (%)	2 (14,3)	0 (0)	0,51
Dilatazione CVC, n (%)	3 (21,4)	0 (0)	0,27
Segni di PH RA/CVC, n (%)	3 (21,4)	0 (0)	0,27
PVR_echo, mediana (IQR)	2,3 (1,5-3,4)	0,9 (0,4- 1,2)	0,00*
Terapia CV, n (%)	10 (67)	5 (71)	0,8

Abbreviazioni: Ao, diametro aortico; AT, tempo di accelerazione del flusso polmonare; AT/ET, rapporto tra il tempo di accelerazione del flusso polmonare e il tempo di eiezione; bpm, battiti per minuto; CombPH, ipertensione polmonare combinata pre-capillare e post-capillare; CV, cardiovascolare; CVC, vena cava caudale; E, velocità del flusso precoce derivata dal Doppler pulsato transmitralico; E/E', rapporto tra la velocità dell'onda E del Doppler pulsato transmitralico e la velocità dell'onda E' del Doppler tissutale anulare settale mitralico; E' sett, velocità dell'anello mitralico settale derivata dal Doppler tissutale; ePLAR, indice ecocardiografico del rapporto tra atrio sinistro e arteria polmonare; HR, frequenza cardiaca; IQR, intervallo interquartile; IsoPH, ipertensione polmonare post-capillare isolata; IVS, setto interventricolare; LA, atrio sinistro; LV EF, frazione di eiezione ventricolare sinistra ottenuta mediante il metodo biplano di Simpson; LV FS, frazione di accorciamento del ventricolo sinistro; LVIDdN, diametro interno del ventricolo sinistro in diastole normalizzato per il peso corporeo; LVIDsN, diametro interno del ventricolo sinistro in sistole normalizzato per il peso corporeo; MVD, malattia della valvola mitrale; PA, arteria polmonare; PA/Ao, rapporto tra l'arteria polmonare principale e il diametro aortico; PF, flusso polmonare derivato dal Doppler pulsato; PH, ipertensione polmonare; PostPH, ipertensione polmonare post-capillare; PrePH, ipertensione polmonare pre-capillare; PVRecho, resistenza vascolare polmonare derivata dall'ecocardiografia; RA, atrio destro; RPAD, indice di distensibilità dell'arteria polmonare destra; RV FAV, variazione frazionale dell'area ventricolare destra; RV, ventricolo destro; RVOT FS, frazione di accorciamento del tratto di efflusso del ventricolo destro; TAPSE/Ao, escursione sistolica dell'annulus tricuspide normalizzata per il diametro aortico; TRV, velocità del rigurgito tricuspide.

*Valori di p significativi ($p < 0,05$).

4 DISCUSSIONE

I risultati del presente studio evidenziano che l'indice ePLAR rappresenta un parametro ecocardiografico non invasivo, utile e semplice da calcolare per la classificazione emodinamica della PH nei cani. Inoltre, abbiamo dimostrato che l'ePLAR è in grado di differenziare la PH isolata da quella combinata, fondamentale per ottimizzare la gestione terapeutica della PH post-capillare nei cani.

L'indice ePLAR si ottiene dal rapporto tra la TRV e il rapporto E/E'. In assenza di ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo destro, la TRV consente di stimare la pressione arteriosa polmonare sistolica, secondo l'equazione semplificata di Bernoulli (Galiè et al., 2016; C. Reinero et al., 2020). Il rapporto E/E', invece, rappresenta un indice indiretto della pressione atriale sinistra e della pressione capillare polmonare (Ishikawa et al., 2011; Martelli et al., 2023; Oyama et al., 2004; Teshima et al., 2005). Di conseguenza, l'ePLAR può essere considerato un valido sostituto ecocardiografico del TPG (Naeije et al., 2013; Renda et al., 2023; G. M. Scalia et al., 2016; I. G. Scalia et al., 2020; Waldie et al., 2016). Quest'ultimo, che è possibile ottenere solo tramite RHC, rappresenta la differenza tra PAP e pressione capillare polmonare. In medicina umana l'indice ePLAR è stato confrontato con il TPG ed il gradiente pressorio diastolico (DPG) (G. M. Scalia et al., 2016). Gli autori hanno dimostrato che l'indice ePLAR, malgrado la modesta correlazione con il TPG e il DPG, possa essere utilizzato in sostituzione del TPG per differenziare emodinamicamente le varie forme di PH. Infatti, sia il TPG che l'ePLAR seguono lo stesso andamento, presentando valori più elevati nei soggetti affetti da PH pre-capillare e più bassi in quelli con PH post-capillare. Questo è dovuto al fatto che nella PH pre-capillare la PAP (e quindi la TRV) è aumentata mentre la pressione capillare polmonare (e quindi il rapporto E/E') è normale. Nella PH post-capillare, invece, oltre all'aumento della PAP si verifica anche un aumento della pressione capillare polmonare portando ad un valore di ePLAR e TPG più basso. I nostri risultati sono in accordo con quanto riportato precedentemente sia nell'uomo che nel cane e mostrano un indice ePLAR più alto nel gruppo PrePH rispetto a quello PostPH (Oleynikov & Yi, 2022; G. M. Scalia et al., 2016).

Altro dato importante ricavato nell'uomo è la determinazione di un *cutoff* di 0,28 m/s per distinguere la PH pre-capillare da quella post-capillare con una sensibilità e specificità dell'83% (G. M. Scalia et al., 2016).

Nel nostro studio non si è riusciti a stabilire un *cutoff* utile per distinguere le due forme. Una possibile spiegazione è che i cani del sottogruppo CombPH, con valori quindi di ePLAR più vicini a quelli del gruppo PrePH (grafico 3), erano in numero maggiore rispetto al sottogruppo IsoPH e questo potrebbe aver ridotto la differenza tra i gruppi PrePH e PostPH.

L'indice ePLAR, oltre che per la diagnosi e la valutazione delle forme di PH pre e post-capillare, potrebbe anche avere un valore prognostico (Renda et al., 2023). Uno studio italiano effettuato su soggetti affetti da COVID-19, ha evidenziato l'utilità di questo indice nel predire la mortalità intraospedaliera, soprattutto nei soggetti con elevata PAP (Renda et al., 2023). I pazienti con un ePLAR $> 0,28$ m/s mostravano una mortalità marcatamente aumentata rispetto a quelli con un ePLAR $\leq 0,28$ m/s. È interessante notare che nella popolazione con ePLAR elevato non vi erano casi di embolia polmonare macroscopica ma l'aumento era secondario ad un'ostruzione microvascolare polmonare. Inoltre, nei pazienti che presentavano PH pre-capillare, l'incremento dell'ePLAR precedeva il peggioramento dei parametri ecocardiografici tradizionali di funzionalità ventricolare destra evidenziando precocemente un esito infausto. Lo studio suggeriva un utilizzo più esteso dell'ePLAR nei pazienti ricoverati per COVID-19 per ottimizzare la strategia terapeutica successiva. Il riscontro di un valore elevato, infatti, rendeva necessario un approfondimento diagnostico per rilevare eventuali complicazioni trombotiche nei vasi polmonari portando all'utilizzo di anticoagulanti a dosaggi più elevati.

In uno studio precedente si era arrivati a conclusioni analoghe (I. G. Scalia et al., 2020). Anche qui un valore di ePLAR $> 0,28$ m/s poteva essere legato, oltre che ad una embolia polmonare massiva, anche ad una trombosi che coinvolgeva i piccoli vasi in assenza di PAP notevolmente aumentate. Inoltre, nella maggior parte dei pazienti i parametri di funzionalità ventricolare destra valutati ecocardiograficamente non mostravano alterazioni significative.

Anche nel nostro studio i parametri di funzionalità considerati (TAPSE/Ao, RVOT-FS, RV-FAC) si presentavano entro i limiti di riferimento. Questo dato però potrebbe non essere totalmente attendibile perché si basa su parametri ecocardiografici influenzabili da fattori come frequenza cardiaca, condizioni di pre- e postcarico, gravità del rigurgito tricuspide e interdipendenza ventricolare (Hsiao et al., 2006; Poser et al., 2017; Vezzosi, Domenech, Iacona, et al., 2018a). Inoltre, nel nostro studio solo pochi cani presentavano PH avanzata e RCHF e quindi probabile disfunzione del ventricolo destro, ed è perciò facile ipotizzare che se avessimo incluso cani con PH severa e RCHF avremmo ottenuto risultati diversi.

Le caratteristiche demografiche dei cani nei gruppi PrePH e PostPH non hanno mostrato differenze significative, ad eccezione del peso corporeo, che era significativamente più alto nei cani del gruppo PrePH. La ragione di questa differenza potrebbe essere che i cani con PH post-capillare sono più colpiti da MVD, che è più comune nei cani di piccola taglia (Borgarelli & Buchanan, 2012).

In uno studio precedente i cani con PH pre-capillare presentavano un'età significativamente inferiore rispetto ai cani con PH post-capillare (Guglielmini et al., 2010). Questo dato non è emerso nel nostro studio, probabilmente per i diversi criteri di inclusione utilizzati.

Come riportato in altri lavori (Mazzotta et al., 2016; Oleynikov & Yi, 2022), i cani del gruppo PrePH avevano diametri interni del ventricolo sinistro ridotti rispetto a quelli del gruppo PostPH. Questo è dovuto (1) alla riduzione del ritorno venoso al cuore sinistro nei cani con PH pre-capillare e (2) al rimodellamento del ventricolo sinistro secondario a patologie cardiache sinistre nei soggetti con PH post-capillare (Mazzotta et al., 2016; C. Reinero et al., 2020).

I nostri risultati hanno mostrato che i segni ecocardiografici di PH che interessano il cuore destro, come l'ipertrofia del ventricolo e la dilatazione dell'atrio, erano significativamente più frequenti nei cani del gruppo PrePH. Ciò implicava una differenza clinicamente rilevante nella gravità della PH tra i 2 gruppi. Questi risultati sono simili a quelli precedentemente riportati nell'uomo e nel cane (D'Alto et al., 2015; Oleynikov & Yi, 2022). Poiché non abbiamo riscontrato differenze significative nella TRV tra il gruppo PrePH e PostPH, la causa di questo risultato è difficile da determinare. Sebbene la TRV non stimi accuratamente la PAP (Menciotti et al., 2021), il suo valore aumenta con l'aumentare della PVR e della gravità della PH (R. Suzuki et al., 2021; Yuchi et al., 2023b). Tuttavia, bisogna tener conto che l'adattamento e il rimodellamento del cuore destro nella PH è un processo complesso che dipende non solo dalla gravità della malattia vascolare polmonare, ma anche dall'interazione tra attivazione neurormonale, perfusione coronarica, metabolismo miocardico, velocità e tempo di insorgenza della PH, la sua eziologia e fattori genetici (Vonk-Noordegraaf et al., 2013).

Un altro importante risultato del nostro studio è stato che l'indice ePLAR era significativamente più alto nei cani del sottogruppo CombPH rispetto a quelli del sottogruppo IsoPH. Questo risultato supporta ulteriormente l'associazione tra ePLAR e TPG ed è coerente con le osservazioni precedentemente riportate nell'uomo (G. M. Scalia et al., 2016).

Nei cani, la forma più frequente di PH è quella post-capillare dovuta a qualsiasi tipo di patologia cardiaca sinistra, ma prevalente nei cani con MVD e malattie miocardiche (Kellihan & Stepien, 2012). In particolare, nei cani con MVD è stata dimostrata una prevalenza di PH significativamente maggiore negli stadi più avanzati della malattia (Borgarelli et al., 2015; Chalermpromma & Surachetpong, 2023). Questo dato è emerso anche dai risultati del nostro studio in cui la maggior parte dei pazienti (72%) con MVD e PH post-capillare rientrava nello stadio C della classificazione ACVIM (Keene et al., 2019).

La PH post-capillare inizia principalmente a causa della trasmissione passiva di pressioni di riempimento elevate del cuore sinistro nelle vene polmonari e nei capillari. In questa fase iniziale

e reversibile (PH post-capillare isolata), il ventricolo destro genera una pressione sistolica più elevata per superare l'ipertensione venosa polmonare e garantire un adeguato TPG. Tuttavia, l'ipertensione venosa polmonare cronica e l'ipossia determinano vasocostrizione arteriosa polmonare e rimodellamento con aumento irreversibile della PVR e, quindi, passaggio alla forma di PH post-capillare combinata (Grzeczka et al., 2024; Rosenkranz et al., 2018). Inoltre, l'elevata incidenza di malattie respiratorie croniche nei pazienti adulti/anziani con patologie del cuore sinistro potrebbe contribuire al rimodellamento vascolare polmonare e quindi alla comparsa di PH combinata.

In questo studio, abbiamo identificato un *cutoff* di ePLAR di 0,245 per differenziare la PH isolata e quella combinata nel cane. Le differenze tra queste forme possono avere importanti implicazioni per la gestione terapeutica dei cani con PH post-capillare. In primo luogo, la somministrazione del farmaco principale nella terapia della PH (sildenafil) ai cani con PH isolata potrebbe potenzialmente indurre o peggiorare l'edema polmonare (C. Reinero et al., 2020; Rogg et al., 2021). Questo si verifica perché un vasodilatatore arterioso polmonare, causando un improvviso aumento della perfusione polmonare, determina un incremento del ritorno venoso all'atrio sinistro (Rogg et al., 2021). Inoltre, questo farmaco, se non potenzialmente dannoso, potrebbe dimostrarsi inefficace nei cani con PH isolata, come già descritto in medicina umana (Kido & Coons, 2019). Questo è emerso in uno studio retrospettivo condotto su 39 cani con PH secondaria a MVD, che ha evidenziato come il trattamento con sildenafil non comportava un aumento del tempo di sopravvivenza in questi pazienti pur non facendo distinzione tra le due forme di PH post-capillare (Udomkiattikul et al., 2022).

In medicina veterinaria non esistono dati sufficienti ma le linee guida ACVIM raccomandano di utilizzare comunque con cautela i PDE5i nei pazienti con PH secondaria a patologie cardiache sinistre (C. Reinero et al., 2020).

Nel nostro studio, la percentuale di alterazioni strutturali e funzionali a carico dell'arteria polmonare è risultata significativamente maggiore nei cani del sottogruppo CombPH rispetto a quelli del sottogruppo IsoPH. Questo risultato rafforza quanto dimostrato in precedenza da altri autori, secondo i quali le anomalie dell'arteria polmonare, come l'aumento del suo diametro, sono correlate con la PAP e la PVR ricavate con il RHC (Akabane et al., 2019; Lange et al., 2013).

Anche l'indice RPAD e gli intervalli di tempo sistolico dell'arteria polmonare (AT, ET, AT/ET) si sono rivelati fortemente ridotti nel sottogruppo CombPH rispetto al sottogruppo IsoPH, nonostante non ci fossero differenze statisticamente significative. L'indice RPAD è correlato alla PAP sistolica ed è utile nella diagnosi e nella valutazione della gravità della PH nel cane,

soprattutto in assenza di rigurgito tricuspide o polmonare (Chan et al., 2019; C. Reinero et al., 2020; Venco et al., 2014; Visser et al., 2016). In uno studio effettuato su cani con PH pre-capillare secondaria a filariosi cardiopolmonare, un indice RPAD compreso tra il 35% e il 28% era correlato a una PH lieve (30-55 mm Hg), se compreso tra il 27% e il 23% era correlato a una PH moderata (56-79 mm Hg) e se pari o inferiore al 22% a una PH grave (>79 mm Hg) (Venco et al., 2014). La buona correlazione tra l'indice RPAD e la PAP è stata poi confermata in uno studio successivo su cani con PH sia pre che post-capillare (Visser et al., 2016). In questo lavoro, un indice RPAD < 34,6% indicava una PH lieve, mentre un valore < 29,6% suggeriva la presenza di una PH da moderata a severa. Le linee guida ACVIM hanno uniformato questi risultati e un valore dell'indice RPAD < 30% viene considerato indicativo di PH (C. Reinero et al., 2020). La presenza di un indice RPAD inferiore nel gruppo PrePH (25,9%) e CombPH (31,5%) rispetto al sottogruppo IsoPH (40%) è probabilmente secondario al meccanismo fisiopatologico alla base di queste condizioni. Nelle prime due forme di PH, infatti, si verifica un rimodellamento parietale vascolare e disfunzione del tono muscolare liscio (Riccardi et al., 2023). I nostri risultati sono in accordo con quanto riportato in uno studio precedente in cui l'indice RPAD era significativamente più basso nei cani con PH pre-capillare (secondaria a filariosi o patologie respiratorie croniche) rispetto ai cani con PH post-capillare (Chan et al., 2019). In questo studio, inoltre, un indice RPAD \leq 21% era correlato a un tempo di sopravvivenza medio di 3 mesi, mentre un indice RPAD \leq 24% era associato ad un tempo di sopravvivenza all'incirca di 1 anno. Questo parametro potrebbe, quindi, essere utile non solo per la diagnosi ma anche per la prognosi dei cani con PH pre e post-capillare.

Il valore di AT, ET ed il rapporto AT/ET, ottenuti dal profilo di flusso dell'arteria polmonare, vengono comunemente utilizzati nella diagnosi di PH sia nell'uomo che nel cane (Humbert et al., 2023; Kellihan & Stepien, 2010; Schober & Baade, 2006; F. Serres et al., 2007). In condizioni normali, i polmoni hanno una bassa resistenza vascolare e la velocità di picco dell'arteria polmonare si verifica a metà sistole determinando un profilo di flusso quasi simmetrico e AT è circa la metà di ET. In corso di PH, il sovraccarico pressorio del ventricolo destro, la minore distensibilità dell'arteria polmonare e l'aumento delle resistenze nel letto vascolare polmonare portano ad una riduzione di AT e, di conseguenza, del rapporto AT/ET (López-Candales & Edelman, 2012). Nel cane, un valore di AT < 52-58 ms e un rapporto AT/ET < 0,30 sono indici di PH (C. Reinero et al., 2020). Nel presente studio, il valore di AT ed il rapporto AT/ET era minore nel sottogruppo CombPH e nel gruppo PrePH rispetto al sottogruppo IsoPH. Anche in questo caso, tale differenza potrebbe essere dovuta al rimodellamento arterioso polmonare e conseguente aumento della PVR che caratterizza le forme di PH pre-capillare e

combinata (Grzeczka et al., 2024). I nostri risultati sono in accordo con uno studio precedente in cui questi parametri erano minori nei pazienti con PH pre-capillare rispetto ai pazienti con PH post-capillare, anche se non veniva differenziata la forma isolata da quella combinata (Oleynikov & Yi, 2022).

Come riportato nelle tabelle 9 e 10, le variabili quantitative diverse da ePLAR hanno mostrato differenze significative tra i gruppi di studio. Nel confronto tra i gruppi PrePH e PostPH, LA/Ao, velocità dell'onda E transmitralica e il rapporto E/E' hanno mostrato differenze significative. Anche nel confronto tra i sottogruppi CombPH ed IsoPH, ePLAR, TRV e PVRecho presentavano differenze significative. Questo risultato può essere spiegato in parte dalla forte correlazione tra alcune di queste variabili e l'indice ePLAR (TRV ed E/E' costituiscono rispettivamente il numeratore e il denominatore dell'ePLAR). Tuttavia, altre variabili, come LA/Ao e PVRecho, differivano a causa dei criteri di classificazione utilizzati. Ulteriori studi, che utilizzino il RHC come metodo per la diagnosi, sono necessari per verificare se queste differenze persistono e quale di queste variabili ecocardiografiche ha la migliore accuratezza diagnostica nella classificazione emodinamica della PH nei cani.

Tuttavia, nei cani con PH e concomitanti patologie del cuore sinistro emodinamicamente significative, l'indice ePLAR potrebbe essere più accurato rispetto ai suoi singoli componenti nel distinguere quale forma emodinamica prevale e, quindi, nell'aiutare i clinici nella gestione terapeutica e nel monitoraggio dei pazienti.

Nel nostro studio le misurazioni dell'indice ePLAR hanno mostrato un alto grado di ripetibilità intra- e inter-operatore. Una possibile spiegazione per questo risultato è che l'ePLAR è stato ottenuto dalla misurazione di 3 variabili Doppler (E, E' e TVR) facilmente ottenibili e misurabili da operatori esperti.

La mancanza di una diagnosi e classificazione definitiva della PH tramite RHC è stata la maggiore limitazione di questo studio. Sia la diagnosi che la classificazione della PH si sono basate su variabili ecocardiografiche e questo potrebbe aver influenzato la capacità dell'ePLAR di differenziare tra le varie forme di PH. Ad esempio, la dimensione dell'atrio sinistro derivata dall'ecocardiografia è stata utilizzata per distinguere tra PH pre-capillare e post-capillare. Questo approccio presuppone che tutti i cani con dilatazione dell'atrio sinistro abbiano una pressione atriale sinistra elevata e che tutti i cani con dimensioni normali dell'atrio sinistro abbiano una pressione atriale sinistra normale, cosa che non è sempre vera.

Inoltre, abbiamo utilizzato la probabilità di PH derivata dall'ecocardiografia e il PVRecho per distinguere PH combinata da quella isolata. Nell'uomo, il PVRecho è stato validato rispetto al RHC (Abbas et al., 2003; Opatowsky et al., 2012), e nei cani con patologie del cuore sinistro è

stato dimostrato che aumenta con l'aumentare della probabilità e della gravità della PH (R. Suzuki et al., 2021). Tuttavia, questo indice non presenta ancora un *cutoff* da utilizzare sia per definire la probabilità di PH che per differenziare la PH combinata da quella isolata nei cani. Pertanto, la nostra scelta di considerare i cani con PH post-capillare con alta probabilità di PH, associata a $PVRecho \geq 1,11$, come affetti da PH combinata, potrebbe averci portato a classificare erroneamente alcuni pazienti nei 2 sottogruppi PostPH.

I cani con malattie respiratorie concomitanti e patologie del cuore sinistro emodinamicamente significative sono stati esclusi sulla base dei dati anamnestici, clinici e radiologici. Non tutti i cani nel gruppo PostPH hanno effettuato un'emogasanalisi arteriosa, TC e BAL. Questo potrebbe aver determinato l'inclusione in questo gruppo di cani affetti da patologie respiratorie subcliniche responsabili dell'aumento della PVR e quindi da inserire più correttamente nel sottogruppo CombPH. Inoltre, 2 cani classificati come affetti da PH combinata hanno presentato evidenze radiografiche di edema polmonare cardiogeno. Tuttavia, non sappiamo se l'aumento del $PVRecho$ fosse dovuto a vasocostrizione indotta da ipossia transitoria o a rimodellamento vascolare secondario a patologia cardiaca sinistra cronica. Un'altra fonte di errore nella classificazione potrebbe essere il fatto che in alcuni cani non è stato possibile ottenere una diagnosi eziologica certa della PH.

Una percentuale elevata di cani (52%) inoltre, era sotto terapia farmacologica cardiovascolare al momento dell'inclusione nello studio. Poiché questi farmaci influenzano sia la pressione che la resistenza polmonare, alcuni soggetti potrebbero essere stati classificati erroneamente.

I limiti ora esposti potrebbero spiegare il perché della sovrapposizione tra i gruppi della PH anche se l'ePLAR presenta delle differenze significative tra i gruppi PrePH e PostPH.

Un'ulteriore limitazione è rappresentata dal basso numero di soggetti inclusi, con un campione di piccole dimensioni. È importante quindi essere prudenti nel generalizzare i risultati.

Infine, bisogna ricordare la principale limitazione tecnica dell'indice ePLAR, che è la possibilità di calcolarlo solo nei soggetti con TR, escludendo i casi di PH in cui questo è assente.

5 CONCLUSIONI

In conclusione, il nostro studio ha dimostrato che l'indice ePLAR può essere considerato una variabile non invasiva valida per classificare emodinamicamente la PH nei cani. Una corretta diagnosi differenziale consente una comprensione più approfondita della fisiopatologia della condizione e può avere un impatto significativo sulla gestione del paziente.

Sono necessari ulteriori studi con campioni di dimensioni maggiori e classificazioni dei pazienti basate sul RHC per comprendere meglio l'utilità clinica dell'indice ePLAR.

6 BIBLIOGRAFIA

- Abbas, A. E., Fortuin, F. D., Schiller, N. B., Appleton, C. P., Moreno, C. A., & Lester, S. J. (2003). A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *Journal of the American College of Cardiology*, *41*(6). [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02973-X](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02973-X)
- Acierno, M. J., Brown, S., Coleman, A. E., Jepson, R. E., Papich, M., Stepien, R. L., & Syme, H. M. (2018). ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *32*(6). <https://doi.org/10.1111/jvim.15331>
- Adams, D. S., Marolf, A. J., Valdés-Martínez, A., Randall, E. K., & Bachand, A. M. (2017). Associations between thoracic radiographic changes and severity of pulmonary arterial hypertension diagnosed in 60 dogs via Doppler echocardiography: A retrospective study. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, *58*(4). <https://doi.org/10.1111/vru.12494>
- Akabane, R., Shimano, S., Sakatani, A., Ogawa, M., Nagakawa, M., Miyakawa, H., Miyagawa, Y., & Takemura, N. (2019). Relationship between right heart echocardiographic parameters and invasive pulmonary artery pressures in canine models of chronic embolic pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Medical Science*, *81*(10), 1485–1491. <https://doi.org/10.1292/jvms.19-0350>
- Amsallem, M., Sternbach, J. M., Adigopula, S., Kobayashi, Y., Vu, T. A., Zamanian, R., Liang, D., Dhillon, G., Schnittger, I., McConnell, M. V., & Haddad, F. (2016). Addressing the Controversy of Estimating Pulmonary Arterial Pressure by Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, *29*(2). <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.11.001>
- Atkinson, K. J., Fine, D. M., Thombs, L. a, Gorelick, J. J., & Durham, H. E. (2009). Evaluation of pimobendan and N-terminal probrain natriuretic peptide in the treatment of pulmonary hypertension secondary to degenerative mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary*

Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine, 23(6), 1190–1196.

<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0390.x>

- Augustine, D. X., Coates-Bradshaw, L. D., Willis, J., Harkness, A., Ring, L., Grapsa, J., Coghlan, G., Kaye, N., Oxborough, D., Robinson, S., Sandoval, J., Rana, B. S., Siva, A., Nihoyannopoulos, P., Howard, L. S., Fox, K., Bhattacharyya, S., Sharma, V., Steeds, R. P., & Mathew, T. (2018). Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: A guideline protocol from the British Society of Echocardiography. *Echo Research and Practice*, 5(3), G11–G24. <https://doi.org/10.1530/ERP-17-0071>
- Bach, J. F., Rozanski, E. a, MacGregor, J., Betkowski, J. M., & Rush, J. E. (2006). Retrospective evaluation of sildenafil citrate as a therapy for pulmonary hypertension in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 20(5), 1132–1135. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2006\)20\[1132:reosca\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2006)20[1132:reosca]2.0.co;2)
- Barańska-Pawelczak, K., Wojciechowska, C., & Jacheć, W. (2021). Diagnostic and predictive value of right heart catheterization-derived measurements in pulmonary hypertension. In *Wiadomości lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)* (Vol. 74, Issue 3 cz 1, pp. 546–553). <https://doi.org/10.36740/wlek202103130>
- Baron Toaldo, M., Glaus, T., Campagna, I., Novo Matos, J., & Dennler, M. (2021). Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function in healthy Beagle dogs compared to high field cardiac magnetic resonance imaging. *Veterinary Journal*, 271. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2021.105653>
- Baron Toaldo, M., Poser, H., Menciotti, G., Battaia, S., Contiero, B., Cipone, M., Diana, A., Mazzotta, E., & Guglielmini, C. (2016). Utility of Tissue Doppler Imaging in the Echocardiographic Evaluation of Left and Right Ventricular Function in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease with or without Pulmonary Hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(3), 697–705. <https://doi.org/10.1111/jvim.13940>

- Baumwart, R. D., Meurs, K. M., & Bonagura, J. D. (2005). Tei Index of Myocardial Performance Applied to the Right Ventricle in Normal Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *19*(6), 828–832. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2005.tb02772.x>
- Beghetti, M., & Tissot, C. (2009). Pulmonary arterial hypertension in congenital heart diseases. In *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* (Vol. 30, Issue 4, pp. 421–428). <https://doi.org/10.1055/s-0029-1233311>
- Benza, R. L., Boucly, A., Farber, H. W., Frost, A. E., Ghofrani, H. A., Hoeper, M. M., Lambelet, M., Rahner, C., Bansilal, S., Nikkho, S., Meier, C., & Sitbon, O. (2022). Change in REVEAL Lite 2 risk score predicts outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the PATENT study. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, *41*(3), 411–420. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.10.013>
- Biretoni, F., Caivano, D., Patata, V., Moïse, N. S., Guglielmini, C., Rishniw, M., & Porciello, F. (2016). Canine pulmonary vein-to-pulmonary artery ratio: echocardiographic technique and reference intervals. *Journal of Veterinary Cardiology*, *18*(4), 326–335. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2016.07.004>
- Bode, E., & Uljanowska, Z. (2021). Pulmonary hypertension in dogs: an overview. *Companion Animal*, *26*(3). <https://doi.org/10.12968.coan.2020.0088>
- Boissiere, J., Gautier, M., Machet, M.-C., Hanton, G., Bonnet, P., Eder, V., & Eder Doppler, V. (2005). Doppler tissue imaging in assessment of pulmonary hypertension-induced right ventricle dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, *289*, 2450–2455. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00524.2005.-We>
- Bolger, A. P., Sharma, R., Li, W., Leenarts, M., Kalra, P. R., Kemp, M., Coats, A. J. S., Anker, S. D., & Gatzoulis, M. A. (2002). Neurohormonal activation and chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation*, *106*(1). <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000020009.30736.3F>

- Borgarelli, M., Abbott, J., Braz-Ruivo, L., Chiavegato, D., Crosara, S., Lamb, K., Ljungvall, I., Poggi, M., Santilli, R. A., & Haggstrom, J. (2015). Prevalence and Prognostic Importance of Pulmonary Hypertension in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(2), 569–574. <https://doi.org/10.1111/jvim.12564>
- Borgarelli, M., & Buchanan, J. W. (2012). Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1). <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.01.011>
- Borgeat, K., Sudunagunta, S., Kaye, B., Stern, J., Luis Fuentes, V., & Connolly, D. J. (2015). Retrospective evaluation of moderate-to-severe pulmonary hypertension in dogs naturally infected with *Angiostrongylus vasorum*. *Journal of Small Animal Practice*, 56(3), 196–202. <https://doi.org/10.1111/jsap.12309>
- Brown, A. J., Davison, E., & Sleeper, M. M. (2010). Clinical efficacy of sildenafil in treatment of pulmonary arterial hypertension in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(4), 850–854. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0517.x>
- Buchanan, J. W. (2001). Patent Ductus Arteriosus Morphology, Pathogenesis, Types and Treatment. *Journal of Veterinary Cardiology*, 3(1). [https://doi.org/10.1016/S1760-2734\(06\)70010-8](https://doi.org/10.1016/S1760-2734(06)70010-8)
- Bussadori, C. (2023). *Textbook of Cardiovascular Medicine in Dogs and Cats* (Vol. 1). Edra.
- Caivano, D., Dickson, D., Pariaut, R., Stillman, M., & Rishniw, M. (2018a). Tricuspid annular plane systolic excursion-to-aortic ratio provides a bodyweight-independent measure of right ventricular systolic function in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 20(2), 79–91. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2018.01.005>
- Caivano, D., Rishniw, M., Biretoni, F., Patata, V., Giorgi, M. E., Dei, K., & Porciello, F. (2018b). Right ventricular outflow tract fractional shortening: an echocardiographic index of right ventricular systolic function in dogs with pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Cardiology*, 20(5), 354–363. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2018.07.007>

- Caivano, D., Rishniw, M., Biretoni, F., Petrescu, V. F., & Porciello, F. (2020). Transverse right ventricle strain and strain rate assessed by 2-dimensional speckle tracking echocardiography in dogs with pulmonary hypertension. *Veterinary Sciences*, 7(1). <https://doi.org/10.3390/vetsci7010019>
- Calvert, C. A., & Rawlings, C. A. (1985). Pulmonary manifestations of heartworm disease. In *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 15(5). [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(85\)50106-0](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(85)50106-0)
- Chaisson, N. F., Dodson, M. W., & Elliott, C. G. (2016). Pulmonary Capillary Hemangiomas and Pulmonary Veno-occlusive Disease. In *Clinics in Chest Medicine*, 37 (3), 523–534. W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.04.014>
- Chalermpromma, P., & Surachetpong, S. D. (2023). Indicators for pulmonary hypertension in dogs with degenerative mitral valve disease. *Veterinary World*, 16(12), 2515–2520. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2023.2515-2520>
- Chaliki, H. P., Hurrell, D. G., Nishimura, R. A., Reinke, R. A., & Appleton, C. P. (2002). Pulmonary venous pressure: Relationship to pulmonary artery, pulmonary wedge, and left atrial pressure in normal, lightly sedated dogs. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 56(3), 432–438. <https://doi.org/10.1002/ccd.10203>
- Chan, I. P., Weng, M. C., Hsueh, T., Lin, Y. C., & Lin, S. L. (2019). Prognostic value of right pulmonary artery distensibility in dogs with pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Science*, 20(4). <https://doi.org/10.4142/jvs.2019.20.e34>
- Channick, R. N., Simonneau, G., Sitbon, O., Robbins, I. M., Frost, A., Tapson, V. F., Badesch, D. B., Roux, S., Rainisio, M., Bodin, F., & Rubin, L. J. (2001). Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: A randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 358(9288). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06250-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06250-X)

- Chanroon, K., Tuntipas, T., Sukpanich, P., Punyarit, P., & Surachetpong, S. D. (2018). Novel methods to diagnose pulmonary hypertension in dogs assessed by thoracic radiography. *Thai Journal of Veterinary Medicine*, 48(3). <https://doi.org/10.56808/2985-1130.2926>
- Chapel, E. H., Scansen, B. A., Schober, K. E., & Bonagura, J. D. (2018). Echocardiographic Estimates of Right Ventricular Systolic Function in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(1), 64–71. <https://doi.org/10.1111/jvim.14884>
- Chemia, D., Castelain, V., Hervé, P., Lecarpentier, Y., & Brimiouille, S. (2002). Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 20(5), 1314–1331. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00068002>
- Chen, X., Zhai, Z., Huang, K., Xie, W., Wan, J., & Wang, C. (2018). Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systemic review and meta-analysis. *Clinical Respiratory Journal*, 12(6), 2065–2074. <https://doi.org/10.1111/crj.12774>
- Chester, A. H., & Yacoub, M. H. (2014). The role of endothelin-1 in pulmonary arterial hypertension. *Global Cardiology Science and Practice*, 2014(2), 29. <https://doi.org/10.5339/gcsp.2014.29>
- Chetboul, V. (2002). Tissue Doppler Imaging: a promising technique for quantifying regional myocardial function. *Journal of Veterinary Cardiology*, 4(2). [https://doi.org/10.1016/S1760-2734\(06\)70033-9](https://doi.org/10.1016/S1760-2734(06)70033-9)
- Chetboul, V. (2010). Advanced techniques in echocardiography in small animals. In *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 40 (4), 529–543. W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.03.007>
- Chetboul, V., Bussadori, C., & de Madron, E. (2015). Clinical Echocardiography of the Dog and Cat. In *Clinical Echocardiography of the Dog and Cat*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-31650-7.01001-2>

- Chetboul, V., Damoiseaux, C., Lefebvre, H. P., Concordet, D., Desquilbet, L., Gouni, V., Poissonnier, C., Pouchelon, J. L., & Tissier, R. (2018). Quantitative assessment of systolic and diastolic right ventricular function by echocardiography and speckle-tracking imaging: A prospective study in 104 dogs. *Journal of Veterinary Science*, *19*(5), 683–692. <https://doi.org/10.4142/JVS.2018.19.5.683>
- Choi, J. S., Lee, S. H., Leem, A. Y., Song, J. H., Chung, K. S., Jung, J. Y., Kang, Y. A., Park, M. S., Kim, Y. S., Chang, J., & Kim, S. Y. (2019). Prognostic impact of the ratio of the main pulmonary artery to that of the aorta on chest computed tomography in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulmonary Medicine*, *19*(1). <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0843-5>
- Choussat, R., Hittinger, L., Barbe, F., Maistre, G., Carayon, A., Crozatier, B., & Su, J. (1998). Acute effects of an endothelin-1 receptor antagonist bosentan at different stages of heart failure in conscious dogs. In *Cardiovascular Research*, *39* (3), 580-8. <https://academic.oup.com/cardiovasces/article/39/3/580/347731>
- Clercx, C., Fastrès, A., & Roels, E. (2018). Idiopathic pulmonary fibrosis in West Highland white terriers: An update. In *Veterinary Journal*, *242*, 53-58. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.10.007>
- Corda, A., Carta, S., Varcasia, A., Tamponi, C., Evangelisti, M. A., Scala, A., & Pinna Parpaglia, M. L. (2019). Pulmonary arterial response to *Angiostrongylus vasorum* in naturally infected dogs: Echocardiographic findings in two cases. *Parasites and Vectors*, *12*(1). <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3544-2>
- Corda, A., Corda, F., Caivano, D., Saderi, L., Sotgiu, G., Mollica, A., Biretoni, F., Porciello, F., & Pinna Parpaglia, M. L. (2020). Ultrasonographic assessment of abdominal aortic elasticity in hypertensive dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *34*(6). <https://doi.org/10.1111/jvim.15891>

- Corda, A., Corda, F., Secchi, V., Pentcheva, P., Tamponi, C., Tilocca, L., Varcasia, A., & Scala, A. (2022). Ultrasonography of Parasitic Diseases in Domestic Animals: A Systematic Review. *Animals*, 12, (10) 1252. MDPI. <https://doi.org/10.3390/ani12101252>
- Cornell, C. C., Kittleson, M. D., Della Torre, P., Häggström, J., Lombard, C. W., Pedersen, H. D., Vollmar, A., & Wey, A. (2004). Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 18(3), 311–321. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2004.tb02551.x>
- Côté, E., & Ettinger, S. J. (2001). Long-term clinical management of right-to-left (“reversed”) patent ductus arteriosus in 3 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15(1). <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2001.tb02295.x>
- Cunningham, S. M., & Dos Santos, L. (2022). Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 40, 156–169. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2021.07.001>
- Currie, P. J., Seward, J. B., Chan, K. L., Fyfe, D. A., Hagler, D. J., Mair, D. D., Reeder, G. S., Nishimura, R. A., & Tajik, A. J. (1985). Continuous wave doppler determination of right ventricular pressure: A simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 6(4). [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(85\)80477-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(85)80477-0)
- da Silveira, J. S., Scansen, B. A., Wassenaar, P. A., Raterman, B., Eleswarpu, C., Jin, N., Mo, X., White, R. D., Bonagura, J. D., & Kolipaka, A. (2016). Quantification of myocardial stiffness using magnetic resonance elastography in right ventricular hypertrophy: Initial feasibility in dogs. *Magnetic Resonance Imaging*, 34(1), 26–34. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2015.10.001>
- D’Alto, M., Romeo, E., Argiento, P., Pavelescu, A., Mélot, C., D’Andrea, A., Correra, A., Bossone, E., Calabrò, R., Russo, M. G., & Naeije, R. (2015). Echocardiographic prediction of preversus postcapillary pulmonary hypertension. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 28(1), 108–115. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.09.004>

- de Laforcade, A. (2012). Diseases Associated with Thrombosis. In *Topics in Companion Animal Medicine*, 27 (2). <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2012.07.002>
- Dell'Italia, L. J. (2012). Anatomy and Physiology of the Right Ventricle. In *Cardiology Clinics*, 30(2). <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2012.03.009>
- den Toom, M. L., Grinwis, G., van Suylen, R. J., Boroffka, S. A., de Jong, P., van Steenbeek, F. G., & Szatmári, V. (2018). Pulmonary veno-occlusive disease as a cause of severe pulmonary hypertension in a dog. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 60(1). <https://doi.org/10.1186/s13028-018-0433-1>
- Denkler, M., Richter, H., Matos, J. N., Toaldo, M. B., Campagna, I. U., & Studiorum, A. M. (2017). Division of Cardiology (Matos, Baron Toaldo, Glaus), and Section of Anesthesiology (Campagna). In *From the Clinic of Diagnostic Imaging*, 78(10).
- Denkler, M., Toaldo, M. B., Makara, M., Lautenschläger, I. E., Ribbers, G., Wang-Leandro, A., Waschke, M., Richter, H., & Glaus, T. M. (2020). Recommendations for standardized plane definition in canine cardiac MRI. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 61(6), 696–704. <https://doi.org/10.1111/vru.12911>
- Dokainish, H., Zoghbi, W. A., Lakkis, N. M., Al-Bakshy, F., Dhir, M., Quinones, M. A., & Naguch, S. F. (2004). Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: A comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. *Circulation*, 109(20), 2432–2439. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000127882.58426.7A>
- Drees, R., Johnson, R. A., Stepien, R. L., Munoz Del Rio, A., Saunders, J. H., & François, C. J. (2015). Quantitative planar and volumetric cardiac measurements using 64 mdct and 3t mri vs. standard 2d and m-mode echocardiography: Does anesthetic protocol matter? *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 56(6), 638–657. <https://doi.org/10.1111/vru.12269>
- Elliott, C. G. (1992). Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest*, 101(4). https://doi.org/10.1378/chest.101.4_supplement.163s

- Falcón-Cordón, S., Falcón-Cordón, Y., Caro-Vadillo, A., Costa-Rodríguez, N., Montoya-Alonso, J. A., & Carretón, E. (2024a). Association between Thoracic Radiographic Changes and Indicators of Pulmonary Hypertension in Dogs with Heartworm Disease. *Animals*, *14*(13). <https://doi.org/10.3390/ani14131900>
- Falcón-Cordón, S., Falcón-Cordón, Y., Costa-Rodríguez, N., Matos, J. I., Montoya-Alonso, J. A., & Carretón, E. (2024b). Assessment of Thoracic Radiographic Alterations in Dogs with Heartworm and Their Correlation with Pulmonary Hypertension, Pre- and Post-Adulticide Treatment. *Animals*, *14*(17). <https://doi.org/10.3390/ani14172551>
- Fan, T. H. M., Liang, C. seng, Kawashima, S., & Banerjee, S. P. (1987). Alterations in cardiac β -adrenoceptor responsiveness and adenylate cyclase system by congestive heart failure in dogs. *European Journal of Pharmacology*, *140*(2). [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(87\)90798-9](https://doi.org/10.1016/0014-2999(87)90798-9)
- Feldhütter, E. K., Domenech, O., Vezzosi, T., Tognetti, R., Eberhard, J., Friederich, J., & Wess, G. (2022b). Right ventricular size and function evaluated by various echocardiographic indices in dogs with pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *36*(6), 1882–1891. <https://doi.org/10.1111/jvim.16496>
- Feldhütter, E. K., Domenech, O., Vezzosi, T., Tognetti, R., Sauter, N., Bauer, A., Eberhard, J., Friederich, J., & Wess, G. (2022a). Echocardiographic reference intervals for right ventricular indices, including 3-dimensional volume and 2-dimensional strain measurements in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *36*(1), 8–19. <https://doi.org/10.1111/jvim.16331>
- Fine, D. M., DeClue, A. E. , & Reiner, C. R. (2008). Evaluation of circulating amino terminal-pro-B-type natriuretic peptide concentration in dogs with respiratory distress attributable to congestive heart failure or primary pulmonary disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *232*(11).

- Forfia, P. R., Fisher, M. R., Mathai, S. C., Houston-Harris, T., Hemnes, A. R., Borlaug, B. A., Chamera, E., Corretti, M. C., Champion, H. C., Abraham, T. P., Girgis, R. E., & Hassoun, P. M. (2006). Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 174(9), 1034–1041. <https://doi.org/10.1164/rccm.200604-547OC>
- Fries, R. C., Gordon, S. G., Saunders, A. B., Miller, M. W., Hariu, C. D., & Schaeffer, D. J. (2019). Quantitative assessment of two- and three-dimensional transthoracic and two-dimensional transesophageal echocardiography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in normal canine hearts. *Journal of Veterinary Cardiology*, 21, 79–92. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2018.09.005>
- Fuentes, V. L. (2004). Use of pimobendan in the management of heart failure. In *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 34(5) pp. 1145–1155). <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2004.05.018>
- Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J. L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., Simonneau, G., Peacock, A., Noordegraaf, A. V., Beghetti, M., Ghofrani, A., Sanchez, M. A. G., Hansmann, G., Klepetko, W., Lancellotti, P., Matucci, M., McDonagh, T., Pierard, L. A., Trindade, P. T., ... Hoepera, M. (2016). 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the european society of cardiology (ESC) and the european respiratory society (ERS): Endorsed by: Association for european paediatric and congenital cardiology (AEPC), international society for heart and lung transplantation (ISHLT). In *Russian Journal of Cardiology*, 133(5). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-5-5-64>
- Gamracy, J., Wiggen, K., Vientós-Plotts, A., & Reiner, C. (2022). Clinicopathologic features, comorbid diseases, and prevalence of pulmonary hypertension in dogs with bronchomalacia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36(2), 417–428. <https://doi.org/10.1111/jvim.16381>

- Gentile-Solomon, J. M., & Abbott, J. A. (2016). Conventional echocardiographic assessment of the canine right heart: reference intervals and repeatability. *Journal of Veterinary Cardiology*, *18*(3), 234–247. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2016.05.002>
- Ghofrani, H. A., Voswinckel, R., Reichenberger, F., Olschewski, H., Haredza, P., Karadaş, B., Schermuly, R. T., Weissmann, N., Seeger, W., & Grimminger, F. (2004). Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: A randomized prospective study. *Journal of the American College of Cardiology*, *44*(7), 1488–1496. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.06.060>
- Glaus, T. M., Sigrist, N., Hofer-Inteeworn, N., Kuemmerle-Fraune, C., Mueller, C., Geissweid, K., Beckmann, K., Wenger, M., & Matos, J. N. (2016). Unexplained bleeding as primary clinical complaint in dogs infected with *Angiostrongylus vasorum*. *Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde*, *158*(10). <https://doi.org/10.17236/sat00088>
- Glaus, T., Schnyder, M., Dennler, M., Tschuor, F., Wenger, M., & Sieber-Ruckstuhl, N. (2010). [Natural infection with *Angiostrongylus vasorum*: characterisation of 3 dogs with pulmonary hypertension]. *Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde*, *152*(7). <https://doi.org/10.1024/0036-7281/a000076>
- Goggs, R., Benigni, L., Fuentes, V. L., & Chan, D. L. (2009). Pulmonary thromboembolism: State-of-the-Art-Review. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, *19*(1), 30–52. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2009.00388.x>
- Goggs, R., Chan, D. L., Benigni, L., Hirst, C., Kellett-Gregory, L., & Fuentes, V. L. (2014). Comparison of computed tomography pulmonary angiography and point-of-care tests for pulmonary thromboembolism diagnosis in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, *55*(4). <https://doi.org/10.1111/jsap.12185>
- Greet, V., Bode, E. F., Dukes-McEwan, J., Oliveira, P., Connolly, D. J., & Sargent, J. (2021). Clinical features and outcome of dogs and cats with bidirectional and continuous right-to-

- left shunting patent ductus arteriosus. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(2), 780–788.
<https://doi.org/10.1111/jvim.16072>
- Grosso, G., Tognetti, R., Domenech, O., Marchesotti, F., Patata, V., & Vezzosi, T. (2023). Echocardiographic reference intervals of the dimensions of the main pulmonary artery and the right pulmonary artery: a prospective study in 269 healthy dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 50, 29–38. <https://doi.org/10.1016/J.JVC.2023.09.003>
- Grzeczka, A., Pasławska, U., Graczyk, S., Antosik, P., Zawadzki, M., & Pasławski, R. (2024). Pulmonary Hypertension Secondary to Myxomatous Mitral Valve Disease in Dogs: Current Insights into the Histological Manifestation and Its Determining Factors. *Applied Sciences*, 14(6). <https://doi.org/10.3390/app14062577>
- Guazzi, M., & Arena, R. (2010). Pulmonary hypertension with left-sided heart disease. In *Nature Reviews Cardiology*, 7(11), pp. 648–659. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.144>
- Guglielmini, C., Civitella, C., Diana, A., Di Tommaso, M., Cipone, M., & Luciani, A. (2010). Serum cardiac troponin I concentration in dogs with precapillary and postcapillary pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(1), 145–152. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0430.x>
- Habert, P., Capron, T., Hubert, S., Bentatou, Z., Bartoli, A., Tradi, F., Renard, S., Rapacchi, S., Guye, M., Bernard, M., Habib, G., & Jacquier, A. (2020). Quantification of right ventricular extracellular volume in pulmonary hypertension using cardiac magnetic resonance imaging. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 101(5), 311–320. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2019.12.008>
- Haddad, F., Doyle, R., Murphy, D. J., & Hunt, S. A. (2008). Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: Pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation*, 117(13), pp. 1717–1731. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653584>

- Hamabe, L., Mandour, A. S., Shimada, K., Uemura, A., Yilmaz, Z., Nagaoka, K., & Tanaka, R. (2021). Role of two-dimensional speckle-tracking echocardiography in early detection of left ventricular dysfunction in dogs. In *Animals*, 11(8). <https://doi.org/10.3390/ani11082361>
- Hemnes, A. R., & Champion, H. C. (2008). Right heart function and haemodynamics in pulmonary hypertension. In *International Journal of Clinical Practice*, 62, Issue SUPPL.160). <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01812.x>
- Hoepfer, M. M., Pausch, C., Olsson, K. M., Huscher, D., Pittrow, D., Grünig, E., Staehler, G., Vizza, C. D., Gall, H., Distler, O., Opitz, C., Gibbs, J. S. R., Delcroix, M., Ghofrani, H. A., Park, D. H., Ewert, R., Kaemmerer, H., Kabitz, H. J., Skowasch, D., ... Rosenkranz, S. (2022). COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, 60(1). <https://doi.org/10.1183/13993003.02311-2021>
- Hori, Y., Kondo, C., Matsui, M., Yamagishi, M., Okano, S., Chikazawa, S., Kanai, K., Hoshi, F., & Itoh, N. (2014). Effect of the phosphodiesterase type 5 inhibitor tadalafil on pulmonary hemodynamics in a canine model of pulmonary hypertension. *Veterinary Journal*, 202(2), 334–339. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.08.009>
- Hsiao, S. H., Lin, S. K., Wang, W. C., Yang, S. H., Gin, P. L., & Liu, C. P. (2006). Severe Tricuspid Regurgitation Shows Significant Impact in the Relationship Among Peak Systolic Tricuspid Annular Velocity, Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, and Right Ventricular Ejection Fraction. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 19(7). <https://doi.org/10.1016/j.echo.2006.01.014>
- Humbert, M., Kovacs, G., Hoepfer, M. M., Badagliacca, R., Berger, R. M. F., Brida, M., Carlsen, J., Coats, A. J. S., Escribano-Subias, P., Ferrari, P., Ferreira, D. S., Ghofrani, H. A., Giannakoulas, G., Kiely, D. G., Mayer, E., Meszaros, G., Nagavci, B., Olsson, K. M., Pepke-Zaba, J., ... Sitges, M. (2023). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and

- treatment of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* , 61(1). European Respiratory Society. <https://doi.org/10.1183/13993003.00879-2022>
- Ishikawa, T., Fukushima, R., Suzuki, S., Miyaishi, Y., Nishimura, T., Hira, S., Hamabe, L., & Tanaka, R. (2011). Echocardiographic Estimation of Left Atrial Pressure in Beagle Dogs with Experimentally-Induced Mitral Valve Regurgitation. In *J. Vet. Med. Sci*, 73(8).
- Jaffey, J. A., Leach, S. B., Kong, L. R., Wiggen, K. E., Bender, S. B., & Reiner, C. R. (2019a). Clinical efficacy of tadalafil compared to sildenafil in treatment of moderate to severe canine pulmonary hypertension: a pilot study. *Journal of Veterinary Cardiology*, 24, 7–19. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2019.05.001>
- Jaffey, J. A., Wiggen, K., Leach, S. B., Masseau, I., Girens, R. E., & Reiner, C. R. (2019b). Pulmonary hypertension secondary to respiratory disease and/or hypoxia in dogs: Clinical features, diagnostic testing and survival. *Veterinary Journal*, 251. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.105347>
- Jardin, F., Dubourg, O., & Bourdarias, J. P. (1997). Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest*, 111(1), 209–217. <https://doi.org/10.1378/chest.111.1.209>
- Johns, C. S., Wild, J. M., Rajaram, S., Tubman, E., Capener, D., Elliot, C., Condliffe, R., Charalampopoulos, A., Kiely, D. G., & Swift, A. J. (2018). Identifying at-risk patients with combined preand postcapillary pulmonary hypertension using interventricular septal angle at cardiac MRI. *Radiology*, 289(1), 61–68. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018180120>
- Johnson, L. (1999b). Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 14(4), pp 231-236
- Johnson, L., Boon, J., & Orton, E. C. (1999a). Clinical characteristics of 53 dogs with Doppler-derived evidence of pulmonary hypertension: 1992-1996. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13(5), 440–447.

- Johnson, L. R., Lappin, M. R., & Baker, D. C. (1999c). Pulmonary thromboembolism in 29 dogs: 1985-1995. *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 13(4), 338–345. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1999.tb02192.x>
- Johnson, L. R., & Stern, J. A. (2020). Clinical features and throm outcome in 25 dogs with respiratory-associated pulmonary hypertension treated with sildenafil. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(1), 65–73. <https://doi.org/10.1111/jvim.15679>
- Johnson, S., Sommer, N., Cox-Flaherty, K., Weissmann, N., Ventetuolo, C. E., & Maron, B. A. (2023). Pulmonary Hypertension: A Contemporary Review. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 208(5).
- 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>
- Kellihan, H. B., MacKie, B. A., & Stepien, R. L. (2011). NT-proBNP, NT-proANP and cTnI concentrations in dogs with pre-capillary pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Cardiology*, 13(3), 171–182. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2011.04.003>
- Kellihan, H. B., & Stepien, R. L. (2010). Pulmonary hypertension in dogs: Diagnosis and therapy. In *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 40(4), pp. 623–641). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.03.011>
- Kellihan, H. B., & Stepien, R. L. (2012). Pulmonary hypertension in canine degenerative mitral valve disease. In *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 149–164. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.01.001>
- Kellihan, H. B., Waller, K. R., Pinkos, A., Steinberg, H., & Bates, M. L. (2015). Acute resolution of pulmonary alveolar infiltrates in 10 dogs with pulmonary hypertension treated with sildenafil citrate: 2005-2014. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17(3), 182–191. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2015.04.002>

- Kellum, H. B., & Stepien, R. L. (2007). Sildenafil Citrate Therapy in 22 Dogs with Pulmonary Hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(6), 1258–1264. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb01947.x>
- Kerbaul, F., Gariboldi, V., Giorgi, R., Mekkaoui, C., Guieu, R., Fesler, P., Gouin, F., Brimioulle, S., & Collart, F. (2007). Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Critical Care Medicine*, 35(8), 1948–1954. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000275266.33910.8D>
- Kido, K., & Coons, J. C. (2019). Efficacy and Safety of the Use of Pulmonary Arterial Hypertension Pharmacotherapy in Patients with Pulmonary Hypertension Secondary to Left Heart Disease: A Systematic Review. In *Pharmacotherapy*, 39(9), 929–945. Pharmacotherapy Publications Inc. <https://doi.org/10.1002/phar.2314>
- Kim, H., Yung, G. L., Marsh, J. J., Konopka, R. G., Pedersen, C. A., Chiles, P. G., Morris, T. A., & Channick, R. N. (2000). Endothelin mediates pulmonary vascular remodelling in a canine model of chronic embolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 15(4). <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.15d04.x>
- Kolte, D., Lakshmanan, S., Jankowich, M. D., Brittain, E. L., Maron, B. A., & Choudhary, G. (2018). Mild pulmonary hypertension is associated with increased mortality: A systematic review and meta-analysis. In *Journal of the American Heart Association*, 7(18). American Heart Association Inc. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009729>
- Koo, T. K., & Li, M. Y. (2016). A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *Journal of Chiropractic Medicine*, 15(2). <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012>
- Koster, L., & Kirberger, R. (2016). A syndrome of severe idiopathic pulmonary parenchymal disease with pulmonary hypertension in Pekingese. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 19. <https://doi.org/10.2147/vmrr.s92729>

- Kyranis, S. J., Latona, J., Platts, D., Kelly, N., Savage, M., Brown, M., Hamilton-Craig, C., Scalia, G. M., & Burstow, D. (2018). Improving the echocardiographic assessment of pulmonary pressure using the tricuspid regurgitant signal—The “chin” vs the “beard.” *Echocardiography*, *35*(8). <https://doi.org/10.1111/echo.13893>
- Lange, T. J., Dornia, C., Stiefel, J., Stroszczyński, C., Arzt, M., Pfeifer, M., & Hamer, O. W. (2013). Increased pulmonary artery diameter on chest computed tomography can predict borderline pulmonary hypertension. *Pulmonary Circulation*, *3*(2), 363–368. <https://doi.org/10.4103/2045-8932.113175>
- LaRue, M. J., & Murtaugh, R. J. (1990). Pulmonary thromboembolism in dogs: 47 cases (1986-1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *197*(10). <https://doi.org/10.2460/javma.1990.197.10.1368>
- Laurila, H. P., & Rajamäki, M. M. (2020). Update on Canine Idiopathic Pulmonary Fibrosis in West Highland White Terriers. In *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, *50*(2). <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2019.11.004>
- Lechartier, B., Boucly, A., Solinas, S., Gopalan, D., Dorfmueller, P., Radonic, T., Sitbon, O., & Montani, D. (2024). Pulmonary veno-occlusive disease: illustrative cases and literature review. In *European Respiratory Review*, *33*(171). European Respiratory Society. <https://doi.org/10.1183/16000617.0156-2023>
- Lehmkuhl, L. B., Ware, W. A., & Bonagura, J. D. (1994). Mitral Stenosis in 15 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *8*(1). <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1994.tb03190.x>
- Liu, B. Y., Wu, W. C., Zeng, Q. X., Liu, Z. H., Niu, L. L., Tian, Y., Cheng, X. L., Luo, Q., Zhao, Z. H., Huang, L., Wang, H., He, J. G., & Xiong, C. M. (2019). Two-dimensional speckle tracking echocardiography assessed right ventricular function and exercise capacity in pre-capillary pulmonary hypertension. *International Journal of Cardiovascular Imaging*, *35*(8), 1499–1508. <https://doi.org/10.1007/s10554-019-01605-w>

- Ljungvall, I., Höglund, K., Lilliehöök, I., Oyama, M. A., Tidholm, A., Tvedten, H., & Häggström, J. (2013). Serum serotonin concentration is associated with severity of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(5), 1105–1112. <https://doi.org/10.1111/jvim.12137>
- López-Candales, A., & Edelman, K. (2012). Shape of the right ventricular outflow Doppler envelope and severity of pulmonary hypertension. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 13(4), 309–316. <https://doi.org/10.1093/ejechocard/jer235>
- López-Candales, A., Rajagopalan, N., Saxena, N., Gulyasy, B., Edelman, K., & Bazaz, R. (2006). Right Ventricular Systolic Function Is Not the Sole Determinant of Tricuspid Annular Motion. *American Journal of Cardiology*, 98(7). <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.04.041>
- Lumens, J., Arts, T., Tim Marcus, J., Vonk-Noordegraaf, A., & Delhaas, T. (2012). Early-diastolic left ventricular lengthening implies pulmonary hypertension-induced right ventricular decompensation. *Cardiovascular Research*, 96(2), 286–295. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs251>
- Marchandise, S., Vanoverschelde, J. L., D'Hondt, A. M., Gurne, O., Vancraeynest, D., Gerber, B., & Pasquet, A. (2014). Usefulness of tissue doppler imaging to evaluate pulmonary capillary wedge pressure during exercise in patients with reduced left ventricular ejection fraction. *American Journal of Cardiology*, 113(12). <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.03.051>
- Maron, B. A., Hess, E., Maddox, T. M., Opotowsky, A. R., Tedford, R. J., Lahm, T., Joynt, K. E., Kass, D. J., Stephens, T., Stanislowski, M. A., Swenson, E. R., Goldstein, R. H., Leopold, J. A., Zamanian, R. T., Elwing, J. M., Plomondon, M. E., Grunwald, G. K., Barón, A. E., Rumsfeld, J. S., & Choudhary, G. (2016). Association of borderline pulmonary hypertension with mortality and hospitalization in a large patient cohort: Insights from the

- Veterans Affairs clinical assessment, reporting, and tracking program. *Circulation*, 133(13), 1240–1248. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020207>
- Martelli, G., Congedi, S., Lorenzoni, G., Nardelli, M., Lucchetta, V., Gregori, D., & Tiberio, I. (2023). Echocardiographic assessment of pulmonary capillary wedge pressure by E/e' ratio: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Critical Care*, 76. W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2023.154281>
- Masseau, I., & Reïnero, C. R. (2019). Thoracic computed tomographic interpretation for clinicians to aid in the diagnosis of dogs and cats with respiratory disease. *Veterinary Journal*, 253. Bailliere Tindall Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.105388>
- Matos, J. I., Caro-Vadillo, A., Falc3n-Cord3n, Y., Garc3a-Rodr3guez, S. N., Costa-Rodr3guez, N., Carret3n, E., & Montoya-Alonso, J. A. (2023). Echocardiographic Assessment of the Pulmonary Vein to Pulmonary Artery Ratio in Canine Heartworm Disease. *Animals*, 13(4). <https://doi.org/10.3390/ani13040703>
- Matos, J. I., Falc3n-Cord3n, Y., Garc3a-Rodr3guez, S. N., Costa-Rodr3guez, N., Montoya-Alonso, J. A., & Carret3n, E. (2022). Evaluation of Pulmonary Hypertension in Dogs with Heartworm Disease Using the Computed Tomographic Pulmonary Trunk to Aorta Diameter Ratio. *Animals*, 12(18). <https://doi.org/10.3390/ani12182441>
- Matos, J. I., Garc3a-Rodr3guez, S. N., Costa-Rodr3guez, N., Caro-Vadillo, A., Carret3n, E., & Montoya-Alonso, J. A. (2023). Usefulness of Tissue Doppler Imaging for the Evaluation of Pulmonary Hypertension in Canine Heartworm Disease. *Animals*, 13(23). <https://doi.org/10.3390/ani13233647>
- Matos, J. I., Garc3a-Rodr3guez, S. N., Costa-Rodr3guez, N., Caro-Vadillo, A., Carret3n, E., & Montoya-Alonso, J. A. (2024). Right Ventricle Strain Assessed by 2-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography (2D-STE) to Evaluate Pulmonary Hypertension in Dogs with *Dirofilaria immitis*. *Animals*, 14(1). <https://doi.org/10.3390/ani14010026>

- Mazzotta, E., Guglielmini, C., Menciotti, G., Contiero, B., Baron Toaldo, M., Berlanda, M., & Poser, H. (2016). Red Blood Cell Distribution Width, Hematology, and Serum Biochemistry in Dogs with Echocardiographically Estimated Precapillary and Postcapillary Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *30*(6), 1806–1815. <https://doi.org/10.1111/jvim.14596>
- McGoon, M. D., & Vanhoutte, P. M. (1984). Aggregating platelets contract isolated canine pulmonary arteries by releasing 5-hydroxytryptamine. *Journal of Clinical Investigation*, *74*(3). <https://doi.org/10.1172/JCI111499>
- Menciotti, G., Abbott, J. A., Aherne, M., Lahmers, S. M., & Borgarelli, M. (2021). Accuracy of echocardiographically estimated pulmonary artery pressure in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, *35*, 90–100. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2021.03.003>
- Merveille, A. C., Bolen, G., Krafft, E., Roels, E., Gomart, S., Etienne, A. L., Clercx, C., & McEntee, K. (2015). Pulmonary Vein-to-Pulmonary Artery Ratio is an Echocardiographic Index of Congestive Heart Failure in Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *29*(6), 1502–1509. <https://doi.org/10.1111/jvim.13634>
- Mishima, T., Tanimura, M., Suzuki, G., Todor, A., Sharov, V. G., Goldstein, S., & Sabbah, H. N. (1999). Effects of Long-Term Therapy With Bosentan on the Progression of Left Ventricular Dysfunction and Remodeling in Dogs With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, *35*(1):222-9. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00528-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00528-8)
- Montani, D., Price, L. C., Dorfmueller, P., Achouh, L., Jaïs, X., Yaïci, A., Sitbon, O., Musset, D., Simonneau, G., & Humbert, M. (2009). Pulmonary veno-occlusive disease. *European Respiratory Journal*, *33*(1), 189–200. <https://doi.org/10.1183/09031936.00090608>
- Morita, T., Nakamura, K., Osuga, T., Kawamoto, S., Miki, S., Sasaoka, K., & Takiguchi, M. (2020). Acute effects of intravenous pimobendan administration in dog models of chronic

- precapillary pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Cardiology*, 32, 16–27.
<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2020.09.003>
- Morita, T., Nakamura, K., Osuga, T., Morishita, K., Sasaki, N., Ohta, H., & Takiguchi, M. (2019). Right ventricular function and dyssynchrony measured by echocardiography in dogs with precapillary pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Cardiology*, 23, 1–14.
<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2018.12.005>
- Morita, T., Nakamura, K., Osuga, T., Yokoyama, N., Khoirun, N., Morishita, K., Sasaki, N., Ohta, H., & Takiguchi, M. (2017). The repeatability and characteristics of right ventricular longitudinal strain imaging by speckle-tracking echocardiography in healthy dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 19(4), 351–362. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2017.05.001>
- Mulder, P., Richard, V., Derumeaux, G., Hogie, M., Henry, J. P., Lallemand, F., Compagnon, P., Macé, B., Comoy, E., Letac, B., & Thuillez, C. (1997). Role of endogenous endothelin in chronic heart failure: Effect of long-term treatment with an endothelin antagonist on survival, hemodynamics, and cardiac remodeling. *Circulation*, 96(6).
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.6.1976>
- Murphy, L. A., Russell, N., Bianco, D., & Nakamura, R. K. (2017). Retrospective evaluation of pimobendan and sildenafil therapy for severe pulmonary hypertension due to lung disease and hypoxia in 28 dogs (2007–2013). *Veterinary Medicine and Science*, 3(2), 99–106.
<https://doi.org/10.1002/vms3.60>
- Naeije, R., Vachiery, J. L., Yerly, P., & Vanderpool, R. (2013). The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. In *European Respiratory Journal*, 41(1), 217–223. <https://doi.org/10.1183/09031936.00074312>
- Nagaya, N., Nishikimi, T., Uematsu, M., Satoh, T., Kyotani, S., Sakamaki, F., Kakishita, M., Fukushima, K., Okano, Y., Nakanishi, N., Miyatake, K., & Kangawa, K. (2000). Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*, 102(8). <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.8.865>

- Nagendran, J., & Michelakis, E. D. (2009). Mitochondrial NOS is upregulated in the hypoxic heart: Implications for the function of the hypertrophied right ventricle. In *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 296(6). <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00380.2009>
- Nagueh, S. F., Middleton, K. J., Kopelen, H. A., Zoghbi, W. A., Quinones, M. A., Quinones, Q., & Houston, F. (1997). Doppler Tissue Imaging: A Noninvasive Technique for Evaluation of Left Ventricular Relaxation and Estimation of Filling Pressures. *J Am Coll Cardiol* (30).
- Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., Dokainish, H., Edvardsen, T., Flachskampf, F. A., Gillebert, T. C., Klein, A. L., Lancellotti, P., Marino, P., Oh, J. K., Popescu, B. A., & Waggoner, A. D. (2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 29(4). <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
- Nootens, M., Kaufmann, E., Rector, T., Toher, C., Judd, D., Francis, G. S., & Rich, S. (1995). Neurohormonal activation in patients with right ventricular failure from pulmonary hypertension: Relation to hemodynamic variables and endothelin levels. *Journal of the American College of Cardiology*, 26(7). [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00399-1](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00399-1)
- Oleynikov, D., & Yi, M. (2022). Echocardiographic Pulmonary to Left Atrial Ratio in Dogs (ePLAR): A Differential Marker of Pre-and Postcapillary Pulmonary Hypertension. *American Journal of Animal and Veterinary Sciences*, 17(1), 42–52. <https://doi.org/10.3844/ajavsp.2022.42.52>
- Olsson, K. M., Nickel, N. P., Tongers, J., & Hoepfer, M. M. (2013). Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *International Journal of Cardiology*, 167(5), 2300–2305. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.024>

- Ommen, S. R., Nishimura, R. A., Appleton, C. P., Miller, F. A., Oh, J. K., Redfield, M. M., & Tajik, A. J. (2000). Clinical Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Left Ventricular Filling Pressures. *Circulation*, *102*(15). <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.15.1788>
- Opotowsky, A. R., Ojeda, J., Rogers, F., Prasanna, V., Clair, M., Moko, L., Vaidya, A., Afilalo, J., & Forfia, P. R. (2012). A simple echocardiographic prediction rule for hemodynamics in pulmonary hypertension. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, *5*(6), 765–775. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.976654>
- Oyama, M. A., Fox, P. R., Rush, J. E., Rozanski, E. A., & Lesser Mike. (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).
- Oyama, M. A., Sisson, D. D., Bulmer, B. J., & Constable, P. D. (2004). Echocardiographic Estimation of Mean Left Atrial Pressure in a Canine Model of Acute Mitral Valve Insufficiency. In *J Vet Intern Med*, *18*(5), 667-72. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2004.tb02604.x>
- Paradies, P., Sasanelli, M., Capogna, A., Mercadante, A., Rubino, G. T. R., & Bussadori, C. M. (2021). Is Pulmonary Hypertension a Rare Condition Associated to Angiostrongylosis in Naturally Infected Dogs? *Topics in Companion Animal Medicine*, *43*. <https://doi.org/10.1016/j.tcam.2021.100513>
- Paradies, P., Spagnolo, P. P., Amato, M. E., Pulpito, D., & Sasanelli, M. (2014). Doppler echocardiographic evidence of pulmonary hypertension in dogs: A retrospective clinical investigation. *Veterinary Research Communications*, *38*(1), 63–71. <https://doi.org/10.1007/s11259-013-9588-4>
- Paranjape, V. V., Henao-Guerrero, N., Menciotti, G., Saksena, S., & Agostinho, M. (2023). Agreement between Electrical Cardiometry and Pulmonary Artery Thermodilution for

- Measuring Cardiac Output in Isoflurane-Anesthetized Dogs. *Animals*, 13(8).
<https://doi.org/10.3390/ani13081420>
- Pariaut, R., Saelinger, C., Strickland, K. N., Beaufrère, H., Reynolds, C. A., & Vila, J. (2012). Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) in Dogs: Reference Values and Impact of Pulmonary Hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(5), 1148–1154.
<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00981.x>
- Patterson, D. F., Pyle, R. L., Buchanan, J. W., Trautvetter, E., & Abt, D. A. (1971). Hereditary patent ductus arteriosus and its sequelae in the dog. *Circulation Research*, 29(1).
<https://doi.org/10.1161/01.RES.29.1.1>
- Poser, H., Berlanda, M., Monacoli, M., Contiero, B., Coltro, A., & Guglielmini, C. (2017). Tricuspid annular plane systolic excursion in dogs with myxomatous mitral valve disease with and without pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Cardiology*, 19(3), 228–239.
<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2017.03.007>
- Pyle, R. L., Abbott, J., & MacLean, H. (2004). Pulmonary Hypertension and Cardiovascular Sequelae in 54 Dogs. *The International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 2(2).
- Pyle, R. L., Park, R. D., Alexander, A. F., & Hill, B. L. (1981). Patent ductus arteriosus with pulmonary hypertension in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 178(6).
- Rahimtoola, S. H. (2004). Diagnosis and management of right ventricular myocardial infarction. *Current Problems in Cardiology*, 29(1). <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2003.08.003>
- Rain, S., Andersen, S., Najafi, A., Gammelgaard Schultz, J., da Silva Goncalves Bos, D., Handoko, M. L., Bogaard, H. J., Vonk-Noordegraaf, A., Andersen, A., van der Velden, J., Ottenheijm, C. A., & de Man, F. S. (2016). Right Ventricular Myocardial Stiffness in Experimental Pulmonary Arterial Hypertension: Relative Contribution of Fibrosis and Myofibril Stiffness. *Circ Heart Fail*, 9(7).
<https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002636>

- Rain, S., Handoko, M. L., Trip, P., Gan, C. T. J., Westerhof, N., Stienen, G. J., Paulus, W. J., Ottenheijm, C. A. C., Marcus, J. T., Dorfmueller, P., Guignabert, C., Humbert, M., Macdonald, P., Dos Remedios, C., Postmus, P. E., Saripalli, C., Hidalgo, C. G., Granzier, H. L., Vonk-Noordegraaf, A., De Man, F. S. (2013). Right ventricular diastolic impairment in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, *128*(18). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001873>
- Rako, Z. A., Kremer, N., Yogeswaran, A., Richter, M. J., & Tello, K. (2023). Adaptive versus maladaptive right ventricular remodelling. In *ESC Heart Failure*, *10*(2), 762–775. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14233>
- Ramos, J. P., Corda, A., Swift, S., Saderi, L., Oliver, G. D. L. F., Corcoran, B., Summers, K. M., & French, A. T. (2021). Clinical and echocardiographic findings in an aged population of cavalier king charles spaniels. *Animals*, *11*(4), 1–10. <https://doi.org/10.3390/ani11040949>
- Rawlings, C. A., Raynaud, J. P., Lewis, R. E., & Duncan, J. R. (1993). Pulmonary thromboembolism and hypertension after thiacetarsamide vs melarsomine dihydrochloride treatment of *Dirofilaria immitis* infection in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, *54*(6). <https://doi.org/10.2460/ajvr.1993.54.06.920>
- Ray, L., Mathieu, M., Jespers, P., Hadad, I., Mahmoudabady, M., Pensis, A., Motte, S., Peters, I. R., Naeije, R., & McEntee, K. (2008). Early increase in pulmonary vascular reactivity with overexpression of endothelin-1 and vascular endothelial growth factor in canine experimental heart failure. *Experimental Physiology*, *93*(3). <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2007.040469>
- Reinero, C. R., Jutkowitz, L. A., Nelson, N., Masseur, I., Jennings, S., & Williams, K. (2019). Clinical features of canine pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *33*(1), 114–123. <https://doi.org/10.1111/jvim.15351>

- Reinero, C., Visser, L. C., Kellihan, H. B., Masseau, I., Rozanski, E., Clercx, C., Williams, K., Abbott, J., Borgarelli, M., & Scansen, B. A. (2020). ACVIM consensus statement guidelines for the diagnosis, classification, treatment, and monitoring of pulmonary hypertension in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *34*(2), 549–573. <https://doi.org/10.1111/jvim.15725>
- Renda, G., Mennuni, M. G., Pizzoferrato, G., Esposto, D., Alberani, A., De Vecchi, S., Degiovanni, A., Giubertoni, A., Spinoni, E. G., Grisafi, L., Sagazio, E., Ucciferri, C., Falasca, K., Vecchiet, J., Gallina, S., & Patti, G. (2023). Predictive Value of Echocardiographic Pulmonary to Left Atrial Ratio for In-Hospital Death in Patients with COVID-19. *Diagnostics*, *13*(2). <https://doi.org/10.3390/diagnostics13020224>
- Riccardi, M., Pagnesi, M., Sciatti, E., Lombardi, C. M., Inciardi, R. M., Metra, M., & Vizzardi, E. (2023). Combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension in left heart disease. In *Heart Failure Reviews*, *28*(1), 137–148. <https://doi.org/10.1007/s10741-022-10251-9>
- Rich, J. D., Thenappan, T., Freed, B., Patel, A. R., Thisted, R. A., Childers, R., & Archer, S. L. (2013). QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *International Journal of Cardiology*, *167*(3), 669–676. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.03.071>
- Rishniw, M., & Erb, H. N. (2000). Evaluation of four 2-dimensional echocardiographic methods of assessing left atrial size in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, *14*(4), 429–435. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2000.tb02252.x>
- Rivas-Gotz, C., Manolios, M., Thohan, V., & Nagueh, S. F. (2003). Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *American Journal of Cardiology*, *91*(6), 780–784. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)03433-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)03433-1)

- Roels, E., Fastrès, A., Merveille, A. C., Bolen, G., Teske, E., Clercx, C., & Mc Entee, K. (2021). The prevalence of pulmonary hypertension assessed using the pulmonary vein-to-right pulmonary artery ratio and its association with survival in West Highland white terriers with canine idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Veterinary Research*, *17*(1). <https://doi.org/10.1186/s12917-021-02879-w>
- Roels, E., Merveille, A. C., Moyses, E., Gomart, S., Clercx, C., & Mc Entee, K. (2019). Diagnostic value of the pulmonary vein-to-right pulmonary artery ratio in dogs with pulmonary hypertension of precapillary origin. *Journal of Veterinary Cardiology*, *24*, 85–94. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2019.06.001>
- Rogg, S., Thomason, J. D., & Boyd, N. (2021). Unmasking of left heart dilation following treatment for precapillary pulmonary hypertension. *The Canadian Veterinary Journal*, *62*, 1177–1180.
- Romano, A. E., Saunders, A. B., Gordon, S. G., & Wesselowski, S. (2021). Intracardiac heartworms in dogs: Clinical and echocardiographic characteristics in 72 cases (2010–2019). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *35*(1), 88–97. <https://doi.org/10.1111/jvim.15985>
- Rosenkranz, S., Howard, L. S., Gomberg-Maitland, M., & Hoeper, M. M. (2020). Systemic Consequences of Pulmonary Hypertension and Right-Sided Heart Failure. *Circulation*, *141*(8). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022362>
- Rosenkranz, S., Lang, I. M., Blindt, R., Bonderman, D., Bruch, L., Diller, G. P., Felgendreher, R., Gerges, C., Hohenforst-Schmidt, W., Holt, S., Jung, C., Kindermann, I., Kramer, T., Kübler, W. M., Mitrovic, V., Riedel, A., Rieth, A., Schmeisser, A., Wachter, R., ... Opitz, C. F. (2018). Pulmonary hypertension associated with left heart disease: Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2018. *International Journal of Cardiology*, *272*, 53–62. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.080>
- Rouleau, J. L., Kapuku, G., Pelletier, S., Gosselin, H., Adam, A., Gagnon, C., Lambert, C., & Meloche, S. (2001). Cardioprotective effects of ramipril and losartan in right ventricular

- pressure overload in the rabbit: Importance of kinins and influence on angiotensin II type 1 receptor signaling pathway. *Circulation*, *104*(8). <https://doi.org/10.1161/hc3401.093149>
- Rubens, C., Ewert, R., Halank, M., Wensel, R., Orzechowski, H. D., Schultheiss, H. P., & Hoeffken, G. (2001). Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest*, *120*(5). <https://doi.org/10.1378/chest.120.5.1562>
- Ruiter, G., Ying Wong, Y., De Man, F. S., Louis Handoko, M., Jaspers, R. T., Postmus, P. E., Westerhof, N., Niessen, H. W. M., Van Der Laarse, W. J., & Vonk-Noordegraaf, A. (2013). Right ventricular oxygen supply parameters are decreased in human and experimental pulmonary hypertension. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, *32*(2). <https://doi.org/10.1016/j.healun.2012.09.025>
- Ruocco, G., Cekorja, B., Rottoli, P., Refini, R. M., Pellegrini, M., Di Tommaso, C., Del Castillo, G., Franci, B., Nuti, R., & Palazzuoli, A. (2015). Role of BNP and echo measurement for pulmonary hypertension recognition in patients with interstitial lung disease: An algorithm application model. *Respiratory Medicine*, *109*(3), 406–415. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.12.011>
- Russell, N. J., Irwin, P. J., Hopper, B. J., Olivry, T., & Nicholls, P. K. (2008). Acute necrotising pulmonary vasculitis and pulmonary hypertension in a juvenile dog. *Journal of Small Animal Practice*, *49*(7), 349–355. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2008.00253.x>
- Saetang, K., & Surachetpong, S. D. (2020). Short-term effects of sildenafil in the treatment of dogs with pulmonary hypertension secondary to degenerative mitral valve disease. *Veterinary World*, *13*(10), 2260–2268. <https://doi.org/10.14202/VETWORLD.2020.2260-2268>
- Sakarin, S., Rungsipipat, A., Roytrakul, S., Jaresitthikunchai, J., Phaonakrop, N., Charoenlappanit, S., Thaisakun, S., & Surachetpong, S. D. (2024). Proteomic analysis of pulmonary arteries and lung tissues from dogs affected with pulmonary hypertension

- secondary to degenerative mitral valve disease. *PLoS ONE*, 19(1 January).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0296068>
- Sakarín, S., Rungsipat, A., & Surachetpong, S. D. (2022). Expression of apoptotic proteins in the pulmonary artery of dogs with pulmonary hypertension secondary to degenerative mitral valve disease. *Research in Veterinary Science*, 145.
<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2022.03.006>
- Samad, B. A., Höjer, J., Bouvier, F., Jensen-Urstad, K., Frick, M., Ruiz, H., Hulting, J., & Jensen-Urstad, M. (2001). Association between myocardial right ventricular relaxation time and pulmonary arterial pressure in chronic obstructive lung disease: Analysis by pulsed Doppler tissue imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 14(10), 970–977.
<https://doi.org/10.1067/mje.2001.115033>
- Samir, H., Disatian Surachetpong, S., Enokizono, M., Mandour, A. S., Komeda, S., Goya, S., Takeuchi, A., Katoh, K., Yairo, A., Yilmaz, Z., Shimada, K., & Tanaka, R. (2022). Hemodynamic effect of pimobendan following intramuscular and intravenous administration in healthy dogs: A pilot study. *Frontiers in Veterinary Science*.
- Sanz, J., Kariisa, M., Dellegrottaglie, S., Prat-González, S., Garcia, M. J., Fuster, V., & Rajagopalan, S. (2009). Evaluation of Pulmonary Artery Stiffness in Pulmonary Hypertension With Cardiac Magnetic Resonance. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2(3), 286–295. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2008.08.007>
- Sarnoff, S. J., Braunwald, E., Welch, G. H., Case, R. B., Stainsby, W. N., & Macruz, R. (1958). Hemodynamic determinants of oxygen consumption of the heart with special reference to the tension-time index. *The American Journal of Physiology*, 192(1).
<https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1957.192.1.148>
- Scalia, G. M., Scalia, I. G., Kierle, R., Beaumont, R., Cross, D. B., Feenstra, J., Burstow, D. J., Fitzgerald, B. T., & Platts, D. G. (2016a). ePLAR - The echocardiographic Pulmonary to Left Atrial Ratio - A novel non-invasive parameter to differentiate pre-capillary and post-

- capillary pulmonary hypertension. *International Journal of Cardiology*, 212, 379–386.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.035>
- Scalia, G. M., Scalia, I. G., Kierle, R., Beaumont, R., Cross, D. B., Feenstra, J., Burstow, D. J., Fitzgerald, B. T., & Platts, D. G. (2016b). ePLAR - The echocardiographic Pulmonary to Left Atrial Ratio - A novel non-invasive parameter to differentiate pre-capillary and post-capillary pulmonary hypertension. *International Journal of Cardiology*, 212, 379–386.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.035>
- Scalia, I. G., Scalia, W. M., Hunter, J., Riha, A. Z., Wong, D., Celermajer, Y., Platts, D. G., Fitzgerald, B. T., & Scalia, G. M. (2020). Incremental value of ePLAR—the echocardiographic pulmonary to left atrial ratio in the assessment of sub-massive pulmonary emboli. *Journal of Clinical Medicine*, 9(1). <https://doi.org/10.3390/jcm9010247>
- Schober, K. E., & Baade, H. (2006). Doppler Echocardiographic Prediction of Pulmonary Hypertension in West Highland White Terriers with Chronic Pulmonary Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(4), 912–920. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2006.tb01805.x>
- Schrope, D. P. (2015). Prevalence of congenital heart disease in 76,301 mixed-breed dogs and 57,025 mixed-breed cats. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17(3), 192–202.
<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2015.06.001>
- Seiler, G. S., Nolan, T. J., Withnall, E., Reynolds, C., Lok, J. B., & Sleeper, M. M. (2010). Computed tomographic changes associated with the prepatent and early patent phase of dirofilariasis in an experimentally infected dog. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 51(2), 136–140. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2009.01637.x>
- Serrano-Parreño, B., Carretón, E., Caro-Vadillo, A., Falcón-Cordón, S., Falcón-Cordón, Y., & Montoya-Alonso, J. A. (2017). Pulmonary hypertension in dogs with heartworm before and after the adulticide protocol recommended by the American Heartworm Society. *Veterinary Parasitology*, 236. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.02.001>

- Serres, F., Chetboul, V., Gouni, V., Tissier, R., Sampedrano, C. C., & Pouchelon, J.-L. (2007). Diagnostic Value of Echo-Doppler and Tissue Doppler Imaging in Dogs with Pulmonary Arterial Hypertension. *J. Vet. Intern. Med.* 21, 1280–9. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb01950.x>
- Serres, F. J., Chetboul, V., Tissier, R., Sampedrano, C. C., Gouni, V., Nicolle, A. P., & Pouchelon, J.-L. (2006). Doppler echocardiography–derived evidence of pulmonary arterial hypertension in dogs with degenerative mitral valve disease: 86 cases (2001–2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(11), 1772–1778. <https://doi.org/10.2460/javma.229.11.1772>
- Serres, F., Nicolle, A. P., Tissier, R., Gouni, V., Pouchelon, J.-L., & Chetboul, V. (2006). Efficacy of Oral Tadalafil, a New Long-acting Phosphodiesterase-5 Inhibitor, for the Short-term Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in a Dog. *J Vet Med A.*, 53:129-133. DOI: 10.1111/j.1439-0442.2006.00800.x
- Sharma, R., Bolger, A. P., Li, W., Davlouros, P. A., Volk, H. D., Poole-Wilson, P. A., Coats, A. J. S., Gatzoulis, M. A., & Anker, S. D. (2003). Elevated circulating levels of inflammatory cytokines and bacterial endotoxin in adults with congenital heart disease. *American Journal of Cardiology*, 92(2). [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(03\)00536-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(03)00536-8)
- Shimoyama, H., Sabbah, H. N., Borzak, S., Tanimura, M., Shevlyagin, S., Scicli, G., & Goldstein, S. (1996). Short-term hemodynamic effects of endothelin receptor blockade in dogs with chronic heart failure. *Circulation*, 94(4). <https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.4.779>
- Smith, K. F., Quinn, R. L., & Rahilly, L. J. (2015). Biomarkers for differentiation of causes of respiratory distress in dogs and cats: Part 1 - Cardiac diseases and pulmonary hypertension. In *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 25(3), 311–329. <https://doi.org/10.1111/vec.12318>
- Soliveres, E., Mc Entee, K., Couvreur, T., Fastrès, A., Roels, E., Merveille, A. C., Tutunaru, A. C., Clercx, C., & Bolen, G. (2021). Utility of Computed Tomographic Angiography for

- Pulmonary Hypertension Assessment in a Cohort of West Highland White Terriers With or Without Canine Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Frontiers in Veterinary Science*, 8. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.732133>
- Soydan, L. C., Kelliham, H. B., Bates, M. L., Stepien, R. L., Consigny, D. W., Bellofiore, A., Francois, C. J., & Chesler, N. C. (2015). Accuracy of Doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in a canine model of pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17(1), 13–24. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2014.10.004>
- Stenmark, K. R., Krafur, G. M., & Tuder, R. M. (2016). Pulmonary Veno-occlusive Disease and Pulmonary Hypertension in Dogs: Striking Similarities to the Human Condition. In *Veterinary Pathology*, 53(4), 707–710. SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/0300985816647454>
- Stepien, R. L. (2009). Pulmonary arterial hypertension secondary to chronic left-sided cardiac dysfunction in dogs. In *Journal of Small Animal Practice*, 50, Issue SUPPL. 1, pp. 34–43). <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2009.00802.x>
- Sutherland-Smith, J., Hankin, E. J., Cunningham, S. M., Sato, A. F., & Barton, B. A. (2018). Comparison of a computed tomographic pulmonary trunk to aorta diameter ratio with echocardiographic indices of pulmonary hypertension in dogs. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 59(1), 18–26. <https://doi.org/10.1111/vru.12540>
- Suzuki, R., Yuchi, Y., Kanno, H., Saito, T., Teshima, T., Matsumoto, H., & Koyama, H. (2021). Pulmonary Vascular Resistance Estimated by Echocardiography in Dogs With Myxomatous Mitral Valve Disease and Pulmonary Hypertension Probability. *Frontiers in Veterinary Science*, 8. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.771726>
- Suzuki, R., Yuchi, Y., Saito, T., Teshima, T., Matsumoto, H., & Koyama, H. (2022a). Investigation of Beraprost Sodium on Cardiac Function and Hemodynamics in Canine Models of Chronic Pulmonary Hypertension. *Frontiers in Veterinary Science*, 9. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.876178>

- Suzuki, R., Yuchi, Y., Saito, T., Yasumura, Y., Teshima, T., Matsumoto, H., & Koyama, H. (2022b). Beraprost Sodium for Pulmonary Hypertension in Dogs: Effect on Hemodynamics and Cardiac Function. *Animals*, 12(16). <https://doi.org/10.3390/ani12162078>
- Suzuki, S., Fukushima, R., Ishikawa, T., Hamabe, L., Aytemiz, D., Huai-Che, H., Nakao, S., Machida, N., & Tanaka, R. (2011). The Effect of Pimobendan on Left Atrial Pressure in Dogs with Mitral Valve Regurgitation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(6), 1328–1333. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00800.x>
- Swann, J. W., Sudunagunta, S., Covey, H. L., English, K., Hendricks, A., & Connolly, D. J. (2014). Evaluation of red cell distribution width in dogs with pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Cardiology*, 16(4). <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2014.08.003>
- Teshima, K., Asano, K., Sasaki, Y., Kato, Y., Kutara, K., Edamura, K., Hasegawa, A., & Tanaka, S. (2005). Assessment of left ventricular function using pulsed tissue Doppler imaging in healthy dogs and dogs with spontaneous mitral regurgitation. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 67(12), 1207–1215. DOI: 10.1292/jvms.67.1207
- Theres, L., Hübscher, A., Stangl, K., Dreger, H., Knebel, F., Brand, A., & Hewing, B. (2020). Associations of 2D speckle tracking echocardiography-based right heart deformation parameters and invasively assessed hemodynamic measurements in patients with pulmonary hypertension. *Cardiovascular Ultrasound*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12947-020-00197-z>
- 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. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 7(4). <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1993.tb01015.x>
- Tidholm, A., Höglund, K., Häggström, J., & Ljungvall, I. (2015). Diagnostic Value of Selected Echocardiographic Variables to Identify Pulmonary Hypertension in Dogs with

- Myxomatous Mitral Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(6), 1510–1517.
<https://doi.org/10.1111/jvim.13609>
- Toyoshima, Y., Kanemoto, I., Arai, S., & Toyoshima, H. (2007). A case of long-term sildenafil therapy in a young dog with pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Medical Science*, 69(10). <https://doi.org/10.1292/jvms.69.1073>
- Tran, M., Kwon, A., Holt, D., Kierle, R., Fitzgerald, B., Scalia, I., Scalia, W., Holt, G., & Scalia, G. (2019). Echocardiographic pulmonary to left atrial ratio (ePLAR): A comparison study between ironman athletes, age matched controls and a general community cohort. *Journal of Clinical Medicine*, 8(10). <https://doi.org/10.3390/jcm8101756>
- Udomkiattikul, J., Kirdratanasak, N., Siritianwanitchakul, P., Worapunyaanun, W., & Surachetpong, S. D. (2022). Factors related to survival time in dogs with pulmonary hypertension secondary to degenerative mitral valve disease stage C. *International Journal of Veterinary Science and Medicine*, 10(1), 25–32.
<https://doi.org/10.1080/23144599.2022.2067630>
- Ueda, Y., Johnson, L. R., Ontiveros, E. S., Visser, L. C., Gunther-Harrington, C. T., & Stern, J. A. (2019). Effect of a phosphodiesterase-5A (PDE5A) gene polymorphism on response to sildenafil therapy in canine pulmonary hypertension. *Scientific Reports*, 9(1).
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-43318-z>
- Van Israel, N. (2003). The pathophysiology of pulmonary hypertension in the dog and the cat. *UK VET*, 8(4).
- Van Wolferen, S. A., Marcus, J. T., Westerhof, N., Spreeuwenberg, M. D., Marques, K. M. J., Bronzwaer, J. G. F., Henkens, I. R., Gan, C. T. J., Boonstra, A., Postmus, P. E., & Vonk-Noordegraaf, A. (2008). Right coronary artery flow impairment in patients with pulmonary hypertension. *European Heart Journal*, 29(1). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm567>
- Venco, L., Mihaylova, L., & Boon, J. A. (2014). Right Pulmonary Artery Distensibility Index (RPAD Index). A field study of an echocardiographic method to detect early development

- of pulmonary hypertension and its severity even in the absence of regurgitant jets for Doppler evaluation in heartworm-infec. *Veterinary Parasitology*, 206(1–2), 60–66. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.08.016>
- Vezzosi, T., Domenech, O., Costa, G., Marchesotti, F., Venco, L., Zini, E., del Palacio, M. J. F., & Tognetti, R. (2018). Echocardiographic evaluation of the right ventricular dimension and systolic function in dogs with pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(5), 1541–1548. <https://doi.org/10.1111/jvim.15253>
- Vezzosi, T., Domenech, O., Iacona, M., Marchesotti, F., Zini, E., Venco, L., & Tognetti, R. (2018a). Echocardiographic Evaluation of the Right Atrial Area Index in Dogs with Pulmonary Hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(1), 42–47. <https://doi.org/10.1111/jvim.15035>
- Vezzosi, T., Domenech, O., Iacona, M., Marchesotti, F., Zini, E., Venco, L., & Tognetti, R. (2018b). Echocardiographic Evaluation of the Right Atrial Area Index in Dogs with Pulmonary Hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(1), 42–47. <https://doi.org/10.1111/jvim.15035>
- Visser, L. C. (2017). Right Ventricular Function: Imaging Techniques. In *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 47(5), 989–1003). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2017.04.004>
- Visser, L. C., Im, M. K., Johnson, L. R., & Stern, J. A. (2016). Diagnostic Value of Right Pulmonary Artery Distensibility Index in Dogs with Pulmonary Hypertension: Comparison with Doppler Echocardiographic Estimates of Pulmonary Arterial Pressure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(2), 543–552. <https://doi.org/10.1111/jvim.13911>
- Visser, L. C., Scansen, B. A., Brown, N. V., Schober, K. E., & Bonagura, J. D. (2015b). Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function in conscious healthy dogs following a single dose of pimobendan versus atenolol. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17(3), 161–172. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2015.04.001>

- Visser, L. C., Scansen, B. A., Schober, K. E., & Bonagura, J. D. (2015a). Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function in conscious healthy dogs: Repeatability and reference intervals. *Journal of Veterinary Cardiology*, *17*(2), 83–96. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2014.10.003>
- Visser, L. C., Sintov, D. J., & Oldach, M. S. (2018). Evaluation of tricuspid annular plane systolic excursion measured by two-dimensional echocardiography in healthy dogs: repeatability, reference intervals, and comparison with M-mode assessment. *Journal of Veterinary Cardiology*, *20*(3), 165–174. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2018.04.002>
- Visser, L. C., Wood, J. E., & Johnson, L. R. (2020). Survival characteristics and prognostic importance of echocardiographic measurements of right heart size and function in dogs with pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *34*(4), 1379–1388. <https://doi.org/10.1111/jvim.15826>
- Voelkel, N. F., Quaife, R. A., Leinwand, L. A., Barst, R. J., McGoon, M. D., Meldrum, D. R., Dupuis, J., Long, C. S., Rubin, L. J., Smart, F. W., Suzuki, Y. J., Gladwin, M., Denholm, E. M., & Gail, D. B. (2006). Right ventricular function and failure: Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation*, *114*(17). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.632208>
- Vonk-Noordegraaf, A., Haddad, F., Chin, K. M., Forfia, P. R., Kawut, S. M., Lumens, J., Naeije, R., Newman, J., Oudiz, R. J., Provencher, S., Torbicki, A., Voelkel, N. F., & Hassoun, P. M. (2013). Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: Physiology and pathobiology. *Journal of the American College of Cardiology*, *62*(25 SUPPL.). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.027>
- Waldie, A. M., Platts, D. G., & Scalia, G. M. (2016). Incremental value of ePLAR – echocardiographic Pulmonary to Left Atrial Ratio – in the diagnosis of chronic

- thromboembolic pulmonary hypertension. *International Journal of Cardiology*, 221, 141–143.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.329>
- Watts, J. A., Marchick, M. R., & Kline, J. A. (2010). Right Ventricular Heart Failure From Pulmonary Embolism: Key Distinctions From Chronic Pulmonary Hypertension. In *Journal of Cardiac Failure* (Vol. 16, Issue 3). <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.11.008>
- Wess, G Maurer, J Simak, J., & Hartmann, K. (2010). Use of Simpson’s Method of Disc to Detect Early Echocardiographic Changes in Doberman Pinschers with Dilated Cardiomyopathy. *Journal OfVererinary Internal Medicine*, 24 (5), 1069–1076. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2010.0575.x
- Williams, K., Andrie, K., Cartoceti, A., French, S., Goldsmith, D., Jennings, S., Priestnall, S. L., Wilson, D., & Jutkowitz, A. (2016). Pulmonary Veno-Occlusive Disease: A Newly Recognized Cause of Severe Pulmonary Hypertension in Dogs. *Veterinary Pathology*, 53(4), 813–822. <https://doi.org/10.1177/0300985815626572>
- Yaghi, S., Novikov, A., & Trandafirescu, T. (2020). Clinical update on pulmonary hypertension. *Journal of Investigative Medicine*, 68 (4), 821–827). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/jim-2020-001291>
- Yuchi, Y., Suzuki, R., Ishida, N., Satomi, S., Saito, T., Teshima, T., & Matsumoto, H. (2024). Comparative Study of Cardiovascular Effects of Selected Pulmonary Vasodilators in Canine Models of Mitral Valve Disease. *Biology*, 13(5). <https://doi.org/10.3390/biology13050311>
- Yuchi, Y., Suzuki, R., Saito, T., Yasumura, Y., Teshima, T., Matsumoto, H., & Koyama, H. (2023c). Echocardiographic characteristics of dogs with pulmonary hypertension secondary to respiratory diseases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 37(5), 1656–1666. <https://doi.org/10.1111/jvim.16836>
- Yuchi, Y., Suzuki, R., Satomi, S., Saito, T., Teshima, T., & Matsumoto, H. (2023a). Cardiovascular Effect of Epoprostenol and Intravenous Cardiac Drugs for Acute Heart

- Failure on Canine Pulmonary Hypertension. *Veterinary Sciences*, 10(4).
<https://doi.org/10.3390/vetsci10040302>
- Yuchi, Y., Suzuki, R., Teshima, T., Matsumoto, H., & Koyama, H. (2021a). Right ventricular systolic and diastolic function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Medical Science*, 83(12), 1918–1927. <https://doi.org/10.1292/jvms.21-0195>
- Yuchi, Y., Suzuki, R., Teshima, T., Matsumoto, H., & Koyama, H. (2021b). Utility of tricuspid annular plane systolic excursion normalized by right ventricular size indices in dogs with postcapillary pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(1), 107–119. <https://doi.org/10.1111/jvim.15984>
- Yuchi, Y., Suzuki, R., Yasumura, Y., Saito, T., Teshima, T., Matsumoto, H., & Koyama, H. (2023b). Prognostic value of pulmonary vascular resistance estimated by echocardiography in dogs with myxomatous mitral valve disease and pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 37(3), 856–865. <https://doi.org/10.1111/jvim.16686>
- Zabka, T. S., Campbell, F. E., & Wilson, D. W. (2006). Pulmonary Arteriopathy and Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension in Six Dogs. *Veterinary Pathology*, 43(4). DOI: 10.1354/vp.43-4-510

7 IMMAGINI

Figura 1, rilevazione del rigurgito tricuspide mediante Doppler continuo dalla scansione parasternale apicale sinistra ottimizzata per il ventricolo destro.

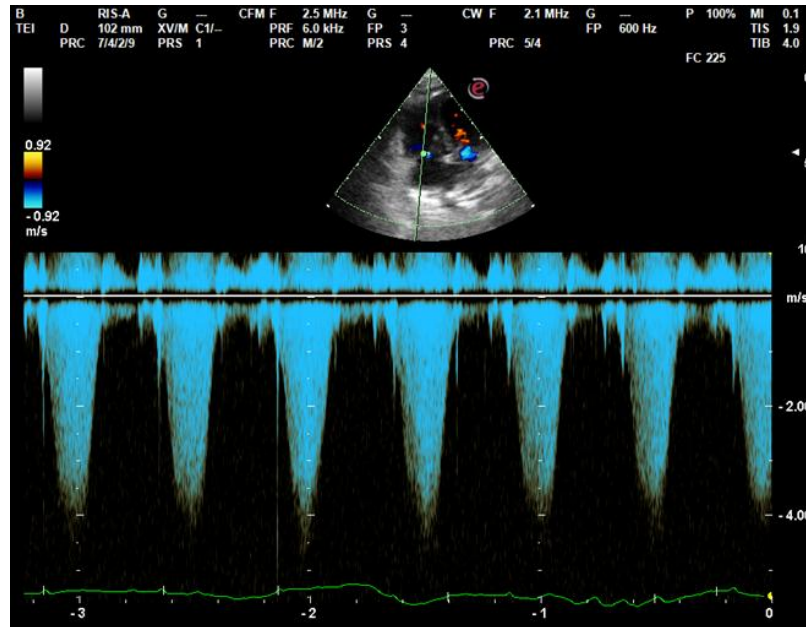


Figura 2, Doppler colore del rigurgito diastolico polmonare. Scansione parasternale asse corto da destra, base cardiaca, immagine in B-mode.

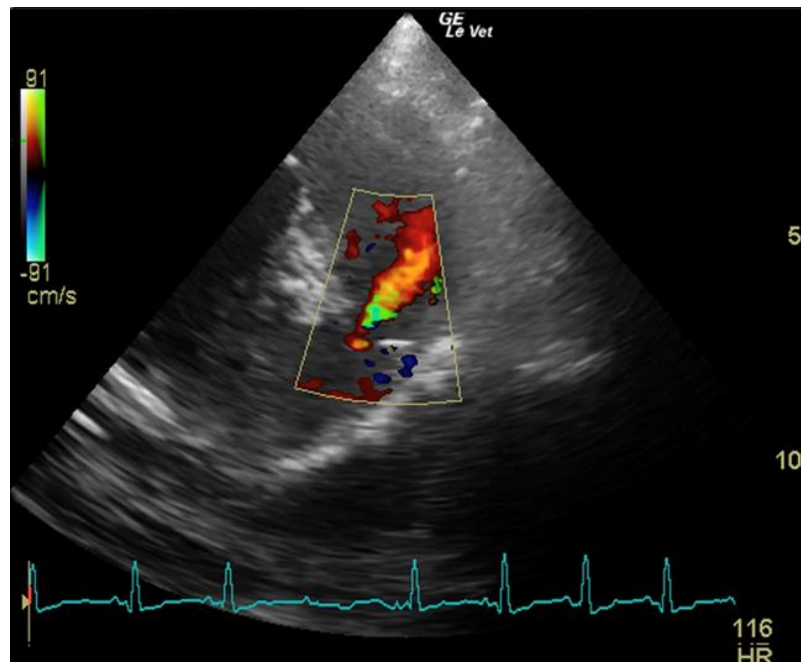
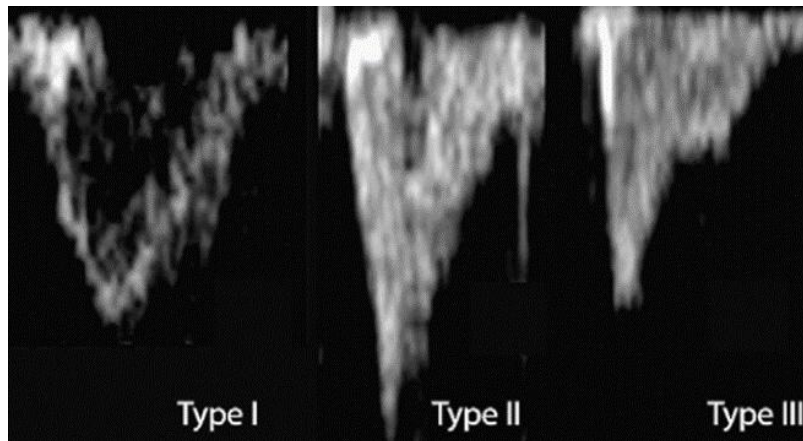
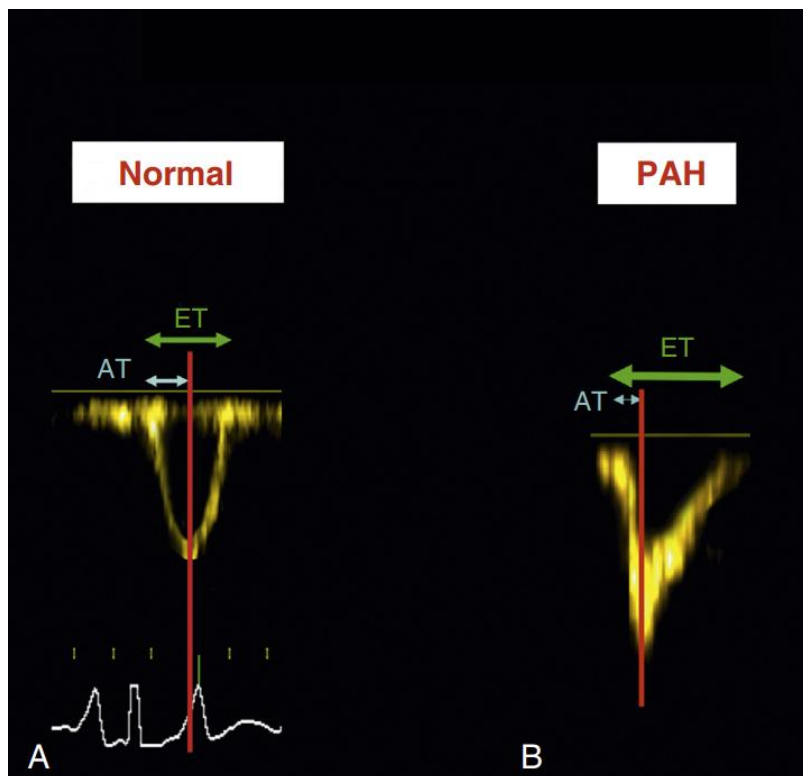


Figura 3, profili di flusso sistolico dell'arteria polmonare (Kellihan & Stepien, 2010).



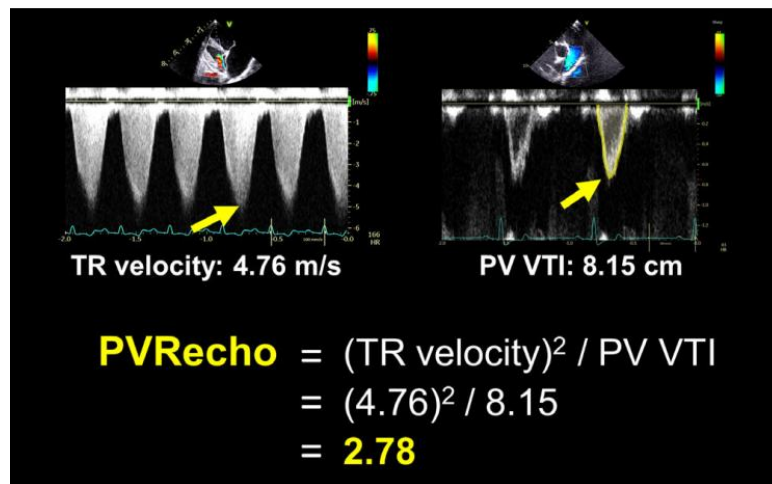
Tipo I (normale, *domelike*, caratterizzato da fase di accelerazione e decelerazione simmetriche), tipo II (*sharp peak*, caratterizzato da fase di accelerazione rapida e fase di decelerazione più lenta), tipo III (*notched*, simile al tipo II ma con la presenza di un'incisura nella fase di decelerazione causata da inversione del flusso).

Figura 4, intervalli di tempo sistolico del ventricolo destro (Chetboul et al., 2015)



Nel cane sano (A), il tempo di accelerazione (AT) è pari alla metà del tempo di eiezione (ET). In un cane con ipertensione arteriosa polmonare (B), la curva è asimmetrica, con un AT significativamente inferiore alla metà di ET ($AT/ET = 0,2$).

Figura 5, calcolo della resistenza vascolare polmonare tramite ecocardiografia (Yuchi et al., 2023b)



PV VTI, integrale velocità-tempo del flusso nell'arteria polmonare; PVRecho, resistenza vascolare polmonare stimata tramite ecocardiografia; TR, rigurgito tricuspide.

Figura 6, appiattimento del setto interventricolare in un cane affetto da severa ipertensione polmonare. Scansione parasternale asse corto da destra, immagine in B-mode.

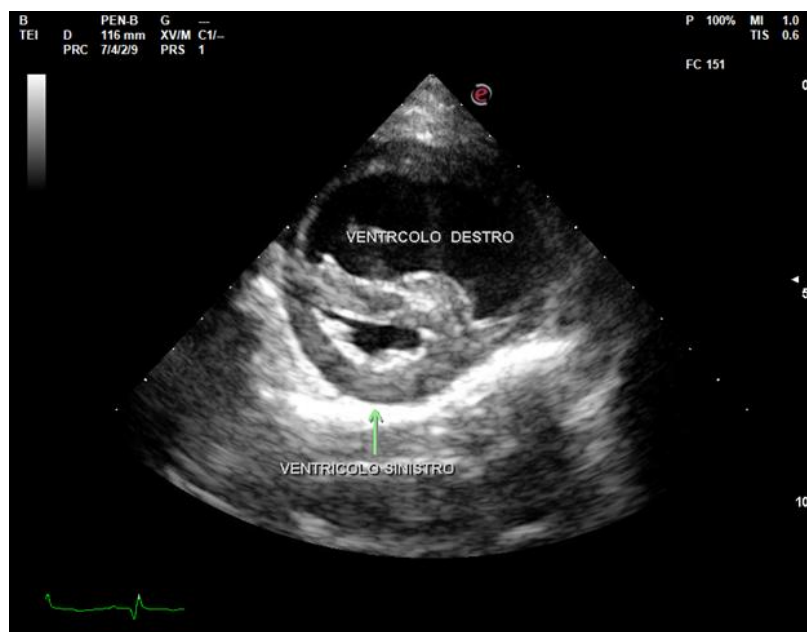


Figura 7, misurazione del rapporto tra aorta e arteria polmonare. Scansione parasternale asse corto da destra, base cardiaca, immagine in B-mode.

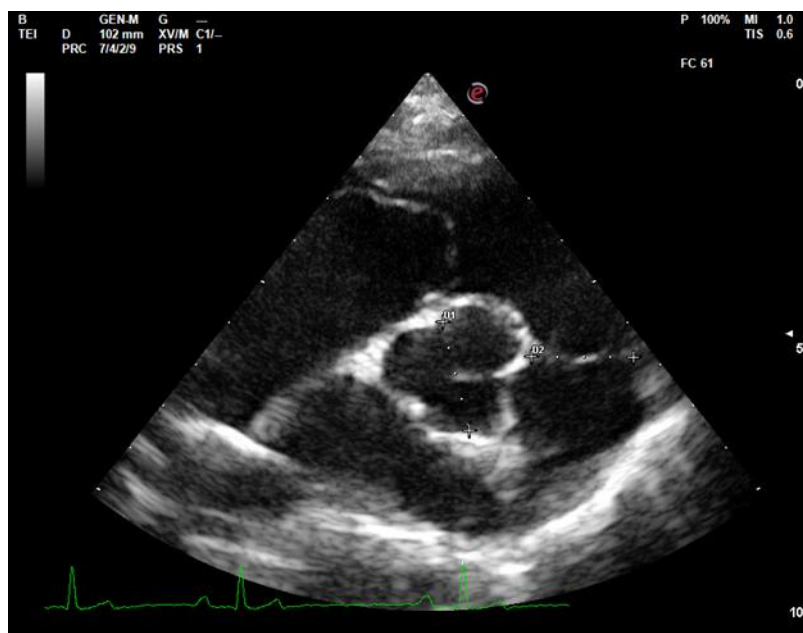
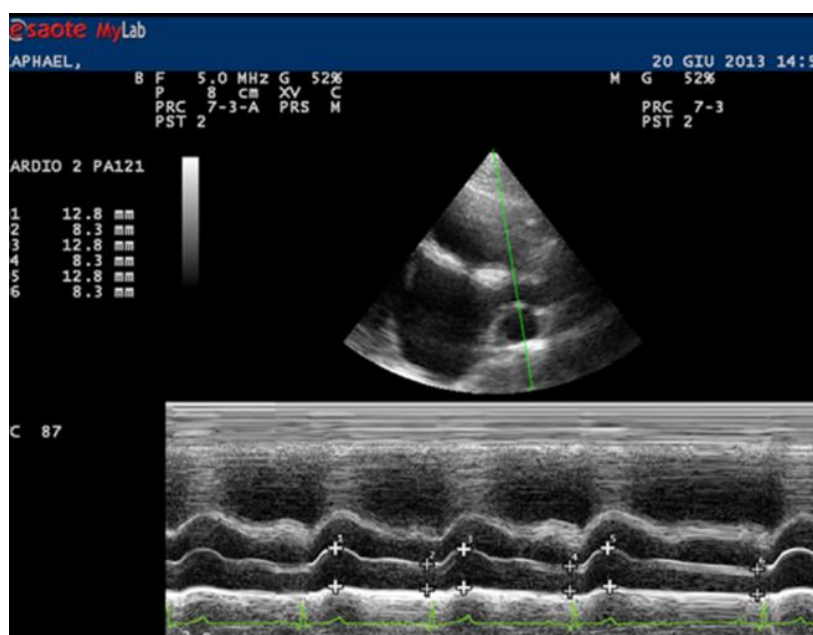
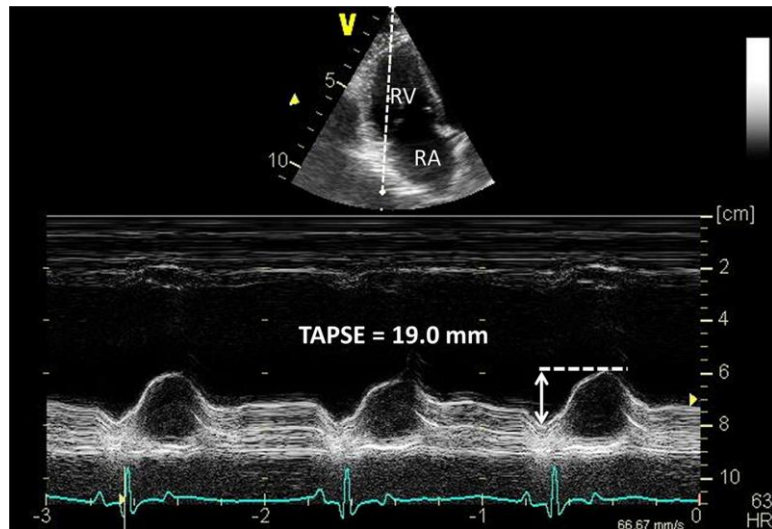


Figura 8, misurazione M-mode dei diametri sistolico e diastolico dell'arteria polmonare destra (Venco et al., 2014)



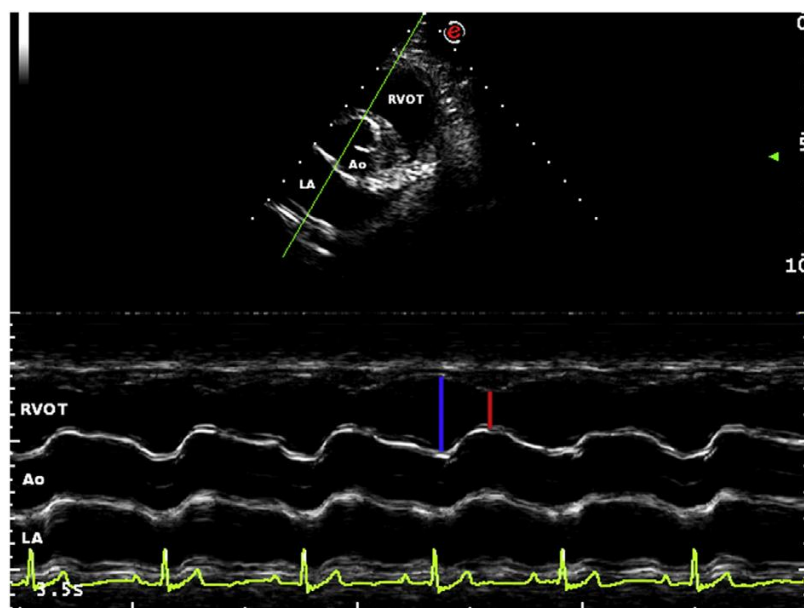
Scansione parasternale destra in asse lungo ottimizzata per la visualizzazione della vena e dell'arteria polmonare destra (RPA). La dimensione sistolica dell'arteria polmonare viene misurata al diametro massimo (solitamente in corrispondenza dell'onda T) e il diametro diastolico alla sua dimensione minima (in corrispondenza dell'onda Q). I diametri dell'arteria polmonare vengono poi calcolati utilizzando la tecnica di misurazione 'leading edge to leading edge'.

Figura 9, misurazione del movimento sistolico dell'*annulus* tricuspide (Visser, Scansen, Schober, et al., 2015a)



Misurazione M-mode del TAPSE (doppia freccia) ottenuta a partire dalla scansione apicale quattro camere sinistra ottimizzata per il cuore destro. RV, ventricolo destro; RA, atrio destro.

Figura 10, misurazione della frazione di accorciamento del tratto di efflusso ventricolare destro (Caivano, Rishniw, et al., 2018a)



Misurazione M-mode della frazione di accorciamento del tratto di efflusso del ventricolo destro (RVOT) ottenuta dalla scansione parasternale destra in asse corto. Il cursore M-mode è parallelo alla commissura della valvola aortica tra i lembi non coronarico e coronarico sinistro. La linea blu rappresenta il diametro telediastolico e la linea rossa il diametro telesistolico del RVOT. Ao, aorta; LA, atrio sinistro.

Figura 11, dilatazione dell'atrio sinistro. Scansione parasternale destra in asse corto della base cardiaca

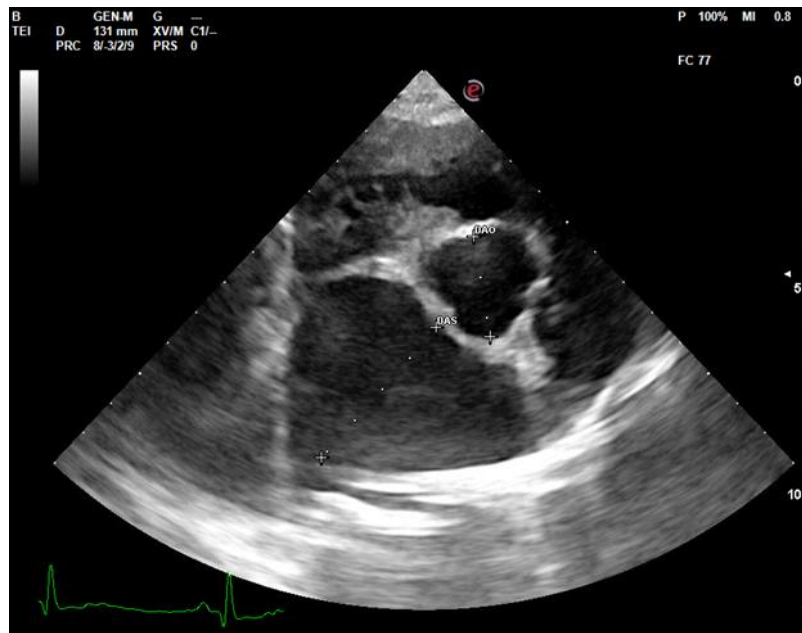


Figura 12, Doppler spettrale pulsato del flusso transmitralico, onde E e A.

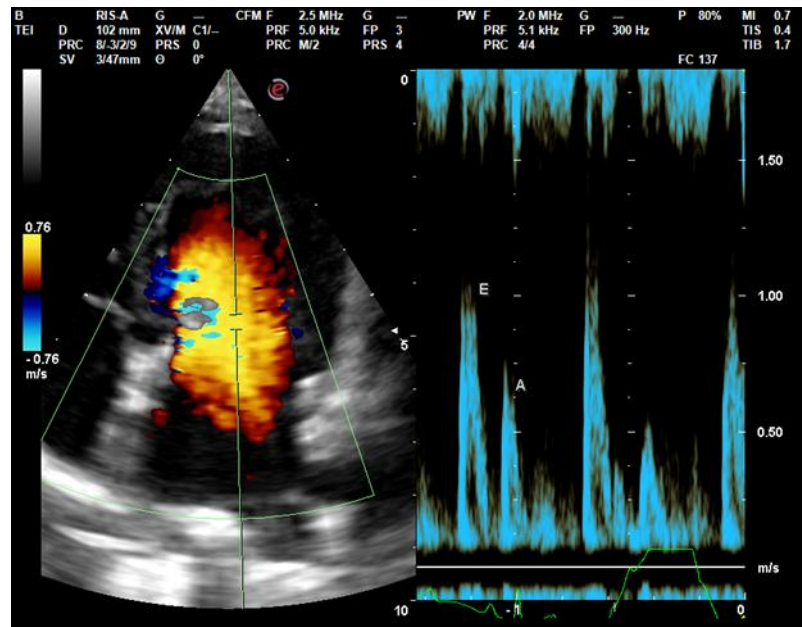
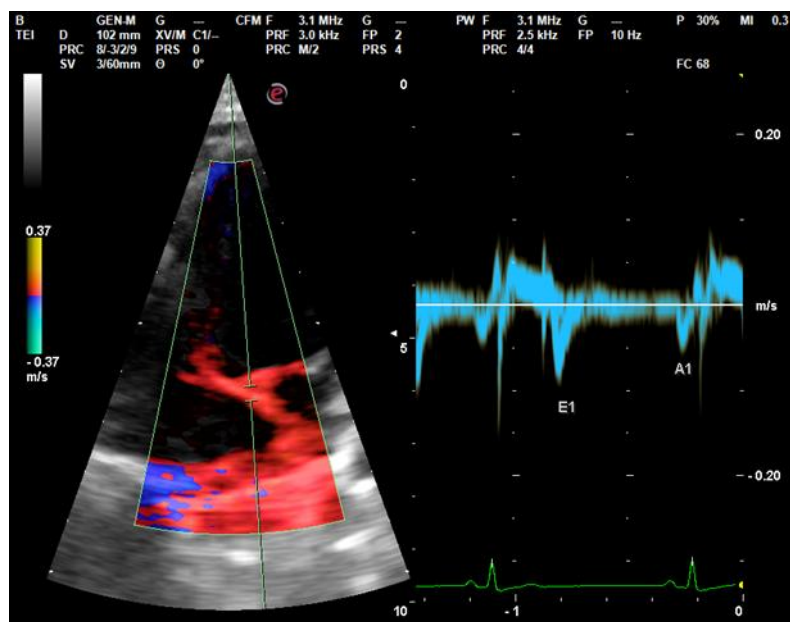


Figura 13, Doppler tissutale del movimento diastolico dell'annulus mitralico, onde E' e A'.



8 GRAFICI

Grafico 1

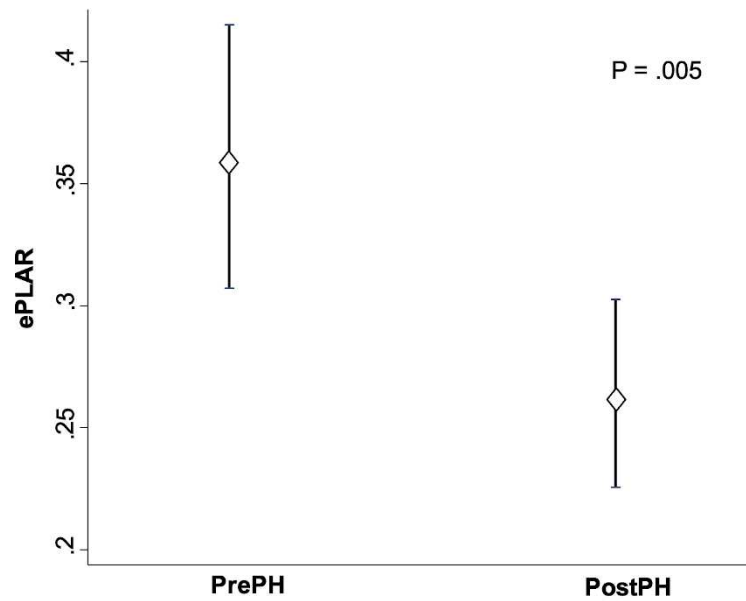


Grafico che mostra i valori medi e gli intervalli di confidenza al 95% dei valori ePLAR dei gruppi PrePH (n = 24) e PostPH (n = 22). ePLAR, indice ecocardiografico del rapporto tra pressione polmonare e atrio sinistro; PostPH, gruppo di ipertensione polmonare postcapillare; PrePH, gruppo di ipertensione polmonare precapillare.

Grafico 2

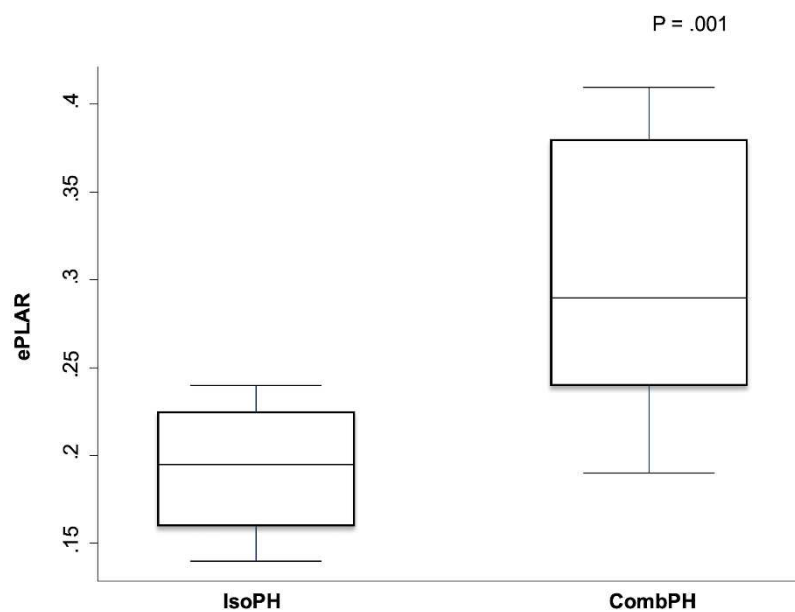


Grafico Boxplot che mostra le mediane e gli intervalli interquartili dei valori ePLAR dei sottogruppi IsoPH (n = 8) e CombPH (n = 14). CombPH, sottogruppo di ipertensione polmonare combinata; ePLAR, indice ecocardiografico del rapporto tra pressione polmonare e atrio sinistro; IsoPH, sottogruppo di ipertensione polmonare isolata.

Grafico 3

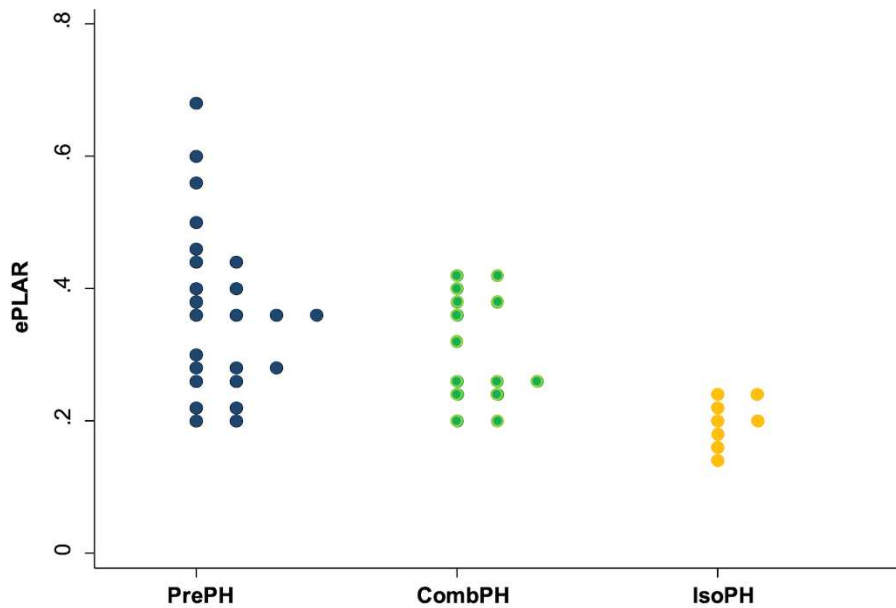


Grafico Dotplot che mostra i valori ePLAR del gruppo PrePH (n = 24), del sottogruppo CombPH (n = 14) e del sottogruppo IsoPH (n = 8). CombPH, sottogruppo di ipertensione polmonare combinata; ePLAR, indice ecocardiografico del rapporto tra pressione polmonare e atrio sinistro; IsoPH, sottogruppo di ipertensione polmonare isolata; PrePH, gruppo di ipertensione polmonare precapillare.