

## **Anestesia in un cane brachicefalico affetto da sincope vasovagale.**

Word count: 2498

### **Abstract**

Un cane di razza Carlino femmina sterilizzata di 7 mesi di età sofferente di sincope vasovagale è stato presentato per correzione chirurgica della sindrome respiratoria ostruttiva brachicefalica.

Il cane è stato sedato per via intramuscolare somministrando glicopirrolato e metadone. L'anestesia è stata indotta con alfaxalone e mantenuta con isofluorano in ossigeno. Prima della chirurgia, il nervo mascellare è stato bloccato bilateralmente utilizzando l'approccio intraorale e somministrando lidocaina 2%. Durante l'anestesia sono stati monitorati frequenza cardiaca, elettrocardiogramma, pressione arteriosa invasiva, percentuale d'isofluorano e pressione parziale di anidride carbonica a fine espirazione.

In questo report saranno discussi i potenziali meccanismi associati all'aumento del tono vagale e la gestione anestetica in un cane brachicefalico.

## **Introduzione**

La sindrome respiratoria ostruttiva del cane brachicefalo (BOAS) è una patologia tipica di cani che presentano malformazioni genetiche della scatola cranica. La ridotta lunghezza se comparata alla normale larghezza della scatola cranica determina uno schiacciamento del naso che causa una diminuzione del flusso inspiratorio ed espiratorio e aumenta il rischio di ostruzione delle vie aeree superiori (Aron and Crowe 1985). Un aumento degli sforzi inspiratori può determinare un aumento del tono vagale in questi animali: tanto più l'ostruzione è grave, tanto maggiore è il tono vagale (Little and Julu 1995). In questo report sarà descritta la gestione anestetica di un cane affetto da sincope vasovagale che deve essere sottoposto a chirurgia correttiva per BOAS.

## **Presentazione del caso**

Un cane di razza Carlino, femmina sterilizzata di 7 mesi di età e 5.2 kg di peso corporeo, è stato riferito per la valutazione cardiologica di episodi di sincope associati all'esercizio fisico e eccitazione. L'esame ecocardiografico effettuato sull'animale non sedato è apparso normale, ma all'esame Holter monitorato nell'arco di 24 ore sono stati registrati episodi di tachicardia (frequenza cardiaca – FC – di 140 battiti/minuto) seguiti da bradicardia (FC 30 battiti/minuto) e 7 secondi di asistolia. Su questa base, l'animale è stato diagnosticato con sincope vasovagale, e riferito per la valutazione e, se necessario, correzione chirurgica di BOAS.

Alla visita clinica l'animale era vigile, allerte e in un normale body condition score (5/9). All'esame clinico erano udibili stridori inspiratori. Entrambe le narici erano stenotiche. L'auscultazione cardiaca era normale (FC 102 battiti/minuto), il polso metatarsale era di buona qualità, le mucose orali erano rosa e umide con un tempo di

riempimento capillare < 2 secondi. In base all'anamnesi e alla visita clinica l'animale è stato assegnato alla classe 3 dell'American Society of Anaesthesiologists (ASA).

Prima di somministrare qualsiasi farmaco, il tracciato elettrocardiografico (ECG) è stato monitorato (PM8000, Mindray, UK). In seguito, metadone 0.3 mg kg<sup>-1</sup> (Comfortan; Dechra Veterinary Products, UK) e glicopirrolato 10 µg kg<sup>-1</sup> (Glycopyrronium Bromide; Martindale Pharmaceuticals, UK) sono stati somministrati per via intramuscolare (IM). L'animale ha mostrato i primi segni di sedazione (abbassamento della testa, rilassamento muscolare e chiusura delle palpebre) a 10 minuti dalla somministrazione dei due farmaci. Nel corso dei successivi 20 minuti la FC è oscillata tra gli 80 e 120 battiti/minuto e il ritmo cardiaco è sempre stato sinusale. Un catetere endovenoso di 22G è stato quindi inserito nella vena cefalica e dell'ossigeno è stato somministrato a 2 L/minuto attraverso la tecnica flow-by.

Dopo aver somministrato 1mg/kg di alfaxalone (Alfaxan; Vétoquinol, UK) per via endovenosa (IV) è stato possibile valutare le vie aeree superiori e diagnosticare la presenza di palato molle allungato, eversione delle tonsille e dei sacculi laringei e narici stenotiche. La trachea è stata quindi intubata utilizzando un tubo di PVC di 5 mm di diametro esterno adeguatamente cuffiato, previa somministrazione di 0.4 mg/kg di alfaxalone IV. L'anestesia è quindi stata mantenuta con isofluorano (IsoFlo; Abbott Laboratories, UK) vaporizzato in ossigeno e somministrato attraverso un sistema circolare. Sono quindi state eseguite delle radiografie del torace, ottenute durante l'inspirazione, e della regione cervicale, ottenute previo estubazione della trachea. La trachea è stata re-intubata senza complicazioni subito dopo.

Il nervo mascellare è stato bloccato bilateralmente utilizzando un approccio intraorale e somministrando 10 mg in entrambi i lati di 2% lidocaina (Lidocaine hydrochloride; Hameln Pharmaceuticals, UK). Amoxicillina con acido clavulanico (20 mg/kg,

Augumentin; GlaxoSmithKline, UK) è stata somministrata IV. Una cannula da 22G è stata inserita nell'arteria pedale dorsale per permettere la misurazione della pressione invasiva (IBP).

Una volta in sala operatoria, l'animale è stato posizionato in decubito sternale e posizione di Trendelenburg inversa. La cavità orale è stata mantenuta aperta attraverso l'uso di un apribocca a molle e il labbro superiore è stato sollevato attraverso l'uso di due paia di pinze di Babcock. Una soluzione di Ringer Lattato (Hartmann's Lactated Ringers; B Braun, Germany) è stata infusa a 5 ml/kg/ora durante la chirurgia. Il cane è stato sottoposto a tonsillectomia bilaterale, riduzione del palato molle, sacculectomia e rinoplastica bilaterale.

La frequenza respiratoria, la percentuale d'isofluorano e la pressione parziale di anidride carbonica a fine espirazione ( $FE'_{iso}$  e  $PE'_{CO_2}$ ), l'ECG, la FC e la IBP sono state monitorate e registrate ogni 5 minuti Cardiocap/5; Datex-Ohmeda, UK + Beneview T5; Mindray, UK + WATO EX-65; Mindray, UK). Il trasduttore necessario alla misurazione dell'IBP è stato posto all'altezza del cuore e azzerato rispetto alla pressione atmosferica.

Al termine della chirurgia sono stati somministrati 1 mg/kg di Omeprazolo (Losec; AstraZeneca, UK) IV e 2 mg/kg di robenacoxib (Onsior; Novartis Animal Health, UK) sottocutaneo. La mediana (range) della FC durante anaesthesia è stata 109 (90 – 120) battiti/minuto; quella dell'IBP media 65 (63 – 88) mmHg. Il cane ha mantenuto una respirazione spontanea durante l'anestesia: la mediana (range) di  $PE'_{CO_2}$  e  $FE'_{iso}$  sono state 45 (41 – 49) mmHg e 1.2 (1.0 – 1.3) %, rispettivamente. L'anestesia è durata 90 minuti. La temperatura rettale al termine dell'anestesia era 35.8°C nonostante il cane appoggiasse su un tappetino riscaldato (HotDog®). Il tubo endotracheale è stato rimosso 12 minuti dopo la sospensione dell'isofluorano quando il

cane era in grado di deglutire e mantenere la testa sollevata. Il risveglio è stato di qualità eccellente.

## **Discussione**

Questo report descrive la gestione anestetica di un cane affetto da sincope vasovagale e sottoposto a chirurgia correttiva per BOAS.

La sincope è definita come un'improvvisa ma transitoria perdita di coscienza dovuta ad una riduzione del flusso ematico cerebrale e/o apporto di ossigeno (Tretter and Kavey 2013). Nel cane qui presentato, gli episodi di sincope duravano qualche minuto ed erano stati riportati dal proprietario durante periodi di esercizio e/o eccitazione. Una patologia cardiaca (patologia strutturale o aritmia) può causare sincope attraverso un'improvvisa diminuzione della portata cardiaca e quindi del flusso ematico cerebrale. Allo stesso modo, la presenza di una patologia respiratoria grave può comportare ipossia e diminuzione dell'apporto di ossigeno producendo quindi una sincope. Nonostante un problema cardiaco strutturale fosse stato escluso alla visita ecocardiografica, un eccessivo tono vagale e periodi di asistolia di 7 secondi sono stati registrati con l'Holter e potrebbero essere stati la causa scatenante della sincope nel cane qui descritto. Periodi d'ipossiemia causati dall'ostruzione delle vie aeree superiori ed esacerbati durante momenti di esercizio/eccitazione potrebbero aver facilitato la sincope.

La FC è regolata dall'interazione tra il sistema simpatico e quello parasimpatico e, nel cane a riposo, l'effetto vagale è generalmente superiore a quello simpatico producendo una FC bassa (Little and others 1999). Cani brachicefali, in particolare, hanno un tono vagale più pronunciato rispetto a razze non-brachicefale (Doxey and

Boswood 2004); il tono vagale sembra addirittura aumentare in caso di ostruzione delle vie aeree (Little and Julu 1995).

I cani brachicefali hanno una scatola cranica di larghezza normale ma lunghezza ridotta rispetto ai non-brachicefali; inoltre, hanno anomalie secondarie quali: narici stenotiche, palato molle allungato, eversione delle tonsille e dei sacculi laringei e collasso laringeo. Esse aumentano le resistenze al passaggio di aria attraverso le vie respiratorie superiori verso i polmoni (Aron and Crow 1985). Secondo la legge di Hagen-Poiseuille, una riduzione del 50% del radio di un tubo determina un aumento di resistenza di circa 16 volte superiore, e quindi un aumento esponenziale del lavoro respiratorio. Durante la fase inspiratoria, la pressione intratoracica diminuisce, il ritorno venoso aumenta e i recettori atriali sensibili allo stiramento attivati, aumentando della FC (rifesso di Bainbridge). A tale fase fa seguito una diminuzione della FC durante l'espiazione (aritmia sinusale). Per superare le resistenze e mantenere un flusso adeguato, i cani brachicefali producono pressioni intratoraciche più negative che risulteranno in una diminuzione di FC più marcata. L'effetto totale è regolato dall'interazione tra i centri cardiaci e respiratori nel midollo allungato. Inoltre, in caso d'ipossia, l'attivazione dei corpi aortici stimola il sistema parasimpatico, contribuendo alla bradicardia (Lumb 2010). A riposo, i cani brachicefali hanno valori di pressione parziale di ossigeno nel sangue arterioso ( $PaO_2$ ) minori rispetto a cani non-brachicefali. La pressione parziale di anidride carbonica ( $PaCO_2$ ) è invece superiore, a causa dell'ipoventilazione (Hoareau and others 2012). Tale modificazione parafisiologica può contribuire all'aumentato tono vagale nel paziente brachicefalo.

Durante tutto il periodo perianestetico è importante garantire un adeguato apporto di ossigeno. Cani affetti da BOAS sono particolarmente suscettibili a desaturazione e ipossiemia soprattutto durante la fase d'induzione e di risveglio (Hoareau and others 2012). Essi, infatti, hanno una capacità funzionale residua polmonare ridotta avendo una dimensione toracica relativamente piccola se comparata alla dimensione della cavità addominale. Quindi, è consigliabile pre-ossigenare l'animale prima dell'induzione dell'anestesia. La riserva di ossigeno ritarderà l'instaurarsi dell'ipossiemia nel caso l'intubazione orotracheale non sia immediata o l'animale diventa apnoico.

In pazienti affetti da BOAS, la valutazione delle vie aeree superiori è necessaria prima della chirurgia per identificare le anomalie anatomiche da correggere. Essa è effettuata somministrando una piccola quantità di agente induttore per permettere di esteriorescere la lingua ma mantenere il movimento delle aritenoidi. Farmaci sedativi/tranquillanti sono utili a diminuire lo stress dell'animale e la quantità di farmaco necessario all'induzione dell'anestesia ma possono inibire la motilità laringea più facilmente (Jackson and others 2004), soprattutto se l'agente induttore non viene iniettato lentamente ad effetto. Nel cane qui riportato, non è stato necessario somministrare alcun farmaco sedativo/tranquillante; tuttavia una visibile sedazione è stata ottenuta dopo la somministrazione di metadone. Gli oppioidi possono produrre depressione cardiorespiratoria probabilmente dovuta a un'azione centrale e a un aumento del tono vagale (Stanley and others 1980). In particolare, il metadone produce una diminuzione della FC dose-dipendente nel cane cosciente (Maiane and others 2008) e la sua azione cronotropa negativa è esacerbata nel paziente anestetizzato con isofluorano (Garofalo and others 2012). Per tale ragione, e per

l'elevato tono vagale del cane qui riportato, un farmaco ad azione antimuscarinica è stato contemporaneamente somministrato (Stanley and others 1980). Il glicopirrolato è stato preferito per il suo lento on-set, prolungata durata d'azione e minore tendenza a causare tachicardia rispetto all'atropina (Dugdale 2010). Come risultato, la somministrazione IM di metadone-glicopirrolato ha prodotto una buona sedazione, mantenendo la FC su valori superiori ai 100 battiti/minuto per la maggior parte dell'anestesia. Mentre nel gatto sedato con metadone il movimento laringeo è stato mantenuto in modo simile utilizzando alfaxalone, propofol o midazolam-ketamina (Nelissen and others 2012), l'effetto di alfaxalone sulla motilità laringea non è ancora stato valutato nel cane. Ciò nonostante, l'alfaxalone può produrre apnea e complicare la valutazione laringea, soprattutto se somministrato velocemente (Keates and Whittam 2011).

Le tecniche oscillometriche di misurazione della pressione arteriosa sono state comparate alla misurazione IBP nel cane anestetizzato: l'accuratezza e la precisione delle tecniche non invasive varia a seconda del monitor, della misura e della posizione della cuffia, del range di FC, della presenza di aritmie e della presenza di ipo- o ipertensione (Bodey and others 1994; Meurs and others 1996; McMurphy and others 2006; Acierno and others 2013). Sia bradicardia che ipotensione erano stati considerati fattori di rischio nel cane qui discusso e, per ottenere un monitoraggio continuo e più accurato, è stato deciso di inserire una cannula arteriosa.

L'effetto vagotonico degli oppioidi è più evidente nel paziente anestetizzato con isofluorano (Garofalo and others 2012). In alternativa, un'infusione di propofol poteva essere utilizzata, tuttavia anche il propofol è stato associato a una diminuzione



della FC concomitante a diminuzione della pressione arteriosa nell'uomo (Cullen and others 1987). Inoltre, l'induzione con il propofol dopo somministrazione di fentanyl sembra produrre un effetto cronotropo negativo superiore all'alfaxalone nel cane (Okushima and others 2015). L'anestesia regionale (RA) è utile a ridurre la quantità di anestetico generale e analgesici sistemici, e quindi il loro potenziale effetto negativo sull'apparato cardiovascolare. La RA reduce anche la risposta simpatica allo stimolo nocicettivo, la risposta neuro-ormonale allo stress chirurgico, e produce analgesia postoperatoria (Kettner and others 2011). Il blocco del nervo infraorbitale o mascellare producono anestesia della cavità nasale (Duke 2000), e il loro blocco con lidocaina ha ridotto la risposta cardiovascolare durante rinoscopia nel cane (Cremer and others 2013). In particolare, nel cane il nervo mascellare è una branca del nervo trigemino e innerva il palato molle e duro, la mascella, l'arcata dentaria, il naso e il labbro superiore (Evans and de Lahunta 2010). Nel caso qui riportato, non è stato necessario somministrare alcun oppioide e l'emodinamica è rimasta stabile durante la chirurgia. Alla fine della chirurgia è stato somministrato del robenacoxib come anti-infiammatorio e analgesico a lunga durata d'azione.

Per la chirurgia il cane è stato posizionato in decubito sternale con il tavolo inclinato di circa 20 gradi in modo che la testa fosse più alta della coda. La bocca è stata mantenuta aperta utilizzando un apribocca a molla e il labbro superiore sollevato attraverso l'uso di due pinze di Babcock. Esse, esercitando una pressione sull'occhio, avrebbero potuto attivare il riflesso oculomotore e quindi stimolare una risposta vagale e bradicardia (Dewar 1976). Nonostante l'incidenza di tale riflesso nel cane sottoposto a chirurgia oculare sia bassa (Clutton and others 1988), è comunque

importante considerare tale potenziale complicazione, soprattutto in cani con elevato tono vagale o a rischio di sincope vasovagale.

L'ipotermia rappresenta una delle più frequenti complicazioni registrate durante anestesia. I farmaci anestetici inibiscono i centri termoregolatori e le risposte autonome alla variazione della temperatura ambientale; inoltre, la vasodilatazione causata dai farmaci, come ad esempio l'isoflurano, facilita la redistribuzione di calore dal centro del corpo verso la periferia che favorisce la dispersione dello stesso. L'ipotermia deprime l'attività del nodo del seno atriale e del fascio di His, *in vitro* (Eyster and Meek 1921). *In vivo*, temperature corporee inferiori a 32°C sono state associate a bradicardia (Mallet 2002); quindi, l'impatto cardiovascolare dell'ipotermia registrata nel nostro caso dovrebbe essere non significativo. Ciò nonostante, l'aumento del consumo di ossigeno associato ai brividi postoperatori deve essere considerato, specie in animali con problemi respiratori. Quindi, bisogna cercare di limitare l'ipotermia durante anestesia attraverso sistemi di riscaldamento. Nel caso qui riportato è stato usato un tappetino riscaldato, tuttavia la temperatura rettale è scesa a 35.8°C .

In cani brachicefali, e in quelli affetti da BOAS, l'estubazione della trachea deve essere ritardata fino a quando il cane non abbia riacquisito il riflesso della deglutizione e non sia capace di mantenere la testa sollevata. Una volta estubata la trachea, il paziente deve essere comunque attentamente monitorato per il rischio di ostruzioni post-chirurgiche causate da edema, secrezioni bronchiali e/o sangue. E' stato inoltre riportato un arresto cardiopolmonare probabilmente attribuito a un riflesso vagale all'estubazione e concomitante somministrazione di oppioidi in un Bulldog Francese (Mathews and others 2011). Normalmente, l'intubazione e

l'estubazione causano un aumento della FC in seguito all'attivazione del sistema simpatico, tuttavia un riflesso parasimpatico non può essere escluso a priori (Hartsfield and Jacobson 1991; Jones and others 2012). Nel cane qui riportato, la FC e l'IBP sono state monitorate fino all'estubazione della trachea: il risveglio è stato tranquillo e non sono state registrate importanti risposte emodinamiche.

In conclusione, i cani brachicefalici hanno un aumentato tono vagale e il caso qui riportato ne è un esempio estremo essendo affetto da sincope vagale. I farmaci utilizzati durante anestesia alterando l'equilibrio simpatico-parasimpatico possono produrre effetti vagali esagerati. Quindi, la pianificazione dell'anestesia, il monitoraggio degli effetti dei farmaci somministrati e delle manovre chirurgiche deve essere attento durante tutto il periodo perioperatorio.

### **Bibliografia**

Acierno, M.J., Fauth, E., Mitchell, M., da Cunha, A. (2013) Measuring the level of agreement between directly measured blood pressure and pressure readings obtained with a veterinary-specific oscillometric unit in anesthetized dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* **23** (1) 37-40

Aron, D.N., Crowe, D.T. (1985) Upper airway obstruction: General principles and selected conditions in the dog and cat. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* **15** (5) 891-917

- Bloor, B.C., Frankland, M., Alper, G., Reybould, D., Weitz, J., Shurtliff, M. (1992) Hemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dog. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **263** (2) 690-697
- Bodey, A.R., Young, L.E., Bartram, D.H., Diamond, M.J., Michell, A.R. (1994) A comparison of direct and indirect (oscillometric) measurements of arterial blood pressure in anaesthetised dogs, using tail and limb cuffs. *Research in Veterinary Science* **57** (3) 265-269
- Clutton, R.E., Boyd, C., Richards, D.L.S., Schwink, K. (1988) Significance of the oculocardiac reflex during ophthalmic surgery in the dog. *Journal of Small Animal Practice* **29** (9) 573-579.
- Cremer, J., Sum, S.O., Braun, C., Figueiredo, J., Rodriguez-Guarin, C. (2013) Assessment of maxillary and infraorbital nerve blockade for rhinoscopy in sevoflurane anesthetized dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* **40** (4) 432-439
- Cullen, P.M., Turtle, M., Prys-Roberts, C., Way W.L., Dye, J. (1987) Effect of propofol anesthesia on baroreflex activity in humans. *Anesthesia and Analgesia* **66** (11) 1115-1120
- Dewar, K.M.S. (1976) The Oculocardiac Reflex. *Proceeding of the Royal Society of Medicine* **69** (5), 373-374

Doxey, S., Boswood, A. (2004) Differences between breeds of dog in a measure of heart rate variability. *Veterinary Record* **154** (23) 713-717

Dugdale A (2010) Drugs affecting the cardiovascular system. Chapter 25 in: *Veterinary Anaesthesia: Principles to Practice* 1<sup>st</sup> Edition (Dugdale, A. Editor), Oxford, Blackwell Publishing Limited, UK, pp. 225-231.

Duke, T. (2000) Local and regional anesthetic and analgesic techniques in the dog and cat: Part II, Infiltration and nerve blocks. *Canadian Veterinary Journal* **41** (12) 949-952

Evans, H.E., de Lahunta, A. (2010) The head. Chapter 5 in: *Guide to the Dissection of the Dogs* 7<sup>th</sup> Edition (Evans, H.E., de Lahunta, A. Editors). St Louise, Missouri, Saunders Elsevier, USA, pp. 208-261

Eyster, J.A.E., Meek, W.J. (1921) The origin and conduction of the heart beat. *Physiological Reviews* **1** 1-43

Garofalo, N.A., Teixeira Neto, F.J., Pereira, C.D., Pignaton, W., Vicente, F., Alvaides, R.K. (2012) Cardiorespiratory and neuroendocrine changes induced by methadone in conscious and in isoflurane anaesthetised dogs. *The Veterinary Journal* **194**, 398-404

Hardie, E.M., Ramirez, O., Clary, E.M., Kornegay, J.N., Correa, M.T., Feimster, R.A., Robertson, E.R. (1998) Abnormalities of the thoracic bellows: Stress

fractures of the ribs and hiatal hernia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*  
**12** (4) 279-287

Hartsfield, S.M., Jacobson, J.D. (1991) Anesthesia for head and neck surgery.  
*Problems in Veterinary Medicine* **3** (2) 123-141

Hoareau, G.L., Jourdan, G., Mellema, M., Verwaerde, P. (2012) Evaluation of arterial  
blood gases and arterial blood pressures in brachycephalic dogs. *Journal of  
Veterinary Internal Medicine* **26** (4) 897-904

Jackson, A.M., Tobias, K., Long, C., Bartges, J., Harvey, R. (2004) Effects of various  
anesthetic agents on laryngeal motion during laryngoscopy in normal dogs.  
*Veterinary Surgery* **33** (2) 102-106

Jöhr, M. (1999) Is it time to question the routine use of anticholinergic agents in  
paediatric anaesthesia? *Paediatric Anaesthesia* **9** (2) 99-101

Jones, P., Dager, S., Peters, M.J. (2012) Bradycardia during critical care intubation:  
mechanisms, significance and atropine. *Archive of Disease in Childhood* **97** (2)  
139-144

Katona, P.G., Lipson, D., Dauchot, P.J. (1977) Opposing central and peripheral  
effects of atropine on parasympathetic cardiac control. *American Journal of  
Physiology* **232** (2) H146-151

Keates, H., Whittam, T. (2012) Effect of intravenous dose escalation with alfaxalone and propofol on occurrence of apnoea in the dog. *Research in Veterinary Science* **93** (2) 904-906

Kettner, S.C., Willschke, H., Marhofer, P. (2011) Does regional anaesthesia really improve outcome? *British Journal of Anaesthesia* **107** Suppl 1, i90-95

Leigh, M.D., McCoy, D.D., Belton, M.K., Lewis, G.B. Jr. (1957) Bradycardia following intravenous administration of succinylcholine chloride to infants and children. *Anesthesiology* **18** (5) 698-702

Little, C.J., Julu, P.O. (1995) Investigation of heart rate variability in a dog with upper respiratory tract obstruction. *Journal Small Animal Practice* **36** (11) 502-506

Little, C.J., Julu, P.O., Hansen, S., Reid, S.W. (1999) Real-time measurement of cardiac vagal tone in conscious dogs. *American Journal of Physiology* **276** (2 Pt 2), H758-765

Lumb AB (2010) Control of breathing. Chapter 5 in: *Nunn's Applied Respiratory Physiology* 7<sup>th</sup> Edition (Lumb, A.B. Editor), London, Elsevier Limited, UK, pp 61-82

Maiante, A.A., Teixeira Neto, F.J., Beier, S.L., Corrente, J.E., Pedroso, C.E. (2008) Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in

conscious dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* **32** (4) 317-328

Mallet, M.L. (2002) Pathophysiology of accidental hypothermia. *QJM: An International Journal of Medicine* **95** (12) 775-785

Mathews, L.A., Killos, M.B, Graham, L.F. (2011) Anesthesia case of the month. Vagally-mediated cardiopulmonary arrest due to current opioid administration and tracheal extubation in a brachycephalic dog. *Journal of American Veterinary Medical Association* **239** (3) 307-312

McMurphy, R.M., Stoll, M.R., McCubrey, R. (2006) Accuracy of an oscillometric blood pressure monitor during phenylephrine-induced hypertension in dogs. *American Journal of Veterinary Research* **67** (9) 1541-1545

Meurs, K.M., Miller, M.W., Slater, M.R. (1996) Comparison of the indirect oscillometric and direct arterial methods for blood pressure measurements in anesthetized dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* **32** (6) 471-475

Nguyen, D., Abdul-Rasool, I., Ward, D., Hsieh, J., Kobayashi, D., Hadlock, S., Singer, F., Bloor, B. (1992) Ventilatory effects of dexmedetomidine, atipamezole, and isoflurane in dogs. *Anesthesiology* **76** (4) 573-579



Okushima, S., Vettorato, E., Corletto, F. (2015) Chronotropic effect of propofol or alfaxalone following fentanyl administration in healthy dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* **42** (1) 88-92

Ossipov, M., Harris, S., Lloyd, P., Messineo, E., Lin, B.S., Bagley, J. (1990) Antinociceptive interaction between opioids and medetomidine: systemic additivity and spinal synergy. *Anesthesiology* **73** (6) 1227-1235

Stanley, T.H., Liu, W., Webster, L.R., Johansen, R.K. (1980) Haemodynamic effects of intravenous methadone anaesthesia in dogs. *Canadian Anaesthetists' Society Journal* **27** (1) 52-57

Tretter, J.T., Kavey, R.E. (2013) Distinguishing cardiac syncope from vasovagal syncope in a referral population. *Journal of Pediatrics* **163** (6) 1618-1623