



PIMOBENDAN: CONTEXTO HISTÓRICO E APLICAÇÃO CLÍNICA EM CÃES

Paulo Roberto de Sousa¹, Tayanne Gobbi Mendes², Rauane Sousa de Moura³,
Rosângela de Oliveira Alves Carvalho⁴

1 – Médico Veterinário, Mestrando em Ciência Animal, Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia – GO, Brasil. E-mail: paulo_rsousa@hotmail.com

2 – Médica Veterinária, Mestranda em Ciência Animal, Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia – GO, Brasil.

3 – Médica Veterinária, Doutoranda em Ciência Animal, Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia – GO, Brasil.

3 – Profa doutora do Programa de Pós-graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia – GO, Brasil.

Recebido em: 06/04/2019 – Aprovado em: 10/06/2019 – Publicado em: 30/06/2019
DOI: 10.18677/EnciBio_2019A101

RESUMO

Doenças cardíacas adquiridas é uma afecção bastante comum que afetam cães de meia idade a idosos, que muitas vezes são incuráveis e progressivas, sendo uma importante causa de mortalidade nesses animais. Compreender a fisiopatogenia da Insuficiência Cardíaca (IC) trata-se de uma necessidade para o médico veterinário de pequenos animais, pois permite uma melhor abordagem terapêutica ao paciente. A terapia farmacológica deve compreender em diminuir as manifestações clínicas, melhorar a qualidade de vida e proporcionar maior longevidade ao animal. Dentre os fármacos disponíveis para o tratamento, destaca-se o pimobendan que é um inodiltador com duplo mecanismo de ação, pois proporciona dois grandes benefícios na terapia, sendo o inotropismo positivo e ação como vasodilatador periférico. O uso do pimobendan em pacientes cardiopatas promove melhora clínica, aumento na sobrevida dos pacientes e retardo na progressão da doença em fases pré-clínicas para fase de IC. Esta revisão objetivou abordar os aspectos históricos e clínicos do pimobendan no tratamento do paciente cardiopata, em suas diversas apresentações clínicas, assim como discorrer sobre suas principais aplicações em cães.

PALAVRAS-CHAVE: Cães, insuficiência cardíaca, pimobendan.

PIMOBENDAN: HISTORICAL CONTEXT AND CLINICAL APPLICATION IN DOGS

ABSTRACT

Acquired heart disease is a fairly common condition that affects middle-aged, often incurable, progressive dogs, and is a major cause of mortality in these animals. Understanding the Physiopathogeny of Heart Failure (HF) is a necessity for the small animal veterinarian, as it allows a better therapeutic approach to the patient. Pharmacological therapy should include reducing clinical manifestations, improving quality of life and providing greater longevity to the animal. Among the available pharmacies for treatment, the pimobendan that corresponds is an inodiltador with

double mechanism of action, because it provides two great benefits in the therapy, being inotropic positive and action as peripheral vasodilator. The use of pimobendan in patients with heart disease promotes clinical improvement, increase in patient survival and delay in disease progression in preclinical phases for HF phase. This review aimed to address the historical and clinical aspects of pimobendan in the treatment of the cardiac patient, in its various clinical presentations, as well as to discuss its main applications in dogs.

KEYWORDS: Dogs, heart failure, pimobendan.

INTRODUÇÃO

Estima-se que aproximadamente 10% de toda a população canina apresenta algum tipo de cardiopatia e que 75% das mesmas corresponda a Doença Mixomatosa Valvar Mitral (DMVM), sendo a principal causa de Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) em cães (MATTIN et al, 2015; PETRIC, 2015; GORDON et al., 2017).

A ICC é caracterizada como uma síndrome clínica, em que uma doença cardíaca existente diminui o débito cardíaco (DC), incrementa a pressão venosa e acompanha anormalidades moleculares e morte celular miocárdica, cursando com deterioração progressiva do coração (ASGAR et al., 2015). A Insuficiência Cardíaca (IC) é a via final comum da maioria das cardiopatias, sendo considerada como um dos mais importantes desafios clínicos da atualidade (PONIKOWSKI et al., 2016; HEZZEL et al., 2018).

O tratamento clínico do paciente cardiopata está embasado no estágio da doença, que apresenta variações clínicas, desde fases assintomáticas a sintomáticas, com ou sem IC, tendo alguns sistemas de classificação como: *International Small Animal Cardiac Health Council (ISACHC)*, *New York Heart Association (NYHA)* e o *American College Veterinary Internal Medicine (ACVIM)* (ATKINS et al., 2009).

A terapia farmacológica recomendada para o paciente com IC crônica está alicerçada no uso dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA) e furosemida (ATKINS et al., 2009). Nesta última década, tem-se discutido amplamente sobre o uso do pimobendan, um novo fármaco com propriedades inodilatadoras, que vem sendo empregado na terapia farmacológica em pacientes cardiopatas com ou sem IC e remodelamento cardíaco (HÄGGSTRÖM et al., 2008; PETRIC, 2015; BOSWOOD et al., 2016).

O pimobendan, ou também denominado pimobendana pelo Manual de Denominações Comuns Brasileiras (MDCB) (MORETTO; MASTELARO, 2013), é caracterizado como um fármaco que apresenta dupla atividade farmacológica, com efeitos inotrópicos e vasodilatadores. Seu mecanismo de ação ocorre por meio da inibição da fosfodiesterase 3 (PDE3), promovendo vasodilatação e aumento do inotropismo ventricular, pois atua de modo a aumentar a sensibilização do cálcio intracelular e, como resultados, seus efeitos incluem o aumento do débito cardíaco, da contratilidade do miocárdio e diminuição da pré-carga e pós-carga (POLLESELLO et al., 2016).

Histórico

Fármacos inotrópicos positivos são utilizados em medicina com o propósito de aumentar a contratilidade miocárdica e o volume de ejeção, melhorando a eficiência do sistema cardiovascular (DAVIES et al., 2015; GORDON et al., 2017). As indicações clínicas para este grupo de fármacos são aplicadas com o intuito de melhorar a hemodinâmica dos pacientes com IC aguda ou crônica, estando disponíveis diversos compostos químicos, desde os mais primitivos, como os derivados herbáceos digitais, até os mais modernos e recentes inodilatadores (DAVIES et al., 2015; GORDON et al., 2017).

Nesse contexto, na busca pelo melhor tratamento farmacológico da IC, que possibilite um bom funcionamento miocárdico com redução das manifestações clínicas, surge um novo grupo de fármacos sensibilizadores dos miofilamentos ao cálcio, o pimobendan e o levosimendan (POLLESELLO et al., 2016; MIZUNO et al., 2016).

O pimobendan é um composto orgânico, derivado de benzimidazole-piridazinona, classificado como fármaco inodilatador, por apresentar características inotrópicas e vasodilatadoras (EPOCH STUDY GROUP, 2002; POLLESELLO et al., 2016; YATA et al.; 2016;).

Inicialmente o pimobendan foi desenvolvido e estudado para uso exclusivo no tratamento da IC em pacientes humanos, porém vários ensaios clínicos observaram que este fármaco apesar de produzir benefícios clínicos na qualidade de vida, não demonstrava melhora na taxa de sobrevivência dos indivíduos (LUBSEN et al., 1996; POLLESELLO et al., 2016).

Na década de 1980, iniciaram-se os primeiros estudos sobre a utilização do pimobendan, que objetivaram pesquisar o efeito desse fármaco em suínos com circulação coronariana normal, avaliando o efeito inotrópico positivo e vasodilatador, permitindo concluir que o mesmo melhorava o débito cardíaco, e mesmo com a frequência cardíaca elevada, não aumentava o consumo de oxigênio, mostrando ser um fármaco promissor no tratamento da IC (VERDOUW et al., 1986).

O efeito do pimobendan foi estudado em hamsters com cardiomiopatia hereditária, e foi observado que, após um período de 340 dias desde o início da pesquisa, os animais que receberam pimobendan apresentaram sobrevivência de 27% quando comparada com o grupo controle de animais não tratados, que resultou em 100% de mortalidade, concluindo que o fármaco aumentava a sobrevivência de cardiopatas nesta espécie (VAN MEEL et al., 1989).

Esses resultados positivos do uso do pimobendan em animais motivaram ensaios clínicos em pacientes humanos com IC, tendo demonstrado o benefício do pimobendan na melhora de atividades físicas, comparado ao grupo placebo (POLLESELLO et al., 2016).

Um estudo realizado em seres humanos, conhecido como PICO *trial* (*Pimobendan in Congestive Heart Failure*) avaliou a capacidade de realização de exercícios físicos em pacientes com ICC que já recebiam tratamento com iECA e furosemida, sendo adicionado o pimobendan, tendo como principal resultado a melhora da capacidade física dos pacientes que fizeram o uso do fármaco quando comparado ao grupo placebo. Porém, os resultados não demonstraram haver diferença na qualidade de vida entre os pacientes e apresentou uma tendência estatística, não significativa, de um índice de mortalidade maior no grupo que recebeu o fármaco investigado (LUBSEN et al., 1996).

Outro estudo que avaliou os efeitos do pimobendan, quando utilizado em humanos por longo prazo em pacientes com IC moderada, denominado EPOCH Study (*The Effects of Pimobendan on Chronic Heart Failure Study*) (EPOCH STUDY GROUP, 2002), objetivou analisar os efeitos adversos do fármaco em comparação ao grupo placebo. A conclusão foi que o pimobendan é bem tolerado quando administrado em baixas doses, reduzindo a mortalidade e também melhorando a capacidade de realizar atividades físicas, sem aumento significativo dos efeitos adversos e sem aumento do risco de mortalidade.

Pacientes com cardiomiopatia dilatada (CMD), infarto do miocárdio e outras cardiopatias, todos com IC, foram avaliados após o uso do pimobendan como fármaco adjuvante no tratamento dessa síndrome, e os resultados permitiram concluir que o fármaco representa um composto químico eficaz e promissor para o tratamento da IC secundária a CMD (POLLESELLO et al., 2016).

Vários outros ensaios clínicos haviam sido realizados anteriormente, com o objetivo de avaliar fármacos inotrópicos positivos no tratamento da IC. Contudo esses estudos reportaram aumento no índice de mortalidade em pacientes que recebiam esses compostos (POLLESELLO et al., 2016). Ainda com o objetivo de estudar os efeitos dos agentes inotrópicos positivos em humanos, um estudo conhecido como PROMISE Study (*Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation*), avaliou o uso dos inibidores da PDE3, neste caso a milrinona, que resultou em um aumento do índice de mortalidade em 28% quando comparado ao grupo placebo (PACKER et al., 1991).

Diante do contexto histórico do uso dos agentes inotrópicos positivos que apresentavam aumento no índice de mortalidade em pacientes humanos, mesmo sem significância estatística, tais resultados foram suficientes para retirar o pimobendan de ensaios clínicos futuros.

As primeiras investigações com o uso do pimobendan em cães foram realizadas com o objetivo de estudar o comportamento da função ventricular esquerda (VE) com isquemia miocárdica, após oclusão coronariana e seguida por reperfusão, pesquisa esta que resultou em melhora da função ventricular sistólica após o uso do pimobendan (POULEUR et al., 1988).

Atualmente, o pimobendan tem sido aprovado exclusivamente para administração em cães com IC secundária a Doença Mixomatosa Valvar Mitral (DMVM) ou Cardiomiopatia Dilatada que comprometa a função ventricular (CHETBOUL, et al., 2007; ATKINS et al., 2009; LAKE-BAKAAR et al., 2015; BOSWOOD et al., 2016;). Contudo no Japão o uso está licenciado para o tratamento em humanos com IC desde o ano de 1994 (POLLESELLO et al., 2016).

Mecanismo de ação

As fosfodiesterases (PDE's) representam uma importante classe de enzimas que atuam promovendo a hidrólise do monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) e o monofosfato cíclico de guanosina (GMPc). O aumento desses nucleotídeos cíclicos em nível celular atuam de modo a promover a ativação das proteínas quinases (PK), aumentando a fosforilação de diferentes tipos de substratos, promovendo a regulação de inúmeras respostas celulares (KIM; KASS, 2016).

O pimobendan é um fármaco inodilatador, derivado de benzimidazole-piridazinona, que apresenta duplo mecanismo de ação, aumentando a sensibilização

do cálcio intracelular, proporcionando aumento na contratilidade miocárdica e efeito vasodilatador por meio da inibição da fosfodiesterase 3 (PDE3) (YATA et al., 2016; GORDON et al., 2017).

Em humanos, o pimobendan apresenta biodisponibilidade de até 70% em jovens saudáveis, sofrendo metabolismo hepático e levando ao seu derivado ativo, o UDCG212 (Figura 1), que apresenta maior efeito inibidor da PDE3 em relação ao composto original (EPOCH STUDY GROUP, 2002; POLLESELLO et al., 2016).

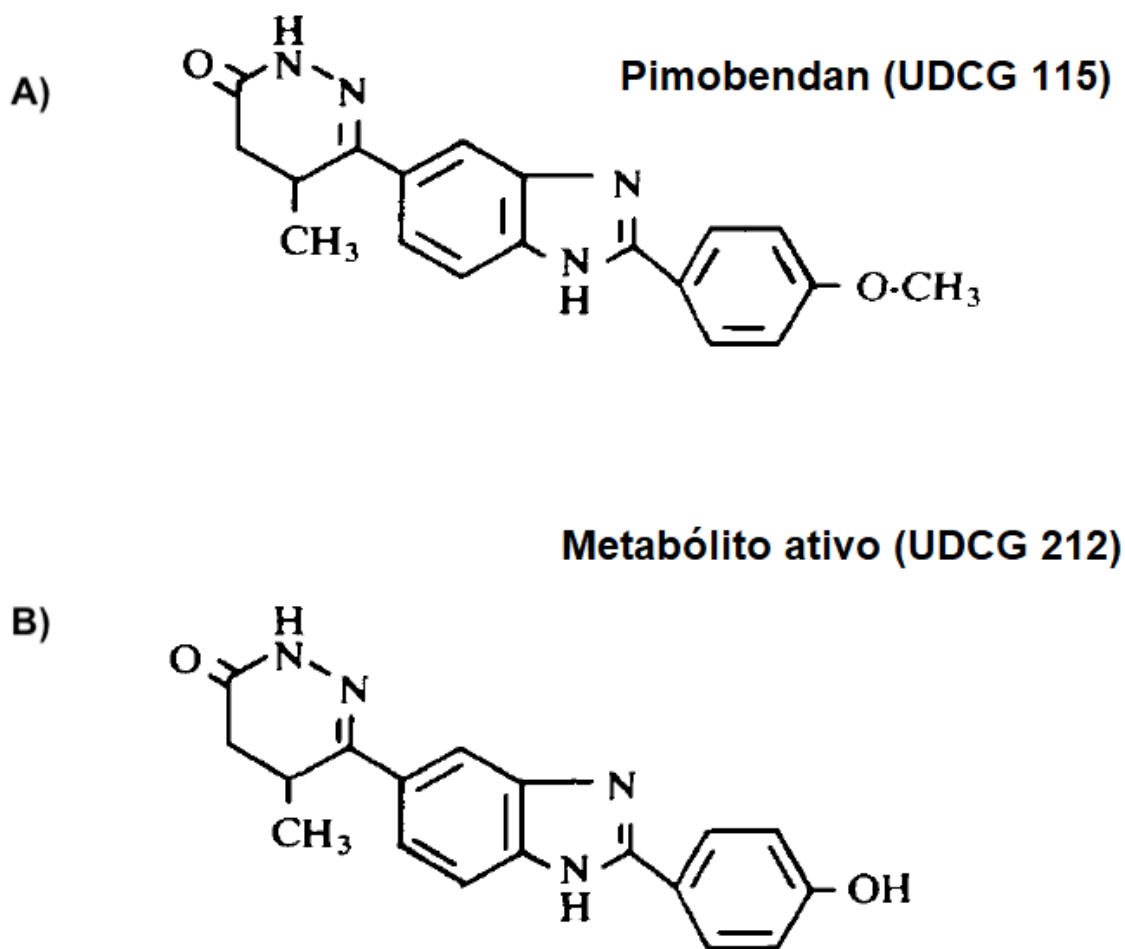


FIGURA 1 – A) Estrutura química do pimobendan. B) Metabólito ativo do pimobendan.

Fonte: Adaptado de Epoch Study Group (2002).

Sua ação vasodilatadora assemelha-se a outros fármacos do grupo dos inibidores da fosfodiesterase, por exemplo, amrinona e milrinona. Todavia, o pimobendan destaca-se por seu efeito inotrópico positivo, aumentando a sensibilização do cálcio intracelular, sem aumentar a concentração no citosol, diminuindo a predisposição de arritmias (LAKE-BAKAAR et al., 2015; HILLYER et al., 2018) e colocando-o em posição de destaque frente aos demais fármacos inibidores da PDE.

O efeito inotrópico positivo do pimobendan, envolve o aumento da sensibilização da miofibrila ao cálcio intracelular, aumentando a afinidade da troponina C (TnC) com o cálcio, ativando a contração dos miofilamentos do sarcômero por meio da ligação troponina-tropomiosina miofibrilar (POLLESELLO et al., 2016). O grau de ativação está diretamente relacionado com a concentração do cálcio intracelular, bem como a afinidade pela TnC. Esse efeito inotrópico também ocorre através do mecanismo de inibição da PDE3 nos cardiomiócitos. Ao inibir a PDE3 inicia-se o aumento do AMPc, que é o segundo mensageiro cardíaco mais importante (POLLESELLO et al., 2016; KIM; KASS, 2016).

Os efeitos da fosforilação aumentam o sequestro do cálcio intracelular pelo retículo sarcoplasmático durante a diástole e proporciona maior liberação do cálcio ao citosol através do retículo sarcoplasmático (Figura 2), com o aumento do influxo de cálcio extracelular pelos canais de cálcio tipo L durante a sístole. Desses eventos cada um é mediado pela inibição da PDE3, contribuindo para o aumento do inotropismo (Figura 3) (BOYLE; LEECH, 2012).

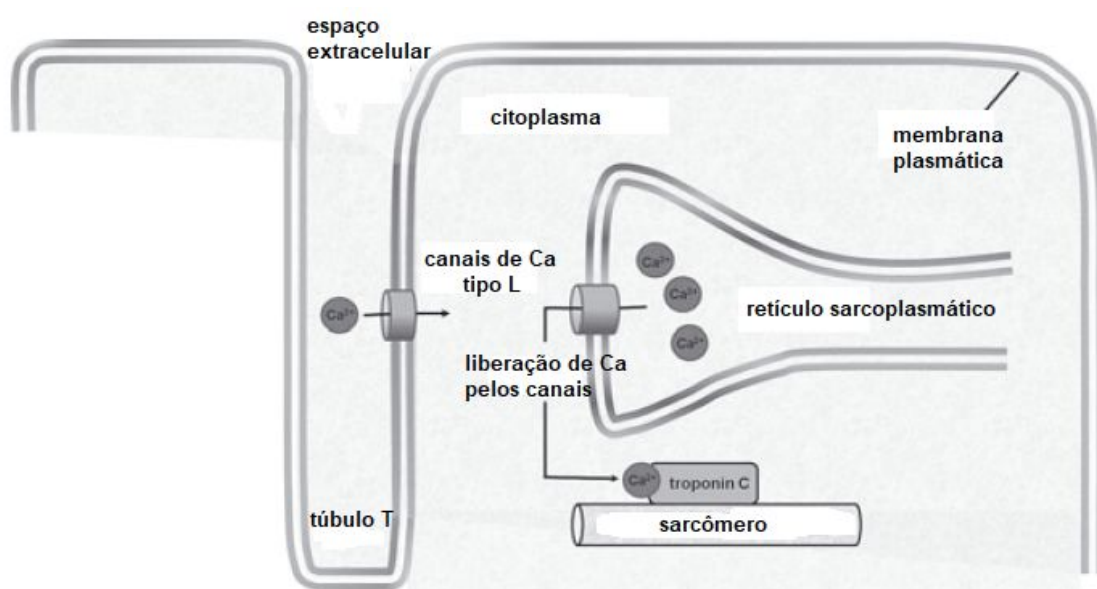


FIGURA 2 – Cardiomiócito. O influxo de cálcio extracelular através dos canais de cálcio tipo L estimula a liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático. O aumento da concentração de cálcio intracelular ativa a contração dos miofilamentos do sarcômero via ligação do cálcio com a troponina C (TnC).

Fonte: Adaptado de Boyle e Leech (2012).

O aumento da sensibilização do cálcio intracelular como ação farmacológica difere o pimobendan dos demais fármacos inotrópicos, como os digitálicos e as catecolaminas que, ao contrário, aumentam a concentração do cálcio no citosol, efeito este que aumenta o consumo de oxigênio pelo miocárdio, elevando a ocorrência de arritmias cardíacas (BOYLE; LEECH, 2012; POLLESELLO et al., 2016; HILLYER et al., 2018).

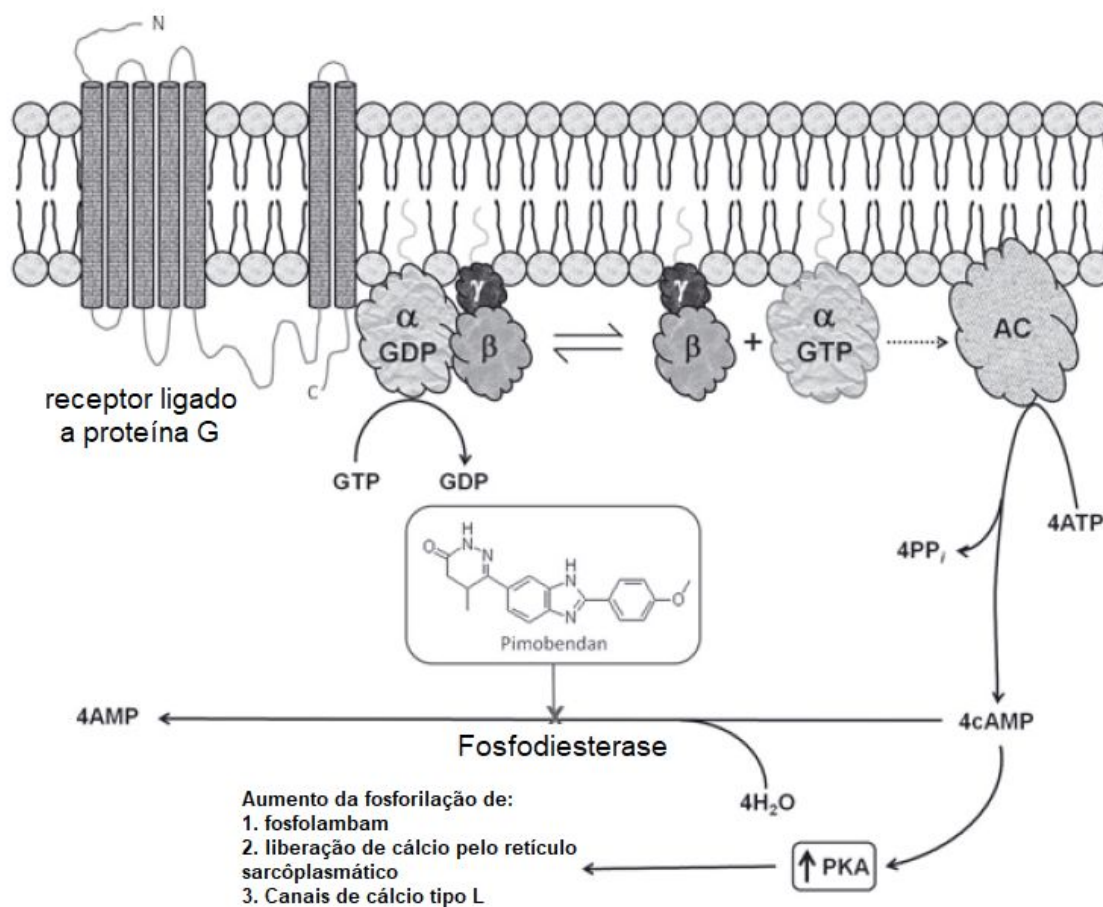


FIGURA 3 – Mecanismo de inibição da PDE. O mecanismo de ação desencadeado ao inibir a PDE3 inicia-se através da ligação de uma molécula sinalizadora aos receptores ligados a proteína G, que leva a ativação de proteínas de ligação GTP (Proteína G). A proteína G liga-se a subunidade catalítica, adenilciclase (AC) permitindo a hidrólise do ATP em AMPc. A ativação do PKA (proteína quinase) fosforila as proteínas alvo. O nucleotídeo cíclico PDE converte o AMPc em AMP, reduzindo a quantidade de AMPc que pode ativar o PKA. O pimobendan, um inibidor da PDE, previne a degradação do AMPc, aumentando o PKA e a fosforilação proteica.

Fonte: Adaptado de Boyle e Leech (2012).

Outro efeito importante da ação farmacológica do pimobendan é a vasodilatação. Esse efeito é originado por meio da inibição da PDE na musculatura vascular lisa, aumentando o AMPc e o GMPc, dois sistemas enzimáticos fundamentais na manutenção das células que compõem a musculatura vascular lisa. O aumento de AMPc e GMPc no músculo liso vascular facilita a captação do cálcio para os locais de armazenamento intracelular, o que diminui a quantidade disponível para contração vascular (NAGY et al., 2014).

Dentre os efeitos adicionais do pimobendan está a ação sobre o sistema imunológico, tendo demonstrado benefícios terapêuticos na miocardite viral. Esse efeito é mediado pela inibição da atividade de citocinas pró-inflamatórias e inibição

da síntese de óxido nítrico (NO), porém esses efeitos ainda precisam ser comprovados em cães (HÄGGSTRÖM et al., 2008).

Pacientes com IC tendem a apresentar ativação crônica do sistema nervoso simpático, podendo levar a efeitos deletérios. Humanos com IC moderada recebendo digitálicos, diuréticos e iECA foram tratados com pimobendan e, após um período de três meses, a concentração plasmática de norepinefrina apresentou-se reduzida nos pacientes tratados quando comparados ao grupo controle (BOYLE; LEECH, 2012).

O pimobendan ainda possui atividade antitrombótica em virtude da sua ação como inibidor da PDE3, por meio da via de regulação do AMPc, sendo observado esse efeito em cães. Outro efeito é que o pimobendan aumenta o período potencial de ação das células miocárdicas. Inicialmente imaginou-se que esse efeito poderia prolongar o período de refratariedade e assim diminuir a prevalência de arritmias por reentrada. Entretanto, estudos demonstraram eficácia na prevenção de taquicardia ventricular, porém não gerando proteção para o desenvolvimento de fibrilação ventricular em modelos caninos com infarto miocárdico (LAKE-BAKAAR et al., 2015).

Ainda, é observado dentre os efeitos adicionais do pimobendan, a ação insulínica, sendo estudado em ratos em que foi avaliado o efeito desse composto nas células pancreáticas, tendo demonstrado que via sensibilização do cálcio, incrementa a secreção de insulina induzida pela glicose (BOYLE; LEECH, 2012). Algumas características farmacológicas do pimobendan incluem ser um fármaco insolúvel em água, que apresenta absorção oral rápida com pico plasmático ocorrendo aproximadamente uma hora após a ingestão (BELL et al., 2016).

A biodisponibilidade esperada está compreendida entre 60 a 65%, contudo, apresenta diminuição quando administrado junto a alimento. Foi constatado que quando administrado o pimobendan em cães, na dose de 1 mg/kg a cada 12 horas, por um período de 27 dias, este não produz taquifilaxia e tampouco foram observados efeitos acumulativos que aumentem o inotropismo de forma acentuada (BELL et al., 2016; YATA et al., 2016). Com o tempo de eliminação plasmática inferior a 30 minutos e meia-vida de aproximadamente duas horas com efeitos farmacodinâmicos persistindo por mais de oito horas (BELL et al., 2016; YATA et al., 2016).

Aplicação clínica em cães

Em medicina, pacientes com IC avançada apresentam progressão rápida e avançada com sinais clínicos graves e persistentes, com hospitalização frequente, intolerância ao exercício e má qualidade de vida. Estas são as principais características dessa síndrome, que, de forma semelhante nos cães e em estágio avançado, tem demonstrado ser um grande desafio clínico, dificultando a melhor escolha terapêutica (GORDON et al., 2017).

O tratamento convencional da IC inclui o uso de digitálicos, diuréticos, inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA) e betabloqueadores. Contudo, muitas vezes essa terapia farmacológica combinada torna-se ineficiente no manejo clínico do paciente cardiopata (GORDON et al., 2017).

A redução significativa na pré-carga e pós-carga por meio do mecanismo de dilatação venosa e arterial, são resultados desejáveis e esperados em pacientes caninos com IC secundária a DMVM e CMD (SARGENT et al., 2015; GORDON et

al., 2017). Essas características são obtidas com o uso do pimobendan em cães, assim como o aumento do intropismo, outro efeito desejável em pacientes com IC e baixo débito cardíaco (NAGY et al., 2014).

Para melhor compreensão da aplicação clínica do pimobendan no tratamento dos pacientes caninos cardiopatas, descrever-se-á a abordagem clínica farmacológica nas duas principais cardiopatias que afetam esta espécie em seções distintas, quais sejam, a Doença Mixomatosa Valvar Mitral e a Cardiomiopatia Dilatada.

Doença Mixomatosa Valvar Mitral

A doença mixomatosa valvar mitral (DMVM) ou degeneração valvar mitral é classificada como sendo a principal cardiopatia adquirida que afeta os cães, representando até 75% de todas estas (ATKINS et al., 2009; PETRIC, 2015). Também muito conhecida como endocardiose de mitral, esta doença é responsável por elevada taxa de morbidade e mortalidade em cães (GORDON et al., 2017).

O sistema de classificação mais utilizado para essa doença é proposto pelo Colégio Americano de Medicina Interna Veterinário (ACVIM) (Quadro 1) a partir de estágios de acordo com as raças que apresentam alta predisposição ou com a presença da doença, sem ou com remodelamento cardíaco, com ou sem IC (ATKINS et al., 2009).

QUADRO 1 -Classificação da Doença Mixomatosa Valvar Mitral em cães de acordo com o Colégio Americano de Medicina Interna Veterinário (2009).

Estágio	Critério de classificação	Descrição
A	Alto risco	Cães sem cardiopatia, mas com alta predisposição racial em adquirir
B	Doença cardíaca presente, porém sem insuficiência cardíaca	B1 – Presença de sopro cardíaco, mas sem remodelamento cardíaco
		B2 – Presença de sopro cardíaco com remodelamento cardíaco
C	Insuficiência cardíaca	Manifestação clínica como resultado da cardiopatia
D	Insuficiência cardíaca refratária	Animais com manifestação clínica refratária a terapia medicamentosa

Fonte: Adaptado de Atkins et al. (2009).

Os primeiros estudos a investigar a eficácia e segurança farmacológica do pimobendan em cães foi realizado a partir de pacientes com IC secundária a DMVM, sendo comparado com a terapia tradicional com o uso do ramipril em pacientes com manifestações clínicas de IC esquerda, permitindo concluir a partir dos resultados que o pimobendan apresentou ser um fármaco bem tolerado nesta espécie (BOYLE; LEECH, 2012).

Para comparar o tratamento com pimobendan, foram avaliados 76 cães com DMVM e IC, e comparado o tratamento entre o pimobendan e benazepril, sendo que ambos grupos também receberam furosemida. Os resultados do estudo mostraram um período de sobrevida maior nos pacientes que fizeram o uso do pimobendan, demonstrando ser um fármaco bastante promissor no tratamento da IC em caninos com DMVM (BOYLE; LEECH, 2012).

Em 2009, com a criação do primeiro consenso veterinário para o diagnóstico e tratamento da DMVM, ficou estabelecido e recomendado o uso do pimobendan a partir do estágio C em fase aguda, ou seja, pacientes com DMVM e ICC aguda, tendo como base estudos experimentais anteriores mostrando sua eficácia e segurança (ATKINS et al., 2009).

A partir de um dos mais importantes estudos randomizados em cardiologia veterinária, realizado com 260 cães com DMVM e IC, comparando o efeito do pimobendan e do benazepril no tratamento e na qualidade de vida desses animais, concluiu-se não haver diferença na qualidade de vida de ambos grupos, contudo foi conferido aos pacientes que receberam o pimobendan menor remodelamento cardíaco, menor retenção de líquidos e maior temperatura corporal, resultados estes que mostram a eficácia do pimobendan no tratamento da IC (HÄGGSTRÖM et al., 2008).

Resultados obtidos a partir de ensaios clínicos têm conferido ao pimobendan características diferenciadas, por ser um fármaco que melhora a função ventricular em curto prazo quando comparado à terapia tradicional com o uso do benazepril, pois o pimobendan permite que o coração trabalhe com valores menores de pressão sistólica final e menor dimensão diastólica final, diminuindo a regurgitação mitral e melhorando o fluxo anterógrado, resultados que conferem um melhor débito cardíaco e pressão arterial sistêmica (MIZUNO et al., 2016; BOSWOOD et al., 2018).

O pimobendan mostrou ser um fármaco que diminui a pressão atrial esquerda em pacientes com regurgitação mitral, de forma dose dependente, melhorando a qualidade de vida e aumento no tempo de sobrevivência em cães com DMVM e IC (MIZUNO et al., 2016; GORDON et al., 2017).

Com o objetivo de avaliar a eficácia do pimobendan como terapia única em pacientes com DMVM e remodelamento cardíaco em fase pré-clínica (B2), foram acompanhados 360 cães, com relação átrio esquerdo/aorta $\geq 1,6$, diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole normalizado $\geq 1,7$ e índice cardiovertebral $> 10,5$ vértebras. Os resultados demonstrados foram favoráveis ao uso do pimobendan, pois, quando comparado ao grupo controle, proporcionou um período de 15 meses a mais para o avanço da IC, sendo, a partir daí, um medicamento indicado no tratamento desses pacientes assintomáticos (BOSWOOD et al., 2018).

Por ser um agente inotrópico positivo, e para identificar um possível efeito arritmogênico do pimobendan, foi avaliada a incidência de arritmias com uso deste fármaco em cães com IC secundária a DMVM e os resultados demonstraram que o fármaco é seguro e não oferece riscos de arritmias cardíacas, atriais e ou ventriculares (LAKE-BAKAAR et al., 2015).

Em conclusão, o pimobendan é um fármaco eficaz no tratamento clínico de pacientes com DMVM em fase pré-clínica (B2) e em IC, diminuindo as manifestações clínicas e aumentando a expectativa de vida de pacientes com DMVM, sem mostrar efeitos deletérios para o sistema cardiovascular (LAKE-BAKAAR et al., 2015; BOSWOOD et al., 2018).

Cardiomiopatia Dilatada

Dentre as cardiopatias adquiridas em cães a cardiomiopatia dilatada (CMD) é a segunda mais comum nesta espécie e representa grande importância pela alta morbidade e mortalidade em raças predispostas, tendo destaque como

causa importante de ICC em cães (WESS et al., 2017). Essa doença é descrita por suas alterações estruturais e funcionais que afetam o coração, sendo estas: dilatação das câmaras cardíacas e disfunção ventricular, predominantemente do tipo sistólica, seguida por disfunção diastólica em menor grau, sendo relatada pela primeira vez em cães no ano de 1970 (WESS et al., 2017).

Na disfunção ventricular sistólica, causada pela CMD, as miofibrilas perdem a integridade, sendo que a concentração de íons cálcio no citosol permanecem inalteradas, porém há diminuição na sensibilidade deste íon às miofibrilas, gerando insuficiência miocárdica (SUMMERFIELD et al., 2012). Por ser uma cardiopatia que afeta primariamente a função sistólica, o efeito inotrópico positivo oferecido pelo pimobendan parece ser útil no tratamento da disfunção ventricular na CMD (POLLESELLO et al., 2016).

Foi realizado um ensaio clínico com cães da raça doberman pinscher, com diagnóstico de CMD em fase pré-clínica, ou seja, pacientes sem manifestações clínicas de IC. O objetivo deste estudo foi verificar a eficiência do pimobendan como terapia única na prevenção da ICC e na morte súbita destes pacientes. A terapia com este fármaco mostrou ser eficaz, prolongando o tempo de sobrevida em até 623 dias (SUMMERFIELD et al., 2012).

Ao avaliar o efeito do pimobendan no tratamento da IC secundária a CMD em cães que já recebiam tripla terapia com o uso de enalapril, digoxina e furosemida, concluiu-se que a adição deste fármaco proporcionou melhora clínica significativa nestes pacientes, contribuindo também para o aumento da sobrevida (FUENTES et al., 2002).

A sobrevida de pacientes com IC secundária à CMD quando tratados com a terapia convencional a base de inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA), digoxina, furosemida e outros, é baixa e apresenta prognóstico desfavorável. Assim, quando o pimobendan é adicionado no protocolo terapêutico destes pacientes, a sobrevida dos mesmos aumenta, destacando-o como fármaco de escolha no início do tratamento da IC em cães com CMD (SUMMERFIELD et al., 2012).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento clínico farmacológico da ICC, assim como de pacientes cardiopatas sem IC vem sendo aprimorado com o passar dos anos e novos fármacos têm sido apresentados como propostas inovadoras.

Diante do contexto atual no manejo farmacológico de cães cardiopatas, há um grande leque de possibilidades no tratamento clínico, contudo, propriedades farmacológicas que englobam dilatação arterial e venosa, assim como aumento do inotropismo, destacam-se por serem efeitos desejáveis no manejo da IC, ações estas oferecidas pelo pimobendan.

Diversos protocolos para o tratamento da IC estão à disposição, porém estudos mais recentes têm demonstrado a eficácia e segurança do pimobendan quando administrado isoladamente e em conjunto com a terapia tradicional, proporcionando retardo na evolução da doença para o início dos sintomas de IC, assim como a diminuição dos sinais clínicos gerados por esta síndrome, com melhor qualidade de vida, característica essa sempre buscada pela ciência visando o bem-estar animal.

Um fato importante na conduta terapêutica de pacientes cardiopatas trata-se da disponibilidade e comercialização de medicamentos em apresentação farmacêutica, algo que não ocorria com o pimobendan até a sua chegada no Brasil no ano de 2018, evento este que visa contribuir de maneira eficaz no tratamento de cães cardiopatas que necessitam deste fármaco para o melhor funcionamento do sistema cardiovascular, proporcionando a redução dos sinais clínicos e melhor qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

ASGAR, A. W.; MACK, M. J.; STONE, G. W. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 65, n. 12, p. 1231-1248, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.009>>. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.009

ATKINS, C.; BONAGURA, J.; ETTINGER, S.; FOX, S.; GORDON, S.; HAGGSTROM, J.; HAMLIN, R.; KEENE, B.; LUIS-FUENTES, V.; STEPIEN, R. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 23, n. 6, p. 1142-1150, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0392.x>>. doi: 10.1111/j.1939-1676.2009.0392.x

BELL, E. T.; DEVI, J. L.; CHIU, S.; ZAHRA, P.; WHITTEM, T. The pharmacokinetics of pimobendan enantiomers after oral and intravenous administration of racemate pimobendan formulations in healthy dogs. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 39, n. 1, p. 54-61, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/jvp.12235>>. doi: 10.1111/jvp.12235

BOSWOOD, A.; GORDON, S. G.; HAGGSTROM, J.; WESS, G.; STEPIEN, R. L.; OYAMA, M. A.; et al., ; Longitudinal analysis of quality of life, clinical, radiographic, echocardiographic, and laboratory variables in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease receiving pimobendan or placebo: the EPIC study. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 32, n. 1, p. 72-85, 2018. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1111%2Fjvim.14885>> doi: 10.1111%2Fjvim.14885

BOSWOOD, A.; HAGGSTROM, J.; GORDON, S. G.; WESS, G.; STEPIEN, R. L.; OYAMA, M. A.; et al., ; Effect of pimobendan in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease and cardiomegaly: The EPIC Study—A Randomized clinical trial. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 30, n. 6, p. 1765-1779, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/jvim.14586>> doi: 10.1111/jvim.14586

BOYLE, K. L.; LEECH, E. A review of the pharmacology and clinical uses of pimobendan. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 22, n. 4, p. 398-408, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2012.00768.x>> doi: 10.1111/j.1476-4431.2012.00768.x

CHETBOUL, V.; LEFEBVRE H. P.; SAMPEDRANO, C. C.; GOUNI, V.; SAPORANO, V.; SERRES, F.; CONCORDET, D.; NICOLLE, A. P.; POUCHELON, J. L. Comparative adverse cardiac effects of pimobendan and benazepril monotherapy in dogs with mild degenerative mitral valve disease: a prospective, controlled, blinded, and randomized study. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 21, n. 4, p. 742-

753, 2007. Disponível em: < <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb03016.x>> doi: 10.1111/j.1939-1676.2007.tb03016.x

DAVIES, T.; EVERITT, S.; COBB, M. Variation in the management of congestive cardiac failure in dogs. **The Veterinary Record**, v. 176, n. 17, p. 435, 2015. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1136%2Fvr.102818>> doi: 10.1136%2Fvr.102818

STUDY GROUP. Effects of pimobendan on adverse cardiac events and physical activities in patients with mild to moderate chronic heart failure. **Circulation Journal**, v. 66, n. 2, p. 149-157, 2002. Disponível em: < <https://doi.org/10.1253/circj.66.149>> doi: 10.1253/circj.66.149

FUENTES, V. L.; CORCORAN, B.; FRENCH, A.; SCHOBBER, K. E.; KLEEMANN, R.;

JUSTUS, C. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of pimobendan in

dogs with dilated cardiomyopathy. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 16, n. 3, p. 255-261, 2002. Disponível em: < <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2002.tb02366.x>> doi: 10.1111/j.1939-1676.2002.tb02366.x

GORDON, S. G.; SAUNDERS, A. B.; WESSELOWSKI, S. R. Asymptomatic canine degenerative valve disease: current and future therapies. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 47, n. 5, p. 955-975, 2017. Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2017.04.003>> doi: 10.1016/j.cvsm.2017.04.003

HÄGGSTRÖM, J.; BOSWOOD, A.; O'GRADY, M.; JONS, O.; SMITH, S.; SWIFT, S.; et al., ; Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: the QUEST study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 5, p. 1124-1135, 2008. Disponível em: < <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0150.x>> doi: 10.1111/j.1939-1676.2008.0150.x

HEZZELL, M. J.; BLOCK, C. L.; LAUGHLIN, D. S.; OYAMA, M. A. Effect of

prespecified therapy escalation on plasma NT-proBNP concentrations in dogs with

stable congestive heart failure due to myxomatous mitral valve disease. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 32, n. 5, p. 1509-1516, 2018. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1111%2Fjvim.15228>> doi: 10.1111%2Fjvim.15228

HILLYER, S.; HEZZELL, M.; PLACE, E. Is treatment with pimobendan associated with an increased risk of arrhythmias in dogs with heart disease?. **Veterinary Record**, v. 183, n. 22, p. 693-695, 2018. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1136/vr.k5167>> doi: 10.1136/vr.k5167

KIM, G.E.; KASS, D.A. Cardiac phosphodiesterases and their modulation for treating heart disease. In: **Heart Failure**. Springer, Cham, p. 249-269, 2016. Disponível em: < https://doi.org/10.1007/164_2016_82> doi: 10.1007/164_2016_82

LAKE-BAKAAR, G. A.; SINGH, M. K.; KASS, P. H.; GRIFFITHS, L. G. Effect of pimobendan on the incidence of arrhythmias in small breed dogs with myxomatous mitral valve degeneration. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 17, n. 2, p. 120-128, 2015. Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2015.01.005>> doi: 10.1016/j.jvc.2015.01.005

LUBSEN, J.; JUST H.; HJALMARSSON, A. C.; LA FRAMBOISE, D.; REMME, W. J.; HEINRICH-NOLS, J.; DUMMONT, J. M.; SEED, P. Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial. **Heart**, v. 76, n. 3, p. 223-231, 1996. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC484511/>>

MATTIN, M. J.; BOSWOOD, A.; CHURCH, D. B.; LOPEZ-ALVAREZ, J.; MCGREEVY, P. D.; O'NEIL, D. G.; THOMSON, P. C.; BRODBELT, D. C. Prevalence of and risk factors for degenerative mitral valve disease in dogs attending

primary-care veterinary practices in England. **Journal of veterinary internal**

medicine, v. 29, n. 3, p. 847-854, 2015. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1111%2Fjvim.12591>> doi: 10.1111%2Fjvim.12591

MIZUNO, M.; YAMANO, S.; CHIMURA, S.; HIRAKAWA, A.; TAKUSAGAWA, Y.; SAWADA, T.; et al., Efficacy of pimobendan on survival and reoccurrence of pulmonary edema in canine congestive heart failure. **Journal of Veterinary Medical Science**, p. 16-0069, 2016. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1292%2Fjvms.16-0069>> doi: 10.1292%2Fjvms.16-0069

MORETTO, L. D.; MASTELARO, R. Manual das Denominações Comuns Brasileiras. **São Paulo: SINDUSFARMA**, 2013. Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259754/Manual+DCB+2013+Vers%C3%A3o+final/dea15be3-df91-4c84-b6b6-1164f1182791>>

NAGY, L.; POLLESELLO, P.; PAPP, Z. Inotropes and inodilators for acute heart failure: sarcomere active drugs in focus. **Journal of cardiovascular pharmacology**, v. 64, n. 3, p. 199, 2014. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1097%2FFJC.000000000000113>> doi: 10.1097%2FFJC.000000000000113

PACKER, M.; CARVER, J. R.; RODEHEFFER, R. J.; IVANHOE, R. J.; DIBANCO, R.; ZELDIS, S. M. et al., Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. **New England Journal of Medicine**, v. 325, n. 21, p. 1468-1475, 1991. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199111213252103>> doi: 10.1056/NEJM199111213252103

PETRIC, A. D. Myxomatous mitral valve disease in dogs-An update and perspectives. **Macedonian Veterinary Review**, v. 38, n. 1, p. 13-20, 2015. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/274895248_Myxomatous_mitral_valve_disease_in_dogs_-_an_update_and_perspectives doi: 10.14432/j.macvetrev.2014.11.026

POLLESELLO, P.; PAPP, Z.; PAPP, J. Gy. Calcium sensitizers: what have we learned over the last 25 years?. **International journal of cardiology**, v. 203, p. 543-548, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.10.240>> doi: 10.1016/j.ijcard.2015.10.240

PONIKOWSKI, P.; VOORS, A. A.; ANKER, S. D.; BUENO, H.; CLELAND, J. G. F.; COATS, A. J. S.; et al.; Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. **European journal of heart failure**, v. 18, n. 8, p. 891-975, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>> doi: 10.1093/eurheartj/ehw128

POULEUR, H.; GURNE, O.; HANET, C.; BALASIM, H.; VAN MECHELEN, H.; CHARLIER, A. A. Effects of pimobendan (UD-CG 115) on the contractile function of the normal and " postischemic" canine myocardium. **Journal of cardiovascular pharmacology**, v. 11, n. 1, p. 100-106, 1988. Disponível em: <<https://europepmc.org/search?query=JOURNAL:%22J+Cardiovasc+Pharmacol%22&page=1&restrict=All+results>>

SARGENT, J.; MUZZI, R.; MUKHERJEE, R.; SOMARATHNNE, S.; SCHRANZ, K.; STEPHENSON, H.; CONNOLLY, D.; BRODBELT, D.; FUENTES, V. L. Echocardiographic predictors of survival in dogs with myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 17, n. 1, p. 1-12, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2014.11.001>> doi: 10.1016/j.jvc.2014.11.001

SUMMERFIELD, N. J.; BOSWOOD, A.; O'GRADY, M. R.; GORDON, S. G.; DUKES-MCEWAN, J.; et al.; Efficacy of pimobendan in the prevention of congestive heart failure or sudden death in Doberman Pinschers with preclinical dilated cardiomyopathy (the PROTECT Study). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, n. 6, p. 1337-1349, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.01026.x>> doi: 10.1111/j.1939-1676.2012.01026.x

VAN MEEL, J. C.; MAUZ, A. B.; WIENEN, W.; DIEDEREN, W. Pimobendan increases survival of cardiomyopathic hamsters. **Journal of cardiovascular pharmacology**, v. 13, n. 3, p. 508-509, 1989. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2471899>>

VERDOUW, P. D.; HARTOG, J. M.; DUNCKER, D. J.; ROTH, W.; SAXENA, P. R. Cardiovascular profile of pimobendan, a benzimidazole-pyridazinone derivative with vasodilating and inotropic properties. **European journal of pharmacology**, v. 126,

n. 1-2, p. 21-30, 1986. Disponível em: < [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(86\)90733-8](https://doi.org/10.1016/0014-2999(86)90733-8) > doi: 10.1016/0014-2999(86)90733-8

WESS, G.; DOMENECH, O.; DUKES-MCEWAN, J.; HAGGSTRON, J.; GORDON, S. European Society of Veterinary Cardiology screening guidelines for dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. **Journal of veterinary cardiology**, v. 19, n. 5, p. 405-415, 2017. Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2017.08.006> > doi: 10.1016/j.jvc.2017.08.006

YATA, M.; MCLACHLAN, A. J.; FOSTER, D. J.; PAGE, S. W.; BEIJERINK, N. J. Pharmacokinetics and cardiovascular effects following a single oral administration of a nonaqueous pimobendan solution in healthy dogs. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 39, n. 1, p. 45-53, 2016. Disponível em: < <https://doi.org/10.1111/jvp.12243> > doi: 10.1111/jvp.12243