

# PIMOBENDAN EM GATOS

(*Pimobendan in cats*)

Patrícia Lustosa MARTINS<sup>1\*</sup>; Ticiany Steffany Macário VIANA<sup>2</sup>; Francisco Antônio Félix Xavier JÚNIOR<sup>1</sup>; Gláyciane Bezerra de MORAIS<sup>2</sup>; Janaina Serra Azul Monteiro EVANGELISTA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Faculdade de Veterinária da Universidade Estadual do Ceará (UECE), Av. Dr. Silas Munguba, 1700, Campus do Itaperi, Fortaleza/CE. CEP: 60.740-000;

<sup>2</sup>Faculdade de Medicina Veterinária (UECE). E-mail: [patricia.lustosa@aluno.uece.br](mailto:patricia.lustosa@aluno.uece.br)

## RESUMO

As miocardiopatias são as cardiopatias mais comumente diagnosticadas em felinos domésticos. A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) soma a maioria dos casos de cardiomiopatias em pacientes atendidos na rotina da medicina interna de felinos. Gatos com doenças cardíacas podem não apresentar manifestações clínicas evidentes podendo apresentar sinais sutis de insuficiência cardíaca (IC) ao longo do tempo de modo que em um dado momento descompensam e evidenciam sinais clínicos. O pimobendan é um fármaco denominado inodilatador devido a sua capacidade de promover inotropismo positivo e vasodilatação. Apesar de escassos, os estudos existentes com a utilização de pimobendan demonstram boa tolerância em gatos saudáveis e com cardiopatias diversas. Atualmente, o uso do pimobendan em gatos é extra bula e a dose baseia-se em estudos realizados com cães. No entanto, sabe-se que as concentrações plasmáticas diferem entre as espécies o que pode requerer possíveis ajustes. A terapia da IC em gatos é bastante discutida e evidências recentes demonstram que o pimobendan pode ser um aliado no tratamento de diversas doenças cardíacas que levam à disfunção sistólica sendo capaz de prover melhora dos sinais clínicos e até aumento da expectativa de vida desses pacientes. Contudo, pesquisas são necessárias para melhor entendimento dos efeitos hemodinâmicos do medicamento em gatos com disfunção diastólica.

**Palavras-chaves:** Felino, inodilatador, cardiomiopatia.

## ABSTRACT

Myocardopathies are the most diagnosed heart disease in domestic cats. Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) adds up to most cases of cardiomyopathies in patients seen in the routine of feline internal medicine. Cats with heart disease may not have evident clinical manifestations and may show subtle signs of heart failure (HF) over time so that at a given moment they decompensate and show clinical symptoms. Pimobendan is an inodilator drug due to its ability to promote positive inotropism and vasodilation. Although scarce, the existing studies with the use of pimobendan demonstrate good tolerance in healthy cats with various heart diseases. Currently, the use of pimobendan in cats is off-label and the dose is based on studies conducted in dogs. However, it is known that plasma concentrations differ between species, which may require possible adjustments. The therapy of HF in cats is widely discussed and recent evidence shows that pimobendan can be an ally in the treatment of various heart diseases that lead to systolic dysfunction, being able to provide improvement in clinical signs and even increase the life expectancy of these patients. However, research is necessary to better understand the hemodynamic effects of the drug in cats with diastolic dysfunction.

**Key words:** Feline, inodilator, cardiomyopathy

## INTRODUÇÃO

Em felinos domésticos as miocardiopatias são as principais apresentações de doença cardíaca. Foram descritos diversos tipos de miocardiopatias em gatos: hipertrófica, dilatada, restritiva, não classificada e cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (FOX, 2003; RICHARDSON *et al.*, 1996). Destas, a cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é a mais comumente diagnosticada (ATKINS *et al.*, 1992; FOX *et al.*, 2018; OLDACH *et al.*, 2019).

Os gatos com CMH podem apresentar diversos sinais clínicos e achados ao exame físico. Um desses achados é o sopro, entretanto, gatos com sopro não necessariamente possuem CMH ou mesmo doença cardíaca. Sopros em gatos com CMH costumam estar associados à movimentação anterior sistólica da valva mitral (SAM), que produz obstrução dinâmica ao fluxo de saída ventricular esquerda (OVSVE) e regurgitação mitral (FOX *et al.*, 1995; KITTLESON *et al.*, 1999).

Geralmente, o exame físico de gatos com doença cardíaca é pouco revelador e muitos não apresentam sinais clínicos ou achados ao exame físico. Esses animais podem, ao longo do tempo, exibir sinais sutis de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) até alcançarem um ponto crítico, em cujo momento descompensam rapidamente. Sinais clínicos sutis podem ser taquipneia branda, comportamentos de autolimpeza ou atividade alterados e diminuição do apetite. A ICC em felinos domésticos com CMH manifesta-se como edema pulmonar, derrame pleural ou ambos. Raramente pode ser detectado derrame pericárdico, mas, em geral, ele é brando e sem consequências hemodinâmicas clínicas (RUSH *et al.*, 2002).

O tratamento de ICC em gatos ainda é muito debatido e atualmente baseia-se no uso combinado, ou não, de diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA), bloqueadores de canais de cálcio, betabloqueadores, inotrópicos positivos e antiagregadores plaquetários (WHITE, 2015). Evidências recentes apontadas por diversos pesquisadores sugerem que o pimobendan não parece agravar de modo intenso os resultados clínicos em gatos com ICC e pareceu aumentar a sobrevida dos pacientes (HAMBROOK e BENNETT, 2014; REINA-DORESTE *et al.*, 2014; YATA *et al.*, 2016).

Na última década o uso extra bula de pimobendan em gatos com ICC recebeu atenção crescente. Apesar disso, a literatura publicada sobre os efeitos cardiovasculares do tratamento nessa espécie permanece escassa diferentemente de outras espécies como, o cão (HAMBROOK e BENNETT, 2014). O pimobendan possui efeitos inotrópicos positivos, lusitropicos e vasodilatadores por meio da inibição da fosfodiesterase do tipo III e sensibilização ao cálcio melhorando significativamente o tempo de sobrevida em cães com ICC secundária à cardiomiopatia dilatada (CMD) e doença mixomatosa de valva mitral (DMVM) (BOSWOOD, 2010; FUENTES *et al.*, 2002).

A terapêutica da insuficiência cardíaca em gatos é complexa o que a torna muitas vezes um desafio para o médico veterinário. Portanto, é relevante buscar novos fármacos que possam ser aliados ao tratamento, aumentando a qualidade e o tempo de sobrevida dos pacientes. Assim, essa revisão de literatura tem como interesse incitar a busca por conhecimento técnico e até mesmo auxiliar o médico veterinário no entendimento sobre o tema de tamanha relevância na rotina clínica do paciente felino.

## DESENVOLVIMENTO

### Histórico

Na década de 70 a 80 houve uma grande busca por novos agentes inotrópicos positivos, sendo a dobutamina descrita no homem em 1973 e o primeiro inibidor de fosfodiesterase do tipo III (PDE3), amrinona, em 1978. Estes medicamentos compartilham

uma característica em comum, apesar de por mecanismos diferentes, o aumento da contração através da mobilização do cálcio (MACGREGOR *et al.*, 2011).

Em 1980, foi sugerido que fármacos que poderiam sensibilizar o aparato contrátil para o cálcio seriam melhores inotrópicos. A expectativa era que esses novos fármacos não deveriam aumentar o consumo de oxigênio celular, não induziriam arritmias e não teriam efeitos negativos como apoptose ou indução ao remodelamento cardíaco. Dois compostos foram propostos como sensibilizadores do cálcio: o pimobendan, em 1984, e levosimendan, em 1994. A partir de então, esses dois medicamentos entraram na prática clínica para uso humano, o pimobendan a partir dos anos 90, embora apenas no Japão, e o levosimendan a partir do início de 2000, em 60 países, principalmente na Europa e América Latina. No entanto, ainda não está autorizado nos EUA ou Japão (FUENTES, 2004; GORDON *et al.*, 2006; POLLESELLO *et al.*, 2016).

O pimobendan é um composto orgânico derivado de benzimidazol-piridazinona, classificado como fármaco inodilatador por apresentar características inotrópicas e vasodilatadoras (FUENTES, 2004; POLLESELLO *et al.*, 2016; YATA *et al.*, 2016). Inicialmente foi desenvolvido e estudado para uso exclusivo no tratamento da insuficiência cardíaca (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).

Vários estudos clínicos foram realizados com o objetivo de avaliar fármacos inotrópicos positivos, principalmente inibidores da PDE3, no tratamento da IC em humanos. Contudo, esses estudos reportaram aumento no índice de mortalidade em pacientes que recebiam esses compostos (FUENTES, 2004; LUBSEN *et al.*, 1996; POLLESELLO *et al.*, 2016). Diante desse contexto, o uso desses agentes inotrópicos positivos que apresentavam aumento no índice de mortalidade em pacientes humanos, mesmo que sem significância estatística, foi suficiente para retirar o pimobendan de ensaios clínicos futuros.

A terapêutica da IC na medicina veterinária vem paralelamente acompanhando a utilizada na medicina humana. Portanto, as primeiras investigações com o uso do pimobendan em cães foram realizadas pouco tempo depois. Um estudo avaliou o comportamento da função ventricular esquerda (VE) no miocárdio normal e isquêmico de cães, após oclusão coronariana seguida por reperfusão, resultando em melhora da função ventricular sistólica após o uso do pimobendan (POULEUR *et al.*, 1988).

Atualmente, o pimobendan é aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), Agência Federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (EUA), para administração em cães com ICC secundária a diversas causas, principalmente a doença mixomatosa de valva mitral (DMVM) (BOYLE e LEECH, 2012; GORDON e CÔTÉ, 2015; PRIETO-RAMOS *et al.*, 2016; OLDACH *et al.*, 2019).

Em 1985, foi avaliado o efeito do pimobendan e sulmazol na contratilidade e frequência cardíaca e pressão arterial in vivo em cobaias, gatos e cães anestesiados. O pimobendan evidenciou ser um agente inotrópico mais ativo em porquinhos da índia e gatos anestesiados, além de possuir maior efeito hipotensor quando comparado ao sulmazol (VON

MEEL, 1985). Esse foi o primeiro trabalho descrito com uso do pimobendan em gatos com a finalidade de avaliar efeitos hemodinâmicos.

Somente em 2011, foi publicado um estudo clínico com a utilização do pimobendan em conjunto com outros fármacos para terapia de IC em gatos por diferentes causas. Nesse trabalho, o pimobendan pareceu ser bem tolerado quando usado com uma variedade de medicamentos simultaneamente (MACGREGOR *et al.*, 2011). A partir de então, outros trabalhos com o uso do pimobendan em gatos foram publicados a fim de esclarecer a farmacocinética e os benefícios clínicos (melhoria dos sinais clínicos, aumento da qualidade e do tempo de sobrevivência em pacientes com IC).

### **Propriedades farmacológicas**

O pimobendan é uma mistura racêmica de enantiômeros quirais que possuem propriedades farmacocinéticas e efeitos farmacodinâmico distintos. O enantiômero (-) tem um maior efeito de sensibilização ao cálcio e conseqüentemente um efeito inotrópico positivo maior que o enantiômero (+) (BELL *et al.*, 2015).

O pimobendan é metabolizado no fígado onde sofre processo de desmetilação hepática transformando-se no metabolito farmacologicamente ativo denominado O-desmetilpimobendan ou UD-CG 212 (FITTON e BROGDEN, 1994; BOYLE e LEECH, 2012; YATA *et al.*, 2016). Em humanos, após administração de dose oral do pimobendan, houve 74% de excreção nas fezes e 17% na urina durante um período não especificado, predominantemente como glicuronídeos de pimobendan e UD-CG 212. (HAGEMEIJER, 1993) A meia-vida plasmática média de eliminação do pimobendan variou de 0,7 a 1,9 horas enquanto a do UD-CG 212 foi de 3,1 a 3,8 horas em voluntários saudáveis e pacientes com IC (FITTON e BROGDEN, 1994; YATA *et al.*, 2016).

A ligação do pimobendan às proteínas do plasma humano é de 97 a 99%. Em pacientes humanos com IC de moderada a grave, mantidos com terapia convencional (digitálicos, diuréticos e vasodilatadores), a administração oral de pimobendan na dose de 2,5mg a 10mg produziu aumento sustentado no débito cardíaco e volume sistólico por aproximadamente 9 horas, e reduções na pré-carga e pós-carga do ventrículo esquerdo. A terapia a longo prazo (6 meses) na dose de 5mg por pessoa, duas vezes ao dia, não afetou significativamente os níveis plasmáticos de noradrenalina ou atividade da renina em pacientes com ICC moderada (FITTON e BROGDEN, 1994).

A depuração corporal total do pimobendan é de aproximadamente 90mL/min/kg, e as meia-vidas de eliminação do pimobendan e UD-CG 212 são de aproximadamente 30 minutos e duas horas, respectivamente. Apesar da meia-vida curta, os efeitos farmacodinâmicos, em humanos, são maiores que 8 horas (BOYLE e LEECH, 2012).

A biodisponibilidade absoluta (porcentagem da dose administrada absorvida) de pimobendan oral em gatos permanece desconhecida (OLDACH *et al.*, 2019). Em cães, a biodisponibilidade absoluta do pimobendan ministrado por via oral é de aproximadamente 70%, mas é reduzida na presença de alimentos (FUENTES, 2004; BELL *et al.*, 2015). Nessa espécie a ligação do pimobendan e UD-CG 212 às proteínas plasmáticas é maior que 90% (FUENTES, 2004; BOYLE e LEECH, 2012).

O UD-CG 212 é conjugado com sulfato ou ácido glucurônico sendo excretado principalmente nas fezes. A concentração plasmática máxima média para pimobendan e UD-CG 212 em cães é de 1 a 4 horas após a administração da dose (FUENTES, 2004; BOYLE e LEECH, 2012). Foi demonstrado que o pimobendan em gatos possui uma meia-vida de eliminação quase três vezes maior ( $1,3 \pm 0,2$ h vs. 0,5h), e uma concentração plasmática máxima média dez vezes mais alta ( $34,5 \pm 6,59$  vs.  $3,09 \pm 0,76$  ng/mL) que a relatada em cães que receberam uma dose semelhante baseada no peso (HANZLICEK *et al.*, 2012).

Foram registrados valores de concentração plasmática máxima aumentada, sendo atribuído a possível maior biodisponibilidade ou menor depuração do fármaco haja vista que gatos possuem menor habilidade de metabolização via citocromo P450. Todavia, no mesmo estudo, a meia-vida de eliminação do pimobendan e seu metabolito ativo foram semelhantes aos de cães divergindo do dado anteriormente referido. Também foi demonstrado que a relação UD-CG212 : pimobendan, é maior em cães do que em felinos domésticos, indicando possivelmente uma menor conversão de pimobendan nesta espécie, o que pode sugerir um maior efeito inotrópico nessa espécie (YATA *et al.*, 2016).

Em cães, como em outras espécies, o UD-CG 212 é um potente inibidor da PDE III, mas tem efeitos mínimos na sensibilização ao cálcio. Cães com insuficiência cardíaca induzida por marcapasso exibem resposta cardíaca à inibição da PDE III reduzida, mas não à sensibilização ao cálcio. Presume-se então que seus efeitos fisiológicos podem ser revogados no coração com insuficiência, porém a quantificação deste metabolito pode ser de importância clínica no gato (YATA *et al.*, 2016).

Os parâmetros farmacocinéticos do pimobendan em dose única de 0,25mg/kg por via oral em cães saudáveis na sua formulação líquida foram similares à formulação em cápsula, com exceção do aumento da taxa de absorção na versão líquida do produto. Essa melhor taxa de absorção infere em redução do atraso para o efeito do tratamento. Além disso, as formulações líquidas são mais fáceis de administração, apresentam maior precisão na dosagem por peso corporal, melhor passagem pelo esôfago e custo de fabricação reduzido podendo ser vantajoso frente a formulações em comprimido (BELL *et al.* 2015),

A farmacocinética intravenosa do pimobendan já foi descrita em cães, mas não em gatos. Uma dose intravenosa única de 0,125 mg/kg resultou em uma concentração sanguínea média máxima maior que a obtida com as formulações orais. Acredita-se que para o tratamento emergencial de cães com insuficiência cardíaca o pimobendan intravenoso seja mais útil que formulações orais, devido ação mais rápida e evita-se a necessidade de medicar por via oral cães que estão dispneicos (BELL *et al.*, 2015).

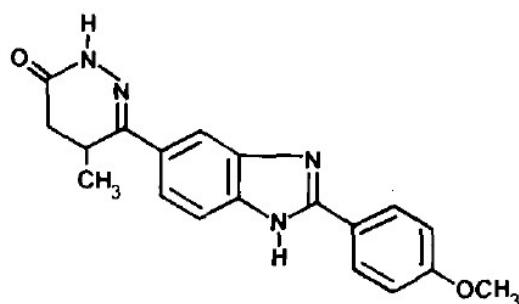
Em gatos saudáveis, o pimobendan foi rapidamente absorvido apresentando tempo de latência de 18 minutos. Acredita-se que isso ocorre devido ao trânsito gástrico, pois o fármaco é absorvido no intestino delgado. Não há evidências de acúmulo do fármaco após a administração de doses múltiplas e isso é corroborado por uma concentração plasmática máxima semelhante após a primeira e a última dose (HANZLICEK *et al.*, 2012).

Devido a sua ação vasodilatadora, a combinação de pimobendan, iECA e diuréticos pode resultar em hipotensão importante. Portanto, deve-se tomar cuidado ao administrar pimobendan por via intravenosa a pacientes graves, particularmente quando outros vasodilatadores são usados (FUENTES, 2004). Outras interações, como a coadministração

com digoxina em pacientes com ICC crônica, não afetaram significativamente as concentrações séricas de digoxina e não mostraram aumentar o potencial pró-arrítmico do fármaco. Do mesmo modo, a combinação de pimobendan e amiodarona também parece ser bem tolerada (FITTON e BROGDEN, 1994).

### Mecanismo de Ação

O pimobendan (Fig. 01) é um fármaco derivado de benzimidazol-piridazinona com propriedade de inotropismo e vasodilatação periférica (inodilatador) (FITTON e BROGDEN, 1994; FUENTES *et al.*, 2004; KENT, 2011; BELL *et al.*, 2015). Seu mecanismo de ação consiste na sensibilização do cálcio e inibição da fosfodiesterase III (PDE3). Como seu mecanismo de ação não depende de catecolaminas endógenas, estimulação de receptores adrenérgicos cardíacos ou inibição da  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase, é classificado como um medicamento inotrópico, não simpatomimético e não glicosídeo (BOYLE e LEECH, 2012; BELL *et al.*, 2015; HORI *et al.*, 2019).



**Figura 01:** Estrutura química do pimobendan. (Fonte: Verdouw *et al.*, 1986)

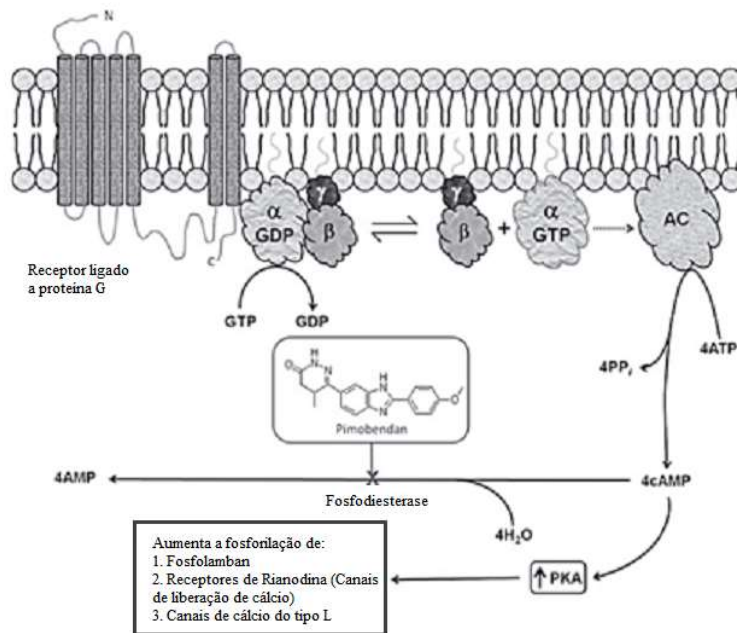
Os derivados do benzimidazol exercem seus efeitos inotrópicos através da (i) inibição seletiva da PDE3, enzima responsável pela quebra do monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) do miocárdio, e (ii) sensibilização dos miofilamentos cardíacos ao cálcio intracelular. Por esse motivo, são denominados medicamentos sensibilizantes ao cálcio ou sensibilizadores do cálcio. Os sensibilizadores do cálcio diferem dos inibidores convencionais da PDE3 e da maioria dos agentes inotrópicos, pois aumentam a contratilidade miocárdica sem aumentar a liberação citosólica de cálcio. Por esse motivo, espera-se que a demanda energética no coração com insuficiência seja menor e não haja risco pró-arrítmico (FITTON e BROGDEN, 1994; HOLUBARSCH, 1997; BOYLE e LEECH, 2012; OLDACH *et al.*, 2019).

Muitas células são ativadas através de receptores ligados à proteína G de membrana. A ativação da proteína G leva à sinalização e regulação da produção de AMPc, um segundo mensageiro importante. O AMPc ativa a proteína quinase A (PKA) que por sua vez catalisa a transferência de grupos terminais de fosfato do ATP para substratos específicos. As fosfodiesterases são enzimas que hidrolisam ligações fosfodiéster do AMPc promovendo assim um equilíbrio da quantidade de AMPc (BOYLE e LEECH, 2012).

A inibição da PDE3 leva a um aumento do AMPc gerando a fosforilação de vários substratos (Fig. 02): canais de cálcio voltagem dependente do tipo L, o fosfolamban (a subunidade reguladora da bomba de cálcio no retículo sarcoplasmático, SERCA) e a

fosforilação dos canais de cálcio gerando liberação de  $\text{Ca}^{2+}$  do retículo sarcoplasmático através de receptores de rianodina. A fosforilação do fosfolamban aumenta o sequestro de cálcio pelo retículo sarcoplasmático durante a diástole (BOYLE e LEECH, 2012).

O AMPc modula os canais de cálcio do tipo L sarcolêmico através da ativação da PKA de modo que mais canais se abrem durante cada potencial de ação. Conseqüentemente, uma maior quantidade de cálcio entra na célula durante cada ciclo cardíaco e é também liberado pelo retículo sarcoplasmático para ativar as proteínas contráteis (HONERJÄGER *et al.*, 1991).



**Figura 2:** Transdução de sinal celular via proteína G (subunidade  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ ), monofosfato cíclico de adenosina (AMPc), proteína quinase A (PKA) e fosfodiesterase (PDE). (Fonte: BOYLE e LEECH, 2012)

**Obs.:** GDP = guanosina difosfato; GTP = guanosina trifosfato; AC = Adenilciclase; PP<sub>i</sub> = pirofosfato; H<sub>2</sub>O = molécula de água.

A ligação de uma molécula de sinalização a receptores ligados à proteína G leva a ativação de proteínas de ligação à subunidade catalítica, adenil ciclase (AC), que permite que o ATP seja hidrolisado no AMPc. A PKA é ativada pelo AMPc. A PKA ativada fosforila as proteínas alvo. A PDE converte AMPc em AMP, reduzindo assim a quantidade de AMPc que pode ativar a PKA. O pimobendan, um inibidor da PDE, evita a quebra do AMPc, aumentando atividade da PKA (BOYLE e LEECH, 2012).

Os efeitos de sensibilização do cálcio ocorrem através do aumento da afinidade da troponina C cardíaca ao cálcio usando a concentração disponível no retículo sarcoplasmático (FUJINO *et al.*, 1988; KENT, 2011; BOYLE e LEECH, 2012; HORI *et al.*, 2019; OLDACH *et al.*, 2019). A ligação do cálcio à troponina C leva à ativação da interação das proteínas miofibrilares gerando força e contração miocárdica (FITTON e BROGDEN, 1994; BOYLE e LEECH, 2012).

O efeito de sensibilizador do cálcio é comprovado em experimentos com fibras miocárdicas desprovidas de membrana celular onde nestas células o pimobendan demonstrou ação inotrópica, portanto, não parece estar relacionada somente à inibição da fosfodiesterase. No entanto, o UD-CG 212 não conseguiu aumentar a tensão desenvolvida por fibras miocárdicas sem membrana celular do coração de cães (WESTFALL *et al.*, 1993), indicando que, em condições fisiológicas, a ação sensibilizante do cálcio é limitada ao composto original (FITTON e BROGDEN, 1994).

A sensibilização ao cálcio tem benefícios farmacológicos sobre outros agentes inotrópicos que aumentam as concentrações citosólicas de cálcio. O aumento do cálcio citosólico está associado a riscos de sobrecarga de cálcio que pode gerar aumento do consumo de oxigênio miocárdico e arritmias (BOYLE e LEECH, 2012).

Além do inotropismo positivo, o pimobendan resulta em dilatação de artérias e veias. Esses efeitos são mediados pela inibição da PDE3 nas células musculares lisas de vasos, que aumentam AMPc e GMPc, facilitando a captação de cálcio pelos locais de armazenamento intracelular, diminuindo assim a quantidade de cálcio disponível para contração. O resultado final é a vasodilatação do leito vascular pulmonar (PAGEL *et al.*, 1996). Embora em algumas espécies se tenha demonstrado que os efeitos venodilatadores são mais pronunciados que a dilatação arterial, o pimobendan é geralmente considerado como tendo efeitos vasodilatadores equilibrados (FITTON e BROGDEN, 1994; FUENTES *et al.*, 2004; BOYLE e LEECH, 2012).

O pimobendan causou redução na resistência vascular transmural e aumento na proporção de fluxo sanguíneo subendocárdico para subepicárdico em cães anestesiados (PAGEL *et al.*, 1996). Esse achado apoia a observação de um estudo em suínos anestesiados e sugere que o pimobendan causa vasodilatação coronariana e redistribuição mais profunda da perfusão intramiocárdica do que o levosimendan (VERDOUW *et al.*, 1986).

Pimobendan e UD-CG 212 produziram, *in vitro*, uma inibição potente e seletiva da fosfodiesterase do miocárdio ventricular de cobaia e humano. A atividade da PDE3 no miocárdio humano com e sem insuficiência foi igualmente suscetível à inibição pelo pimobendan. Apesar de graus semelhantes de inibição da PDE3 com pimobendan, tanto a resposta inotrópica quanto o aumento do AMPc intracelular foram menos pronunciados no miocárdio ventricular insuficiente (BOHM *et al.*, 1991; VON DER LEYEN *et al.*, 1991; SCHMITZ *et al.*, 1992). Nesse caso, uma atenuação da atividade da adenilato ciclase e consequentemente a formação reduzida de AMPc basal, em vez da sensibilidade reduzida da PDE, parece explicar a ação contundente do pimobendan no coração com insuficiência (FITTON e BROGDEN, 1994).

### **Dados clínicos**

Os efeitos positivos no prolongamento do tempo de sobrevivência, na melhoria da qualidade de vida e retardo no desenvolvimento de ICC em cães, são evidentes (FUENTES *et al.*, 2002; SUMMERFIELD *et al.*, 2012; HAGGSTROM *et al.*, 2013).

A CMH é a doença cardíaca mais comum em gatos e afeta cerca de 14,7% da população de felinos domésticos sendo caracterizada por hipertrofia concêntrica, fibrose e enrijecimento do miocárdio do ventrículo esquerdo com função sistólica preservada ou



hiperdinâmica. A descompensação cardíaca nesses pacientes é ocasionada em sua maioria por disfunção diastólica, porém em estágios mais avançados de doença também por disfunção sistólica (PAYNE *et al.*, 2015).

Como fator agravante, 47,5 a 67% dos gatos com CMH que dão entrada em hospitais de referência apresentam obstruções da via de saída do ventrículo esquerdo (OVSVE) (PAYNE *et al.*, 2015). Essas obstruções podem ser secundárias ao SAM, hipertrofia septal assimétrica ou obstrução dinâmica da luz ventricular, lesão causada por hipertrofia das paredes do meio do ventrículo ou músculo papilar. Gatos e humanos com CMH e OVSVE concomitantemente são portadores de cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (REINA-DORESTE *et al.*, 2014).

Existe a preocupação de que um inotrópico positivo, como o pimobendan, que gera redução de pós-carga possa exacerbar ou induzir essas obstruções em gatos com CMH, o que poderia causar hipotensão, síncope e intolerância ao exercício. Dessa maneira, o pimobendan é descrito por alguns como contraindicado para uso em animais com CMH (OLDACH *et al.*, 2019).

Em medicina humana, pacientes com insuficiência cardíaca (IC) avançada apresentam progressão rápida de doença com sinais clínicos graves, intolerância ao exercício, má qualidade de vida e hospitalização frequente (GORDON *et al.*, 2017). De modo similar, gatos com CMH irão em algum momento apresentar sinais de ICC tornando a terapia adequada imprescindível para o controle da doença (OLDACH *et al.*, 2019). Portanto há um grande desafio clínico dificultando a melhor escolha terapêutica. Dessa maneira, há uma busca por novos medicamentos que possam aumentar a qualidade e prolongar a expectativa de vida dos pacientes afetados por esta síndrome.

Em um estudo observacional realizado com 27 gatos apresentando IC secundária a diversas cardiopatias, em que se fez uso do pimobendan na dose de  $0,26 \pm 0,08$  mg/kg via oral (VO) duas vezes ao dia (BID – *bis in die*), o tempo médio de sobrevida foi de 167 dias (intervalo de confiança de 95%, 32 a 339 dias) (GORDON *et al.*, 2012). Esses dados são corroborados por outro estudo empregando-se o pimobendan em gatos diagnosticados com IC secundária a CMH, usando-se dose média de 0,49 mg/kg/dia, evidenciando-se aumento do tempo de sobrevida dos pacientes em 523 dias se comparado ao grupo que não recebeu pimobendan como parte da terapia. (REINA-DORESTE *et al.*, 2014).

Foi demonstrado que gatos com CMD não responsiva à taurina usando-se terapia múltipla incluindo pimobendan (dose média de 0,26 mg/kg BID) ou digoxina, o tempo médio de sobrevida foi de 49 dias (intervalo de confiança de 95%, 11 a 164 dias), quase o quádruplo do observado no grupo que recebeu digoxina como inotrópico positivo (tempo médio de sobrevida de 12 dias) (HAMBROOK e BENNETT, 2015). Os trabalhos acima demonstram que o pimobendan pode prover melhoria no tempo de sobrevida dos pacientes felinos com IC secundária a diversas cardiopatias.

Há apenas um relato referente ao uso do pimobendan injetável com interesse terapêutico em gatos. No relato em questão o animal possuía CMH com disfunção sistólica (fração de encurtamento em 27%). O paciente apresentou melhora dos sinais clínicos após terapia de suporte e uso de pimobendan intravenoso (PRIETO-RAMOS *et al.*, 2016). Essa forma de administração possui a vantagem de reduzir o estresse promovido pela manipulação

para administrar medicação oral em pacientes descompensados. Os estudos em farmacocinética e farmacodinâmica em gatos são limitados e, portanto, a dosagem correta não é bem estabelecida nessa espécie fazendo com que essa via seja usada com cautela (HANZLICEK *et al.*, 2012).

Foi relatada a utilização de pimobendan (0,3mg/kg VO BID) associado à furosemida (0,5mg/kg VO BID) e enalapril (0,5mg/kg VO BID) em um felino doméstico mestiço com displasia de valva tricúspide apresentando sinais de ICC direita. O paciente apresentou remissão dos sinais clínicos após início da terapia, porém veio a óbito 50 dias após o diagnóstico inicial. Nesse relato não fica claro o impacto direto da terapia com o pimobendan na sobrevida do paciente, contudo, visto que houve remissão dos sinais clínicos que se manteve durante as quatro reavaliações, pode-se sugerir que houve aumento da qualidade de vida (MANTOVANI *et al.*, 2017),

Um relato anterior de displasia de valva tricúspide em gato com uso de pimobendan também refere uma boa tolerabilidade do medicamento e remissão dos sinais clínicos (WAINBERG, 2013). Não seria censurável inferir que o efeito inotrópico e vasodilatador do fármaco possa ter permitido menor trabalho cardiovascular. Isso se torna provável pois foi demonstrado que gatos com IC secundária à disfunção sistólica ventricular obtinham melhoria do quadro dispneico e anoréxico apesar dos achados ecocardiográficos realizados antes e depois da terapia com pimobendan não serem estatisticamente diferentes (GORDON *et al.*, 2012).

Foi constatado que o uso crônico, 506 dias, de pimobendan em gatos saudáveis não produziu lesão cardíaca patológica ou efeitos adversos significativos quando comparado a gatos que fizeram uso de benazepril pelo mesmo período de tempo. Entretanto, todos os animais do estudo desenvolveram DMVM com regurgitação de intensidade média a moderada. Nenhum dos grupos evidenciou tendência de mudança dos valores ecocardiográficos ou a taxa de filtração glomerular tornando improvável que a causa dessa degeneração valvular seja o uso do pimobendan ou benazepril Miyagawa *et al.* (2016). Houve relato de piora da regurgitação mitral e hipertrofia ventricular em dois cães após uso a longo prazo com pimobendan, todavia, tal efeito não foi referido em outros estudos com gatos ou humanos (TISSIER *et al.*, 2005).

O pimobendan pareceu ser bem tolerado em felinos domésticos saudáveis ou com CMH, com ou sem manifestação obstrutiva, não apresentando nenhuma cardiotoxicidade ou efeitos adversos extra cardíacos (REINA-DORESTE *et al.*, 2014; MIYAGAWA *et al.*, 2016). Os efeitos extra cardíacos observados com o uso do pimobendan incluíam salivação, vômito, diarreia, agitação, anorexia e constipação (MACGREGOR *et al.*, 2011; GORDON *et al.*, 2012, HAMBROOK *et al.*, 2012; HANZLICEK *et al.*, 2012).

O uso de pimobendan na dosagem de 0,25mg/kg ministrado duas vezes por dia não produziu alterações na frequência cardíaca, pressão arterial ou taxa de filtração glomerular sugerindo ausência de efeito hemodinâmicos em gatos saudáveis. Contudo, o estudo utilizou dose baseada em trabalhos empregando cães (MIYAGAWA *et al.*, 2016), portanto, não se sabe se esta seria a dose ótima para gatos visto que a concentração plasmática de eliminação e a concentração plasmática máxima diferem entre as espécies (HANZLICEK *et al.*, 2012).

Foi denotado efeito positivo na função do átrio esquerdo (AE) com o uso do pimobendan em gatos com CMH. Houve aumento da fração de encurtamento do átrio esquerdo (FSAE) em comparação com o grupo placebo Oldach *et al.* (2019). Esse achado pode explicar, em parte, os benefícios na sobrevida que foram documentados em gatos com CMH com ICC recebendo pimobendan (REINA-DORESTE *et al.*, 2014). A redução do FSAE em gatos com CMH e ICC representa risco aumentado de doença tromboembólica e morte (PAYNE *et al.*, 2015). Acredita-se que o enriquecimento da função AE melhoraria o preenchimento do VE e limitaria a dilatação do AE, o que pode ajudar a prevenir complicações tromboembólicas (OLDACH *et al.*, 2019).

Apesar de demonstrar melhora na função do AE, não foi observado redução significativa do tamanho atrial como demonstrado anteriormente em gatos saudáveis. Essa discrepância pode ser atribuída ao tempo de administração do pimobendan, que diferiu entre os estudos, ou à disfunção diastólica presente em gatos com CMH que poderia impedir o grau de redução do AE que é possível em gatos normais devido à complacência normal do VE. Além disso, o aumento da FSAE não foi observado em gatos saudáveis (KENT, 2011; OLDACH *et al.*, 2019).

A velocidade do fluxo atrial em gatos saudáveis e com CMH não se altera com o uso do pimobendan levando a crer que haja aumento a força contrátil, elevação da FSAE, sem afetar a velocidade da contração (KENT, 2011; OLDACH *et al.*, 2019). Entretanto, os gatos analisados não possuíam remodelamento importante, portanto, não se pode excluir um possível efeito na velocidade do fluxo de átrios severamente remodelados, para tal são necessários estudos futuros (OLDACH *et al.*, 2019).

Certos medicamentos são relativamente contraindicados na CMH. Isso inclui digoxina e outros agentes inotrópicos positivos, que aumentam a demanda miocárdica de oxigênio e podem piorar a obstrução dinâmica da saída do VE. Qualquer medicamento que acelere a FC é potencialmente prejudicial, porque a taquicardia diminui o tempo de preenchimento e predispõe à isquemia miocárdica nesses pacientes. Por conseguinte, uma das preocupações inerentes ao do fármaco em gatos se concentra na possível exacerbação da OVSVE (OLDACH *et al.*, 2019).

Pesquisa realizada com gatos que possuíam CMH de ocorrência natural revelou que uma dose oral única de pimobendan não exacerba a obstrução dinâmica do trato de saída do ventrículo esquerdo. No entanto, dois animais avaliados apresentaram alterações que não foram possíveis de distinção do efeito direto do fármaco ou exacerbação do sistema autônomo simpático. No trabalho referido, um gato desenvolveu SAM após o uso da medicação, porém o autor acredita que o manuseio do segundo dia de avaliação possa ter gerado possível interferência do resultado. Adicionalmente, outro gato apresentou aumento leve da velocidade do fluxo da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) após uso do pimobendan no primeiro dia de avaliação. Não obstante, a frequência cardíaca desse animal foi maior no pico de velocidade após o pimobendan que o placebo podendo ser um efeito dependente da frequência cardíaca na OVSVE (OLDACH *et al.*, 2019).

Esses achados anteriormente citados (OLDACH *et al.* (2019) são devidos à natureza dinâmica do SAM e OVSVE em gatos (REINA-DORESTE *et al.*, 2014; FOX *et al.*, 2018). Por fim, um terceiro gato apresentou evento pré-síncope durante avaliação. Esse gato possuía

SAM e OVSVE leve e nele houve um ligeiro aumento da velocidade do fluxo VSVE após o uso do pimobendan comparado ao placebo (4,55m/s versus 4,05m/s, respectivamente). Todavia o animal não era colaborativo. Desta forma, não foi possível novamente determinar o efeito direto do fármaco devido à possível interferência do tônus simpático (OLDACH *et al.*, 2019). Infelizmente, a exacerbação do sistema nervoso autônomo simpático é um dos desafios de se trabalhar com a espécie em questão. Dessa forma, dada a variação anatômica na manifestação da CMH, é prudente realizar consideração individual antes do uso.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os efeitos inotrópicos através da mobilização de cálcio são alcançados aumentando a carga desse cátion nos cardiomiócitos o que pode predispor a um maior risco de arritmia, apoptose e remodelação; efeitos maléficos para corações insuficientes. Estes efeitos motivaram busca por novos fármacos que pudessem ser um caminho alternativo para um efeito inotrópico positivo mais seguro surgindo assim os sensibilizadores do cálcio, como o pimobendan.

O uso do pimobendan em cães com falha cardíaca é bem descrito e seus benefícios são notórios. Em gatos, embora exista atualmente um número limitado de estudos avaliando seu uso na prática clínica, as pesquisas atuais mostram-se promissoras. Assim, o pimobendan parece ser bem tolerado e tem potencial para aumentar o tempo de sobrevivência e a qualidade de vida em felinos domésticos que sofrem de insuficiência cardíaca por disfunção sistólica. Contudo, é necessária uma investigação mais aprofundada para validar essa conclusão, bem como a validação dos benefícios terapêuticos do uso em pacientes que possuam disfunção diastólica. Ademais, como os gatos com CMH foram recentemente identificados como um modelo animal para insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e a elucidação de possíveis melhorias em gatos com CMH pode ter implicações para doenças cardíacas semelhantes em humanos.

Em suma, observa-se que o pimobendan concede um progresso significativo no quadro clínico e na sobrevida dos gatos com insuficiência cardíaca secundária a diversas cardiopatias, principalmente na CMH, podendo ser um elemento importante da terapêutica desses pacientes.

### REFERÊNCIA

- ATKINS, C.E.; GALLO A.M.; KURZMAN I.D.; COWEN P. Risk factors, clinical signs, and survival in cats with a clinical diagnosis of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy: 74 cases (1985–1989). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. v.201, n.4, p.613–618, 1992.
- 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, 2015.

BOHM, M.; MORANO, I.; PIESKE, B.; RUÈGG.J.C.; WANKERL, M.; ZIMMERMANN, R.; ERDMANN, E. Contribution of cAMP phosphodiesterase inhibition and sensitization of the contractile proteins for calcium to the inotropic effect of pimobendan in the failing human myocardium. *Circulation Research*, v.68, n.3, p.689–701, 1991.

BOSWOOD, A. Current Use of Pimobendan in Canine Patients with Heart Disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v.40, n.4, p.571–580, 2010.

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.

FITTON, A.; BROGDEN, R.N. Pimobendan. A Review of its Pharmacology and Therapeutic Potential in Congestive Heart Failure. *Drugs & Aging*. v.4, n.5, p.417–441, 1994.

FOX, P.R.; LIU, S.K.; MARON, B.J. Echocardiographic assessment of spontaneously occurring feline hypertrophic cardiomyopathy. An animal model of human disease. *Circulation*. v.92, n.9, p.2645–2651, 1995.

FOX, P.R. Hypertrophic cardiopathy. Clinical and pathologic correlates. *Journal of Veterinary Cardiology*. v.5, n.2, p.39-45, 2003.

FOX, P.R.; KEENE, B.W.; LAMB, K.; SCHOBBER, K.A.; CHETBOUL, V.; LUIS FUENTES, V.; WESS G.; PAYNE J.R.; HOGAN D.F.; MOTSINGER-REIF A.; HÄGGSTRÖM J.; TREHIU-SECHI E.; FINE-FERREIRA D.M.; NAKAMURA R.K.; LEE P.M.; SINGH M.K.; WARE W.A.; ABBOTT J.A.; CULSHAW G.; RIESEN S.; BORGARELLI M.; LESSER M.B.; VAN ISRAËL N.; CÔTÉ E.; RUSH J.E.; BULMER B.; SANTILLI R.A.; VOLLMAR A.C.; BOSSBALY M.J., QUICK N., BUSSADORI C.; BRIGHT J.M., ESTRADA A.H.; OHAD D.G.; FERNÁNDEZ-DEL PALACIO M.J.; LUNNEY BRAYLEY J.; SCHWARTZ D.S.; BOVÉ C.M.; GORDON S.G.; JUNG S.W.; BRAMBILLA P.; MOÏSE N.S.; STAUTHAMMER C.D.; STEPIEN R.L.; QUINTAVALLA C.; AMBERGER C.; MANCZUR F.; HUNG Y.W.; LOBETTI R.; DE SWARTE M.; TAMBORINI A.; MOONEY C.T.; OYAMA M.A.; KOMOLOV A.; FUJII Y.; PARIUT R., UECHI M.; TACHIKA OHARA V.Y. International collaborative study to assess cardiovascular risk and evaluate long-term health in cats with preclinical hypertrophic cardiomyopathy and apparently healthy cats: the REVEAL Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. v.32, n.6, p.930–943, 2018.

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.

FUENTES, V.L. Use of pimobendan in the management of heart failure. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. v.34, n.5, p.1145-1155, setembro. 2004.

FUJINO, K.; SPERELAKIS, N.; SOLARO, R.J. Sensitization of dog and guinea pig heart myofilaments to Ca<sup>2+</sup> activation and the inotropic effect of pimobendan: comparison with milrinone. *Circulation Research*, v.63, n.5, p.911-922, 1988.

GORDON, S.G.; MILLER, M.W.; SAUNDERS, A.B. Pimobendan in Heart Failure Therapy – A Silver Bullet? *Journal of the American Animal Hospital Association*, v.42, n.2, p.90-93, 2006.

GORDON, S.G.; CÔTÉ, E. Pharmacotherapy of feline cardiomyopathy: chronic management of heart failure. *Journal of Veterinary Cardiology* v.17, n.1, p.159-172, 2015.

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.

HAGEMEIJER, F. Calcium sensitization with pimobendan: pharmacology, haemodynamic improvement, and sudden death in patients with chronic congestive heart failure. *European Heart Journal*, v.14, n.4, p.551-566, 1993.

HAGGSTROM, J; BOSWOOD, A; O'GRADY, M; JONS, O; SMITH, S; SWIFT, S.; BORGARELLI, M.; GAVAGHAN, B.; KRESKEN, J.G.; PATTESON, M., ÅBLAD, B.; BUSSADORI, C.M.; GLAUS, T.; KOVAČEVIĆ, A.; RAPP, M.; SANTILLI, R.A.; TIDHOLM, A.; ERIKSSON, A.; BELANGER, M.C.; DEINERT, M., LITTLE, C.J.; KVART, C.; FRENCH, A.; RØNN-LANDBO, M.; WESS, G.; EGGERTSDOTTIR, A.; LYNNE O'SULLIVAN, M.; SCHNEIDER, M.; LOMBARD, C.W.; DUKES-MCEWAN, J.; WILLIS, R.; LOUVET, A.; DIFRUSCIA R. Longitudinal analysis of quality of life, clinical, radiographic, echocardiographic, and laboratory variables in dogs with myxomatous mitral valve disease receiving pimobendan or benazepril: the QUEST study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.27, n.6, p.1441-1451, 2013.

HAMBROOK, L.E.; BENNETT, P.F. Effect of pimobendan on the clinical outcome and survival of cats with non-auricular responsive dilated cardiomyopathy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v.14, n.4, p.233-239, 2012.

HANZLICEK, A.S.; GEHRING, R.; KUKANICH, B.; KUKANICH, K.S.; BORGARELLI, M.; SMEE, N.; OLSON, E.E.; MARGIOCCO, M. Pharmacokinetics of oral pimobendan in healthy cats. *Journal of Veterinary Cardiology* v.14, n.4, p.489–496, 2012.

HOLUBARSCH, C. New inotropic concepts: Rationale for and differences between calcium sensitizers and phosphodiesterase inhibitors. *Cardiology*, v.88, n.2, p.12-20, 1997.

HONERJÄGER, P. Pharmacology of bipyridine phosphodiesterase III inhibitors. *American Heart Journal*, v.121, n.6, p.1939-1944, 1991.

HORI, Y; TAIRA, H; NAKAJIMA, Y; ISHIKAWA, Y. YUMOTO, Y; MAEKAWA, Y; OSHIRO, A. Inotropic effects of a single intravenous recommended dose of pimobendan in healthy dogs. *The Journal of Veterinary Medical Science*, v.81, n.1, p.22–25, 2019.

KENT M.A. Effects of Atenolol, Ivabradine and Pimobendan on Left Atrial and Left Atrial Appendage Function: An Echocardiographic Study in Healthy Cats. Ohio, 2011. 37p. Dissertação de mestrado, The Ohio State University, 2011.

KITTLESON, M.D.; MEURS K.M.; MUNRO, M.J.; KITTLESON, J.A. et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy in Maine Coon cats: an animal model of human disease. *Circulation*, v.99, n.24, p.3172–3180, 1999.

LUBSEN, J.; JUST, H.; HJALMARSSON A.C; LA FRAMBOISE, D.; REMME, W.J et al. 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.

MACGREGOR, J.M.; RUSH, J.E.; LASTE, N.J; MALAKOFF, R.L.; CUNNINGHAM, S.M.; ARONOW, N.; HALL, D.J.; WILLIAMS, J.; PRICE L.L. Use of pimobendan in 170 cats (2006-2010). *Journal of Veterinary Cardiology*. v.13, n.4, p.251-260, 2011.

MANTOVANI, M.M; GIMENES, A.M; CASTRO, J.R; GOLDFEDER, G.T; LARSSON, M.H.M.A; SCHWARTZ, D.S. Tricuspid valve dysplasia in a domestic feline: case report. *Semina: Ciências Agrárias, Londrina*, v.38, n.2, p.1087-1092, 2017.

MIYAGAWA, Y.; MACHIDA, N.; TODA, N.; TOMINAGA, Y.; TAKEMURA, N. Comparison of the effects of long-term pimobendan and benazepril administration in normal cats. *Journal of Veterinary Science*, v.78, n.7, p.1099–106, 2016

OLDACH, M.S; UEDA, Y; ONTIVEROS, E.S; FOUSSE, S.L; HARRIS, S.P; STERN, J.A. Cardiac Effects of a Single Dose of Pimobendan in Cats With Hypertrophic Cardiomyopathy; A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study. *Frontiers in Veterinary Science*, v.6, n.15, p.1-8, 2019.

PAGEL, P.S; HETTRICK, D.A; WARLTIER, D.C. Influence of levosimendan, pimobendan, and milrinone on the regional distribution of cardiac output in anaesthetized dogs. *British Journal of Pharmacology*, v.119, n.3, p.609–615, 1996.

PAYNE, J.R; BRODBELT, D.C; FUENTES, V.L. Cardiomyopathy prevalence in 780 apparently healthy cats in rehoming centres (the CatScan study). *Journal of Veterinary Cardiology*, v.17, n.1, p.244–257, 2015.

POLLESELLO, P.; PAPP, Z.; PAPP, J.G. Calcium sensitizers:What have we learned over the last 25 years? *International Journal of Cardiology*, v.203, n.1, p.543–548, 2016.

POULEUR, H.; GURNE, O.; HANET, C.; BALASSIM, 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.

PRIETO-RAMOS, J.; MCNAUGHT, K.; FRENCH A.T. The novel use of intravenous pimobendan and oral torasemide in a cat with congestive heart failure secondary to end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *Veterinary Record Case Reports*. v.3, n.2, p.1-5, 2016.

REINA-DORESTE, Y.; STERN, J.A.; KEENE, B.W.; TOU, S.P.; ATKINS, C.E.; DEFRANCESCO, T.C.; AMES, M.K.; HODGE, T.E.; MEURS, K.M. Case-control study of the effects of pimobendan on survival time in cats with hypertrophic cardiomyopathy and congestive heart failure. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.245, n.5, p.534-539, 2014.

RICHARDSON, P.; MCKENNA, W.; BRISTOW, M.; MAISCH, B.; MAUTNER, B.; O'CONNELL, J.; OLSEN, E.; THIENE, G.; GOODWIN, J.; GYARFAS, I.; MARTIN, I.; NORDET, P. Report of the 1995 World Health Organization/ International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* v.93, n.5, p.841–842, 1996.

RUSH, J.E; FREEMAN L.M; FENOLLOSA N.K; BROWN D.J. Population and survival characteristics of cats with hypertrophic cardiomyopathy: 260 cases (1990–1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.220, n.2, p.202–207, 2002.

SCHMITZ, W; ESECHENHAGEN, T; MENDE, U; MIILER, F.U; NEUMANN, J; SCHOLZ, H. Phosphodiesterase inhibition and positive inotropy in failing human myocardium. *Basic Research in Cardiology*, v.87, n.1, p.65-71, 1992.

SUMMERFIELD, N.J; BOSWOOD, A., O'GRADY, M.R; GORDON, S.G; DUKES-MCEWAN, J.; OYAMA, M.A.; SMITH, S.; PATTESON, M.; FRENCH, A.T.; CULSHAW, G.J.; BRAZ-RUIVO, L.; ESTRADA, A.; O'SULLIVAN, M.L.; LOUREIRO, J.; WILLIS, R.; WATSON, P. 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.

TISSIER, R.; CHETBOUL, V.; MORAILLON, R.; NICOLLE, A.; CARLOS, C.; ENRIQUEZ, B; POUCHELON, J.L. Increased mitral valve regurgitation and myocardial hypertrophy in two dogs with long-term pimobendan therapy. *Cardiovascular Toxicology*, v.5, n.1, p.43-51, 2005.

VERDOUW, P.D; HARTOG, J.M; DUNKER, 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, p.21–30, 1986.

VON DER LEYEN, H.; MENDE, U.; MEYER, W.; NEUMANN, J.; NOSE, M.; SCHMITZ, W.; SCHOLZ, H.; STARBATTY, J.; STEIN, B.; WENZLAFF, H.; DÖRING, V.; KALMÁR, P.; HAVERICH, A. Mechanism underlying the reduced positive inotropic effects of the phosphodiesterase III inhibitors pimobendan, adibendan and saterinone in failing as compared to nonfailing human cardiac muscle preparations. *Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, v.344, n.1, p.90-100, 1991.

VON MEEL, J.C. Cardiovascular effects of the positive inotropic agents pimobendan and sulmazole in vivo. *Arzneimittelforschung*, v.35, n.1, p.284-288, 1985.

WAINBERG, S. Use of pimobendan in feline congenital heart failure. *Canadian Veterinary Journal*. v.54, n.3, p.1164–1166, 2013.

WESTFALL, M.V; WAHLER, G.M; SOLARO, R.J. A highly specific benzimidazol pyridazinone reverses phosphate-induced changes in cardiac myofilament activation. *Biochemistry*, v.32, n.1, p.10464–10470, 1993.



Ciência Animal, v.31, n.3, p.155-171, 2021.

WHITE, A.J.M. End-stage hypertrophic cardiomyopathy in a cat. *Canadian Veterinary Journal*, v.56, n.5, p.509–511, 2015.

YATA M.; MCLACHLAN, A. J.; FOSTER, D.J; HANZLICEK, A.S.; BEIJERINK, N.J. Single-dose pharmacokinetics and cardiovascular effects of oral pimobendan in healthy cats, *Journal of Veterinary Cardiology*, v.18, n.4, p.310-325, 2016.