

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA SOLUÇÃO ORAL DE PIMOBENDAN EM DIFERENTES FORMAS FARMACÊUTICAS: REVISÃO DE LITERATURA

Julia Santos Cordeiro, Caroline Gutierrez, Lourenço Cândido Cotes

Centro Universitário Braz Cubas, Faculdade de Medicina Veterinária, Av. Prof. Carlos Ferreira Lopes, 1233 - Vila Mogilar, 08773-380 Mogi das Cruzes, São Paulo, Brasil,
juliascordeiro@gmail.com, gutierrezcaroline@outlook.com.br, lourenco.cotes@gmail.com

Resumo

O pimobendan, inodilatador comumente usado na cardiologia veterinária, apresenta ação dupla como sensibilizador de cálcio e inibidor da fosfodiesterase 3, sendo metabolizado ao composto ativo Odesmetilpimobendan (UDCG-212). Esta revisão sintetiza a farmacocinética do fármaco em suas formulações (cápsulas/comprimidos, intravenosa, e em solução oral 1,5 mg/mL), com ênfase no período de latência (Tmax e MAT) e nas implicações clínicas da substituição entre apresentações. Os estudos disponíveis demonstram que a solução oral mantém bioequivalência em relação às cápsulas, mas com absorção mais rápida e com menor variabilidade, o que favorece maior precisão da dose, especialmente em cães de pequeno porte e em situações que demandam início de efeito mais rápido. Além disso, a formulação líquida reduz barreiras de administração e riscos de retenção esofágica, apontados em cápsulas. Assim, a substituição da formulação sólida pela solução oral mostra-se farmacologicamente válida e clinicamente vantajosa, devendo ser considerada na prática veterinária quando a dosagem exata e a adesão ao tratamento forem fundamentais.

Palavras-chave: Inodilatador; Bioequivalência, Cardiologia veterinária, Farmacocinética.

Área de conhecimento: Medicina Veterinária

Introdução

O pimobendan é um composto derivado da benzimidazol-piridazinona, reconhecido como um inodilatador, que combina propriedades inotrópicas positivas, aumentando a força de contração do músculo cardíaco e vasodilatadoras (Endoh *et al.*, 1991). Seu mecanismo de ação envolve a sensibilização da troponina C ao cálcio nos miócitos cardíacos e a inibição da fosfodiesterase 3 (PDE3), resultando em aumento da contratilidade miocárdica e vasodilatação arterial e venosa. O fármaco gera melhora no débito cardíaco sem aumentar o consumo miocárdico de oxigênio. Dessa forma, este medicamento é indicado no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) decorrente da doença valvar mitral mixomatosa e da cardiomiopatia dilatada em cães (Bell *et al.*, 2016). No organismo, o pimobendan é metabolizado ao composto ativo O-desmetil pimobendan (ODMP, UDCG212), o qual apresenta níveis de exposição plasmática semelhantes ao fármaco original e contribui de forma significativa para seus efeitos inotrópicos e vasodilatadores (Kuhlmann *et al.*, 2025).

Originalmente lançado na União Europeia em forma de cápsulas orais, o fármaco passou a contar, a partir de 1997, com a apresentação em comprimidos mastigáveis, visando maior aceitabilidade e palatabilidade, especialmente considerando seu uso contínuo e vitalício em cães portadores de doença da válvula mitral mixomatosa (Kuhlmann *et al.*, 2025). Atualmente, encontra-se disponível em cápsulas, comprimidos palatáveis, formulação intravenosa e solução oral, a introdução da solução oral de pimobendan tem motivado comparações com a formulação convencional em comprimidos, com ênfase em aspectos farmacocinéticos (como o período de latência – Tmax e MAT), farmacodinâmicos e de adesão ao tratamento (Saengklub, 2022). Evidências apontam que a solução oral mantém bioequivalência em relação às cápsulas, mas com absorção mais rápida e menor variabilidade farmacocinética, favorecendo precisão da dosagem e melhor adesão terapêutica em cães, sobretudo de pequeno porte (Kuhlmann *et al.*, 2025).

Desta forma, este trabalho buscou compilar informações sobre a farmacocinética do Pimobendan em suas formulações (cápsulas/comprimidos, intravenosa, e em solução oral 1,5 mg/mL),

A Ciência do **NANO** e seu impacto transformador no **MACRO**

com ênfase no período de latência (Tmax e MAT) e nas implicações clínicas da substituição entre as apresentações medicamentosas a fim de verificar a melhor forma de administração.

Metodologia

Foi desenvolvida uma revisão narrativa, por meio de um levantamento bibliográfico, de artigos científicos e publicações especializadas na farmacocinética do Pimobendan em suas diferentes formulações. A revisão foi realizada de forma integrativa, com abordagem qualitativa através das plataformas Google acadêmico, Scielo, PubMed onde foram aplicadas as seguintes palavras-chave: “Pimobendan”, “farmacologia”, “farmacocinética”, “cardiologia veterinária”, “dosagem terapêutica” e “bioequivalência”. Foram priorizados estudos que: abordassem diretamente aspectos farmacocinéticos do pimobendan, como biodisponibilidade, tempo para concentração plasmática máxima (Tmax), mean absorption time (MAT) e parâmetros relacionados à absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Ademais, que comparassem diferentes formulações do fármaco (cápsulas, comprimidos mastigáveis, solução oral e administração intravenosa), especialmente em relação à bioequivalência e implicações clínicas; apresentassem revisões sistemáticas ou narrativas de relevância, que consolidassem evidências disponíveis sobre eficácia, adesão ao tratamento e segurança em diferentes contextos clínicos. Por fim, publicações recentes (últimos 15 anos) foram priorizadas, embora estudos clássicos e pioneiros, como aqueles que descrevem o mecanismo de ação e os primeiros ensaios clínicos com pimobendan, também tenham sido incluídos por sua relevância histórica e científica.

Resultados

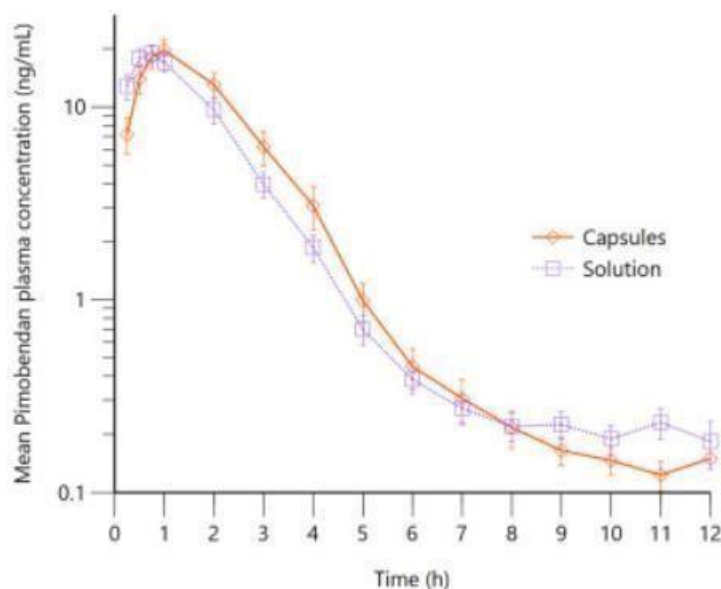
Os estudos analisados evidenciam que o pimobendan apresenta biodisponibilidade oral absoluta de cerca de 60–70% em cães (Figura 1), com absorção adequada em diferentes formulações, mas com diferenças relevantes no tempo de latência e na variabilidade farmacocinética (Bell *et al.*, 2016). A comparação entre comprimidos/cápsulas e solução oral mostra que ambas as formulações são bioequivalentes em termos de área sob a curva (AUC), garantindo exposição sistêmica semelhante. Contudo, a solução oral apresenta absorção significativamente mais rápida, refletida em um tempo médio de absorção (MAT) menor: aproximadamente 89 ± 45 minutos, em contraste com 131 ± 59 minutos para a formulação em cápsulas (Bell *et al.*, 2015). Esse perfil permite antecipar o início do efeito clínico, fator relevante em cães com sinais congestivos ativos ou em ajustes terapêuticos iniciais.

Em estudo recente de Kuhlmann *et al.* (2025), utilizando um desenho cruzado de réplica completa em quatro períodos com cães Beagle (Figura 2), foi demonstrado que a solução oral (1,5 mg/mL) apresentou excelente aceitação, com ausência de vômitos e salivação durante a administração, enquanto a formulação em cápsulas mostrou maior incidência de eventos gastrointestinais adversos. Além disso, a solução oral apresentou menor variabilidade interindividual em parâmetros farmacocinéticos, favorecendo maior previsibilidade na resposta clínica. Outro ponto observado é que a administração intravenosa (0,125 mg/kg) resulta em concentrações plasmáticas máximas mais elevadas que a via oral, com início de ação em minutos. Esse achado indica vantagem clínica em situações emergenciais de descompensação hemodinâmica, embora o risco de picos plasmáticos abruptos exija monitorização cuidadosa (Fuentes *et al.*, 2002; Bell *et al.*, 2016).

Quanto à eliminação, estudos apontam que a excreção do pimobendan e seu metabólito ativo (O-desmetil pimobendan) ocorre predominantemente por via fecal, após conjugação com ácido sulfúrico ou glucurônico, o que reduz o risco de sobrecarga renal em cães cardiopatas (Boyle; Leech, 2012).

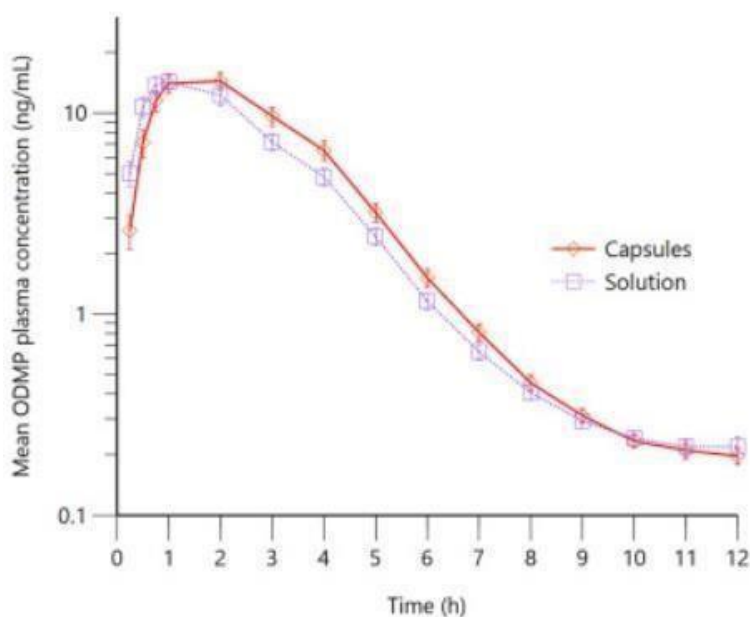
A Ciência do NANO e seu impacto transformador no MACRO

Figura 1. Concentração plasmática ao longo do tempo para pimobendan após administração oral de dose única de 5 mg a 12 cães Beagle machos e 12 fêmeas, utilizando um delineamento cruzado de quatro períodos (semilogarítmico). Solução oral de pimobendan está sendo representado pela linha pontilhada azul, enquanto os dados da cápsula de pimobendan estão sendo representados pela linha contínua vermelha.



Fonte: Kuhlmann *et al.* (2025).

Figura 2. Concentração plasmática ao longo do tempo para o metabólito O-desmetil após administração oral de uma dose única de 5 mg a 12 cães Beagle machos e 12 fêmeas, utilizando um delineamento cruzado de quatro períodos (semilogarítmico). Solução oral de pimobendan está sendo representado pela linha pontilhada azul, enquanto os dados da cápsula de pimobendan estão sendo representados pela linha contínua vermelha. ODMP: metabólito O-desmetil pimobendan.



Fonte: Kuhlmann *et al.* (2025).

Discussão

O período de latência é um parâmetro crucial na farmacologia clínica, pois determina a rapidez com que um fármaco atinge concentrações plasmáticas eficazes e, consequentemente, inicia seus efeitos terapêuticos. No caso do pimobendan, este intervalo está diretamente relacionado a variáveis farmacocinéticas como o tempo para a concentração plasmática máxima (Tmax) e o mean absorption time (MAT), ambos fortemente influenciados pela formulação utilizada (Bell *et al.*, 2016).

Nos comprimidos e cápsulas, observa-se um Tmax médio de 54 minutos e MAT de 131 minutos em cães saudáveis em jejum (Bell *et al.*, 2016). Essa latência mais prolongada decorre da necessidade de desintegração da forma sólida antes da absorção, processo que pode ser ainda mais lento em cães de pequeno porte, nos quais há risco de retenção esofágica, dificultando a administração e a adesão terapêutica (Westfall *et al.*, 2001). Em contraste, a solução oral elimina a etapa de desintegração, alcançando um Tmax de aproximadamente 39 minutos e MAT de 89 minutos, o que se traduz em absorção mais rápida e início antecipado do efeito farmacológico (Saengklub, 2022). Essa diferença possui relevância clínica, sobretudo em cães sintomáticos, que demandam resposta terapêutica precoce, e em animais de pequeno porte ou raças toy, nos quais a administração de comprimidos representa um desafio frequente. Além da farmacocinética favorável, a solução oral mostra-se mais bem aceita pelos animais, com menor incidência de vômitos e salivação quando comparada às cápsulas, favorecendo a adesão ao tratamento (Kuhlmann *et al.*, 2025). Por outro lado, a formulação intravenosa de pimobendan apresenta início de ação praticamente imediato, atingindo concentrações plasmáticas elevadas em minutos, o que a torna uma ferramenta de grande valor em situações emergenciais de descompensação hemodinâmica (Bell *et al.*, 2016). No entanto, essa via de administração também pode levar a picos plasmáticos abruptos, exigindo monitorização rigorosa para evitar efeitos adversos.

Diversos ensaios clínicos já comprovaram a eficácia do pimobendan no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Fuentes *et al.* (2002), em um estudo duplo-cego, evidenciaram melhora significativa da sobrevida e da capacidade funcional em cães com cardiomiopatia dilatada. De forma semelhante, O'Grady (2008) reforça que o uso contínuo do fármaco está associado à melhora clínica consistente em pacientes com doença cardíaca avançada. Além dos efeitos inotrópicos e vasodilatadores, estudos sugerem que o pimobendan pode exercer efeitos imunomodulatórios, como a inibição de NF- κ B, implicando potencial papel na modulação de processos inflamatórios associados à ICC, aspecto ainda pouco explorado e que merece investigação em futuros ensaios clínicos (Boyle; Leech, 2012).

De maneira geral, embora cápsulas e comprimidos permaneçam como padrão consolidado no tratamento crônico, o advento da solução oral representa um avanço farmacológico e prático, trazendo benefícios não apenas pela absorção mais rápida e previsível, mas também pela facilidade de administração e ajuste posológico, especialmente em cães de pequeno porte. A via intravenosa, embora menos indicada para uso contínuo, complementa o arsenal terapêutico em cenários críticos. Assim, a escolha da formulação ideal deve considerar fatores como porte do animal, adesão do tutor, urgência clínica e contexto terapêutico. Futuras pesquisas devem priorizar ensaios clínicos comparativos de longo prazo, a fim de confirmar a equivalência terapêutica entre formulações, esclarecer possíveis benefícios adicionais do pimobendan, como seus efeitos imunomodulatórios, e ampliar a compreensão de seu papel na cardiologia veterinária contemporânea.

Conclusão

O pimobendan destaca-se como uma das principais terapias para insuficiência cardíaca congestiva em cães, com benefícios comprovados na sobrevida e qualidade de vida. Entre as formulações, cápsulas e comprimidos são comuns, mas a solução oral oferece vantagens como absorção rápida e fácil administração em cães de pequeno porte. A via intravenosa é útil em emergências, pelo início imediato da ação, embora exija monitoramento. Assim, a escolha da apresentação deve considerar porte, estado clínico, urgência terapêutica e adesão ao tratamento. Pesquisas futuras devem comparar a eficácia a longo prazo entre formulações e explorar possíveis efeitos adicionais, como os imunomodulatórios.

Referências

Bell, E. T.; Häggström, J.; Sjöström, H.. Pharmacokinetics of oral pimobendan in dogs with mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, 17(4), 282–291, 2015.

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.

BOYLE, K. L.; LEECH, E. A review of the pharmacology and clinical use of pimobendan in dogs. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, 22(5), 509–529, 2012.

CHU, K. M.; SHIEH, S. M.; HU, Y. P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pimobendan. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 57, n. 6, p. 610-621, 1995b.

ENDO, M.; ISHIIHATA, A.; HORI, M. Mechanisms underlying the positive inotropic effect of pimobendan. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 17, n. 3, p. 365-375, 1991.

FUJINO, K.; SPERELAKIS, N.; SOLARO, R. J. Differential effects of d- and l-pimobendan on cardiac myofilaments. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 247, n. 2, p. 519-523, 1988b

FUENTES, V. L. *et al.* 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.

HÄGGSTRÖM, J. *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.

O'GRADY, M. R. *et al.* Effect of pimobendan on case fatality rate in Doberman Pinschers with congestive heart failure caused by dilated cardiomyopathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 4, p. 897-904, 2008.

SAENGKLUB, Nakkawee *et al.* Preliminary Bioequivalence of an Oral Pimobendan Solution Formulation with Reference Solution Formulation in Beagle Dogs. **Veterinary Sciences**, v. 9, n. 3, p. 141, 2022.

WESTFALL, D. S. *et al.* Esophageal transit of capsules in cats: implications for small dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 15, n. 5, p. 467-470, 2001.