

# Utilização da furosemida em bolus e em infusão contínua em cães e gatos: revisão de literatura

## Use of furosemide in bolus and in continuous infusion in dogs and cats: literature review

### Resumo

A furosemida é um potente diurético com ação no ramo espesso ascendente da alça de Henle. Em Medicina Veterinária é amplamente utilizada devido à rápida ação na remoção de fluidos intersticiais, média toxicidade e rápida excreção do organismo. É indicada no tratamento da retenção líquida inadequada, aumento da diurese, edema pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, síndrome nefrótica, doenças renais agudas e crônicas, ascites, edemas periféricos e pacientes irresponsivos a outros diuréticos ou anti-hipertensivos. A via de administração da furosemida endovenosa pode ser realizada sob a forma de bolus ou infusão contínua, com diferenças marcantes entre elas. Alterações hemodinâmicas, variações nas concentrações séricas e resistência

diurética são desvantagens observadas na forma de bolus. Já sob a forma de infusão contínua, o aumento e a manutenção da diurese são vantagens observadas, mas com desequilíbrios hidro-eletrolíticos mais evidenciados comparada à administração em bolus, necessitando de monitoramento constante. Atualmente, poucos são os estudos científicos na Medicina Veterinária que demonstram as diferenças específicas, com as indicações, benefícios ou efeitos deletérios orgânicos da utilização da furosemida intravenosa sob a forma de bolus ou infusão contínua. Assim, este trabalho busca promover uma atualização científica quanto às características farmacológicas, doses e efeitos da furosemida endovenosa nas diferentes formas de administração, visando a auxiliar a conduta terapêutica quando utilizada em cães e gatos.

Recebido em 26 de agosto de 2016 e aprovado em 18 de janeiro de 2017.

Emiliana Andrades Fiorini<sup>1</sup>  
Rafael Henrique de Souza Siragusi<sup>2</sup>  
Eduardo Amaro Lebre Junior<sup>3</sup>  
Rodrigo Prevedello Franco<sup>4</sup>

Avenida Pinheiro Machado, 760, Jd. São Paulo,  
Avaré/SP, CEP: 18705-370  
✉ emi.vet15@gmail.com

## Abstract

The aim of this study was to evaluate the effects of finasteride treatment on prostatic and testicular hemodynamic and vascular variables in dogs with benign prostatic hyperplasia (BPH). Ten dogs aged between 5 and 13 years were selected and assigned to two experimental groups: dogs with BPH (BPH, n=5), and dogs with BPH treated with finasteride (BPH+F, n=5). Three monthly evaluations were performed (day 0 – onset of finasteride treatment, day 30 and day 60). Testicular and prostatic volumes were measured through mode-B ultrasound; prostatic vascularization score (1-3) was measured with the color Doppler ultrasound; and the hemodynamic profile of the prostatic and testicular arteries was measured with spectral Doppler. A reduction of 35.2% in the

prostate volume occurred in the HPB+F group after 60 days of treatment, while in the HPB group, it increased 15.4%. Vascularization score on day 60 was higher in the BPH group (2.4±0.2) in comparison to the BPH+F group (1.6±0.2), suggesting that finasteride therapy reduces the angiogenesis caused by BPH. Regarding the spectral Doppler analysis, it was possible to observe higher pulsatility index of the testicular artery in the BPH group (2.1±0.2) compared to BPH+F (1.9±0.1), which is capable of reducing the efficiency of spermatogenesis. The remaining hemodynamic indexes presented no statistical difference. In conclusion, finasteride therapy reduces prostatic volume and vascularization. Moreover, the pulsatility index can be employed as a prognostic marker of BPH in dogs.



### Palavras-chave

Furosemida. Diurese. Diurético. Caninos.  
Felinos.

### Keywords

Furosemide. Diuresis. Diuretic. Canines.  
Felines.

**A**furosemida é um potente diurético da classe benzossulfonamida com atuação na alça de Henle, principalmente no segmento do ramo espesso ascendente. Em medicina veterinária é amplamente utilizada devido a sua rápida ação na remoção de fluidos intersticiais, média toxicidade e rápida excreção do organismo (ADAMS, 2003). Quando administrada, atua no lúmen do túbulo proximal dos néfrons inibindo o sistema do cotransportador de sódio e potássio presente na membrana luminal do ramo ascendente grosso da alça de Henle, local responsável pela reabsorção de 30% do sódio e na retenção de potássio e cloretos, impedindo a manutenção da hiperosmolaridade do espaço intersticial entre os ramos descendente e ascendente da alça de Henle (ADAMS, 2003). Assim, a água que deveria ser reabsorvida no ramo descendente permanece no lúmen, desencadeando intensa diurese e desequilíbrio do mecanismo contracorrente (KATZUNG, 2005). O comprometimento

<sup>1</sup> Médica-veterinária residente em Clínica Médica de Pequenos Animais da Universidade de Marília, Marília/SP, Brasil.

<sup>2</sup> Médico-veterinário residente em Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais, Marília/SP, Brasil.

<sup>3</sup> Graduando do curso de Medicina Veterinária da Universidade de Marília, Marília/SP, Brasil.

<sup>4</sup> Docente do curso de Medicina Veterinária da Universidade de Marília, Marília/SP, Brasil.

da reabsorção de sódio pode determinar a redução na reabsorção de outros eletrólitos, como potássio, cálcio e magnésio (ADAMS, 2003).

A furosemida é indicada no tratamento do edema pulmonar de origem cardiogênica ou não, controle da insuficiência cardíaca congestiva (ICC), redução da pressão de enchimento ventricular e na retenção dos líquidos periféricos (PALAZZUOLI *et al.*, 2014; SILVEIRA *et al.*, 2010). Além disso, a furosemida é recomendada na terapia da síndrome nefrótica, ascite por cirrose hepática, pacientes hipertensos não responsivos a outros diuréticos ou anti-hipertensivos, bem como nos casos de pacientes com insuficiência renal aguda, visando a induzir o aumento da diurese (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2006; NELSON; COUTO, 2006; PAGE *et al.*, 2004). As doses recomendadas variam de 2 a 8mg/kg sob a forma de bolus ou de 0,66mg/kg/hora sob a forma de infusão contínua. Entretanto, ainda há controvérsias quanto às dosagens e à forma de administração mais efetiva (NELSON; COUTO, 2006). Este trabalho visa a promover uma atualização científica quanto às características farmacológicas, dose e formas de utilização da furosemida em cães e gatos.

### Furosemida

A furosemida é um fármaco da classe benzossulfonamida e do grupo dos diuréticos de alça, considerado um diurético salurético em virtude da sua potência diurética. Atua de forma efetiva na inibição seletiva da reabsorção do cloreto de sódio no ramo ascendente espesso na alça de Henle (KATZUNG, 2005; KITAMURA; ORTOLANI, 2007; SPINOSA, 2011) aumentando a excreção renal de sódio e água, levando a maior diurese e excreção de potássio, em virtude de quantidade de sódio nos ductos coletores (PAGE *et al.*, 2004). O fármaco é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, ligando-se às proteínas plasmáticas e atingindo seu local de ação, sendo posteriormente secretada no túbulo contorcido proximal (RANG, 2012). A excreção da furosemida é rápida em virtude da baixa meia-vida, de aproximadamente 90 minutos, sendo 65% excretada via urina e 35% pelas fezes (SPINOSA, 2011).

A furosemida, quando utilizada via oral, atinge seu efeito em uma hora após a administração, sendo efetiva por até quatro horas. Entretanto, pela via endovenosa chega a atingir suas concentrações mínimas em 30 minutos, e máximas entre duas e três horas. Quando aplicada pela via intramuscular, pode atingir sua concentração máxima em uma hora e o seu efeito

perdura, no máximo, por três horas (SPINOSA, 2011). A via subcutânea também pode ser utilizada, sendo observado aumento da diurese após uma hora da administração, podendo perdurar no máximo por oito horas (HARADA *et al.*, 2015; SILVEIRA *et al.*, 2010).

Há várias indicações para o uso da furosemida devido a sua rápida ação, alta capacidade de remoção de fluidos intersticiais, média toxicidade e rápida eliminação do organismo. Por esse motivo, ela é recomendada no tratamento do edema pulmonar cardiogênico agudo e no controle da ICC, visando a reduzir a pressão de enchimento ventricular e a retenção dos líquidos periféricos (PALAZZUOLI *et al.*, 2014; SILVEIRA *et al.*, 2010). Além disso, nos casos de insuficiência renal crônica a furosemida age na redução da pressão arterial e no aumento da diurese. Também é recomendada para o tratamento da insuficiência renal aguda (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2006; NELSON; COUTO, 2006; PAGE *et al.*, 2004).

O mecanismo molecular de ação dos diuréticos de alça consiste em um efeito inibidor no sistema de cotransporte de sódio e potássio na membrana luminal da alça de Henle ascendente espessa (SOUZA *et al.*, 2012). Essa porção do néfron é impermeável à água e fornece aos rins a capacidade de concentrar a urina com a produção de um interstício medular hipertônico, elevando a pressão osmótica medular, que é responsável pela reabsorção de água nos túbulos coletores devido à presença de vasopressina (KITAMURA; ORTOLANI, 2007; RANG, 2012). Os diuréticos de alça reduzem a tonicidade do interstício medular e inibem a reabsorção da água nos ductos coletores, resultando em intensa diurese (PAGE *et al.*, 2004). A reabsorção de cálcio e magnésio também é inibida pelos diuréticos de alça, uma vez que a absorção desses íons é direcionada por um potencial luminal positivo, produzido pela reciclagem do potássio através da membrana luminal (ADAMS, 2003; KITAMURA; ORTOLANI, 2007). O aumento na quantidade de sódio no ducto coletor (SILVA, 2010), que, por sua vez, aumenta a secreção de potássio e íons de H<sup>+</sup>, pode levar ao quadro de alcalose hipocalcêmica (PAGE *et al.*, 2004).

Além das propriedades diuréticas, a furosemida possui ação vasodilatadora (RANG, 2012; SOUZA *et al.*, 2012) como resultado da liberação de um fator renal, as prostaglandinas. Esse fator promove a queda na pressão do enchimento ventricular esquerdo e contribui para o alívio do edema pulmonar antes da manifestação do efeito diurético (PAGE *et al.*, 2004). A furosemida também aumenta o fluxo sanguíneo

renal por um mecanismo que possivelmente envolve a ação das prostaglandinas, ou seja, ocorre o aumento da síntese de prostaglandinas na presença da furosemida, ocasionando o aumento do fluxo sanguíneo renal (RANG, 2012). Além disso, com o aumento da taxa de filtração glomerular e do mecanismo de *feedback* tubuloglomerular, ocorre uma redistribuição do fluxo sanguíneo da região justamedular para a região externa e cortical dos néfrons de forma benéfica (SPINOSA, 2011).

Os efeitos deletérios do fármaco sobre o organismo são caracterizados por desidratação induzida, hiponatremia, hipotensão arterial, hipocalcemia, hipocalcemia e a hipomagnesemia (inibição da reabsorção de cálcio e magnésio a nível glomerular) e, principalmente, por desenvolver a alcalose metabólica ou hipocalêmica (MONTERA *et al.*, 2009; PAGE *et al.*, 2004).

### Administração em bolus e infusão contínua

A furosemida utilizada em bolus é a forma de administração mais empregada em Medicina Veterinária, podendo provocar alterações hemodinâmicas desfavoráveis em função dos baixos níveis séricos do fármaco nos túbulos renais, que resulta em reabsorção do sódio. Do ponto de vista farmacodinâmico, as variações na concentração sérica do fármaco predispoem ao desenvolvimento da resistência diurética, necessitando do aumento na dosagem de forma constante e agravando a nefrotoxicidade (PALAZZUOLI *et al.*, 2014). Assim, a infusão contínua (IC) começou a ser implementada no tratamento de cardiopatias e nefropatias visando a potencializar a diurese, mas com ressalvas para os efeitos deletérios da função renal e alterações eletrolíticas (PALAZZUOLI *et al.*, 2014; SALVADOR *et al.*, 2005).

Dosagens elevadas de furosemida têm sido associadas com a ativação neuroendócrina, como os glicocorticoides, que resultam na liberação de renina pelo aparelho justaglomerular renal e na síntese de vasopressina (PALAZZUOLI *et al.*, 2014). Pode ocorrer também a desregulação do volume e a osmolaridade dos líquidos corporais, fazendo que o organismo promova a ativação de mecanismos neuro-humorais, como o sistema nervoso simpático e sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (ASER *et al.*, 1997) – sistemas que, quando ativados, podem agravar a função renal, acarretando consequências indesejáveis, como distúrbios eletrolíticos e ineficácia farmacológica. Dessa forma, recomenda-se iniciar a utilização da furosemida em doses maiores, com redução progressiva na dosagem até a melhora clínica, com o

alívio dos sinais clínicos no paciente. Palazzuoli *et al.* (2014), estudando seres humanos diagnosticados com edema pulmonar cardiogênico e comparando as taxas de filtração glomerular, creatinina sérica, redução do BNP (peptídeo natriurético cerebral-B) e tempo de hospitalização utilizando a furosemida em bolus e a infusão contínua, concluíram que a infusão contínua resultou em maior redução sérica de BNP, mas com aumento no comprometimento da função renal e nas taxas de re-hospitalização. Já com o emprego da forma de bolus, a taxa de re-hospitalização e o comprometimento da função foram menores.

Adin *et al.* (2003), Hori *et al.* (2010), Palazzuoli *et al.* (2014), Harada *et al.* (2015) destacaram que os principais parâmetros avaliados da função renal quando da utilização da furosemida são: produção urinária, distúrbios eletrolíticos, ingestão hídrica, perda de peso, avaliação laboratorial (ureia, creatinina, proteína total plasmática e hematócrito), pH, densidade urinária e, por fim, tempo de internação e possíveis alterações ecocardiográficas. Adin *et al.* (2003) notaram que a produção urinária aumenta significativamente na primeira hora com a utilização da furosemida em bolus (BO) na dosagem de 3mg/kg, com posterior redução nas quatro horas seguintes. Já Hori *et al.* (2010), utilizando a forma de BO e dosagem de 2mg/kg em cães saudáveis, relataram o aumento do débito urinário nas primeiras quatro horas, necessitando de nova reaplicação farmacológica para a sua manutenção. Ortiz (2015) também comprovou os resultados acima quando utilizou a furosemida em cães saudáveis e nos portadores da degeneração valvar mitral classe funcional B2 (ATKINS, 2009) na dosagem de 3mg/kg em BO, relatando o aumento na produção de urina nas primeiras horas com posterior redução. Assim, quando é utilizada a forma BO, o pico da diurese ocorre entre a 1ª e 5ª hora, justificado pelos efeitos máximos da furosemida nos 30 minutos após sua administração IV (PLUMB, 2011); mas com posterior redução na diurese, chegando próximo de 1mL/kg/hora, três horas depois da aplicação do fármaco. Os resultados de Ortiz (2015) corroboraram com os obtidos por Harada *et al.* (2015) quando utilizaram furosemida na dose 2mg/kg na forma BO e notaram o aumento da diurese na primeira hora, com a redução dos valores e a normalização em duas horas.

Em relação à infusão contínua (IC), Adin *et al.* (2003) mensuraram a produção urinária em cães saudáveis utilizando a furosemida na dosagem de 0,66mg/kg/hora durante oito horas e certificaram a persistência do volume urinário por oito horas, o que

não foi observado com a administração da furosemida em BO. Posteriormente, Hori *et al.* (2010), ao comparar a administração furosemida em BO (4mg/kg) com a IC (0,5mg/kg/hora) em cães saudáveis, evidenciaram a diurese persistente por cinco horas e tão eficaz como com a utilização IC, mas houve aumento na excreção de potássio quando da utilização em BO. Entretanto, a IC demonstrou o aumento da proteína plasmática sérica, da excreção de sódio, do potássio e consequentemente no grau da desidratação dos cães. Já Harada *et al.* (2015) confirmaram o efeito de diurese persistente quando mensuraram a produção de urina por oito horas em cães saudáveis que receberam IC na taxa de infusão de 0,66mg/kg/hora. Verificaram também a ocorrência de produção urinária persistente na primeira hora, mas com posterior redução da diurese em duas horas, necessitando reaplicação para a sua manutenção, utilizando a dose de 2 mg/kg BO. Resultados semelhantes foram observados por Ortiz (2015), que analisou a produção urinária de cães portadores de ICC que receberam furosemida sob IC na taxa de infusão 0,66mg/kg/hora durante oito horas.

Em pacientes humanos portadores de ICC foi observada diferença na produção urinária quando foi comparado o resultado da forma de administração da furosemida: BO ou IC, o que ressalta a resistência diurética como um dos fatores observados nos pacientes (ALLEN *et al.*, 2010). Em relação à IC, Licata *et al.* (2003) estudaram 53 pacientes portadores de ICC tratados com furosemida, recebendo infusões de 500 a 1000mg de furosemida por 30 minutos em dois períodos, com a constatação de remissão dos sinais clínicos de congestão venosa nos pacientes. Além disso, comprovaram os benefícios da utilização por longo prazo da furosemida, com redução da mortalidade e melhora clínica dos pacientes. Por esses motivos, tem sido recomendada a utilização de dosagens baixas e progressivas, visando a não sobrecarregar a função renal e a filtração glomerular (HSHIEH; CHAN; ELKAYAM, 2012). Resultados semelhantes com a furosemida em BO foram relatados por Palazzuoli *et al.* (2014) em pacientes portadores do edema pulmonar cardiogênico, comparando as taxas de filtração glomerular, creatinina sérica, redução do BNP (peptídeo natriurético cerebral-B) e tempo de hospitalização utilizando a furosemida em bolus ou infusão contínua.

Em cães saudáveis, a utilização de furosemida sob a forma BO promove alterações eletrolíticas significativas, como hipocalcemia e hiponatremia sérica, e, com menor frequência, a hipomagnesemia (ADIN *et al.*, 2003). Hori *et al.* (2010) descreveram o aumento dos

valores séricos de aldosterona nesses cães, em virtude da perda hidroeletrólítica induzida pelo diurético.

Severas hipocalcemia, hiponatremias e hipocalcemia séricas foram observadas com a utilização da furosemida sob a forma de IC, em cães (HORI *et al.*, 2010) e em seres humanos (ADIN *et al.*, 2003). Esses resultados foram justificados pelo aumento na excreção urinária, que contribuiu para o aumento significativo da aldosterona sérica canina (HORI *et al.*, 2010). Ortiz (2015) refere que a hiponatremia pode ser um achado laboratorial comum quando a furosemida é utilizada sob IC em cães portadores de ICC, devido ao aumento da natriurese. Shah *et al.* (2012), estudando as alterações da administração de furosemida sob IC em pacientes humanos com ICC, não identificaram variações significativas nos valores do sódio e potássio séricos. Posteriormente, Konopka *et al.* (2013) apresentaram resultados semelhantes com a associação de dois diuréticos de alça, a furosemida com bumetadina. Além disso, Salvador *et al.* (2005) e Palazzuoli *et al.* (2014) também demonstraram alterações significativas nos valores séricos de magnésio e cálcio, quando a furosemida é utilizada em IC, ressaltando o aumento da concentração de sódio e de potássio na urina devido ao aumento da diurese.

Em relação às alterações observadas na urinálise, a administração da furosemida em BO não promove diferenças significativas no pH urinário, mas com uso permanente e por longo tempo o pH urinário torna-se mais básico (ORTIZ, 2015). A densidade urinária sofre alterações significativas quando a furosemida é administrada em BO, ou seja, na primeira hora os valores permanecem dentro do intervalo de normalidade, com seu aumento gradativo até a 4ª hora e posterior redução gradativa até a 8ª hora. Em contrapartida, a furosemida administrada em IC não induz a alterações em relação ao pH urinário e aos valores da densidade urinária (ORTIZ, 2015).

Os valores séricos da proteína plasmática total não foram alterados significativamente com a utilização de furosemida em BO (HORI *et al.*, 2010). Entretanto, Adin *et al.* (2003) e Hori *et al.* (2010), ao administrarem a furosemida sob a forma de IC em cães saudáveis, notaram aumento significativo da proteína total sérica, caracterizando o desenvolvimento da desidratação – fato também observado por Palazzuoli *et al.* (2014) em pacientes humanos portadores de ICC que receberam furosemida sob a forma de IC. Contudo, o hematócrito sérico não apresentou alterações significativas, independentemente da forma de administração da furosemida (HORI *et al.*, 2010).

Adin *et al.* (2003) ressaltaram o não desenvolvimento da polidipsia em cães saudáveis que receberam furosemida em BO, o que confirma os resultados obtidos por Ortiz (2015), que avaliou o efeito da administração da furosemida em BO em cães saudáveis e portadores da degeneração valvular mitral durante o período de oito horas. Em relação à perda de peso, Adin *et al.* (2003) também não observaram diferenças significativas em cães hígidos tratados com furosemida na forma BO e IC. Esse resultado foi confirmado em pacientes humanos portadores de ICC hospitalizados, mesmo recebendo dosagens elevadas de furosemida pela via endovenosa (LICATA *et al.*, 2003; SALVADOR *et al.*, 2005; PALAZZUOLI *et al.*, 2014).

Ortiz (2015) verificou que em cães saudáveis portadores da degeneração valvular mitral, a utilização da furosemida em BO e em IC determinou o aumento gradativo da creatinina sérica, mas com a manutenção dos valores dentro dos padrões de normalidade para a espécie e sem diferenças significativas, quando foram comparados os resultados das duas formas de administração. Entretanto, a elevação da creatinina sérica foi identificada acima de 50% dos valores basais em 20% dos cães portadores de degeneração valvular mitral que receberam furosemida sob IC durante o período de avaliação. Por sua vez, para os animais tratados com furosemida em BO, o aumento de 50% foi observado em 35% dos animais avaliados. Anteriormente, Adin *et al.* (2003) e Hori *et al.* (2010) haviam relatado a ausência de alterações nos valores séricos de ureia e creatinina com a utilização de furosemida sob as formas de BO ou IC, descartando o comprometimento da função renal de forma aguda. Entretanto, Licata *et al.* (2003) verificaram que em pacientes humanos portadores de ICC, a forma BO não promoveu o aumento de creatinina sérica, mas que com a de IC houve aumento dos valores séricos. Contudo, Mojtahedzadeh *et al.* (2004) e Felker *et al.* (2011) constataram que pacientes humanos com edema pulmonar não apresentaram alterações nos valores da creatinina sérica segundo a forma de administração da furosemida. Entretanto, quando a forma de administração escolhida for a IC, as doses iniciais devem ser baixas, pois o emprego de doses altas pode ser um fator desfavorável e indutor de alterações na função renal (HSHIEH; CHAN; ELKAYAM, 2012).

Como a furosemida é um redutor da pré-carga cardíaca, Ortiz (2015), comparando os resultados da avaliação ecocardiográfica de cães portadores da degeneração valvular mitral e sádios submetidos ao tratamento com furosemida administrada sob as

formas de BO ou IC, não observou qualquer alteração ecocardiográfica sistólica ou diastólica nos dois grupos de animais tratados, e concluiu que a volemia não foi severamente afetada ao ponto de causar diminuição de pré-carga de forma suficiente para provocar alteração no tamanho das câmaras cardíacas ou nos índices de função dependentes do volume.

### Conclusão

As duas formas da utilização da furosemida, BO ou IC, são eficazes. No entanto, a avaliação dos pacientes quanto ao diagnóstico definitivo, quadro clínico, hemodinâmico e hidroeletrólítico, são fatores preponderantes para a orientação da forma que deverá ser escolhida. A administração em BO apresenta melhor aplicabilidade e promove aumento rápido da diurese, mas necessita de reaplicações devido à oscilação da concentração sérica, que pode induzir à resistência farmacológica e ao comprometimento da função renal com o uso prolongado. Já a forma de IC promove a diurese mais eficaz e persistente, que determina maior rapidez na melhora clínica do paciente. No entanto, exige um monitoramento clínico constante e é recomendada para pacientes que não apresentem desequilíbrio hidroeletrólítico e comprometimento da função renal prévia, nos quais poderia determinar desidratação, desequilíbrio ácido-básico, eletrólítico e agravamento da função renal. 

### Referências

- ADAMS, H. R. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
- ADIN, D. B. *et al.* Intermittent bolus injection versus continuous infusion of furosemide in Greyhound normal adult dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 15, n. 5, p. 632-636, set./out., 2003. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2003.tb02493.x/full>>. Acesso em: 6 out. 2015.
- ALLEN, L. A. *et al.* Continuous versus bolus dosing of furosemide for patients hospitalized for heart failure. **American Journal of Cardiology**, New York, v. 105, n. 15, p. 1794-1797, jun., 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003178.pub3>>. Acesso em: 3 dez. 2015.
- ASER, E. *et al.* Effect of bolus injection versus continuous infusion of furosemide on diuresis and neurohormonal activation in patients with severe congestive heart failure. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**, Oslo, v. 57, n. 4, p. 361-367, 1997. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3109/00365519709099409>>. Acesso em: 6 out. 2015.
- ATKINS, C. *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. **Journal of Veterinary**

- Internal Medicine**, Philadelphia, v. 23, n. 6, nov./dec., 2009. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2009.0392.x/full>>. Acesso em: 10 ago. 2015.
- BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. **Goodman & Gilman**: as bases farmacológicas da terapêutica. 11. ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2006.
- FELKER, G. M. *et al.* Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 364, n. 9, p. 797-805, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1005419>>. Acesso em: 1 dez. 2015.
- HARADA, K. *et al.* Comparison of the diuretic effect of furosemide by different methods of administration in healthy dogs. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, San Antonio, TX, v. 25, n. 3, p. 364-371, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/vec.12301>>. Acesso em: 2 dez. 2015.
- HORI, Y. *et al.* Differences in the duration of the diuretic effect and impact on the renin-angiotensin-aldosterone system of furosemide in healthy dogs. **Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 72, n. 1, p. 13-18, jan., 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1292/jvms.09-0259>>. Acesso em: 6 out. 2015.
- HSHIEH, S.; CHAN, C. Y.; ELKAYAM, U. Clinical experience with low-dose continuous infusion of furosemide in acute heart failure: assessment of efficacy and safety. **Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics**, Naperville, v. 17, n. 4, p. 373-381, dez., 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1177/1074248412446194>>. Acesso em: 2 jun. 2015.
- KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica & clínica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
- KITAMURA, S. S.; ORTOLANI, E. L. Estudo de diferentes doses de furosemida sobre a função renal de bovinos hígidos. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 37, n. 5, p. 1349-1354, set./out., 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cr/v37n5/a20v37n5.pdf>>. Acesso em: 10 jun. 2015.
- KONOPKA, E. *et al.* Comparison of bumetanide- and metolazone-based diuretic regimens to furosemide in acute heart failure. **Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics**, Naperville, v. 18, n. 4, p. 345-353, jul., 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1177/1074248413482755>>. Acesso em: 26 maio 2015.
- LICATA, G. *et al.* Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects. **American Heart Journal**, St. Louis, v. 145, n. 3, p. 459-466, mar., 2003. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1067/mhj.2003.166>>. Acesso em: 6 jun. 2015.
- MOJTAMEDZADEH, M. *et al.* Comparison of hemodynamic and biochemical effects of furosemide by continuous infusion and intermittent bolus in critically ill patients. **Journal of Infusion Nursing**, Hagerstown, v. 27, n. 4, p. 255-261, 2004.
- MONTERA, M. W. *et al.* II Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca aguda. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, São Paulo, v. 93, n. 3, p. 1-65, set., 2009. Disponível em: <[http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2009/diretriz\\_ica\\_93supl03.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2009/diretriz_ica_93supl03.pdf)>. Acesso em: 20 jul. 2015.
- NELSON, C. G.; COUTO, R. W. **Medicina interna de pequenos animais**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.
- ORTIZ, E. M. G. **Avaliação comparativa do uso da furosemida em bolus ou infusão contínua no tratamento de cães com doença degenerativa valvar**. 2015. 62 f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2015.
- PAGE, C. *et al.* **Farmacologia integrada**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2004.
- PALAZZUOLI, A. *et al.* Continuous versus bolus intermittent loop diuretic infusion in acutely decompensated heart failure: a prospective randomized trial. **Critical Care**, London, v. 18, n. 3, p. 1-10, 2014. Disponível em: <<http://www.ccforum.com/content/18/3/R134>>. Acesso em: 20 jun. 2015.
- PLUMB, D. C. **Plumb's veterinary drug handbook**. 7th ed. Stockholm, WI: Phrama Vet Inc, 2011.
- RANG, H. P. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
- SALVADOR, D. R. *et al.* Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, v. 20, n. 3, jul., 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003178.pub3>>. Acesso em: 27 jul. 2015.
- SHAH, R. V. *et al.* Effect of admission oral diuretic dose on response to continuous versus bolus intravenous diuretics in acute heart failure: an analysis from diuretic optimization strategies in acute heart failure. **American Heart Journal**, St. Louis, v. 164, n. 6, p. 862-868, oct., 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2012.08.019>>. Acesso em: 18 jun. 2015.
- SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.
- SILVEIRA, G. S. *et al.* Estudo biofarmacotécnico comparativo entre medicamentos referência, genérico, similar e magistral contendo furosemida, um fármaco de baixa solubilidade e baixa permeabilidade. **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, v. 92, n. 3, p. 306-313, 2010. Disponível em: <<http://rbfarma.org.br/files/rbf-2011-92-4-10-306-313.pdf>>. Acesso em: 2 jul. 2015.
- SOUZA, A. M. F. *et al.* Validação de limpeza de equipamentos multipropósitos da linha de manipulação de comprimidos por granulação úmida: caso da furosemida. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v. 33, n. 2, p. 299-306, 2012. Disponível em: <[http://serv-bib.fcfa.unesp.br/seer/index.php/Cien\\_Farm/article/view/1795](http://serv-bib.fcfa.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/view/1795)>. Acesso em: 13 jun. 2015.
- SPINOSA, H. S. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 5. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2011.