

Parâmetros eletrocardiográficos e valores séricos e urinários de sódio e potássio em cães tratados com furosemida

(Seric and urinary values for sodium and potassium and electrocardiography parameters in dogs treated with furosemide)

J.D.G. Pereira¹, A.A. Camacho², A.E. Santana², M.B. Carvalho²

¹Departamento de Medicina Veterinária da FMV-UEC

²Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária. FCAV-UNESP-Jaboticabal
Rodovia Carlos Tonanni km 5 - 14870-000 - Jaboticabal-SP

RESUMO

Investigaram-se os valores séricos e urinários de sódio e potássio e suas correlações com a eletrocardiografia em 15 cães, adultos, machos, sem raça definida, submetidos a doses de 2, 4 e 8mg/kg de peso vivo de furosemida e furosemida associada ao cloreto de potássio, duas vezes ao dia, durante 35 dias. Semanalmente, amostras de urina foram analisadas para determinar as concentrações séricas de sódio e potássio com a finalidade de analisar a excreção fracionada urinária e a ocorrência de espoliação de potássio. Exames eletrocardiográficos foram realizados nas derivações de membro, com a velocidade de 50mm/segundo e calibração 1mV igual a 1cm. Os resultados obtidos demonstraram a redução da concentração sérica de sódio e potássio, o aumento da excreção fracionada de potássio no período compreendido entre os dias 7 e 21 dos tratamentos, a diminuição da frequência cardíaca e os aumentos dos intervalos PIL, QRS e QT no eletrocardiograma. Em síntese, as doses de 2mg de furosemida em associação com cloreto de potássio foram as que apresentaram menores efeitos colaterais, durante o experimento.

Palavras-Chave: Cão, eletrocardiografia, potássio, sódio, furosemida

ABSTRACT

The serum and urine Na⁺ and K⁺ levels and their relationship with electrocardiography characteristics were studied in 15 male adult mongrel dogs, treated twice-a-day with 2, 4, 8mg/kg of live weight doses of furosemide and furosemide associated with KCl during 35 days. Urine samples were analyzed weekly in order to determine the Na⁺ and K⁺ concentrations and to evaluate the urinary excretion of both cations. Electrocardiography was performed simultaneously, using limb derivations, speed 50mm/sec and calibration of 1cm corresponding to 1mV. Data showed decreased seric concentrations of Na⁺ and K⁺, increase in Na⁺ fractional excretion between days 7 and 21 of the treatment, slower heart rate and longer PR, QRS and QT intervals in the ECG. Briefly, 2mg/kg furosemide associated with KCl was the most suitable treatment since it induced lesser side effects.

Keywords: Dog, electrocardiography, potassium, sodium, furosemide.

Recebido para publicação em 10 de setembro de 1998.

*Autor para correspondência

E-mail: camacho@cav.unesp.br

INTRODUÇÃO

Dentre os diuréticos muito potentes introduzidos no início dos anos 60, destaca-se a furosemida que tem sido amplamente utilizada na clínica veterinária. A furosemida, assim como outros diuréticos, tem como ação primária a inibição da absorção de sódio pelos túbulos renais o que, conseqüentemente, resulta em diurese. A ação da furosemida é exercida principalmente no segmento espesso do ramo ascendente da alça de Henle. Nesse segmento tubular a furosemida inibe a absorção de sódio, o efluxo de cloreto e também interfere no transporte de outros íons tais como cálcio, magnésio e potássio (Suki & Eknayan, 1992).

Embora os diuréticos sejam empregados principalmente para promover excreção de água e de sódio, a furosemida pode aumentar de forma marcada a excreção de potássio. O aumento na excreção de potássio é decorrente de ação direta sobre as células do segmento espesso do ramo ascendente da alça de Henle, onde ocorre inibição do cotransporte Na-K-2Cl, resultando em grande redução na reabsorção e também aumento da secreção de potássio. Além deste mecanismo primário, a furosemida também propicia aumento na secreção de potássio ao longo do túbulo distal e túbulo coletor. Este efeito secundário sobre a secreção de potássio decorre do aumento de fluxo luminal resultante da maior liberação de líquido para fora da alça de Henle (Wright & Giebish, 1992).

A hipocalêmia é o desequilíbrio eletrolítico mais comum da terapia com furosemida. Cães e gatos, recebendo diuréticos para tratamento de acúmulo de líquido corporal associado a distúrbios tais como insuficiência cardíaca congestiva, podem desenvolver graus variados de hipocalêmia. A hipocalêmia freqüentemente ocorre de forma insidiosa e em muitos casos clínicos resulta mais de uma combinação de fatores do que de etiologia única. Entretanto, muitas investigações já mostraram que a diureticoterapia prolongada com a furosemida está associada com a diminuição extracelular de potássio (Bell & Osborne, 1988).

A baixa concentração plasmática de potássio resulta em instabilidade elétrica do coração, contudo, as alterações eletrofisiológicas promovidas por diureticoterapia são variáveis e

incertas e ainda não há dados experimentais suficientes para caracterização do quadro (Papademetriou & Washington, 1986).

A maioria dos cães com hipocalêmia apresenta-se assintomática e os sinais clínicos não se evidenciam até que a concentração sérica de potássio fique abaixo de 3,0mEq/l. As conseqüências clínicas mais severas de ordem cardiovascular, na hipocalêmia, derivam de hiperpolarização das membranas celulares. A hipocalêmia aumenta a automaticidade do coração e prolonga o potencial de ação dos ventrículos, retardando a repolarização do miocárdio (Catharine & Scott-Moucrieff, 1995). Esses efeitos são traduzidos eletrocardiograficamente por bradicardia, prolongamento do intervalo QT, infradesnívelamento do segmento ST e diminuição da onda T (Tilley, 1992).

O escopo deste trabalho foi estudar os eventos eletrocardiográficos relacionados às alterações nos padrões de excreção de sódio e potássio, decorrentes de administração prolongada da furosemida, com ou sem suplementação de potássio.

MATERIAL E MÉTODO

Foram utilizados 15 cães saudáveis, machos, sem raça definida, com idade média de 24 meses e peso médio de 13kg, mantidos em gaiolas individuais e alimentados com 300g de ração¹ uma vez por dia e água "ad libitum". Os cães foram distribuídos em três grupos de cinco animais: Grupo C - animais-controle, não submetidos à administração de diurético; Grupo FK - cães submetidos a tratamento com furosemida associada a cloreto de potássio², administrada duas vezes ao dia, por via oral, por três períodos subseqüentes de 35 dias cada um, nas doses de 2, 4 e 8mg/kg de peso corporal, respectivamente; Grupo F - cães submetidos a tratamento com furosemida³, administrada duas vezes ao dia, por via oral, por três períodos subseqüentes de 35 dias cada um, nas doses de 2, 4 e 8mg/kg de peso corporal, respectivamente.

¹ Kanina - Purina Alimentos

² Hidrion® - Gross - Rio de Janeiro - Composição: 40mg de furosemida e 100mg de cloreto de potássio

³ Lasix® - Hoechst - São Paulo - Composição: 40mg de furosemida

Durante os períodos de estudo, os animais foram avaliados nos dias 1, 7, 14, 21, 28 e 35 no período da manhã, antes da alimentação. Os exames incluíram eletrocardiografia e coleta de sangue (soro) e de urina para dosagem e cálculo da excreção fracionada de potássio, segundo técnica descrita por Chew & Di Bartola (1977).

As concentrações de potássio foram obtidas por fotometria de chama e os traçados eletrocardiográficos foram registrados nas derivações bipolares, I, II e III, e nas unipolares aVR, aVL e aVF. O eletrocardiograma monocanal utilizado foi o ECG-6⁴, na velocidade de 50mm/seg e calibrado para 1mV igual a 1cm (Tilley, 1992).

Os resultados foram submetidos a análise de variância com teste de Tukey para comparação de médias (Pimentel Gomes, 1985).

RESULTADOS

Os grupos tratados com furosemida associada ao cloreto de potássio (FK) e furosemida (F) tiveram tendência em apresentar valores médios da concentração sérica de sódio menores durante todo o período experimental em relação ao grupo-controle (Tab.1).

As concentrações séricas de potássio variaram de forma significativa ($P<0,01$ pelo teste de Tukey), ao longo do experimento. A Fig. 1 (A,B,C) mostra as curvas referentes às médias obtidas com os tratamentos utilizados. Observa-se, de forma similar, que os grupos FK e F apresentaram valores médios da concentração sérica de potássio significativamente menores ($P<0,01$) no decorrer de todo o período experimental, quando comparados com os valores apresentados pelo grupo C. As concentrações séricas de potássio do grupo F, do 14^o ao 35^o dia, foram as mais baixas registradas em todo o experimento.

Os valores médios de excreção fracionada de potássio dos grupos FK e F, nos dias 7, 14, 21 e 28, foram significativamente maiores ($P<0,01$) do que os do grupo controle. Como ilustrado na Fig. 2, no intervalo compreendido entre os dias 7 e 21, a excreção fracionada de potássio sofreu

aumento sensível, com destaque maior para o grupo FK, que recebia tratamento de furosemida associado ao potássio.

Na Fig. 3 verifica-se que os animais do grupo F tiveram tendência em apresentar os valores médios da frequência cardíaca menores em todo o período experimental, ressaltando a ocorrência de valores significativamente menores ($P<0,01$) no 1^o, 21^o e 35^o dia em relação aos grupos FK e C. Embora os valores encontrados sejam diferentes, situam-se dentro da variação fisiológica da espécie.

Na Fig. 4, o grupo FK apresentou valores médios do complexo QRS significativamente maiores ($P<0,01$) em quase todo o período experimental, em relação aos grupos F e C, mormente nas doses de 4 e 8mg de furosemida.

Os resultados expressos na Fig. 5 demonstram um aumento significativo ($P<0,01$) dos valores do intervalo PR do eletrocardiograma do grupo F em relação aos demais, enquanto que o grupo FK não se diferenciou estatisticamente em relação ao grupo C.

Observou-se, ainda, que para os animais dos grupos F houve uma tendência em aumentar os valores médios do intervalo QT, significativamente maiores ($P<0,01$) entre os dias 14 e 21, principalmente em relação ao grupo C. Visualizando-se os efeitos das doses, percebe-se, ainda, que para 8mg de furosemida, houve uma tendência em aumentar os valores do intervalo retromencionado, durante todo o experimento (Fig. 6), e em relação ao tempo não ocorreu variação significativa.

DISCUSSÃO

Embora a determinação de eletrólitos séricos, como o potássio, tenha valor limitado e não reflita necessariamente o conteúdo corporal total desse íon, baixos níveis poderão refletir quase sempre uma deficiência.

A hiponatremia ocorre comumente em pacientes humanos, porém não tem sido registrada com frequência na medicina veterinária. Os diuréticos, por sua vez, estão incluídos como agentes causadores da hiponatremia do tipo hipotônica.

⁴ Ecafex Funbec

Tabela 1. Valores de sódio sérico (mEq/l) de cães submetidos aos tratamentos com furosemida (F; n=5), furosemida associada a cloreto de potássio (FK; n=5) e controle (C; n=5), distribuídos em grupos e doses.

Variáveis	Período (dias)					
	1	7	14	21	28	35
Grupo						
C	153,36a	145,50a	147,20a	145,33a	145,10a	148,13a
FK	145,63b	144,86a	143,90b	146,03a	143,06a	142,16b
F	144,80b	139,30b	140,06c	139,63b	139,00b	144,16ab
Dose						
D1 (2mg)	148,30ab	148,43a	145,90a	148,70a	147,03a	150,63a
D2 (4mg)	145,53b	139,73b	142,56b	140,60b	140,66b	140,90b
D3 (8mg)	149,96a	141,50b	142,70b	141,70b	139,46b	143,36b

Médias seguidas por letras distintas, na mesma coluna, diferem entre si pelo teste de Tukey ($P < 0,01$). Não houve interação significativa entre grupos e doses.

Resultados dos efeitos da furosemida sobre a concentração sérica de sódio nesta pesquisa revelaram uma diminuição significativa ($P < 0,01$) dos valores médios a partir do 7º ao 28º dia experimental. Esses achados concordam com os de Magovern et al. (1990) que, após administrar furosemida em pacientes humanos, observaram uma redução da concentração sérica de sódio. Muito embora já estivesse confirmada a ação da furosemida sobre a alça de Henle na reabsorção de sódio, outras estruturas como túbulo proximal e distal estão envolvidas, conferindo a eficácia da furosemida como diurético (Morgan et al., 1970).

De acordo com Wilcox (1989) e Senior (1992), os diuréticos de alça, como a furosemida, possuem ação primária diminuindo a reabsorção de potássio no segmento espesso e ascendente da alça de Henle, aumentando também sua excreção. Na concentração sérica de potássio (Fig. 1), os tratamentos com diurético promoveram diminuição da concentração sérica durante os 35 dias, em relação ao grupo C. Para o grupo FK, as concentrações séricas permaneceram significativamente ($P < 0,01$) menores em relação ao grupo C, porém os valores situaram-se dentro dos padrões normais para a espécie, o que pode sugerir que a adição de cloreto de potássio tende a restabelecer os níveis séricos desse íon.

A excreção de solutos na urina é utilizada para verificar o grau de reabsorção ou secreção tubular. Dentre os efeitos da furosemida inclui-se

a caliurese que é um fator determinante no aumento da fração de excreção de potássio e que já foi bastante investigada por diversos autores (Friedman & Roch-Ramel, 1977; Meyel Van et al., 1991; Shinkawa et al., 1993). No presente trabalho, os valores da excreção fracionada urinária de potássio dos grupos F e FK apresentaram entre os dias 7 e 21 um aumento bastante significativo em relação ao grupo C (Fig. 2-B). Pode-se sugerir que a adição de cloreto de potássio tenha influenciado nesse aumento da fração de excreção urinária de potássio, mormente no grupo FK, e que o ponto máximo da caliurese poderá estar ocorrendo em torno da segunda semana.

Em relação a atividade cardíaca (Fig. 4), a análise dos resultados permite ponderar que os animais do grupo F tiveram uma tendência em apresentar os valores médios da frequência cardíaca menores em todo o período experimental. Ressalta-se que, para esse grupo, ocorreram valores significativamente ($P < 0,01$) menores da frequência cardíaca no 1º, 21º e 35º dia em relação aos grupos FK e C. Embora os valores encontrados sejam diferentes mas dentro da variação fisiológica da espécie, a correlação que pode ser feita está diretamente ligada à redução dos valores séricos de potássio e quiçá também ao sódio, em virtude desses íons participarem ativamente nos mecanismos de repolarização (fase 3) e despolarização (fase 0) dos potenciais elétricos da fibra muscular cardíaca e das células do marcapasso.

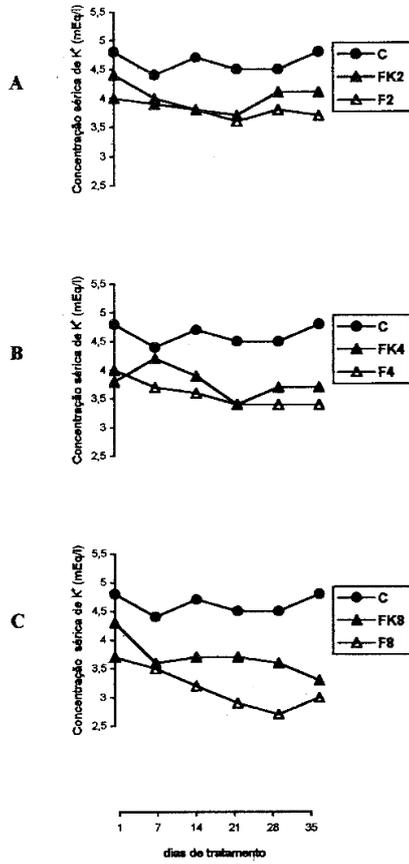


Figura 1. Representações gráficas da concentração sérica de potássio (mEq/l) de cães submetidos aos tratamentos: Furosemida (F; n=5) e Furosemida associada a cloreto de potássio (FK; n=5), nas doses de 2mg/kg (A), 4mg/kg (B) e 8mg/kg (C), administradas duas vezes ao dia por um período de 35 dias. C (n=5) representa o grupo-controle.

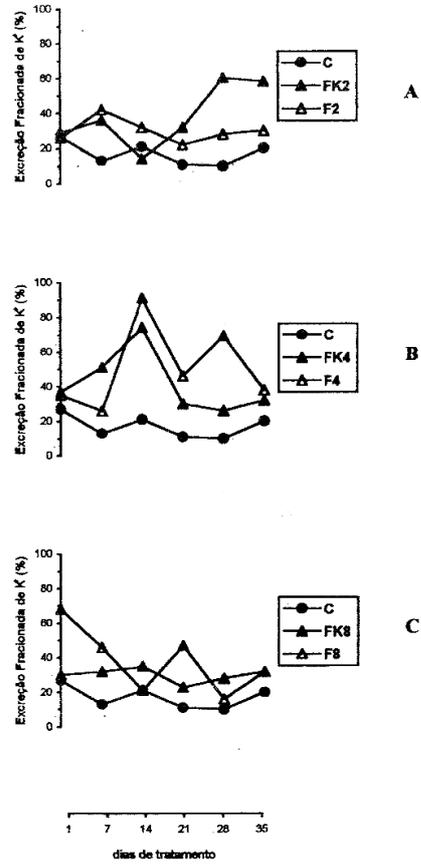


Figura 2. Representações gráficas da excreção fracionada de potássio (%) de cães submetidos aos tratamentos: Furosemida (F; n=5) e Furosemida associada a cloreto de potássio (FK; n=5), nas doses de 2mg/kg (A), 4mg/kg (B) e 8mg/kg (C), administrada duas vezes ao dia por um período de 35 dias. C (n=5) representa o grupo-controle.

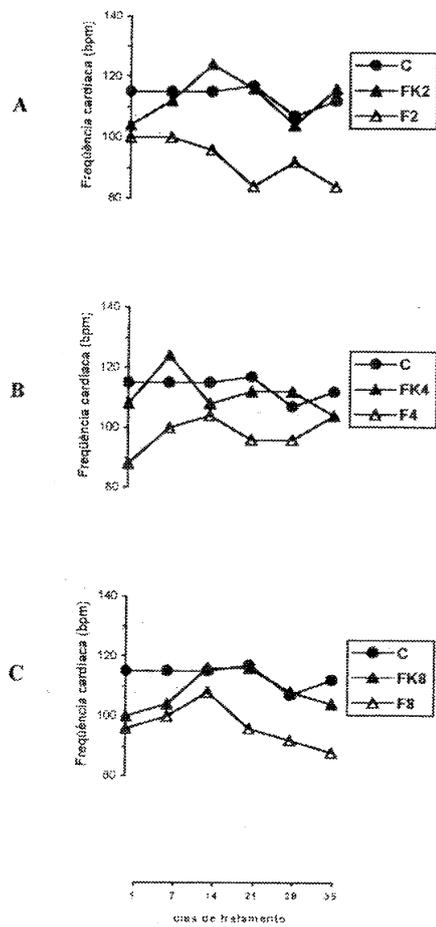


Figura 3. Representações gráficas da frequência cardíaca (bpm) de cães submetidos aos tratamentos: Furosemida (F; n=5) e Furosemida associada a cloreto de potássio (FK; n=5), nas doses de 2mg/kg (A), 4mg/kg (B) e 8mg/kg (C), administradas duas vezes ao dia por um período de 35 dias. C (n=5) representa o grupo-controle.

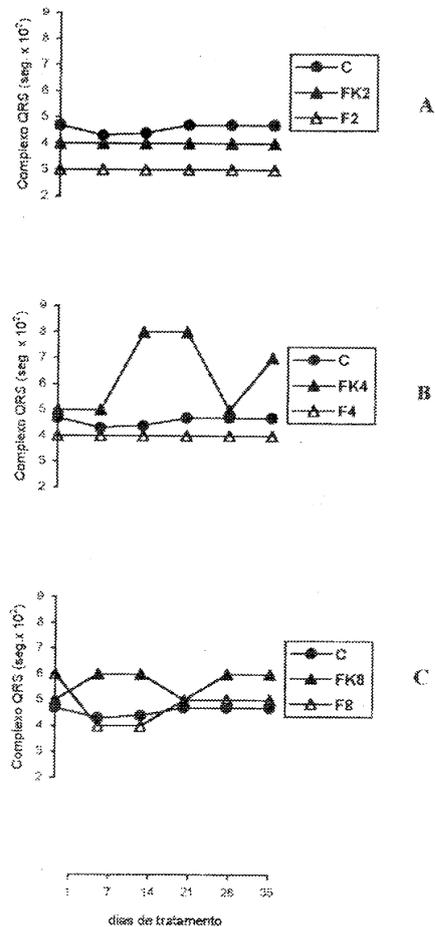


Figura 4. Representações gráficas do complexo QRS ($\text{seg} \times 10^2$) de cães submetidos aos tratamentos: Furosemida (F; n=5) e Furosemida associada a cloreto de potássio (FK; n=5), nas doses de 2mg/kg (A), 4mg/kg (B) e 8mg/kg (C), administradas duas vezes ao dia por um período de 35 dias. C (n=5) representa o grupo-controle.

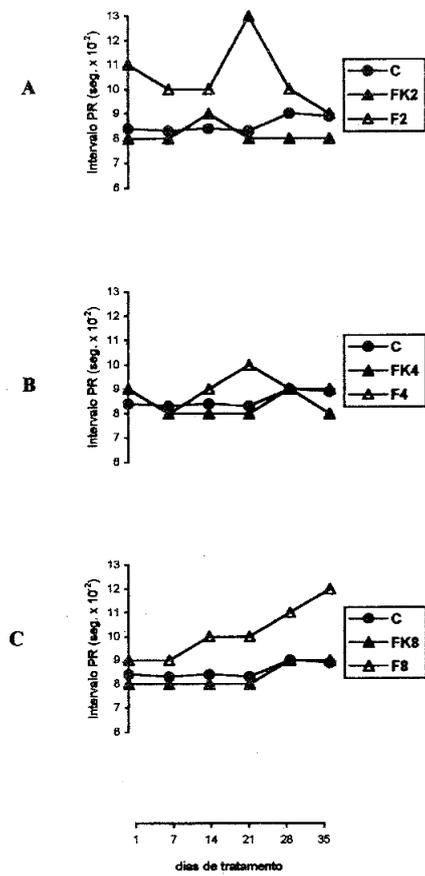


Figura 5. Representações gráficas do intervalo PR (seg $\times 10^2$) de cães submetidos aos tratamentos: Furosemida (F; n=5) e Furosemida associada a cloreto de potássio (FK; n=5), nas doses de 2mg/kg (A), 4mg/kg (B) e 8mg/kg (C), administradas duas vezes ao dia por um período de 35 dias. C (n=5) representa o grupo-controle.

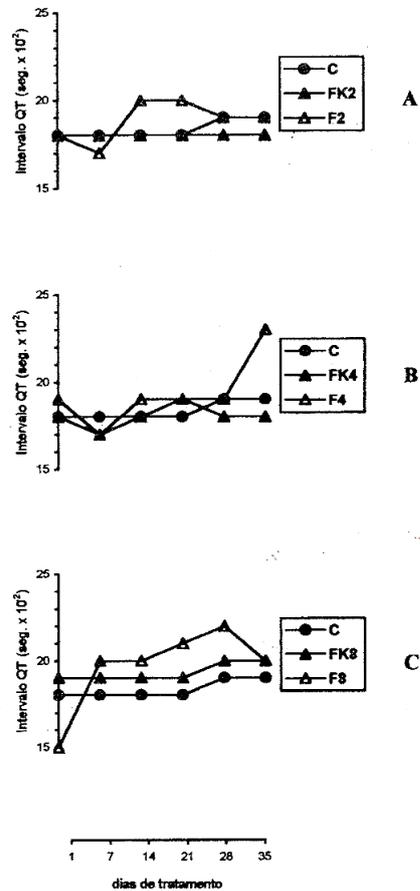


Figura 6. Representações gráficas do intervalo QT (seg $\times 10^2$) de cães submetidos aos tratamentos: Furosemida (F; n=5) e Furosemida associada a cloreto de potássio (FK; n=5), nas doses de 2mg/kg (A), 4mg/kg (B) e 8mg/kg (C), administradas duas vezes ao dia por um período de 35 dias. C (n=5) representa o grupo-controle.

Segundo Papademetriou & Washington (1985) e Catharine & Scott-Moncrieff (1995), a diminuição de potássio extracelular resulta em uma hiperpolarização da membrana celular, o que aumenta o potencial de ação do ventrículo, especificamente na fase 0, diminuindo a frequência cardíaca. Apesar da diminuição do volume extracelular causada pela diurese, com redução do débito cardíaco ou da pressão sanguínea, o sistema nervoso simpático utiliza-se dos efeitos beta-adrenérgicos (efeito inotrópico) e dos efeitos alfa-adrenérgicos (efeito cronotrópico) tentando restaurar o equilíbrio hemodinâmico e de certa forma produzir efeitos moderados na frequência cardíaca. Para o grupo FK, os valores não apresentaram diferenças significativas em relação ao grupo C. Pode-se sugerir que a inclusão de cloreto de potássio restabeleceu os níveis séricos de potássio, de modo que não ocorreram alterações eletrocardiográficas significativas

Os resultados expressos na Fig. 1 demonstram um aumento significativo ($P < 0,01$) dos valores do intervalo PR do eletrocardiograma do grupo F em relação aos demais, enquanto que o grupo FK não se diferenciou estatisticamente em relação ao grupo C. O aumento do intervalo PR, que pode ter como causa primária a hipocalemia, eletrocardiograficamente, representa um retardo na condução do impulso da junção atrioventricular (AV) e do feixe de His, denominado bloqueio atrioventricular (Tilley, 1992). Sendo assim, os resultados apresentados permitem sugerir que o aumento do intervalo PR ocorreu em razão da hipocalemia promovida pelo emprego da furosemida.

O intervalo QT, por sua vez, é o resultado da despolarização e repolarização ventricular e representa o tempo total da sístole. O referido intervalo varia inversamente com a frequência cardíaca (Tilley, 1992), e como já foi demonstrado nesta pesquisa, a diminuição da frequência cardíaca (Fig. 4) em função do emprego da furosemida relaciona-se com o aumento do intervalo QT.

CONCLUSÕES

Considerando-se a metodologia experimental utilizada, a análise dos resultados obtidos pelo emprego da furosemida em cães permite concluir que: 1- a furosemida diminuiu a concentração

sérica do sódio e do potássio; 2- os efeitos da redução da concentração sérica de potássio foram refletidos no eletrocardiograma e se traduziram por bradicardia e aumentos dos intervalos PR, QRS e QT; 3- os aumentos da excreção fracionada urinária de potássio ocorreram durante a segunda semana da diuretoterapia; 4- as doses de 2mg de furosemida em associação com cloreto de potássio apresentaram menores efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BELL, F.W., OSBORNE, C.A. Tratamento de hipocalemia. In KIRK, R.W. *Atualização terapêutica veterinária: pequenos animais*. 9.ed. São Paulo: Manole, 1988. p.130-137.
- CATHARINE, J., SCOTT-MONCRIEFF, R. Hyponatremia e hypokalemia. In: ETTINGER, S.J. *Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and cat*. 4.ed. Philadelphia: Saunders, 1995. p.40-45.
- CHEW, D.J., DIBARTOLA, W.P. Clinical evaluation of the urinary tract. *Manual of small animal nephrology and urology*. New York: Churchill Livingstone, 1977. p.1-53.
- FRIEDMAN, P.A., ROCH-AMEL, F. Hemodynamic and natriuretic effects of bumetanide and furosemide in the cat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, v.203, p.82-91, 1977.
- MAGOVERN, J.A. et al. Diuresis in hemodynamically compromised patients: continuous furosemide infusion. *Ann. Thorac. Surg.*, v.50, p.482-484, 1990.
- MEYEL VAN, J.J.M. et al. Diuretic efficiency of furosemide during continuous administration versus bolus injection in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Exp. Ther.*, p.440-444, 1992.
- MORGAN, T. et al. Effect of furosemide on Na and K transport studied by micropertusion of the nephron. *Am. J. Physiol.*, v.218, p.292-297, 1970.
- PAPADEMETRIOU, V., WASHINGTON, D.C. Diuretics, hypokalemia and cardiac arrhythmias: a critical analysis. *Am. Heart J.* v.11, p.1217-1224, 1986.
- PIMENTEL GOMES, F. *Curso de Estatística Experimental*. 11.ed. São Paulo: Nobel, 1985. 430p.
- SENIOR, D.F. Fluidoterapia, controle dos eletrólitos e do ácido básico. In: ETTINGER, S.J. *Tratado de medicina interna veterinária*. 3.ed. São Paulo: Manole, 1992. p.450-471.
- SHINKAWA, T. et al. Loop and distal actions of a novel diuretic, MI70755. *Eur. J. Pharmacol.*, v.238, p.317-325, 1993.
- SUKI, W.N., EKNOYAN, G. Physiology of diuretic action. In: SELDIN, D.W., GIEBISH, G. *The kidney: Physiology and pathophysiology*. 2.ed. New York: Raven Press, 1992. p.3629-3670.
- TILLEY, L.P. Analysis of canine P-QRS-T deflections. In: *Essentials of canine and feline electrocardiography: interpretation and treatment*. 3.ed. London: Lea & Febiger, 1992, p.59-98.
- WILCOXE, C.S. Diuretics and potassium. In: SELDIN, D.W., GIEBISH, G. *The regulation of potassium balance*. New York: Raven Press, 1989, p.325-345.
- WRIGHT, F.S., GIEBISCH, G. Regulation of potassium excretion. In: SELDIN, D.W., GIEBISH, G. *The kidney: Physiology and pathophysiology*. 2.ed. New York: Raven Press, 1992. p.2209-2247.