

Artigo de revisão DIURÉTICOS: um artigo de revisão

DIURETICS: a review article

Letícia Magalhães de Almeida ^a
Cristiane Ferrari Vieira ^a
Elaine Teixeira Fernandes ^a
Glauco Teixeira Gomes da Silva ^a
Márcio Luiz Rinaldi ^a
Renato Gomes Pereira ^a
Rodrigo de Barros Freitas ^a
Tiago Antoniol ^a
Lívia Beatriz Almeida Fontes ^{a*}

^a Faculdade Governador Ozanam Coelho / Ubá-MG

RESUMO

Introdução: A regulação da perfusão adequada dos tecidos mantém a homeostasia do volume e do tônus vascular em resposta a vários estímulos ambientais. A terapia farmacológica do volume visa diminuir o acúmulo, constituindo a base terapêutica para o tratamento efetivo da hipertensão arterial (HA), insuficiência cardíaca (IC), bem como para a síndrome nefrótica. Nesse aspecto, os diuréticos demonstram ser medicamentos ideais. **Objetivo:** Realizar uma revisão de literatura sobre os aspectos fisiológicos, farmacológicos e os efeitos adversos dos diuréticos. **Métodos:** Foi realizada revisão da literatura em bases de dados como NCBI – PubMed, Scielo, Periódicos Capes e Science Direct, contemplando estudos publicados entre os anos de 2005 e 2017, utilizando os descritores: diuréticos, fármacos anti-hipertensivos, farmacologia dos reguladores de volume. **Conclusão:** Os diuréticos apresentam excelente resultado na terapêutica devido a alta segurança em relação a dose, baixos perfis de efeitos adversos e baixo custo, demonstram ser



particularmente úteis em pacientes com patologias associadas ao edema, como na insuficiência cardíaca e síndrome nefrótica.

Palavras-chave: Diuréticos. Reações adversas. Farmacologia de regulação do volume.

ABSTRACT

Introduction: A regulation of tissue perfusion maintains volume homeostasis and vascular treatment in various environmental stimuli. The therapy of pharmacological volume aims decreases accumulation, providing a therapeutic basis for the effective treatment of arterial hypertension (AH), heart failure (HF), as well as for the nephrotic syndrome. In this regard, diuretics prove to be ideal drugs. **Objective:** To perform a literature review on the physiological, pharmacological and adverse effects of diuretics. **Methods:** The literature review was carried out in databases such as NCBI - PubMed, Scielo, Periodicals Capes and Science Direct, considering studies published between 2005 and 2017, using the descriptors: diuretics, antihypertensive drugs, pharmacology of volume. **Conclusions:** Diuretics have excellent therapeutic outcome due to high dose safety, low adverse effects profiles and low cost, and are particularly useful in patients with edema associated pathologies such as heart failure and nephrotic syndrome.

Keywords: Diuretics. Adverse reactions. Pharmacology of volume regulation.

* E-mail: libafontes@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

A regulação da perfusão adequada dos tecidos mantém a homeostasia do volume e do tônus vascular em resposta a vários estímulos ambientais. A desregulação desse mecanismo pode resultar em edema, que é caracterizado pelo acúmulo patológico de líquido no espaço extravascular. A terapia farmacológica do volume visa diminuir o acúmulo, constituindo a base terapêutica para o tratamento efetivo da hipertensão arterial (HA), insuficiência cardíaca (IC), bem como para a síndrome nefrótica. Dentre os fármacos atualmente disponíveis para modificar o estado do volume, estão os diuréticos, os quais aumentam a taxa do débito e volume urinário e, conseqüentemente, a excreção de eletrólitos. Dessa forma, os diuréticos têm sido recomendados para o tratamento de HA, hipervolemia, IC e distúrbios eletrolíticos (Golan et al., 2014; Roush, Kaur, Ernst, 2014; Martelli, Longo, Seriani, 2008).

Logo, em comparação com outras classes de fármacos, os diuréticos, em especial os tiazídicos, demonstram ser eficazes na redução de eventos cardiovasculares em pacientes com HA. Já os antagonistas da aldosterona, como a eplerenona, reduzem a mortalidade total na insuficiência cardíaca congestiva e auxiliam na diminuição do edema pulmonar, além de diminuir a incidência de morte cardíaca súbita e reduzir a proteinúria (Wile, 2012). Os diuréticos têm diferentes usos clínicos, já que possuem diferentes mecanismos de ação. Produzem diurese por inibição da reabsorção de sódio, e as diferentes classes atuam em segmentos distintos do sistema tubular renal. O aumento da eficácia terapêutica resulta do bloqueio de múltiplos locais do néfron, uma vez que um segmento pode compensar a reabsorção de sódio diminuída em outro (Smith, 2014).

Ademais, os diuréticos são indicados no tratamento da HA por reduzirem tanto a pressão arterial sistólica como a diastólica, já que resultam na diminuição do débito cardíaco. Nesse sentido, como fármacos anti-hipertensivos, dá-se preferência aos diuréticos tiazídicos e similares. Já

os diuréticos de alça são reservados para situações de hipertensão associada a insuficiências renal e cardíaca. Por outro lado, os diuréticos poupadores de potássio apresentam pequena potência diurética, mas, quando associados a tiazídicos e diuréticos de alça, são úteis na prevenção e no tratamento de hipopotassemia. Entretanto, o uso de diuréticos poupadores de potássio em pacientes com redução de função renal pode acarretar hiperpotassemia. Os diuréticos podem ser administrados sozinhos ou em combinação com outros fármacos, sobretudo os que atuam no sistema cardiovascular. De grande importância clínica, os diuréticos constituem a base da terapia para grande parte dos pacientes hipertensos, devido a sua eficácia, baixo custo, efeito sinérgico (quando associados a outros fármacos) e ainda por inibirem a retenção de sal e líquidos causada por outros agentes anti-hipertensivos, como os vasodilatadores (Shah, Anjum, Littler, 2004).

OBJETIVO

Este estudo foi realizado com o objetivo de fazer uma revisão bibliográfica sobre os aspectos fisiológicos, farmacológicos e os efeitos adversos dos diuréticos no tratamento das desordens relacionadas ao volume e em especial para o tratamento da hipertensão arterial.

METODOLOGIA

Realizou-se uma busca na literatura científica disponível nas bases de dados NCBI – PubMed, Scielo, Periódicos Capes e Science Direct, no período de 10 de fevereiro a 16 de abril de 2017, contemplando estudos publicados entre os anos de 2005 e 2017. Foram consultados artigos originais e de revisão sobre o tema, utilizando os descritores: diuréticos, fármacos anti-hipertensivos, farmacologia dos reguladores de volume. O tempo para análise dos artigos foi de dois meses, e foram escolhidos os mais relevantes em relação ao tema, considerando como critério de inclusão: relatos de caso e revisões de

literatura que descrevem os mecanismos de ação, indicações e efeitos adversos de cada classe de diuréticos. Apenas entraram na seleção artigos publicados a partir de 2007, restritos aos idiomas português e inglês.

CLASSIFICAÇÃO DOS DIURÉTICOS

Os diuréticos atualmente utilizados na clínica podem ser divididos em quatro grupos principais, de acordo com o local de ação no interior do túbulo renal (Golan et al., 2014). Incluem fármacos que atuam no túbulo proximal, tais como os inibidores da anidrase carbônica; os diuréticos de alça; os tiazídicos; e, finalmente, os poupadores de potássio (Quadro 1).

Quadro 1 - Diuréticos utilizados clinicamente

Classe	Exemplo	Vantagens	Desvantagens
Inibidores da anidrase carbônica	<ul style="list-style-type: none">• Acetazolamide• Dorzolamide	Raramente utilizado como diurético atualmente	<ul style="list-style-type: none">- Acidose metabólica- Hipocalemia
De alça	<ul style="list-style-type: none">• Furosemida• Bumetanida	São os mais potentes em relação à diurese.	<ul style="list-style-type: none">- Hipocalemia- Hiperuricemia
Tiazídicos	<ul style="list-style-type: none">• Hidroclorotiazida• Clortalidona	Principal diurético utilizado como agente anti-hipertensivo	<ul style="list-style-type: none">- Hipocalemia- Hiperuricemia
Poupadores de potássio	<ul style="list-style-type: none">• Espironolactona• Triantereno• Amilorida	Não causam exopilação de K ⁺	<ul style="list-style-type: none">- Hiperpotassemia- Ginecomastia**- Doses mais elevadas - Hiperaldosteronismo- Usar com cuidado em pacientes com insuficiência renal

**Espironolactona

Inibidores da anidrase carbônica

Atuam impedindo a reabsorção de sódio por meio da inibição de anidrase carbônica, acarretando aumento do aporte de bicarbonato de sódio nos segmentos mais distais do néfron. Inicialmente, grande parte desse bicarbonato de sódio é excretada, resultando em redução

do volume plasmático. Todavia, após vários dias de tratamento, o efeito diurético do fármaco é atenuado por suprarregulação compensatória, por meio de mecanismos que ainda não estão totalmente esclarecidos. Logo, frequentemente o uso de inibidores da anidrase carbônica está relacionado ao desenvolvimento de acidose metabólica leve a moderada. Com isso, o uso clínico dos inibidores dessa classe de diuréticos é restrito a condições que dependem da anidrase carbônica ou para restaurar o equilíbrio ácido-básico, como em pacientes com IC que apresentam alcalose metabólica causada pelo tratamento com diuréticos de alça (Golan et al., 2014).

Diuréticos de Alça

São diuréticos potentes em relação à diminuição de edema, mas em relação aos efeitos anti-hipertensivos não apresentam a mesma eficácia das tiazidas. Uma dose diária produz uma poliúria intensa durante algumas horas com consequentes mecanismos compensatórios para a recuperação e restauração do nível hemodinâmico. Por isso, são particularmente úteis em doentes com insuficiência renal ou cardíaca coexistente (Shah, Anjum, Littler, 2004).

Atuam diminuindo a reabsorção ativa de sódio no segmento ascendente espesso da alça de Henle ao bloquear o cotransportador NKCC2 (1 sódio, 2 cloretos, 1 potássio), localizado na membrana luminal das células epiteliais. Ao bloquear o cotransporte ativo, ocorre aumento acentuado da excreção de sódio e cloro e, indiretamente, de cálcio e magnésio. Assim, a queda de concentração de solutos no interstício medular provoca a diminuição da reabsorção de água no túbulo coletor, aumentando a sua eliminação. A eliminação de sódio e água é aumentada, assim como a de potássio e hidrogênio, sendo este processo acelerado pela aldosterona. O aumento da excreção de potássio pode levar ao quadro de hipocalemia, efeito adverso comum aos diuréticos que atuam no aumento da excreção de sódio (Nigro, Fortes,

2005).

Como os diuréticos de alça aumentam a excreção de íons e, por conseguinte, de água, o resultado final é o aumento do volume urinário e, conseqüentemente, a diminuição do débito cardíaco, sendo os diuréticos com maior potencial de diurese atualmente disponíveis, tendo em vista que atuam no local de maior absorção de sódio nos túbulos renais (Martelli, Longo, Seriani, 2008), demonstrando eficácia mesmo em pacientes com a função renal seriamente comprometida (Eler et al., 2016).

Entre os efeitos adversos dos diuréticos de alça estão: a ototoxicidade, devido ao uso de altas doses em pacientes com insuficiência renal ou em associação com agentes nefrotóxicos; a hipocalcemia; a hipomagnesemia; e a hipopotassemia (Batlouni, 2009).

Diuréticos Tiazídicos

Estes fármacos têm sido utilizados no tratamento da HA há muitas décadas e ainda permanecem como medicamentos anti-hipertensivos de primeira linha em alguns casos (Batlouni, 2009).

Os tiazídicos atuam na parte proximal dos túbulos contorcidos distais, bloqueando o cotransportador NCC (sódio-cloreto) na membrana luminal das células tubulares. Constituem a classe de fármacos levam a redução da mortalidade, principalmente no tratamento da hipertensão, podendo ser administrados isolados ou em associação (Kaiser, Lotze, Schafer, 2014; Martelli, Longo, Seriani, 2008).

Um exemplo de diurético tiazídico é a hidroclorotizida, a qual age nos túbulos renais provocando alterações na concentração de eletrólitos no organismo, como a perda de magnésio e potássio. Os níveis séricos adequados de potássio se associam à proteção cardiovascular, uma vez que esse íon pode agir inibindo a formação de radicais livres no endotélio vascular, a agregação plaquetária e a trombose arterial. Assim, a hipocalcemia causada pelo uso contínuo de diuréticos tiazídicos associa-

se frequentemente a alterações cardiovasculares, como prejuízos na contração e relaxamento do miocárdio, alteração da resposta do miocárdio à arritmia, hipóxia e morte súbita (Barcelos et al., 2014; Kaiser, Lotze, Schafer, 2014).

Além disso, os diuréticos tiazídicos promovem aumento da reabsorção transcelular de cálcio no túbulo contorcido distal. Logo, esses fármacos têm sido utilizados para diminuir a perda urinária de Ca^{2+} na osteoporose (embora essa não seja mais uma prática comum na ausência de hipercalcúria) e reduzir a hipercalcúria em pacientes que corram risco de nefrolitíase. O mecanismo pelo qual a inibição da captação de NaCl intensifica a entrada apical de Ca^{2+} ainda não está totalmente esclarecido (Golan et al., 2014; Vavruk et al., 2012). Os principais efeitos adversos dos diuréticos tiazídicos incluem a hipocalcemia, hiponatremia, hipomagnesemia e hiperuricemia (Lipsitz, 2013).

Diuréticos poupadores de potássio

Os fármacos disponíveis desta classe apresentam dois mecanismos de ação: os antagonistas da aldosterona, os quais competem com esse hormônio pelos sítios receptores nas células epiteliais do túbulo coletor cortical, reduzindo a expressão gênica dos canais que medeiam a absorção de sódio (ENaC) nesse segmento tubular; e os fármacos, que agem inibindo os canais de sódio renal (ENaC) na membrana luminal das células epiteliais do túbulo coletor e bloqueando a reabsorção de sódio diretamente no canal. Uma vez que bloqueiam, direta ou indiretamente, os efeitos da aldosterona, esses fármacos promovem a diminuição da eliminação de potássio nesses segmentos dos túbulos, sendo, por isso, designados como poupadores de potássio (Moreira, Cipullo, Martin, 2013; Martelli, Longo, Seriani, 2008; Nigro, Fortes, 2005).

Seus efeitos adversos incluem hiperpotassemia, uma vez que a inibição da captação eletrogênica de sódio, por ambos os mecanismos, diminui o potencial normal negativo do lúmen e reduz, portanto, a força propulsora

para a secreção de potássio das células do ducto coletor. A reabsorção reduzida de sódio também pode diminuir a secreção de H^+ , levando ao desenvolvimento de acidose metabólica. Além disso, diuréticos poupadores de potássio, que atuam bloqueando a ação da aldosterona, como a espironolactona, além de inibirem o receptor androgênico, podem inibir também o receptor de mineralocorticoides, e essa reatividade cruzada pode provocar efeitos adversos como: impotência e ginecomastia nos homens. Por outro lado, fármacos como a eplerenona, mais seletivos em relação ao bloqueio dos receptores da aldosterona, apresentam menor incidência desses efeitos adversos. Os diuréticos poupadores de potássio apresentam pequena potência anti-hipertensiva; contudo, quando associados a atiazídicos e a diuréticos de alça, são úteis na prevenção da hipopotassemia. No entanto, estão contraindicados na insuficiência renal avançada (Golan et al., 2014; Vavruk et al, 2012; Batlouni, 2009).

CONCLUSÃO

A regulação da volemia é realizada por mecanismos integrados que, em grande parte, modulam várias etapas no manejo renal de Na^+ . Portanto, o tratamento farmacológico da desregulação do volume envolve, principalmente, a inibição direta da reabsorção renal de Na^+ . Nesse contexto, os diuréticos, fármacos que alteram a reabsorção de Na^+ no néfron, apresentam papel essencial no manejo terapêutico das patologias relacionadas com alteração de volume, como a HA.

Assim, o conhecimento da organização funcional do néfron é essencial para compreender os mecanismos de ação dos diuréticos, tendo em vista que esses fármacos atuam sobre cada um dos quatro segmentos do túbulo renal. Os inibidores da anidrase carbônica diminuem a reabsorção de sódio e bicarbonato no túbulo proximal; os diuréticos de alça reduzem a reabsorção de sódio e cloreto pela bomba de $Na^+-K^+-2Cl^-$ no ramo ascendente espesso da alça de Henle; os tiazídicos

inibem o cotransportador de Na^+-Cl^- no túbulo contorcido distal; e os diuréticos poupadores de potássio inibem o receptor de aldosterona ou o canal de Na^+ , no ducto coletor.

A utilização mais relevante dos diuréticos é no tratamento da hipertensão. Combinações como as de diurético tiazídico e poupador de potássio podem ser altamente eficazes, proporcionando uma terapia quase ideal para alguns pacientes. Os diuréticos também desempenham papel relevante no tratamento de edema, independente da etiologia. Logo, através do manejo farmacoterapêutico adequado, o uso dos diuréticos também tem demonstrado ser relevante para reduzir o acúmulo de líquidos no tecido de pacientes com IC e síndrome nefrótica.

Entretanto, a partir do local de ação e o mecanismo, os diuréticos podem apresentar vários efeitos adversos. Com base nisso, o conhecimento do mecanismo de ação é fundamental para a elaboração de estratégias de acompanhamento adequado de pacientes que estão em tratamento com diuréticos. O ajuste da dose e reposição de eletrólitos, quando necessário, podem prevenir o desenvolvimento e as consequências de distúrbios eletrolíticos ou ácidos-básicos e garantir a segurança e aderência do paciente ao tratamento.

REFERÊNCIAS

- Barcelos AC, Trein AM, Sousa GS, Fleury Neto L, Baldaçara L. Efeitos cardiotoxícos resultantes da interação da risperidona com diuréticos tiazídicos. *J Bras Psiquiatr*. 2014; 63(4):379-83.
- Batlouni M. Diuréticos. *RevBrasHipertens*, 2009; 16(4):211-214.
- Eler JFC, Oliveira JT, Mucuta PO, Cupertino LH. Medicamentos Anti-hipertensivos dispensados em uma Unidade de Saúde Básica no município de Ipatinga – MG. *Única Caderno Acadêmico*. 2016; V.3, N.1 (2).
- Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. *Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
- Kaiser EA, Lotze U, Schafer HH. Increasing complexity: which drug class to choose for treatment of hypertension in the elderly? *ClinInterv Aging* 2014; 9:459-475.

Lipsitz LA. A 91-year-old woman with difficult-to-control hypertension: a clinical review. *Jama* 2013; 310:1274-1280.

Martelli A, Longo MAT, Seriani C. Aspectos clínicos e mecanismos de ação das principais classes farmacológicas usadas no tratamento da hipertensão arterial sistêmica. *Estud Biol.* Jan/dez 2008;30(70/71/72):149-56.

Moreira GC, Cipullo JP, Martin JFV. Existem diferenças entre os diversos diuréticos? *RevBrasHipertens.* 2013; vol. 20(2):55-62.

Nigro D, Fortes ZB. Efeitos farmacológicos dos diuréticos e dos bloqueadores dos canais de cálcio. *RevBrasHipertens.* 2007; vol. 12(2): 103-107.

Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: a review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* Jan, 2014;19(1):5-13.

Shah SU, Anjum S, Littler WA. Use of diuretics in cardiovascular disease: hypertension. *Postgrad Med J.* 2007; 80: 271-276.

Smith H. Diuretics: a review for the pharmacist. *S Afr Pharm J.* 2014; vol 81 No 7.

Vavruk AM, Martins C, Nascimento MN, Hayashi SY, Riella MC. Association between hypokalemia, malnutrition and mortality in Peritoneal Dialysis patients. *J Bras Nefrol.* 2012;34(4):349-354.

Wile, D. Diuretics: a review. *Annals of Clinical Biochemistry.* 2012; 49: 419–431.