

Renata Manuela Ferreira Mota

Diuréticos: revisão farmacológica e avaliação do consumo em Portugal

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2012

Renata Manuela Ferreira Mota

Diuréticos: revisão farmacológica e avaliação do consumo em Portugal

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2012

Renata Manuela Ferreira Mota

Diuréticos: revisão farmacológica e avaliação do consumo em Portugal

Trabalho original realizado por:

Projeto de Pós Graduação apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador:

Professora Doutora Márcia Cláudia Dias de Carvalho

Resumo

Os diuréticos são fármacos que promovem a excreção renal de água e eletrólitos causando um balanço negativo de sódio. Estão incluídos neste grupo terapêutico: os diuréticos tiazídicos e análogos, os diuréticos da ansa, os diuréticos poupadores de potássio, os inibidores da anidrase carbónica e os diuréticos osmóticos. Os diuréticos mantêm grande interesse no tratamento da hipertensão arterial (HTA). São geralmente eficazes, capazes de reduzir efetivamente a morbilidade e a mortalidade cardiovasculares, de baixo custo relativo, de fácil manejo e bastante bem tolerados. Para além da HTA, estão também indicados no tratamento de estados edematosos. Neste trabalho é feita uma revisão sobre a anatomofisiologia do rim e, ainda, sobre o grupo terapêutico dos diuréticos, no que diz respeito ao seu mecanismo de ação, farmacocinética, eficácia clínica, toxicidade e interações medicamentosas. Outro objetivo deste trabalho foi o de avaliar a evolução do consumo de diuréticos na população portuguesa no período de 2000 a 2009, recorrendo-se aos dados fornecidos pelo INFARMED-Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Pretende-se com este estudo revelar quais as substâncias ativas mais dispensadas dentro deste grupo terapêutico e a evolução temporal no consumo destas no nosso país.

Abstract

Diuretics are drugs that promote renal excretion of water and electrolytes leading to a negative balance of sodium. Types of diuretics include thiazides and analogues, loop diuretics, potassium-sparing diuretics, carbonic anhydrase inhibitors, and osmotic diuretics. Diuretics hold great interest in the treatment of hypertension. These are generally effective, capable of reducing cardiovascular morbidity and mortality, relatively inexpensive, simple to use and very well tolerated. Aside from hypertension, diuretics are also indicated for the treatment of edematous conditions. The aim of this work is to review the anatomy and physiology of the kidney as well as the therapeutic group of diuretics, with respect to its mechanism of action, pharmacokinetics, clinical efficacy, toxicity, and drug interactions. Another objective of this study is to analyze the evolution on the consumption of diuretics in the Portuguese population between 2000 and 2009, using data provided by INFARMED-National Authority of Medicines and Health Products, IP. The purpose of this study is to reveal those active substances mainly dispensed within this therapeutic group and the evolution in their consumption in our country.

Agradecimentos

À Professora Doutora Márcia Carvalho por ter demonstrado sempre disponibilidade, compreensão e paciência comigo.

Aos meus pais e irmão, por acreditarem em mim, pela força que me deram ao longo destes anos para a concretização deste curso e pelo amor incondicional.

Aos meus amigos pela ajuda, incentivo, força, disponibilidade e por estarem sempre presentes quando eu mais precisava.

Índice Geral

Resumo.....	i
Abstract.....	ii
Agradecimentos.....	iii
Índice de Figuras.....	vii
Índice de Tabelas.....	ix
Índice de Gráficos.....	x
Lista de Abreviaturas.....	xi
I. INTRODUÇÃO.....	1
II. O RIM.....	3
2.1. Anatomia Renal.....	3
2.2. Fisiologia Renal.....	6
2.2.1. Filtração Glomerular.....	7
2.2.2. Reabsorção Tubular.....	8
2.2.3. Secreção Tubular.....	16
2.2.4. Regulação do volume e concentração da urina.....	17
2.2.4.1. Mecanismos Hormonais.....	17
2.2.4.2. Autorregulação.....	20
2.2.4.3. Regulação Neuronal.....	20
III. DIURÉTICOS.....	22
3.1. Introdução.....	22
3.2. Diuréticos inibidores da anidrase carbónica.....	22
3.2.1. Estrutura química.....	22

3.2.2. Mecanismo de ação.....	24
3.2.3. Farmacocinética.....	25
3.2.4. Indicações terapêuticas.....	25
3.2.5. Toxicidade, efeitos adversos, contraindicações e interações.....	26
3.3. Diuréticos de ansa.....	27
3.3.1. Estrutura química.....	27
3.3.2. Mecanismo de ação.....	27
3.3.3. Farmacocinética.....	29
3.3.4. Indicações terapêuticas.....	30
3.3.5. Toxicidade, efeitos adversos, contraindicações e interações.....	31
3.4. Diuréticos tiazídicos.....	32
3.4.1. Estrutura química.....	32
3.4.2. Mecanismo de ação.....	33
3.4.3. Farmacocinética.....	35
3.4.4. Indicações terapêuticas.....	35
3.4.5. Toxicidade, efeitos adversos, contraindicações e interações.....	36
3.5. Diuréticos poupadores de potássio.....	38
3.5.1. Estrutura química.....	38
3.5.2. Mecanismo de ação.....	39
3.5.3. Farmacocinética.....	42
3.5.4. Indicações terapêuticas.....	42
3.5.5. Toxicidade, efeitos adversos, contraindicações e interações.....	43
3.6. Diuréticos osmóticos.....	44
3.6.1. Estrutura química.....	44
3.6.2. Mecanismo de ação.....	45

3.6.3. Farmacocinética.....	46
3.6.4. Indicações terapêuticas.....	46
3.6.5. Toxicidade, efeitos adversos, contraindicações e interacções.....	47
3.7. Associação de diuréticos.....	48
IV. EVOLUÇÃO DO CONSUMO DE DIURÉTICOS EM PORTUGAL.....	50
4.1. Enquadramento e objectivo.....	50
4.2. Metodologia.....	50
4.2.1. Dados.....	50
4.2.2. Critérios de avaliação.....	51
4.3. Resultados.....	51
4.3.1. Evolução anual do consumo total de fármacos diuréticos.....	51
4.3.2. Evolução anual do consumo de diuréticos por substância ativa.....	53
4.3.3. Evolução anual do consumo de diuréticos por região de saúde.....	56
V. DISCUSSÃO.....	58
VI. CONCLUSÃO.....	61
VII. BIBLIOGRAFIA.....	63
VIII. ANEXOS.....	67

Índice de Figuras

Figura 1. Anatomia renal. Sistema urinário e irrigação sanguínea; Corte longitudinal do rim (adaptado de Marieb e Hoehn, 2009).....	3
Figura 2. Estrutura de nefrónios justamedulares e corticais (adaptado de Saladin, 2004)..	5
Figura 3: Principais passos do processo de formação de urina: filtração glomerular, reabsorção e secreção tubular (adaptado de Valente, 2009).....	7
Figura 4. Principais solutos reabsorvidos ao longo dos diferentes segmentos do nefrónio (adaptado de Marieb e Hoehn, 2009).....	9
Figura 5. Mecanismos de transporte transmembranar (adaptado de Saladin, 2004).....	10
Figura 6. Mecanismos de reabsorção no túbulo contornado proximal (adaptado de Seeley, 2001).....	11
Figura 7. Vias de reabsorção tubular no ramo descendente e ascendente da ansa de Henle (adaptado de Seeley, 2001).....	12
Figura 8. Reabsorção tubular no segmento espesso do ramo ascendente da ansa de Henle (adaptado de Seeley, 2001).....	13
Figura 9. Vias de reabsorção tubular no tubo contornado distal (adaptado de Katzung, 1995).....	14
Figura 10. Vias de reabsorção tubular no ducto coletor (adaptado de Rang <i>et al</i> , 2004)..	15
Figura 11: Solutos secretados e reabsorvidos nas diferentes regiões do túbulo renal (adaptado de Valente, 2009).....	16
Figura 12: Efeito da angiotensina II no volume e concentração de urina (adaptado de Saladin, 2004).....	18

Figura 13. Estrutura química dos diuréticos inibidores da anidrase carbónica.....	23
Figura 14. Mecanismo de ação dos diuréticos inibidores da anidrase carbónica. (adaptado de Jackson, 2010).....	24
Figura 15. Estrutura química da furosemida.....	27
Figura 16. Mecanismo de ação dos diuréticos de ansa. S, simporte; CH, canal iónico. (adaptado de Jackson, 2010).....	29
Figura 17. Estruturas químicas dos diuréticos tiazídicos e análogos atualmente disponíveis no mercado.....	33
Figura 18. Mecanismo de ação dos diuréticos tiazídicos. S, simporte; CH, canal iónico. (adaptado de Jackson, 2010).....	34
Figura 19. Estruturas químicas dos diuréticos poupadores de potássio.....	38
Figura 20. Mecanismo de ação dos diuréticos poupadores de potássio não antagonistas da aldosterona (adaptado de Jackson, 2010).....	40
Figura 21. Mecanismo de ação dos diuréticos poupadores de potássio antagonistas da aldosterona (adaptado de Jackson, 2010).....	41
Figura 22. Estruturas químicas do manitol e da glicerina.....	44

Índice de Tabelas

Tabela 1. Hormonas envolvidas na regulação da concentração e volume da urina e os seus respetivos alvos e efeitos (adaptado de Saladin, 2004).....	19
Tabela 2. Resumo das características de cada classe de diuréticos.....	48
Tabela 3. Correspondência de cada substância ativa ao respetivo subgrupo farmacoterapêutico.....	53
Tabela 4. Consumo total de diuréticos em ambulatório por região de saúde com as respetivas variações no período em análise.....	57

Índice de Gráficos

Gráfico 1. Evolução do consumo de diuréticos em Portugal entre 2000 e 2009.....	52
Gráfico 2. Evolução do consumo de diuréticos por substância ativa em Portugal Continental entre 2000 e 2009.....	54
Gráfico 3. Evolução do consumo total de diuréticos por região de saúde entre 2000 e 2009.....	56

Lista de Abreviaturas

ADH	Hormona Antidiurética
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AIP	<i>Aldosterone-induced proteins</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CFT	Classificação Farmacoterapêutica
CIMI	Centro de Informação do Medicamento e Produtos de Saúde
DCI	Denominação Comum Internacional
EUA	Estados Unidos da América
HDL	Lipoproteínas de alta densidade (<i>High Density Lipoproteins</i>)
HTA	Hipertensão Arterial
IECA	Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina
INE	Instituto Nacional de Estatística
IR	Insuficiência Renal
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade (<i>Low Density Lipoproteins</i>)
RM	Receptores Mineralocorticóides
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
SNS	Serviço Nacional de Saúde

I. INTRODUÇÃO

Os diuréticos são fármacos que aumentam a excreção de eletrólitos e água. O efeito primário consiste em diminuir a reabsorção de Na^+ e de Cl^- do filtrado, sendo o aumento da perda de água secundário à excreção aumentada de NaCl (Rang *et al*, 2004), daí os diuréticos serem também indicados no tratamento de estados edematosos, os quais exigem medidas destinadas a aumentar a excreção urinária de sódio.

Os diuréticos, principalmente da classe das tiazidas e seus análogos, têm sido utilizados no tratamento da hipertensão arterial há vários anos e permanecem como uma das classes de medicamentos anti-hipertensivos de primeira linha (Batlouni, 2009; Papadopoulos e Papademetriou, 2007; Kaplan, 2000). As tiazidas demonstraram baixar a pressão arterial levando a uma redução dos eventos cardiovasculares (Ernst e Gordon, 2010).

O uso de diuréticos deverá ser acompanhado de outras medidas que potenciem a eficácia do tratamento (como por exemplo, a restrição na ingestão de sódio) ou que facilitem a remoção de certos edemas (movimento e uso de meias de descanso, no caso do edema ortostático).

Os diuréticos mais vulgarmente utilizados na prática clínica são as tiazidas e análogos (hidroclorotiazida, clortalidona e indapamida), os da ansa (furosemida) e os poupadores de potássio (espironolactona, amilorida e triantereno). Os diuréticos poupadores de potássio são considerados com fraco poder diurético, sendo usados normalmente em associação a outros diuréticos (principalmente tiazidas). O mecanismo e local de ação de cada classe de diuréticos determinam os seus efeitos farmacológicos, natriuréticos, eficácia e indicações clínicas específicas, bem como os efeitos colaterais (Sarafidis *et al.*, 2010).

Os inibidores da anidrase carbónica são diuréticos fracos, usados na profilaxia da doença de altitude e, principalmente, no tratamento do glaucoma.

Os diuréticos osmóticos (manitol) aumentam a osmolaridade do plasma e do fluido tubular, sendo indicados na redução ou prevenção de edema cerebral, na redução da pressão intra-ocular (glaucoma) e em situações de insuficiência renal (IR) aguda. São usados essencialmente em meio hospitalar.

Os diuréticos atualmente são utilizados em monoterapia, mas também em associações, potenciando os efeitos destes, especialmente na redução da pressão arterial (Batlouni, 2009). Apesar de, preferencialmente, ser recomendado apenas a administração de um fármaco, muitos pacientes, eventualmente, precisarão da administração de dois ou mais fármacos. A razão mais comum para isso é o facto de a hipertensão ser uma doença multifatorial, que pode não ser bem controlada apenas com um único fármaco (Neutal *et al.*, 1996).

Na prescrição de diuréticos é necessário ter presente que estes fármacos para além de promoverem a excreção hidrossalina, influenciam o grau de perfusão renal, obrigando ao ajuste de dosagem em caso de IR (nomeadamente em idosos). Causam espoliação de iões (sódio, potássio, magnésio) o que, nos casos mais graves, pode levar à necessidade de administração de suplementos ou à sua associação com fármacos que causem efeitos antagónicos sobre a excreção de alguns destes iões (Prontuário Terapêutico, 2012).

Os objetivos deste trabalho consistem na melhor compreensão do mecanismo de ação, farmacocinética, toxicidade, interações medicamentosas e indicações terapêuticas referentes a cada classe de diuréticos, bem como o conhecimento das substâncias ativas, e suas estruturas, comercializadas atualmente em Portugal. Numa segunda fase deste trabalho pretende-se avaliar o consumo de diuréticos na população portuguesa no período de 2000 a 2009. Esta análise tem como objetivo revelar quais as substâncias ativas mais dispensadas dentro deste grupo terapêutico e a evolução temporal no consumo destas no nosso país.

Com o intuito de compreender melhor os mecanismos de ação dos fármacos objeto de estudo desta dissertação, torna-se útil proceder primeiramente a uma abordagem sucinta da anatomofisiologia do rim.

II. O RIM

2.1. Anatomia renal

O aparelho urinário compreende os seguintes órgãos: dois rins, a bexiga, dois uréteres que transportam a urina dos rins para a bexiga, e a uretra que transporta a urina da bexiga para o exterior do corpo (Figura 1A). Em condições normais, os rins humanos recebem cerca de 25% do débito cardíaco pelas artérias renais provenientes da porção abdominal da aorta. A drenagem é feita pelas veias renais e o sangue retorna ao coração pela veia cava inferior (Marieb e Hoehn, 2009; Seeley *et al.*, 2004).

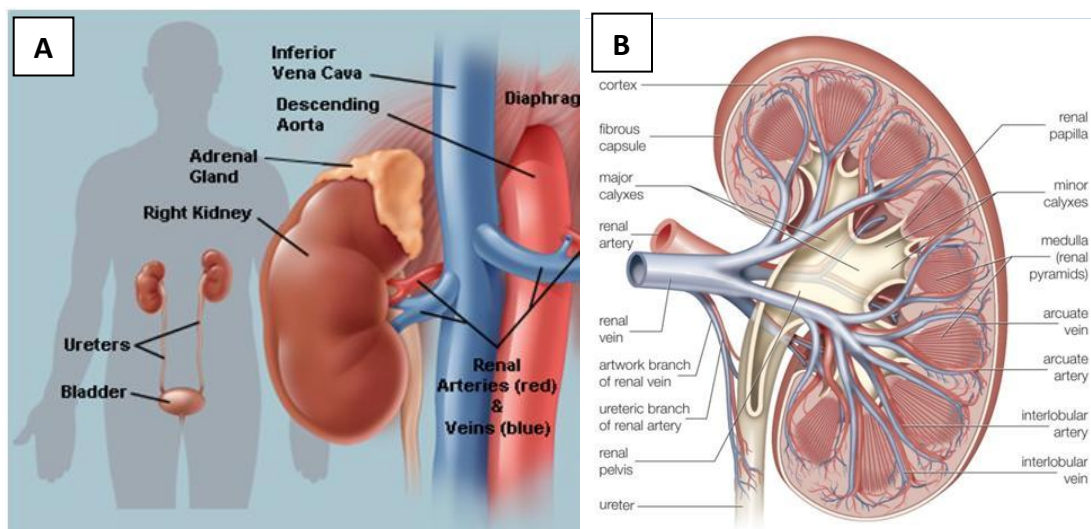


Figura 1. Anatomia renal. A. Sistema urinário e irrigação sanguínea; B. Corte longitudinal do rim (adaptado de Marieb e Hoehn, 2009).

Os rins estão localizados bilateralmente no espaço abdominal retroperitoneal, sensivelmente ao nível das vértebras T12 a L3. O rim direito localiza-se em posição ligeiramente inferior ao rim esquerdo. Na zona mediana interna forma-se uma depressão, o hilo renal, onde convergem os vasos sanguíneos e linfáticos, os nervos renais e o uréter (Figura 1A). Num corte longitudinal é possível distinguir macroscopicamente 3 regiões com características diferentes: o córtex, a medula e a pélvis renal (Figura 1B). O córtex renal é a camada mais periférica, contínua, com cerca de 1 cm de espessura, que ocupa o espaço entre as pirâmides e a cápsula renal. À região

cortical segue-se a medula renal, área central com uma tonalidade mais avermelhada, que apresenta 8 a 12 zonas tecidulares em forma de cone e aspeto estriado, denominadas pirâmides renais. Estas pirâmides estão separadas entre si por extensões do córtex, as colunas renais. O córtex e a medula renal, no seu conjunto, constituem o parênquima renal responsável pela produção de urina. As pirâmides convergem nos cálices menores e estes nos maiores. O espaço central é designado por pélvis renal e corresponde à zona dilatada que precede o uréter. À pélvis chega a urina recolhida das pirâmides renais por ramificações designadas por cálices, que terminam em zonas em forma de concha, as papilas renais. O rim encontra-se recoberto por uma cápsula de tecido fibroso e transparente (Marieb e Hoehn, 2009; Saladin, 2004).

A unidade funcional básica do rim é o nefrónio e cada rim contém cerca de 1,3 milhões de nefrónios. Cada uma destas unidades é constituída por uma região terminal larga denominada por corpúsculo renal, onde decorre a filtração primária do sangue e que se encontra na zona cortical do rim, e pelo túbulo renal com os seus diferentes segmentos (Figura 2). O túbulo contornado proximal é o segmento do nefrónio subsequente à cápsula de Bowman e que se prolonga até à medula dando origem aos ramos descendente e ascendente da ansa de Henle. Novamente no córtex temos o túbulo contornado distal. Os túbulos distais de vários nefrónios convergem finalmente no ducto coletor que transporta a urina do córtex renal para as papilas renais situadas no ápice das pirâmides renais (Saladin, 2004).

Os nefrónios podem ser divididos em justamedulares ou corticais, consoante a sua ansa de Henle se estenda pela medula profunda ou superficialmente. Os nefrónios corticais, que se encontram quase inteiramente no córtex, representam 85% do total de nefrónios.

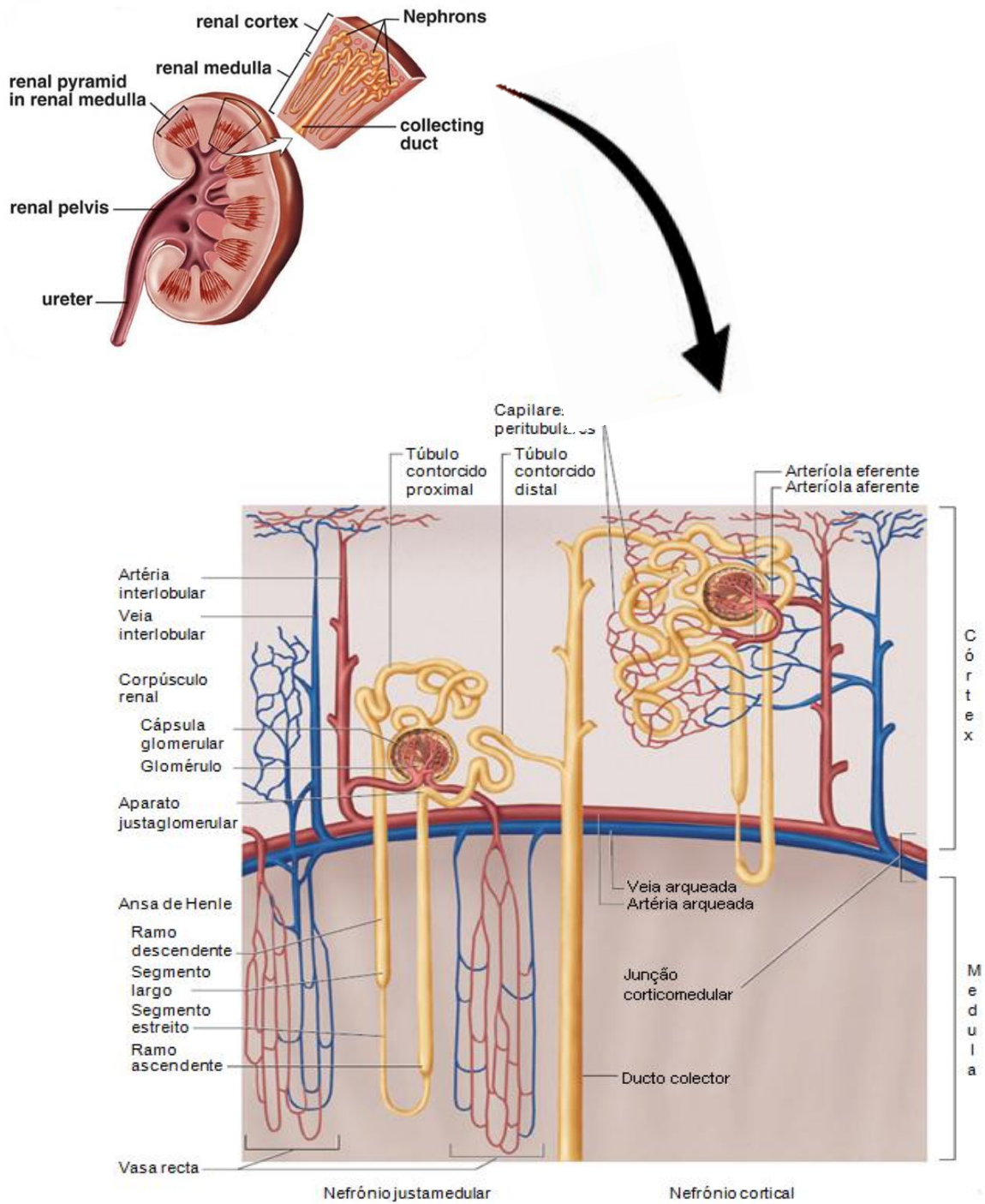


Figura 2. Estrutura de nefrónios justamedulares e corticais (adaptado de Saladin, 2004).

2.2. Fisiologia renal

O rim desempenha um papel fundamental na manutenção da homeostasia do organismo, sendo responsável pela regulação da osmolalidade sanguínea e do volume plasmático, importantes na manutenção da pressão sanguínea, e pela regulação dos equilíbrios electrolítico e ácido-base, essencial para a manutenção do pH sanguíneo. O pH sanguíneo é mantido dentro de determinados limites mediante excreção de iões H^+ e reabsorção de iões bicarbonato conforme necessário.

Além das funções homeostáticas, os rins apresentam ainda funções bioquímicas e excretoras. Uma das principais funções bioquímicas desempenhadas pelo rim é a função endócrina que inclui a produção de 3 hormonas importantes: o calcitriol, que é a forma ativa da vitamina D, essencial na manutenção do balanço de cálcio no organismo; a eritropoietina, necessária para o processo de eritropoiese que ocorre na medula óssea; e a renina, que estimula a secreção de aldosterona pelas glândulas suprarrenais e intervém na regulação hormonal da produção de urina (Seeley *et al.*, 2004). O rim é igualmente responsável pela produção de substâncias vasoativas, como prostaglandinas, endotelina, adenosina, monóxido de azoto (NO) e bradicinina. É importante referir ainda que muitos xenobióticos são bioativados neste órgão, como é o caso do clorofórmio (Constan *et al.*, 1999).

Os rins são os principais órgãos excretores do corpo, removendo do sangue os produtos finais do catabolismo celular (produtos azotados como a ureia, ácido úrico e creatinina) e do metabolismo de xenobióticos (Marieb e Hoehn, 2009).

Cerca de 180 a 200 litros de filtrado entram nos nefrónios por dia mas apenas resultam em 1,5 a 2 litros de urina por dia, sendo a maior parte do filtrado (cerca de 99%) reabsorvido em todos os segmentos do nefrónio. O filtrado e a urina são assim muito diferentes. O filtrado inicial é idêntico ao plasma sanguíneo livre de proteínas, contudo, quando chega aos ductos coletores já perdeu a maioria da sua água, iões e nutrientes. Podem distinguir-se três passos essenciais para a formação da urina e ajuste da composição sanguínea: ultrafiltração glomerular nos glomérulos renais, reabsorção

tubular e secreção ao longo dos túbulos renais (Figura 3) (Marieb e Hoehn, 2009; Seeley *et al.*, 2004).

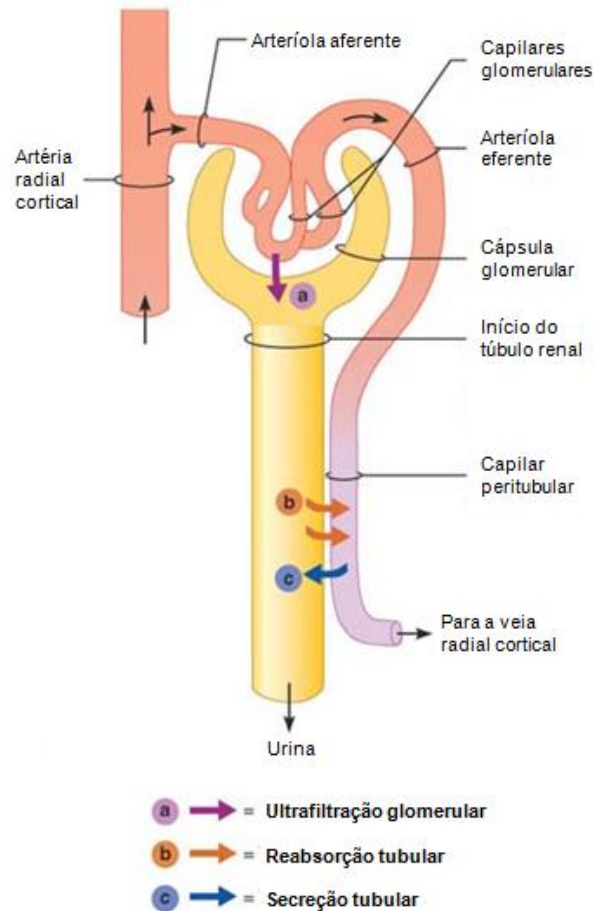


Figura 3: Principais passos do processo de formação de urina: filtração glomerular, reabsorção e secreção tubular (adaptado de Valente, 2009).

2.2.1. Filtração glomerular

A filtração glomerular é um processo de transporte passivo que consiste na passagem de solutos através da membrana semi-permeável dos capilares glomerulares para a cápsula de Bowman, como resultado de pressões hidrostáticas (Marieb e Hoehn, 2009). Ao entrarem no nefrônio, os líquidos transformam-se no filtrado. A taxa de filtração glomerular (TFG) corresponde à quantidade de filtrado produzido por minuto, o que equivale aos 180-200 litros de filtrado formados diariamente (Seeley *et al.*, 2004).

A membrana basal, com carga negativa, impede a filtração das proteínas com cargas negativas, representando o principal impedimento à filtração. Além disso, os poros endoteliais capilares, os poros dos podócitos (epitélio da cápsula de Bowman) e as fibras da membrana basal restringem o movimento dos compostos em função dos seus pesos moleculares (Carroll, 2007). São então livremente filtradas moléculas pequenas e hidrossolúveis, incluindo água, eletrólitos, glicose, compostos azotados, ácidos gordos, vitaminas e aminoácidos, ao passo que moléculas de diâmetro acima de 7 nm e com massa molecular superior a 40 mil daltons ficam retidas nos capilares glomerulares, pelo que a maioria das proteínas plasmáticas não são filtradas para os túbulos renais. As hormonas proteicas são suficientemente pequenas para atravessar a barreira de filtração. As proteínas que a atravessam são reabsorvidas ativamente por endocitose e metabolizadas pelas células do túbulo contornado proximal. Consequentemente, são escassas as proteínas encontradas na urina de uma pessoa saudável (Seeley *et al.*, 2001). As infeções renais podem danificar a filtração membranar e permitir que a albumina ou células sanguíneas atravessem para os túbulos renais, pelo que o dano glomerular é muitas vezes caracterizado por proteinúria ou hematúria (Saladin, 2004).

2.2.2. Reabsorção tubular

A reabsorção tubular é o regresso ao sangue de substâncias existente no filtrado (Figura 3). Em geral, os produtos finais do metabolismo e outras substâncias inúteis ao organismo, constituintes do filtrado, não são reabsorvidos.

O filtrado deixa a cápsula de Bowman e passa pelo túbulo contornado proximal, pela ansa de Henle e pelo túbulo contornado distal, até aos ductos coletores. Cada região tubular apresenta características histológicas únicas o que justifica que substâncias diferentes sejam reabsorvidas pelas células epiteliais dos diferentes segmentos do nefrónio (Figura 4) (Seeley *et al.*, 2001).

A reabsorção tubular pode ocorrer por via transcelular, na qual as substâncias atravessam a membrana citoplasmática e o citosol até à membrana basolateral das células tubulares, ou por via paracelular, na qual as substâncias passam entre as células epiteliais (Figura 5). Dentro da via transcelular podem distinguir-se 6 mecanismos de

transporte transmembranar: i) co-transporte (transporte de solutos na mesma direção; simporte); ii) contratransporte (transporte de solutos em direções opostas; antiporte); iii) transporte ativo (transporte mediado por proteínas transportadoras dependentes da energia libertada pela hidrólise do ATP); iv) difusão simples (transporte através do interstício da bicamada lipídica ou pelos canais aquosos de algumas proteínas de transporte; v) difusão facilitada (transporte mediado por proteínas transportadoras a favor do gradiente de concentrações, sem gasto de energia), e vi) pinocitose (processo de endocitose).

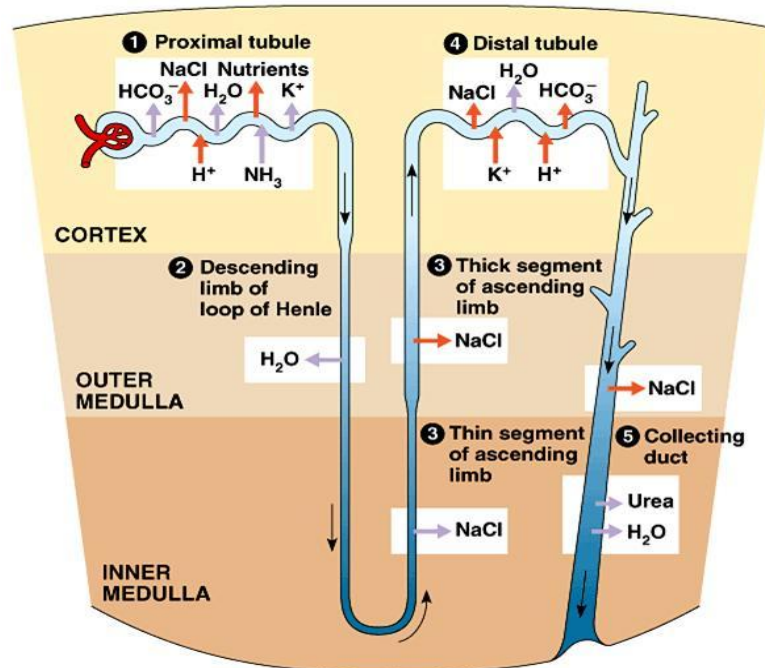


Figura 4. Principais solutos reabsorvidos ao longo dos diferentes segmentos do nefrónio (adaptado de Marieb e Hoehn, 2009).

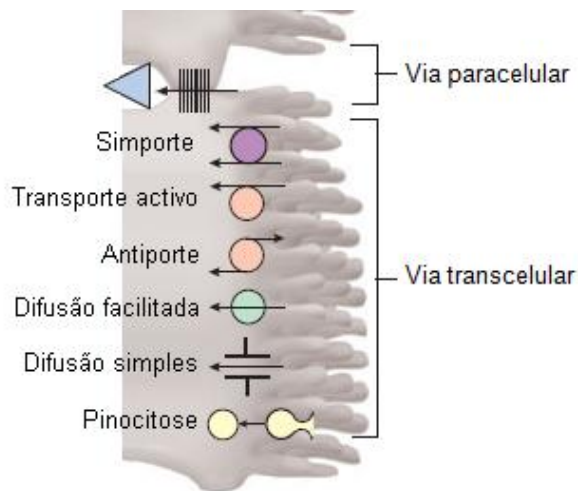


Figura 5. Mecanismos de transporte transmembranar (adaptado de Saladin, 2004).

O **túbulo contornado proximal** (Figura 6) reabsorve cerca de 65% da água, do Na^+ , do Cl^- e do K^+ filtrados. A maior parte da energia consumida pelo túbulo proximal está ligada à reabsorção de Na^+ . Na superfície apical, o Na^+ entra na célula por difusão facilitada. A Na^+/K^+ -ATPase, na superfície basolateral evita acumulação intracelular de Na^+ . A glicose e os aminoácidos são reabsorvidos por transporte acoplado ao Na^+ no túbulo proximal. A reabsorção de K^+ no túbulo proximal é principalmente paracelular, orientada pelo gradiente de concentração produzido pela reabsorção de água. O Cl^- é absorvido, passivamente, no final do túbulo proximal por um gradiente químico e por um gradiente elétrico transluminal (Carroll, 2007).

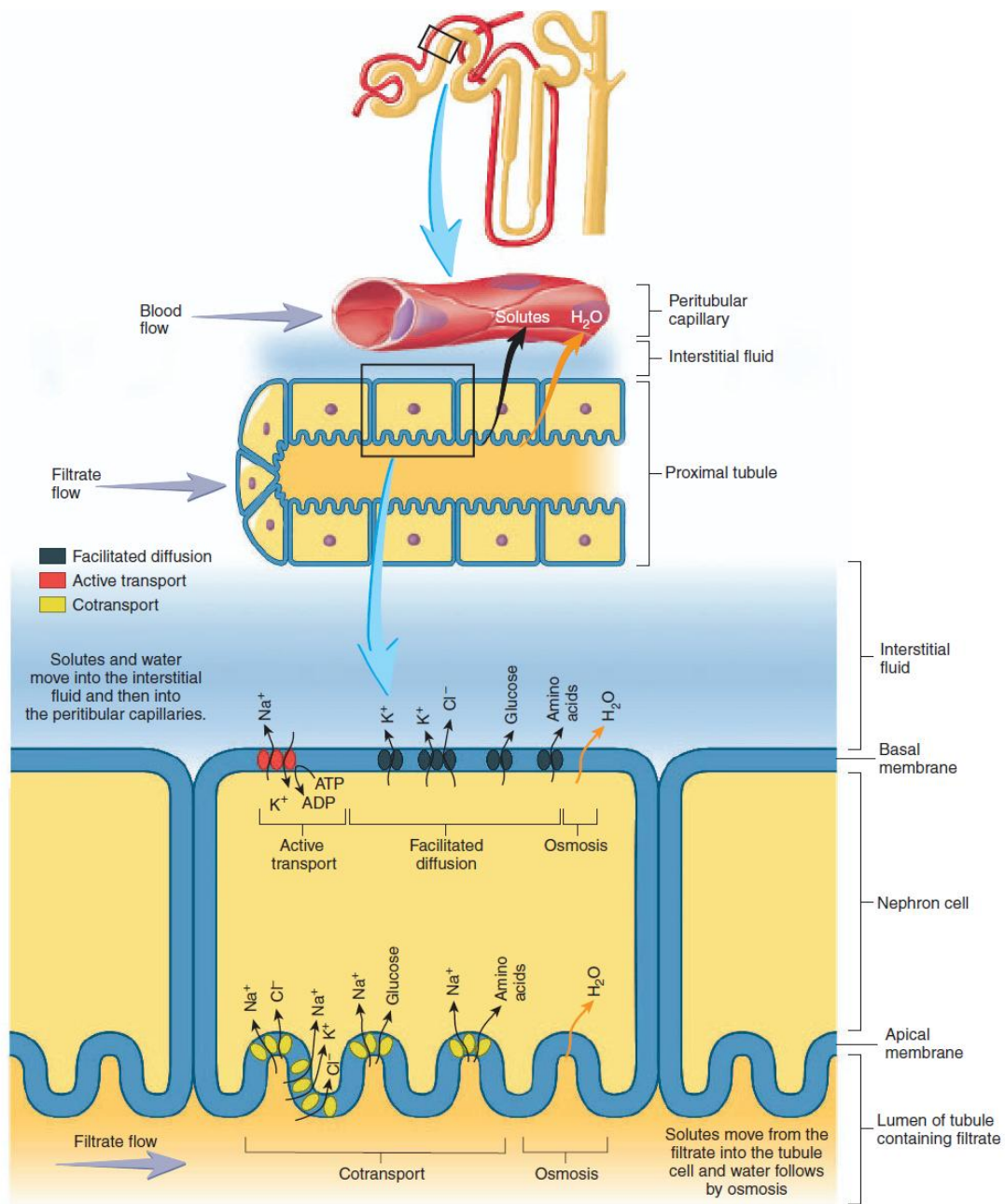


Figura 6. Mecanismos de reabsorção no túbulo contornado proximal (adaptado de Seeley, 2001).

O túbulo contornado proximal é permeável à água e, por isso, à medida que as moléculas são transportadas do nefrônio para o espaço intersticial, a água move-se por osmose, na mesma direção. Uma vez que a parede do nefrônio é permeável à água, a concentração do filtrado no túbulo contornado proximal é sensivelmente igual à do líquido intersticial (Seeley *et al.*, 2001).

A **ansa de Henle** (Figura 7) conduz o filtrado do túbulo contornado proximal até à medula renal onde a concentração de solutos no líquido intersticial é muito alta e de volta ao córtex renal (Carroll, 2007). O ramo descendente da ansa de Henle é altamente permeável à água e moderadamente permeável à ureia, ao sódio e à maior parte dos outros iões. Está adaptado a permitir o movimento passivo de substâncias através da sua parede, embora a água o faça muito mais rapidamente do que os solutos. À medida que o filtrado passa nesta zona do nefrónio, a água sai por osmose, e quando chega ao fim deste segmento, o volume de filtrado é reduzido mais 15% do volume inicial (Seeley *et al.*, 2004).

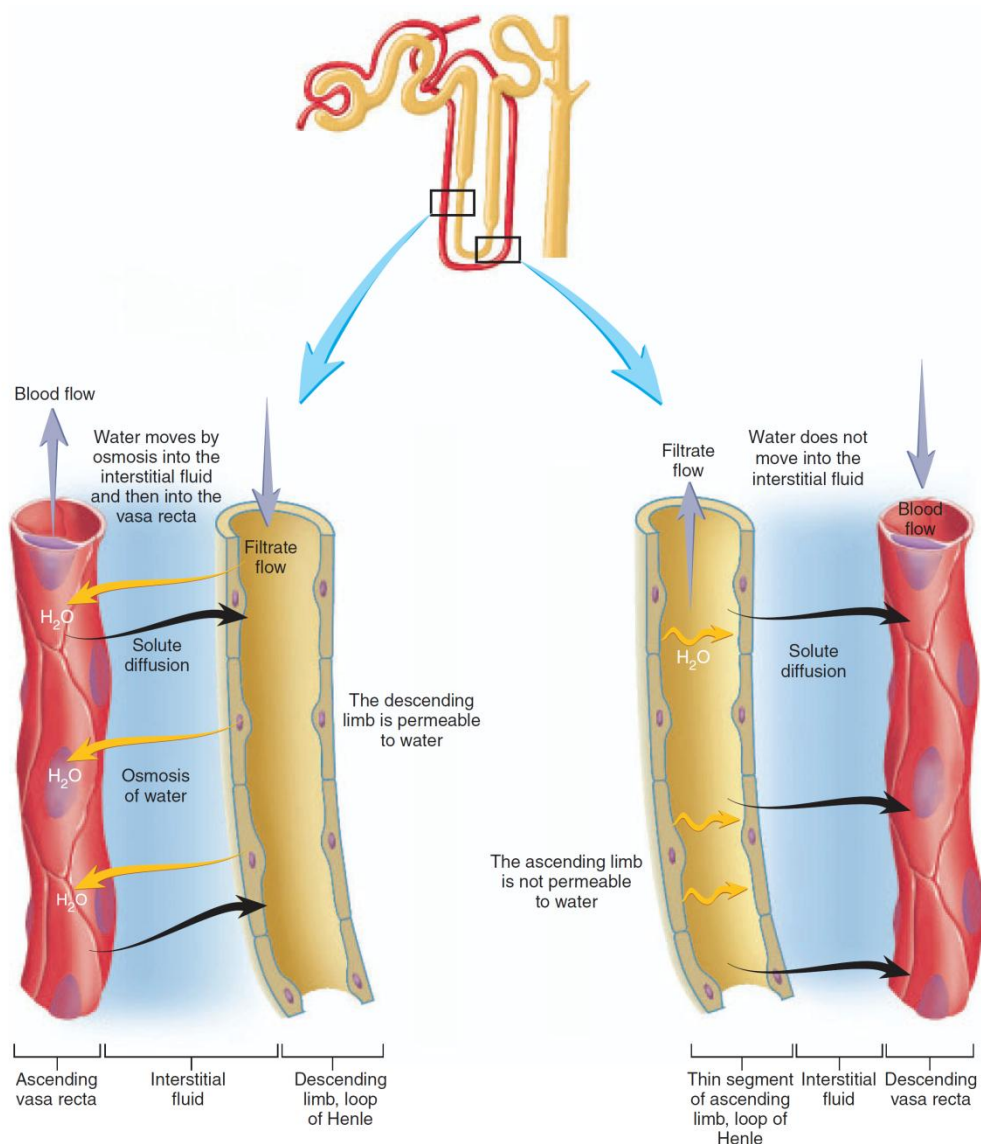


Figura 7. Vias de reabsorção tubular no ramo descendente e ascendente da ansa de Henle (adaptado de Seeley, 2001).

Por sua vez, o segmento espesso do ramo ascendente da ansa de Henle é impermeável à água e solutos, contudo, os íons K^+ e Cl^- podem ser cotransportados com o Na^+ através de proteínas da membrana apical para o citoplasma (Figura 8). Uma vez no interior das células tubulares, o K^+ e o Cl^- atravessam a membrana basolateral por difusão passiva (a favor do gradiente de concentração) para o fluido intersticial. A entrada de Na^+ no cotransporte é compensada pela sua exclusão através da membrana basolateral, por transporte ativo e em troca com K^+ (Seeley *et al.*, 2001).

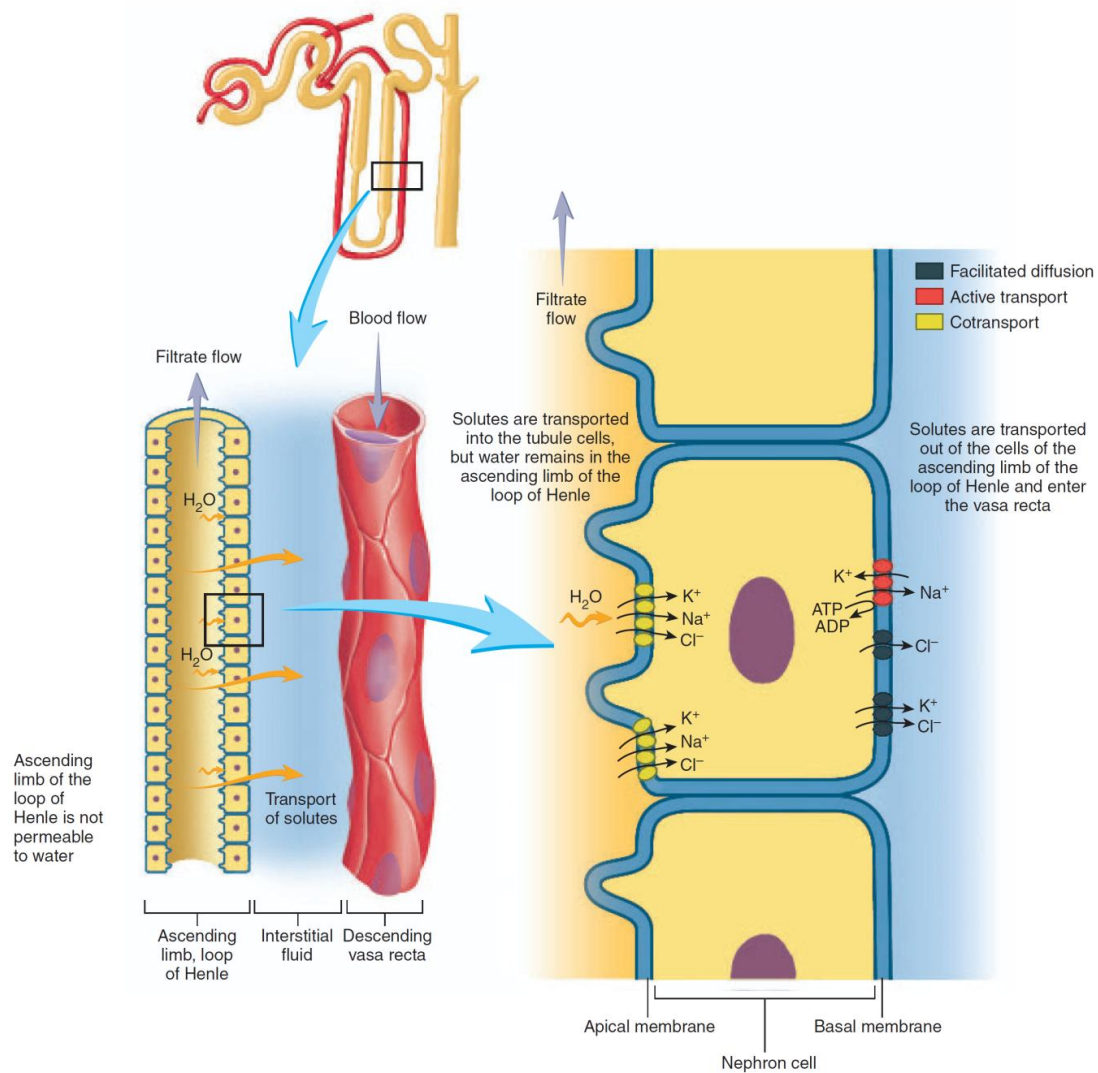


Figura 8. Reabsorção tubular no segmento espesso do ramo ascendente da ansa de Henle (adaptado de Seeley, 2001).

O fluido intersticial que envolve o ramo ascendente da ansa de Henle é cada vez menos concentrado em direção ao córtex renal. À medida que o filtrado ascende no segmento estreito da ansa de Henle os solutos difundem-se para o fluido intersticial, contudo a água não acompanha a saída dos solutos uma vez que este ramo é impermeável à água. Desta forma, quando o filtrado chega ao córtex renal, nomeadamente ao túbulo distal, encontra-se cerca de três vezes mais diluído do que o fluido intersticial que envolve esta zona do nefrónio (Seeley *et al.*, 2004).

O filtrado que chega ao **túbulo contornado distal** (Figura 9) contém cerca de 20% da água e 7% dos solutos do filtrado glomerular, o que, sem reabsorção, resultaria em 36 litros de urina por dia. Assim, uma pequena parte da reabsorção tubular ocorre ainda nesta zona do nefrónio. A primeira porção do túbulo distal é, na verdade, uma extensão do segmento espesso do ramo ascendente. É relativamente impermeável à água e, como remove continuamente mais soluto do que solvente, dilui ainda mais o líquido tubular (Ganong, 1998), sendo aqui, também, que ocorre a reabsorção de sódio por um mecanismo dependente de um sistema de co-transporte Na^+/Cl^- (simporte).

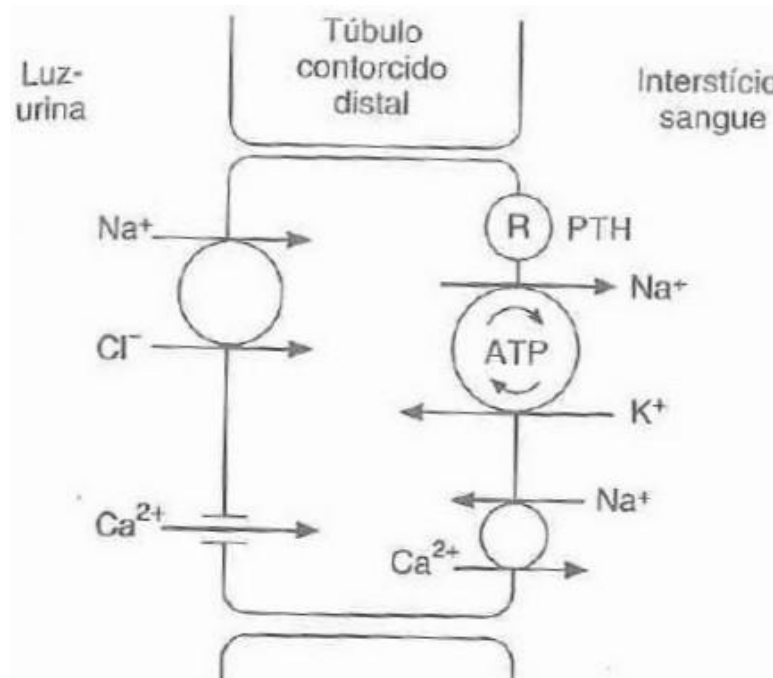


Figura 9. Vias de reabsorção tubular no tubo contornado distal (adaptado de Katzung, 1995).

Na porção terminal do túbulo contornado distal e do **ducto coletor** (Figura 10), os iões Na^+ e Cl^- são reabsorvidos por um mecanismo de transporte ativo e a permeabilidade à água está sob controlo hormonal, nomeadamente em relação à aldosterona, à hormona antidiurética (ADH), entre outras. A ADH liga-se ao recetor da vasopressina II, na superfície basolateral das células do ducto coletor, produzindo a translocação mediada por cAMP de aquaporinas para a superfície apical da célula do tubo coletor. Essas aquaporinas aumentam a permeabilidade da membrana apical à água, promovendo a sua reabsorção. Na porção medular do ducto coletor, a ADH também aumenta a permeabilidade à ureia, originando a sua reabsorção (Carroll, 2007). Na presença da ADH, o túbulo contornado distal e o tubo coletor são permeáveis à água permitindo a sua saída por osmose, mas na ausência da ADH, a água permanece no nefrónio (Seeley *et al.*, 2001). Ocorre, ainda no ducto coletor, a reabsorção de Na^+ e a secreção de K^+ , promovido pela aldosterona.

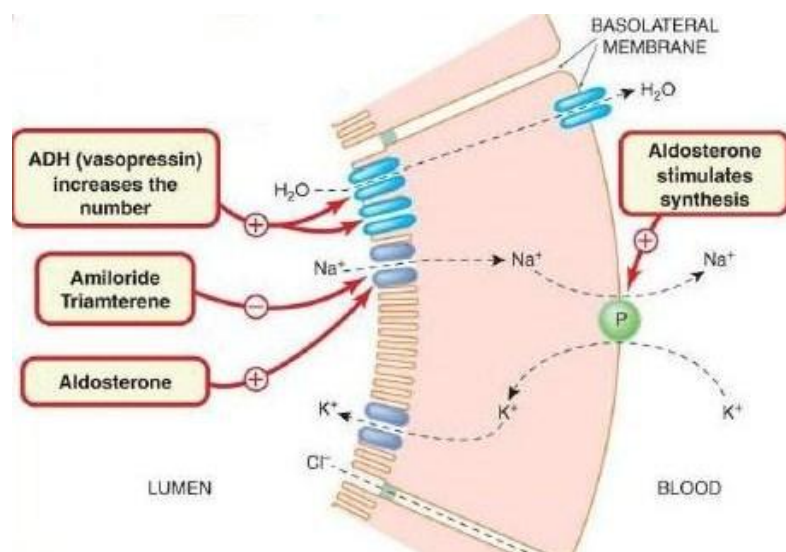


Figura 10. Vias de reabsorção tubular no ducto coletor (adaptado de Rang *et al.*, 2004).

2.2.3. Secreção tubular

Algumas substâncias, incluindo os produtos finais do metabolismo que em altas concentrações se tornam tóxicos, bem como alguns xenobióticos, passam para o nefrónio por secreção tubular (Figura 11), que pode ser ativa ou passiva (Seeley *et al.*, 2001).

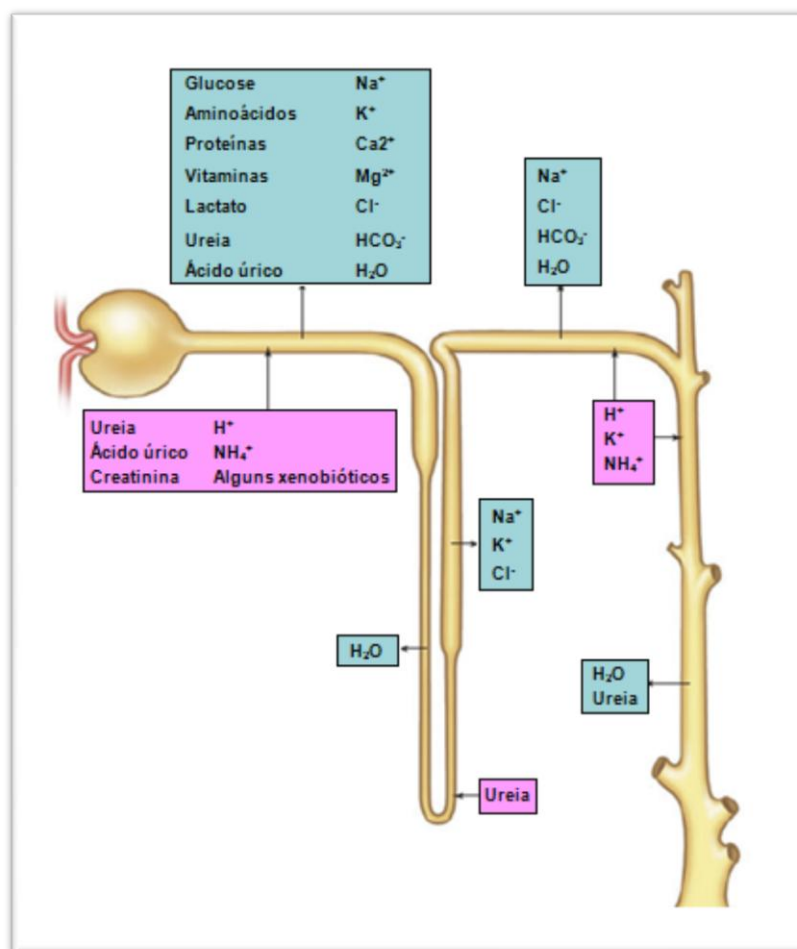


Figura 11: Solutos secretados (rosa) e reabsorvidos (azul) nas diferentes regiões do túbulo renal (adaptado de Valente, 2009).

Na secreção de aniões orgânicos ocorre a troca com α -cetoglutarato, através do transporte antiporte na membrana basolateral, e a difusão passiva para o lúmen tubular.

Quanto à secreção de catiões orgânicos, ocorre a difusão a partir do espaço intersticial e a secreção tubular ativa por troca com iões H^+ .

A urina produzida é constituída pelas substâncias filtradas e secretadas no nefrónio, menos as que são reabsorvidas.

2.2.4. Regulação do volume e concentração da urina

O volume e a composição da urina variam em função das condições às quais o organismo está exposto. A urina pode ser diluída ou concentrada, e produzida em grandes ou pequenas quantidades. O volume e concentração da urina são regulados por mecanismos que mantêm a osmolalidade e o volume do fluido extracelular dentro de valores limite. Quando é consumido um grande volume de água, é necessário eliminar o seu excesso sem que haja perda excessiva de eletrólitos ou outras substâncias essenciais à manutenção do equilíbrio no meio interno, razão porque, nestas condições, o rim produz um grande volume de urina diluída. Por outro lado, quando há restrição de ingestão de água, o rim produz um pequeno volume de urina concentrada, contendo os metabolitos suficientes para evitar a sua acumulação no sistema circulatório, mantendo-se assim a homeostasia do organismo (Seeley *et al.*, 2001).

O controlo da produção de urina envolve mecanismos hormonais, de autorregulação e neuronais.

2.2.4.1. Mecanismos hormonais

- Hormona antidiurética

A hormona antidiurética (ADH), também designada de vasopressina, é segregada pelo lobo posterior da glândula pituitária em resposta à desidratação e aumento da osmolalidade sanguínea, e vai atuar nas células do tubo coletor tornando-o mais permeável à água para que a esta entre na circulação sanguínea em vez de ser eliminada na urina (ou seja, o rim produz urina mais concentrada). Este fenómeno resulta não só na diminuição da osmolalidade do sangue, como no aumento do volume sanguíneo, o que por sua vez promove o aumento da pressão sanguínea (Saladin, 2004).

Os indivíduos que não segregam ADH em quantidade suficiente desenvolvem problemas como desidratação e desequilíbrios eletrolíticos, podendo levar ao desenvolvimento da diabetes insípida (Seeley *et al.*, 2001).

- Renina-angiotensina

A renina, produzida no rim, promove a ativação da angiotensina I, que por sua vez é convertida em angiotensina II. A diminuição da pressão arterial ou da concentração plasmática de Na^+ estimulam a produção desta hormona. A angiotensina II atua como vasoconstritor e estimula a secreção de aldosterona, causando a diminuição da produção de urina e aumento da volémia (Seeley *et al.*, 2001). A angiotensina II contrai, preferencialmente, a arteríola eferente, mantendo a filtração glomerular até mesmo quando a pressão arterial estiver baixa (Figura 12). O bloqueio da formação de angiotensina II, em estados patológicos, pode causar insuficiência renal (Carroll, 2007).

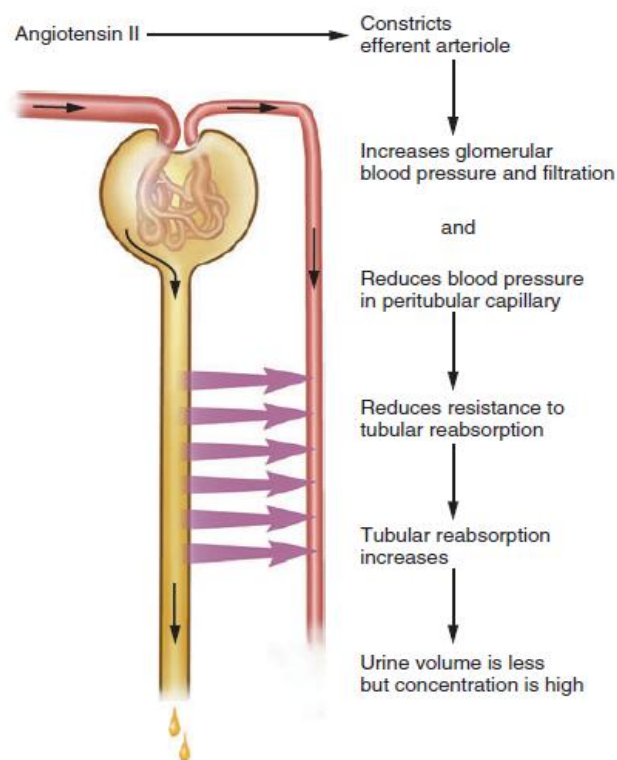


Figura 12: Efeito da angiotensina II no volume e concentração de urina (adaptado de Saladin, 2004).

- Aldosterona

A aldosterona é produzida no córtex suprarrenal e viaja desde esta glândula até ao rim através da corrente sanguínea. Esta hormona afeta o transporte de Na^+ e Cl^- no nefrónio e nos ductos coletores. Uma hiposecreção de aldosterona implica uma menor reabsorção de Na^+ e um aumento na concentração e volume de urina. Uma hipersecreção de aldosterona leva a uma maior reabsorção de Na^+ e à diminuição da concentração e volume de urina. A produção de aldosterona é estimulada pela angiotensina II, pelo aumento dos níveis de K^+ e pela diminuição da concentração de Na^+ no sangue (Seeley *et al.*, 2001).

- Outras hormonas

O quadro seguinte resume os efeitos e locais de atuação de outras hormonas envolvidas na regulação da concentração e volume da urina.

Tabela 1. Hormonas envolvidas na regulação da concentração e volume da urina e os seus respetivos alvos e efeitos (adaptado de Saladin, 2004).

Hormona	Alvos	Efeitos
Adrenalina e noradrenalina	Aparato justaglomerular e arteríola aferente	Induzem a secreção de renina; promovem a constrição da arteríola aferente; reduzem a TFG e o volume urinário
Hormona da paratiróide	Túbulos proximal e distal e ansa de Henle	Promove a reabsorção de cálcio na ansa de Henle e no túbulo distal, e de magnésio no túbulo proximal; inibe a reabsorção de fosfato no túbulo proximal; promove a síntese de calcitriol
Péptido natriurético atrial	Arteríolas aferente e eferente e ducto coletor	Promove a dilatação da arteríola aferente e a constrição da arteríola eferente, aumentando a TFG; inibe a secreção de renina, ADH e de aldosterona inibe a reabsorção de Na^+ no ducto coletor; aumenta o volume urinário

2.2.4.2. Autorregulação

A autorregulação renal é um conjunto de mecanismos intrínsecos ao rim que mantêm o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular.

Quando o rim é perfundido sob pressões moderadas, a resistência vascular renal varia com a pressão, de modo que o fluxo sanguíneo renal permanece relativamente constante. A autorregulação renal está presente em rins desnervados e em rins isolados e perfundidos, mas é impedida pela administração de substâncias que paralisam a musculatura lisa dos vasos (Ganong, 1998).

A autorregulação envolve alterações no grau de constrição das arteríolas aferentes e eferentes. Apesar do seu mecanismo exato não ser claro, sabe-se que, perante aumentos da pressão arterial sistémica, as arteríolas aferentes contraem-se, impedindo o aumento da perfusão renal e da pressão de filtração na membrana dos capilares glomerulares. Pelo contrário, uma diminuição da pressão arterial sistémica causa dilatação das arteríolas aferentes, evitando uma diminuição do fluxo sanguíneo renal e da pressão de filtração. As arteríolas eferentes também influenciam a pressão de filtração uma vez que, permanecendo contraídas quando as aferentes se dilatam, fazem com que a pressão no capilar glomerular e a taxa de formação do filtrado aumentem. Inversamente, a dilatação das arteríolas eferentes quando as aferentes se contraem ou se mantêm inalteráveis, diminui tanto a pressão no glomérulo como a taxa de filtração do filtrado (Seeley *et al.*, 2001).

2.2.4.3. Regulação neuronal

A estimulação dos nervos noradrenérgicos simpáticos que se dirigem para os rins causa acentuada redução do fluxo sanguíneo renal. Esse efeito é mediado por recetores $\alpha 1$ -adrenérgicos e, em menor grau, por recetores $\alpha 2$ -adrenérgicos pós-sinápticos (Ganong, 1998), responsáveis pela constrição das pequenas artérias e das arteríolas aferentes, diminuindo assim a formação de filtrado glomerular. Uma intensa estimulação simpática, como acontece em estados de choque ou de esforço físico intenso, diminui o fluxo sanguíneo renal para níveis tão baixos que o aporte de sangue ao rim se torna

insuficiente para manter o seu metabolismo normal. Nestes casos, o tecido renal pode sofrer danos e ficar incapaz de desenvolver as suas funções (Seeley *et al.*, 2001).

III. DIURÉTICOS

3.1. Introdução

Por definição, os diuréticos são fármacos que aumentam a taxa de fluxo de urina. Contudo, os diuréticos clinicamente úteis também aumentam a taxa de excreção de Na^+ (natriurese) e de um anião associado, habitualmente, o Cl^- . O NaCl no organismo é o principal determinante do volume de líquido extracelular, e a maioria das aplicações clínicas dos diuréticos visa a redução do volume de líquido extracelular ao diminuir o conteúdo corporal total de NaCl (Jackson, 2010).

Os diuréticos são usados no tratamento de problemas como a hipertensão e diversos tipos de edema causados por situações como a insuficiência cardíaca e a cirrose hepática (Seeley *et al.*, 2001). Como anti-hipertensores, os diuréticos são agentes potentes para a redução da pressão arterial, e, desta forma, reduzem a morbilidade e mortalidade cardiovasculares (Ernst e Gordon, 2010). O grande benefício da redução da pressão arterial está relacionado com a redução do risco de ocorrência de um acidente vascular cerebral (AVC) e de insuficiência cardíaca (Grossman *et al.*, 2011).

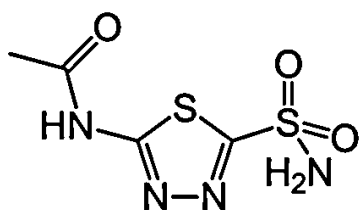
Os diuréticos podem ser classificados de acordo com os seus locais de ação, estruturas químicas, efeitos sobre a excreção de potássio, entre outros. No entanto, uma vez que o mecanismo de ação de cada uma das principais classes de diuréticos é presentemente bem conhecido, um esquema de classificação baseado no mecanismo de ação é usado neste capítulo.

3.2. Diuréticos inibidores da anidrase carbónica

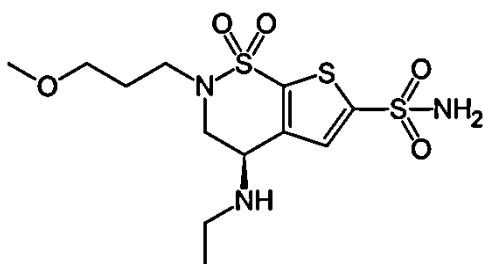
3.2.1. Estrutura química

Aquando da introdução da sulfanilamida como agente quimioterapêutico verificou-se que a acidose metabólica era um efeito colateral. Esta observação levou à demonstração de que a sulfanilamida é um inibidor da anidrase carbónica. Posteriormente, um número

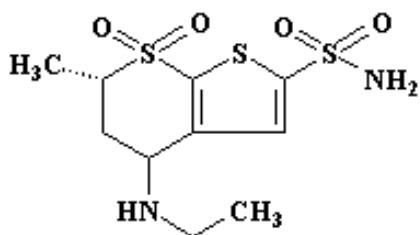
enorme de sulfonamidas foram sintetizadas e testadas quanto à capacidade para inibir a anidrase carbónica; dentre estas, a acetazolamida foi estudada extensivamente. A figura seguinte mostra as estruturas químicas dos inibidores da anidrase carbónica atualmente disponíveis no mercado português. Incluem-se neste grupo a **acetazolamida**, a **brinzolamida** e a **dorzolamida**. Apesar de se tratar de diuréticos, estes fármacos são usados exclusivamente no tratamento clínico do glaucoma.



Acetazolamida



Brinzolamida



Dorzolamida

Figura 13. Estrutura química dos diuréticos inibidores da anidrase carbónica.

3.2.2. Mecanismo de ação

A anidrase carbónica está presente em muitos pontos do nefrónio, incluindo as membranas luminal e basolateral, o citoplasma das células epiteliais e as hemácias na circulação renal. Contudo, a localização predominante desta enzima é na membrana luminal do túbulo proximal, onde ela catalisa a desidratação do H_2CO_3 , uma etapa fundamental do bicarbonato (HCO_3^-). Os inibidores da anidrase carbónica bloqueiam a reabsorção do bicarbonato de sódio no túbulo proximal, causando diurese de NaHCO_3 e diminuição das reservas corporais totais de bicarbonato (Katzung *et al.*, 1995). Embora o túbulo proximal seja o principal local de ação de inibidores de anidrase carbónica, a anidrase carbónica também está envolvida na secreção de protões no ducto coletor e, portanto, o ducto coletor é um local de ação secundário para esta classe de fármacos.

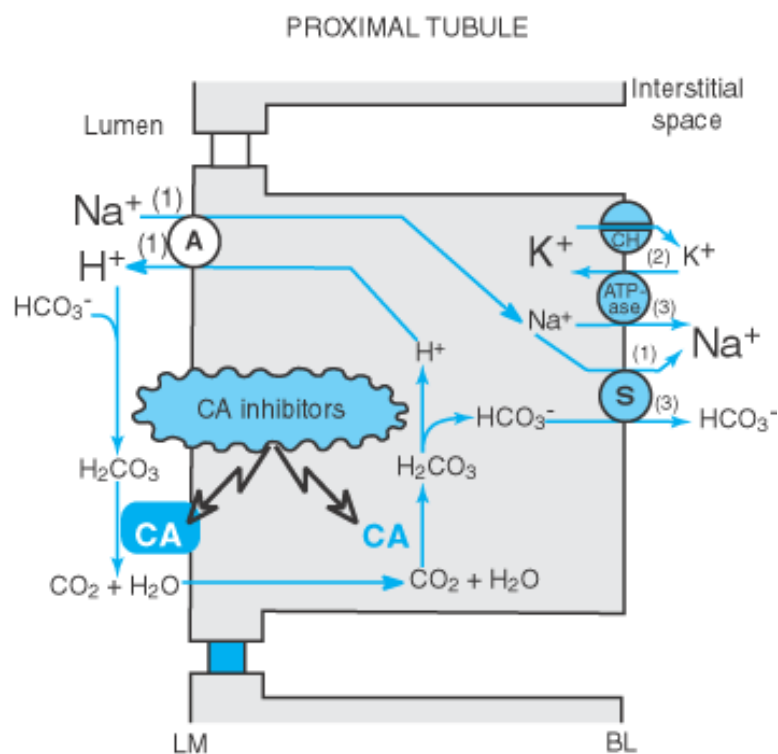


Figura 14. Mecanismo de ação dos diuréticos inibidores da anidrase carbónica. A, antiporte; S, simporte; CH, canal iónico. (A reação catalisada pela anidrase carbónica é $\text{OH}^- + \text{CO}_2 \rightarrow \text{HCO}_3^-$; contudo, $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{OH}^- + \text{H}^+$ e $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$, sendo que no final temos: $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$). Os números entre parênteses indicam a estequiometria. (adaptado de Jackson, 2010).

3.2.3. Farmacocinética

Todos os inibidores da anidrase carbónica são bem absorvidos após a administração oral. Um aumento no pH urinário pela diurese de bicarbonato ocorre ao final de 30 minutos, atinge o máximo em 2 horas e persiste por 12 horas após uma dose única. A excreção do fármaco é por secreção tubular no segmento S₂ do túbulo proximal, devendo por esta razão reduzir-se a dose na insuficiência renal (Katzung *et al.*, 1995).

3.2.4. Indicações terapêuticas

A baixa eficácia diurética dos inibidores da anidrase carbónica faz com que sejam escassamente utilizados nos diferentes tipos de situações edematosas. No entanto, em quadros de edema acompanhados de alcalose metabólica, estes diuréticos podem ser altamente benéficos (Jackson, 2010).

Embora não sejam fármacos de larga utilização, os inibidores da anidrase carbónica apresentam múltiplas aplicações terapêuticas, tais como, a prevenção e tratamento da doença aguda das montanhas, devido ao facto de condicionarem as alterações de pH sanguíneo, impedindo, assim, a instalação de um quadro de alcalose, que parece ser um dos fatores determinantes para a hipoxia e, secundariamente, o edema pulmonar que caracteriza esta situação. Por outro lado, a alcalinização urinária, decorrente do efeito bicarbonatúrico e inibidor da excreção de acidez titulável e de amónia, faz com que sejam úteis no tratamento e prevenção das situações de nefrolitíase, quer pelo ácido úrico, quer pela cistina (Guimarães *et al.*, 2006).

O uso destes diuréticos (particularmente a acetazolamida) em situações de epilepsia do tipo ausência tem sido sugerido, embora o rápido desenvolvimento de tolerância possa limitar a utilidade dos inibidores da anidrase carbónica para a epilepsia. Também têm sido utilizados, com relativo sucesso, no controlo das situações de paralisia periódica (Jackson, 2010).

A indicação mais frequente da utilização dos inibidores da anidrase carbónica é no tratamento do glaucoma de ângulo aberto. São ainda aplicados no tratamento do

glaucoma secundário e no pré-operatório do glaucoma agudo de ângulo fechado, dado o efeito inibidor destes diuréticos na produção de humor aquoso (Prontuário Terapêutico, 2012; Jackson, 2010; Guimarães *et al.*, 2006).

A **acetazolamida** é administrada por via oral ou por via IV (a via IM é de evitar por ser bastante dolorosa pelo pH alcalino da solução). Quando é indispensável o seu uso prolongado, as alterações do equilíbrio hidroeletrólítico e a acidose devem ser compensadas com a administração de hidrogenocarbonato de potássio.

A **brinzolamida** e a **dorzolamida** são usadas exclusivamente em administração tópica, no glaucoma (Prontuário Terapêutico, 2012).

3.2.5. Toxicidade, Efeitos adversos, Contraindicações e Interações

As reações tóxicas graves aos inibidores da anidrase carbónica são raras. Porém, estes fármacos são derivados da sulfonamida e, tal como outras sulfonamidas, podem causar depressão da medula óssea, toxicidade cutânea e lesões renais semelhantes às provocadas por sulfonamidas, e ainda reações alérgicas em pacientes hipersensíveis às sulfonamidas. Com a administração de doses altas, muitos pacientes apresentam sonolência e parestesias (Jackson, 2010).

Estão contraindicados em doentes alérgicos a sulfonamidas, com hipocaliemia, hiponatremia e acidose hiperclorémica, em doentes com insuficiência renal ou hepática grave. O seu uso durante a gravidez e amamentação deve ser evitado.

Os efeitos adversos, as contraindicações e as interações farmacológicas (reduzem a eliminação urinária de bases fracas) destes fármacos são, na sua maioria, secundárias à alcalinização da urina ou à acidose metabólica (Jackson, 2010).

3.3. Diuréticos da ansa

3.3.1. Estrutura química

Os diuréticos da ansa constituem um grupo quimicamente diverso de compostos. Neste grupo estão incluídos a **furosemida**, a bumetanida, o ácido etacrínico e a torasemida, sendo que os três últimos não se encontram disponíveis em Farmácia Comunitária (Prontuário Terapêutico, 2012). A furosemida e a bumetanida são derivados da sulfonamida. O ácido etacrínico é um derivado do ácido fenoxiacético e a torasemida é uma sulfonilureia (Jackson, 2010).

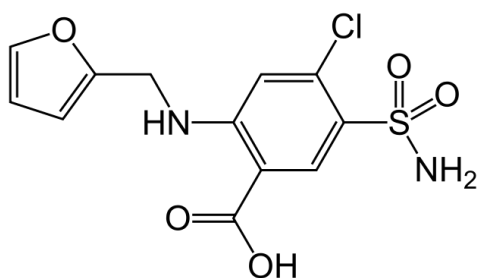


Figura 15. Estrutura química da furosemida.

3.3.2. Mecanismo de ação

Este grupo de fármacos têm em comum o atuar a nível da porção ascendente espessa da ansa de Henle. Como já referido no capítulo anterior, esta caracteriza-se por possuir, a nível da membrana luminal da célula epitelial tubular, um sistema de cotransporte de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ que utiliza a energia do gradiente eletroquímico de Na^+ gerado pela $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase existente a nível da membrana basal, a qual promove, contra um gradiente de concentrações, a entrada de K^+ na célula contra a secreção de Na^+ para o fluido intersticial (Figura 16). O cotransportador $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ ativado pela energia gerada promove a entrada de Na^+ a partir do lúmen tubular, a par da entrada de K^+ e Cl^- . O destino destes iões difere posteriormente: o K^+ é reciclado a nível da membrana luminal

através de canais de K^+ nela existentes; o Cl^- é conduzido para o espaço intersticial a favor de gradientes de concentração, quer através do cotransportador K^+-Cl^- existente a nível da membrana basal, quer através de canais de Cl^- também existentes a este nível. Este movimento transepitelial de K^+ e Cl^- é responsável pela geração de uma diferença de potencial entre os espaços intersticial e luminal com o último positivo em relação ao primeiro. Esta positividade do lúmen favorece um fluxo paracelular de cátions para o espaço intersticial, o qual resulta na reabsorção de Ca^{2+} e Mg^{2+} (Jackson, 2010; Guimarães *et al.*, 2006).

Os diuréticos de ansa, atuando a nível da membrana luminal da porção espessa do ramo ascendente da ansa de Henle, são capazes de inibir o cotransporte $Na^+-K^+-2Cl^-$ e bloquear todo o processo de transferência de eletrólitos acima descrito. Assim, como consequência, a inibição da reabsorção de Na^+ aumenta a osmolaridade do fluido tubular que acarreta menor reabsorção tubular de água (aumenta a diurese). O mecanismo molecular pelo qual esta classe de fármacos bloqueia o cotransporte $Na^+-K^+-2Cl^-$ é desconhecido, mas as evidências sugerem que estes fármacos se ligam ao local de ligação do Cl^- localizado no domínio transmembrana do transportador. Os inibidores do simporte $Na^+-K^+-2Cl^-$ também inibem a reabsorção do Ca^{2+} e Mg^{2+} no ramo ascendente espesso abolindo a diferença de potencial transepitelial que é a força motriz principal para a reabsorção destes cátions (Jackson, 2010).

A existência deste cotransportador a nível de outras porções do nefrónio, como o túbulo proximal, é de significado pouco entendido quanto ao papel que desempenha na fisiologia do nefrónio e quanto ao interesse que tem em relação à ação dos diuréticos de ansa (Jackson, 2010; Guimarães *et al.*, 2006).

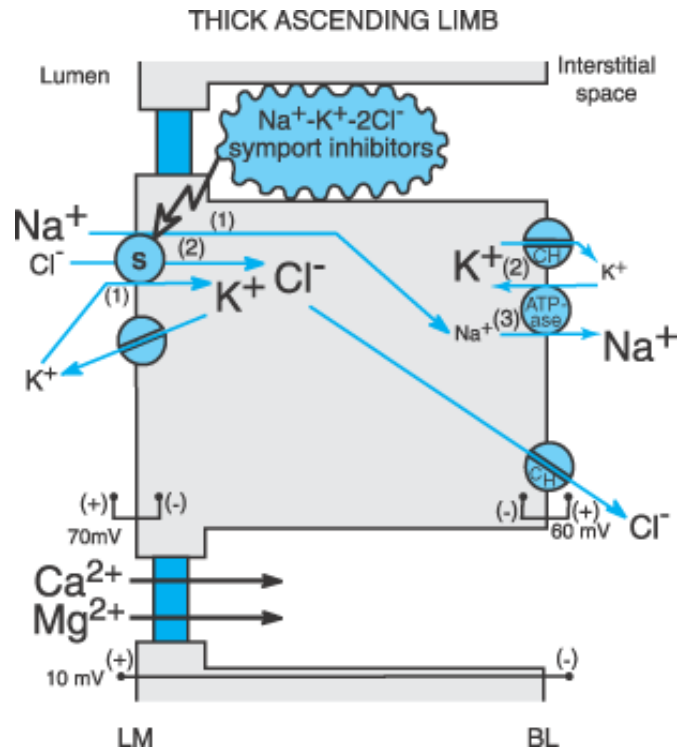


Figura 16. Mecanismo de ação dos diuréticos de ansa. S, simporte; CH, canal iónico.
(adaptado de Jackson, 2010).

3.3.3. Farmacocinética

Os diuréticos de ansa são rapidamente absorvidos pelo trato gastrointestinal e também podem ser administrados por via intravenosa. Ligam-se extensivamente às proteínas plasmáticas, de modo que a filtração glomerular destes fármacos é limitada. No entanto, alcançam o seu local de ação, a membrana luminal das células da porção espessa do ramo ascendente da ansa de Henle, ao serem segregados, pelo mecanismo de transporte de ácidos orgânicos, no túbulo contornado proximal (Jackson, 2010).

Aproximadamente 65% de furosemida é excretada na forma inalterada na urina, e a restante sofre conjugação com o ácido glucurónico a nível renal. Assim, em pacientes com insuficiência renal (mas não hepática) a meia vida de eliminação de furosemida é prolongada. Pelo contrário, a bumetanida e a torasemida sofrem metabolização hepática significativa, de modo que a semivida destes diuréticos de ansa é prolongada nos pacientes com insuficiência hepática (Shankar e Brater, 2003).

Embora a biodisponibilidade oral média da furosemida seja de aproximadamente 60%, esta varia de 10 a 100%. Em contraste, as disponibilidades orais da bumetanida e torasemida são seguramente mais elevadas. Pacientes com insuficiência cardíaca têm menor número de hospitalizações e melhor qualidade de vida quando tratados com torasemida que com furosemida provavelmente por causa da absorção mais confiável de torasemida (Shankar e Brater, 2003).

Quando administrados por via oral, estes diuréticos atuam dentro de uma hora, e quando administrados por via intravenosa, produzem efeito máximo em 30 minutos. Os tempos de semivida plasmáticos são cerca de 90 minutos, e a duração de ação é de 3-6 horas (Rang *et al.*, 2004).

3.3.4. Indicações terapêuticas

As indicações mais importantes para o uso dos diuréticos de ansa incluem edema pulmonar agudo, outras condições edematosas e a hipercaliemia aguda. Outras indicações em que estes diuréticos são úteis:

- Hipercaliemia: Na hipercaliemia leve, ou após o tratamento agudo de uma hipercaliemia grave, os diuréticos de ansa podem aumentar significativamente a excreção urinária de K^+ , como um meio de reduzir as reservas corporais totais de K^+ . Esta resposta é aumentada pela administração simultânea de NaCl e água;
- Insuficiência renal aguda: Os diuréticos de ansa podem aumentar o fluxo de urina e a excreção de K^+ na insuficiência renal aguda. Estes fármacos podem converter a insuficiência renal oligúrica numa insuficiência renal não-oligúrica, o que facilita o tratamento do paciente. Todavia, estes diuréticos parecem não diminuir a duração da insuficiência renal.
- Dose excessiva de aniões: O bromo, flúor e iodo são todos reabsorvidos na porção espessa do ramo ascendente da ansa; os diuréticos de ansa são, portanto, úteis no tratamento de ingestões tóxicas destes aniões. Deve-se administrar uma solução salina para repor as perdas urinárias de Na^+ e proporcionar Cl^- , de modo a evitar a perda do volume extracelular (Katzung *et al.*, 1995).

A furosemida, à semelhança dos outros fármacos deste grupo, está indicada na remoção de edema causado por insuficiência cardíaca (nomeadamente o edema pulmonar) e por doenças hepáticas ou renais. Está também indicada em outros tipos de edema mais ligeiros e refratários ao tratamento com tiazidas. É usada em situações de oligúria (em caso de insuficiência renal aguda ou crónica), no tratamento urgente de hipercalcemia (uma vez que promove excreção urinária de cálcio) e na hipertensão arterial (Prontuário Terapêutico, 2012; Bagshaw *et al.*, 2007).

3.3.5. Toxicidade, Efeitos adversos, Contraindicações e Interações

Os efeitos adversos não relacionados com a eficácia diurética são raros, e a maioria dos efeitos adversos resulta dos desequilíbrios eletrolíticos que causam, especialmente nos casos de administrações prolongadas ou em altas doses. O uso excessivo dos diuréticos de ansa pode causar perda grave de Na^+ corporal total. Esta perda pode manifestar-se em forma de hiponatremia e/ou perda do volume extracelular associada a hipotensão, redução da TFG, colapso circulatório, episódios tromboembólicos e, nos pacientes com hepatopatia, encefalopatia hepática. A libertação aumentada de Na^+ para o túbulo distal, particularmente quando combinada com a ativação do sistema de renina-angiotensina, leva a um aumento da excreção urinária de K^+ e H^+ , provocando alcalose hipoclorémica. Se a ingestão de K^+ não for suficiente, pode verificar-se o desenvolvimento de hipocaliemia, e esta pode induzir arritmias, particularmente em pacientes que estejam a usar glicosídeos cardíacos. O aumento da excreção de Mg^{2+} e Ca^{2+} pode resultar em hipomagnesemia (fator de risco para as arritmias cardíacas) e hipocalcemia (levando em casos raros ao desenvolvimento de tetania, que é uma síndrome caracterizada por contraturas musculares localizadas devidas à baixa do nível do cálcio iónico) (Jackson, 2010). Estudos recentes sugerem que os diuréticos da ansa devem ser evitados em mulheres osteopénicas na pós-menopausa, nas quais a excreção aumentada de Ca^{2+} pode ter efeitos deletérios sobre o metabolismo ósseo (Rejnmark *et al.*, 2003).

Os diuréticos de ansa podem causar ototoxicidade, que se manifesta por zumbido, comprometimento auditivo, surdez, vertigem e sensação de plenitude nos ouvidos. A ototoxicidade ocorre mais frequentemente com a administração intravenosa rápida e, com menor frequência, com a administração oral. Além disso, estes diuréticos podem

também causar hiperuricemia (levando ocasionalmente ao desenvolvimento de gota) e hiperglicemia (com risco de precipitar diabetes *mellitus*). Podem ainda aumentar os níveis plasmáticos de LDL-colesterol e triglicerídeos, enquanto reduzem os níveis plasmáticos de HDL-colesterol. Outros efeitos adversos incluem erupções cutâneas, fotossensibilidade, parestesias, depressão da medula óssea e distúrbios gastrointestinais (Prontuário Terapêutico, 2012; Jackson, 2010).

Os diuréticos da ansa estão contraindicados em caso de falência renal causada por fármacos nefrotóxicos ou hepatotóxicos e em casos de insuficiência renal associada a coma hepático. Devem ser usados com precaução em doentes com hiperplasia da próstata (risco de retenção urinária aguda), durante a gravidez (pelo aumento da excreção de cálcio e riscos de descalcificação) e em prematuros (pelo risco de atrasarem o encerramento do *ductus arteriosus*) (Prontuário Terapêutico, 2012).

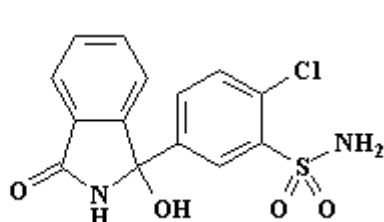
Podem ocorrer interações farmacológicas quando os diuréticos da ansa são administrados concomitantemente com: aminoglicosídeos (sinergismo da ototoxicidade), anticoagulantes (aumento do efeito anticoagulante), glicosídeos digitálicos (aumento de arritmias), lítio (aumento dos níveis séricos de lítio), propranolol (aumento dos níveis séricos de propranolol), sulfonilureias (hiperglicemia), cisplatina (aumento da ototoxicidade), anti-inflamatórios não esteroides (diminuição do efeito diurético), probenecida (diminuição do efeito diurético), diuréticos tiazídicos (sinergismo da atividade diurética), e anfotericina B (aumento da nefrotoxicidade) (Prontuário Terapêutico, 2012; Jackson, 2010).

3.4. Diuréticos tiazídicos

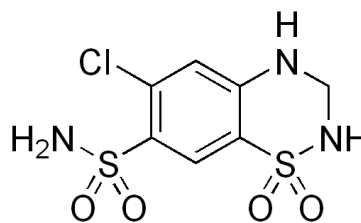
3.4.1. Estrutura química

Neste grupo estão incluídos um conjunto de fármacos de estrutura tiazídica (altizida, bendrofluazida, clorotiazida, ciclopentiazida, **hidroclorotiazida**, hidroflumetiazida, politiazida) e outros fármacos (**clorotalidona**, **indapamida**, **metolazona** e **xipamida**) que, não sendo tiazidas, são farmacologicamente semelhantes às tiazidas. O termo “diuréticos tiazídicos” é aqui usado para incluir todos os fármacos que partilham o

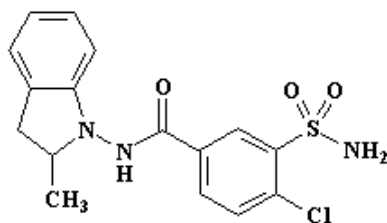
mesmo mecanismo de ação (inibição do cotransporte $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$). Atualmente não existe no mercado nenhuma tiazida isolada, mas a hidroclorotiazida surge em muitas associações em dose fixa, combinada com um anti-hipertensor ou outro diurético (Prontuário Terapêutico, 2012).



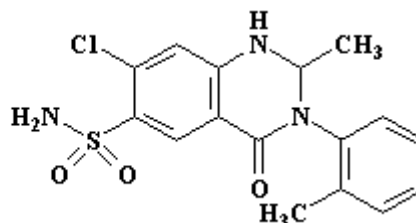
Clorotalidona



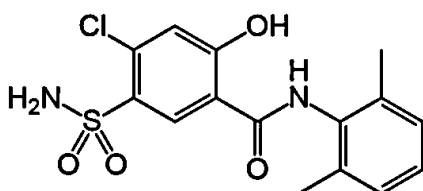
Hidroclorotiazida



Indapamida



Metolazona



Xipamida

Figura 17. Estruturas químicas dos diuréticos tiazídicos e análogos atualmente disponíveis no mercado.

3.4.2. Mecanismo de ação

Esta classe de diuréticos tem como principal local de atuação a porção inicial do túbulo contornado distal (Jackson, 2010; Ernst e Gordon, 2010). Tal como acontece a nível do túbulo contornado proximal e a ansa de Henle, a $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase existente a nível da

membrana basolateral é geradora de um gradiente eletroquímico para o Na^+ , esta energia resulta na ativação do cotransportador $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ existente a nível da membrana luminal desta porção do nefrónio, o qual é responsável pela reabsorção eletroneutra de Cl^- e Na^+ para o interior da célula epitelial; o Cl^- é, então, posteriormente transportado a nível da membrana basal através de canais de Cl^- nela existentes. Os diuréticos tiazídicos são capazes de inibir a ativação deste cotransporte, ligando-se ao local de fixação do Cl^- nele existente (Figura 18) (Jackson, 2010; Guimarães *et al.*, 2006).

Como seria de esperar, os inibidores do cotransporte $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ aumentam a excreção de Na^+ e Cl^- . No entanto, as tiazidas são apenas moderadamente eficazes (isto é, este segmento é responsável por apenas 5% da reabsorção total de Na^+) porque cerca de 90% da carga filtrada de Na^+ é reabsorvida antes de atingir o túbulo contornado distal. Alguns diuréticos tiazídicos são também inibidores fracos da anidrase carbónica, um efeito que aumenta a excreção de HCO_3^- e fosfato e provavelmente contribui para o efeito fraco destes fármacos a nível dos túbulos proximais (Jackson, 2010).

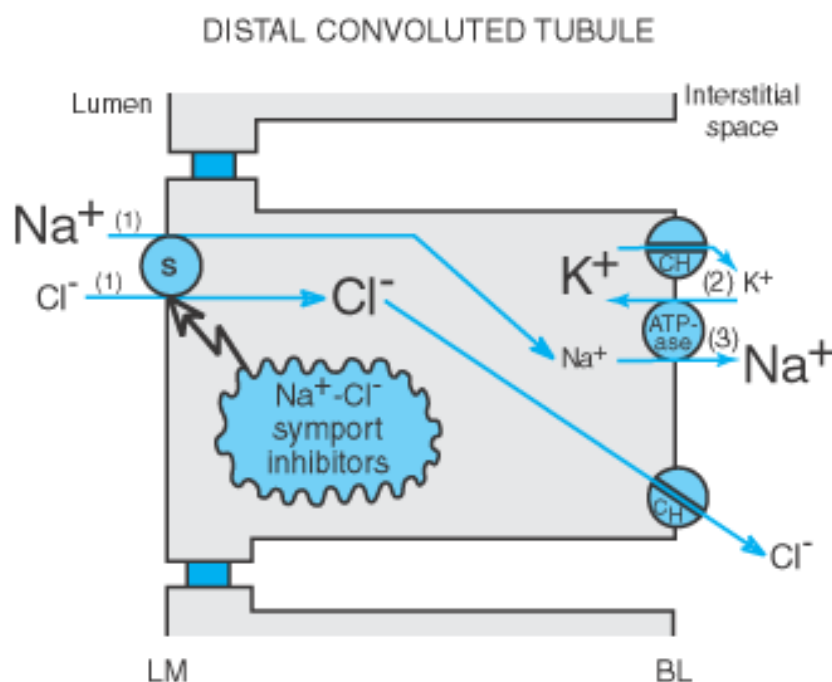


Figura 18. Mecanismo de ação dos diuréticos tiazídicos. S, simporte; CH, canal iónico (adaptado de Jackson, 2010).

3.4.3. Farmacocinética

As tiazidas e seus análogos são todos eficazes por via oral, sendo bem absorvidos pelo trato gastrointestinal. O tempo de semivida de eliminação é muito variável. São todos excretados na urina, principalmente por secreção no túbulo proximal pelo mecanismo de transporte de ácidos orgânicos. Certos fármacos, como a probenecida, podem atenuar a resposta diurética às tiazidas ao competir pelo transporte no túbulo proximal. No entanto, a extensão da ligação às proteínas plasmáticas varia consideravelmente entre os diuréticos tiazídicos, e este parâmetro determina a contribuição da filtração glomerular para a libertação tubular de uma tiazida específica (Jackson, 2010).

Com os fármacos de ação mais curta, como o bendroflumetiazida, hidroclorotiazida, clorotiazida e clicopentiazida, o efeito máximo é observado em cerca de 4-6 horas, com duração entre 8 a 12 horas. A clortalidona apresenta duração de ação mais longa (até 48 horas) e pode ser administrada em dias alternados (Rang *et al.*, 2004).

3.4.4. Indicações terapêuticas

As tiazidas constituem habitualmente o grupo de diuréticos de primeira opção para o tratamento crónico de edemas associados a doença cardíaca (insuficiência cardíaca congestiva), hepática (cirrose hepática) e renal (síndrome nefrótica, falência renal aguda e glomerulonefrite aguda) (Jackson, 2010). Só perante a resistência ao seu efeito, aparecimento de efeitos indesejáveis graves ou em situações de insuficiência renal grave, o seu uso deve ser preterido ou, então, coadjuvado com outros diuréticos.

A hipertensão arterial constitui a principal indicação para o uso destes diuréticos (em monoterapia ou combinado com outros fármacos anti-hipertensores) no contexto das situações não edematosas. A este respeito, têm a vantagem de serem fármacos pouco dispendiosos, tão eficazes como outras classes de agentes anti-hipertensores, e bem tolerados (Jackson, 2010).

A diabetes insípida nefrogénica constitui uma outra indicação para a utilização terapêutica das tiazidas (Prontuário Terapêutico, 2012; Guimarães *et al.*, 2006). A

diminuição de volume extracelular provocada pelo uso de tiazidas, a par de uma resposta compensadora de aumento de reabsorção tubular proximal, constituem a explicação lógica para o efeito parcialmente corretor das situações de acidose tubular tipo II que este grupo de diuréticos apresenta. Finalmente, é de salientar, que as tiazidas, dado o seu efeito diminuidor da excreção urinária de Ca^{2+} , têm-se mostrado eficazes no tratamento e na profilaxia de situações de nefrolitíase em que a hipercaleiúria é um fator desencadeante. Ao inibirem a excreção de Ca^{2+} podem ser úteis no tratamento da osteoporose (Jackson, 2010; Guimarães *et al.*, 2006).

3.4.5. Toxicidade, Efeitos adversos, Contraindicações e Interações

Os diuréticos tiazídicos causam raramente manifestações neurológicas (por exemplo, vertigens, cefaleia, parestesias, xantopsia e fraqueza), gastrointestinais (por exemplo, anorexia, náuseas, vômitos, cólicas, diarreia, obstipação, colecistite e pancreatite), hematológicas (por exemplo, discrasias sanguíneas) e dermatológicas (por exemplo, erupções cutâneas e fotossensibilidade). Tal como acontece com os diuréticos da ansa, os efeitos adversos mais graves das tiazidas estão relacionados a alterações do equilíbrio de fluidos e eletrólitos. Esses efeitos adversos incluem depleção de volume extracelular, hipotensão, hipocaliemia, hiponatremia, hipocloremia, alcalose metabólica, hipomagnesemia, hipercalemia e hiperuricemia (Jackson, 2010).

As tiazidas e seus análogos podem causar os seguintes efeitos secundários (Jackson, 2010; Prontuário Terapêutico, 2012):

- Alcalose metabólica hipocalémica: Estes diuréticos aumentam o aporte de NaCl e água ao ducto coletor e intensificam pois a secreção renal de K^+ e H^+ , causando uma alcalose metabólica hipocalémica. Esta toxicidade é função da magnitude do efeito diurético e pode ser revertida por reposição de K^+ e correção da hipovolemia.
- Distúrbio da tolerância aos hidratos de carbono: Pode ocorrer hiperglicemia em pacientes que estão francamente diabéticos ou apresentam até mesmo um teste de tolerância à glicose levemente anormal. O efeito deve-se, tanto ao distúrbio da libertação pancreática de insulina, como à diminuição da utilização tecidual

de glicose. A hiperglicemia pode ser parcialmente reversível com a correção da hipocaliemia.

- Alterações do perfil lipídico: Os diuréticos tiazídicos podem aumentar os níveis séricos de colesterol total, LDL colesterol e triglicerídeos. Esses níveis podem voltar ao nível basal após o uso prolongado.
- Hiponatremia: A hiponatremia é um importante efeito adverso destes diuréticos, podendo, em raras ocasiões, pôr em causa a vida do paciente. Esta deve-se a uma combinação do aumento da ADH induzida pela hipovolemia, a redução da capacidade diluidora do rim e o aumento da sede. Pode ser evitada reduzindo-se a dose de fármaco ou limitando-se a ingestão de água.
- Reações alérgicas: Os tiazídicos são sulfonamidas e têm reatividade cruzada com outros membros deste grupo químico. Fotossensibilidades ou dermatites generalizadas são observadas em casos raros. Reações alérgicas graves são extremamente raras, incluindo, porém, casos de anemia hemolítica, trombocitopenia e pancreatite necrosante aguda.
- Outros efeitos tóxicos: Fraqueza, fadiga e parestesias podem ocorrer de maneira semelhante às aquelas ocasionadas pelos inibidores da anidrase carbónica.

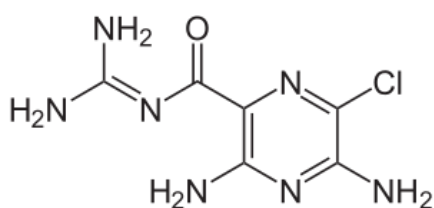
Os diuréticos tiazídicos devem ser usados com precaução quando usados em doentes com hipercalcemia, com história de ataques de gota, cirrose hepática (risco aumentado de hipocaliemia), insuficiência renal (risco de agravamento da função renal), em diabéticos e em casos de hiperaldosteronismo. Estão contraindicados quando a função hepática ou renal está muito comprometida, em doentes que tenham sofrido um AVC recente e na gravidez (Prontuário Terapêutico, 2012; Katzung *et al.*, 1995).

Podem ocorrer interações entre diuréticos tiazídicos e glicosídeos digitálicos (aumento da toxicidade resultante da hipocaliemia), antiarrítmicos (aumento da toxicidade cardíaca dos antiarrítmicos das classes IA, IC e III e diminuição de eficácia dos antiarrítmicos da classe IB), sais de lítio (aumento dos níveis plasmáticos de lítio e riscos de aparecimento de efeitos tóxicos), terfenadina (aumento da incidência de arritmias ventriculares), e inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) (aumento do efeito hipotensor) (Prontuário Terapêutico, 2012; Jackson, 2010).

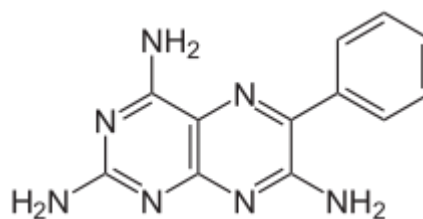
3.5. Diuréticos poupadores de potássio

3.5.1. Estrutura química

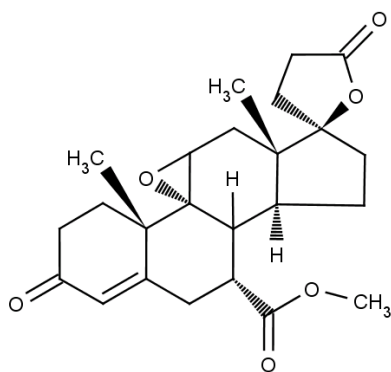
Neste grupo estão incluídos a **amilorida**, um derivado pirazinoil guanidina, e o triantereno, uma pteridina, que inibem a excreção de K^+ a nível terminal do túbulo contornado distal e no túbulo coletor. Incluem-se também os antagonistas da aldosterona: **espironolactona**, **eplerenona** e o canrenoato de potássio.



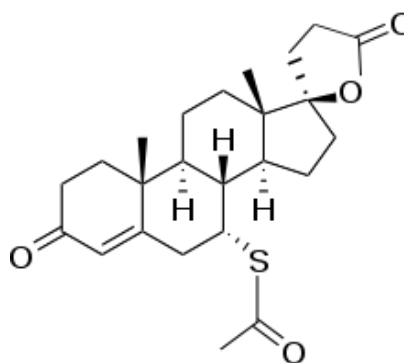
Amilorida



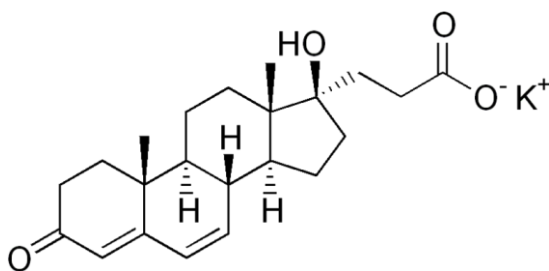
Triantereno



Eplerenona



Espironolactona



Canrenoato de potássio

Figura 19. Estruturas químicas dos diuréticos poupadores de potássio.

3.5.2. Mecanismo de ação

Esta classe de diuréticos é constituída por dois subgrupos, os antagonistas dos recetores da aldosterona e não antagonistas da aldosterona, que, embora atuem a nível da mesma porção do nefrónio (fundamentalmente, o túbulo coletor cortical), o fazem por mecanismos diferentes.

A nível do túbulo coletor existem dois tipos de células epiteliais, a célula principal e a célula intercalada. Enquanto a última está ligada ao ajuste fino dos níveis de bicarbonato, sendo responsável pela secreção de H^+ e HCO_3^- e reabsorção de K^+ , a primeira está relacionada com a reabsorção de Na^+ e a secreção de K^+ .

No que respeita ao grupo dos diuréticos poupadores de K^+ não antagonistas da aldosterona, a amilorida é aquele cujo mecanismo de ação tem sido mais exaustivamente estudado. Como ilustrado na figura 20, as células principais na porção final do túbulo distal e ducto coletor têm, nas suas membranas luminais, canais de Na^+ que permitem a entrada de Na^+ na célula a favor do gradiente eletroquímico criado pela bomba de Na^+ presente na membrana basolateral. A maior permeabilidade da membrana luminal para o Na^+ despolariza a membrana luminal, mas não a membrana basolateral, gerando uma diferença de potencial transepitelial negativa no lúmen importante para a secreção de K^+ para o lúmen através de canais de K^+ na membrana luminal. Além das células principais, o ducto coletor também contém células intercaladas que medeiam a secreção de H^+ para o lúmen tubular. A acidificação tubular resulta da atividade da bomba de prótons presente na membrana luminal (H^+ -ATPase), e esta bomba é ajudada pela despolarização parcial da membrana luminal (Jackson, 2010).

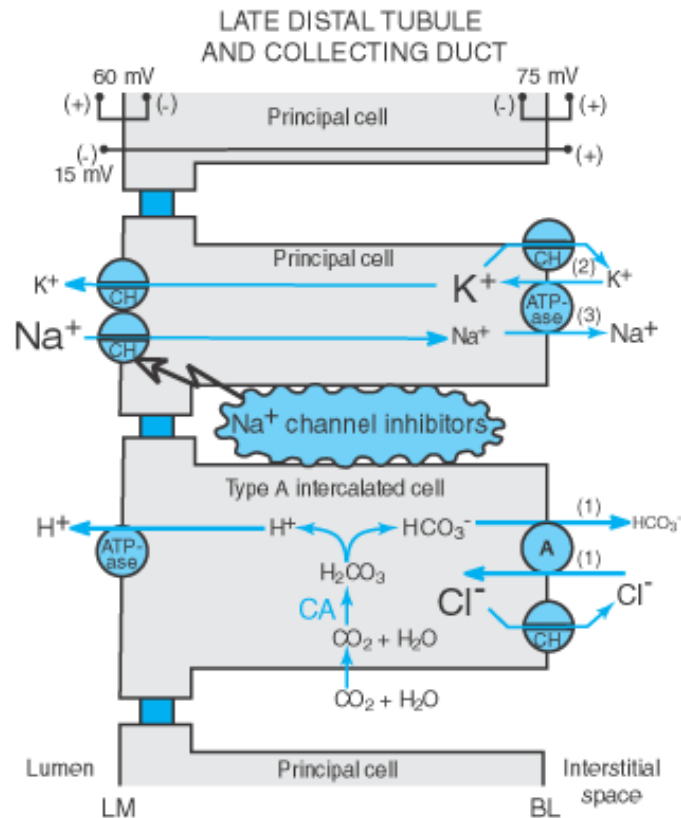


Figura 20. Mecanismo de ação dos diuréticos poupadores de potássio não antagonistas da aldosterona (adaptado de Jackson, 2010).

O efeito da amilorida decorre de uma ação bloqueadora dos canais de Na^+ presentes na membrana luminal das células principais na porção final do túbulo distal e ducto coletor com consequente inibição da reabsorção de Na^+ . O bloqueio dos canais de Na^+ hiperpolariza a membrana luminal, reduzindo a voltagem transepitelial negativa do lúmen, o que determina uma diminuição da secreção de K^+ e H^+ (Jackson, 2010; Guimarães *et al.*, 2006).

É ao nível da célula principal que a espironolactona e análogos exercem a sua ação, ligando-se a recetores mineralocorticóides (RM) citoplasmáticos, com alta afinidade para a aldosterona nas células epiteliais na porção final do túbulo distal e no ducto coletor, comportando-se como antagonistas competitivos desta hormona. A aldosterona entra na célula epitelial pela membrana basolateral e liga-se aos RM, o complexo RM-aldosterona desloca-se para o núcleo, em que se liga a sequências específicas de DNA e regula a expressão das denominadas proteínas induzidas pela aldosterona (*aldosterone-induced proteins*; AIPs), as quais apresentam múltiplas ações, nomeadamente ativação e

aumento da expressão de canais de Na^+ e Na^+-K^+ ATPase a nível da membrana basolateral, entre outras (Figura 21). Como resultado final, o transporte transepitelial de NaCl é aumentado, bem como a voltagem transepitelial negativa do lúmen, o que promove a secreção tubular de K^+ e H^+ (Jackson, 2010; Epstein e Calhoun, 2011).

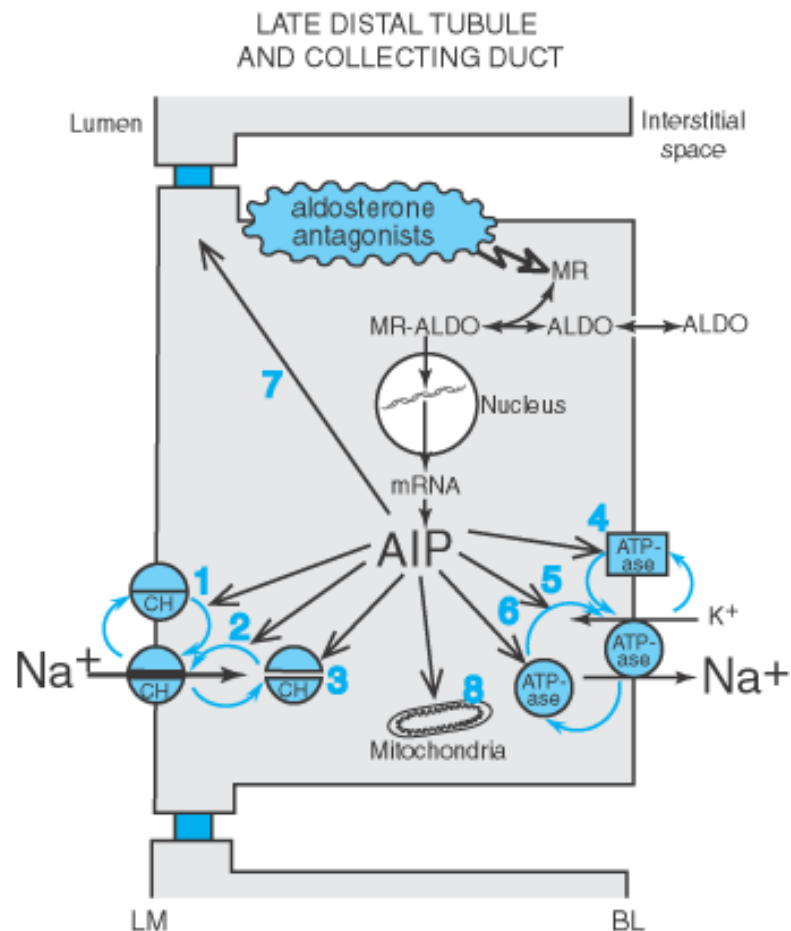


Figura 21. Mecanismo de ação dos diuréticos poupadores de potássio antagonistas da aldosterona (adaptado de Jackson, 2010).

Agentes como a espironolactona e eplerenona inibem de forma competitiva a ligação da aldosterona ao RM, inibindo a síntese de AIPs. Como a espironolactona e outros agentes dessa classe bloqueiam os efeitos biológicos da aldosterona, esses agentes também são referidos como *antagonistas da aldosterona*. É de notar que estes são os únicos diuréticos que não precisam aceder ao lúmen tubular para induzir diurese. O efeito promovido por estes diuréticos é semelhante aos dos inibidores dos canais de Na^+ (Jackson, 2010).

3.5.3. Farmacocinética

A amilorida é predominantemente excretada na urina na forma inalterada. O triantereno é extensivamente metabolizado no fígado a um metabolito ativo, sulfato de 4-hidroxitriantereno, e este metabolito é excretado por via renal (Katzung, 1995; Fuhr, 2005). Por ser largamente metabolizado, o triantereno tem um tempo de semivida mais curto e deve ser administrado com frequência maior que a amilorida (Jackson, 2010; Katzung *et al.*, 1995).

A espironolactona é um esteroide sintético que age como antagonista competitivo da aldosterona. O início e a duração de ação são, portanto, determinados pela cinética da resposta à aldosterona no tecido-alvo. A espironolactona é apenas parcialmente absorvida (cerca de 65%), é extensamente metabolizada no fígado, sofre recirculação entero-hepática, liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas e tem um tempo de semivida curto (aproximadamente 1,6 horas). No entanto, o metabolito ativo da espironolactona, a canrenona, tem um tempo de semivida de cerca de 16,5 horas, o que prolonga os efeitos biológicos da espironolactona (Katzung, 1995). O canrenoato de potássio não é ativo *per se*, mas é convertido a canrenona no organismo. A eplerenona tem boa disponibilidade oral e é eliminada principalmente através do metabolismo oxidativo mediado pela isoenzima *CYP3A4* em metabolitos inativos, com um tempo de semivida de aproximadamente 5 horas (Cook *et al.*, 2002; Jackson, 2010).

3.5.4. Indicações terapêuticas

Estes diuréticos são mais úteis em estados de excesso de mineralocorticóides, devido a uma hipersecreção primária ou a um aldosteronismo secundário. Este último é consequência de insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática, síndrome nefrótica e outras condições associadas à retenção de sal pelo rim e à diminuição do volume intravascular efetivo. O uso de outros diuréticos, como os tiazídicos ou os de ansa, pode causar uma contração do volume ou exacerbá-la, intensificando assim o aldosteronismo secundário. A perda renal de K^+ ocorre no contexto do aumento da secreção de mineralocorticóides e aporte contínuo de Na^+ às partes distais do nefrónio, esta perda deve-se à secreção de K^+ pelo túbulo coletor. Os diuréticos poupadores de potássio de

qualquer tipo são usados nesse contexto para moderar a resposta secretora de K^+ e impedir a perda das reservas intracelulares de K^+ (Katzung *et al.*, 1995).

Os diuréticos poupadores de potássio são agentes diuréticos fracos e por isso raramente utilizados como agentes únicos no tratamento do edema ou hipertensão. Em vez disso, a sua utilidade principal é em combinação com outros diuréticos. A sua coadministração aumenta o efeito diurético e a resposta anti-hipertensiva a diuréticos tiazídicos e da ansa (Jackson, 2010).

A espironolactona é particularmente eficaz no tratamento de hiperaldosteronismo primário (adenoma adrenal ou hiperplasia adrenal bilateral) e de edemas refratários em doentes com insuficiência cardíaca, síndrome nefrótica ou cirrose hepática. A espironolactona é tida como diurético de eleição em doentes cirróticos. O canrenoato de potássio é usado quando há necessidade de administrar um antagonista da aldosterona por via injetável (uso hospitalar) (Jackson, 2010; Prontuário Terapêutico, 2012).

3.5.5. Toxicidade, Efeitos adversos, Contraindicações e Interações

Das múltiplas perturbações do equilíbrio eletrolítico passíveis de ser desencadeadas pelos diuréticos poupadores de potássio, a mais grave é a hipercaliemia, que pode colocar em risco a vida do doente. A acidose metabólica é outra complicação frequentemente associada a estes diuréticos. A insuficiência renal constitui a principal razão do aparecimento destas complicações, pelo que estes fármacos estão contraindicados em doentes que apresentem insuficiência renal grave e em doentes com hipercaliemia (Jackson, 2010).

A hiperuricemia é uma complicação que tem sido imputada à utilização terapêutica dos diuréticos poupadores de potássio não antagonistas da aldosterona. As reações de hipersensibilidade (erupções cutâneas), assim como as perturbações digestivas (náusea, vômito, diarreia) e neurológicas (cefaleias, câibras e tonturas), são efeitos passíveis de ser condicionados por estes agentes diuréticos, embora sem uma frequência significativa (Jackson, 2010; Prontuário Terapêutico, 2012). A ginecomastia é um efeito indesejável relacionado com o uso da espironolactona. Aos metabolitos do triantereno tem sido

atribuída a possibilidade de constituírem núcleo para a formação de cálculos (Guimarães *et al.*, 2006).

Podem ocorrer interações farmacológicas quando a eplerenona é administrada concomitantemente com: fármacos poupadores de potássio, itraconazol, cetoconazol, claritromicina, ritonavir e nelfinavir. Evitar o uso concomitante de lítio, ciclosporina e tacrólimus. Deve haver precaução com uso concomitante de IECAs e antagonistas de angiotensina. Podem ocorrer interações entre a espironolactona e glicosídeos digitálicos (aumento da toxicidade dos digitálicos), com os IECAs ou com suplementos de potássio (hipercaliemia) (Prontuário Terapêutico, 2012).

3.6. Diuréticos osmóticos

3.6.1. Estrutura química

Os principais representantes deste subgrupo são o **manitol** e o **glicerol**, não se encontrando disponíveis em Farmácia Comunitária (Prontuário Terapêutico, 2012). As respetivas estruturas químicas estão indicadas abaixo.

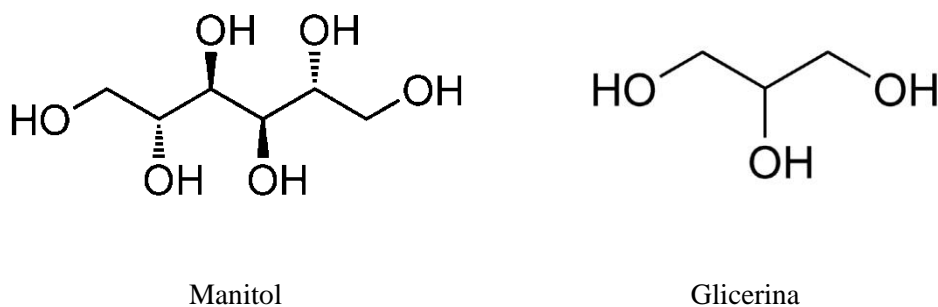


Figura 22. Estruturas químicas do manitol e da glicerina.

3.6.2. Mecanismo de ação

Os diuréticos osmóticos são agentes que são filtrados livremente no glomérulo renal, a reabsorção tubular é limitada, e são farmacologicamente inertes. São administrados em doses suficientemente grandes para aumentar significativamente a osmolalidade do plasma e fluido tubular (Jackson, 2010).

Embora capazes de promover um aumento significativo de volume urinário, os diuréticos osmóticos têm efeito natriurético relativamente modesto, não ultrapassando os 5% de carga de Na^+ filtrada. Este facto decorre do mecanismo de ação que preside ao seu efeito diurético e que é de natureza multifatorial. Tratando-se de substâncias osmoticamente ativas, promove a nível do nefrónio proximal de uma forma discreta e a nível da ansa de Henle de uma forma significativa uma diminuição da reabsorção de fluido tubular. A reabsorção de Na^+ é secundariamente afetada: a diminuição da sua concentração no fluido intraluminal não só prejudica a sua reabsorção a nível da porção fina ascendente da ansa de Henle, mas também cria condições que permitem um movimento de Na^+ inverso do habitual, verificando-se a sua passagem do líquido peritubular para o lúmen tubular (Jackson, 2010; Guimarães *et al.*, 2006).

Outra vertente do mecanismo de ação dos diuréticos osmóticos decorre da chamada de água que promovem a nível intracelular (eritrócitos e cérebro especialmente), condicionando uma hemodiluição com uma consequente diminuição da pressão coloidal-osmótica plasmática, bem como uma diminuição da viscosidade sanguínea. Estas ações condicionam um aumento, ainda que pouco significativo, da TFG e um aumento do fluxo sanguíneo renal, acompanhado de aumento do fluxo a nível da medula renal. Esta última ação é responsável pela diminuição do gradiente de solutos gerado a nível medular, e consequente redução da tonicidade medular. Em algumas circunstâncias, as prostaglandinas podem contribuir para a vasodilatação renal e eliminação medular induzida pelos diuréticos osmóticos. Uma redução na tonicidade medular provoca uma diminuição na reabsorção de água a nível da porção descendente da ansa de Henle (Jackson, 2010).

3.6.3. Farmacocinética

O manitol não é significativamente metabolizado e é excretado principalmente por filtração glomerular, sem qualquer reabsorção ou secreção tubular importante. A glicerina sofre metabolização e pode ser administrada por via oral, ao contrário do manitol que tem de ser administrado por via intravenosa (Jackson, 2010). O manitol causa diarreia osmótica quando administrado por via oral, podendo este efeito ser usado para potenciar os efeitos de resinas fixadoras de potássio ou eliminar substâncias tóxicas do trato gastrointestinal em conjunto com o carvão ativado (Katzung *et al.*, 1995).

3.6.4. Indicações terapêuticas

Apesar da capacidade do manitol de provocar aumento significativo da diurese, trata-se de um fármaco de interesse muito limitado nas situações de edema. Por um lado, a via administrativa parentérica inviabiliza-o no tratamento de situações crónicas, por outro lado, o facto de aumentar a osmolalidade plasmática leva a uma chamada de líquidos para o compartimento intravascular, o que pode ser fator precipitante de insuficiência cardíaca e edema pulmonar, especialmente em doentes com má função cardíaca prévia. Dadas estas limitações, as indicações do manitol nos quadros edematosos ficam circunscritas a duas situações específicas. Ao aumentar a pressão osmótica do plasma, os diuréticos osmóticos extraem água do olho e cérebro. Todos os diuréticos osmóticos são usados para controlar a pressão intra-ocular durante ataques agudos de glaucoma e para a curto prazo reduções na pressão intra-ocular, tanto no pré-operatório e pós-operatório, em doentes que requerem cirurgia ocular. Além disso, o manitol e a ureia são utilizados para reduzir o edema cerebral e massa de cérebro antes e depois da neurocirurgia (Jackson, 2010).

A profilaxia da insuficiência renal aguda e o seu tratamento precoce são, atualmente, as situações que mais comumente levam à utilização dos diuréticos osmóticos. O efeito de expansão do volume extracelular, a manutenção do fluxo sanguíneo renal e da filtração glomerular com aumento do fluxo intraluminal e, portanto, diminuição do risco de obstrução tubular por restos celulares necrosados são ações que justificariam os efeitos benéficos do manitol em situação de agressão renal. A diminuição do edema

renal, a redistribuição do fluxo sanguíneo para zonas habitualmente hipóxicas como são a região medular renal e, ainda, um efeito de neutralização dos radicais livres são outras tantas ações que ajudariam na prevenção da insuficiência renal aguda (Jackson, 2010; Guimarães *et al.*, 2006).

Com base neste efeito, o manitol pode ser utilizado na preparação dos doentes para cirurgia cardiopulmonar, aneurismectomia da aorta abdominal e cirurgia em doentes ictéricos. As situações de choque secundárias a transfusões de sangue não compatível ou os quadros de mioglobínúria também constituem indicação para o uso profilático do manitol. Também pode ser usado preventivamente em doentes com insuficiência renal crónica que vão ser sujeitos a urografias intravenosas, dado este grupo de doentes apresenta um risco significativo para desenvolver insuficiência renal aguda por toxicidade de meios de contraste. Finalmente, o facto de o prognóstico das formas oligúricas de insuficiência renal aguda ser superior ao das formas oligúricas pode justificar a utilização do manitol em fases precoces da referida situação, numa tentativa de se manter um débito urinário próximo dos valores normais (Guimarães *et al.*, 2006).

3.6.5. Toxicidade, Efeitos adversos, Contraindicações e Interações

Os diuréticos osmóticos distribuem-se no fluido extracelular e contribuem para a osmolalidade extracelular, o que conduz a uma retirada de água do compartimento intracelular e expansão do volume de líquido extracelular. A hiponatremia resultante pode explicar os efeitos adversos comuns, tais como cefaleias, náuseas e vómitos. Por outro lado, a perda de água superior à dos eletrólitos pode causar hipernatremia e desidratação. Em geral, os diuréticos osmóticos estão contraindicados em pacientes anúricos, devido a doença renal grave, ou que não respondem a doses-teste dos fármacos. A ureia pode causar trombose ou dor se houver extravasamento e não deve ser administrada a pacientes com comprometimento da função hepática devido ao risco de elevação dos níveis sanguíneos de amónia. Tanto o manitol, como a ureia, estão contraindicados para pacientes com sangramento craniano ativo. A glicerina é metabolizada e pode causar hiperglicemia (Jackson, 2010; Rang *et al.*, 2004).

3.7. Associações de diuréticos

O uso de associações de dose fixa de diuréticos poupadores com espoliadores de potássio é uma prática que se vulgarizou, apenas justificada pela possibilidade de se melhorar a adesão do doente à terapêutica (Prontuário Terapêutico, 2012).

Na tabela seguinte é apresentado um resumo das principais características de cada uma das principais classes de diuréticos.

Tabela 2. Resumo das características de cada classe de diuréticos.

Classificação	Exemplos de fármacos	Local de ação	Indicações terapêuticas	Efeitos Adversos
Diuréticos inibidores da anidrase carbónica	Acetazolamida Brinzolamida Dorzolamida	Túbulo contornado proximal	Glaucoma, alcalinização urinária, alcalose metabólica e doença aguda das montanhas	Acidose metabólica hiperclorémica, cálculos renais, perda renal de potássio, sonolência, parestesias e reações de hipersensibilidade
Diuréticos de Ansa	Furosemida, Bumetanida Ácido etacrínico Torasemida	Ramo ascendente da Ansa de Henle	Hipercaliemia, insuficiência renal aguda e em caso de dose excessiva de aniões	Alcalose metabólica hipocalémica, ototoxicidade, hiperuricemia, hipomagnesemia, reações alérgicas e desidratação intensa
Diuréticos Tiazídicos	Hidroclorotiazida Clorotalidona Indapamida, Metolazona Xipamida	Porção inicial do túbulo contornado distal	Hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, nefrolitíase e diabetes insípido nefrogénico	Alcalose metabólica hipocalémica e hiperuricemia, distúrbio da tolerância aos carboidratos, hiperlipidemia, hiponatremia, reações alérgicas, fraqueza, fadiga e parestesias
Diuréticos poupadores de potássio	Antagonistas da aldosterona: Espironolactona Eplerenona Canrenoato de potássio Não antagonistas da aldosterona: Amilorida Triantereno	Túbulos coletores	Aumento do volume urinário e redução das pressões intracraniana e intra-ocular	Expansão do volume extracelular, desidratação e hipernatremia

Diuréticos osmóticos	Manitol Glicerol	Regiões permeáveis à H ₂ O – túbulo proximal, ramo descendente da Ansa de Henle e túbulo coletor	Edema cerebral, glaucoma agudo, insuficiência renal aguda e na preparação do doente para cirurgia oftalmológica	Expansão do volume de líquido extracelular, hiponatremia, cefaleias, náuseas, vômitos e desidratação
-----------------------------	---------------------	---	---	--

IV. EVOLUÇÃO DO CONSUMO DE DIURÉTICOS EM PORTUGAL

4.1. Enquadramento e Objetivo do estudo

Os diuréticos mantêm grande interesse no tratamento da hipertensão arterial, em que são geralmente eficazes, sendo capazes de reduzir efetivamente a morbilidade e a mortalidade cardiovasculares, de baixo custo relativo, de fácil manejo e bastante bem tolerados. Estão também indicados no tratamento de estados edematosos, os quais exigem medidas destinadas a aumentar a excreção urinária de sódio.

Assim, o presente estudo pretende avaliar a evolução do consumo de fármacos diuréticos na população portuguesa no período de 2000 a 2009.

4.2. Metodologia

Realizou-se um estudo retrospectivo e descritivo de todos os fármacos diuréticos dispensados em regime de ambulatório em Portugal Continental à população abrangida pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS), no período de 1 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2009. Neste universo não estão incluídos os medicamentos relativos ao internamento hospitalar, assim como os fármacos dispensados à população abrangida pelos subsistemas de saúde.

4.2.1. Dados

Utilizaram-se os dados fornecidos pelo INFARMED-Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., através do Centro de Informação do Medicamento e Produtos de Saúde (CIMI).

4.2.2. Critérios de avaliação

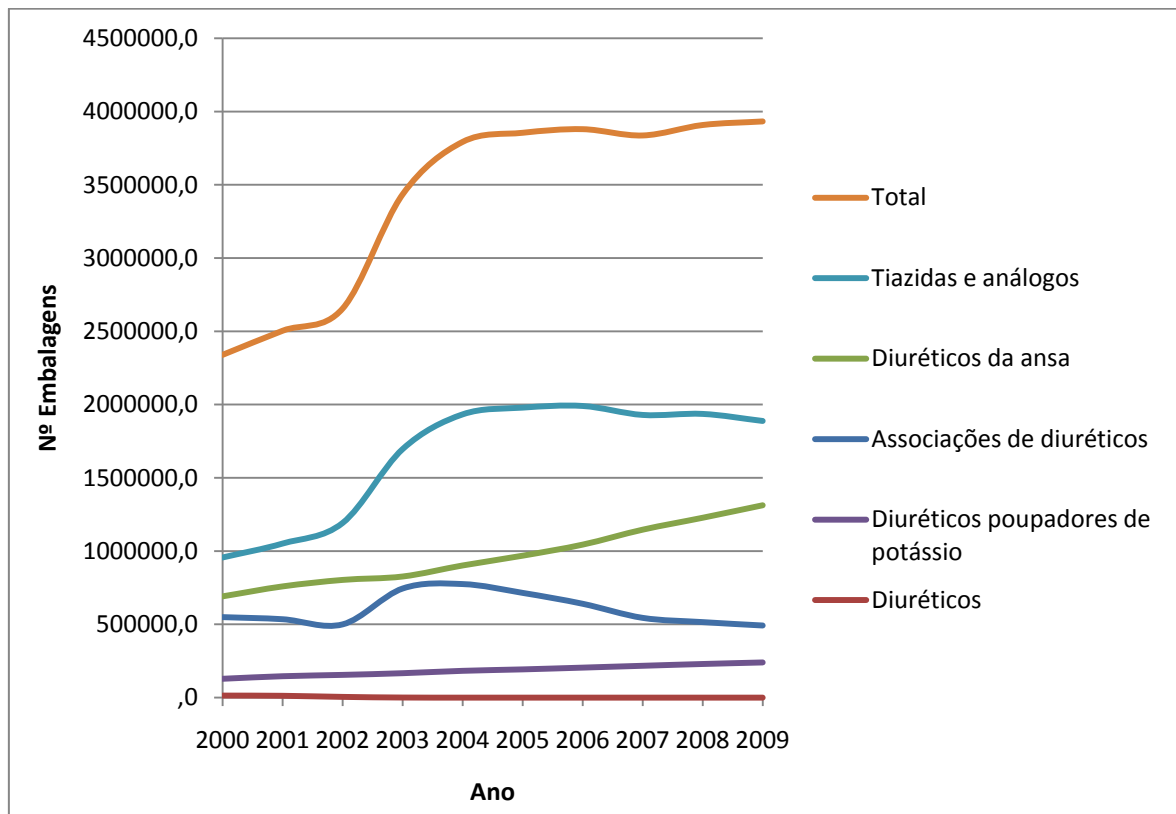
Os critérios de avaliação escolhidos recaíram no número de embalagens de fármacos diuréticos dispensadas em farmácias comunitárias de Portugal Continental, no âmbito do SNS, por Região de Saúde e Denominação Comum Internacional (DCI) das respetivas substâncias ativas para cada ano do período de análise (2000 a 2009). Neste universo não estão incluídos os medicamentos relativos ao internamento hospitalar, assim como os fármacos dispensados à população abrangida pelos subsistemas de saúde.

4.3. Resultados

4.3.1. Evolução anual do consumo total de fármacos diuréticos

Os fármacos diuréticos atualmente comercializados em Portugal são divididos em 3 classes: diuréticos da ansa, diuréticos tiazídicos e diuréticos poupadores de potássio. Para o período em análise (2000-2009) não houve qualquer registo de consumo no SNS de diuréticos inibidores da anidrase carbónica, nem de diuréticos osmóticos em Portugal Continental.

O gráfico 1 apresenta a evolução do consumo de fármacos diuréticos no nosso país entre 2000 e 2009. O Anexo 1 apresenta uma tabela com os valores absolutos para o consumo de embalagens de diuréticos por DCI, bem como o total de embalagens comercializadas no período em análise.



O número de embalagens de diuréticos dispensadas em 2000 foi de 2.339.563, e em 2009 de 3.932.299, correspondendo a um aumento percentual de 68,1%.

Dentro das classes de diuréticos, os fármacos mais dispensados foram os correspondentes às tiazidas e seus análogos representando 48,5% do total de embalagens de diuréticos dispensadas em Portugal nos anos considerados. Sendo seguidos pelos diuréticos de ansa com uma percentagem representativa de 28,4%. A associação de diuréticos apresenta uma percentagem de 17,6%, e os diuréticos poupadores de potássio de 5,5%. Os diuréticos correspondem apenas a 0,09% do total de embalagens dispensadas.

As tiazidas e os seus análogos entre 2000 e 2009 apresentaram um aumento percentual de 97,3% nas embalagens dispensadas, sendo logo seguidas pelos diuréticos de ansa com 89,9% e os diuréticos poupadores de potássio com 86,5%.

As tiazidas e seus análogos apresentaram o crescimento médio anual mais significativo de todas as classes, correspondendo esse valor a 8,6%, sendo de notar que entre 2002 e 2003 o crescimento médio triplicou (passando de 13,4% para 42,3%). A segunda classe de diuréticos que apresenta maior crescimento médio anual é a dos diuréticos de ansa, apresentando um valor de 7,4%, seguindo-se depois os diuréticos poupadores que apresentaram um crescimento médio anual na ordem dos 7,2%.

4.3.2. Evolução anual do consumo de diuréticos por substância ativa

O gráfico 2 mostra a evolução do consumo de diuréticos por substância ativa entre 2000 e 2009. Os diuréticos comercializados em Portugal no período em estudo são apresentados na tabela seguinte.

Tabela 3. Correspondência de cada substância ativa ao respetivo subgrupo farmacoterapêutico.

Classificação Farmacoterapêutica (subgrupo)	Substância Ativa
Diuréticos	<i>Lespedeza capitata</i>
	<i>Parietaria officinalis</i>
Tiazidas e análogos	Clorotalidona
	Fosinopril + Hidroclorotiazida
	Hidroclorotiazida
	Indapamida
	Metolazona
	Ramipril + Hidroclorotiazida
	Xipamida
Diuréticos da ansa	Furosemida
Diuréticos poupadores de potássio	Espironolactona
Associações de diuréticos	Altizida + Espironolactona
	Hidroclorotiazida + Amilorida
	Hidroclorotiazida + Espironolactona
	Hidroclorotiazida + Triamtereno

O Anexo 2 apresenta uma tabela com os valores absolutos para o consumo de embalagens de diuréticos por DCI das respectivas substâncias ativas para cada ano em análise.

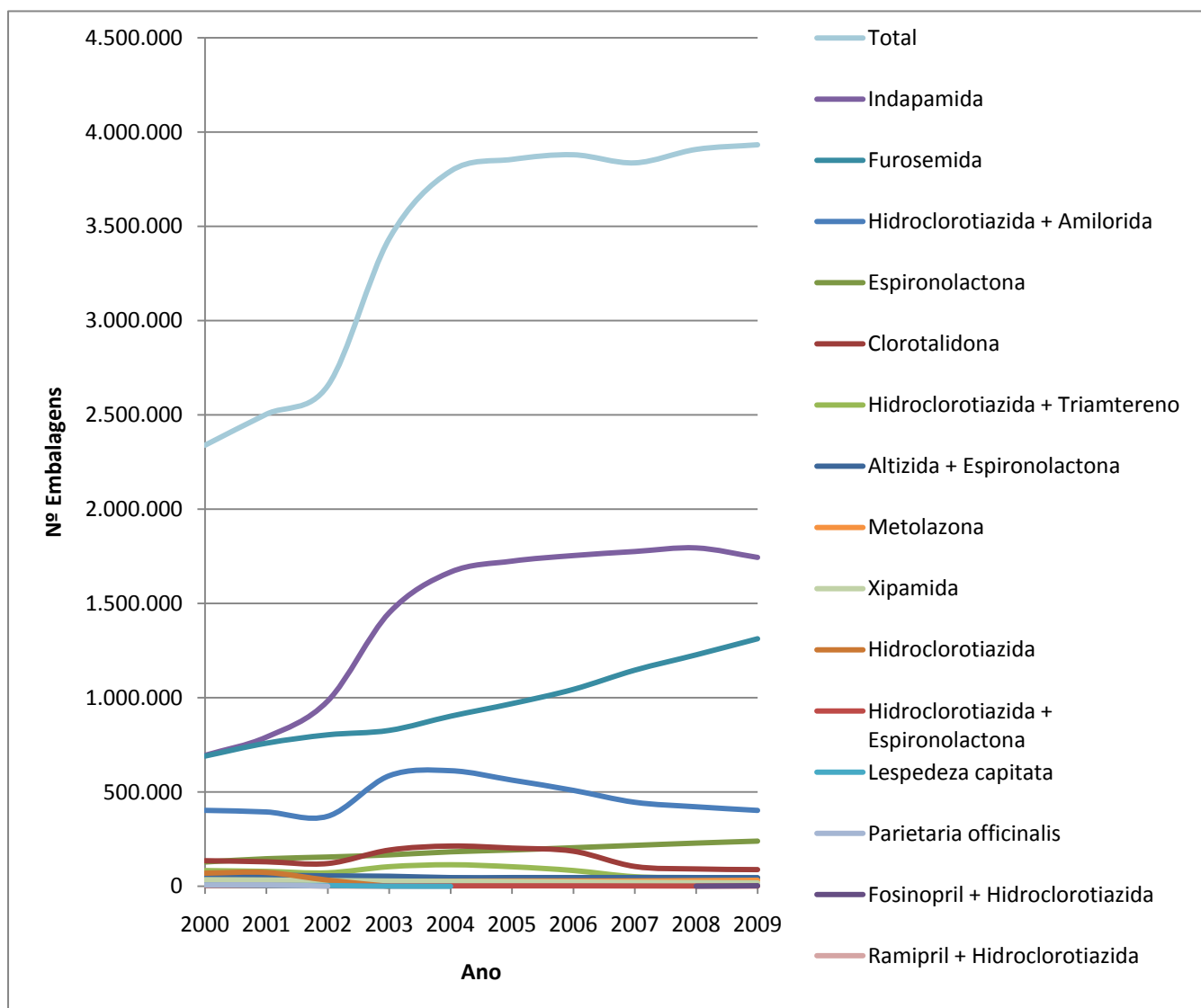


Gráfico 2. Evolução do consumo de diuréticos por substância ativa em Portugal Continental entre 2000 e 2009.

De todas as substâncias ativas a mais dispensada entre 2000 e 2009 foi a indapamida, com um número de embalagens dispensadas de 14.376.576, representando 42,1% do total dos fármacos diuréticos dispensados em Portugal.

De seguida a segunda substância ativa mais dispensada corresponde à furosemida com uma percentagem de 28,4%. A associação hidroclorotiazida + amilorida corresponde a 13,8%, enquanto que a espironolactona a 5,5%, sendo seguida pela clorotalidona com 4,3%. A associação hidroclorotiazida + triamtereno apresenta uma percentagem de 2,3%, e a associação altizida + espironolactona de 1,5%.

A metolazona corresponde a 0,80%, sendo imediatamente seguida pela xipamida com 0,76%. A hidroclorotiazida, cuja comercialização cessou em 2003, apresenta uma percentagem de 0,51%, e a associação hidroclorotiazida + espironolactona apenas de 0,06%.

A *Lespedeza capitata*, cuja autorização de introdução no mercado (AIM) foi revogada a 14 de fevereiro de 2003, apenas apresenta uma percentagem de 0,05%, enquanto que o medicamento contendo *Parietaria officinalis*, cuja AIM caducou a 12 de maio de 2003, corresponde a 0,05%.

A associação fosinopril + hidroclorotiazida começou a ser comercializada a partir de 2008 e apenas representa uma percentagem de 0,01%. A associação ramipril + hidroclorotiazida, cuja comercialização se iniciou em 2009, apresenta, também apenas 0,01% do total de embalagens de diuréticos dispensados em Portugal entre 2000 e 2009.

A indapamida apresenta um aumento percentual de 151,1%. A furosemida apresenta um crescimento de 90,0% no respetivo período de análise, sendo imediatamente seguida pela espironolactona, cujo aumento percentual foi de 86,5%.

Em termos de crescimento médio anual, a indapamida apresenta um valor de 11,7%, sendo que esse crescimento duplicou entre 2002 e 2003 (passando de 24,3% para 47,5%). A furosemida teve um crescimento médio anual de 7,4%, seguindo-se a espironolactona com um crescimento de 7,2%.

4.3.3. Evolução anual do consumo de diuréticos por região de saúde

O gráfico 3 mostra o consumo total de diuréticos por região de saúde de Portugal Continental. O anexo 3 apresenta uma tabela com os valores absolutos para os consumos em embalagens de diuréticos por região de saúde entre 2000 e 2009.

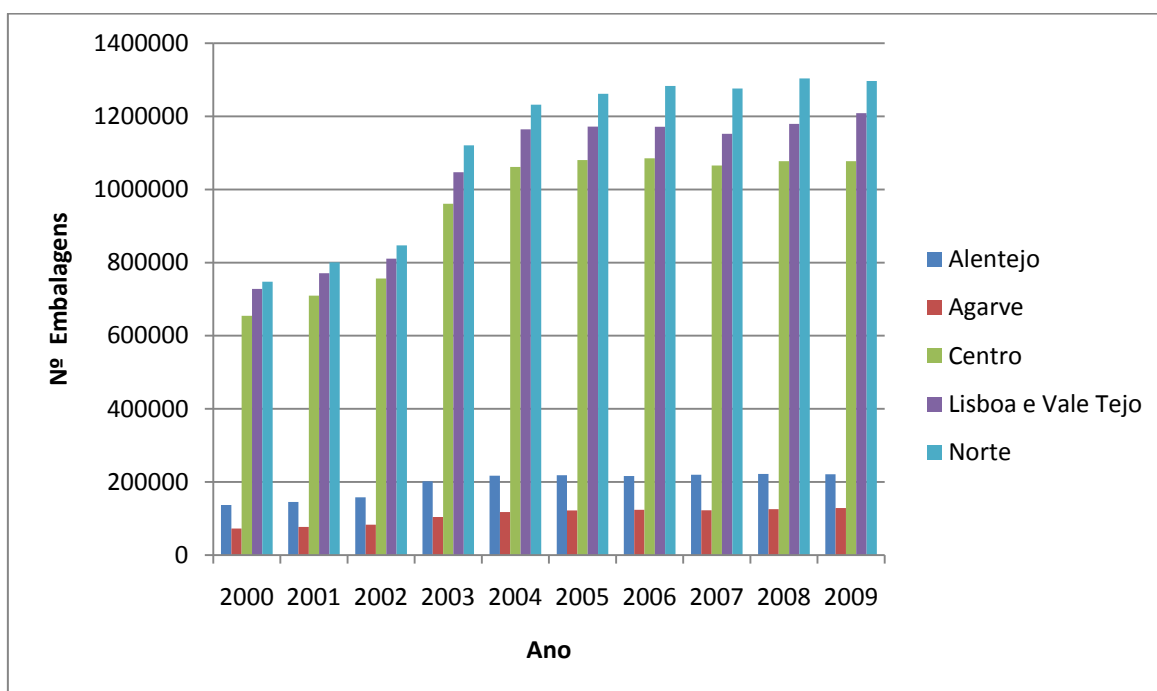


Gráfico 3. Evolução do consumo total de diuréticos por região de saúde entre 2000 e 2009.

O consumo de diuréticos aumentou progressivamente em todas as regiões de saúde de Portugal Continental entre 2000 e 2009, sendo a região do Norte a que apresenta maior número de embalagens de diuréticos dispensadas, 11.169.896, correspondendo a 32,7%. Com valores muito próximos, encontra-se a região de Lisboa e Vale do Tejo com uma percentagem de 30,5%. A região do Centro apresentou também um consumo evidente, representando 27,9% do total de embalagens de diuréticos dispensados em Portugal nos respetivos anos. As regiões do Alentejo e Algarve apresentam valores muito inferiores aos das restantes regiões, com apenas 5,7% e 3,2%, respetivamente.

A tabela 3 apresenta a variação dos consumos de fármacos diuréticos pelas regiões de saúde de Portugal Continental. Pode-se constatar que embora a região do Norte apresente maior consumo de diuréticos, é a região do Algarve que ostenta maior

aumento percentual, entre 2000 e 2009, sendo esse valor de 77,3%, comparativamente com a região do Norte que teve um aumento percentual de 73,4%. A região de Lisboa apresentou um crescimento entre 2000 e 2009 de 66,1%, a região Centro de 64,6% e a região do Alentejo mostrou um aumento percentual de 61,7%.

Tabela 4. Consumo total de diuréticos em ambulatório por região de saúde com as respetivas variações no período em análise.

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	% var.
Alentejo	136.80	145.47	157.97	201.65	217.28	218.55	216.06	219.84	222.03	221.23	61,72
Algarve	72.51	77.24	83.28	104.22	117.64	121.97	123.80	122.38	125.49	128.53	77,25
Centro	654.62	709.72	756.36	961.00	1.061.53	1.080.38	1.085.07	1.065.59	1.077.45	1.077.41	64,59
Lisboa e V. Tejo	727.81	770.91	810.67	1.047.28	1.164.45	1.172.09	1.171.56	1.152.41	1.179.33	1.208.57	66,05
Norte	747.82	800.70	847.31	1.120.86	1.231.98	1.261.85	1.282.93	1.276.28	1.303.61	1.296.56	73,38

As tiazidas e seus análogos foram a classe de diuréticos mais largamente dispensada em todas as regiões de saúde de Portugal Continental entre 2000 e 2009 (ver Anexo 3).

V. DISCUSSÃO

Os diuréticos são fármacos de fácil manejo, boa tolerabilidade e de baixo custo, pertencendo a uma das classes de fármacos anti-hipertensivos de primeira linha usados no tratamento da hipertensão, com eficácia comprovada na redução da morbilidade e mortalidade cardiovasculares. Sendo a hipertensão o fator de risco cardiovascular corrigível mais frequente, torna-se extremamente importante aplicar estratégias preventivas, como a redução do consumo de sal e o recurso a fármacos, como os diuréticos, para o controlo e tratamento da hipertensão.

Segundo Cortez-Dias *et al.* (2009) a prevalência média de HTA na Europa é de 44% (38-55%), enquanto nos Estados Unidos da América (EUA) e Canadá se situa nos 28% e 27%, respetivamente. Este excesso de prevalência de HTA na Europa acompanha-se de diferenças significativas na taxa de tratamento e controlo. Nos EUA e Canadá, 23% dos hipertensos estão controlados, proporção que desce para 8% (5-9%) nos países europeus. Estima-se que a prevalência de HTA na população adulta portuguesa seja de 42,1%, estando apenas 39,0% dos doentes hipertensos medicados com fármacos anti-hipertensores e 11,2% estarão controlados.

A análise da evolução da dispensa anual de diuréticos mostra um aumento do consumo destes na globalidade de Portugal Continental (61,8%), no período de 2000 a 2009, sendo as regiões do Norte (32,7%) e de Lisboa e Vale do Tejo (30,5%) as que ostentam maior número de embalagens de diuréticos dispensadas, logo seguidas pela região Centro (27,9%). As regiões do Algarve e Alentejo são as regiões de saúde que apresentam menor consumo de diuréticos nos anos referidos, sendo esses valores de 3,2% e 5,7%, respetivamente. Estas diferenças inter-regiões podem-se dever ao maior número de habitantes que as regiões do Norte e de Lisboa e Vale do Tejo representam, cerca de 3 milhões de habitantes por cada região, comparativamente com as regiões do Algarve e Alentejo, que apresentam números na ordem dos milhares de habitantes. No entanto, é a região do Algarve a que apresenta maior crescimento em termos percentuais (77,5%), sendo a região do Alentejo a que apresenta um menor crescimento (61,72%).

As classes de diuréticos com maior consumo em Portugal nos anos referidos foram as tiazidas e seus análogos, os poupadores de potássio e os diuréticos de ansa, sendo a classe das tiazidas a que apresentou maior crescimento em termos percentuais e, também, maior crescimento médio anual, respetivamente 97,3% e 8,6%, logo seguida pelos diuréticos de ansa com um aumento percentual de 89,9% e um crescimento médio anual de 7,4% e, por último, dos diuréticos poupadores de potássio com um crescimento de 86,5% entre 2000 e 2009 e um crescimento médio anual de 7,2%.

Estas classes de diuréticos são usadas isoladamente ou em associação, principalmente de tiazidas com poupadores de potássio.

Verificou-se que os diuréticos mais prescritos em ambulatório no nosso País no período em análise foram a indapamida (42,1%), a furosemida (28,4%) e a associação hidroclorotiazida + amilorida (13,8%). A indapamida é a que apresenta maior crescimento no período em análise, correspondendo a 151,1% e um maior crescimento médio anual, sendo este de 11,7%. Ocupando o 2º lugar no ranking de substâncias ativas mais consumidas encontra-se a furosemida com um aumento percentual de 90,0% e um crescimento médio anual de 7,4%. Embora a associação hidroclorotiazida + amilorida ocupe a 3ª posição no ranking, é a espironolactona que apresenta um 3º maior crescimento em termos percentuais, sendo este de 86,5%, e um crescimento médio anual de 7,2%.

Em relação aos fatores que possam levar a uma maior utilização de fármacos diuréticos, pode-se ter em consideração uma associação entre os níveis de utilização e o envelhecimento da população. Segundo o Instituto Nacional de Estatística (INE), o índice de envelhecimento tem aumentado de forma persistente ao nível nacional: em 2000, residiam no País 102,2 idosos por 100 jovens, e em 2009 este índice era de 117,6. Regionalmente, verifica-se a mesma tendência, com exceção da região do Algarve onde, entre 2000 e 2009, se registou uma diminuição do índice de envelhecimento, mantendo-se, contudo, em 2009, com um valor acima da média nacional.

Outro fator que pode ter levado ao maior consumo destes fármacos é uma associação entre a utilização e a prevalência da hipertensão ao nível das regiões de saúde. Segundo

um estudo de Perdigão *et al.*, levado a cabo em 2009, onde se verifica maior percentagem de prevalência da HTA são nas regiões de Lisboa e Vale do Tejo e na região do Centro com 28,4% e 23,7%, respetivamente. Sendo logo seguidas pela região do Alentejo com uma prevalência de 23,0%, as regiões do Norte e do Algarve são as que apresentam menor prevalência da HTA, correspondendo a 19,3% e 18,3%, respetivamente.

VI. CONCLUSÃO

Os diuréticos têm sido amplamente utilizados durante mais de 50 anos no tratamento da hipertensão e de perturbações edematosas comuns (insuficiência cardíaca, síndrome nefrótica, cirrose hepática). Alguns diuréticos foram também utilizados durante muitos anos no tratamento de condições mais específicas, tais como glaucoma, edema cerebral, hipercalcemia, hipercalciúria e diabetes insípida (Sarafidis *et al.*, 2010).

A descoberta dos diuréticos tiazídicos fez com que, pela primeira vez, fosse possível reduzir eficazmente a pressão arterial. Estes fármacos têm representado um instrumento fundamental para o tratamento da hipertensão, sendo, ainda, de fácil manejo, muito bem tolerados e de baixo custo. Além disso, estudos clínicos têm mostrado um benefício destes diuréticos, quer administrados isoladamente ou em combinação com bloqueadores, na redução da morbilidade e mortalidade cardiovasculares, semelhante ao obtido com outras classes de fármacos anti-hipertensivos, tais como inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e antagonistas de cálcio (Salveti e Ghiadoni, 2006; Moser e Feig, 2009).

O estudo realizado mostrou que as tiazidas e seus análogos têm vindo a crescer em todas as regiões de saúde do nosso País, sendo os diuréticos mais dispensados nos anos considerados, o que pode ser justificado pelas razões acima referidas e pelo fato das tiazidas constituírem um dos tratamentos de primeira linha no controlo da hipertensão.

A partir do mecanismo e local de ação de cada classe de diuréticos pode-se determinar os seus vários efeitos adversos, portanto, o eletrólito específico ou os distúrbios ácido-base para cada classe de diuréticos podem ser largamente previstos a partir do mecanismo de ação farmacológico e do segmento do nefrónio onde cada classe de diuréticos atua. Com base nisso, estratégias de acompanhamento adequado do tratamento com diuréticos, ajuste apropriado da dose e reposição dos eletrólitos, quando necessário, podem prevenir o desenvolvimento e as consequências de distúrbios eletrolíticos ou de ácido-base e garantir a segurança dos pacientes (Sarafidis *et al.*, 2010).

Observou-se um crescente consumo de diuréticos em todas as regiões de saúde no período em análise, tanto usados isoladamente como em combinação, e isso deve-se, provavelmente, ao fato de os diuréticos terem provado serem tão, ou até mais, eficazes na redução da pressão arterial, especialmente a sistólica, do que qualquer um dos fármacos anti-hipertensivos disponíveis; os efeitos secundários destes fármacos, essencialmente distúrbios eletrolíticos e metabólicos, serem pouco significativos no aspeto clínico e os custos da terapia, que demonstraram serem mais baixos comparativamente com o uso de outros fármacos mais atuais (Phillips, 2005; Gallagher *et al.*, 2006).

VII. BIBLIOGRAFIA

Bagshaw, S. M., Delaney, A., Haase, M., Ghali, W. A. e Bellomo, R. (2007). *Loop diuretics in the management of acute renal failure: a systematic review and meta-analysis*. Critical care and resuscitation: journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine. 9(1):60-8.

Batlouni, M. (2009). *Diuretics*. Rev Bras Hipertens vol. 16(4):211-214.

Carroll, R. G. (2007). *Fisiologia*. Rio de Janeiro, Elsevier.

Constan, A. A., Sprankle, C. S., Peters, J. M., Kedderis, G. L., Everitt, J. I., Wong, B. A., Gonzalez, F. L., Butterworth, B. E. (1999). *Metabolism of chloroform by cytochrome P450 2E1 is required for induction of toxicity in the liver, kidney, and nose of male mice*. Toxicol. Appl. Pharmacol., 160(2):120-126.

Cook CS, Berry LM, Kim DH, Burton EG, Hribar JD, Zhang L. Involvement of CYP3A in the metabolism of eplerenone in humans and dogs: differential metabolism by CYP3A4 and CYP3A5. Drug Metab Dispos. 2002 Dec;30(12):1344-51.

Cortez-Dias, N., Martins, S., Belo, A. e Fiuza, M. (2009). *Prevalência e Padrões de Tratamento da Hipertensão Arterial nos Cuidados de Saúde Primários em Portugal. Resultados do Estudo VALSIM*. Revista Portuguesa de Cardiologia, vol. 28 (5): 499-523.

Epstein, M. e Calhoun, D. A. (2011). *Aldosterone blockers (mineralocorticoid receptor antagonism) and potassium-sparing diuretics*. Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.), 13(9):644-8.

Ernst, M. E. e Gordon, J. A. (2010). *Diuretic Therapy: key aspects in hypertension and renal disease*. J. Nephrol., 23(5): 487-493.

Fuhr U, Kober S, Zaigler M, Mutschler E, Spahn-Langguth H. Rate-limiting biotransformation of triamterene is mediated by CYP1A2. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005 Jul;43(7):327-34.

Gallagher, M., Perkovic, V. e Chalmers, J. (2006). *Diuretics: A modern day treatment option?*. Asian Pacific Society of Nephrology, 11, 419-427.

Ganong, W. F. (1998). *Fisiologia Médica*. 17ª Edição, Rio de Janeiro, Prentice-Hall do Brasil.

Grossman, E., Verdecchia, P., Shamiss, A., Angeli, F. e Reboldi, G. (2011). *Diuretic Treatment of Hypertension*. Diabetes Cares, vol. 34, Supplement 2.

Guimarães, S., Moura, D. e Silva, P.S. (2006). *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas*. 5ª Edição, Porto, Porto Editora.

Instituto Nacional de Estatística. Disponível em: http://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_main. [Consultado em 17/06/2012].

Kaplan, N. M. (2000). *Diuretics as a Basis of Antihypertensive Therapy*. *Drugs*, 59, Supplement 2: 21-25.

Jackson, E.K. (2010). Diuréticos. In: Brunton, L. L., Lazo, J.S., Parker, K.L. (Eds). *Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 11ª Edição, Rio de Janeiro, McGraw-Hill.

Katzung, B. G. (1995). *Farmacologia Básica e Clínica*. 6ª Edição, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.

Marieb, E. & Hoehn, K. (2009). *The Urinary System*. In: Human Anatomy & Physiology, 7th Edition, Chapter 25. (Eds). Pearson Education, San Francisco.

Moser e Feig, M. e Feig, P. U. (2009). *Fifty Years of Thiazide Diuretic Therapy for Hypertension*. Arch Intern Med/ Vol. 169 (NO. 20).

Neutal, J. M., Black, H. R. e Weber, M. A. (1996). *Combination Therapy with Diuretics: An Evolution of Understanding*. The American Journal of Medicine, Vol. 101, Supplement 3A: 61S-70S.

Papadopoulos, D. P. e Papademetriou, V. (2007). *Metabolic Side Effects and Cardiovascular Events of Diuretics: Should a Diuretic Remain the First Choice Therapy in Hypertension Treatment? The Case of Yes*. Clinical and Experimental Hypertension, 29:503-516.

Perdigão, C., Duarte, J. S., Rocha, E. e Santos, A. (2009). *Prevalência e caracterização da Hipertensão Arterial em Portugal. Implicações numa estratégia de Prevenção. Uma análise do Estudo AMALIA*. Revista Fatores de Risco, nº 13, pág. 14-22.

Phillips, R. A. (2005). *Diuretics Should Continue to Be One of the Preferred Initial Therapies in the Management of Hypertension*. The Journal of Clinical Hypertension, Vol. 7, NO. 2.

Prontuário Terapêutico, 2012. Diuréticos. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/prontuario/index.php>. [Consultado em 03/01/2012].

Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M. e Moore, P. K. (2004). *Farmacologia*. 5ª Edição, Rio de Janeiro, Elsevier.

Rejnmark, L., Vestergaard, P., Pedersen, A. R., Heickendorff, L., Andreasen, F., Mosekilde, L. (2003). Dose-effect relations of loop- and thiazide-diuretics on calcium homeostasis: a randomized, double-blinded Latin-square multiple cross-over study in postmenopausal osteopenic women. Eur J Clin Invest. 33(1):41-50.

Reyes, A. (2002). *Diuretics in the therapy of hypertension*. Journal of Human Hypertension, 16, Supplement 1, S78-S83.

Salveti, A. e Ghiadoni, L. (2006). *Thiazide Diuretics in the Treatment of Hypertension: Na Update*. Journal of the American Society of Nephrology, 17: S25-S29.

Saladin, K. (2004). *The Urinary System*. In: Anatomy & Physiology: The Unity of Form and Function, 3ª Edição, pp. 879–913. (Edited by: Saladin, K.). McGraw-Hill, New York.

Sarafidis, P. A., Georgianos, P. I. e Lasaridis, A. N. (2010). *Diuretics in clinical practice. Part I: mechanisms of action, pharmacological effects and clinical indications of diuretic compounds*. Expert Opin Drug Saf., 9(2):243-257.

Sarafidis, P. A., Georgianos, P. I. e Lasaridis, A. N. (2010). *Diuretics in clinical practice. Part II: electrolyte and acid-base disorders complicating therapy*. Expert Opin Drug Saf., 9(2): 259-273.

Seeley, R. R., Stephens, T. D. e Tate, P. (2001). *Anatomia e Fisiologia*. 3ª Edição, Lisboa, Lusodidacta.

Seeley, R. R., Stephens, T. D. e Tate, P. (2003). Urinary System. In: Anatomy & Physiology, 6th Edition, pp. 945–984. (Edited by: Seeley, R., Stephens, T. & Tate, P.). McGraw-Hill, New York.

Shankar, S. S. e Brater, D. C. (2003). *Loop diuretics: from the Na-K-2Cl transporter to clinical use*. Am J Physiol Renal Physiol. 284(1):11-21.

Valente, M. J. (2009). *Modelos in vitro para a avaliação da nefrotoxicidade de xenobióticos*. Seminário do Mestrado em Toxicologia Analítica, Clínica e Forense. Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

VIII. ANEXOS

Anexo 1. Evolução do consumo, em número de embalagens, de diuréticos por subgrupo farmacoterapêutico entre 2000 e 2009 em Portugal Continental.

CFT	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Associações de diuréticos	549.089	534.752	499.713	744.545	774.792	714.487	640.078	544.001	515.012	491.881
Diuréticos	13.811	12.379	4.918	580	3	0	0	0	0	0
Diuréticos da ansa	691.244	759.024	803.344	826.682	901.988	968.630	1.044.148	1.146.044	1.227.322	1.312.465
Diuréticos poupadores de potássio	128.557	145.947	155.030	166.525	182.782	192.568	204.603	217.144	229.264	239.778
Tiazidas e análogos	956.862	1.051.937	1.192.585	1.696.692	1.933.310	1.979.146	1.990.582	1.929.309	1.936.306	1.888.175
Total	2.339.563	2.504.039	2.655.590	3.435.024	3.792.875	3.854.831	3.879.411	3.836.498	3.907.904	3.932.299

Anexo 2. Evolução do consumo, em número de embalagens, de diuréticos por DCI das respetivas substâncias ativas entre 2000 e 2009 em Portugal Continental.

DCI	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Altizida + Espironolactona	59.985	58.908	55.020	53.152	46.008	46.243	46.242	46.297	46.129	45.797
Clorotalidona	135.545	129.784	120.726	192.078	213.356	202.437	185.896	104.854	91.712	88.197
Espironolactona	128.557	145.947	155.030	166.525	182.782	192.568	204.603	217.144	229.264	239.778
Fosinopril + Hidroclorotiazida									780	2.956
Furosemda	690.623	758.960	803.343	826.682	901.988	968.630	1.044.148	1.146.044	1.227.322	1.312.465
Hidroclorotiazida	69.569	73.203	32.626	34						
Hidroclorotiazida + Amilorida	402.362	393.750	371.273	586.014	612.592	562.698	508.294	445.147	421.296	402.037
Hidroclorotiazida + Espironolactona	3.299	3.009	1.748	1.362	1.899	1.948	1.906	1.513	1.223	1.160
Hidroclorotiazida+ Triamtereno	83.443	79.085	71.672	104.017	114.293	103.598	83.636	51.044	46.364	42.887
Indapamida	694.402	791.260	983.268	1.450.582	1.666.465	1.724.022	1.753.628	1.775.043	1.794.144	1.743.762
Lespedeza capitata	6.691	5.018	3.976	580	3					
Metolazona	22.096	24.026	25.158	26.003	27.263	28.004	28.325	28.469	30.196	32.195
Parietaria officinalis	7.120	7.361	942							
Ramipril + Hidroclorotiazida										2.706
Xipamida	35.250	33.664	30.807	27.995	26.226	24.683	22.733	20.943	19.474	18.359
Total	2.339.563	2.504.039	2.655.590	3.435.024	3.792.875	3.854.831	3.879.411	3.836.498	3.907.904	3.932.299

Anexo 3. Evolução do consumo, em número de embalagens, de diuréticos por região de saúde de Portugal entre 2000 e 2009.

Regiões	CFT	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Alentejo	Associações de diuréticos	26.269	25.307	23.679	33.331	33.805	30.652	27.081	23.577	23.147	22.286
	Diuréticos	512	371	176	18						
	Diuréticos da ansa	37.339	40.908	43.953	44.414	48.566	52.273	54.633	61.677	63.971	67.911
	Diuréticos poupadores de potássio	6.896	7.447	8.028	9.141	10.240	10.481	10.616	11.536	11.890	12.356
	Tiazidas e análogos	65.781	71.436	82.134	114.749	124.668	125.139	123.728	123.045	123.017	118.676
	Total	136.797	145.469	157.970	201.653	217.279	218.545	216.058	219.835	222.025	221.229
Algarve	Associações de diuréticos	21.235	20.392	18.788	24.772	25.400	23.006	20.425	17.026	16.115	15.847
	Diuréticos	852	759	468	65						
	Diuréticos da ansa	20.074	22.463	25.187	25.992	28.487	29.842	31.837	34.688	37.559	40.367
	Diuréticos poupadores de potássio	4.215	4.755	5.476	6.480	6.952	7.177	7.949	8.204	9.173	9.958
	Tiazidas e análogos	26.136	28.871	33.365	46.914	56.801	61.948	63.584	62.463	62.645	62.358
	Total	72.512	77.240	83.284	104.223	117.640	121.973	123.795	122.381	125.492	128.530
Centro	Associações de diuréticos	131.570	127.695	116.288	171.572	173.914	156.033	136.727	114.809	106.401	99.922
	Diuréticos	4.740	4.060	1.927	227	3					
	Diuréticos da ansa	220.988	250.613	265.879	276.168	306.482	332.548	358.130	390.792	416.955	441.084
	Diuréticos poupadores de potássio	40.803	45.550	47.650	50.988	55.041	57.823	60.805	65.431	67.288	69.805
	Tiazidas e análogos	256.518	281.805	324.619	462.048	526.092	533.971	529.410	494.560	486.803	466.598
	Total	654.619	709.723	756.363	961.003	1.061.532	1.080.375	1.085.072	1.065.592	1.077.447	1.077.409
Lisboa e Vale do Tejo	Associações de diuréticos	199.874	194.660	183.501	265.860	284.696	264.695	235.513	194.904	184.665	180.262
	Diuréticos	6.560	6.201	1.843	185						
	Diuréticos da ansa	189.298	203.004	212.618	213.274	227.480	240.641	257.557	283.977	309.444	339.136
	Diuréticos poupadores de potássio	37.272	44.623	48.016	50.358	54.915	58.523	61.822	64.774	68.853	72.511
	Tiazidas e análogos	294.808	322.422	364.688	517.605	597.357	608.226	616.668	608.758	616.368	616.658
	Total	727.812	770.910	810.666	1.047.282	1.164.448	1.172.085	1.171.560	1.152.413	1.179.330	1.208.567
Norte	Associações de diuréticos	170.141	166.698	157.457	249.010	256.977	240.101	220.332	193.685	184.684	173.564
	Diuréticos	1.147	988	504	85						
	Diuréticos da ansa	223.545	242.036	255.707	266.834	290.973	313.326	341.991	374.910	399.393	423.967
	Diuréticos poupadores de potássio	39.371	43.572	45.860	49.558	55.634	58.564	63.411	67.199	72.060	75.148
	Tiazidas e análogos	313.619	347.403	387.779	555.376	628.392	649.862	657.192	640.483	647.473	623.885
	Total	747.823	800.697	847.307	1.120.863	1.231.976	1.261.853	1.282.926	1.276.277	1.303.610	1.296.564

Anexo 4. Nomes comerciais de fármacos diuréticos comercializados em Portugal Continental em 2012 disponíveis no Prontuário Terapêutico do INFARMED.

DCI	Nome Comercial	Forma farmacêutica	Dose
Altizida + Espironolactona	Aldactazine	Comprimido	15 mg + 25 m
Clorotalidona	Hygroton	Comprimido	50 mg
Espironolactona	Aldactone	Comprimido	100 mg
	Espironolactona Alter 100 mg comprimidos		
	Espironolactona Generis 100 mg Comprimidos		
	Espironolactona Orion		
Hidroclorotiazida + Espironolactona	Ondolen Forte	Comprimido	50 mg + 50 mg
Fosinopril + Hidroclorotiazida	Fosinopril + Hidroclorotiazida Actavis	Comprimido	20 mg + 12.5 mg
	Fosinopril + Hidroclorotiazida Aurobindo		
	Fosinopril + Hidroclorotiazida Teva		
	Fositen Plus		
Furosemida	Furosemida Cinfa 40 mg Comprimidos	Comprimido	40 mg
	Furosemida Basi	Solução injectável	20 mg/2 ml
	Furosemida Fresenius Kabi 20 mg/2 ml Solução injectável		
	Furosemida Labesfal 20 mg/2 ml Solução Injectável		
	Furosemida Ratiopharm 20 mg/2 ml Solução Injectável		
	Lasix		
	Lasix Retard	Cápsula de libertação prolongada	60 mg
	Lasix	Comprimido	40 mg
	Furosemida Pharmakern		
	Furosemida Ratiopharm 40 mg Comprimidos		
	Furosemida Sandoz 40 mg Comprimidos		
	Furosemida Zentiva		
Hidroclorotiazida + Amilorida	Amiloride + Hidroclorotiazida Ratiopharm	Comprimido	50 mg + 5 mg
	Moduretic		

Hidroclorotiazida + Triamtereno	Dyazide	Comprimido	25 mg + 50 mg
	Triam Tiazida R		50 mg + 100 mg
Indapamida	Fludex	Comprimido revestido	2.5 mg
	Indapamida Alter		
	Indapamida GP		
	Fludex LP	Comprimido de liberação prolongada	1.5 mg
	Indapamida Actavis		
	Indapamida Adimap		
	Indapamida Bluepharma		
	Indapamida Ciclum		
	Indapamida Cinfa		
	Indapamida Generis		
	Indapamida Germed		
	Fluidema	Cápsula	2.5 mg
Metolazona	Diulo	Comprimido	5 mg
Ramipril + Hidroclorotiazida	Ramipril + Hidroclorotiazida Actavis	Comprimido	2.5 mg + 12.5 mg; 5 mg + 12.5 mg; 5 mg + 25 mg
	Ramipril + Hidroclorotiazida Alter		2.5 mg + 12.5 mg; 5 mg + 25 mg
	Ramipril + Hidroclorotiazida Generis		
	Ramipril + Hidroclorotiazida Labesfal		
	Ramipril + Hidroclorotiazida Mylan		2.5 mg + 12.5 mg
	Ramipril + Hidroclorotiazida Romazide		5 mg + 25 mg
	Ramipril + Hidroclorotiazida Sandoz		2.5 mg + 12.5 mg
	Ramipril + Hidroclorotiazida toLife		
Xipamida	Diurexan	Comprimido	20 mg