

Joel Abreu da Silva

# **Avaliação da importância dos diuréticos no controlo da Hipertensão Arterial**



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2013

Joel Abreu da Silva

# **Avaliação da importância dos diuréticos no controle da Hipertensão Arterial**

Trabalho 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:**

Professor Doutor Eurico Monteiro

# Agradecimentos

Quero expressar um profundo agradecimento ao Professor Doutor Eurico Monteiro pela sua orientação, apoio e disponibilidade durante a elaboração desta monografia.

Um cumprimento especial a todos os que me acompanharam ao longo de toda a formação académica, desde os docentes aos amigos que tiveram um papel essencial neste longo, laborioso e recompensador percurso.

Não posso deixar de agradecer á família, que sempre transmitiu confiança e coragem para abordar todos os desafios.

A todos um muito obrigado!

## **Resumo**

As doenças cardiovasculares são atualmente a principal causa de morte a nível mundial. Factores como a idade, a hereditariedade, o sedentarismo, as dietas ricas em gorduras e sal, o tabagismo, o excesso de consumo de álcool, as dislipidémias e a hipertensão arterial aumentam o risco de desenvolver este tipo de doenças. A hipertensão arterial, ou seja, o constante aumento da pressão arterial acima dos valores considerados normais, é uma das doenças crónicas mais comuns em todo o mundo, sobretudo nos países mais desenvolvidos. Existem determinados factores de risco que estão associados à hipertensão, como por exemplo, a alimentação rica em sal, o sedentarismo e a síndrome metabólica (obesidade, dislipidémias e diabetes).

O objetivo deste trabalho de investigação centra-se num grupo específico de fármacos utilizado na prática clínica para o controlo e prevenção da HTA, que são os diuréticos. Neste estudo avalia-se esta classe de fármacos exaustivamente, analisando numa fase inicial os diferentes grupos farmacológicos e descrevendo as suas principais características designadamente a sua estrutura química, o seu mecanismo de ação, a sua farmacocinética, as indicações terapêuticas, a toxicidade, os efeitos adversos, as contra-indicações e as principais interações destes fármacos. Após esta análise inicial e conhecimento destes fármacos, serão analisados os benefícios e as desvantagens na terapêutica relativamente a outras classes medicamentosas utilizados no tratamento da HTA, baseado na análise de estudos elaborados por organizações reconhecidas e creditadas internacionalmente, que auxiliam na estruturação das orientações gerais dirigidas à terapêutica da HTA. De modo a reforçar a importância do controlo da hipertensão, elaborar-se-á uma abordagem deste parâmetro de saúde, descrevendo os principais fatores e as patologias associadas à HTA, enumerando medidas preventivas e de controlo dos valores de PA.

Palavras-Chave: diuréticos, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, pressão arterial, factores de risco, anti-hipertensores

## **Abstract**

Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide. Factors such as age, heredity, inactivity, diets high in fat and salt, smoking, excessive alcohol consumption, dislipidémias and hypertension increase the risk of developing such diseases. Hypertension corresponds to the constant increase in blood pressure above the normal range, is one of the most common chronic diseases worldwide, especially in developed countries. There are certain risk factors that are associated with hypertension, for instance, the salt-rich food, sedentary lifestyle and metabolic syndrome (obesity, dislipidémias and diabetes).

The objective of this research work focuses on a specific group of drugs used in clinical practice in the prevention and control of hypertension, which are diuretics. In this study we evaluate this class of drugs thoroughly, understand at an early stage the different pharmacological groups, describing its main traits, including their chemical structure, mechanism of action, pharmacokinetics, therapeutic indications, toxicity, adverse effects , contraindications and key interactions of these drugs. After the initial analysis and knowledge of these drugs, you want to understand the benefits and disadvantages of diuretics in therapy in relation to other classes of medications used in hypertension treatment, evaluating and obtaining information, accurate and insightful, the studies prepared by health organizations recognized and credited internationally, to assist in structuring the general guidelines for treatment of hypertension. To increase the importance of hypertension control, draw up a study of this health parameter, describing the main factors and complications of hypertension, enumerating preventive measures and control of BP values.

Key-words: diuretics, cardiovascular diseases, hypertension, blood pressure, risk factors, antihypertensive

## Índice

1. Hipertensão Arterial .....	1
1.1. Definição .....	1
1.2. Prevalência .....	1
1.3. Valores de referência e categorias .....	2
1.4. Complicações associadas .....	2
1.5. Classificação da hipertensão .....	3
1.6. Objetivos do tratamento da Hipertensão.....	4
1.7. Terapêutica Não farmacológica.....	5
1.8. Terapêutica Farmacológica .....	6
2. Diuréticos .....	7
2.1. Definição .....	7
2.2. Diuréticos Tiazídicos.....	10
2.2.1. Estrutura química .....	10
2.2.2. Mecanismo de ação .....	11
2.2.3. Farmacocinética.....	12
2.2.4. Indicações terapêuticas .....	13
2.2.5. Toxicidade e efeitos adversos.....	13
2.2.5.1. Alterações do perfil lipídico .....	14
2.2.5.2. Hipocaliemia.....	14
2.2.5.3. Alcalose metabólica hipocaliêmica .....	14
2.2.5.4. Hiponatremia .....	15
2.2.5.5. Diabetes tipo 2 .....	15
2.2.5.6. Reações alérgicas.....	16
2.2.5.7. Hiperuricemia .....	16
2.2.5.8. Outros efeitos adversos.....	16

2.2.6.	Contra-indicações .....	16
2.2.7.	Interações .....	17
3.	Impacto do controlo da hipertensão na diminuição do risco cardiovascular ..	18
4.	Diuréticos tiazídicos no controlo da hipertensão.....	19
4.1.	Tiazidas: Fármacos de primeira linha no tratamento de HTA .....	19
4.2.	Ensaio clínico sobre diuréticos tiazídicos .....	20
4.2.1.	Estudo da ALLHAT .....	21
4.2.2.	Second Australian National Blood Pressure .....	23
4.2.3.	Medical Research Council .....	23
4.3.	Diferenças entre os diuréticos tiazídicos .....	24
4.3.1.	Hidroclorotiazida vs Clorotalidona .....	24
4.3.2.	Clorotalidona vs Indapamida .....	24
4.4.	Dose terapêutica de diuréticos tiazídicos .....	25
4.5.	Resposta dos diuréticos tiazídicos em diferentes etnias .....	26
5.	Diuréticos da ansa .....	27
5.1.	Estrutura química .....	27
5.2.	Mecanismo de ação .....	27
5.3.	Farmacocinética .....	29
5.4.	Indicações terapêuticas.....	30
5.5.	Toxicidade e efeitos adversos .....	31
5.6.	Contraindicações.....	31
5.7.	Interações.....	32
6.	Diuréticos poupadores de potássio .....	33
6.1.	Estrutura química .....	33
6.2.	Mecanismo de ação .....	34
6.3.	Farmacocinética .....	37

6.4.	Indicações terapêuticas.....	37
6.5.	Toxicidade e efeitos adversos .....	38
6.6.	Contraindicações.....	39
6.7.	Interações.....	39
7.	Resumo das características dos diuréticos .....	40
8.	Diuréticos da ansa são fármacos de primeira linha na terapêutica da hipertensão? .....	41
9.	Associações farmacológicas na terapêutica na hipertensão .....	42
9.2.	Diuréticos em associações terapêuticas.....	43
10.	Associações de diuréticos .....	44
10.1.	Diuréticos da ansa e tiazídicos.....	44
10.2.	Diuréticos poupadores de potássio e diuréticos da ansa ou tiazídicos... 44	
10.3.	Associações de diuréticos disponíveis em Farmácia Comunitária.....	45
11.	Estudo da relevância dos diuréticos na terapêutica anti-hipertensiva .....	46
11.1.	Objetivos do estudo .....	46
11.2.	Metodologia.....	46
11.3.	Dados .....	46
11.4.	Resultados do estudo.....	47
11.4.1.	Género .....	47
11.4.2.	Idade .....	48
11.4.3.	Medidas farmacológicas no controlo da Hipertensão .....	48
11.4.4.	Utilização de diuréticos em monoterapia .....	49
11.4.5.	Utilização de diuréticos em terapêutica combinada.....	50
11.5.	Discussão dos resultados do estudo.....	51
12.	Discussão/Conclusão.....	53
13.	Bibliografia.....	54

## Índice de Figuras

<b>Figura 1:</b> Estrutura química de moléculas tiazídicas e seus análogos .....	<b>10</b>
<b>Figura 2:</b> Esquema do mecanismo de inibição da absorção de NaCl no tubo contornado distal .....	<b>11</b>
<b>Figura 3:</b> Resultados do risco relativo do estudo SHEP .....	<b>18</b>
<b>Figura 4:</b> Comparação do risco relativo de resultados primários entre os diferentes grupos do estudo.....	<b>22</b>
<b>Figura 5:</b> Estrutura química da furosemida .....	<b>27</b>
<b>Figura 6:</b> Reabsorção de NaCl no ramo ascendente da ansa de Henle e mecanismo de acção diurética dos inibidores do transporte de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ .....	<b>28</b>
<b>Figura 7:</b> Estrutura química dos diuréticos poupadores de potássio .....	<b>33</b>
<b>Figura 8:</b> Mecanismo de acção dos diuréticos poupadores de potássio não antagonistas da aldosterona .....	<b>35</b>
<b>Figura 9:</b> Mecanismo de acção dos diuréticos poupadores de potássio antagonistas da aldosterona .....	<b>36</b>

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1:</b> Definição e classificação das categorias de PA .....	<b>2</b>
<b>Tabela 2:</b> Fatores associados ao desenvolvimento de HTA .....	<b>3</b>
<b>Tabela 3:</b> Resumo das características de cada classe de diuréticos .....	<b>40</b>
<b>Tabela 4:</b> Estratégia terapêutica proposta pela Associações Britânica e na Canadiana de Hipertensão.....	<b>43</b>
<b>Tabela 5:</b> Associações de diuréticos disponíveis em Farmácia Comunitária .....	<b>45</b>
<b>Tabela 6:</b> Distribuição por gênero dos participantes no estudo .....	<b>47</b>
<b>Tabela 7:</b> Idade dos participantes em estudo .....	<b>48</b>
<b>Tabela 8:</b> Distribuição dos participantes por terapêuticas anti hipertensivas .....	<b>48</b>
<b>Tabela 9:</b> Distribuição das classes farmacológicas em monoterapia .....	<b>49</b>
<b>Tabela 10:</b> Participantes que tem incluído pelo menos um diurético na terapêutica combinada .....	<b>50</b>
<b>Tabela 11:</b> Princípios ativos mais dispensados em 2012 na terapêutica da HTA .....	<b>52</b>

## Índice de Gráficos

<b>Gráfico 1:</b> Distribuição dos participantes por género .....	<b>47</b>
<b>Gráfico 2:</b> Distribuição dos participantes por faixas etárias .....	<b>48</b>
<b>Gráfico 3:</b> Distribuição das terapêuticas farmacológicas dos participantes .....	<b>49</b>
<b>Gráfico 4:</b> Distribuição das classes anti hipertensoras em monoterapia .....	<b>50</b>
<b>Gráfico 5:</b> Utilização de diuréticos em terapêuticas combinadas com 2 ou mais fármacos anti hipertensores .....	<b>51</b>

## **Lista de Abreviaturas**

ADH	Hormona Anti-diurética
AIP	Aldosterone-induced proteins
ARA	Antagonistas dos recetores da angiotensina
AVC	Acidente vascular cerebral
DAC	Doença arterial coronária
EAM	Enfarte agudo do miocárdio
EAR	Estenose da artéria renal
HDL	Lipoproteínas de alta densidade (High Density Proteins)
HTA	Hipertensão arterial
IC	Insuficiência cardíaca
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
IH	Insuficiência hepática
IR	Insuficiência renal
IRA	Insuficiência renal aguda
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
OMS	Organização mundial de saúde
RM	Recetores Mineralocorticóides
SNC	Sistema nervoso central
SNS	Serviço Nacional de Saúde
TFG	Taxa de Filtração Glomerular

## **1. Hipertensão Arterial**

### **1.1. Definição**

A pressão arterial (PA) traduz a pressão exercida pelo sangue nos vasos sanguíneos sendo um importante fator ao nível do sistema cardiovascular (WHO,2008). A hipertensão arterial (HTA) corresponde a um estado patológico caracterizado pelo aumento dos valores da tensão arterial acima dos valores de referência para este parâmetro de saúde. São considerados hipertensos os indivíduos que apresentem como valores da pressão arterial sistólica (PAS) e/ou diastólica (PAD) continuamente elevados, geralmente acima de 140-90 mmHg e, este é um importante problema de saúde pública por representar um dos fatores de risco mais relevantes na etiologia das doenças cardiovasculares (CV) (WHO,2008). A prevalência prolongada de valores elevados de PA conduz a alterações nas paredes dos vasos sanguíneos, que interferem com o fluxo de sangue. As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte a nível mundial (WHO,2008). Factores como a idade, a hereditariedade, o sedentarismo, as dietas ricas em gorduras e sal, o tabagismo, o excesso de consumo de álcool, as dislipidémias e a hipertensão arterial aumentam o risco de desenvolver patologias CV (NIH, 2011).

### **1.2. Prevalência**

A HTA é um problema de saúde pública, sendo uma das doenças crónicas mais comuns em todo o mundo, sobretudo nos países mais desenvolvidos (Chobanian AV,2003). A necessidade de deteção e adequado controlo da HTA assume em Portugal particular relevância, nomeadamente porque o acidente cerebrovascular constitui a principal causa de morte (Polónia *et al* 2006). A prevalência da HTA na população adulta atinge os 43% e, o adequado controlo tensional não é em regra superior a 11%. Mundialmente estima-se que a HTA afete cerca de 1 bilião de pessoas, sendo o principal fator de risco para morte prematura (Queiroz, 2010). Com mais de 7,6 milhões de mortes/ano, é considerada globalmente como o principal fator de risco para mortalidade, condicionando também a perda de 3,8% de anos de vida saudável em virtude da morbilidade e mortalidade precoce. Dados recentes indicam que a HTA triplica o risco de doença arterial coronária (DAC), sendo responsável por 45% das mortes por enfarte agudo de miocárdio (EAM) e triplica o risco de AVC, sendo responsável por 51% destes casos (WHO, 2008).

### 1.3. Valores de referência e categorias

As recomendações das sociedades internacionais traduzidas nas Guidelines da Sociedade Europeia de Hipertensão em associação com a Sociedade Europeia de Cardiologia, são unânimes em considerar que a PA deve ser mantida em valores <140/90mmHg na população em geral. No caso de doentes que evidenciem outras patologias e/ou fatores de predisposição de risco de doença CV são recomendados valores de PA mais baixos, sendo estabelecido um valor ideal de PA <130/80 mmHg como forma de prevenção de episódios CV (Mancia *et al.*, 2007).

<u>Categoria</u>	<u>Pressão sistólica</u>	<u>Pressão diastólica</u>
Ótima	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Normal alta	130-139	85-89
HTA de grau 1	140-149	90-99
HTA de grau 2	150-179	100-109
HTA de grau 3	>180	>110
HTA sistólica isolada	>140	<90

**Tabela 1:** Definição e classificação das categorias de PA (mmHg) (adaptado WHO,2008)

### 1.4. Complicações associadas

Uma PA constantemente elevada, a médio ou longo prazo, pode potenciar complicações a nível do sistema CV, mais especificamente ao nível dos vasos sanguíneos, com conseqüente alteração do fluxo sanguíneo no organismo afetando os órgãos e sistemas por eles irrigados. As paredes das artérias sofrem lesões que se caracterizam pelo endurecimento da parede (arteriosclerose), favorecendo a acumulação de gorduras que originam a formação de placas de ateroma (aterosclerose) que comprometem o fluxo sanguíneo normal aumentando o risco de fenómenos tromboembólicos (Polónia *et al.*, 2006).

Estas alterações podem afetar todos os vasos arteriais, sendo que as complicações mais graves que se evidenciam abrangem principalmente os rins (insuficiência renal, estenose da artéria renal) o coração (hipertrofia do musculo cardíaco, insuficiência cardíaca, angina do peito, enfarte agudo do miocárdio), o cérebro (AVC isquémico e hemorrágico, encefalopatia hipertensiva: cefaleias, náuseas e vertigens, perturbações visuais, alterações da sensibilidade, dificuldades motoras, alterações do estado de consciência e convulsões) e nos olhos (a retinopatia hipertensiva) (Polónia *et al* 2006 e WHO, 2008).

### 1.5. Classificação da hipertensão

Estão definidas duas formas de HTA, a HTA primária ou essencial e a HTA secundária. A hipertensão primária ou essencial é a forma mais comum (cerca de 90 a 95% dos casos). A sua causa não é conhecida (idiopática), contudo, existem diversos factores que podem contribuir para o desenvolvimento deste tipo de HTA. (Vaz I.R. *et al*, 2012)

---

---

Fatores associados ao desenvolvimento de HTA
<b>Fatores endógenos:</b>
Hereditariedade
Patologia renal
Alterações membranares
Alterações hemodinâmicas
Alterações neurológicas
Resistência à insulina
<b>Fatores exógenos:</b>
Consumo elevado de sal
Excesso de peso
Álcool
Stress
Café
Tabaco
Medicação

---

---

**Tabela 2:** Fatores associados ao desenvolvimento de HTA (Adaptado WHO,2008)

A hipertensão secundária, representa cerca de 5 a 10% dos casos, sendo que nestes é possível identificar uma patologia ou um agente etiológico responsável pelo constante aumento da PA. Existem inúmeras doenças que afetam diretamente os mecanismos reguladores da PA provocando a subida dos seus valores, por exemplo, as doenças renais (DR) que, são a causa mais comum de HTA secundária. A HTA pode resultar de insuficiência renal (IR), estenose da artéria renal (EAR), carcinoma renal, glomerulonefrite. A HTA pode também ser devida a perturbações hormonais que levam a uma produção exagerada de aldosterona (hiperaldosteronismo primário), de glucocorticoides (síndrome de Cushing) ou de catecolaminas (feocromocitoma), uma vez que estes participam na modulação da PA. (Vaz *et al*, 2012)

### **1.6. Objectivos do tratamento da Hipertensão**

O principal objectivo do tratamento do doente hipertenso é obter a longo prazo a máxima redução da morbilidade e mortalidade cardiovascular e renal. Estes objectivos podem ser conseguidos pela redução dos valores elevados da TA e pelo tratamento dos factores de risco modificáveis e de doenças associadas. Na população hipertensa em geral, o objectivo será a redução da TA para valores inferiores a 140/90 mmHg. Nos doentes hipertensos diabéticos ou com doença renal, o objectivo será a redução da TA para valores <130/80 mmHg. Em doentes com insuficiência renal e proteinúria > 1 g/dia o objectivo será a redução da TA para valores <125/75 mmHg. Deve ter-se em conta que as medidas para se alcançarem estes valores desejáveis, devem ser adaptadas a cada caso individual e que a redução da TAS <140 mmHg pode ser difícil de obter em alguns casos, particularmente em pessoas idosas (Polónia *et al* 2006).

### **1.7. Terapêutica Não farmacológica**

Numa fase inicial e após diagnóstico de valores de tensão arterial aumentados, as medidas terapêuticas adoptadas são direccionadas para a alterações dos hábitos e do estilo de vida que estão relacionados com o aumento da PA. São exemplo de modificações do estilo de vida as seguintes (Polónia *et al* 2006):

- Redução do peso em indivíduos obesos ou com excesso ponderal, idealmente para valores de IMC de 18,5 a 24,9 kg/m<sup>2</sup>;
- Adoção de dieta rica em frutos, vegetais e com baixo teor de gorduras saturadas;
- Redução da ingestão de sal;
- Atividade física regular;
- Consumo moderado de álcool até um máximo 30 ml etanol/dia nos homens e 15 ml/dia para nas mulheres;
- Cessação do hábito de fumar, que é sobretudo importante numa perspectiva de redução global do risco cardiovascular.

### 1.8. Terapêutica Farmacológica

A HTA representa um importante fator de risco cardiovascular, sendo os fármacos destinados ao tratamento e à prevenção desta situação clínica enquadrados em classes farmacológicas de elevado interesse terapêutico, diminuindo a morbidade e a mortalidade associadas às DCV (Prontuário terapêutico, 2012).

A decisão de iniciar o tratamento anti- hipertensor baseia-se em dois critérios: valor da Tensão Arterial sistólica e diastólica e o risco cardiovascular global (Polónia *et al* 2006).

A adoção de um estilo de vida saudável, em certos casos clínicos, não é suficiente para se verificar uma redução dos valores da PA, pelo que nestes casos é indicado o recurso a fármacos anti hipertensores. Os fármacos anti hipertensores são classificados, em função do seu principal mecanismo de acção, em seis grandes grupos (Prontuário Terapêutico, 2012):

- Diuréticos: Tiazidas e análogos, Diuréticos da ansa, Diuréticos poupadores de potássio, Inibidores da anidrase carbónica, Diuréticos osmóticos, Associações de diuréticos;
- Modificadores do eixo renina angiotensina: Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), Antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA) e o Aliscereno;
- Bloqueadores dos canais de cálcio;
- Depressores da actividade adrenérgica: Bloqueadores  $\alpha$ , Bloqueadores  $\beta$  e Agonistas  $\alpha_2$  centrais;
- Vasodilatadores.

## 2. Diuréticos

### 2.1. Definição

Os diuréticos são fármacos que aumentam a excreção de eletrólitos e de água através do sistema urinário. Este efeito é obtido através da diminuição da reabsorção de  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  no filtrado renal e aumentando a eliminação de água do organismo (Prontuário, 2012) Deste modo permitem a redução da PA pois o sódio contribui para a RVP, ao aumentar a rigidez dos vasos e a reatividade neural, com efeito vasoconstritor o que aumenta a resistência ao fluxo sanguíneo. Este efeito é revertido pela restrição e eliminação de sódio (He *et al*,2000). Os diuréticos são geralmente eficazes na redução dos valores de PA na maioria dos indivíduos quando usados isoladamente em monoterapia mas também apresentam benefícios quando associados a outros fármacos anti hipertensores sob a forma de combinações terapêuticas (Grossman *et al* 2011).

A classe das tiazidas e seus análogos constituem uma das primeiras categorias estabelecidas e aprovadas para a terapêutica da HTA (Whelton *et al*, 2002), sendo por esta razão uma classe de fármacos que apresenta inúmeros estudos científicos que evidenciam as suas características farmacológicas obtidas através do historial e da prática clínica exercida durante um longo período. Estes fármacos permanecem atualmente como uma das classes de fármacos de primeira linha na terapêutica da HTA demonstrando a redução da PA e diminuído os eventos cardiovasculares (Mancia *et al*, 2007).

Existem diversas categorias de diuréticos, atuando cada um de um modo distinto (Prontuário, 2012).

O mecanismo e local de ação de cada uma das classes de diuréticos determinam os seus efeitos farmacológicos, eficácia, indicações terapêuticas específicas e a possibilidade de desenvolverem efeitos indesejados (Mancia *et al*, 2007).

Os diuréticos mais vulgarmente utilizados na prática clínica são as tiazidas e seus análogos (hidroclorotiazida, clortalidona e indapamida), os diuréticos de ansa (furosemida) e os poupadores de potássio (espironolactona, amilorida e triantereno) (Ernst *et al*,2010). Os diuréticos poupadores de potássio são considerados como possuindo um fraco poder diurético, porém evitam a perda excessiva de potássio tão essencial para determinadas funções no organismo, sendo por conseguinte utilizados normalmente em associação com outros diuréticos (principalmente tiazidas). Os inibidores da anidrase carbónica e os diuréticos osmóticos são menos utilizados como anti hipertensores. Os inibidores da anidrase carbónica são diuréticos fracos utilizados principalmente no tratamento e na profilaxia do glaucoma reduzindo a formação de humor aquoso e ainda no caso de estados edematosos. Os diuréticos osmóticos, dos quais o mais usado é o manitol, aumentam a osmolaridade do plasma e do fluido tubular, estão indicados no tratamento e na prevenção do edema cerebral, na redução da pressão intra-ocular (glaucoma) e em situações de IR aguda. Estes dois últimos grupos de diuréticos têm a sua aplicação terapêutica apenas disponível em meio hospitalar (Prontuário, 2012)

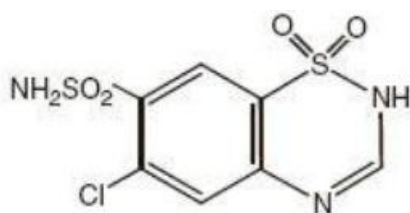
Os diuréticos podem ser usados em monoterapia no controle da HTA, mas também é comum em muitos casos a associação com fármacos de classes distintas ou mesmo a associação de vários diuréticos (Grossman *et al*, 2011). A monoterapia é a opção inicial na terapêutica da HTA, o que permite avaliar e monitorizar a evolução do quadro clínico do paciente. É uma seleção exigente em muitos casos atendendo aos múltiplos fatores associados às características individuais e ao estado clínico de cada doente. (Grossman *et al*, 2011). A HTA é regulada por um conjunto de mecanismos interrelacionados. As associações de fármacos são utilizadas em casos mais severos de HTA arterial em que a monoterapia não é suficiente para controlar os valores de PA. Os fármacos em associação atuam em diferentes mecanismos reguladores da PA obtendo desse modo resultados benéficos em comparação com o uso de apenas um fármaco (Salveti *et al*,2006).

Os diuréticos são usualmente utilizados em associações terapêuticas, tem um perfil de segurança aceitável e potenciam o efeito anti hipertensor dos restantes fármacos utilizado no controlo da PA (Ernst *et al*, 2010). Na prescrição de diuréticos é importante ter em consideração, para além do efeito que exercem ao nível da excreção hidrossalina (água e sal), os efeitos renais atribuídos á sua administração deste grupo de fármacos. Os diuréticos são fármacos que promovem a excreção renal de água e eletrólitos causando um balanço negativo de sódio mas, em contrapartida, provocam alterações nos balanços de outros elementos podendo desenvolver desequilíbrios bioquímicos e metabólicos tais como hiponatremia, hipomagnesemia, hipocaliemia e hiperuricemia, aumento do colesterol e dos triglicérides, intolerância á glucose e resistência á insulina. Antes de iniciar a terapêutica é importante analisar os parâmetros bioquímicos mencionados e monitorizar os seus valores periodicamente. Sob vigilância de um profissional de saúde qualificado pode ser necessário efetuar modificações na dosagem de fármacos, suplementação de elementos essenciais, associação com fármacos que causem efeitos antagónicos sobre a excreção de iões, em casos mais severos pode ser necessário interromper a terapêutica e realizar avaliação dos riscos e benefícios da mesma (Ernst *et al*, 2010 e Prontuário, 2012).

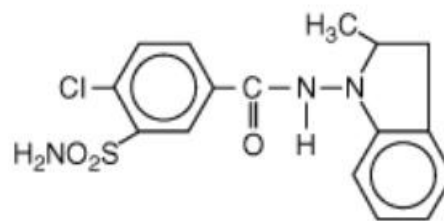
## 2.2. Diuréticos Tiazídicos

### 2.2.1. Estrutura química

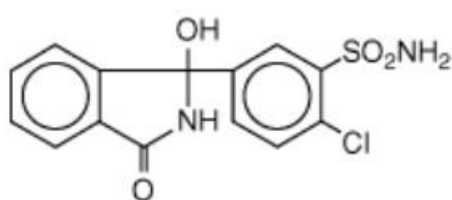
Neste grupo estão incluídos um conjunto de fármacos de estrutura tiazídica (altizida, bendrofluazida, clorotiazida, ciclopentiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, politiazida) e outros fármacos (clorotalidona, indapamida, metolazona e xipamida) que, não apresentando a mesma estrutura química, são farmacologicamente idênticos às tiazidas. Os diuréticos tiazídicos são assim denominados devido á estrutura química (anel tiazídico) e inclui todos os fármacos que partilham a sua estrutura e o seu mecanismo de ação. (Hardman *et al*, 2001 e *Prontuário Terapêutico*, 2012).



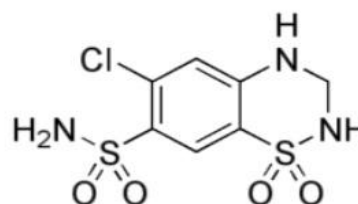
**Clorotiazida**



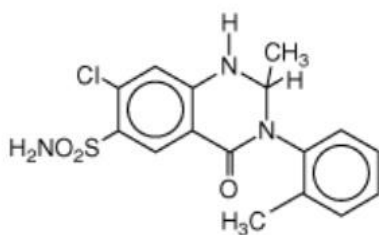
**Indapamida**



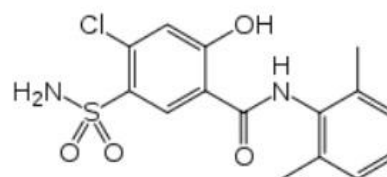
**Clorotalidona**



**Hidroclorotiazida**



**Metolazona**



**Xipamida**

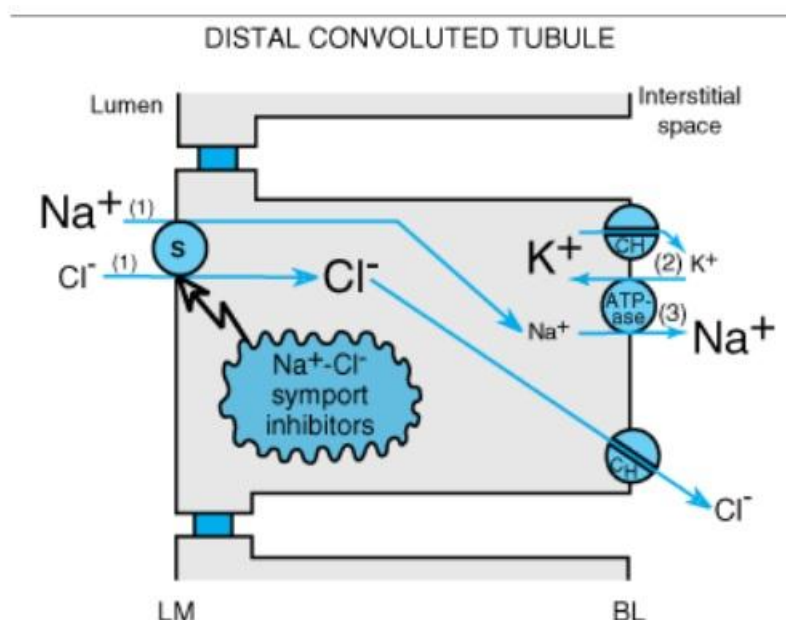
**Figura 1:** Estrutura química de moléculas tiazídicas e seus análogos

(Adaptado Jackson, 2010)

### 2.2.2. Mecanismo de ação

As tiazidas atuam por inibição da reabsorção de sódio na porção inicial do túbulo contornado distal (Prontuário Terapêutico, 2012).

O mecanismo de transporte do NaCl no túbulo contornado distal consiste no co-transporte eletricamente neutro de  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$ , o transportador de NaCl é bloqueado pelos diuréticos tiazídicos que são capazes de inibir a ativação deste co-transporte fixando-se no local de ligação do  $\text{Cl}^-$  nele existente resultando na diminuição do  $\text{Na}^+$  intracelular. A menor concentração intracelular de  $\text{Na}^+$  aumenta a troca de  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ , aumentando a reabsorção de  $\text{Ca}^{2+}$  (Jackson,2010).



**Figura 2:** Esquema do mecanismo de inibição da absorção de NaCl no tubo contornado distal (Adaptado Jackson,2010)

Deste modo, os inibidores do co-transporte aumentam a excreção de  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$ . No entanto, as tiazidas são apenas moderadamente eficazes no controlo final da TA, pois este segmento é responsável por apenas 5% da reabsorção total de  $\text{Na}^+$ , sendo que, aproximadamente, 90% da carga filtrada de  $\text{Na}^+$ , é reabsorvida antes de atingir o túbulo contornado distal (Jackson,2010).

Os diuréticos tiazídicos são também inibidores fracos da anidrase carbônica, um efeito que aumenta a excreção de  $\text{HCO}_3^-$  e de fosfato e contribuindo para o fraco efeito destes fármacos a nível dos túbulos proximais (Prontuário,2012).

### **2.2.3. Farmacocinética**

As tiazidas e seus análogos quando administrados por via oral são eficazes, apresentam uma boa biodisponibilidade e são bem tolerados ao nível do trato gastrointestinal, no entanto existem diferenças no seu metabolismo dos diferentes fármacos deste grupo (Jackson, 2010), sendo a sua semivida de eliminação é muito variável. Certos fármacos, como a probenecida, podem reduzir a resposta diurética às tiazidas ao competir com transporte no túbulo proximal (Prontuário terapêutico, 2012). A hidroclorotiazida é menos lipossolúvel e deve ser administrada em doses relativamente altas. A clorotalidona sofre absorção lenta e tem uma duração de ação mais prolongada. A indapamida é excretada em primeiro lugar pelo sistema biliar, mas uma quantidade suficiente de forma ativa é depurada pelo rim para exercer o seu efeito diurético no túbulo contornado distal. Os diuréticos tiazídicos são excretados na urina, principalmente por secreção ao nível do túbulo proximal pelo mecanismo de transporte de ácidos orgânicos e competem com a secreção de ácido úrico por esse sistema. Em consequência, a taxa de secreção de ácido úrico pode ser reduzida, originando a elevação dos níveis séricos de ácido úrico (Jackson,2010)

Os diuréticos tiazídicos têm uma potência moderada. O efeito diurético inicia-se 1 a 2 horas após a administração oral, mantendo-se por 12 a 24 horas. O efeito anti-hipertensor manifesta-se mais lentamente e, em regra, é conseguido com doses inferiores às usadas para a obtenção do efeito diurético. São administrados de preferência de manhã, de modo a que a diurese não interfira com o sono (Prontuário Terapêutico, 2012).

#### **2.2.4. Indicações terapêuticas**

A HTA constitui a principal indicação para o uso dos diuréticos (em monoterapia ou combinados 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 (Ernst *et al*, 2010).

As tiazidas são também um grupo de diuréticos de primeira opção para o tratamento crónico dos edemas associados à doença cardíaca (insuficiência cardíaca congestiva), hepática (cirrose hepática) e renal (síndrome nefrótica, falência renal aguda e glomerulonefrite aguda). Apenas em situações que originam 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, compensado com o recurso a outros diuréticos (Mancia *et al*, 2007).

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. 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 hipercalcúria é um fator desencadeante. Ao inibirem a excreção de  $Ca^{2+}$  podem ser úteis no tratamento da osteoporose (Ott *et al*, 2008).

#### **2.2.5. Toxicidade e efeitos adversos**

Os diuréticos tiazídicos, por norma, são bem tolerados pelo organismo havendo raras exceções em que podem ocorrer manifestações neurológicas (vertigens, cefaleias, parestesias, xantopsia e fraqueza), gastrointestinais (anorexia, náuseas, vômitos, cólicas, diarreia, obstipação, colecistite e pancreatite), hematológicas (discrasias sanguíneas) e dermatológicas (erupções cutâneas e fotossensibilidade). 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, hipercalcemia e hiperuricemia (Jackson, 2010 e Prontuário Terapeutico, 2012).

Os efeitos adversos são dose-dependentes, o que significa que as doses de diuréticos tiazídicos devem ser definidas de forma adequada ao perfil de cada doente, de modo a minimizar os efeitos indesejáveis associados ao seu uso (Sica *et al*,2001).

As tiazidas e seus análogos podem causar os seguintes efeitos secundários:

#### **2.2.5.1. Alterações do perfil lipídico**

Este fenómeno caracteriza-se por um aumento do colesterol total e do colesterol LDL e por diminuição do colesterol HDL. Estas alterações manifestam-se após períodos prolongados de tratamento com diuréticos tiazídicos (Prontuário Terapêutico, 2012)

#### **2.2.5.2. Hipocaliemia**

É o efeito metabólico mais severo associado á utilização de diuréticos tiazídicos e, caracteriza-se pelo aumento da excreção de  $K^+$  a nível renal e pela diminuição da sua concentração sérica. Este distúrbio é dose-dependente, significa que está diretamente relacionado com a dose de diurético tiazídico administrado e, um aumento da dose eleva o risco de desenvolver hipocaliemia, sendo fundamental o ajuste correto da dose terapêutica para evitar os efeitos indesejáveis (Alderman *et al*,2012)

Esta alteração metabólica agrava o prognóstico do doente, incluindo o aumento do risco de morte súbita e o risco de eventos cardiovasculares e uma redução dos benefícios do tratamento anti-hipertensor (Alderman *et al*,2012 e Prontuário Terapêutico, 2012).

#### **2.2.5.3. Alcalose metabólica hipocaliémica**

Estes diuréticos aumentam o fluxo de NaCl e de água nos ductos coletores o que favorece a secreção renal de  $K^+$  e  $H^+$ . Este desequilíbrio provoca uma alcalose metabólica hipocaliémica. Este quadro clínico é dependente da magnitude da função do efeito diurético e pode ser revertida por reposição de  $K^+$  e correção da hipovolemia (Prontuário Terapêutico, 2012 e Sica *et al*, 2001)

#### **2.2.5.4. Hiponatremia**

A hiponatremia é um desequilíbrio eletrolítico causado pela diminuição de sódio na corrente sanguínea. Este transtorno pode condicionar o desenvolvimento de edemas cerebrais e em casos mais graves pode colocar em risco a vida do doente. Os diuréticos que aumentam a excreção de sódio favorecem em certos casos este desequilíbrio e a alteração dos valores de sódio plasmático, mas pode também verificar-se quando existem outras patologias associadas que promovem uma excreção elevada destes sais minerais (Sharabi, 2002).

#### **2.2.5.5. Diabetes tipo 2**

Para além dos aspetos negativos mencionados anteriormente, a hipocalcemia prejudica o metabolismo da glucose, através da redução da secreção de insulina pelo pâncreas e da alteração da sensibilidade celular á insulina.

Os dados obtidos em ensaios clínicos controlados, indicam que a incidência de diabetes tipo 2 é inferior em doentes que são tratados com fármacos que modificam o eixo renina-angiotensina, tais como os IECA e ARA, em comparação com os doentes tratados com diuréticos em monoterapia ou combinados com bloqueadores $\beta$  (Salvetti *et al* 2006 e Zillich, 2006).

O uso de diuréticos em monoterapia e especialmente combinados com bloqueadores $\beta$  deve ser controlado, mediante a monitorização dos parâmetros metabólicos, em doentes que apresentem risco elevado de desenvolver diabetes tipo 2, como é exemplo a obesidade, a predisposição genética (familiar/étnico), e o síndrome metabólico. Em alguns casos avaliando os riscos, é necessário substituir a terapêutica anti-hipertensiva, como por exemplo os modificadores do eixo renina-angiotensina (Salvetti *et al* 2006 e Sica *et al*, 2001). O tratamento da hipocalcemia induzida por diuréticos tiazídicos pode reverter o quadro de intolerância á glucose, sendo uma das variantes para o tratamento e prevenção da diabetes tipo 2 (Sica *et al*, 2001).

#### **2.2.5.6. Reações alérgicas**

Reações de fotossensibilidade ou dermatites generalizadas são registadas raramente. Reações alérgicas graves são extremamente raras, incluindo, casos de anemia hemolítica, trombocitopenia e pancreatite necrosante aguda (Prontuario Terapêutico, 2012).

#### **2.2.5.7. Hiperuricemia**

Os diuréticos tiazídicos diminuem o volume de água a nível renal e competem diretamente pelos locais de secreção tubular renal do ácido úrico, reduzindo a sua excreção e aumentando a sua concentração sérica. Por esta razão estes fármacos estão contra indicados em doentes com gota, podendo no entanto ser administrado em doentes com níveis controlados de ácido úrico devido à sua ação terapêutica, por exemplo alopurinol. (Sica *et al*, 2001).

#### **2.2.5.8. Outros efeitos adversos**

Fraqueza, fadiga e parestesias, náuseas, vômitos, cefaleias, tonturas (Prontuário Terapêutico, 2012).

#### **2.2.6. Contra-indicações**

Os diuréticos tiazídicos devem ser utilizados com precaução em doentes com hipercalcemia, com história de ataques de gota, com cirrose hepática (risco aumentado de hipocaliemia), com insuficiência renal (risco de agravamento da função renal), em diabéticos e em casos de hiperaldosteronismo. Estão contra-indicados quando a função hepática ou renal está muito comprometida, em doentes que tenham sofrido um AVC recente e na gravidez (Jackson, 2010 e Prontuário Terapêutico,2012).

### **2.2.7. Interações**

As principais interações dos diuréticos tiazídicos e seus análogos manifestam-se com os 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) (Sica *et al*,2001), terfenadina (aumento da incidência de arritmias ventriculares), e inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) (aumento do efeito hipotensor) (Jackson, 2010 e Prontuário Terapêutico,2012). A associação destes fármacos com anti-inflamatórios não esteroides aumenta o potencial de desenvolver fadiga e letargia e a combinação com  $\beta$  bloqueadores interfere com o metabolismo da glucose aumentando a sua concentração sérica (Sica *et al*,2001).

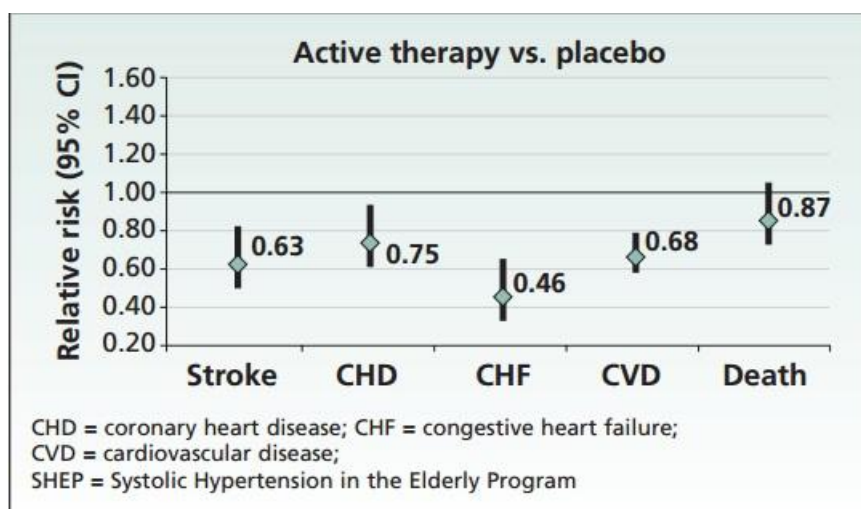
### 3. Impacto do controlo da hipertensão na diminuição do risco cardiovascular

A HTA é o principal fator contributivo para a mortalidade associada a doença coronária (WHO, 2008).

Segundo um estudo realizado Framingham Heart Study, a incidência de hipertensão em estadio 1 ou superior, abrange aproximadamente 90% da população com idade compreendida entre 55-65 anos (Vasan *et al*, 2002).

Os dados recentes indicam uma forte relação entre a PA elevada, principalmente PAS, na incidência de episódios CV (Stamler *et al*, 1993). Os resultados sugerem que com idade entre os 40-49 anos, cada diferença de 20mm de Hg de PAS aumenta duas vezes o risco de acidente vascular e morte e de doença coronária (Lewington *et al*, 2002).

Um estudo realizado pela The Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) avaliou 4736 doentes, com idade superior a 60 anos, no qual foram selecionados dois grupos, um grupo medicado com placebo e outro com clorotalidona e atenolol. Os doentes do grupo com ação terapêutica demonstraram que uma redução de 12mm Hg de PAS durante 4,5 anos, comparativamente com o grupo placebo, regista uma diminuição de 37% do risco de AVC, 25% DAC, 32% eventos CV, 54% ICC e 13 % total de mortalidade registada (Levy *et al*, 2003)



**Figura3:** Resultados do risco relativo do estudo SHEP (Adaptado Levy *et al*, 2003)

#### **4. Diuréticos tiazídicos no controle da hipertensão**

Os diuréticos tiazídicos constituem o primeiro grupo de fármacos estudado e aprovado, clinicamente, no controle da PA, demonstrando eficácia significativa na redução da morbidade e mortalidade cardiovascular em ensaios clínicos. Apesar da descoberta posterior de múltiplos grupos farmacológicos posteriormente, da elaboração de inúmeros ensaios clínicos, de diversos estudos científicos e clínicos, os diuréticos tiazídicos mantêm, atualmente, um elevado interesse terapêutico, sendo utilizados como fármacos de 1º linha no tratamento da HTA (Mancia *et al*, 2007). Os ensaios primários realizados avaliaram a eficácia da clorotalidona, descrevendo os benefícios na redução de PA em comparação com outros compostos, elevando o interesse destes fármacos. Desde a sua descoberta foram realizadas diversas investigações para a pesquisa e formulação de novas moléculas com atividade farmacológica, originando uma classe farmacológica, os diuréticos tiazídicos e análogos que apresentam uma estrutura e mecanismo de ação idênticos.

##### **4.1. Tiazidas: Fármacos de primeira linha no tratamento de HTA**

A American Heart Association e a European Society of Hypertension são entidades internacionais que determinam as normas e os princípios gerais da terapêutica dedicada ao controle e à prevenção da HTA. (American Heart Association, 2007) Segundo estas organizações de saúde, os diuréticos tiazídicos são o grupo de fármacos de primeira linha no tratamento da HTA ligeira a moderada, apenas não se aplicando nos casos que apresentem fatores que se opõem à sua utilização. Na maioria dos casos de hipertensão moderada a grave, os diuréticos tiazídicos, em monoterapia, não são suficientes para o controle dos valores de PA, recorrendo-se a associações com fármacos de outros grupos como o caso dos IECA, ARA, BCC, bloqueadores beta, sendo que estes fármacos são classificados como fármacos de primeira linha no tratamento da HTA (American Heart Association, 2007 e Ernst, 2010)

Os diuréticos tiazídicos são, deste modo, inseridos no grupo de fármacos de 1ª linha no controlo da PA, manifestando elevado interesse no tratamento da hipertensão arterial sendo capazes de reduzir eficazmente a morbilidade e a mortalidade cardiovasculares, apresentando um custo relativamente reduzido comparado com outras terapêuticas para a HTA e são, geralmente, bem tolerados. Estão também indicados no tratamento de estados edematosos, os quais exigem medidas destinadas a aumentar a excreção urinária de sódio (Prontuário Terapêutico, 2012).

#### **4.2. Ensaios clínicos sobre diuréticos tiazídicos**

Existem inúmeros estudos, relacionados com a HTA e os tratamentos associados. Uma grande percentagem destes estudos estabelece a comparação entre grupos de doentes que adotam tratamentos distintos. Os estudos avaliam a incidência do número de eventos CV (morte, EAM não fatal, AVC, ICC) nos diferentes grupos envolvidos. Estes ensaios têm influenciado a prática clínica e auxiliam na formulação de orientações específicas para o tratamento de HTA (Abouchacra *et al*, 2012).

Todos os médicos são confrontados com o dilema de qual o tratamento mais indicado para a HTA. A seleção do tratamento deve ser criteriosa, e engloba as características do individuo, o seu estado clinico, as características dos fármacos e, a evolução do quadro clinico. Existem 3 pontos essenciais na seleção da terapêutica da HTA (Abouchacra *et al*, 2012):

- Económica: Seleção da terapêutica que apresenta menores despesas para o doente;
- Perfil de segurança elevado: Com base nos estudos efetuados aos fármacos usados na terapêutica;
- Redução da mortalidade e morbilidade: Redução dos riscos CV;

Neste caso o objetivo do estudo direciona-se para os diuréticos quando utilizados na terapêutica da HTA. Pretende-se compreender as vantagens e desvantagens da prescrição destes fármacos, atendendo aos aspetos essenciais da terapêutica descritos anteriormente. Com este fim em vista serão feitas comparações entre os diuréticos e outros grupos de fármacos aprovados para a terapêutica da HTA.

#### **4.2.1. Estudo da ALLHAT**

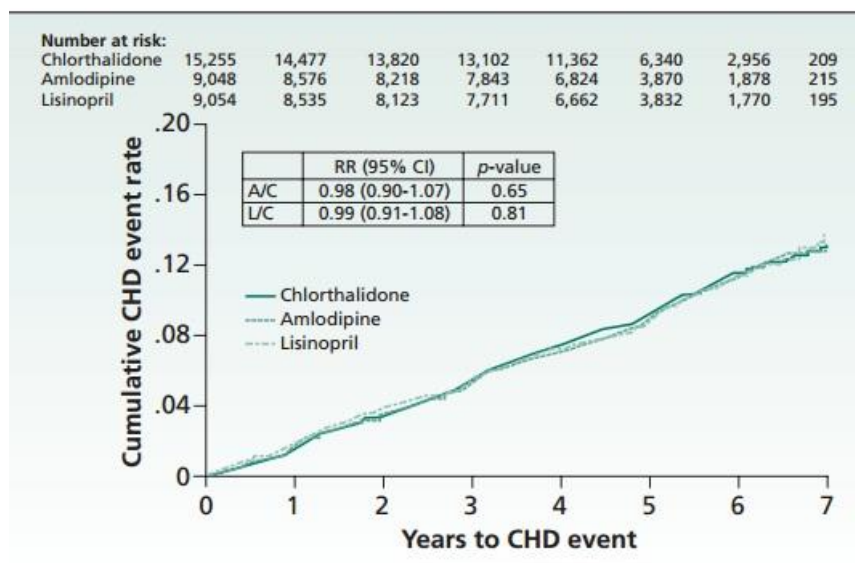
Um grupo de oficiais da ALLHAT em conjunto com colaboradores elaboraram um estudo, em larga escala, com o objetivo de avaliar o risco de hipertensão em doentes com diferentes intervenções terapêuticas. Neste estudo foram selecionados 33357 participantes de ambos os sexos com idade igual ou superior a 55 anos com quadro clínico de hipertensão de grau 1 ou 2 e adicionalmente um ou mais fatores de risco no desenvolvimento de complicações a nível do sistema cardiovascular, sendo incluídos doentes que tivessem tido enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, hipertrofia ventricular esquerda, historial de diabetes tipo II, fumadores e concentração de HDL colesterol inferior a 35mg/dl.

Após a selecção da amostra, os participantes foram distribuídos em três grupos distintos de forma randomizada relativamente aos fármacos em estudo, um grupo submetido a diurético a clorotalidona, um a inibidor da enzima de conversão da angiotensina o lisinopril e um a bloqueador dos canais de cálcio a amlodipina. Pretendeu-se com este estudo determinar a incidência e a prevalência de doença arterial coronária ou de outras doenças cardiovasculares comparando as informações/resultados obtidos nos grupos em estudo. Os participantes receberam de forma randomizada 12,5 a 25 mg/dia de clorotalidona, 2,5 a 10 mg/dia de amlodipina e 10 a 40 mg/dia de lisinopril e por um período de estudo que varia entre os 4 e 8 anos.

Este estudo avalia os efeitos do tratamento, a longo prazo, com terapias aprovadas para reduzir a morbilidade e a mortalidade associadas à hipertensão e doenças cardiovasculares, e pretende com a informação disponibilizada a otimização da terapia estabelecendo um conjunto de normas e guias de tratamento indicados para cada situação clínica específica e que apresentem elevado benefício terapêutico. São inúmeras as vantagens para os investigadores na recolha de informação sobre o tratamento com os diferentes fármacos em estudo, permitindo verificar a evolução do quadro clínico dos pacientes em resposta aos fármacos administrados, estabelecer padrões e efetuar avaliações de parâmetros com base em estatísticas dos resultados evidenciados, realizar a comparação dos resultados em diferentes grupos de estudo de modo a determinar as vantagens/desvantagens, as indicações terapêuticas e os efeitos adversos de cada terapia instaurada em relação às restantes, conseguindo desta forma, criar um conjunto de normas terapêuticas no controlo e prevenção da hipertensão arterial e nas doenças cardiovasculares associadas.

### Resultados do estudo

O estudo foi dividido em parâmetros de avaliação, os resultados primários que correspondem aos episódios de DAC fatais e EAM não fatal registado e os resultados secundários que avaliam todas as causas de mortalidade, trombose, DAC, revascularização coronária, angina com hospitalização, IC, doença arterial periférica (Levy *et al*,2003).



**Figura 4:** Comparação do risco relativo de resultados primários entre os diferentes grupos do estudo (Adaptado Levy *et al*, 2003)

O estudo foi efetuado em média durante 4.9 anos e foram registados 2956 casos correspondentes a resultados primários, não se verificando nestes casos variação significativa na incidência nos diferentes grupos de estudo. Após cinco anos os valores registados de pressão sanguínea sistólica foram mais elevados para os grupos tratados com amlodipina e lisinopril comparativamente com o grupo tratado com a clorotalidona, enquanto no mesmo período os valores de pressão sanguínea diastólica foram inferiores no grupo tratado com amlodipina. No que se refere aos resultados secundários evidenciados são similares nos três grupos de estudo, exceção para o grupo que recebeu a amlodipina que registou uma maior incidência de casos de insuficiência cardíaca comparativamente com o grupo que recebeu a clorotalidona. Os doentes que foram tratados com lisinopril apresentaram maior prevalência de doenças cardiovasculares combinadas, trombose e insuficiência cardíaca.

#### **4.2.2. Second Australian National Blood Pressure**

Esta organização elaborou um estudo em que compara um grupo de doentes hipertensos tratados com um IECA o lisinopril e um grupo com o diurético tiazidico hidroclorotiazida. Neste estudo participaram 6000 pacientes idosos e hipertensos. Os principais resultados avaliados foram a incidência de eventos coronários (EAM, morte súbita por falência cardíaca), eventos cardiovasculares (IC, acidente vascular periférico) e cerebrovasculares (AVC e acidente isquémico transitório). Os resultados do estudo indicam que ambos os grupos apresentam resultados idênticos na redução da PA. Verifica-se que aproximadamente 65% dos casos utilizaram estes fármacos em monoterapia enquanto os restantes necessitaram de dois ou mais agentes anti-hipertensores. Os resultados indicam que o grupo que utiliza o Lisinopril evidenciou uma incidência de eventos cardiovasculares inferior ao grupo tratado com hidroclorotiazida. Estes resultados contrariam os obtidos no estudo anterior da ALLHAT que demonstra que os diuréticos são mais eficazes na redução de eventos cardiovasculares (Abouchacra *et al*, 2012).

#### **4.2.3. Medical Research Council**

Um estudo realizado numa amostra que englobou predominantemente homens de meia-idade com HTA, indica que não são evidenciadas diferenças significativas nos resultados cardiovasculares, entre a terapêutica com um diurético tiazidico e o propanolol, apenas se registando um aumento do risco de acidente vascular no grupo de estudo do propanolol. Outro estudo desta organização que compara os resultados do Atenolol com a Hidroclorotiazida mais Amilorida, sugere que os bloqueadores $\beta$  não reduzem a mortalidade associada a episódios cardiovasculares ou eventos coronários, mas apresenta resultados satisfatórios na redução da incidência de acidentes vasculares cerebrais, enquanto os diuréticos apresentam benefícios na redução de episódios cardiovasculares e na redução de acidentes vasculares cerebrais (MRC trial, 1985).

### **4.3. Diferenças entre os diuréticos tiazídicos**

#### **4.3.1. Hidroclorotiazida vs Clorotalidona**

Os diferentes fármacos pertencentes à classe dos diuréticos tiazídicos terão os mesmos benefícios terapêuticos? Os resultados destes estudos reforçam esta questão que há muito tempo é debatida pela comunidade científica, sendo alvo de interesse e vasta investigação. Estudos realizados indicam que os casos de doença arterial coronária apresentam maior incidência em pacientes utilizando hidroclorotiazida em comparação com pacientes que administram clorotalidona no tratamento da HTA (Salveti *et al* 2006). Os resultados dos estudos sugerem um efeito benéfico da clorotalidona em comparação com a hidroclorotiazida, mas não são conclusivos, sendo necessária a recolha de mais informação da prática clínica. (Salveti *et al*, 2006 e Levy *et al*,2003) Os estudos mencionados anteriormente da ALLHAT e da Second Australian National Blood Pressure, colocam em foco esta comparação, pois no estudo da ALLHAT o diurético tiazidico utilizado é a clorotalidona, entanto no Second Australian National Blood Pressure são avaliados os efeitos da hidroclorotiazida. Nestes estudos as conclusões são distintas em relação aos benefícios dos diuréticos tiazídicos, a clorotalidona apresenta menor prevalência de doenças cardiovasculares comparativamente com o lisinopril, enquanto no segundo estudo a hidroclorotiazida apresenta uma incidência superior de doenças cardiovasculares em relação ao mesmo IECA (lisinopril). Embora sejam avaliados em estudos distintos, indiretamente é possível cruzar-se os resultados dos estudos que apoiam os benefícios da clorotalidona em relação á hidroclorotiazida, embora seja necessário elaborar mais estudos e mais informações da prática clínica para concluir com rigor esta relação (Carter *et al*, 2004 e Dorsch *et al*, 2011).

#### **4.3.2. Clorotalidona vs Indapamida**

A clorotalidona e a indapamida são usualmente utilizados na terapêutica da HTA. A clorotalidona demonstrou elevado perfil de segurança e eficácia para doses baixas de fármaco. A indapamida apresenta um menor poder diurético, exercendo a sua ação, principalmente, através das suas propriedades vasodilatadoras. Para além desta ação terapêutica, demonstra ação anti arritmica, sendo em certos casos, um benefício na diminuição do risco cardiovascular. Apesar de todas as características mencionadas a indapamida não apresenta uma variação significativa no perfil de segurança e eficácia comparativamente aos restantes diuréticos tiazídicos (Shah *et al*, 2004).

#### **4.4. Dose terapêutica de diuréticos tiazídicos**

A determinação da dose terapêutica dos diuréticos tiazídicos é obtida através de análises de curva dose-resposta, nas quais, são avaliadas as respostas de diferentes doses do fármaco em relação à morbidade e mortalidade cardiovascular associada, em termos de eficácia anti-hipertensiva e manifestação de efeitos metabólicos indesejáveis. Estudos clínicos indicam que utilizando doses baixas (12,5 a 25 mg/dia) e doses altas (50 mg/dia) de clorotalidona ou hidroclorotiazida, apresentam benefícios comparativamente, com a utilização de doses mais elevadas dos mesmos fármacos. Uma meta-análise englobando 18 estudos de longo prazo e 48220 pacientes, avaliou a relação da dose de diurético tiazidico com a ação terapêutica. Neste estudo as doses elevadas incluem 50 mg/dia ou mais de clorotalidona e hidroclorotiazida, enquanto, as doses inferiores correspondem a 25mg a 50mg/dia de hidroclorotiazida e 12,5mg a 25mg/dia de clorotalidona. Os resultados apresentados incluem, diminuição de 34% de AVC, 28 % DAC, 42 % IC e 24 % mortalidade associada a doença vascular, no grupo administrando doses inferiores, comparativamente, com os doentes a quem foram administradas doses elevadas. (Sica *et al*, 2001 e Carter *et al* 2004) Deste modo compreende-se que a eficácia não está associada a doses elevadas de fármaco, mas à otimização da dose terapêutica, aumentando o efeito benéfico e reduzindo a incidência de efeitos adversos. Considerando os estudos realizados e a informação disponível, o recomendado para o tratamento com clorotalidona deve começar com 6,25 mg/dia nos idosos e 12,5 mg/dia em doentes mais jovens, com uma dose máxima de 25 mg /dia, enquanto o tratamento com hidroclorotiazida deve ser iniciado com 12,5 mg/dia em idosos e 25 mg/dia em doentes mais jovens, sendo a dose máxima recomendada de 50 mg /dia (Carter *et al* 2004 e Salvetti *et al*, 2006).

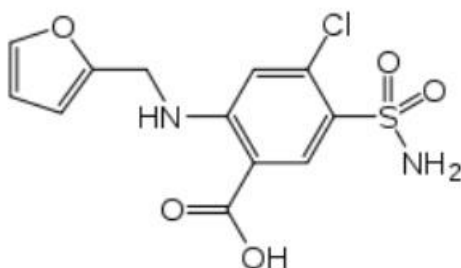
#### **4.5. Resposta dos diuréticos tiazídicos em diferentes etnias**

Certos grupos populacionais como os indivíduos de raça negra, apresentam níveis reduzidos de renina no organismo. Deste modo doentes de raça negra respondem de forma distinta às terapêuticas anti hipertensivas. O estudo desenvolvido pela ALLHAT registou uma incidência 40% superior de AVC em indivíduos de raça negra realizando tratamento com lisinopril (IECA) em comparação com um grupo de características idênticas administrado com clorotalidona. Estes resultados mostram que os diuréticos apresentam vantagens na terapêutica neste grupo populacional, relativamente aos IECA, sendo no entanto, desconhecido o mecanismo que comprova esta ação benéfica, suspeitando-se que os indivíduos de raça negra apresentam maior sensibilidade para os efeitos dos diuréticos e que devido redução da concentração de renina a resposta a IECA e ARA não manifesta a mesma eficácia (Sica *et al*, 2001).

## 5. Diuréticos da ansa

### 5.1. Estrutura química

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 derivadas da sulfonamida. O ácido etacrínico é um derivado do ácido fenoxiacético e a torasemida é uma sulfonilureia (Prontuário Terapêutico, 2012 e Jackson, 2010)

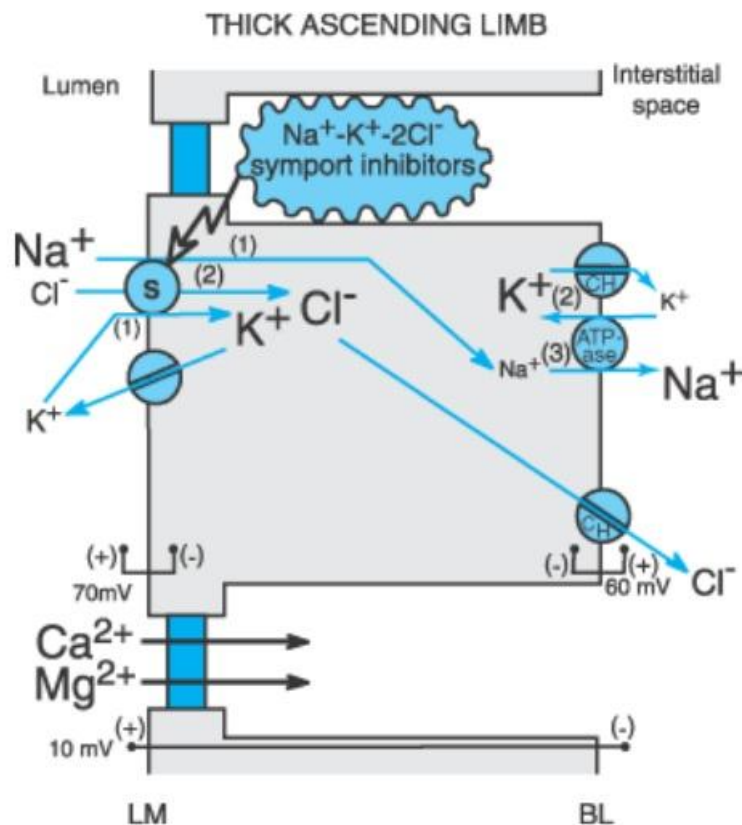


**Figura 5:** Estrutura química da furosemida (Adaptado Jackson, 2010)

### 5.2. Mecanismo de ação

Este grupo de fármacos tem como principal mecanismo a inibição da reabsorção de sódio no ramo ascendente da ansa de Henle. Esta porção 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  $\text{Na}^+$  gerado pela  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPase existente a nível da membrana basal, a qual promove, contra um gradiente de concentrações, a entrada de  $\text{K}^+$  na célula contra a secreção de  $\text{Na}^+$  para o fluido intersticial. O cotransportador  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$  ativado pela energia gerada promove a entrada de  $\text{Na}^+$  a partir do lúmen tubular, a par da entrada de  $\text{K}^+$  e  $\text{Cl}^-$ . O destino destas iões difere posteriormente: o  $\text{K}^+$  é reciclado a nível da membrana luminal através de canais de  $\text{K}^+$  presentes; o  $\text{Cl}^-$  é conduzido para o espaço intersticial a favor de gradientes de concentração, quer através do cotransportador  $\text{K}^+ - \text{Cl}^-$  existente a nível da membrana basal, quer através de canais de  $\text{Cl}^-$  também existentes a este nível. Este movimento transepitelial de  $\text{K}^+$  e  $\text{Cl}^-$  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 de catiões para o espaço intersticial, o qual resulta na reabsorção de  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{Mg}^{2+}$  (Prontuário Terapêutico, 2012 e Jackson, 2010).

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  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  e bloquear todo o processo de transferência de eletrólitos acima descrito. Assim, como consequência, a inibição da reabsorção de  $\text{Na}^+$  aumenta a osmolaridade do fluido tubular que determina uma redução da reabsorção tubular de água (aumenta a diurese). O mecanismo molecular pelo qual esta classe de fármacos bloqueia o cotransporte  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  é desconhecido, mas as evidências sugerem que estes fármacos se ligam ao local de ligação do  $\text{Cl}^-$  localizado no domínio transmembrana do transportador. Os inibidores do transporte  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  também inibem a reabsorção do  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{Mg}^{2+}$  no ramo ascendente espesso, uma vez que, não se verifica a diferença de potencial transepitelial que é a força motriz principal para a reabsorção destes cátions. ( Jackson, 2010)



**Figura 6:** Reabsorção de  $\text{NaCl}$  no ramo ascendente da ansa de Henle e mecanismo de ação diurética dos inibidores do transporte de  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  (Adaptado Jackson, 2010)

Os diuréticos da ansa exercem também efeitos diretos sobre o fluxo sanguíneo, originando vasodilatação e redução da resistência vascular renal. No entanto, os seus mecanismos de acção não estão bem definidos. A furosemida aumenta o fluxo sanguíneo renal e produz uma redistribuição do fluxo sanguíneo no córtex renal.

### **5.3. 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 acção, 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 (Shankar et al, 2003; Prontuário Terapêutico, 2012 e 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 (Prontuário Terapêutico, 2012).

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. Doentes 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 (Murray *et al*, 1997).

Os diuréticos da ansa são absorvidos rapidamente e são eliminados por secreção renal. A absorção da torasemida oral é mais rápida (1 hora) do que a da furosemida (2-3 horas), sendo quase comparável com a administração intravenosa, na qual a resposta diurética é mais rápida. A duração do efeito da furosemida é normalmente de 2-3 horas, enquanto a da torasemida é de 4-6 horas. A semi-vida depende da função renal (Shankar et al, 2003 e Jackson, 2010).

#### **5.4. Indicações terapêuticas**

Os diuréticos da ansa estão indicados no controlo do edema pulmonar agudo e de outros tipos de edema mais ligeiros e, da hipercalcemia aguda (uma vez que promovem a excreção urinária de cálcio), IRA e na HTA.

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  $K^+$ .

Os diuréticos de ansa podem aumentar o fluxo de urina e a excreção de  $K^+$  na IRA. Estes fármacos podem converter a IR oligúrica numa IR não-oligúrica, o que facilita o tratamento do doente (Jackson, 2010).

São úteis em situações de ingestão/intoxicação com doses elevadas de aniões como bromo, flúor e iodo, pois são todos reabsorvidos na porção espessa do ramo ascendente da ansa, sendo estes fármacos 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.

A furosemida, à semelhança dos outros fármacos deste grupo, está indicada no controlo do edema causado por IC (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 IR aguda ou crónica), no tratamento urgente de hipercalcemia (promove excreção urinária de cálcio) e na HTA (Bagshaw *et al*, 2007 e Prontuário Terapêutico, 2012).

### **5.5. Toxicidade e efeitos adversos**

As reacções adversas mais comuns dos diuréticos da ansa resultam da depleção e dos desequilíbrios eletrolíticos que causam (hipocaliemia, aumento da excreção de cálcio e alcalose hipocloremica), especialmente nos casos de administrações prolongadas ou em altas doses. O uso excessivo dos diuréticos de ansa pode causar perda grave de  $\text{Na}^+$  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  $\text{Na}^+$  para o túbulo distal, particularmente quando combinada com a ativação do sistema de renina-angiotensina, leva a um aumento da excreção urinária de  $\text{K}^+$  e  $\text{H}^+$ , provocando alcalose hipoclorémica.

Se a ingestão de  $\text{K}^+$  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  $\text{Mg}^{2+}$  e  $\text{Ca}^{2+}$  pode resultar em hipomagnesemia (fator de risco para as arritmias cardíacas) e hipocalcemia. Podem causar também aumento dos níveis plasmáticos de LDL-colesterol e triglicéridos, enquanto reduzem os níveis plasmáticos de HDL-colesterol, hiperglicemia e hiperuricemia, com risco de precipitar ataques de gota. Embora menos frequentemente, podem causar rash cutâneo e reacções de fotossensibilidade. Os diuréticos da ansa podem causar perda auditiva (ototoxicidade), que se manifesta por zumbido, hipoacusia, 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 (Bagshaw *et al*, 2007 e Prontuário Terapêutico, 2012).

### **5.6. Contraindicações**

Estes fármacos estão contraindicados em caso de falência renal causada por fármacos nefrotóxicos ou hepatotóxicos e em casos de insuficiência renal. 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 canal arterial) (Bagshaw *et al*, 2007 e Prontuário Terapêutico, 2012).

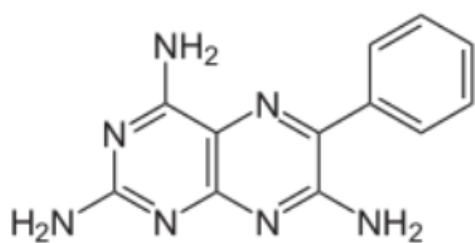
### **5.7. Interações**

Os diuréticos da ansa apresentam interações farmacológicas 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), sulfonilureia (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).

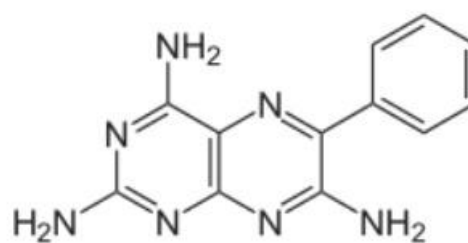
## 6. Diuréticos poupadores de potássio

### 6.1. Estrutura química

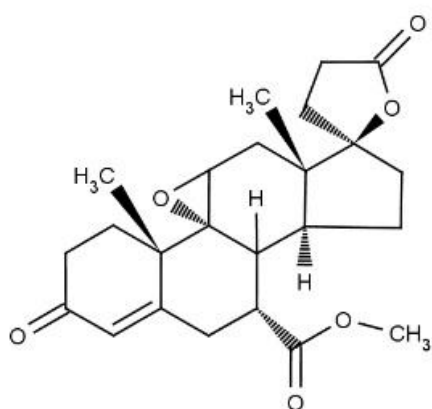
Neste grupo de diuréticos estão incluídos a amilorida e o triantereno. Incluem-se também nos diuréticos poupadores de potássio os antagonistas da aldosterona como a espironolactona e eplerenona (Prontuário Terapêutico, 2012 e Jackson, 2010).



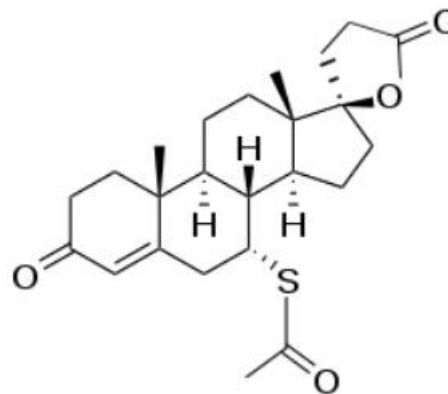
Amilorida



Triantereno



Eplerenona



Espironolactona

**Figura 7:** Estrutura química dos diuréticos poupadores de potássio (Adaptado Jackson,2010)

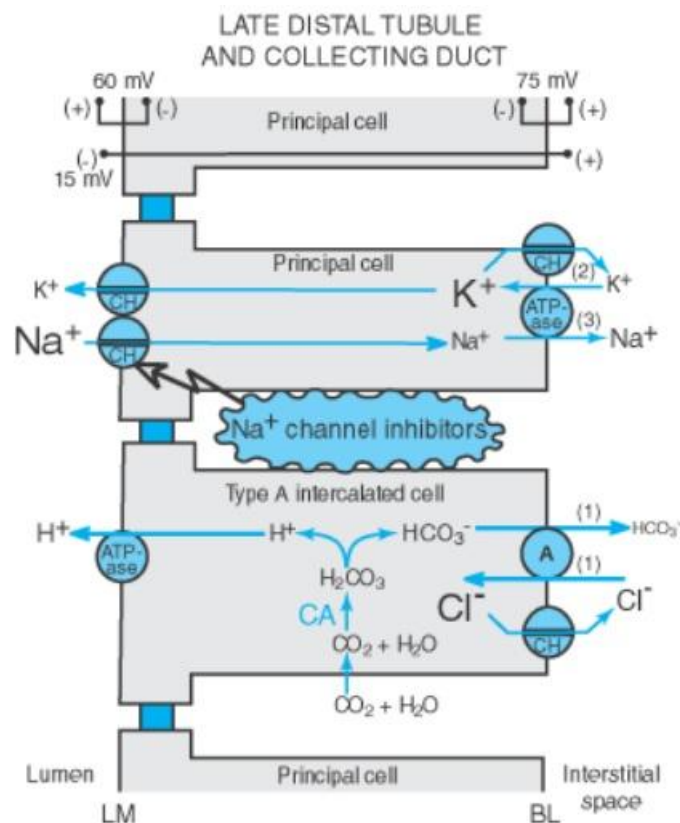
## 6.2. Mecanismo de ação

Os diuréticos poupadores de potássio inibem a excreção de potássio a nível terminal do túbulo contornado distal e no tubo coletor (Jackson, 2010).

A absorção de  $\text{Na}^+$ , e a secreção de  $\text{K}^+$ , nesse local é regulada pela aldosterona. Na presença de uma taxa de supressão de  $\text{Na}^+$ , a taxa de secreção de  $\text{K}^+$  correlaciona-se de modo positivo com o nível de aldosterona. A aldosterona intensifica a secreção de  $\text{K}^+$  ao aumentar a actividade da  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase e a actividade dos canais de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ . A absorção de  $\text{Na}^+$  no tubo coletor gera um potencial elétrico, o que aumenta a secreção de  $\text{K}^+$ . Esta classe de diuréticos é constituída por dois subgrupos, os antagonistas e os não antagonistas dos recetores da aldosterona, que, embora atuem a nível da mesma porção do nefrónio (essencialmente, no 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. Nas células principais ocorrem processos responsáveis pela reabsorção de  $\text{Na}^+$  e a secreção de  $\text{K}^+$  e nas células intercalares verifica-se o ajuste dos níveis de bicarbonato, sendo responsáveis pela secreção de  $\text{H}^+$  e  $\text{HCO}_3^-$  e a reabsorção de  $\text{K}^+$  (Jackson, 2010).

As células principais na porção final do túbulo distal e ducto coletor têm, nas suas membranas luminiais, canais de  $\text{Na}^+$  que permitem a entrada de  $\text{Na}^+$  na célula a favor do gradiente eletroquímico criado pela bomba de  $\text{Na}^+$  presente na membrana basolateral. A maior permeabilidade da membrana luminal para o  $\text{Na}^+$  despolariza a membrana luminal, mas não a membrana basolateral, gerando uma diferença de potencial transepitelial negativa no lúmen importante para a secreção de  $\text{K}^+$  para o lúmen através de canais de  $\text{K}^+$  na membrana luminal. Além das células principais, o ducto coletor também contém células intercaladas que medeiam a secreção de  $\text{H}^+$  para o lúmen tubular. A acidificação tubular resulta da atividade da bomba de prótons presente na membrana luminal ( $\text{H}^+$ -ATPase), e esta bomba é ajudada pela despolarização parcial da membrana luminal.

O grupo dos diuréticos poupadores de  $\text{K}^+$  não antagonistas da aldosterona constituído pela amilorida e o triantereno exercem ação bloqueadora dos canais de  $\text{Na}^+$  presentes na membrana luminal das células principais na porção final do túbulo distal e ducto coletor com consequente inibição da reabsorção de  $\text{Na}^+$ . O bloqueio dos canais de  $\text{Na}^+$  hiperpolariza a membrana luminal, reduzindo a voltagem transepitelial negativa do lúmen, o que determina uma diminuição da secreção de  $\text{K}^+$  e  $\text{H}^+$  (Jackson, 2010).



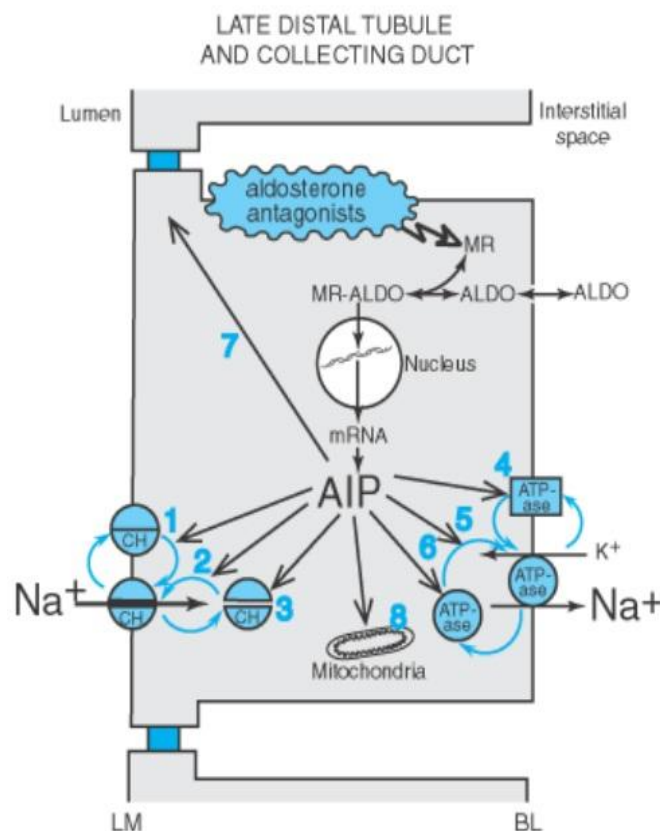
**Figura 8:** Mecanismo de ação dos diuréticos poupadores de potássio não antagonistas da aldosterona  
(Adaptado Jackson, 2010)

Os diuréticos poupadores de potássio antagonistas da aldosterona, do qual fazem parte a espironolactona e seus 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 (Epstein *et al*, 2011 e Jackson, 2010).

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 o aumento da ativação e expressão de canais de  $\text{Na}^+$  e  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ ATPase a nível da membrana basolateral. Como resultado final, o transporte transepitelial de  $\text{NaCl}$  é aumentado, bem como a voltagem transepitelial negativa do lúmen, o que promove a secreção tubular de  $\text{K}^+$  e  $\text{H}^+$  (Epstein *et al*, 2011 e Jackson, 2010).

Os agentes farmacológicos 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  $\text{Na}^+$  (Jackson, 2010).



**Figura 9:** Mecanismo de ação dos diuréticos poupadores de potássio antagonistas da aldosterona (Adaptado Jackson, 2010)

### 6.3. Farmacocinética

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. No entanto, o metabolito ativo da espironolactona, a canrenona, tem um tempo de semivida superior, o que prolonga os efeitos biológicos da espironolactona. 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 e Jackson, 2010)

O triantereno é extensamente metabolizado pelo fígado, dando origem a um metabolito ativo, o sulfato de 4-hidroxitriantereno, e este metabolito é excretado por via renal. A amilorida é predominantemente excretada na urina na forma inalterada. Como o triantereno é extensamente metabolizado, possui semi-vida mais curta e deve ser administrado com maior frequência do que a amilorida (Jackson, 2010)

### 6.4. Indicações terapêuticas

Os diuréticos poupadores de potássio são agentes diuréticos fracos e por isso raramente utilizados isoladamente 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 e Prontuário Terapêutico 2012).

Os diuréticos poupadores de potássio também são utilizados na prevenção da espoliação do potássio resultante da utilização prolongada de certos diuréticos como o as tiazidas e diuréticos da ansa que aumentam a excreção de  $K^+$ , Os diuréticos poupadores de potássio são usados nesse contexto para moderar a resposta secretora de  $K^+$  e impedir a perda das reservas intracelulares de  $K^+$  (Batterink *et al*, 2010).

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 (Cook *et al*,2002 e 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 (Garthwaite *et al*, 2004 e Batterink *et al*, 2010) 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, apenas utilizado a nível hospitalar (Jackson,2010 e Prontuário Terapêutico 2012).

#### **6.5. Toxicidade e efeitos adversos**

O uso dos diuréticos poupadores de potássio está associado a desequilíbrios eletrolíticos, em que o mais grave é a hipercaliemia. A acidose metabólica é outra consequência recorrente associada a estes fármacos (Catena *et al*, 2007). A hiperuricemia é uma complicação que tem sido atribuída à terapêutica com diuréticos poupadores de potássio não antagonistas da aldosterona. São registadas mais raramente reações de hipersensibilidade (erupções cutâneas), assim como as perturbações digestivas (náusea, vômito, diarreia) e neurológicas (cefaleias, câibras e tonturas). A ginecomastia é um efeito indesejável relacionado com o uso da espironolactona Batterink *et al*, 2010 e Prontuário Terapêutico, 2012). Aos metabolitos do triantereno tem sido atribuída a possibilidade de constituírem núcleo para a formação de cálculo renais. (Prontuário Terapêutico, 2012).

## **6.6. Contraindicações**

Os efeitos adversos são mais marcante em doentes que apresentem quadros clinico de IR, pelo que estes fármacos estão contraindicados em doentes com IR grave e em doentes com hipercaliemia (Jackson, 2010).

## **6.7. Interações**

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 e Jackson, 2010).

## 7. Resumo das características dos diuréticos

Classificação	Fármacos	Local de ação	Indicações terapêuticas	Efeitos adversos
Diuréticos Tiazidicos	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 parestesia
Diuréticos da 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 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 inibidores da anidrase carbónica	Acetazolamida Brinzolamida Dorzolamida	Túbulo contornado proximal	Glaucoma, alcalinização urinária, alcalose metabólica e doença aguda da montanha	Acidose metabólica hiperclorêmica, cálculos renais, perda renal de potássio, sonolência, parestesia
Diuréticos osmóticos	Manitol Glicerol	Regiões permeáveis à H <sub>2</sub> O – túbulo proximal, ramo descendente da Ansa de Henle e túbulo coleteo	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

**Tabela 3:** Resumo das características de cada classe de diuréticos (Adaptado Jackson, 2010)

## **8. Diuréticos da ansa são fármacos de primeira linha na terapêutica da hipertensão?**

Os diuréticos da ansa não são usados como terapia de primeira linha no controle da HTA. Os dados conhecidos destes fármacos, não são suficientes para demonstrarem os benefícios em relação a outras classes de anti hipertensores. A utilização destes fármacos é aconselhada em condições clínicas que se verifica um aumento significativo de líquido corporal, como na insuficiência cardíaca e retenção de fluido associado ao uso de substâncias vasodilatadoras. Os diuréticos da ansa são indicados em situações de insuficiência renal grave e podem ser combinados com diuréticos tiazídicos. A furosemida é o diurético da ansa mais amplamente utilizado na terapêutica. O tratamento com furosemida exige precauções especiais, pois estes fármacos apresentam uma biodisponibilidade indeterminada, que pode variar entre 12% e os 112% (Murray *et al*,1997). As variações são também registadas entre as diferentes formulações contendo furosemida. Os diuréticos da ansa tem um poder diurético superior aos diuréticos tiazídicos, e como consequência, a depleção de volume extracelular são mais elevados. Devem ser administrados com precaução, principalmente, quando existem situações clínicas caracterizados por elevada perda de fluidos, como acontece em distúrbios gastrointestinais, e em pacientes idosos, pelo elevado risco de desenvolver estados de desidratação graves (Murray *et al*,1997).

## **9. Associações farmacológicas na terapêutica na hipertensão**

### **9.1. Estratégia terapêutica**

A maioria dos doentes hipertensos necessita da associação de dois ou mais agentes anti-hipertensores para se obter controlo da TA. A associação de um segundo fármaco de diferente classe terapêutica é considerada perante a incapacidade de se obter o desejável controlo da TA com as doses adequadas de um único fármaco (Polónia *et al*, 2006).

A associação farmacológica, inicialmente, deverá incluir a associação de dois anti-hipertensores de diferentes classes terapêuticas, um dos quais deverá ser preferencialmente do grupo dos diuréticos, quer em formulações separadas, quer associados em dose fixa, sendo as últimas de maior interesse na adesão do paciente à terapêutica (Polónia *et al*, 2006).

A utilização de associações de anti-hipertensores, embora aumente a probabilidade de se obter o desejável controlo da TA, deve ser rodeada de determinadas precauções, sobretudo em doentes com disfunção autonómica, diabetes ou pessoas idosas, com propensão para hipotensão ortostática (Polónia *et al*, 2006).

No sentido de facilitar a aderência dos doentes à terapêutica e de obter um controlo equilibrado da TA ao longo das 24 horas, é preferível optar, sempre que possível, por formulações que, em toma única diária, assegurem uma duração de acção superior a 24 horas (Polónia *et al*, 2006).

Uma simplificação da estratégia terapêutica nas associações de anti-hipertensores é a proposta nas recomendações das Associações Britânica e na Canadiana de Hipertensão: A associação de fármacos deveria obedecer à regra AB/CD que consiste na combinação um fármaco AB (em que A representa os Antagonistas dos recetores da angiotensina II ou os inibidores do enzima de conversão da Angiotensina e B os Bloqueadores  $\beta$ ) com um CD (em que o C representa os bloqueador dos canais de Cálcio e o D os Diuréticos). Esta regra não se aplica a todos os quadros clínicos, no entanto apresenta benefícios na maioria das terapêuticas anti hipertensivas combinadas (Polónia *et al*, 2006).

O quadro seguinte resume a estratégia proposta nas recomendações Canadianas. Para obter um efeito aditivo anti-hipertensor em terapêutica dupla combinar um agente da coluna 1 com um agente da coluna 2 (Polónia *et al*, 2006).

<b>Coluna 1</b>	<b>Coluna 2</b>
<b>Diurético</b>	<b>Bloqueador <math>\beta</math></b>
<b>Bloqueador dos canais de cálcio</b>	<b>IECA ou ARA</b>

**Tabela4:** Estratégia terapêutica proposta pela Associações Britânica e na Canadiana de Hipertensão (adaptado Polónia *et al*, 2006)

## 9.2. Diuréticos em associações terapêuticas

Os diuréticos apresentam benefícios terapêuticos quando combinados com bloqueadores  $\beta$ , IECA, ARA, BCC, e certas situações justificam a combinação de diferentes classes de diuréticos (Sica *et al*, 2001). Estudos indicam que a combinação de um diurético com um agente anti-hipertensor de outra classe apresenta benefícios, em relação, à terapêutica com o mesmo agente anti-hipertensor sem a presença do diurético. Os diuréticos apresentam elevada importância em associações terapêuticas, desenvolvendo-se formulações que apresentam diuréticos em dose fixa com outros agentes anti-hipertensores. Nestas associações o agente mais utilizado é a hidroclorotiazida (Shah *et al*, 2004 e Polónia *et al*, 2006).

## **10. Associações de diuréticos**

O uso de associações 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).

### **10.1. Diuréticos da ansa e tiazídicos**

Alguns indivíduos são refractários às doses habituais dos diuréticos da ansa, ou tornam-se refractários depois de uma resposta inicial, o que pode ser devido a um intervalo excessivamente longo entre as administrações, pois os diuréticos da ansa possuem uma semi-vida curta. A retenção renal de  $\text{Na}^+$  aumenta durante o período em que o fármaco não está na forma ativa. Depois da redução do intervalo de administração ou do aumento da dose, o uso de dois fármacos que atuam em diferentes locais do nefrónio pode apresentar sinergismo. Os diuréticos da ansa e os tiazídicos em associação produzem diurese quando nenhum dos agentes é eficaz isoladamente. Isto ocorre porque a reabsorção de  $\text{Na}^+$  e água no ramo ascendente ou no túbulo contornado proximal pode aumentar quando um deles é bloqueado. Os diuréticos tiazídicos podem produzir também natriurese leve no túbulo proximal, que é habitualmente mascarada pela reabsorção aumentada no ramo ascendente. Por conseguinte, a combinação de diuréticos da ansa e tiazídicos atenua a reabsorção de  $\text{Na}^+$  (Bagshaw *et al*, 2007 e Prontuário Terapêutico, 2012).

### **10.2. Diuréticos poupadores de potássio e diuréticos da ansa ou tiazídicos**

Alguns doentes desenvolvem hipocaliemia durante a terapia com diuréticos de ansa e tiazídicos. Esse problema pode ser resolvido com a restrição de sal ou com a adição de um diurético poupador de potássio, que reduz significativamente a excreção de  $\text{K}^+$ . No entanto, esta abordagem deve ser evitada em indivíduos com IR, pois podem desenvolver hipercaliemia potencialmente fatal em resposta aos diuréticos poupadores de potássio (Batterink, 2010 e Prontuário Terapêutico, 2012).

### 10.3. Associações de diuréticos disponíveis em Farmácia Comunitária

<b>DCI (Denominação comum internacional)</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Dosagem/composição</b>
<b>Altizida + Espironolactona</b>	Aldactazine	Comprimido	15mg + 25mg
<b>Hidroclorotiazida + Amilorida</b>	Moduretic	Comprimido	50mg + 5mg
<b>Hidroclorotiazida + Espironolactona</b>	Ondolen Forte	Comprimido	50mg + 50mg
<b>Hidroclorotiazida + Triamtereno</b>	Dyazide	Comprimido	25mg + 50 mg

**Tabela 5:** Associações de diuréticos disponíveis em Farmácia Comunitária (Adaptado Prontuário Terapeutico, 2012)

## **11. Estudo da relevância dos diuréticos na terapêutica anti-hipertensiva**

### **11.1. Objetivos do estudo**

O objetivo do presente estudo, é analisar uma amostra de indivíduos que recorreu aos serviços de saúde disponibilizados em farmácia comunitária, para avaliar os valores de pressão arterial. Deste modo durante a avaliação do referido parâmetro de saúde, foi possível interagir ativamente com o paciente, obtendo informações relativamente á terapêutica anti hipertensiva utilizada. Através das informações recebidas dos pacientes pretendeu-se avaliar, estatisticamente, a relevância da participação dos diuréticos no tratamento desta amostra.

### **11.2. Metodologia**

O método utilizado no estudo baseou-se na avaliação direta e na abordagem clinica do controlo da pressão arterial, registaram-se os dados individuais dos participantes (género/ idade) e a terapêutica realizada, quando aplicável. Os dados obtidos foram tratados e apresentados em tabelas e gráficos ilustrativos para melhor compreensão dos resultados estudo.

### **11.3. Dados**

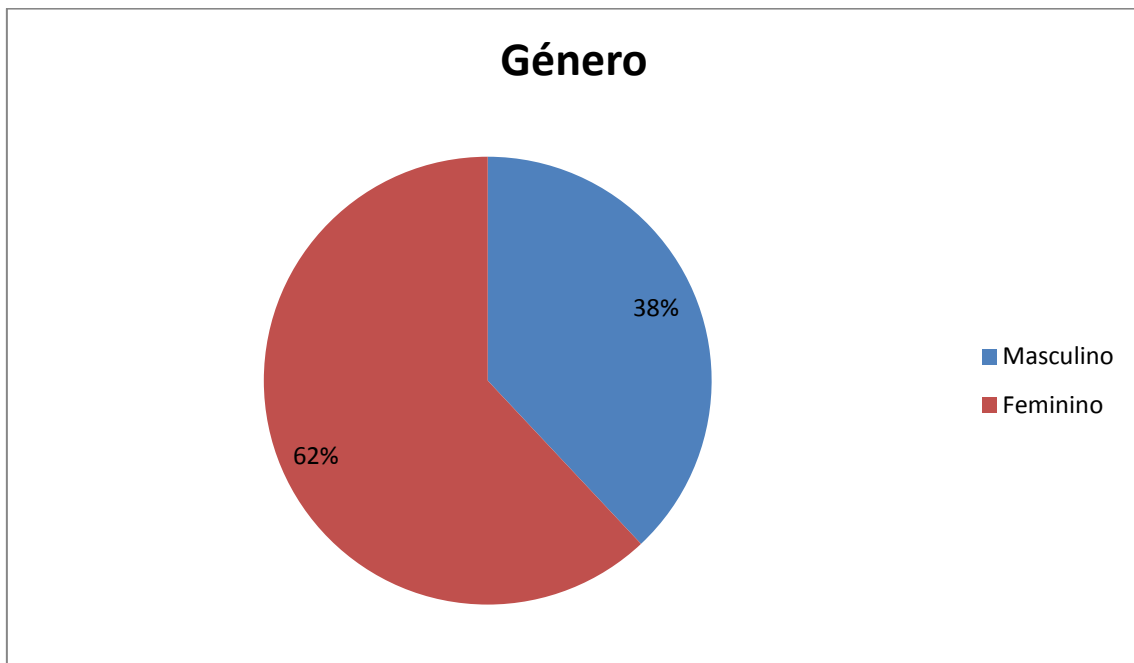
Este estudo foi realizado durante o estágio curricular, na Farmácia Nuno Barros, entre 20/01/2013 e 10/03/2013. O estudo abrangeu 87 participantes, distribuídos por género e idade.

## 11.4. Resultados do estudo

### 11.4.1. Género

Género	n (%)
Masculino	33 (38%)
Feminino	54 (62%)
Total	87(100%)

**Tabela 6:** Distribuição por género dos participantes no estudo

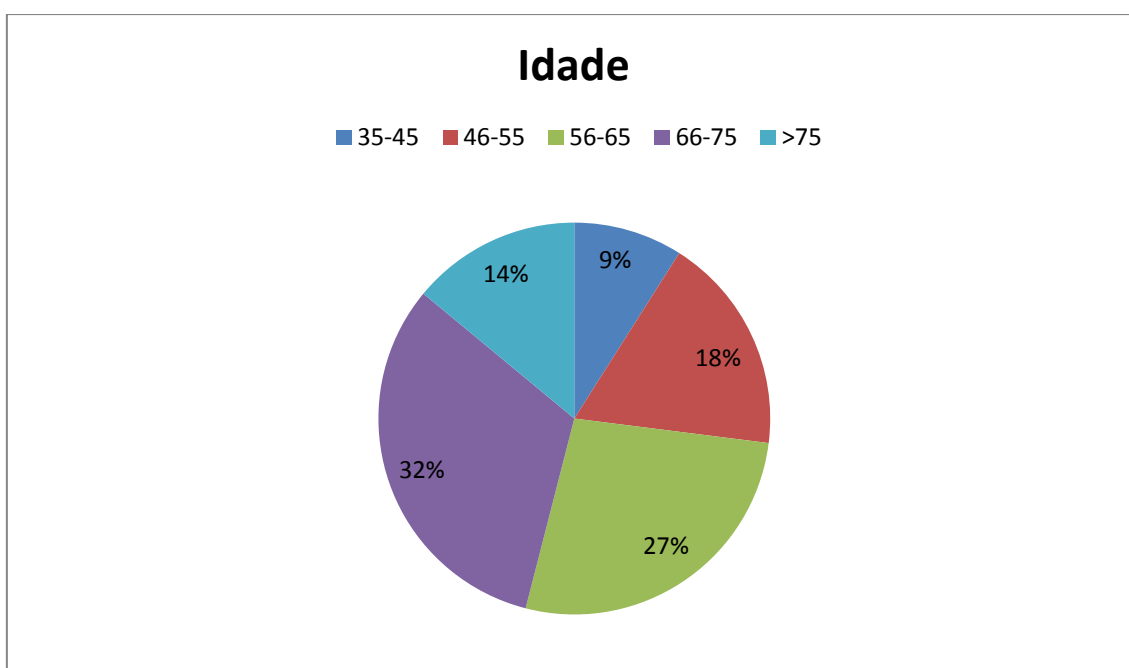


**Gráfico 1:** Distribuição dos participantes por género

### 11.4.2. Idade

Idade	N (%)
35-45	8(9%)
46-55	16(18%)
56-65	24(27%)
66-75	27(32%)
>76	12(14%)

**Tabela 7:** Idade dos participantes em estudo

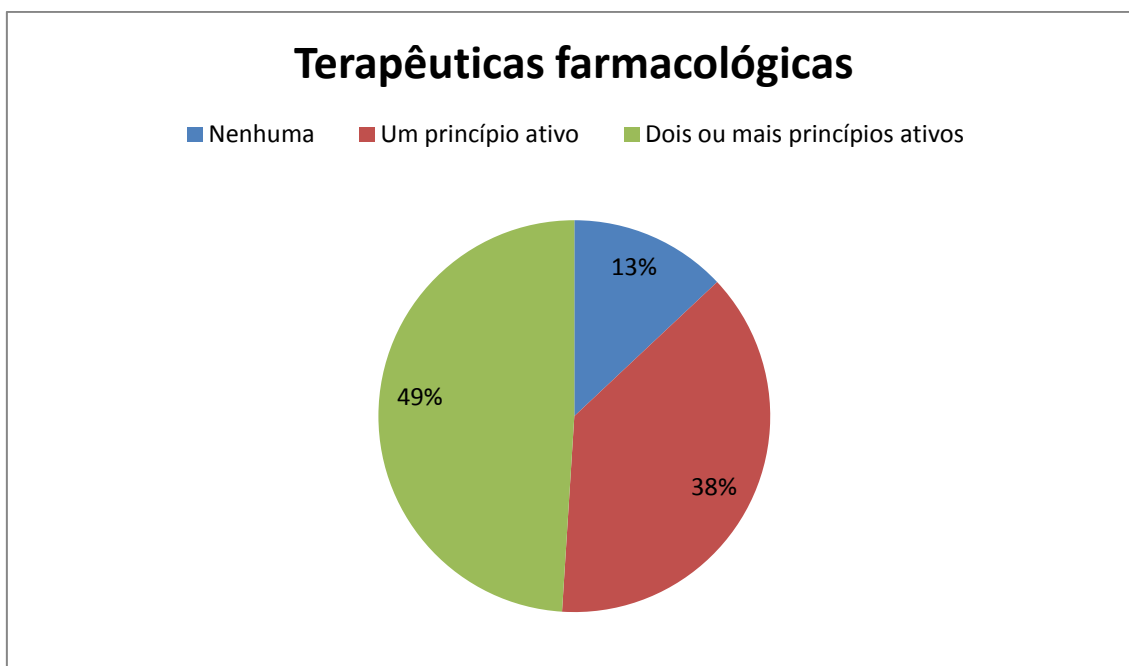


**Gráfico 2:** Distribuição dos participantes por faixas etárias

### 11.4.3. Medidas farmacológicas no controle da Hipertensão

Terapêuticas farmacológicas	N (%)
Nenhuma	11(13%)
Um princípio ativo	33(38%)
Dois ou mais princípios ativos	43(49%)

**Tabela 8:** Distribuição dos participantes por terapêuticas anti hipertensivas

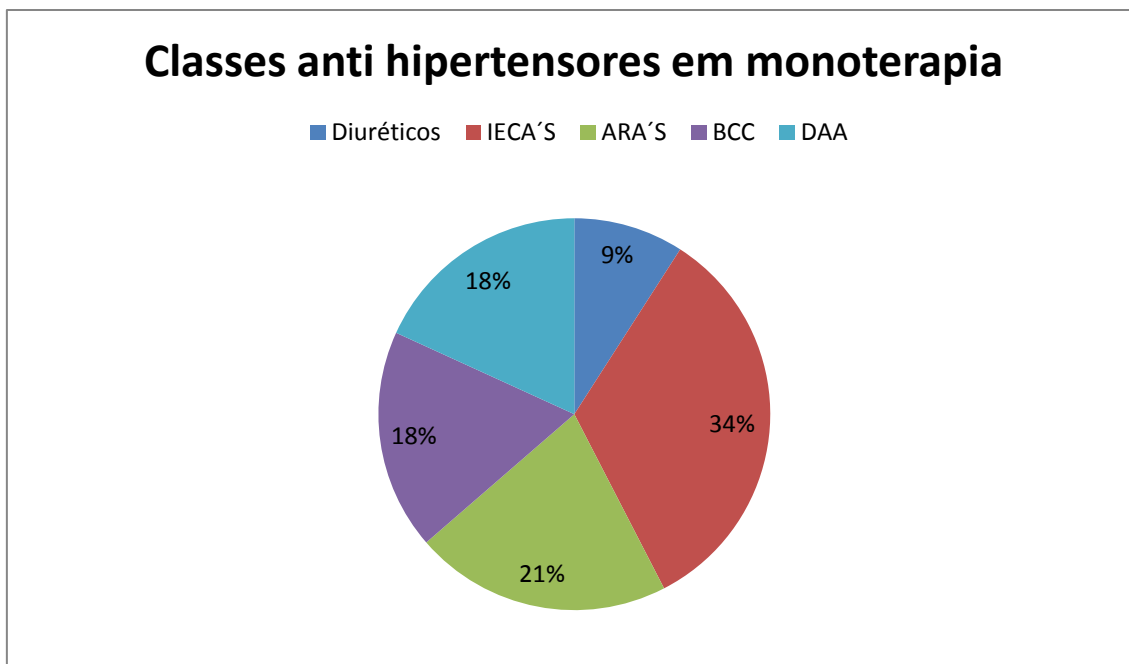


**Gráfico 3:** Distribuição das terapêuticas farmacológicas dos participantes

#### 11.4.4. Utilização de diuréticos em monoterapia

Classe farmacológica	N (%)
<b>Diuréticos</b>	3 (9%)
<b>Inibidor da enzima de conversão</b>	
<b>angiotensina</b>	11(33%)
<b>Antagonista dos recetores de</b>	7(21%)
<b>angiotensina</b>	
<b>Bloqueadores canais de cálcio</b>	6(18%)
<b>Depressores da atividade adrenérgica</b>	6(18%)

**Tabela 9:** Distribuição das classes farmacológicas em monoterapia

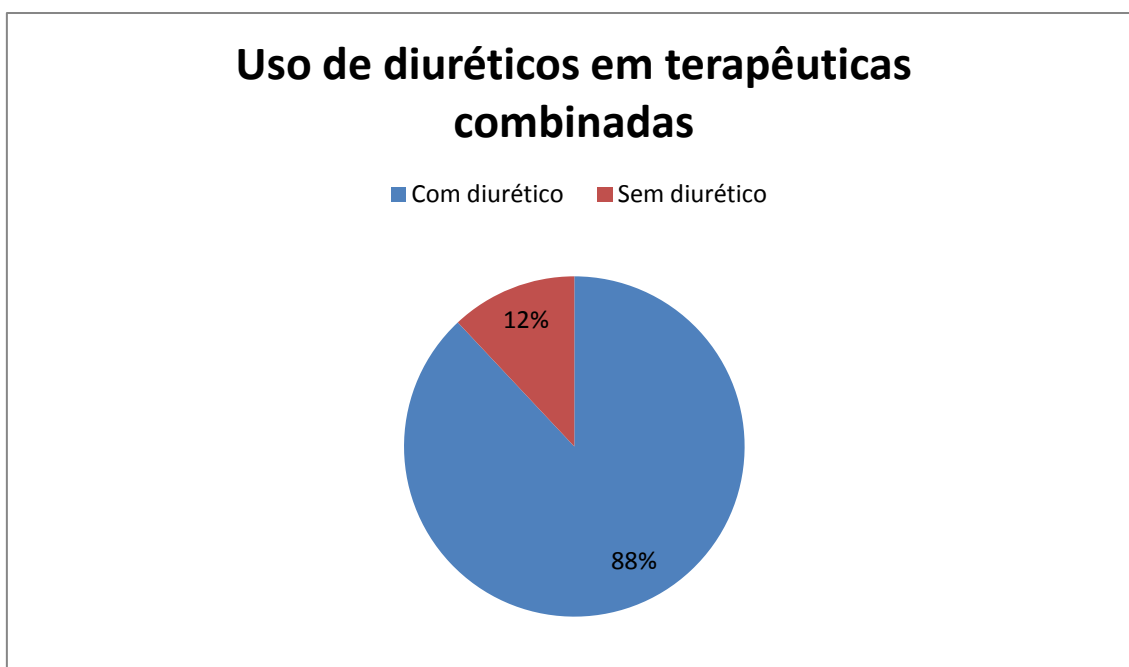


**Gráfico 4:** Distribuição das classes anti hipertensoras em monoterapia

#### 11.4.5. Utilização de diuréticos em terapêutica combinada

Terapêutica Combinada	N (%)
Com Diurético	38 (88%)
Sem diurético	5 (12%)

**Tabela 10:** Participantes que tem incluído pelo menos um diurético na terapêutica combinada



**Gráfico 5:** Utilização de diuréticos em terapêuticas combinadas com 2 ou mais fármacos anti hipertensores

### 11.5. Discussão dos resultados do estudo

Este estudo, apesar das limitações inerentes ao número reduzido da amostra, fornece resultados que podem ser discutidos em relação ao consumo de diuréticos na terapêutica da HTA. Os resultados do estudo sugerem que os diuréticos apresentam uma participação superior em terapias combinadas do que em monoterapia. Dos indivíduos que constituíram a amostra, que realizavam como regime de tratamento apenas uma substância ativa, apenas 9% utiliza diuréticos no tratamento, enquanto em terapias combinadas com dois ou mais princípios ativos, a inclusão de diuréticos na terapêutica registou-se em 88 % dos pacientes. Estes resultados realçam a importância dos diuréticos, principalmente os tiazídicos, em terapêuticas combinadas da HTA.

De modo a evidenciar os dados apresentados, é de seguida apresentada uma tabela referente aos princípios ativos utilizados no controlo e prevenção da HTA, mais vendidos no ano 2012 em farmácia comunitária.

<b>Denominação Comum</b>		<b>Nº de embalagens</b>
<b>Internacional (DCI)</b>	<b>Classe Farmacológica</b>	<b>dispensadas</b>
<b>Indapamida</b>	Diurético Tiazidico e análogos	1638936
<b>Furosemida</b>	Diurético da ansa	1430076
<b>Losartan + Hidroclorotiazida</b>	ARA + Diurético Tiazidico e análogos	1367453
<b>Bisoprolol</b>	Bloqueadores $\beta$	1343742
<b>Irbesartan + Hidroclorotiazida</b>	ARA + Diurético Tiazidico e análogos	1016721
<b>Perindopril</b>	IECA	952853
<b>Amlodipina</b>	BCC	839858
<b>Perindopril + Indapamida</b>	IECA + Diurético Tiazidico e análogos	804215
<b>Valsartan + Hidroclorotiazida</b>	ARA + Diurético Tiazidico e análogos	799525
<b>Nebivolol</b>	Bloqueadores $\beta$	748807

Tabela 11: Princípios ativos mais dispensados em 2012 na terapêutica da HTA

Através dos dados obtidos, é evidenciada a importância dos diuréticos na prática clínica atual. Verifica-se que três das dez substâncias ativas ou associações de substâncias em dose fixa, mais dispensadas em Farmácia Comunitária a nível nacional, no ano de 2012, pertencem à classe dos diuréticos. Deste modo, os resultados realçam o papel fundamental destas substâncias na terapêutica da HTA. Outro dado importante refere-se às formulações compreendendo a associação de diuréticos e outros agentes de classes distintas, em doses fixas, que demonstram elevada importância clínica, sendo que quatro dos dez princípios ativos mais utilizados pertencem a estas associações. Nas associações a hidroclorotiazida é o diurético mais amplamente utilizado.

## **12. Discussão/Conclusão**

Os diuréticos continuam atualmente a responder de forma eficaz em doentes com hipertensão leve a moderada, mantendo-se no grupo das primeiras opções de tratamento da hipertensão, com resultados comprovados na redução da morbidade e mortalidade cardiovascular. As vantagens terapêuticas aliadas ao reduzido custo e elevada tolerabilidade, são argumentos suficientes para explicar a ampla utilização destes fármacos, mesmo após os 50 anos da sua descoberta e introdução na terapêutica da HTA.

A eficácia dos diuréticos não se limita à sua ação individual, em casos de hipertensão moderada a grave, quando a resposta farmacológica dos diuréticos não é suficiente para controlar os valores de PA, os diuréticos são associados com outros compostos anti-hipertensores, exercendo um efeito sinérgico e benéfico para o paciente. Assim sendo, os diuréticos são importantes em terapias múltiplas apresentando efeitos benéficos sobre a ação de outros fármacos comparativamente à sua administração em monoterapia.

Os estudos em busca de novas substâncias terapêuticas intensifica-se com o desenvolvimento da ciência e das técnicas de investigação, em que a pesquisa de novos fármacos para o controle da PA não é exceção, no entanto neste momento os diuréticos continuam com o estatuto de fármacos de eleição neste tratamento, sendo que o futuro da ciência decidirá se assim se mantêm.

### 13. Bibliografia

- Abouchacra, S. e Dastoor, H. (2012). *Recent trials in Hypertension*. Chronic kidney disease and renal transplantation, INTECH: 120-149.
- Alderman, M.A., Piller, L.B., Ford, C.E., Probstfield, J.L., Oparil, S., Cushman, W.C., Einhorn, P.T., Einhorn, P.T., Vasilios, S.S., Ong, S.T., Eckfeldt, G.H., Furberg, C.D., Calhoun, D.A. e Davis, B.R. (2012). *Clinical significance of incident hypokalemia and hyperkalemia in treated hypertensive patients in the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial for the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group*. Hypertension. 59:926–933.
- American Heart Association. (2007). *Heart Disease and Stroke Statistics*, American Heart Association, Dallas, Tex, USA.
- 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.
- Batterink, J. et al. (2010). *Spironolactone for hypertension*. Cochrane Database of Systematic Reviews.
- Catena, C. et al. (2007). *Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism*. Hypertension, Vol.50: 911-918.
- Carter, B.L., Ernst, M.E. e Cohen, J.D. (2004). Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: *Evidence supporting their interchangeability*. Hypertension.43: 4 –9.
- Chobanian, A.V., Bakris, G.L., Black, H.R. e Cushman, W.C. (2003). *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report*. JAMA. 289(19):2560-72.
- Cook C.S., Berry L.M., Kim D.H., Burton E.G., Hribar J.D. e Zhang L. (2002). *Involvement of CYP3A in the metabolism of eplerenone in humans and dogs: differential metabolism by CYP3A4 and CYP3A5*. Drug Metab Dispos. Dec 30 (12): 1344-51.

- Dorsch M.P., Gillespie B.W., Erickson S.R., Bleske B.E. e Weder A.B. (2011). *Chlorthalidone Reduces Cardiovascular Events Compared With Hydrochlorothiazide: A Retrospective Cohort Analysis*. *Hypertension*, 57: 689-694.
- 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.
- Furberg C.D., Wright J.T. e Davis B.R. (2002). *Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT)*. *Journal of the American Medical Association*, vol. 288, no. 23:2981–2997.
- Garthwaite, S.M. e McMahon, E.G. (2004). *The evolution of aldosterone antagonists*. *Molecular and Cellular Endocrinology*, Vol.217: 27-31.
- Grossman, E., Verecchia, P., Shamiss, A., Angeli, F. e Reboldi, G. (2011). *Diuretic Treatment of Hypertension*. *Diabetes Care*, Volume 34, Supplement 2: S 313- S319.
- He, J., Whelton, P.K., Appel, L.J., et al. (2000) *Long term weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension*. *Hypertension*: 535-544.
- 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.
- Levy, D., Richard, H., Grimm, MD., Nissen, S. e Oprail, S. (2003). *Practice Implications of Recent Hypertension Trials: Weighing the evidence; A Report on a Presentation at a Satellite Symposium at the American College of Cardiology 52nd Annual Scientific Session*: 302-330.
- Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N., Peto, R. e Collins, R. (2002). *Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies*. *Lancet*, 360:1903-13.

Mancia, G., Backer, G., Dominiczak, A., Citkova, R., Fagard, R., Germano, G., Grassi, G., Heagerty, A. M., Kjeldsen, S. E., Laurent, S., Narkiewicz, K., Ruilope, L., Rynkiewicz, A., Schmieder, R. E., Boudier, H. A. J. S. e Zanchetti, A. (2007). *2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension; Journal of Hypertension Vol. 25 N°: 6.*

MRC trial of treatment of mild hypertension. (1985). *Principal results.* Medical Research Council Working Party. *Br Med J (Clin Res Ed): 291:97.*

Murray, MD, Haag, KM, Black, PK, et al. (1997). *Variable furosemida absorption and poor predictability of response in elderly patients.* *Pharmacotherapy, 17:98–106.*

NIH. (2011). Heart, Lung and Blood Institute: *What Are Coronary Heart Disease Risk Factors?* Disponível em: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/hd/>.

Ott, S.M., LaCroix, A.Z., Scholes, D., Ichikawa, L.E. e Wu, K. (2008). *Effects of three years of low-dose thiazides on mineral metabolism in healthy elderly persons.* *Osteoporos Int, 19:1315 –1322.*

Polónia, J., Ramalhinho, V., Martins, L. e Saavedra, J. (2006). *Normas sobre Detecção, Avaliação e Tratamento da Hipertensão Arterial da Sociedade Portuguesa de Hipertensão.* Sociedade Portuguesa de Hipertensão. *Rev Port Cardiol, 25 (6): 649-660.*

Prontuário Terapêutico, 2012. Diuréticos. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/prontuario/index.php>.

Queiroz, M. J. T. (2010). *Saúde em Mapas e Números; Boletim Informativo n°30.* Doenças Cardiovasculares, Eurotrials.

Salvetti, A. e Ghiadoni, L. (2006). *Thiazide Diuretics in the Treatment of Hypertension: An Update.* Department of Internal Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy.

Shah, S.U., Anjum S. e Littler W.A. (2004). *Use of diuretics in cardiovascular disease: (2) hypertension.* *Postgrad Med J, 80:271–276.*

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.*

Sharabi, Y., Illan, R., Kamari, Y., et al. (2002). *Diuretic induced hyponatraemia in elderly hypertensive women.* *J Hum Hypertension, 16:631–63.*

Sica, D.A., Carter, B., Cushman, W. e Hamm L. (2001). *Thiazide and Loop Diuretics*. The Journal of Clinical Hypertension, Vol 13, No 9: 639-643.

Stamler, J., Stamler, R. e Neaton, J.D. (1993). *Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks*. US population data, Arch.Intern.Med, 153:598-615.

Vasan, R.S., Beiser, A., Seshadri, S. et al. (2002). *Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study*, JAMA, 287:1003-10.

Whelton, P.K., He, J., Appel L.J., et al: (2002). *Primary Prevention of Hypertension: Clinical and Public Health advisory from the National High Blood Pressure Education Program*. JAMA 2002; 288: 1882.

WHO. (2008). Global Health Observatory: Raised Blood Pressure; disponível em: [http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/blood\\_pressure\\_prevalence\\_text/en/](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence_text/en/).

Zillich, A.J., Garg, J., Basu, S., Bakris, G.L. e Carter, B.L. (2006). *Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review*. Hypertension, 48:219–224.