

# Os diuréticos

António Amaro Nunes <sup>a</sup>  
Maria de Fátima Norberto Frazão <sup>b</sup>

## Introdução

Os diuréticos são úteis no tratamento de uma série de doenças associadas com retenção anormal de sal e água, nos compartimentos extracelulares, edema, e que pode estar relacionado com insuficiência cardíaca e cirrose. Em geral um diurético é um agente que leva a uma excreção aumentada de ião sódio e consequentemente, de água.

Para entender os mecanismos da acção diurética, é fundamental compreender a estrutura do rim e como e onde actuam os diuréticos. O rim forma urina e, enquanto a forma também regula a concentração da maioria dos iões no líquido extracelular. Consegue isso através da remoção dos materiais do plasma sanguíneo que estão presentes em excesso, enquanto conserva aquelas substâncias que estão presentes em quantidades normais ou subnormais.

Os rins contêm aproximadamente dois milhões de nefrónios, estruturas que são responsáveis pela formação da urina a partir do sangue. Como cada um deles opera quase exactamente da mesma maneira que os outros, podemos caracterizar a maioria das funções do rim como um todo através da explicação da função de um único nefrónio, cuja estrutura está representada na figura 1.

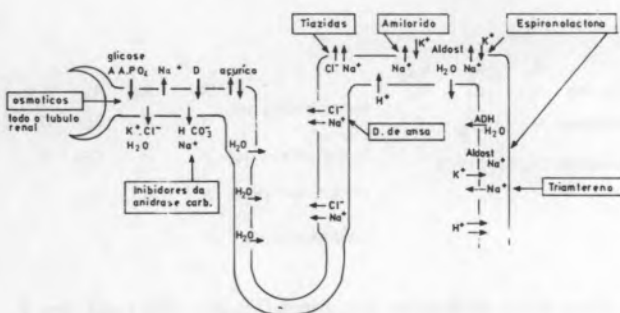


FIGURA 1 — REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS MECANISMOS DE TRANSPORTE TUBULAR RENAL E DIURÉTICOS

O nefrónio é composto de duas partes principais: o glomérulo, que filtra a água e os solutos do sangue, e os túbulos, que reabsorvem a partir do filtrado aquelas substâncias que são necessárias para o corpo, enquanto permite que as substâncias não necessárias passem para a pelve renal.

No homem normal, em cada dia, os glomérulos renais produzem aproximadamente 180 l de filtrado, sendo reabsorvidos cerca de 97 % deste filtrado ao longo do nefrónio, e o restante é urina.

Quanto à filtração, esta só ocorre para substâncias com peso molecular inferior a 67 000, visto que as de peso superior não passam através dos capilares do glomérulo. Não electrólitos como a ureia, creatinina, aminoácidos, ácido úrico e glucose, passam para o túbulo proximal, juntamente com iões. Essencialmente 100 % de glucose, pequenas proteínas e aminoácidos são reabsorvidos aqui bem como 60-70 % de  $H_2O$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ , e  $Cl^-$ . O filtrado glomerular que não é reabsorvido no túbulo proximal passa para a ansa de Henle (figura 2).

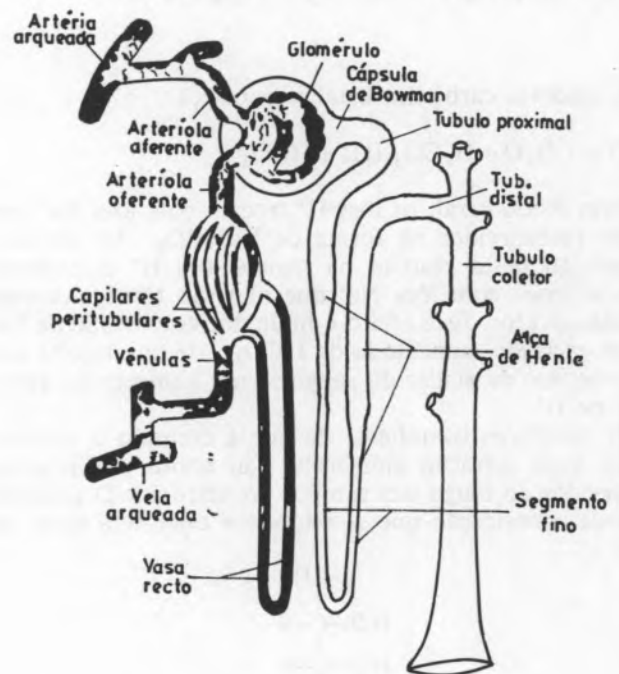


FIGURA 2 — NEFRÓNIO FUNCIONAL

A parte descendente da ansa de Henle é permeável tanto à água como ao  $NaCl$  de modo que o fluido dentro do túbulo perde água e adquire «sal» à medida que se aproxima da porção em U. Na porção ascendente, o sódio é reabsorvido activamente do filtrado mas a água não, devido à impermeabilidade do epitélio tubular, o que faz com que a ansa de Henle actue de modo a formar um grande volume de fluido diluído. A absorção activa continua ainda no túbulo distal.

Resumindo, os dois mecanismos que regulam a excreção urinária de sódio e água são a filtração glomerular e a reabsorção tubular. Da reabsorção total de sódio

<sup>a</sup> Fac. Farmácia de Lisboa.

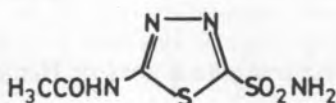
<sup>b</sup> Fac. Ciências de Lisboa.

no nefrónio, cerca de 65% tem lugar no túbulo proximal, 25% na ansa de Henle, 8-9% no túbulo distal e o restante 1-2% no tubo colector.

O tipo de excreção de electrólitos provocado por diuréticos está relacionado com as características funcionais de porções específicas do túbulo. Parece haver fundamentalmente quatro sítios tubulares principais, importantes na acção dos diuréticos, que serão de seguida descritos, juntamente com os fármacos que aí actuam (vide figura 2).

### SÍTIO I — Túbulo Proximal

Poderia parecer útil produzir diuréticos cujo principal local de acção fosse o túbulo proximal, em virtude da grande capacidade de absorção deste local. No entanto, os agentes que actuam neste local são ou de acção limitada, exemplo a acetazolamida (1), inibidor da anidrase carbónica, ou inconvenientes pela necessidade de admissão intravenosa, exemplo os diuréticos osmóticos como o manitol.



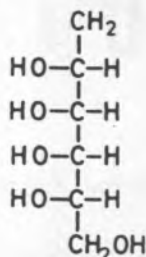
(1)

A anidrase carbónica catalisa a reacção:



Dum modo geral, os iões  $\text{H}^+$  trocam com iões  $\text{Na}^+$  que são reabsorvidos na forma de  $\text{NaHCO}_3$ . Ao dar-se a inibição desta reacção há menos iões  $\text{H}^+$  disponíveis para troca com iões  $\text{Na}^+$  que não são tão fortemente reabsorvidos. Este efeito é limitado, em virtude de haver excreção aumentada de  $\text{HCO}_3^-$ , de que resulta um acréscimo da acidez do sangue e um aumento do aporte de  $\text{H}^+$ .

Os diuréticos osmóticos, de que é exemplo o manitol (2), após filtração glomerular são muito pouco reabsorvidos ao longo dos túbulos do nefrónio. O gradiente de concentração que se estabelece opõe-se a saída de



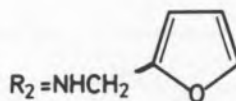
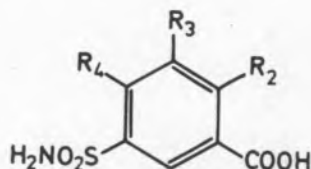
(2)

água e electrólitos do túbulo para o meio intersticial e leva à eliminação obrigatória de água. O manitol deve ser administrado por via intravenosa em virtude da sua administração oral provocar diarreia osmótica.

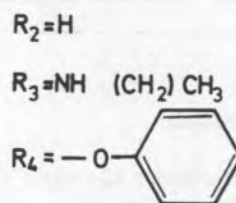
### SÍTIO II — Ramo Ascendente da Ansa de Henle

Os diuréticos que actuam neste local, chamados diuréticos da ansa, incluem a furosemida (3) e a bumetanida (4), ambos derivados do benzoato de sulfamoilo. A furosemida inibe o transporte activo de cloreto e consequentemente a reabsorção de cloreto de sódio neste lo-

cal do nefrónio. Esta acção também tem como consequência uma menor reabsorção e maior excreção de ião potássio.



(3)

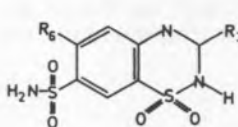


(4)

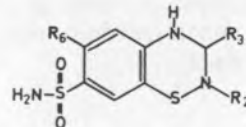
### SÍTIO III — Porção Inicial do Tubo Distal

A pesquisa sistemática de sulfonamidas aromáticas capazes de inibir a anidrase carbónica levou à descoberta, na década de 50, da clorotiazida o primeiro diurético do grupo das tiazidas, que actuam neste local. Neste grupo contam-se alguns dos diuréticos mais largamente utilizados.

Os diuréticos derivados da 1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido (tiazidas) (5) e da 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido (hidrotiazidas) (6) apresentam um cloro ou um grupo trifluorometilo na posição 6 e um grupo sulfamoilo na posição 7. De entre centenas de compostos deste tipo que foram sintetizados apenas uma dúzia encontrou aplicação terapêutica.



(5)



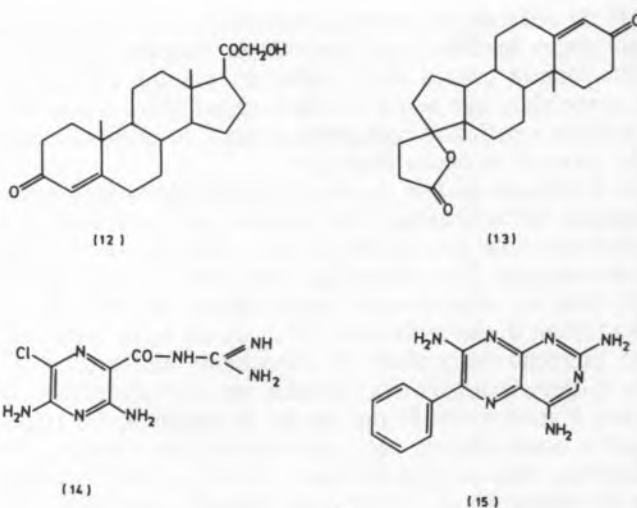
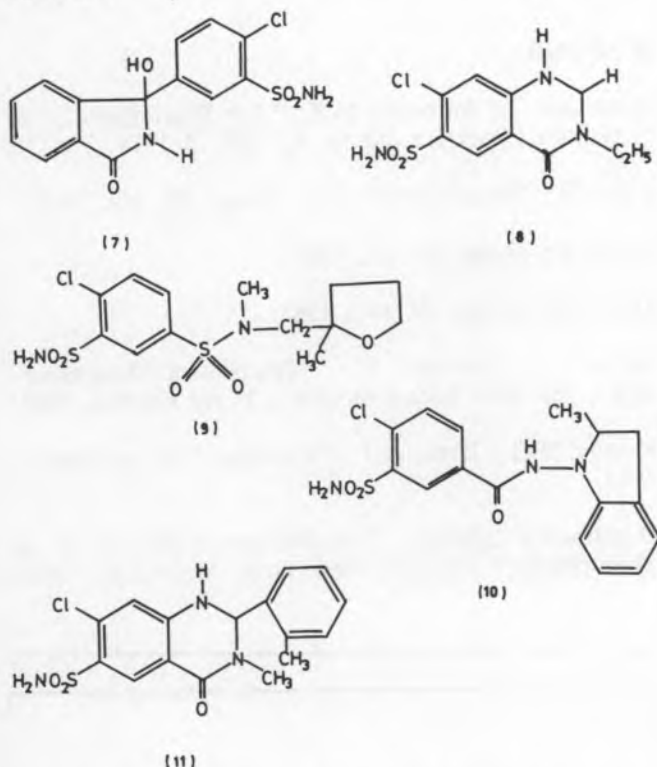
(6)

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	t <sub>1/2</sub> h
clorotiazida	H	H	H	Cl	12
flumetiazida	H	H	H	CF <sub>3</sub>	
benzotiazida	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	H	H	Cl	
hidroclorotiazida	H	H	H	Cl	12
hidroflumetiazida	H	H	H	CF <sub>3</sub>	17
triclormetiazida	H	H	H	CHCl <sub>2</sub>	
ciclopentiazida	H	H	H	Cl	

Os derivados obtêm-se por modificação das posições 2, 3 e 6. A remoção do halogéneo ou trifluorometilo em 7 origina compostos inactivos. Os derivados hidrogenados nas posições 3 e 4 apresentam uma actividade cerca de 10 vezes maior (clorotiazida/flumetiazida). A introdução de grupos alquila halogenados ou tioéteres na posição 3 aumenta a actividade (clorotiazida/benzotiazida, hidroclorotiazida/triclormetiazida). A substituição por grupos metilo ou grupos metilo halogenados nas posições 2 e 3, respectivamente, também aumenta a potência (hidroclorotiazida, meticloctiazida e politiazida). A substituição do anel benzénico por um anel de piridina diminui a actividade.

A substituição do núcleo da tiadiazina por outros sistemas heterocíclicos levou nalguns casos à obtenção de compostos com as mesmas propriedades diuréticas. As-

sim se obtiveram ftalimidas (7), quinazolinonas (8), benzenossulfamidas (9) e clorobenzamidas (10) diuréticas. Por vezes emergiram propriedades distintas, como no caso da metazolona (11) capaz de manter a sua potência na insuficiência renal, ou no da indapamida (10), usada como antihipertensor numa dose muito inferior à necessária para provocar um efeito diurético apreciável.



sos substituintes. A aldosterona é uma hormona mineralo-corticoide, é responsável pelo ajustamento final do teor em sódio da urina. Ela activa a reabsorção do sódio para o sangue e a excreção de potássio ao nível do túbulo distal e tubo colector. A espironolactona inibe competitivamente a acção da aldosterona ao nível do túbulo contornado distal, e assim, após administração da espironolactona, este efeito inverte-se excretando-se  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$ .

Os outros diuréticos poupadores de potássio são o amiloride (14) e o triamtereno (15). Apesar de não serem estruturalmente relacionados com a espironolactona (13), têm no entanto propriedades farmacológicas semelhantes. Os dois compostos em causa têm um anel de pirazina comum e ambos provocam uma excreção de cloreto de sódio.

#### Indicações e efeitos adversos

Os diuréticos usam-se em situações em que há retenção de líquidos. Ocupam um lugar importante na terapêutica da insuficiência cardíaca congestiva, do edema pulmonar, da ascite hepática e da hipertensão.

Na insuficiência cardíaca o coração não é capaz de bombear sangue em quantidade suficiente para satisfazer as necessidades normais dos tecidos. O rim não consegue distinguir entre uma queda real do volume plasmático, como a que pode ocorrer devido a hemorragia, e esta queda do volume circulante eficaz causada pela depressão da função cardíaca. Assim vai responder a esta situação provocando uma retenção de sal e água. O objectivo da terapêutica será estabilizar o doente com a dose mínima do diurético menos potente necessário para controlar a retenção anormal de líquidos. A terapêutica pode ir desde a administração intermitente de uma tiazida, até aos diuréticos da ansa e às associações de diuréticos.

No edema pulmonar há uma acumulação de líquido no pulmão. Usam-se os diuréticos da ansa pela sua acção vasodilatadora venosa e diurética.

A ascite hepática é caracterizada por uma acumulação de líquido na cavidade peritoneal. Aqui o objectivo da terapêutica é promover uma diurese lenta e continuada, minimizando o desperdício de potássio no rim. Usa-se por exemplo a espironolactona, por vezes associada à furosemida.

Os diuréticos são dos agentes mais utilizados no tratamento inicial da hipertensão. Nos casos mais simples é de preferir o uso das tiazidas de acção prolongada aos diuréticos da ansa. Exercem uma acção imediata atra-

As tiazidas e hidrotiazidas são pouco solúveis em água. A existência de um hidrogénio ácido na posição 2 permite a preparação de soluções dos seus sais de sódio para injeção intravenosa.

Mais frequentemente são administradas por via oral. Todas actuam de modo semelhante. A maior diferença entre os medicamentos deste grupo reside na maior ou menor intensidade e duração da acção, que depende do seu tempo de semi-vida biológico ( $t_{1/2}$ ). As diferenças de  $t_{1/2}$  poder-se-ão explicar em parte por diferenças na absorção. Um medicamento absorvido mais lentamente irá aparentar um maior  $t_{1/2}$ . Também a maior lipofilia das mais substituídas leva a que se liguem mais aos tecidos, e a que a concentração plasmática e a velocidade de eliminação pelo rim diminuam.

A acção das tiazidas exerce-se sobretudo na porção inicial do túbulo distal. Inibem a anidrase carbónica no túbulo proximal, mas esta não é a acção principal. Têm-se posto diversas hipóteses (inibição da bomba de sódio, inibição da energética celular), porém não se chegou ainda a uma explicação bioquímica satisfatória para o seu mecanismo de acção.

#### SÍTIO IV — Porção final do túbulo contornado distal e porção inicial do tubo colector

Nestes sítios actuam os chamados poupadores de potássio que pertencem a duas classes: antagonistas específicos da aldosterona (12), as espironolactonas (13), e diuréticos independentes desta hormona como por exemplo o amiloride (14) e o triamtereno (15). A espironolactona (13) é uma lactona esteróide com uma estrutura próxima da aldosterona (14) e na qual há diver-



vés da redução do volume plasmático. A médio e longo prazo mantêm uma resistência vascular reduzida, relacionada com a diminuição do volume de líquido extracelular, que não é devida à acção sobre o rim. Este efeito verifica-se com doses abaixo do mínimo capaz de produzir a acção diurética.

Os diuréticos podem causar uma série de efeitos metabólicos desfavoráveis. Em excesso podem provocar a eliminação de demasiado sódio e a queda do volume intravascular (hipovolémia). Esta, por sua vez activa sistemas de compensação aumentando os níveis de aldosterona o que provoca a retenção de água, aumento da excreção de potássio e consequente alcalose.

A diurese induzida por tiazidas ou por diuréticos da ansa é acompanhada por perda de potássio. Os riscos que a acompanham são graves para alguns grupos de doentes. Nos doentes de maior risco é necessário seguir a concentração de potássio no sangue e corrigi-la.

O uso continuado da maior parte dos diuréticos provoca frequentemente retenção de ácido-úrico. A retenção de uratos está relacionada com a diminuição do volume de líquido extracelular e normalmente é assintomática.

As tiazidas e os diuréticos da ansa podem alterar o metabolismo lipídico. Verificam-se por vezes subidas significativas de triglicéridos e da LDL-colesterol (low density lipoprotein) que é um factor de risco para a doença coronária. Estas alterações poderão reverter para os valores iniciais após algum tempo.

Apesar destes e doutros riscos que possam existir, os diuréticos são largamente utilizados em clínica há mais de 25 anos e têm demonstrado ser medicamentos com bons índices de segurança.

#### Bibliografia

Buxeraud, J.; Antonini, M.T.; "Les Diuretiques"; Les Actualités Pharmaceutiques, n.º 207, 2/1984.

Freis, E.; Papademetriou, V.; Drugs, 20, 469, 1985.

Lant, A.; Drugs, 29, 57, 1985.

Lant, A.; Drugs, 29, 182, 1985.

Garrett, J.; Osswald, W.; "Terapêutica Medicamentosa e sua Base Farmacológica", Porto Editora, 1983.

Katzug, B.G.; Trem, A.J.; "Pharmacology: a review"; 1985.

Goodman e Gilman; "The Pharmacological Basis of Therapeutics"; 6th ed., New York, Macmillan, 1980.



**SOPOEQUIP**

PRODUTOS E EQUIPAMENTOS PARA A INDÚSTRIA E LABORATÓRIOS LDA

## **DINAMISMO - QUALIDADE SERVIÇO ESCOLHA - EFICIÊNCIA**

*PEÇA-NOS A LISTA DAS NOSSAS REPRESENTADAS  
ALGUMA LHE INTERESSARÁ!*

**Estamos à distância do seu telefone...**

QUINTA DA PIEDADE, LOTE 12 - 1.º  
TEL. (01) 259 44 62 - 259 46 15

2625 PÓVOA ST.ª IRIA  
TELEX 43926 DISO-P