

Diuréticos

Diuretics

Michel Batlouni¹

RESUMO

Diuréticos, especialmente tiazídicos e correlatos, têm sido utilizados no tratamento da hipertensão arterial há mais de 40 anos e permanecem como uma das cinco classes de medicamentos anti-hipertensivos de primeira linha. Diuréticos continuam sendo utilizados em monoterapia, mas sobretudo em associações fixas ou não, com os demais agentes anti-hipertensivos devido à potencialização de seus efeitos redutores da pressão arterial. São fármacos de baixo custo e boa tolerabilidade. Suas principais reações adversas relacionam-se a distúrbios eletrolíticos e metabólicos, os quais se tornaram menos frequentes e menos intensos com a utilização de doses menores do que as empregadas inicialmente. Neste artigo são discutidos os principais efeitos colaterais do uso crônico dos diuréticos, bem como as consequências de algumas interações medicamentosas com outros agentes anti-hipertensivos e fármacos em geral.

PALAVRAS-CHAVE

Diuréticos, anti-hipertensivos, reações adversas, interações medicamentosas.

ABSTRACT

Diuretics, especially thiazides and correlates, have been used in the treatment of the arterial hypertension for more than 40 years and remain as one of the five Top line antihypertensive classes. Diuretics continue being used in monotherapy, but over all in associations, fixed or not, with the other antihypertensive agents due the potencialization of its reducing effect of the arterial pressure. They are drugs of low cost and good tolerability. Their main adverse reactions are related to electrolytic and metabolic disturbs, which have become less frequent and less intensive with the use of lower doses in comparison with the doses employed initially. In this article the main collateral effects of the chronic use of diuretics, are discussed as well as the consequences of some drugs interactions with other antihypertensive agents and drugs of general uses.

KEYWORDS

Diuretics, antihypertensive drugs, adverse reactions, pharmacological interactions.

De acordo com a fração máxima excretada do sódio filtrado e seus princípios locais de ação no néfron, os diuréticos disponíveis em nosso meio podem ser assim classificados: 1) Diuréticos de alta eficácia (> 15%) ou potentes, com ação na porção espessa ascendente na alça de Henle, como furosemida e bumetanida; 2) Diuréticos de eficácia média (5% a 10%), com ação na porção

inicial do túbulo distal: tiazídicos e correlatos — clorotiazida, hidroclorotiazida, clortalidona e indapamida; 3) Diuréticos fracos ou adjuntivos ($\leq 5\%$), em geral poupadores de potássio, com ação na porção final do túbulo distal (troca de Na^+ , K^+/H^+) — amilorida, triantereno e espironolactona, este último antagonista competitivo da aldosterona¹.

Recebido: 10/6/2009 Aceito: 17/9/2009

1 Consultor científico do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC). Docente-livre de Clínica Médica da Universidade Federal de Goiás (UFG). Professor de pós-graduação em Cardiologia da Universidade de São Paulo (USP-IDPC).

Correspondência para: Michel Batlouni. Alameda dos Anapurus, 238 – 040087-000 – São Paulo, SP. E-mail: m.batlouni@terra.com.br

Os diuréticos triazídicos têm sido utilizados no tratamento da hipertensão arterial há mais de 40 anos e permanecem como uma das cinco classes de medicamentos anti-hipertensivos de primeira linha, tanto em monoterapia como especialmente em associação.

Juntamente com os betabloqueadores, diuréticos tiazídicos foram os fármacos mais utilizados no tratamento da hipertensão arterial, nos últimos 40 anos, com eficácia comprovada na redução da morbidade e da mortalidade relacionadas à doença. São medicamentos de baixo custo e boa tolerabilidade e apresentam efeitos potencializadores para os demais anti-hipertensivos. Não obstante a introdução de novos fármacos para o tratamento da hipertensão arterial nos últimos 25 anos, com diferentes mecanismos farmacológicos, os diuréticos devem ser, na maioria dos casos, associados ao esquema terapêutico.

Considerando que os diuréticos são usados cronicamente, por vezes durante toda a vida, é importante assinalar as reações adversas suscetíveis de ocorrer nessa circunstância, sobretudo eletrolíticas e metabólicas. Além disso, há as interações farmacológicas com outros agentes anti-hipertensivos e com alguns fármacos utilizados frequentemente no tratamento de comorbidades associadas²⁻⁴.

REAÇÕES ADVERSAS

Muitas das alterações eletrolíticas e metabólicas dos tiazídicos foram observadas quando se utilizaram inicialmente doses elevadas no tratamento da hipertensão arterial (clorotiazida, até 500 mg/dia, hidroclorotiazida ou clortalidona, até 100 mg/dia⁵. Sabe-se há muito que a curva dose-resposta dos tiazídicos é plana, ou seja, 80% do efeito anti-hipertensivo da hidroclorotiazida é atingido com a dose de 12,5 mg/dia e quase 100% do efeito, com a dose de 25 mg/dia⁶. Em consequência, passaram-se a utilizar doses baixas desses medicamentos (6,25 a 25 mg/dia), sem perda da eficácia anti-hipertensiva, porém com redução importante dos efeitos metabólicos adversos.

HIPOCALEMIA

Todos os diuréticos que agem antes da porção final do túbulo controlado distal, como os de alça e os tiazídicos, promovem aumento da excreção de potássio. A perda urinária desse íon é maior com os tiazídicos, devido à sua ação mais prolongada, dificultando a atuação intermitente dos mecanismos de retenção de potássio. Por ser um íon intracelular, a deficiência absoluta de potássio é difícil de determinar. Na prática clínica, porém, a determinação de potássio sérico oferece um índice indireto do potássio intracelular⁷.

Em pacientes tratados com benzotiadiazinas em doses baixas e sem suplementação de potássio, a hipocalcemia é rara e, quando ocorre, é leve, não havendo necessidade de correção ativa, exceto se o potássio sérico for inferior a 3 mEq/L. Nessa

condição, o uso associado de diurético poupador de potássio é mais eficaz que a suplementação oral de sais de potássio, além de corrigir possível hipomagnesemia⁸. Entretanto, em pacientes com insuficiência renal, o uso de diuréticos poupadores de potássio pode induzir hiperpotassemia grave. A hipomagnesemia, concomitante à hipotassemia induzida por diuréticos, pode dificultar a correção da depleção de potássio intracelular e ter participação importante na gênese de arritmias em pacientes digitalizados ou após infarto agudo do miocárdio⁹.

A associação de betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores ATI da angiotensina (BRA) aos tiazídicos diminui o risco de hipotassemia. A associação dos dois últimos fármacos requer monitoração mais frequente da calemia, principalmente quando utilizados em combinação com diuréticos poupadores de potássio. Estes não devem ser administrados em presença de insuficiência renal, pelo risco de desenvolver hiperpotassemia grave.

BALANÇO DE CÁLCIO

Os diuréticos tiazídicos diminuem a excreção urinária de cálcio¹⁰. Esse efeito ocorre em indivíduos normais e em pacientes com hipercalcúria idiopática ou hiperparatireoidismo primário. Tiazídicos têm sido utilizados para prevenir a formação de cálculos renais recorrentes e também na prevenção da desmineralização óssea. Ao contrário, os diuréticos de alça aumentam a excreção urinária de cálcio, efeito esse utilizado no tratamento da hipercalcemia¹¹.

METABOLISMO GLICÍDICO

Os efeitos adversos dos tiazídicos no metabolismo de glicose em pacientes diabéticos têm sido observados desde a sua introdução na prática clínica¹². Entretanto, o desencadeamento de intolerância à glicose, em pacientes não diabéticos em uso crônico de tiazídicos, é controverso. Um estudo com seguimento de 10 anos mostrou que o tratamento com diuréticos tiazídicos em doses baixas, associado à suplementação de potássio, não piorou a tolerância à glicose¹³. A hipotassemia tem sido apontada como possível mecanismo fisiopatogênico relacionado à alteração do metabolismo de carboidratos.

O uso contínuo de diuréticos de alça induz alterações mínimas no metabolismo da glicose, provavelmente pela ação de curta duração, ensejando que mecanismos compensatórios sejam utilizados para neutralizar os efeitos relacionados à intolerância à glicose¹⁴. Entretanto, se várias doses de diuréticos de alça forem utilizadas durante o dia, os efeitos metabólicos passam a ser similares.

HIPERCOLESTEROLEMIA

Diversos estudos mostraram a potencialidade de diferentes diuréticos em elevar as concentrações séricas de colesterol total e as frações LDL e VDL, além dos triglicérides¹⁵⁻¹⁶. Entretanto,

a maioria dos estudos foi de curta duração e é controverso se essas alterações persistem durante o uso prolongado em hipertensos. Independentemente dos mecanismos e da duração dessas alterações, sua ocorrência implica avaliação periódica das concentrações lipídicas séricas, dieta adequada e uso de hipolipemiantes. Eventualmente, a troca do diurético por agente anti-hipertensivo de outra classe é recomendável.

HIPERURICEMIA

Hiperuricemia está presente em cerca de 25% dos hipertensos não tratados. O uso contínuo de diuréticos pode elevar as concentrações sanguíneas de ácido úrico em até 50% dos pacientes. O mecanismo principal responsável por esse efeito relaciona-se à redução do volume extracelular causado pelos diuréticos. Entretanto, apenas 2% a 3% da população tratada com esses fármacos desenvolve quadro clínico de gota ou cálculos renais¹⁷. Probenecida, fármaco que aumenta a excreção renal de ácido úrico, está indicada para o tratamento da hiperuricemia induzida por diuréticos.

OTOTOXICIDADE

Esse efeito é observado apenas com os diuréticos de alça, principalmente como o ácido etacrínico (já retirado do mercado) e mais raramente com furosemida. A bumetamida é menos tóxica que a furosemida¹⁸. A lesão ocorre na *stria vascularis* e é mais frequente com o uso de altas doses, em presença de insuficiência renal ou em associação com outros agentes nefrotóxicos, principalmente antibióticos aminoglicosídeos.

IMPOTÊNCIA

É outro tema controverso. No estudo Medical Research Council (MRC), a queixa de impotência foi referida duas vezes mais entre os homens que utilizaram tiazídicos, em comparação aos que usaram placebo ou betabloqueador¹⁹.

Estudos que avaliaram a qualidade de vida apresentaram resultados concordantes.

GINECOMASTIA

A competição da espironolactona pelos mesmos receptores da di-hidrotestosterona pode induzir a ocorrência de ginecomastia em proporção significativa de homens tratados com aquele fármaco. Esse sintoma foi relatado em 10% dos pacientes do estudo RALES, que receberam espironolactona na dose de 25 a 50 mg/dia, levando ocasionalmente à supressão do fármaco²⁰.

INTERAÇÕES COM OUTROS ANTI-HIPERTENSIVOS

Em monoterapia, diuréticos são tão eficazes na redução da morbimortalidade em pacientes com hipertensão leve a moderada quanto os demais medicamentos anti-hipertensivos de primeira linha. Os diuréticos são amplamente utilizados em associações fixas ou não, com todos os demais agentes anti-hipertensivos, em decorrência da potencialização de seus efeitos redutores da pressão arterial.

A combinação fixa com *betabloqueadores* é utilizada de longa data e posteriormente com IECA e BRA II, todas apresentando efeito anti-hipertensivo sinérgico. Com os antagonistas dos canais de cálcio (ACC), não existem associações físicas, porém o efeito é benéfico, sobretudo em idosos.

Em pacientes da raça negra, tiazídico (12,5 a 25 mg/dia) e di-hidropiridínico de ação prolongada, como anlodipino (5-10 mg/dia), são preferidos, em função da maior eficácia em reduzir a pressão arterial nessa população. Por igual razão, esses dois grupos de fármacos são os preferidos dos idosos, comumente com hipertensão arterial sistólica isolada²¹⁻²⁴.

Tiazídicos e bloqueadores α -adrenérgicos, como o prazosin, apresentam interação sinérgica e benéfica com melhora da resposta anti-hipertensiva e redução dos efeitos colaterais²⁵.

A hidralazina, vasodilatador de ação direta, pode interferir na farmacocinética da furosemida, aumentando sua depuração renal, sem interferir com a meia-vida do fármaco.

Os diuréticos ativam o sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), reduzem o volume circulante e tornam a pressão arterial mais dependente da angiotensina. A administração concomitante de um IECA ou BRA bloqueia a geração e a ação da angiotensina, minimizando o efeito pressórico compensatório do diurético, induzido pela ativação do eixo SRAA. Além disso, os BRA atenuam os efeitos metabólicos dos diuréticos, inclusive, hiperuricemia (losartana).

A tendência dos diuréticos tiazídicos em causar hipocalcemia é reduzida pela associação de um *diurético poupador de potássio* (amilorida, triantereno, espironolactona), um IECA ou um BRA. Estudo prospectivo com 1.346 pacientes, seguidos por oito semanas, mostrou menor incidência de hipocalcemia no grupo valsartan + hidroclorotiazida em comparação com o grupo hidroclorotiazida em monoterapia²⁶.

Estudo clínico randomizado e controlado comparou a eficácia da monoterapia com hidroclorotiazida e um IECA, o lisinopril, com a combinação de ambos. A eficácia da combinação na redução da pressão arterial foi maior do que a monoterapia com ambos os agentes, em doses maiores do que as empregadas em associação.

Igualmente, foi avaliada a resposta anti-hipertensiva da associação de um BRA com hidroclorotiazida comparada à monoterapia com ambos os agentes. Um estudo fatorial representativo comparou a eficácia do regime terapêutico com olmesartana, 10 ou 40 mg/dia, associada à hidroclorotiazida (HCT) 12,5 ou 25 mg/dia, com ambos os fármacos isoladamente. Eficácia maior na redução de pressão arterial foi observada no braço que recebeu 40 mg de olmesartana e 25 mg de HCT, no qual a queda média da pressão arterial sistólica foi 23,55 mmHg e a da diastólica, 13,7 mmHg²⁷. O controle da pressão arterial

(< 140 x 90 mmHg) foi mais frequente nos pacientes que receberam as maiores doses dos agentes combinados, em comparação com os que receberam as maiores doses em monoterapia.

A combinação de um diurético tiazídico com um poupador de potássio mostrou, também, maior eficácia anti-hipertensiva que a clortalidona isoladamente em prevenir a redução da concentração sérica de potássio.

Distúrbios eletrolíticos promovidos pelos diuréticos podem aumentar a toxicidade de diversos medicamentos. Hipocalemia e hipomagnesemia predispõem à intoxicação digitalica e ao aumento dos efeitos pró-arrítmicos de antiarrítmicos ou de outros fármacos que prolongam o intervalo QT²⁸.

Diuréticos poupadores de potássio, usados em combinação com anti-inflamatórios não hormonais, podem favorecer o desenvolvimento de hipercalemia, especialmente em associação com IECA ou BRA, pela deterioração da função renal.

Anti-inflamatórios não hormonais, corticosteroide e estrógenos reduzem os efeitos anti-hipertensivos dos diuréticos tiazídicos e de alça, bem como dos IECA e BRA, provavelmente por inibir a formação de prostaglandinas vasodilatadoras²⁹.

Furosemida reduz o *clearance* renal do lítio e induz o aumento de suas concentrações sanguíneas, com risco de toxicidade, provavelmente por diminuição do volume extracelular³⁰.

Os diuréticos de alça acentuam os efeitos ototóxicos dos anomaglicosídeos³¹ e os potenciais efeitos nefrotóxicos de algumas substâncias como a ciclosporina. Isso pode refletir diminuição da eliminação renal dos antibióticos ou de seus metabólitos, com elevação secundária da concentração plasmática causada pela redução da filtração glomerular e/ou interferência com seus mecanismos de secreção tubular.

O uso concomitante de Fleet Enema (bifosfato sódico/fosfato sódico) com fármacos que interferem na perfusão e na função renal, como os diuréticos, pode aumentar o risco de insuficiência renal aguda causada pelo fosfato³². Essa nefropatia é rara, porém, pode evoluir para insuficiência renal crônica, inclusive dialítica.

REFERÊNCIAS

1. Giorgi DMA. Diuréticos. In: Batlouni M, Ramires JAF. Farmacologia e terapêutica cardiovascular. 2.ed. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 113-33.
2. Opie LH. Interactions with cardiovascular drugs. *Curr Probl Cardiol.* 1993;18:529-81.
3. Opie LH. Adverse cardiovascular drugs interactions. *Curr Probl Cardiol.* 2000;25:622-76.
4. Batlouni M. Interações medicamentosas em cardiologia. In: Batlouni M. Farmacologia e terapêutica cardiovascular. 2.ed. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 567-78.
5. Morgan DB, Davidson C. Hypokalemia and diuretics: an analysis of publications. *Br Med J.* 180;280:905-8.
6. MacGregor GA, Banks RA, Markandu, *et al.* Lack off effect of bet-blocker on flat dose response to thiazide in hypertension: efficacy of low dose thiazide combined with beta-blocker. *Br Med J.* 1983;286:1535-38.
7. Knochel JP. Diuretic-induced hypokalemia. *Am J Med.* 1984;77:18-27.
8. Ryan MP, Devane J, Ryan MF, Counihan TB. Effects of diuretics on the renal handling of magnesium. *Drugs.* 1984;28 (suppl):167-81.
9. Whang R, Flink EB, Dyckner T, *et al.* Magnesium depletion as a cause of refractory potassium repletion. *Arch Intern Med.* 1985;45:1686-9.
10. Lamberg BA, Kuhlback BA. Effect of chlorthalidone and hydrochlorothiazide on the excretion of calcium in urine. *Scand J Clin Labor Invest.* 1959;2:351-7.
11. McNabb WR, Noormohamed FH, Brooks BA, *et al.* Renal actions of pirtanide and three "loop" diuretics in man. *Clin Pharmacol Ther.* 1984;35:328-37.
12. Murphy MB, Lewis PJ, Kohner E, *et al.* Glucose intolerance in hypertensive patients treated with diuretics; a fourteen-year follow-up. *Lancet.* 1982;2:1293-6.
13. Berglund G, Andersson O, Widgren B. Low-dose antihypertensive treatment with a thiazide diuretic is not diabetogenic. A 10-year controlled trial with bendroflumethiazide. *Acta Med Scand.* 1985;220:419-24.
14. Nader PC, Thompson JR, Alpern RJ. Complications of diuretic use. *Semin Nephrol.* 1988; 8:365-87.
15. Eide I, Løyning E, Langard O, Kill F. Influence of ethacrinic acid on intrarenal renin release mechanisms. *Kidney Int.* 1975;8:158-65.
16. Nascimento L, Ayala JM, Baquero RA, Martínez-Maldonado M. Renin release by diuretics. *J Pharmacol Exper Ther.* 1979;208:522-26.
17. Dyckman D, Simon EE, Avioli LV. Hyperuricemia and uric acid nephropathy. *Arch Intern Med.* 1987;147:1341-5.
18. Brummett RE, Bendrik T, Himes D. Comparative ototoxicity of bumetanide and furosemide when used in combination with kanamicin. *J Clin Pharmacol.* 1981;21:628-36.
19. [No authors listed] Medical Research Council Working Party on Mild Hypertension: adverse reactions to bendroflumethiazide and propranolol for the treatment of mild hypertension. *Lancet.* 1981;2:539-43.
20. [No authors listed] Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (The Randomized Aldactone Evaluation Study — RALES). *Am J Cardiol.* 1996;78:902-7.
21. 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-LLT). *JAMA.* 2002;288:2998-3007.
22. Stassen JA, Fagard R, Thijs L, *et al.* Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (SYST-EUR). *Lancet.* 1997;350:757-64.
23. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens.* 1998;16:1823-9.
24. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, *et al.* Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity. The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet.* 1999;34:1129-33.
25. Kontro J, Mattila MJ, Pitkälä J, *et al.* Antihypertensive drug combinations: prazosin, hydrochlorothiazide and clonidine. *Ann Clin Res.* 1977;9(5):296-300.
26. Siddiqui MA, Plosker GL. Fixed-dose combination enalapril/nitrendipine: a review of its use in mild-to-moderate hypertension. *Drugs.* 2004;64(10):1135-48.
27. Chrysant SG, Weber MA, Wang AC, *et al.* Evaluation of antihypertensive therapy with combination of olmesartan medoxomil and hydrochlorothiazide. *Am J Hypertens.* 2004;17:252-9.
28. Johnson MD, Newkirk G, White JR Jr. Clinically significant drug interactions. *Postgrad Med.* 1999;105:193-223.
29. Webster J. Interactions of NSAIDs with diuretics and beta-blockers: Mechanism and clinical implications. *Drugs.* 1985;30:32-41.
30. Hansen HE, Amdisen A. Lithium intoxication. *Quartely J Med.* 1978;47:123-44.
31. Hoffmann LM, Krupnick MI, Garia HA. Interactions of spironolactone and hydrochlorothiazide with aspirin in the rat and dog. *J Pharmacol Exp Ther.* 1972;180:1-5.
32. Brunelli SM, Lewis JD, Gupta M, Latif SM, Weiner MG, Feldman HI. Risk of kidney injury following oral phosphosoda bowel preparations. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:3199-3205.