

FARMACOLOGIA RENAL DOS DIURÉTICOS

Virgílio Durão

Instituto de Farmacologia e Terapêutica Geral. Faculdade de Medicina de Lisboa. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

1. INTRODUÇÃO

Habitualmente, designam-se por diuréticos todos os fármacos que aumentam, directa ou indirectamente, a produção de urina. A esta definição alargada, que inclui substâncias como a água e o álcool, opõe-se uma outra mais restrita que, numa perspectiva de farmacologia clínica, apenas considera como diuréticos os agentes terapêuticos que provocam um aumento da excreção de sódio e água, i.e., que induzem um balanço negativo do líquido extra-celular (Goldberg 1973; Mudge 1975).

Segundo este conceito, o grupo dos diuréticos limita-se àquelas substâncias que devem os seus efeitos terapêuticos e, por vezes, também as suas acções adversas, a uma alteração específica da fisiologia renal normal. A farmacologia dos diuréticos terá pois, forçosamente, que ser estudada, tendo sempre em consideração os processos fisiológicos normais de filtração glomerular e de reabsorção e secreção tubular de água e sal.

2. FUNDAMENTOS DE FISILOGIA RENAL

Nos últimos anos, o enorme fluxo de informação resultante da aplicação de novas técnicas experimentais, como a análise enzimática *in vitro*, a micropunção, a paragem de fluxo (stop-flow) e a micropperfusão de tubos isolados, concorreu decisivamente para uma melhor compreensão da fisiologia renal (Jacobson e Kokko, 1976). Apesar de os mecanismos envolvidos serem extremamente complexos, é possível, por razões didácticas, fazer uma simplificação dos principais processos fisiológicos, como a esquematizada na fig. 1, que nos permite uma melhor compreensão da farmacologia renal dos diuréticos.

2.1. *Filtração Glomerular*

A filtração glomerular, primeiro mecanismo implicado na formação da urina, é, funcional e qualitativamente, um processo de ultrafiltração que está sujeito às mesmas leis físicas que regem qualquer processo de transporte de um soluto permeável através de uma parede capilar (Renkin e Gilmore 1973). A pressão de filtração eficaz resulta da acção da pressão hidrostática dos capilares glomerulares, que no homem ronda os 90 mmHg, a que se opõe uma pressão coloido-osmótica plasmática de 30 mmHg e uma pressão na cápsula de Bowman de 15 mmHg. Teoricamente, a variação de qualquer destes parâmetros, assim como do número de glomérulos funcionantes, pode alterar o filtrado glomerular.

A hemodinâmica glomerular é particularmente constante, sendo mínimas as variações da pressão hidrostática capilar em circunstâncias normais (Pitts 1966). As modi-

ficações da tonicidade das arteríolas aferente e eferente defendem o glomérulo das variações da pressão arterial renal. São particularmente eficazes no caso de subidas acentuadas da pressão arterial que praticamente não afectam o volume do filtrado (Ochwadt 1961). Por outro lado, diminuições tensionais marcadas podem reduzi-lo e valores abaixo do limite crítico de 40 a 50 mmHg fazem cessar todo o processo de filtração (Selkurt et al 1949).

Se bem que existam fármacos com acções comprovadas ao nível do glomérulo, o seu efeito diurético é inconstante e a sua aplicação terapêutica muito limitada (Mudge 1975). No entanto, alguns diuréticos, principalmente quando utilizados em doses elevadas, podem exercer um efeito directo nas arteríolas do glomérulo e, em certas circunstâncias, alterar o volume do filtrado (Hook et al 1966; Reubi 1966; Ludens e Williamson 1970). Outros ainda podem afectar directamente a hemodinâmica renal, quer por provocarem uma redistribuição do fluxo sanguíneo local (Stein et al 1972; Olsen e Ahnfelt-Ronne 1976a, 1976b) quer por induzirem uma depleção severa do líquido intravascular (Dirks et al 1966).

Estes efeitos dos diuréticos sobre a hemodinâmica e, sobretudo, sobre o volume do filtrado glomerular, não são unanimemente aceites por todos os autores, existindo trabalhos com resultados discordantes e até mesmo contraditórios (Coelho et al 1969; Morelli et al 1971; Guédon 1972). A descoberta recente do papel desempenhado pelas prostaglandinas endógenas, como mediadores locais destas acções, permitiu explicar alguns pontos obscuros e originou uma melhor compreensão dos mecanismos de regulação local da hemodinâmica renal (Larsson e Anggard 1974; Kirschenbaun et al 1974; Olsen e Ahnfelt-Ronne 1976a).

Estes achados experimentais têm importância terapêutica prática, principalmente quando se considera a utilização dos diuréticos em determinadas situações clínicas em que se pretende obter uma manutenção da diurese, com filtrados glomerulares eficazes, como acontece na insuficiência renal aguda e crónica.

2.2. *Tubo Contornado Proximal*

Neste segmento do nefrónio (1: fig. 1), o sódio é reabsorvido por um mecanismo de transporte activo, identificado por alguns autores com uma Na-K-adenosino-trifosfatase, que funciona como uma molécula transportadora (Giebisch 1961). Os iões Cl^- , com cargas negativas, seguem passivamente o sódio, carregado positivamente; a água, devido à elevada permeabilidade do tubo proximal, é também reabsorvida por transporte passivo, acompanhando o gradiente osmótico criado pela reabsorção de iões Na^+ e Cl^- (Giebisch e Windhager 1963). Como resultado destes mecanismos, o fluido que entra no ramo descendente da ansa de Henle é iso-osmótico com o plasma (fig. 1).

Aproximadamente, 50 a 60 % do filtrado glomerular é reabsorvido no tubo contornado proximal. Esta fracção reabsorvida é notavelmente constante, tendo dado origem à noção de balanço glomerulo-tubular, comprovado experimentalmente pela primeira vez por Walker e colaboradores (1941). Entende-se actualmente por balanço glomerulo-tubular, a quase perfeita proporcionalidade que existe entre o volume do filtrado glomerular e o volume do fluido reabsorvido no tubo proximal (Gertz e Boylan 1973). Em termos práticos, isto significa que um aumento do filtrado glomerular provocado por um fármaco é compensado por um aumento proporcional da reabsorção proximal. Por outro lado, um diurético que iniba a reabsorção de sódio a este nível, aumenta o volume do fluido tubular, que tem como consequência uma reabsorção compensadora aumentada. O resultado final é a anulação do efeito diurético pretendido. Além do balanço glomerulo-tubular, o rim dispõe de outros mecanismos de compensação. Assim,

o sódio rejeitado nos segmentos proximais do nefrónio, vai ser em parte reabsorvido nos segmentos a jusante (Dirks et al 1965). Estes mecanismos compensadores renais diminuem o efeito dos diuréticos e condicionam, em parte, as alterações que provocam na composição do líquido extracelular e no equilíbrio ácido-básico.

Devido a estes fenómenos, o diurético ideal seria aquele que inibisse a reabsorção de sódio em todos os segmentos do nefrónio. Como tal fármaco não existe, a associação de diuréticos com mecanismos de acção diferentes, representa uma tentativa racional de aproximação a este ideal terapêutico.

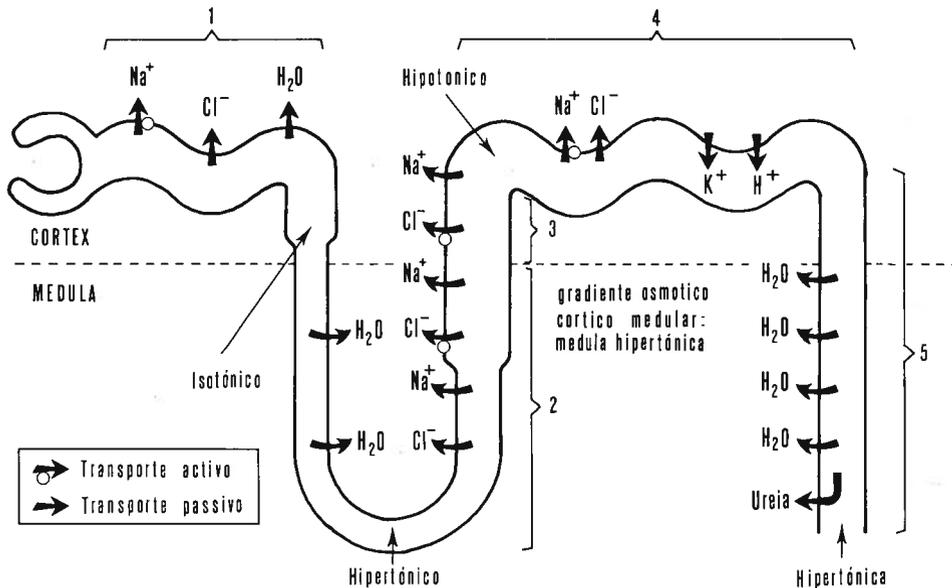


Fig. 1 — Esquema dos principais processos fisiológicos do rim, simplificados para uma melhor compreensão da farmacologia renal dos diuréticos. (1) Tubo contornado proximal, (2) segmento de concentração medular do ramo ascendente da ansa de Henle, (3) segmento de diluição cortical do ramo ascendente da ansa de Henle, (4) tubo contornado distal e (5) tubo colector

2.3. Ansa de Henle

A ansa de Henle, com a sua característica disposição em «gancho de cabelo», a diferente permeabilidade à água e electrólitos dos seus dois ramos, e a capacidade de transporte activo de sódio do seu ramo ascendente, reúne as três condições básicas propostas por Kuhn (1942), para poder desempenhar as funções de um sistema de correntes contrárias de multiplicação. Segundo esta teoria, a reabsorção activa de Cl^- acompanhada de Na^+ ao longo do ramo ascendente, que é impermeável à água (segmento 2: fig. 1), faz com que o soluto que percorre o tubo vá ficando progressivamente menos concentrado (por perda de $\text{Cl}^- \text{Na}^+$), ao mesmo tempo que o interstício se vai tornando hiperconcentrado (por acumulação de $\text{Cl}^- \text{Na}^+$). Simultaneamente, o fluido iso-osmótico com o plasma que entra no ramo descendente, vai ficando sucessivamente mais concen-

trado por perda de água, que atravessa as paredes altamente permeáveis deste ramo, na tentativa de estabelecer um equilíbrio osmótico com o interstício hiperconcentrado (por acumulação de $\text{Cl}^- \text{Na}^+$ extraído do ramo ascendente). O líquido tubular, chega assim hiperosmótico ao topo papilar da ansa e, quando começa a percorrer o ramo ascendente, proporciona uma grande quantidade de $\text{Cl}^- \text{Na}^+$ ao mecanismo de transporte activo que, promovendo a sua reabsorção, vai aumentar ainda mais a hiperconcentração do interstício. Como resultado final deste mecanismo de correntes contrárias, o fluido tubular entra no ramo descendente iso-osmótico ou isotónico com o plasma, chega ao topo da ansa hiper-osmótico ou hipertónico, e abandona o ramo ascendente hipotónico, originando simultaneamente uma hiperconcentração do interstício medular (hiperosmolalidade por acumulação de $\text{Cl}^- \text{Na}^+$), que se acentua do cortex para a papila (fig. 1). Esta hipertonicidade medular é conseguida com grande economia de energia. Na realidade, ela resulta da repetição de pequenos efeitos simples (reabsorção activa de Cl^- e difusão passiva de H_2O), que multiplicando-se ao longo de todo o comprimento da ansa originam diferenças marcadas de osmolalidade nos dois topos do sistema (junção cortico-medular e papila). O gradiente osmolar entre duas zonas contíguas do ramo ascendente e do interstício é muito pequeno, aproximadamente 200 mOsm por Kg de água, enquanto que entre os dois extremos do sistema atinge cerca de 900 mOsm por Kg de água (Jamison e Maffly 1976). O mecanismo de transporte activo das células do ramo ascendente gasta assim uma quantidade pequena de energia para vencer um gradiente relativamente modesto.

No seu percurso ao longo do ramo ascendente, o soluto tubular percorre ainda um segmento deste ramo situado no cortex, onde mais $\text{Cl}^- \text{Na}^+$ é reabsorvido, tornando o fluido hipotónico (3: fig. 1). O sal reabsorvido a este nível, é removido pela circulação cortical não contribuindo para o sistema de correntes contrárias de multiplicação. Por este motivo chama-se a esta zona do ramo ascendente o segmento de diluição cortical. Quando finalmente o soluto entra no tubo colector, que em presença da hormona anti-diurética é permeável à água e que atravessa zonas sucessivamente mais concentradas da medula, vai perder água até se estabelecer o equilíbrio osmótico com o interstício hipertónico. Deste modo, a urina que abandona o tubo colector é hipertónica. O mecanismo renal de concentração urinária depende assim de uma difusão passiva de água do tubo colector para o interstício, que resulta por sua vez da passagem do fluido tubular através da medula tornada hipertónica pelo sistema de correntes contrárias de multiplicação da ansa de Henle. O segmento do ramo ascendente que contribui para o funcionamento deste sistema é designado por segmento de concentração medular (2: fig. 1).

Nos últimos anos foram introduzidas por Stephenson (1972) e por Kokko e Rector (1972) algumas modificações no modelo originalmente proposto por Kuhn (1942) para explicar o mecanismo de concentração urinária. Segundo aqueles autores, a ureia presente no fluido tubular é reabsorvida na parte terminal do tubo colector e vai contribuir, juntamente com o sódio, para aumentar a hiperconcentração do interstício medular. Este novo conceito, que foi designado por mecanismo passivo de concentração urinária, não altera os postulados básicos da teoria primitiva de Kuhn, mas permite explicar alguns factos até então nebulosos, como a observação de Gamble e colaboradores (1934), que a administração de ureia a animais em deficit proteico, aumenta substancialmente a sua capacidade de concentração urinária.

2.4. *Tubo Contornado Distal*

O tubo contornado distal possui capacidade de transporte activo de sódio que é acompanhado passivamente por cloro (segmento 4: fig. 1). É hábito considerar a

reabsorção de sódio a este nível como um mecanismo celular de troca por iões potássio ou hidrogénio. Se bem que a nível molecular as coisas não se passem de uma maneira tão simples, sob um ponto de vista prático é possível considerar o transporte de Na^+ no sentido do interstício como quantitativamente equivalente ao transporte de K^+ ou H^+ no sentido oposto (Giebisch 1967).

A quantidade de sódio reabsorvida neste segmento do nefrónio depende principalmente da oferta de sódio e da aldosterona circulante. A chegada de uma grande quantidade de sódio ao tubo distal, como acontece por acção de diuréticos que inibem a reabsorção a montante, activa os mecanismos de reabsorção e de troca, donde resulta uma excreção aumentada de iões K^+ e H^+ , com as consequentes hipokaliémia e alcalose metabólicas (Goldberg et al 1964). Níveis elevados de aldosterona, que normalmente estimula a reabsorção de sódio ao nível do tubo distal (Vander et al 1960), provocam também uma reabsorção aumentada de Na^+ por troca com K^+ e H^+ , que dá origem à hipokaliémia e à alcalose, características das situações de hiperaldosteronismo. Por outro lado, diuréticos que inibam a reabsorção de sódio neste segmento ou antagonizem os efeitos da aldosterona, vão diminuir as trocas por K^+ e H^+ , que se acumulam no meio interno e ocasionam hiperkaliémia e acidose metabólicas. Devido a estes factos, os diuréticos podem alterar o equilíbrio ácido-básico e o balanço do potássio do organismo por uma actuação directa (diuréticos do tubo distal) ou indirecta (diuréticos que actuam a montante) sobre os mecanismos de trocas iónicas do tubo contornado distal.

2.5. *Tubo colector*

É no tubo colector que têm lugar os processos finais de concentração ou diluição urinárias.

Como vimos atrás, a concentração urinária depende da difusão passiva de água através das paredes do tubo colector, cuja permeabilidade é regulada pela hormona anti-diurética (HAD). Admite-se hoje que esta hormona actua em primeiro lugar num receptor específico da membrana das células tubulares, resultando da interacção hormona-receptor a activação da adenilciclase, que cataliza a transformação do ATP em 3', 5'-AMP cíclico. Por sua vez, o aumento da concentração intracelular deste nucleótido cíclico dá origem ao aumento de permeabilidade das células do tubo, através de uma cadeia de fenómenos ainda obscuros (Handler e Orloff 1973).

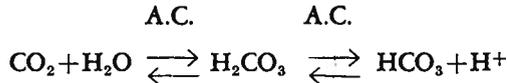
Assim, o organismo pode controlar a concentração ou diluição urinárias de uma forma elegantemente simples, fazendo apenas variar os níveis circulantes de HAD: uma urina hiperconcentrada resulta da passagem do filtrado através do tubo colector permeável à água em presença de concentrações plasmáticas elevadas de HAD, enquanto que uma urina diluída é formada pela passagem do fluído hipotónico ao longo do tubo colector impermeável à água na ausência de HAD circulante.

No entanto, não devemos esquecer que a difusão passiva de água através das paredes do tubo colector, depende primariamente da existência de um gradiente osmótico criado pelo interstício medular, tornado hipertónico pelo sistema de correntes contrárias da ansa de Henle. Como veremos depois, alguns diuréticos podem interferir no componente activo deste sistema, o segmento de concentração medular, ou inibir a reabsorção no segmento de diluição cortical, modificando desta maneira os mecanismos de concentração e diluição do rim.

2.6. *Regulação renal do equilíbrio ácido-básico*

O rim contribui para a regulação do equilíbrio ácido-básico essencialmente por dois mecanismos: controle da reabsorção tubular do bicarbonato filtrado e secreção de iões H^+ com regeneração de mais bicarbonato.

Os iões H^+ excretados para a urina provêm da dissociação do ácido carbónico, que se forma nas células tubulares por hidratação do anidrido carbónico em presença da anidrase carbónica:



O processo de secreção de H^+ faz-se por troca com iões Na^+ do filtrado, que são reabsorvidos para o líquido peritubular onde, juntamente com os iões HCO_3^- derivados também da dissociação do ácido carbónico, regeneram uma molécula de bicarbonato (NaHCO_3).

Na fig. 2 estão esquematizados os principais mecanismos implicados na secreção de H^+ e na reabsorção e regeneração de bicarbonatos.

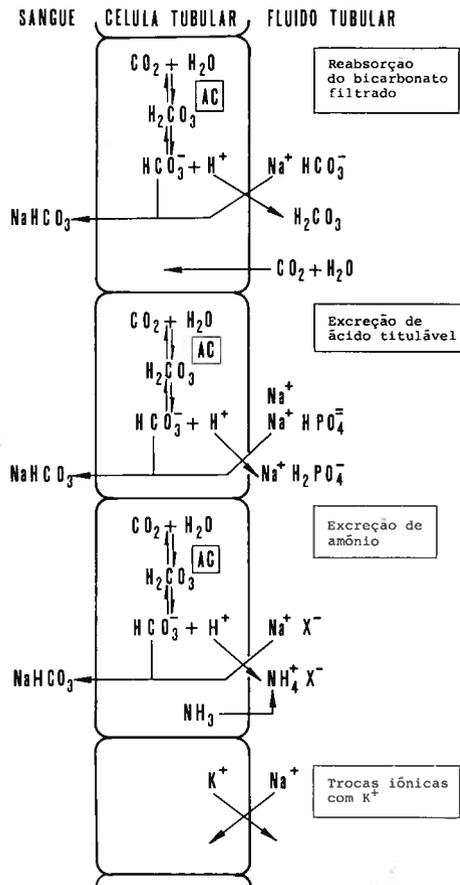


Fig. 2 — Esquema dos mecanismos renais do equilíbrio ácido-básico

2.6.1. Reabsorção do bicarbonato filtrado: os iões H^+ excretados para o lume tubular combinam-se com HCO_3^- para formar ácido carbónico, que se dissocia em água e anidrido carbónico. O Na^+ que foi reabsorvido por troca, reage com o HCO_3^- que se formou por acção da anidrase carbónica nas células tubulares e regenera uma molécula de bicarbonato. O rim pode desta forma reabsorver todo o bicarbonato filtrado, ao mesmo tempo que excreta valências ácidas (ião H^+).

2.6.2. Acidificação dos sistemas tampão urinários (formação da acidez titulável): quando todo o bicarbonato filtrado foi removido, os iões H^+ combinam-se com os sistemas tampão da urina, principalmente o tampão de fosfatos, com transformação de HPO_4^{2-} em $H_2PO_4^-$ que vai originar um aumento da acidez titulável da urina. Por outro lado, o Na^+ que foi reabsorvido por troca, vai contribuir para regenerar mais uma molécula de bicarbonato ao combinar-se com o HCO_3^- formado nas células do tubo.

2.6.3. Excreção de NH_4^+ : O excesso de iões H^+ excretados pode ainda combinar-se com o amoníaco sintetizado nas células tubulares e originar o ião NH_4^+ , que é um ácido fraco posteriormente eliminado na urina. Também aqui o Na^+ reabsorvido vai originar a regeneração de uma molécula de bicarbonato que é reabsorvida para o sangue.

2.6.4. Troca com iões K^+ : como já vimos os iões K^+ e H^+ competem para o mecanismo de troca com o Na^+ nos tubos distais, estando este processo sob o controle da aldosterona. Como resultado, mais sódio pode ser reabsorvido por troca com a excreção de K^+ .

Os mecanismos renais reguladores do equilíbrio ácido-básico podem ser modificados pelos diuréticos, principalmente pelos inibidores da anidrase carbónica. A inibição deste enzima faz com que o H^+ disponível para troca com o sódio esteja muito diminuído, e pode originar alterações marcadas no equilíbrio ácido base do organismo e no pH da urina.

3. FARMACOLOGIA RENAL DOS DIURÉTICOS

Os diuréticos modificam os fenómenos normais de reabsorção e secreção tubular de água e sal em vários segmentos do nefrónio, através de diferentes mecanismos de acção.

Quadro 1

Classificação Farmacológica dos Diuréticos

1. DIURÉTICOS OSMÓTICOS
 - Manitol
 - Ureia
2. INIBIDORES DA ANIDRASE CARBÓNICA
 - Acetazolamida
 - Diclorofenamida
3. DIURÉTICOS DO SEGMENTO DE DILUIÇÃO CORTICAL
 - 3.1. Benzotiadiazinas ou tiazidas
 - 3.2. Congéneres das tiazidas
4. DIURÉTICOS DA ANSA DE HENLE
 - Furosemido
 - Ácido etacrínico
 - Bumetanido
5. DIURÉTICOS DO TUBO DISTAL
 - 5.1. Antagonistas da aldosterona
 - 5.2. Triamterene e Amiloride

Podem inibir directa ou indirectamente os processos iónicos de transporte activo, alterar o equilíbrio das forças físicas tubulares e peritubulares, modificar a hemodinâmica renal, inibir enzimas das células tubulares ou antagonizar os efeitos de hormonas endógenas (Jacobson e Kokko 1976).

O local de actuação e o mecanismo de acção específico condicionam não só a potência do efeito diurético, como também as alterações na composição do líquido extracelular e os efeitos secundários que provocam. A conjugação destes dois parâmetros, local e mecanismo de acção, permite uma classificação farmacológica em 5 grupos, susceptível de aplicação na prática clínica (Quadro 1).

3.1. *Diuréticos osmóticos*

As substâncias habitualmente utilizadas como diuréticos osmóticos possuem três propriedades fundamentais: (1) são livremente filtradas no glomérulo, (2) são pouco ou nada reabsorvidas ao longo do nefrónio, e (3) são farmacologicamente inertes, i.e., actuam apenas pela sua presença física nos tubos renais, como agentes osmoticamente activos (Mudge 1975).

O manitol é o fármaco padrão deste grupo e também o mais utilizado na prática; obedece aos três requisitos enunciados acima, podendo-se considerar que após uma filtração glomerular completa os tubos se comportam como impermeáveis e praticamente nenhum manitol é reabsorvido.

Como vimos atrás, em condições fisiológicas normais, o filtrado que entra no tubo contornado proximal é iso-osmótico com o plasma e a reabsorção de Na^+ e Cl^- a este nível é acompanhada de quantidades equivalentes de água, de tal maneira que o fluido que entra no ramo descendente da ansa de Henle continua isotónico (Fig. 1). Em presença de uma sobrecarga osmótica de manitol no filtrado, o fluido do tubo proximal tende a manter-se iso-osmótico e, como consequência, a concentração de sódio encontra-se diminuída, i.e. o manitol substitui o sódio como substância osmoticamente activa. Daqui resulta uma diferença de concentrações entre o sódio tubular e o sódio peritubular muito maior que o normal, sendo o mecanismo de transporte activo incapaz de vencer eficazmente este gradiente de concentrações (Wesson e Anslow 1948). Por outro lado, a água que normalmente acompanha passivamente o sódio, vai permanecer no tubo proximal para manter o fluido isotónico em presença da sobrecarga osmótica do manitol, difundindo apenas uma pequena quantidade que segue a reduzida percentagem de sódio que é reabsorvida (Fig. 3). Como resultado final, a ansa de Henle recebe uma sobrecarga osmótica de manitol e sódio não reabsorvidos, que são acompanhados por uma quantidade de água muito maior que o normal, que o tubo é incapaz de reabsorver, e que provoca uma diminuição do gradiente cortico-medular por «lavagem» do interstício. Esta diminuição da hipertonicidade medular faz com que a difusão passiva de água do tubo colector para o interstício seja muito menor, dando origem a uma diurese muito abundante.

Estudos recentes de micropunção revelaram que o manitol provoca ainda um aumento do filtrado glomerular, provavelmente resultante de alterações da pressão oncótica nas arteríolas aferentes (Jacobson e Kokko 1976).

A ureia e a glucose também são consideradas como diuréticos osmóticos, se bem que a sua aplicação clínica seja mais limitada. Ambas são reabsorvidas ao longo do nefrónio e são necessárias concentrações plasmáticas muito elevadas para que provoquem uma diurese osmótica apreciável. No entanto, o interesse dos investigadores pela ureia, sobretudo pela sua função no mecanismo passivo de concentração urinária, tem aumentado nos últimos anos, sendo ainda imprevisíveis as implicações clínicas destes estudos.

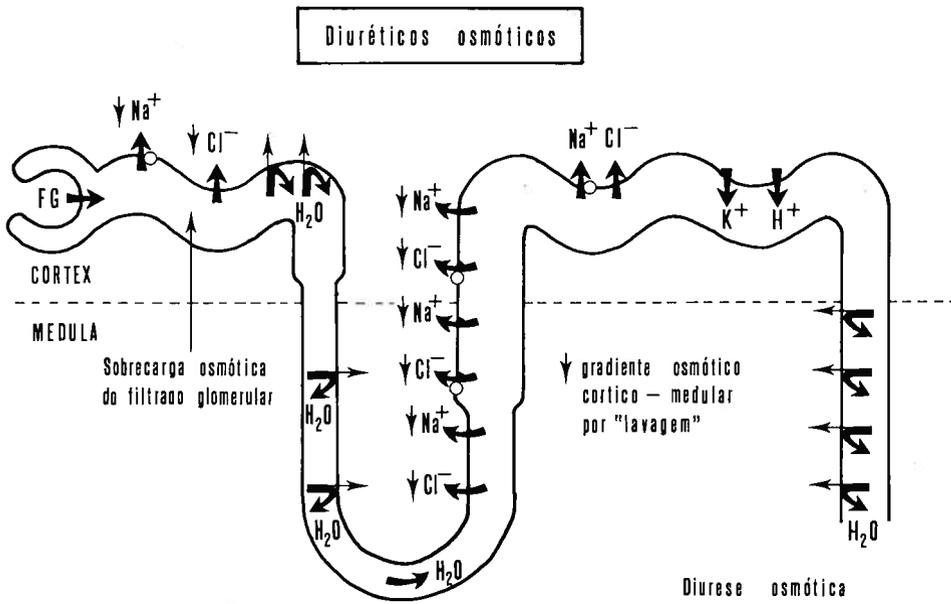


Fig. 3 — Mecanismo de acção e locais de actuação dos diuréticos osmóticos

Em conclusão, o manitol e outros diuréticos osmóticos actuam apenas pela sua presença física nos tubos como agentes osmoticamente activos, provocando: (1) aumento do filtrado glomerular, (2) diminuição da quantidade de sódio no fluido tubular e redução da fracção reabsorvida no tubo proximal e no ramo ascendente da ansa de Henle, (3) diminuição da quantidade de água reabsorvida no tubo proximal, no ramo descendente da ansa de Henle e no tubo colector, (4) lavagem do interstício medular com diminuição do gradiente osmótico cortico-medular, (5) diurese osmótica acentuada com natriurese modesta.

3.2. Inibidores da anidrase carbónica

A acetazolamida e a diclorofenamida são os fármacos mais representativos deste grupo. O mecanismo do seu efeito diurético é resultante de uma inibição não competitiva da anidrase carbónica que cataliza a formação de ácido carbónico nas células tubulares a partir de anidrido carbónico e água (Maren 1962). Contrariamente ao que se pensava, este enzima localiza-se principalmente nas células do tubo proximal, não existindo provas directas da sua presença nas células do tubo contornado distal (Goldberg 1973). Recentemente, Rodríguez et al (1974) demonstraram que a inibição da anidrase carbónica pela acetazolamida é mediada por uma estimulação da produção de AMP cíclico pelo rim.

Como vimos atrás (Fig. 2), a existência de iões H^+ para troca com o sódio do fluido tubular, resulta da dissociação do ácido carbónico que se formou nas células do nefrónio por hidratação do anidrido carbónico. Estes iões H^+ excretados vão contribuir para a reabsorção do bicarbonato filtrado e para a excreção de ácido titulável e de amónia. Em presença de um inibidor da anidrase carbónica não se dá a síntese do ácido

carbónico, não havendo portanto, iões H^+ para troca com sódio que continua nos tubos e é eliminado juntamente com o anião bicarbonato. Pelo mesmo motivo não se forma o ácido titulável e a amónia também não é excretada (Fig. 4).

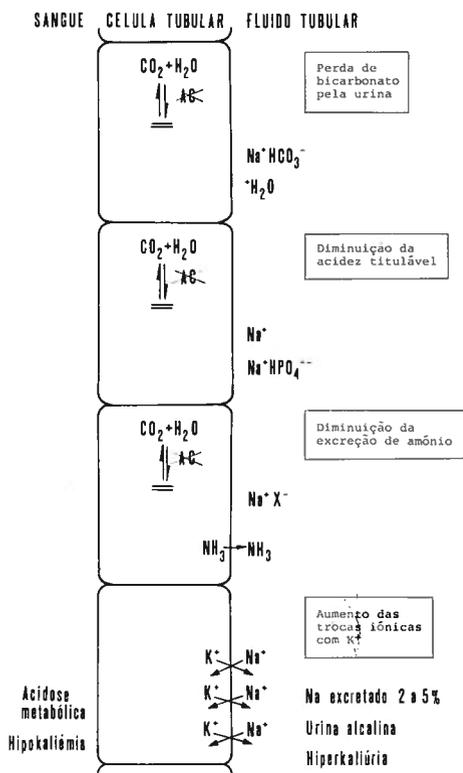


Fig. 4 — Efeito dos diuréticos inibidores da anidrase carbónica nos mecanismos renais do equilíbrio ácido-básico

Daqui resulta uma diurese com urina alcalina, por perda de valências básicas, e uma acumulação de valências ácidas no organismo que pode provocar acidose metabólica. Por outro lado, a chegada ao tubo distal de uma sobrecarga de sódio não reabsorvido acompanhado de bicarbonato, vai dar origem a uma reabsorção compensadora a este nível por troca com iões potássio (não existem iões H^+ para trocar), donde resulta uma hipokaliúria que pode ser severa.

Para que o efeito diurético deste fármaco seja significativo mais de 99% da anidrase carbónica renal, tem que ser inibida (Maren 1962; Mudge 1975). Além disto, uma parte da secreção ácida pelo rim pode ser mantida por hidratação do anidrido carbónico, independente da anidrase carbónica (Rector et al 1960). Estes dois factos, aliados a uma perda de eficácia dos inibidores da anidrase carbónica em situações de acidose metabólica, fazem com que a diurese observada seja pouco marcada e de curta duração, com uma fracção de sódio excretada da ordem dos 2 a 4% (Mudge 1966).

Em conclusão, os inibidores da anidrase carbónica actuam sobre a anidrase carbónica do tubo proximal provocando: (1) diurese e natriurese fracas, (2) com urina

alcalina, (3) de duração limitada devido à tolerância que se desenvolve a longo prazo e (4) com tendência à acidose metabólica e hipokaliémia.

3.3. *Diuréticos do segmento de diluição cortical*

Neste grupo está incluído um conjunto muito numeroso de fármacos, habitualmente designados por tiazidas ou benzotiadiazinas, por terem em comum a estrutura 1,2,4-benzotiadiazina-1,1 dióxido, e alguns congêneres farmacológicos, quimicamente diferentes, como a clorotalidona, a clopamida e a metolazona.

A primeira substância deste grupo a ser sintetizada, a clorotiazida, resultou de pesquisas destinadas a descobrir novos diuréticos inibidores da anidrase carbónica (Novello e Sprague 1957). No entanto, estudos subsequentes mostraram que a diurese provocada pela clorotiazida tinha características diferentes da diurese induzida pela acetazolamida, evidenciando claramente que aquele composto inibia directamente a reabsorção de cloro e sódio, independentemente do seu efeito sobre a anidrase carbónica (Beyer 1958).

Todos os diuréticos deste grupo possuem um mecanismo de acção semelhante, diferindo apenas na potência do efeito diurético, nas doses necessárias para obter uma resposta máxima e na duração da acção (Mudge 1975), podendo os seus efeitos sobre os processos fisiológicos renais ser estudados em conjunto.

As tiazidas inibem a reabsorção de cloro e sódio no segmento de diluição cortical do ramo ascendente da ansa de Henle, prejudicando assim a capacidade de diluição do rim. (Early et al 1961; Cafruny e Ross 1962). Por outro lado, atendendo a que não interferem na reabsorção iónica no segmento de concentração medular, deixam intactos o sistema de correntes contrárias e o mecanismo de concentração urinária (Fig. 5). Por este motivo, as benzotiadiazinas podem aumentar a osmolalidade urinária por incremento do sódio excretado, sem necessariamente aumentarem muito as perdas de água, visto não modificarem o gradiente osmótico cortico-medular, responsável em última análise pela difusão passiva de água através das paredes do tubo coletor, que leva à concentração final da urina. Este mecanismo de acção, assim como o local de actuação, podem originar uma expoliação de sódio sem quantidades equivalentes de água e justificam a hiponatrémia que por vezes surge como efeito secundário das tiazidas. Admite-se ainda que as tiazidas exercem um efeito inibidor da reabsorção de sódio ao nível do tubo contornado proximal, que é acompanhado de fosfaturia e excreção aumentada de bicarbonatos, levando alguns autores a pensar que esta acção está ligada à capacidade variável que estes compostos possuem de inibir a anidrase carbónica (Jacobson e Kokko 1976).

Como resultado destes efeitos localizados a montante do tubo contornado distal, vai chegar a este segmento do nefrónio uma sobrecarga de sódio que dá origem a uma reabsorção compensadora aumentada através dos mecanismos de troca descritos atrás. A permuta de sódio vai fazer-se preferencialmente com o ião K^+ (a secreção de H^+ está diminuída por inibição variável da anidrase carbónica) induzindo uma kaliurese significativa que pode originar uma hipokaliémia marcada.

Alguns autores descreveram uma diminuição do filtrado glomerular secundária à utilização das tiazidas (Crossley et al 1960; Hook et al 1966). Esta acção parece depender de um efeito directo nas arteríolas glomerulares e não de uma redistribuição do fluxo sanguíneo local, que se mantém inalterável após administração de clorotiazida (Stein et al 1972). Se bem que este achado experimental não tenha influência signifi-

cativa no mecanismo de acção das tiazidas, pode ter importância clínica quando se utilizam estes diuréticos em doentes com insuficiência renal.

As tiazidas inibem também a excreção de ácido úrico, aumentando a sua concentração plasmática, e diminuem a tolerância à glucose em alguns doentes podendo agravar ou precipitar uma diabetes latente (Dollery 1973; Mudge 1975).

Em resumo, as benzotiadiazinas e similares farmacológicos provocam: (1) diminuição do filtrado glomerular, (2) inibição directa da reabsorção de cloro e sódio no segmento de diluição cortical da ansa de Henle, (3) efeito indirecto no tubo proximal, secundário à inibição da anidrase carbónica, (4) natriurese moderada — 5 a 11 % — com diurese não muito acentuada, (5) hiponatremia, hipokaliémia, hiperuricémia e hiperglicémia.

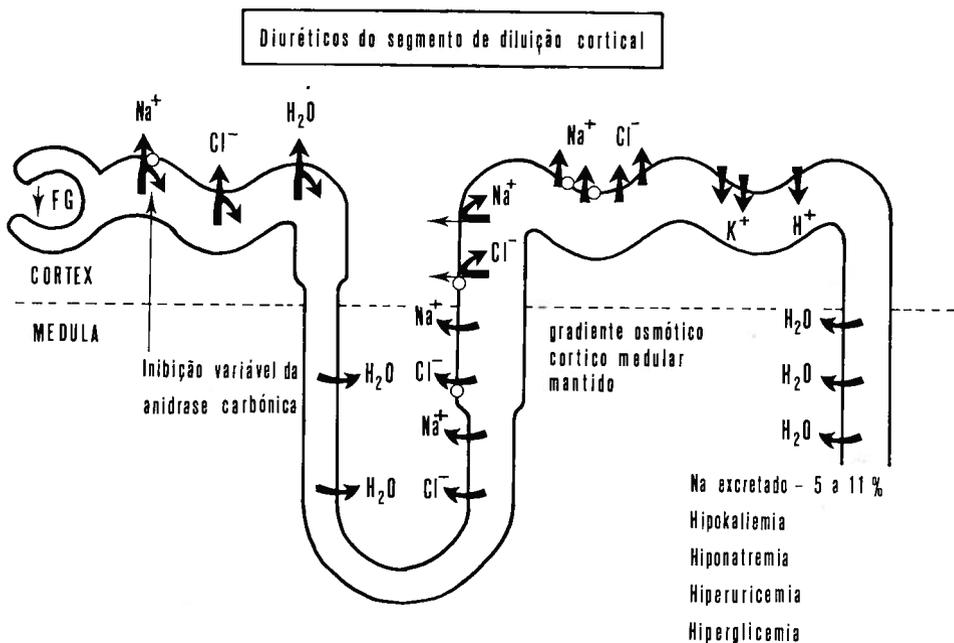


Fig. 5 — Mecanismo de acção e locais de actuação dos diuréticos do segmento de diluição cortical

3.4. Diuréticos da ansa de Henle

Os fármacos incluídos neste grupo são os diuréticos mais potentes disponíveis actualmente e possuem em comum: (1) capacidade de inibir a reabsorção de Cl^- e Na^+ em todo o ramo ascendente da ansa de Henle, (2) início de acção muito rápido e (3) indução de uma diurese que aumenta rapidamente *em pico*, justificando a denominação de *high-ceiling* diuretics da literatura anglo-saxónica (Goldberg 1973; Mudge 1975; Jacobson e Kokko 1976).

Os primeiros a serem introduzidos na terapêutica foram o furosemido e o ácido etacrínico (Kleinfelder 1963; Goldberg et al 1964), seguidos depois por outros compostos como o bumetanido e o indapamido (Mudge 1975).

O seu principal mecanismo de acção consiste na inibição da reabsorção de cloro e sódio nos dois segmentos do ramo ascendente da ansa de Henle, abolindo simultaneamente os mecanismos de concentração e diluição urinária (Goldberg 1973). Várias hipóteses pretendem explicar este efeito a nível molecular, nomeadamente inibição da Na-K-adenosinotriposfatase, interferência no metabolismo do AMP cíclico ou inibição da glicólise, mas nenhuma foi definitivamente confirmada (Jacobson e Kokko 1976).

Atendendo a que no ramo ascendente da ansa pode ser reabsorvido 20 a 50 % do sódio filtrado, o efeito inibidor a este nível provoca uma natriurese extremamente acentuada que pode atingir os 20 a 30 % (Cortney et al 1965; Dirks e Seely 1970; Goldberg 1973). Por outro lado, o bloqueio da reabsorção iónica no segmento de concentração medular vai abolir o sistema de correntes contrárias que contribuem para a hipertonicidade medular e, deste modo, reduzir drasticamente o gradiente osmótico cortico-medular (Fig. 6). Como consequência, a difusão passiva de água do tubo colector para o interstício não tem lugar, dando origem a uma diurese de tal maneira abundante que pode provocar uma depleção severa do líquido extracelular com hipotensão, colapso e mesmo diminuição do filtrado glomerular, como já foi descrito por Dirks e colaboradores com o ácido etacrínico (1966).

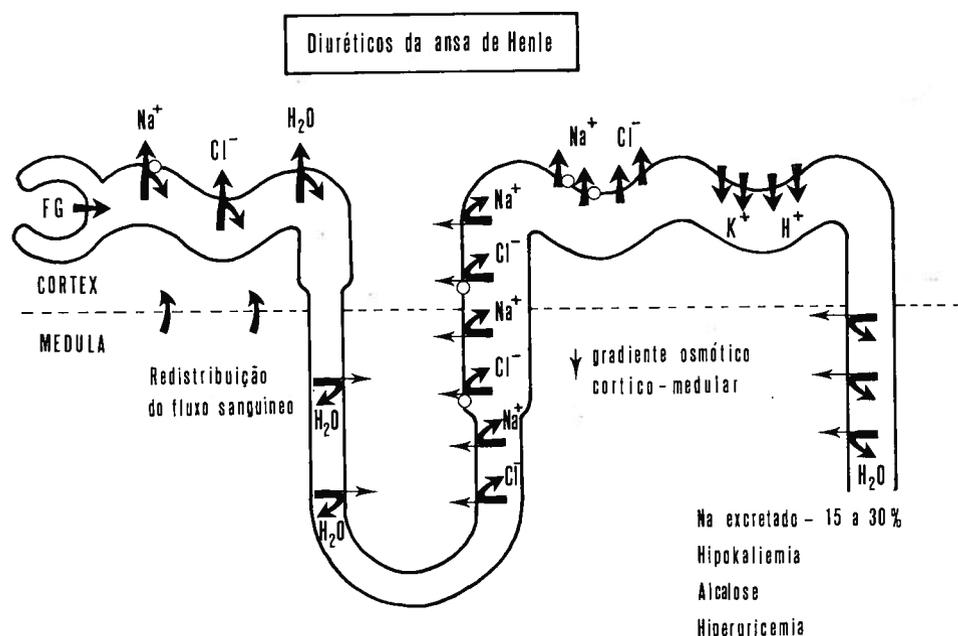


Fig. 6 — Mecanismo de acção e locais de actuação dos diuréticos da ansa de Henle

A natriurese elevadíssima provocada por estes fármacos tem levado alguns autores a propor outros locais de actuação no nefrónio além do ramo ascendente da ansa de Henle. Se bem que existam estudos que demonstram um efeito no tubo contornado proximal, os resultados não são concordantes, aceitando alguns investigadores que esta acção só terá relevância quando são utilizadas doses mais altas que as habituais (Jacobson e Kokko 1976).

Tal como acontece com as tiazidas, a chegada de grandes quantidades de sódio, não reabsorvido a montante, ao tubo contornado distal, dá origem a uma reabsorção compensadora com aumento das trocas por potássio e hidrogeniões que pode provocar, em administração crónica, hipokaliémia e alcalose metabólica. No entanto, atendendo à modesta capacidade de inibição da anidrase carbónica demonstrada pelo furosemido, este composto pode originar uma urina alcalina com perda de bicarbonatos, sobretudo quando são usadas posologias elevadas, não se verificando então a alcalose metabólica.

Um ponto que tem levantado larga controvérsia diz respeito ao efeito dos diuréticos da ansa de Henle no filtrado glomerular. Os resultados obtidos em modelos animais ou em voluntários saudáveis são controversos e difíceis de interpretar, atendendo a que foram usadas várias espécies animais, posologias distintas e diferentes protocolos experimentais (Goldberg 1973). Por outro lado, em doentes com insuficiência renal crónica e filtrados glomerulares muito baixos, menores que 5 a 10 ml/min, têm sido descritos aumentos do filtrado da ordem dos 50 a 100 %, quando são utilizadas doses muito elevadas destes diuréticos (Barcelo et al 1969; Todd et al 1969; Guedon 1972). No entanto, estes dados são contestados por alguns autores que não observaram variações significativas deste parâmetro (Coelho et al 1969; Lubowitz 1974).

Existe outro aspecto da farmacologia renal destes diuréticos, em parte relacionado com o anterior, que ultimamente tem despertado o interesse dos investigadores e tem sido bastante discutido. Trata-se das alterações da hemodinâmica renal e da sua possível importância no efeito diurético e natriurético destes compostos. Trabalhos do grupo de Hook (1966) e de Birch e colaboradores (1967) entre outros, demonstraram que existe, além de um aumento do débito sanguíneo renal, uma alteração da hemodinâmica intra-renal, com redistribuição do fluxo sanguíneo da medula para o cortex. Stowe e Hook (1970) observaram também, além do aumento do fluxo sanguíneo para o cortex, um incremento do débito ao nível da zona papilar da medula, que provocaria um aumento da quantidade de água no interstício medular e diminuiria a eficiência do sistema de correntes contrárias de multiplicação. Se bem que seja difícil correlacionar directamente estas alterações da hemodinâmica com os efeitos farmacológicos dos diuréticos da ansa de Henle, é possível que esta «lavagem» do interstício medular provocada pelo aumento do fluxo sanguíneo local possa contribuir para o mecanismo de acção do efeito diurético, um pouco à semelhança do que se passa com os diuréticos osmóticos (Jacobson e Kokko 1976).

Recentemente, a descoberta do papel de mediadores locais das alterações hemodinâmicas desempenhado pelas prostaglandinas renais, permitiu uma melhor compreensão destes fenómenos. Os trabalhos de Lee e colaboradores (1965, 1974, 1976), e de Larsson e Anggard (1973, 1974) permitiram demonstrar a capacidade de síntese de prostaglandinas pelo rim, assim como o papel fundamental que estas substâncias desempenham como hormonas locais na regulação da circulação cortical e medular. Utilizando percursores das prostaglandinas, como o ácido araquidónico (Larsson e Anggard 1974; Weber et al 1975) e inibidores da sua síntese, como a indometacina, foi possível comprovar que as alterações da hemodinâmica renal provocadas pelo furosemido (Williamson et al 1975; Bailie et al 1975, 1976), pelo bumetanido (Olsen e Ahnfelt-Ronne 1976a, 1976b) e pelo ácido etacrínico (Williamson et al 1976) eram mediadas pelas prostaglandinas renais, provavelmente devido a um aumento da biosíntese das prostaglandinas E. Estes trabalhos, executados em modelos animais, permitiram uma explicação racional para a redistribuição do fluxo sanguíneo local salientando a importância do sistema das prostaglandinas renais neste processo. No entanto, os resultados obtidos com estes estudos são já contraditórios quando se encara o possível papel desempenhado por estas substâncias endógenas no mecanismo do efeito diurético. Experiências efec-

tuadas em voluntários humanos também forneceram dados divergentes, tendo Patak et al (1975) observado uma diminuição da natriurese do furosemido após administração de indometacina, enquanto que Weber e colaboradores (1977) não encontraram modificações significativas. Nós próprios, na sequência dos nossos trabalhos sobre a influência das prostaglandinas na eficácia terapêutica e no mecanismo de acção dos fármacos utilizados no tratamento da hipertensão arterial, também abordámos este problema. Em dois estudos, com ratos conscientes como modelo laboratorial, verificámos que a administração prévia de indometacina provocou uma diminuição altamente significativa da excreção de água, sódio e potássio induzida pelo furosemido, enquanto que não se observaram modificações destes parâmetros nos animais que receberam um diurético do tubo distal, o triamterene (Durão et al 1976, Durão e Costa, 1977). Para avaliar a relevância destes resultados em farmacologia clínica, delineámos e executámos um estudo em voluntários humanos saudáveis, utilizando os mesmos diuréticos (Durão et al 1979). Dos resultados obtidos salientamos que, em relação ao furosemido, a excreção de água foi significativamente diminuída pela inibição das prostaglandinas pela indometacina, verificando-se também uma redução, estatisticamente não significativa, de excreção de sódio (Fig. 7). Tal como no trabalho anterior, a indometacina não alterou os efeitos do triamterene sobre os parâmetros em estudo. Estes nossos dados, que mostram uma diferença nítida entre as acções da indometacina sobre os efeitos dos diuréticos que actuam no tubo distal e os que actuam no sistema de correntes contrárias da medula, estão de acordo com a hipótese teórica proposta por Jacobson e Kokko (1976), de que as alterações hemodinâmicas provocadas por estes diuréticos da ansa de Henle dão origem a uma *lavagem* do interstício medular que pode contribuir para o seu efeito diurético.

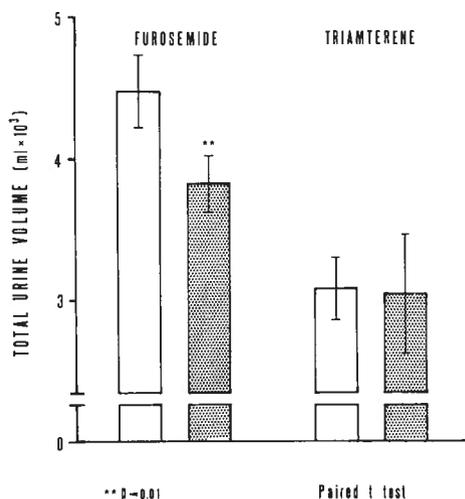


Fig. 7 — Efeito da inibição da síntese das prostaglandinas pela indometacina no volume de urina excretado após administração oral de furosemido e triamterene

□ Sem indometacina
 ▨ Após indometacina

Apesar de não estar definitivamente esclarecido, se as alterações da hemodinâmica renal influem significativamente na actividade diurética, e se a inibição da síntese das prostaglandinas, que são mediadores locais destas alterações, pode diminuir a eficácia

terapêutica dos diuréticos da ansa de Henle, parece-nos que estes fenómenos podem ter importância clínica prática em determinadas situações, que discutiremos no capítulo dedicado à farmacologia clínica destes compostos.

Além das modificações na composição do líquido extra-celular que descrevemos atrás, os diuréticos da ansa de Henle podem provocar outras alterações metabólicas. A mais importante é uma diminuição da excreção de ácido úrico pelo rim, que pode conduzir a uma hiperuricémia (Dollery et al 1964; Hutcheon e Romano 1965).

Também foi observado um aumento da excreção de cálcio, originando uma hipercalemiúria significativa. O mérito da primeira descrição deste fenómeno em doentes com insuficiência renal crónica pertence a Adolfo Coelho, F. Cunha e Martins Prata (1969), tendo sido confirmado por Tambyah e Lim (1969) em indivíduos normais.

Parece existir também um efeito no metabolismo dos hidratos de carbono, mas a intolerância à glucose provocada por estes diuréticos é muito menos frequente que a observada com as tiazidas (Toivonen e Mustala, 1966; Anderson e Persson, 1968).

Em conclusão, os diuréticos da ansa de Henle provocam: (1) aumento provável do filtrado glomerular, (2) inibição marcada da reabsorção de cloro e sódio em todo o ramo ascendente da ansa de Henle, (3) abolição dos mecanismos de concentração e diluição urinária, (4) provável acção no tubo contornado proximal, (5) redistribuição do fluxo sanguíneo renal, (6) efeito natriurético potente — 20 a 30 % do sódio filtrado — com diurese muito abundante, (7) hipokaliémia, alcalose metabólica, hiperuricémia, hipercalemiúria e, raramente, hiperglicémia.

3.5. *Diuréticos do Tubo Distal*

Os diuréticos deste grupo exercem o seu efeito no mesmo segmento do nefrónio, mas o mecanismo íntimo da inibição da reabsorção de sódio é diferente, permitindo a sua divisão em dois sub-grupos: (1) antagonistas da aldosterona e (2) triamterene e amiloride.

O efeito inibidor da reabsorção de sódio e cloro localiza-se principalmente ao nível do tubo contornado distal (segmento 4: fig. 1). Recentemente, foram propostos possíveis efeitos no tubo colector, e para o amiloride, no tubo contornado proximal (Jacobson e Kokko, 1976), mas, com fins didácticos e para uma melhor compreensão da farmacologia renal destes fármacos, podemos considerar que todos eles possuem o seu local de actuação principal no tubo distal, onde funciona o mecanismo de reabsorção de sódio por troca com iões K^+ e H^+ . Desta identidade de local de actuação, resulta que os diuréticos deste grupo provocam um efeito natriurético e alterações na composição electrolítica da urina e do líquido extra-celular similares. Em virtude do bloqueio da reabsorção de Na^+ e Cl^- , não se dá a troca por potássio e hidrogeniões, que se acumulam no organismo originando hiperkaliémia, que pode ser severa, principalmente em doentes com função renal deteriorada, e acidose metabólica (Fig. 8). Atendendo a que a quantidade de sódio normalmente reabsorvido ao nível do tubo distal é baixa, o efeito natriurético obtido é fraco, não ultrapassando a fracção de sódio excretado os 2 a 3 % do sódio filtrado.

Do sub-grupo dos antagonistas da aldosterona, o mais utilizado e também o mais eficaz é a espironolactona, que tem uma estrutura química semelhante àquele mineralocorticoide. Admite-se actualmente que a espironolactona se comporta como um antagonista competitivo da aldosterona, bloqueando os receptores específicos desta hormona no segmento distal do nefrónio (Jacobson e Kokko, 1976). Como consequência, a espironolactona só é eficaz em presença da aldosterona, sendo o seu efeito diurético tanto mais significativo quanto os níveis circulantes de mineralocorticoide forem mais ele-

vados, como acontece em situações de hiperaldosteronismo tais como síndrome nefrótica, cirrose e insuficiência cardíaca congestiva. No entanto, quando administrada isoladamente o seu efeito diurético não é muito duradouro e tem um tempo de latência, tornando-se aparente só após alguns dias de tratamento (Brest e Moyer 1966).

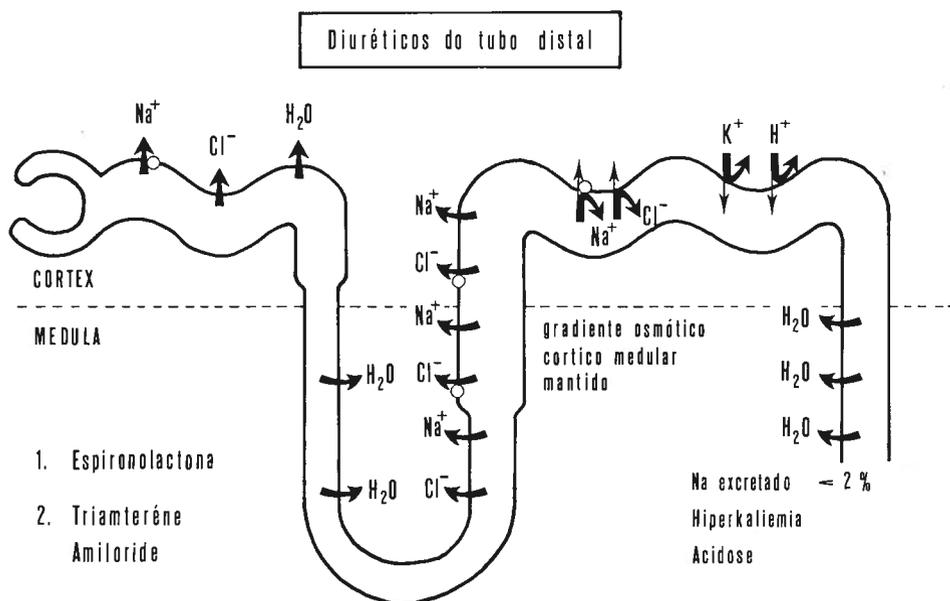


Fig. 8 — Mecanismo de acção e local de actuação dos diuréticos do tubo distal

O 2.º sub-grupo destes fármacos inclui o triamterene e o amiloride. O seu mecanismo de acção é independente da aldosterona circulante, e resulta de uma inibição directa do transporte de sódio, provavelmente por alteração da permeabilidade da membrana celular a este ião (Liddle 1961, Jacobson e Kokko 1976). Como já dissemos, à parte esta diferença de mecanismos, o local de actuação e os efeitos farmacológicos são análogos aos dos antagonistas da aldosterona.

Também estamos persuadidos que ao contrário do que já tem sido afirmado por outros (Patak et al 1975), o efeito dos diuréticos do tubo distal não é influenciado por alterações da hemodinâmica intra-renal, sendo pois independente da inibição da síntese das prostaglandinas (Durão et al 1976, Durão et al 1979).

Em virtude do seu local de actuação no tubo distal, estes compostos potenciam o efeito natriurético dos outros diuréticos que actuam a montante, pois impedem a reabsorção compensadora distal, e, por outro lado, como retêm potássio e hidrogeniões, antagonizam também os seus efeitos secundários característicos, resultantes daquela reabsorção aumentada, como são a hipokaliémia e a alcalose.

Em resumo, os diuréticos do tubo distal, (1) inibem a reabsorção de sódio a este nível por mecanismo directo — triamterene e amiloride — ou indirecto — antagonistas da aldosterona — provocando (2) diurese, e natriurese — 2 % — fracas, (3) hiperkaliémia e possível acidose metabólica, (4) potenciação do efeito dos diuréticos que actuam a montante, com antagonismo de alguns dos seus efeitos secundários.

Quadro 2
Local de actuação no nefrónio dos cinco grupos de Diuréticos *

	Glomérulo	Tubo proximal 1	Segmento medular 2	Segmento cortical 3	Tubo distal 4	Potência diurética e natriurética
1. D. osmóticos	Provável aumento do filtrado	Efeito osmótico	Efeito de lavagem	Efeito de lavagem	Sem efeito	Diurese marcada e natriurese fraca
2. Inibidores da anidrase carbónica	Sem efeito	Efeito fraco	Sem efeito	Sem efeito	Possível efeito fraco	Diurese e natriurese fracas
3. D. do segmento de diluição cortical	Diminuição do filtrado	Efeito provável	Sem efeito	Efeito marcado	Sem efeito	Diurese fraca e natriurese moderada
4. D. da ansa de Henle	Provável ** aumento do filtrado	Efeito ** provável	Efeito marcado	Efeito marcado	Sem efeito	Diurese e natriurese potentes
5. D. do tubo distal	Sem efeito	Sem efeito	Sem efeito	Sem efeito	Efeito marcado	Diurese e natriurese fracas

* Os números correspondem aos segmentos do nefrónio esquematizados na Fig. 1

** Principalmente com doses elevadas

Quadro 3
Efeitos dos diuréticos no volume e composição da urina

	Volume (ml/min)	pH	Fração Na ⁺ excretada (%)	Composição electrolítica da urina (mEq/l)			
				Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻ HCO ⁻	
0. Controle	1	6,0	< 2	50	15	60	1
1. D. osmóticos	10	6,5	2-3	90	15	110	4
2. Inibidores da anidrase carbónica	3	8,3	2-5	75	65	15	125
3. D. do segmento de diluição cortical	3	7,5	5-12	150	25	150	25
4. Diuréticos da ansa de Henle	9	6,0	15-30	145	10	160	1
5. Diuréticos do tubo distal	3	7,6	2-3	120	5	110	13

Resultados comparativos, possíveis de obter durante o pico máximo do efeito diurético no Homem.

Dados compilados de Goldberg (1973), Mudge (1975) e Durão et al (1979).

SUMMARY

RENAL PHARMACOLOGY OF THE DIURETICS

The renal pharmacology of diuretics must be studied against a background of the normal physiological processes of salt and water reabsorption and excretion by the kidney.

The first mechanism in the formation of urine is a process of glomerular ultra-filtration, which is followed by a reabsorption of about 99 % of this filtrate in the tubules. The proximal tubules account for 60 to 70 % of this reabsorption. The ability of the kidney to form concentrated urine depends upon the pumping of Cl-Na^+ out of the ascending limb of the loop of Henle into the medulla, to form an hypertonic interstitium. As the tubular fluid traverses the hypertonic medulla, water is reabsorbed from the collecting ducts in the presence of anti-diuretic hormone. In the distal tubule, K^+ and H^+ ions are exchanged for Na^+ , under the control of aldosterone.

Diuretics inhibit the reabsorption of sodium at various segments of the nephron and the locus and mechanism of action permits a pharmacological classification suitable for clinical use. The osmotic diuretics replace sodium as the major osmotic constituent of the filtrate and wash out the hypertonicity of the medulla. The carbonic anhydrase inhibitors affect the acid-base mechanisms of the kidney and induce a weak alkaline diuresis. The thiazides inhibit sodium transport in the cortical diluting segment of the loop of Henle, affecting the diluting properties of the kidney. The high-ceiling diuretics impair sodium reabsorption in the two segments of the loop of Henle, thus affecting both the concentrating and diluting capacity of the kidneys. The aldosterone antagonists and amiloride and triamterene impair the sodium-potassium exchange mechanism in the distal tubules.

Some of the diuretics affect the hemodynamics of the kidney. Renal prostaglandins play a role in the regulation of local blood flow, and it appears that the effect of diuretics in renal hemodynamic is mediated by these substances. The importance of this effect in the diuretic and natriuretic properties is discussed.

BIBLIOGRAFIA

- ANDERSON OO, PERSON I: Carbohydrate metabolism during treatment with chlorthalidone and ethacrinic acid. *Br Med J* 2: 798, 1968.
- BAILIE MD, BARBOUR JA, HOOK JB: Effects of indomethacin on furosemide — induced changes in renal blood flow. *Proc Soc Exp Biol Med* 148: 1173, 1975.
- BAILIE MD, CROSSLAN K, HOOK JB: Natriuretic effect of furosemide after inhibition of prostaglandin synthetase. *J Pharmacol Exp Ther* 199: 469, 1976.
- BARCELO R, BEAUDRY C, CARRIÈRE S: Transient increase of G. F. R. and E. R. P. F. following the injection of furosemide. IVth Int Congr Nephrol Stockholm. Abstracts I. p. 206, 1969.
- BEYER KH: The mechanism of action of chlorothiazide. *Ann NY Acad Sci* 71: 363, 1958.
- BIRTCH AG, ZAKHEIM RM, JONES LG, BARGER AC: Redistribution of renal blood flow produced by furosemide and ethacrinic acid. *Circ Res* 21: 869, 1967.
- BREST AN, MOYER JH: Clinical pharmacology of diuretic drugs. *Am J Cardiol* 17: 626, 1966.
- CAFRUNY EJ, ROSS C: Involvement of the distal tubule in diuresis produced by benzothiadiazines. *J Pharmacol Exp Ther* 137: 324, 1962.
- COELHO RA, CUNHA AF, PRATA MM: Efeito de dose única intravenosa de furosemida em doentes com insuficiência renal crônica. *Bol Clin HCL* 33: 3, 1969.
- CORTNEY MA, MYLLE M, LASSITER WE, GOTTSCHALK CW: Renal tubular transport of water, solute and PAH in rats loaded with isotonic saline. *Am J Physiol* 209: 1199, 1965.

- CROSSLEY AP, CULLEN RC, WHITE D, FREEMAN JF, CASTILLO CA, ROWE CG: Studies on the mechanism of action of chlorothiazide in cardiac and renal disease. 1. Acute effects on renal and systemic hemodynamics and metabolism. *J Lab Clin Med* 55: 182, 1960.
- DIRKS JH, CIRKSENA WJ, BERLINER RW: The effect of saline infusion on sodium reabsorption by the proximal tubule of the dog. *J Clin Invest* 44: 1160, 1965.
- DIRKS JH, CIRKSENA WJ, BERLINER RW: Micropuncture study of the effect of various diuretics on sodium reabsorption by the proximal tubules of the dog. *J Clin Invest* 45: 1875, 1966.
- DIRKS JH, SEELY JF: Effect of saline infusions and furosemide on the dog distal nephron. *Am J Physiol* 219: 114, 1970.
- DOLLERY, CT: Diabetogenic effect of long term diuretic therapy, IN: Modern Diuretic Therapy in the Treatment of Cardiovascular and Renal Disease. Eds AF Lant e GM Wilson. Amsterdam. Excerpta Medica. p. 320, 1975.
- DOLLERY CT, PARRY EHO, YOUNG DS: Diuretic and hypotensive properties of ethacrinic acid: a comparison with hydrochlorothiazide. *Lancet* 1: 947, 1964.
- DURÃO V, COSTA PSM, RICO JMGT: Efeito da indometacina na excreção de água, sódio, potássio e hidrogeniões provocada por alguns diuréticos. VII Reunião Soc Port Farmacol. Lisboa. Resumo das Comunicações p. 20, 1976.
- DURÃO V, COSTA PSM: Modificação do efeito de alguns diuréticos por fármacos analgésicos e anti-inflamatórios. II Congr Port Cardiol. Alvor. Resumo das Comunicações p. 17, 1977.
- DURÃO V, ELVAS A, SALGUEIRO C, COSTA PSM, PAIVA B, PRATA MM: Análise dos efeitos farmacológicos de alguns diuréticos em voluntários humanos. I Reunião Hispano-Port Farmacol. Santiago de Compostela. Ponencias e comunicaciones, p. 204, 1979.
- EARLY LE, KAHN M, ORLOFF J: The effects of infusions of chlorothiazide on urinary dilution and concentration in the dog. *J Clin Invest* 40: 857, 1961.
- GAMBLE JL, MCKHANN CF, BUTLER AM: An economy of water in renal function referable to urea. *Am J Physiol* 109: 139, 1934.
- GERTZ KH, BOYLAN JW: Glomerular-tubular balance, In: Renal Physiology. Eds J Orloff e RW Berliner. Washington DC. American Physiological Society. p. 763, 1973.
- GIEBISCH G: The contribution of measurement of electrical phenomena to our knowledge of renal electrolyte transport. *Prog Cardiovasc Dis* 3: 463, 1961.
- GIEBISCH G, KLOSE RM, MALNIC G: Renal tubular potassium transport. *Bull Schweiz Akad Med Wiss* 23: 287, 1967.
- GIEBISCH G, WINDHAGER EE: Measurements of chloride movement across single proximal tubules of Necturus Kidney. *Am J Physiol* 204: 387, 1963.
- GOLDBERG M: The renal physiology of diuretics, In: Renal Physiology. Eds J Orloff e RW Berliner. Washington DC. American Physiological Society. p. 1003, 1973.
- GOLDBERG M, McCURDY DK, FOLTZ EL, BLUEMLE LW: Effects of ethacrinic acid (a new saluretic agent) on renal diluting and concentrating mechanisms: evidence for site of action in the loop of Henle. *J Clin Invest* 43: 201, 1964.
- GUEDON J: Les diurétiques dans l'insuffisance renale chronique. *Actualités Nephrol* 271, 1972.
- HOOK JB, Blatt AH, BRODY MJ, WILLIAMSON HE: Effects of several saluretic-diuretic agents on renal hemodynamics. *J Pharmacol Exp Ther* 154: 667, 1966.
- HUTCHEON DE, ROMANO A: Diuretic action of furosemide. *Arch Intern Med* 115: 542, 1965.
- JACOBSON HR, KOKKO JP: Diuretics: sites and mechanisms of action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 16: 201, 1976.
- JAMISON RL, MAFFLY RH: The urinary concentrating mechanism. *N Engl J Med* 295: 1059, 1976.
- KIRSCHENBAUM MA, WHITE N, STEIN JH, FERRIS TF: Redistribution of renal cortical blood flow during inhibition of prostaglandin synthesis. *Am J Physiol* 227: 801, 1974.
- KLEINFELDER H: Experimentelle Untersuchungen und Kinische Erfahrungen mit einem neuen Diureticum. *Dtsch Med Wochenschr* 88: 1695, 1963.
- KOKKO JP, RECTOR FC Jr: Counter current multiplication system without active transport in inner medulla. *Kidney Int* 2: 214, 1972.
- KUHN W, RYFFEL K: Herstellung Konzentrierter Lösungen aus verdünnten durch blosse Membranwirkung: ein Modellversuch zur Function der Niere. *Z Physiol Chem* 276: 154, 1942.
- LARSSON C, ÅNGGARD E: Regional differences in the formation and metabolism of prostaglandins in the rabbit kidney. *Eur J Pharmacol* 21: 30, 1973.
- LARSSON C, ÅNGGARD E: Increased juxtamedullary blood flow on stimulation of intrarenal prostaglandin biosynthesis. *European J Pharmacol* 25: 326, 1974.
- LEE JB: Prostaglandins and the renal antihypertensive and natriuretic endocrine function. *Recent Progr Horm Res* 30: 481, 1974.

- LEE JB, COVINO BG, TAKMAN BH, SMITH ER: Renomedullary vasodepressor substance, medullin. Isolation, chemical characterization and physiological properties. *Circ Res* 17: 57, 1965.
- LEE JB, PATAK RV, MOOKERJEE BK: Renal prostaglandins and the regulation of blood pressure and sodium and water homeostasis. *Am J Med* 60: 798, 1976.
- LIDDLE GW: Specific and non-specific inhibition of mineralocorticoid activity. *Metabolism* 10: 1021, 1961.
- LUBOWITZ H: Diuretic therapy in renal disease. Proc 5th int Congr Nephrol. Mexico. vol. 3. p. 264, 1974.
- LUDENS JH, WILLIAMSON HE: Effect of furosemide on renal blood flow in the conscious dog. *Proc Soc Exp Biol Med* 133: 513, 1970.
- MAREN TH: The binding of inhibitors to carbonic anhydrase in vivo: drugs as markers for enzyme. *Biochem Pharmacol* 9: 39, 1962.
- MORELLI OH, MOLEDO LI, ALANIS E, GASTON OL, TERZAGHI O: Acute effects of high doses of furosemide in patients with chronic renal failure. *Postgrad Med J* suppl. 47: 29, 1971.
- MUDGE GH: Influence of plasma composition on sodium excretion and diuretic action. *Ann NY Acad Sci* 139: 304, 1966.
- MUDGE GH: Drugs affecting renal function and electrolyte metabolism, In: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 5.ª Edição. Eds LS Goodman e A Gilman. New York. MacMillan Publishing Co. p. 809, 1975.
- NOVELLO FC, SPRAGUE JH: Benzotiadiazine dioxides as novel diuretics. *J Am Chem Soc* 79: 2028, 1957.
- OCHWADT B: Relation of renal blood supply to diuresis. *Progr Cardiovasc Dis* 3: 501, 1961.
- OLSEN UB, AHNFELT-RONNE I: Renal cortical blood redistribution after bumetanide related to heterogeneity of cortical prostaglandin metabolism in dogs. *Acta Physiol Scand* 97: 251, 1976a.
- OLSEN UB, AHNFELT-RONNE I: Bumetanide induced increase of renal blood flow in conscious dogs and its relation to local renal hormones (PGE, Kallikrein and renin). *Acta Pharmacol Toxicol* 38: 219, 1976b.
- PATAK RV, MOOKERJEE BK, BENTZEL CJ, HYSER PE, BABEJ M, LEE JB: Antagonism of the effects of furosemide by indomethacin in normal and hypertensive man.
- PITTS RF: Renal circulation. In: Physiology of the kidney and Body Fluids. Ed. RF Pitts. Chicago. Year Book Medical Publishers. p. 131, 1966.
- RENKIN EM, GILMORE JP: Glomerular filtration, In: Renal Physiology. Eds J Orloff e RW Berliner. Washington DC. American Physiological Society. p. 185, 1973.
- REUBI FC: Clinical use of furosemide. *Annals N Y Acad Sci* 139: 433, 1966.
- RODRIGUEZ HJ, WALLS J, YATES J, KLAHR S: Effects of acetazolamide on the urinary excretion of cyclic AMP and on the activity of renal adenylyl cyclase. *J Clin Invest* 53: 122, 1974.
- SELKURT EE, HALL PW, SPENCER MP: Influence of graded arterial pressure decrement on renal clearance of creatinine, p-amino hippurate and sodium. *Am J Physiol* 159: 369, 1949.
- SMITH HW: Glomerular-tubular balance, In: The Kidney: Structure and Function in Health and Disease. New York. p. 485, 1976.
- STEIN JH, MAUK RC, BOONJARERN S, FERRIS TF: Differences in the effect of furosemide and chlorothiazide on the distribution of renal cortical blood flow in the dog. *J Lab Clin Med* 79: 995, 1972.
- STEPHENSON JL: Concentration of urine in a central core model of the renal counterflow system. *Kidney Int* 2: 85, 1972.
- STOWE NT, HOOK JB: Role of hemodynamic changes in the effect of furosemide on the renal concentrating mechanism. *Eur J Pharmacol* 9: 246, 1970.
- TARNBYAH JA, LIM MKL: Effect of furosemide on calcium excretion. *Br Med J* 1: 751, 1969.
- TODD LE, LENNHOF M, FLORES R: Effects of furosemide on acute and chronic renal failure. IVth In Congr Nephrol. Stockholm. Abstracts I, p. 218, 1969.
- TOIVONEN S, MUSTALA O: Diabetogenic action of frusemide. *Br Med J* 1: 920, 1966.
- VANDER AJ, WILDE WS, MALVIN RL: Stop flow analysis of aldosterone and steroidal antagonist SC 8109 on renal tubular sodium transport kinetics. *Proc Soc Exp Biol Med* 103: 525, 1960.
- WALKER AM, BOTT PA, OLIVER J, MacDOWELL MC: The collection and analysis of fluid from single nephrons of the mammalian kidney. *Am J Physiol* 134: 580, 1941.
- WEBER P, HOLZGREVE H, STEPHAN R, HERBST R: Plasma renin activity and renal sodium and water excretion following infusion of arachidonic acid in rats. *Eur J Pharmacol* 34: 299, 1975.
- WEBER PC, SCHERER B, LARSSON C: Increase of free arachidonic acid by furosemide in man as the cause of prostaglandin and renin release. *European J Pharmacol* 41: 329, 1977.

- WESSON LG, ANSLOW WP: Excretion of sodium and water during osmotic diuresis in the dog. *Am J Physiol* 153: 465, 1948.
- WILLIAMSON HE, BOURLAND WA, MARCHAND GR: Inhibition of furosemide induced increase in renal blood flow by indomethacin. *Proc Soc Exp Biol Med* 148: 164, 1975.
- WILLIAMSON HE, MARCHAND GR, BOURLAND WA, FARLEY DB, VAN ORDEN DE: Ethacrinic acid induced release of prostaglandin E to increase renal blood flow. *Prostaglandins* 11: 519, 1976.

Pedido de separatas: *Virgílio Durão*
Instituto de Farmacologia
Faculdade de Medicina de Lisboa
Lisboa - Portugal