

INTEGRAÇÃO NEURO-RENAL E FARMACOLOGIA DOS DIURÉTICOS: BASES FISIOLÓGICAS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

NEURO-RENAL INTEGRATION AND DIURETIC PHARMACOLOGY: PHYSIOLOGICAL BASIS AND CLINICAL IMPLICATIONS

Ana Raquel de Carvalho Mourão³, Milleyse Oliveira Lins¹, Romerytto Dall Armellina², Vanessa Karine Bispo Macedo¹, Yara Wegher Pereira Pontes¹, Otacylio Fernando Marinho Rodrigues Nicacio¹,

1. Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade Afya Maceió; 2. Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade Integradas Espírito-Santenses – FAESA; 3. Professor do curso de Medicina da Faculdade Afya Maceió.

E-mail do autor correspondente: otacylio.nicacio@alunos.afya.com.br

Eixo Temático: 01

RESUMO

A regulação da função renal depende de uma interação constante entre mecanismos neurais, hormonais e hemodinâmicos, na qual o sistema nervoso autônomo, o hipotálamo e o sistema renina-angiotensina-aldosterona atuam de modo integrado ao rim para manter a homeostase hidroeletrolítica e a pressão arterial. Nesse contexto, os diuréticos constituem uma classe farmacológica amplamente utilizada na prática clínica, por atuarem sobre transportadores renais e modificarem a reabsorção de sódio e água ao longo do néfron. Objetivou-se analisar a integração entre a função renal e o sistema nervoso na regulação da homeostase hidroeletrolítica e hemodinâmica, destacando os mecanismos de ação dos principais diuréticos e suas implicações clínicas. Trata-se de revisão bibliográfica narrativa, elaborada a partir de livros-texto clássicos de fisiologia e farmacologia e de diretrizes e artigos científicos sobre hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e distúrbios hidroeletrolíticos. Os resultados evidenciaram que a ativação simpática, a liberação do hormônio antidiurético e o sistema renina-angiotensina-aldosterona atuam de forma coordenada na regulação renal, enquanto os diuréticos de alça, tiazídicos, poupadores de potássio, osmóticos e antagonistas do hormônio antidiurético modificam essa regulação por mecanismos distintos, podendo desencadear respostas neuro-hormonais compensatórias e distúrbios hidroeletrolíticos com repercussões neurológicas. Conclui-se que a compreensão da fisiologia neuro-renal e da farmacologia dos diuréticos é fundamental para interpretar seus efeitos terapêuticos e mecanismos compensatórios, contribuindo para a formação médica e para a tomada de decisão clínica em condições como hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e distúrbios hidroeletrolíticos.

Palavras-chave: Rim. Sistema Nervoso Autônomo. Diuréticos. Equilíbrio Hidroeletrolítico. Homeostase.

ABSTRACT

Renal function regulation depends on a constant interaction between neural, hormonal, and hemodynamic mechanisms, in which the autonomic nervous system, the hypothalamus, and the renin-angiotensin-aldosterone system act together with the kidney to maintain water-electrolyte homeostasis and blood pressure. In this context, diuretics constitute a pharmacological class widely used in clinical practice, acting on renal transporters and modifying sodium and water reabsorption along the nephron. This study aimed to analyze the integration between renal function and the nervous system in the regulation of hydroelectrolytic and hemodynamic homeostasis, highlighting the mechanisms of action of the main diuretics and their clinical implications. This is a narrative literature review, based on classic physiology and pharmacology textbooks and on guidelines and scientific articles on hypertension, heart failure, and electrolyte disorders. The results showed that sympathetic activation, antidiuretic hormone release, and the renin-angiotensin-aldosterone system act in a coordinated manner in renal regulation, while loop, thiazide, potassium-sparing, and osmotic diuretics, as well as antidiuretic hormone antagonists, modify this regulation through distinct mechanisms, potentially triggering compensatory neurohormonal responses and electrolyte disturbances with neurological repercussions. It is concluded that understanding neuro-renal physiology and diuretic pharmacology is essential to interpret their therapeutic effects

and compensatory mechanisms, contributing to medical education and to clinical decision-making in conditions such as hypertension, heart failure, and electrolyte disorders.

Keywords: Kidney. Autonomic Nervous System. Diuretics. Water-Electrolyte Balance. Homeostasis.

INTRODUÇÃO

Os rins exercem papel essencial na manutenção da homeostase corporal, regulando o volume hídrico, a osmolaridade, o equilíbrio eletrolítico, a pressão arterial e a excreção de metabólitos. Essa função vai além da simples eliminação de resíduos, como ureia e creatinina, pois envolve um ajuste contínuo entre a ingestão e a excreção de substâncias como sódio, potássio e água.¹ Para que esse equilíbrio seja preservado, existe uma integração constante entre o rim, o sistema nervoso autônomo, o hipotálamo e sistemas hormonais, como o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Na prática clínica, os diuréticos representam uma classe farmacológica de grande importância, pois atuam diretamente sobre transportadores renais, modificando a reabsorção de sódio e água ao longo do néfron. Com isso, interferem na volemia, na pressão arterial e na osmolaridade plasmática, sendo utilizados em condições como hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca, hiponatremia e edema cerebral.² Apesar de amplamente empregados na prática clínica, seus efeitos sobre os mecanismos compensatórios neuro-hormonais e as possíveis repercussões neurológicas ainda são pouco discutidos de forma integrada na formação médica, o que evidencia a relevância de reunir, de maneira sistematizada, o conhecimento fisiológico e farmacológico envolvido.

Diante do exposto, o objetivo desta revisão foi analisar a integração entre a função renal e o sistema nervoso na regulação da homeostase hidroeletrolítica e hemodinâmica, destacando os mecanismos de ação dos principais fármacos diuréticos e suas implicações clínicas.

MÉTODO

Trata-se de revisão bibliográfica de tipo narrativo, sem protocolo sistemático de busca (PRISMA, JBI ou Scoping Review) e sem pergunta norteadora formal, dado o caráter descritivo e integrador da abordagem. O material foi levantado a partir de livros-texto clássicos de fisiologia e farmacologia Guyton e Hall, Goodman e Gilman e Rang e Dale, complementado por diretrizes brasileiras e artigos científicos relacionados à hipertensão arterial sistêmica, à insuficiência cardíaca e aos distúrbios hidroeletrolíticos, sem delimitação temporal rígida, priorizando-se publicações de relevância clínica reconhecida.

Os critérios de seleção foram temáticos, incluindo-se obras e artigos que abordassem a fisiologia neuro-renal, as principais classes de diuréticos, sua relação com o sistema nervoso e suas repercussões clínicas, e excluindo-se publicações sem relação direta com esses eixos. A organização do conteúdo seguiu estrutura temática, contemplando a fisiologia neuro-renal, as principais classes farmacológicas de diuréticos, a relação desses fármacos com o sistema nervoso e suas repercussões clínicas.

RESULTADOS

Regulação neuro-hormonal da função renal

A função renal é regulada por uma complexa interação entre mecanismos neurais, hormonais e hemodinâmicos. O rim recebe inervação simpática que atua sobre arteríolas aferentes e eferentes, túbulos renais e células justaglomerulares. Em situações de queda da pressão arterial, hipovolemia ou estresse fisiológico, a ativação simpática promove vasoconstrição renal, reduz o fluxo sanguíneo renal e estimula a liberação de renina por meio de receptores β 1-adrenérgicos. Esse mecanismo contribui para a preservação do volume circulante e para a manutenção da perfusão tecidual.¹

O controle da pressão arterial depende do diálogo constante entre sistema nervoso e rins. Os barorreceptores, localizados no seio carotídeo e no arco aórtico, detectam alterações no estiramento da parede arterial e enviam sinais ao centro cardiovascular no tronco encefálico. Quando ocorre queda pressórica, há redução do disparo desses receptores, favorecendo aumento da atividade simpática, vasoconstrição periférica, elevação da frequência cardíaca e maior retenção renal de sódio e água. Assim, o sistema nervoso realiza ajustes rápidos, enquanto o rim participa do controle pressórico a longo prazo.¹

Outro componente fundamental dessa integração é o hipotálamo, responsável pela regulação da osmolaridade plasmática por meio do hormônio antidiurético (ADH), também chamado de vasopressina. Esse hormônio é sintetizado nos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo e liberado pela neuro-hipófise em resposta ao aumento da osmolaridade ou à redução importante da volemia. Ao atuar nos ductos coletores renais, o ADH liga-se aos receptores V2, promovendo a inserção de aquaporina-2 e aumentando a reabsorção de água.¹

O sistema renina-angiotensina-aldosterona também participa de forma central da regulação neuro-renal. A queda da perfusão renal, a redução da concentração de cloreto de sódio percebida pela mácula densa e a ativação simpática estimulam as células

justaglomerulares na secreção de renina. Essa enzima inicia uma cascata que resulta na formação de angiotensina II, potente vasoconstritor, além de estimular a secreção de aldosterona pelo córtex adrenal. A aldosterona aumenta a reabsorção de sódio no néfron distal, contribuindo para a retenção hídrica e para a elevação da pressão arterial.¹

Farmacologia dos diuréticos

Os diuréticos atuam modificando diretamente o equilíbrio renal de sódio e água. Os diuréticos de alça, como a furosemida, agem no ramo ascendente espesso da alça de Henle, inibindo o cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$. Essa ação reduz intensamente a reabsorção de cloreto de sódio, promove diurese potente e diminui a hiperosmolaridade da medula renal, prejudicando o mecanismo de concentração urinária.^{2,3}

Os diuréticos tiazídicos, como hidroclorotiazida e clortalidona, atuam no túbulo contorcido distal, bloqueando o cotransportador Na^+/Cl^- . Com isso, aumentam a excreção de sódio e água de forma moderada, sendo amplamente utilizados no tratamento da hipertensão arterial sistêmica. Além disso, podem favorecer maior reabsorção de cálcio nesse segmento do néfron.^{2,3}

Os diuréticos poupadores de potássio atuam principalmente no túbulo distal final e no ducto coletor cortical. A espironolactona e a eplerenona antagonizam o receptor mineralocorticoide, reduzindo os efeitos da aldosterona sobre a reabsorção de sódio e a secreção de potássio. Já a amilorida e o triantereno bloqueiam diretamente o canal epitelial de sódio, diminuindo a entrada de Na^+ nas células principais e reduzindo a perda urinária de K^{+2} .

Os diuréticos osmóticos, como o manitol, atuam principalmente no túbulo proximal e na alça descendente de Henle. Por aumentarem a osmolaridade do fluido tubular, dificultam a reabsorção de água e elevam o fluxo urinário. Já os antagonistas do ADH, como tolvaptana e conivaptana, atuam no ducto coletor, bloqueando principalmente receptores V2. Com isso, reduzem a inserção de aquaporina-2 e diminuem a reabsorção de água livre, promovendo aquarese.^{2,3}

Repercussões neurológicas dos diuréticos e implicações clínicas

A ação dos diuréticos sobre o rim repercute diretamente sobre o sistema nervoso, principalmente por meio de alterações na volemia, na osmolaridade e na pressão arterial. Ao aumentarem o fluxo urinário e a natriurese, estes fármacos reduzem o volume circulante efetivo, o que é detectado por barorreceptores arteriais, osmorreceptores hipotalâmicos e

sensores renais, como a mácula densa. A partir dessa detecção, são desencadeadas respostas compensatórias destinadas a restaurar a perfusão e a estabilidade hidroeletrólítica.^{1,2}

A redução da pressão arterial ou da volemia pode ativar reflexamente o sistema nervoso simpático, promovendo liberação de noradrenalina, vasoconstrição periférica e aumento da resistência vascular. Paralelamente, a estimulação dos receptores β_1 renais favorece a liberação de renina e a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Esse mecanismo pode atenuar parcialmente a eficácia dos diuréticos, pois representa uma tentativa fisiológica de restaurar o volume circulante e a perfusão renal.²

Além das respostas hemodinâmicas, os diuréticos podem provocar distúrbios hidroeletrólíticos, como hiponatremia, hipocalemia e alterações do cálcio, do magnésio e do bicarbonato, dependendo da classe utilizada. Essas alterações podem interferir na excitabilidade neuronal e na transmissão sináptica. O potássio, por exemplo, participa da repolarização das membranas neuronais, sendo essencial para que a célula esteja novamente apta a gerar novos impulsos. Dessa forma, alterações eletrólíticas provocadas ou agravadas por diuréticos podem estar associadas a manifestações neurológicas, como fraqueza, tontura, confusão mental, letargia e, em casos graves, convulsões.^{2,4}

Na hipertensão arterial sistêmica, os diuréticos contribuem para a redução da volemia e da resistência vascular ao longo do tratamento, auxiliando no controle pressórico. A hipertensão é caracterizada por níveis pressóricos elevados e sustentados, frequentemente associados a alterações funcionais ou estruturais de órgãos-alvo.⁵ Entretanto, a queda inicial do volume circulante pode ativar mecanismos compensatórios, como o sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o que reforça a importância de compreender a fisiologia envolvida.

Na insuficiência cardíaca, os diuréticos são fundamentais para o tratamento da congestão pulmonar e sistêmica, pois reduzem a retenção de líquidos e aliviam sintomas como dispneia, fadiga e edema. A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica complexa na qual o coração apresenta incapacidade de bombear sangue adequadamente ou de se preencher sob pressões normais, podendo resultar em congestão sistêmica e pulmonar.⁶ Nessa condição, a redução do débito cardíaco pode ser interpretada pelos barorreceptores como diminuição do volume arterial efetivo, ativando respostas neuro-hormonais, como aumento da atividade simpática, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e liberação não osmótica de ADH.

A liberação aumentada de ADH em cenários de baixo débito cardíaco pode favorecer a retenção de água livre e contribuir para a hiponatremia dilucional. A queda da osmolaridade

extracelular cria um gradiente favorável ao deslocamento de água para o meio intracelular, incluindo células do sistema nervoso central, podendo ocasionar edema cerebral. Como a calota craniana limita a expansão do parênquima cerebral, esse aumento volumétrico pode elevar a pressão intracraniana e causar manifestações como confusão mental, encefalopatia hiponatrêmica, letargia e, em casos graves, convulsões.⁴

No contexto neurológico, os diuréticos osmóticos, especialmente o manitol, podem ser utilizados em situações específicas de edema cerebral. Seu efeito ocorre por aumento da osmolaridade plasmática, favorecendo o deslocamento de água do tecido cerebral para o compartimento intravascular e contribuindo para a redução da pressão intracraniana. No entanto, seu uso exige monitorização cuidadosa, uma vez que alterações excessivas da volemia, da osmolaridade e dos eletrólitos podem comprometer tanto a função renal quanto o sistema nervoso central.²

CONCLUSÃO

Os achados desta revisão evidenciam que a regulação da função renal resulta de uma interação dinâmica entre mecanismos hemodinâmicos, neurais e hormonais, reforçando a estreita relação entre rins e sistema nervoso na manutenção da homeostase. Nesse cenário, os diuréticos exercem papel terapêutico fundamental ao modular a volemia, a osmolaridade e a pressão arterial, mas seus efeitos podem desencadear respostas neuro-hormonais compensatórias e distúrbios hidroeletrolíticos com repercussões neurológicas relevantes, sobretudo na hipertensão arterial sistêmica, na insuficiência cardíaca e nos quadros de edema cerebral.

A principal contribuição desta revisão está em sistematizar, de forma integrada, os mecanismos fisiológicos neuro-renais e seus correlatos farmacológicos, oferecendo subsídio para a interpretação clínica dos efeitos terapêuticos e adversos dos diuréticos. Do ponto de vista prático, esse entendimento é indispensável para a formação médica e para a tomada de decisão terapêutica segura, sendo recomendável que estudos futuros aprofundem a investigação das repercussões neurológicas específicas de cada classe de diurético em populações clínicas distintas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hall JE, Hall ME. Guyton & Hall tratado de fisiologia médica. 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2021.
2. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. 13. ed. Porto Alegre: AMGH; 2019.
3. Ritter JM, Flower RJ, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang HP. Rang & Dale farmacologia. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2020.
4. Adrogué HJ, Tucker BM, Madias NE. Diagnosis and management of hyponatremia: a review. JAMA. 2022;328(3):280-91.
5. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial – 2020. Arq Bras Cardiol. 2021;116(3):516-658.
6. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Neto JAF, Mesquita ET, et al. Atualização de tópicos emergentes da diretriz brasileira de insuficiência cardíaca – 2021. Arq Bras Cardiol. 2021;116(6):1174-212.