



ANA BEATRIZ DO NASCIMENTO

DIABETES INSIPIDUS:

SINTOMATOLOGIA, ASPECTOS CLÍNICOS E A
IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE

ANA BEATRIZ DO NASCIMENTO

DIABETES INSIPIDUS:
SINTOMATOLOGIA, ASPECTOS CLINICOS E A
IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Instituição Anhanguera, como requisito parcial
para a obtenção do título de graduado em
Biomedicina.

Orientador: Luanna Reis

ANA BEATRIZ DO NASCIMENTO

DIABETES INSIPIDUS:

**SINTOMATOLOGIA, ASPECTOS CLÍNICOS E A
IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Instituição Anhanguera, como requisito parcial
para a obtenção do título de graduado em
Biomedicina.

BANCA EXAMINADORA

Prof(a). Titulação Nome do Professor(a)

Prof(a). Titulação Nome do Professor(a)

Prof(a). Titulação Nome do Professor(a)

São José dos Campos, de de 2021

NASCIMENTO, Ana Beatriz. **Diabetes insipidus**: sintomatologia, aspectos clínicos e a importância do diagnóstico completo. 2021. 27. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Anhanguera Educacional, São José dos Campos, 2021.

RESUMO

O Diabetes Insipidus (DI) é um distúrbio metabólico raro que tem sua origem de cunho hormonal e está intimamente associado com a homeostase hídrica corpórea. O DI pode se diferenciar em duas formas principais como: Diabetes Insipidus Central, que é estabelecido em decorrência da secreção imprecisa do hormônio antidiurético, e Diabetes Insipidus Nefrogênico, que tem origem na ausência de resposta ao mesmo hormônio. Na maioria das vezes os indivíduos possuem conhecimento acerca do diabetes de maneira geral, entretanto o mesmo pode não ocorrer quando se trata do DI. O presente trabalho visa compreender o funcionamento do Diabetes Insipidus no organismo, sua sintomatologia e diagnóstico clínico. Através desta revisão de literatura apresenta-se informações que vão desde a identificação do distúrbio, passando por seus sintomas e mecanismos da patologia, até sua classificação o que engloba os testes diagnósticos e estes consequentemente vão promover um prognóstico e tratamento eficaz para portadores de DI.

Palavras-chave: Diabetes. Insipidus. Central. Nefrogênico. Antidiurético.

NASCIMENTO, Ana Beatriz. **Diabetes insipidus**: sintomatologia, aspectos clínicos e a importância do diagnóstico completo. 2021. 27. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Anhanguera Educacional, São José dos Campos, 2021.

ABSTRACT

Diabetes Insipidus (DI) is a rare metabolic disorder that has a hormonal nature and is closely associated with body water homeostasis. DI can be differentiated into two main forms, such as: Central Diabetes Insipidus, which is established as a result of imprecise antidiuretic hormone secretion, and Nephrogenic Diabetes Insipidus, which originates from the lack of response to the same hormone. Most of the time individuals have knowledge about diabetes in general, however the same may not occur when it comes to ID. The present work aims to understand the functioning of Diabetes Insipidus in the body, its symptoms and clinical diagnosis. Through this literature review, information is presented that ranges from the identification of the disorder, through its symptoms and pathology mechanisms, to its classification, which encompasses diagnostic tests and these will consequently promote an effective prognosis and treatment for patients with DI.

Keywords: Diabetes. Insipidus. Central. Nephrogenic. Antidiuretic.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Causas de Diabetes Insipidus Nefrogênico adquirido	17
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DI	Diabetes Insipidus
ADH	Hormônio Antidiurético
AVP	Vasopressina
AMP	Adenosina 3,5-monofosfato cíclico
V2R	Receptor de Vasopressina
CDI	Diabetes Insipidus Central
DIDMOAD	Síndrome diabetes melito, atrofia de nervo óptico, surdez neurosensorial, atonia de ureter e bexiga
DIN	Diabetes Insipidus Nefrogênico
AMP	Adenosina 3,5-monofosfato cíclico
V2R	Receptor de Vasopressina
PDH	Prova de Deprivação Hídrica
OsmS	Osmolalidade Sérica
OsmU	Osmolalidade Urinária
DDAVP	Desmopressina
OsmP	Osmolalidade Plasmática
PP	Polidipsia Primária

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. CONHECENDO O DIABETES INSIPIDUS E SEUS MECANISMOS	11
3. O DIABETES INSIPIDUS CENTRAL E NEFROGÊNICO	14
4. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO, PROGNÓSTICO E TRATAMENTO	18
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
REFERÊNCIAS	25

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes Insipidus (DI) é composto de um caráter hormonal que está intimamente relacionado ao equilíbrio hídrico do corpo. Este distúrbio pode existir de duas formas principais que se distinguem através de respostas diferentes ao hormônio antidiurético (ADH), hormônio este que tem grande associação a manutenção do equilíbrio de água no organismo. Assim o DI pode se caracterizar como: Diabetes Insipidus Central, que é estabelecida em decorrência da secreção imprecisa do ADH, e Diabetes Insipidus Nefrogênico que tem origem na ausência de resposta a esse mesmo hormônio.

O conhecimento acerca do DI ainda não é a realidade de grande parte da massa populacional no cenário atual. Entretanto saber reconhecer e diferenciar essa variação do diabetes de outros problemas — até mesmo do diabetes mellitus — é um fator de extrema relevância, uma vez que a existência de um bom prognóstico está intimamente relacionada a compreensão da etiologia da doença bem como a aplicação de um tratamento pertinente. Informações em relação ao distúrbio, suas variações, a identificação e diferenciação dos sintomas de forma clara mostram-se fundamentais para proporcionar uma maior segurança em relação ao bem-estar social e, principalmente, para um melhor prognóstico e terapêutica aos portadores.

O Diabetes Insipidus é um distúrbio metabólico raro que tem a prevalência de apenas 1; 25.000. Tal disfunção hormonal pode ocorrer em qualquer idade e acometer de forma homogênea homens e mulheres. É comum que grande parte da sociedade apresente compreensão e, em sua maioria, se detenha de muitas informações ao se tratar da diabetes de maneira geral, entretanto essa base de conhecimentos estende-se para a DI, seus sintomas, ação no organismo ou ainda possíveis diagnósticos?

O presente trabalho tem como objetivo compreender o funcionamento do Diabetes Insipidus no organismo, sua sintomatologia e diagnóstico clínico. Apresentando através deste o mecanismo da doença no indivíduo, diferenciando e elucidando as formas clínicas deste distúrbio, além de ilustrar o processo de diagnóstico, prognóstico e tratamento da doença, que são conceitos de ampla relevância para a compreensão do mesmo.

O tipo de pesquisa realizado neste trabalho foi uma Revisão de Literatura, onde foram consultados livros, dissertações e artigos científicos selecionados através de

busca nas seguintes bases de dados “<http://www.scielo.br/>”, “<https://scholar.google.com.br/>” e “<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>”. O período dos artigos pesquisados incluiu os trabalhos publicados entre os anos de 2000 a 2021. As palavras-chave utilizadas na busca foram “Diabetes” “Insipidus” “Antidiurético”.

2. CONHECENDO O DIABETES INSIPIDUS E SEUS MECANISMOS

As primeiras manifestações de diabetes foram descritas em 70 D.C, entretanto a distinção entre as variantes mellitus e a insipidus só ocorreu no século XVII. A etiologia da palavra Diabetes tem procedência grega que significa “sifão”. Em ambas as variantes apresentadas anteriormente existe a presença de Poliúria, definida como aumento do volume da urina, além de quadros de desidratação em pacientes que não apresentam tratamento adequado, entretanto uma diferenciação entre essas vertentes é o não aumento da glicemia em casos de DI. (VELÁSQUEZ et al., 2014)

Em relação ao número de casos o Diabetes Insipidus tem uma ocorrência rara, enquanto portadores de diabetes mellitus representam cerca de 10% mundial a DI tem prevalência de 1:25.000. A escolha da palavra insipidus para a nomeação se dá em consequência do exacerbado volume urinário amplamente dissolvido e por consequência “sem gosto”. (MUZY et al., 2021)

O DI tem origem em disfunções na síntese, secreção ou ainda no mecanismo de ação do hormônio antidiurético. Para entender do que se trata e ainda o funcionamento do mesmo é necessário entender como o rim regula a quantidade de água que é eliminada na urina. O hipotálamo e a hipófise, glândulas que fazem parte do sistema nervoso central fazem a secreção da vasopressina (AVP) que pode ser chamada também de hormônio antidiurético (ADH). Quando tal hormônio é lançado na corrente sanguínea este vai ter ação nos túbulos renais, bloqueando a perda de água na urina pelos rins. (PETERS et al., 2007)

A AVP trata-se de um peptídeo composto por nove aminoácidos com uma disposição em anel e uma ligação dissulfeto. Ela é sintetizada por neurônios magnocelulares – de grande porte – que se dispõem nos núcleos supraópticos e paraventriculares do hipotálamo. Este hormônio detém uma meia vida plasmática de cerca de 5 minutos e o período de seus efeitos biológicos nos rins é de aproximadamente 30 segundos. (PETERS et al., 2007)

O corpo humano é amplamente perceptível a sinais de desidratação, e déficits no nível de água, mesmo que pequenos, o que acionam a liberação do ADH na corrente sanguínea. A partir disso esse hormônio pode agir de duas formas, a primeira instigando a sede e a segunda é agindo nos rins fazendo-os deprimirem a excreção de água pela urina. Quando a concentração do ADH circulante está elevada a urina

apresenta uma forte coloração e odor em consequência da grande quantidade de substâncias para pouca quantidade de solvente. (LOUREIRO et al., 2009)

Em contrapartida quando o organismo apresenta altos níveis de água a hipófise interrompe a liberação de ADH, a partir disso sem o hormônio os rins começam a eliminar o excesso de água pela urina, o que torna a mesma extremamente clara. Quando o estímulo adequado é captado, o hormônio é secretado junto com a neurofisiina por meio da exocitose. O processo de secreção tem dependência direta com a entrada de cálcio através da membrana. Uma vez que este processo se conclui, a membrana do grânulo é renovada pela célula depois do revestimento e a formação de pequenas vesículas. (MAGHNIE, 2000)

A vasopressina atua nos receptores antidiuréticos nos dutos coletores, formando a adenosina 3,5-monofosfato cíclico (AMP) e o transporte dos canais de aquaporina-2, que deixam o citoplasma das células do ducto coletor em direção a superfície luminal, estes canais proporcionam uma livre motilidade da água, mas não deixam o fluxo livre para ureia e o sódio. Na falta de AVP esses canais não ficam no meio externo da membrana apical e consequentemente a água não se desloca para fora do ducto. (LOUREIRO et al., 2009)

Após esse processo a concentração desses solutos no líquido luminal aumenta o que impacta na formação de um gradiente favorável para a difusão passiva de ureia nos ductos coletores, do parênquima medular para o interstício, o que acaba por conservar a hipertonicidade intersticial. O AVP também implica em um pequeno aumento da permeabilidade à ureia no ducto papilar, o que faz com que uma cinesia passiva da mesma seja favorecida, favorecendo seu gradiente de concentração, através do interstício medular. (LOUREIRO et al., 2009)

A osmolalidade intersticial pode ser elevada também em decorrência do aumento da absorção de sal pela parte ascendente e espessa da porção medular da alça de Henle (TALHm), fator que é provocado pela AVP. Tal processo envolve o transporte de sódio, potássio do líquido luminal em direção ao interstício celular. Quase todo o potássio que adentra nas células por esse mecanismo é reabsorvido e volta ao líquido luminal, através de canais de potássio específicos. Em resumo pode inferir a partir disto que sistema de concentração urinária do AVP é consequência do aumento da permeabilidade à água nos ductos e do crescimento da osmolalidade

intersticial medular, através do aumento da absorção do sal pela alça de Henle TALHm. (VELÁSQUEZ et al., 2014)

A osmolalidade em geral é mantida entre 275 e 295 mosm/kg e a secreção de AVP é proporcional ao aumento da mesma. Na falta da AVP ou quando o receptor renal da mesma sofre de alguma variação, a permeabilidade dos duetos coletores à água é extremamente baixa, o que gera desequilíbrio osmótico entre o líquido que passa entre os duetos coletores e o interstício medular, o que consequentemente faz com que a maior parte do líquido seja excretada como urina hipotônica. Ou seja, pequenas alterações para mais ou para menos são suficientes para estimular ou inibir a liberação de ADH, concentrando ou diluindo a urina. (PETERS et al., 2007)

O Diabetes Insipidus é justamente uma consequência de uma alteração na neurohipófise, onde a mesma não é capaz de secretar quantidades corretas de AVP ou ainda por uma inabilidade do rim em responder a este hormônio que se encontra circulante no sangue. Tais eventos rompem o equilíbrio hídrico normal o que resulta em uma condição anômala para o indivíduo portador na qual a urina se apresenta extremamente diluída, semelhante a água. (ROCHA et al., 2000)

O DI pode ser apresentar duas origens distintas a congênita ou a adquirida. O DI congênito na maioria das vezes se expõe com quadro rigoroso de diabetes insipidus; a herança pode ser relacionada ao cromossomo X e se expressa desde o nascimento, o que ocorre em consequência da manifestação irregular do V2R, um receptor do ADH encontrado comumente nos túbulos renais. Outra forma congênita que pode se manifestar é a deficiência no gene da aquaporina-2 o que implica em uma herança autossômica recessiva. (MAKARYUS, MCFARLANE, 2006)

Por outro lado, tem-se o DI adquirido que pode ser identificado em distintos eventos, que podem ser casos de: pielonefrite, amiloidose renal, mieloma múltiplo, hipocalcemia, síndrome de Sjögren, anemia falciforme, hipercalemia crônica e uso de medicações (corticoides, diuréticos, demeclociclina, lítio, foscarnet), doença renal crônica, necrose tubular aguda e diurese osmótica. (SABORIO et al., 2000)

Desta forma o Diabetes Insipidus pode se caracterizar de acordo com respostas divergentes ao ADH como: Diabetes Insipidus Central, que é estabelecida em decorrência da secreção imprecisa do ADH, Diabetes Insipidus Nefrogênico que tem origem na ausência de resposta a esse mesmo hormônio. (SPERANDEO et al., 2006)

3.O DIABETES INSIPIDUS CENTRAL E NEFROGÊNICO

Como já foi relatado o DI pode ter origem em dois “defeitos” distintos: a secreção de forma incorreta do hormônio antidiurético (ADH) que gera o diabetes insipidus central ou através de uma resposta inadequada a este mesmo hormônio ocasionando o diabetes insipidus nefrogênico. (SPERANDEO et al., 2006)

O Diabetes insipidus central (CDI) ou DI neurogênico é a variante mais frequente de DI, ela pode ocorrer em qualquer sexo e idade de maneira igual. O que vai implicar no CDI é a síntese ou liberação de maneira incorreta de AVP. Em grande parte dos casos este erro ocorre posteriormente a uma cirurgia ou traumatismo cranioencefálico, este que vai implicar em uma lesão traumática ao hipotálamo ou na glândula pituitária posterior e na degeneração ou corrompendo os neurônios de origem supraóptica e paraventricular do hipotálamo. (MAKARYUS, MCFARLANE, 2006)

A deficiência ocorre por destruição extensa dos neurônios produtores de AVP; com a redução do AVP plasmático, ocorre diminuição da osmolalidade urinária e aumento do fluxo urinário. Inicialmente ocorre resposta compensatória com estímulo para liberação de AVP pelos neurônios neuro-hipofisários restantes. O mecanismo da sede, conforme já discutido, aparece após aumento da osmolalidade plasmática em 1 a 2%, aumentando a ingesta de água, impedindo assim outros aumentos compensatórios na secreção de AVP pelos remanescentes da neuro-hipófise (diabetes insipidus central parcial). (MAKARYUS, MCFARLANE, 2006)

Sendo assim observado, pode-se dizer que a CDI é gerada pela deteriorização dos neurônios magnocelulares que secretam AVP nos núcleos hipotalâmicos supra-ópticos e paraventriculares, a mesmo se evidencia com danos a mais de 80% destes neurônios. Essa variante da DI tem sua etiologia podendo ser classificada em Diabetes insipidus neurogênico adquirido ou diabetes insipidus neurogênico familiar. (YURI et al., 2019)

O Diabetes insipidus neurogênico adquirido acontece quando se tem um dano no hipotálamo ou à haste hipofisária. Essa falha pode ser gerada por diversas patologias, como adenomas hipofisários, outras neoplasias da região, metástases, encefalopatia anóxica, traumas, cirurgias, sarcoidose, histiocitose X e infecções (como meningite tuberculosa, sífilis, encefalite). (MAGHNIE, 2000)

As causas na maioria dos casos incluem traumas cranianos e cirurgias realizadas na região hipotálamo-hipofisária já que estes eventos podem acabar por deteriorar o sistema neuronal, ademais tem-se causas que demonstram rara prevalência que compreendem: radiação externa e causas vasculares, como hipotensão periparto e aneurismas. (ARIMA et al., 2016)

Quando o CDI se manifesta após a cirurgia hipofisária, a poliúria aparece nos 2 dias que se sucedem a cirurgia. Algumas vezes nos casos de CDI após cirurgias o distúrbio se resolve espontaneamente, entretanto ela pode permanecer se os neurônios AVP sofrerem danos significativos (ARIMA et al., 2016)

Quando esta relacionado a um trauma ou cirurgia hipotálamo-hipofisária o CDI pode apresentar 3 padrões. O primeiro é o padrão transitório, que ocorre entre 30 a 60% dos casos, geralmente se inicia de maneira súbita começando no 1º dia de pós-operatório e solucionando-se em um período de 8 a 15 dias. O segundo padrão é o permanente os pacientes podem apresentar essa forma de DI de forma permanente ou prolongada; estes indivíduos também tem início abrupto e precoce que pode perdurar por semanas ou manter-se de forma definitiva. Por último tem-se o padrão trifásico que pode ser identificado ao se notar uma elevação instantânea do volume urinário juntamente com uma queda na osmolaridade (4 a 5 dias), seguido do período intermediário (5 a 7 dias) e terminando com o padrão de DI permanente. (MAGHNIE, 2000)

Já no diabetes insipidus neurogênico familiar o indivíduo carrega uma herança, em geral, autossômica dominante, às vezes associada com a síndrome DIDMOAD (diabetes melito, atrofia de nervo óptico, surdez neurosensorial, atonia de ureter e bexiga). Defeitos genéticos na síntese de vasopressina são na maioria dos casos obtidos como traço autossômico dominante e gerados por mutações no gene AVP-NP II, porém já foram descritos também defeitos autossômicos recessivos. (MAGHNIE, 2000)

Em condições homeostáticas normais os rins regulam a concentração e a quantidade de urina conforme as necessidades do organismo. Essas ações são mediadas pela resposta ao nível vasopressina e é este hormônio que vai sinalizar aos rins a necessidade de conservar a água e tornar a urina mais densa, ou seja mais concentrada. (CHEETHAM; BAYLIS, 2002)

Nos casos de Diabetes Insipidus Nefrogênico (DIN), os rins não são capazes de responder a tal mecanismo, assim a excreção de urina diluída se mantém. Ou seja, a produção de um alto nível de urina diluída acontece porque os túbulos renais não estão respondendo ao hormônio antidiurético fazendo com que os rins não tenham a capacidade de reabsorver a água filtrada para o corpo. Essa resistência ou erro dos túbulos renais acontece em concentrações plasmáticas normais e até mesmo em níveis excessivos de AVP. (SPERANDEO et al., 2006)

Desta forma entende-se que o DIN ocorre secundariamente a anormalidades em ductos coletores renais ou na medula renal que diminuem a resposta ao ADH e, assim, diminuem a reabsorção de água. Deve-se enfatizar que estes pacientes apresentam secreção normal de ADH, mas não apresentam resposta ao hormônio endógeno ou à administração de ADH exógeno. (SPERANDEO et al., 2006)

Os principais sintomas que os portadores de diabetes insipidus nefrogênico apresentam em sua maioria são a sede excessiva (polidipsia) e a poliúria que é a excreção de grandes volumes de urina altamente diluída, em alguns casos os indivíduos podem eliminar até 20 litros de urina diariamente. (ROCHA et al., 2000)

Pacientes com DIN ainda podem apresentar retardo mental ou alteração do desenvolvimento após múltiplos episódios de desidratação hipernatrêmica. Em consequência da grande ingestão de água, estes na maioria das vezes têm pouco apetite o que acarreta em um baixo ganho de peso. Além disso tais indivíduos podem mostrar problemas comportamentais, abrangendo hiperatividade e problemas de memorização de fatos recentes, por exemplo. (SPERANDEO et al., 2006)

O DIN pode ser classificado como primário, que é hereditário, ou como secundário, que é quando o mesmo é observado como parte de um quadro clínico de várias nefropatias. (SPERANDEO et al., 2006). O DIN primário ou congênito geralmente se apresenta com quadro severo de diabetes insipidus; a herança pode ser ligada ao cromossomo X e manifesta-se desde o nascimento, em virtude da expressão defeituosa do V2R, um receptor do ADH normalmente presente nos túbulos renais. Outra forma congênita é a deficiência no gene da aquaporina 2; nestes casos, a herança é autossômica recessiva. (VELÁSQUEZ et al., 2014)

Segundo Velasques, Medeiros e Domingos (2016, p.332) “Em aproximadamente 90% dos pacientes com diabetes insípido nefrogênico congênito, o modo de herança é recessivo ligado ao X”. Quando o DIN é congênito as

manifestações se iniciam logo após o nascimento, o que é um risco pois os lactentes não são capazes de visto que os lactentes não conseguem expor que estão com sede podendo ficar desidratados. (SABORIO et al., 2000)

Já em relação aos casos de diabetes insípido nefrogênico secundários autores afirmam:

“ Em pacientes com obstrução do trato urinário, foi demonstrada diminuição da expressão das aquaporinas-1 a 4 e da função dos principais transportadores de sódio no nível tubular renal (Na-K-ATPase, NKCC1, NCC). ” (VELASQUES; MEDEIROS; DOMINGOS 2014, p.332)

O diabetes insipidus nefrogênico adquirido pode ser encontrado em várias situações, dentre elas: pielonefrite, amiloidose renal, mieloma múltiplo, hipocalcemia, síndrome de Sjögren, anemia falciforme, hipercalcemia crônica e uso de medicações (corticoides, diuréticos, demeclociclina, lítio, foscanet), doença renal crônica, necrose tubular aguda e diurese osmótica. (SABORIO et al., 2000)

Figura 1 – Nefropatias que podem ser observadas na forma secundaria

Causas de DIN adquirido
Induzido por Drogas:
Aminoglicosídeos, Anfotericina B, Cisplatina, Colchicina, Demeclociclina, Difenilhidantoina, Foscanet, Furosemida, Gentamicina, Isofosfamida, Lítio, Metilina, Metoxiflurano, Nicotina, Rifampicina, Vinblastina.
Distúrbios Hidroelétricos:
Hipocalcemia, Hipercalcemia, Hipercalcúria
Doenças Sistêmicas:
Amiloidose, Doença renal difusa, Síndrome de Fanconi, Uropatia Obstrutiva, Acidose Tubular Renal, Sarcoidose, Anemia Falciforme, Síndrome de Sjögren
Neoplasia:
Sarcoma

Fonte: Distúrbios na secreção e ação do hormônio antidiurético. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia [online].

Dentre os diversos grupos de pacientes com diabetes insípido nefrogênico por tubulopatia intersticial secundária, um dos mais importantes é o formado por indivíduos com nefropatia caliopênica, que ocorre em crianças gravemente desnutridas. Na maioria dos casos a doença é caracterizada por início na infância, marcada por sintomas como sede persistente, poliúria e hipostenúria resistente à administração de vasopressina. (ROCHA et al., 2000)

4. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO, PROGNÓSTICO E TRATAMENTO

O diabetes insipidus tem como um dos seus principais sintomas a eliminação em grandes níveis de urina altamente diluída, hipotônica, ou seja, é insípida (o que explica seu nome). Indivíduos cujo mecanismo de sede não apresenta modificações normalmente encontram-se pouco sintomáticos. Nesses pacientes a noctúria é o principal sintoma, sendo a principal causa de procura por atendimento médico. (MAKARYUS, MCFARLANE, 2006)

O diagnóstico é composto pela avaliação clínica e laboratorial. Na parte clínica vão ser analisados os sinais e sintomas clínicos característicos do DI, ou seja, noctúria, poliúria e polidipsia. É analisado também a velocidade em que esses sintomas se manifestam já que isto pode dar informações acerca da patogenia da doença. Em relação a parte laboratorial, verifica-se a concentração de sódio e aplica-se como diagnóstico diferencial, em sua maioria usa-se o Teste de Restrição Hídrica, entretanto, na atualidade, já existem estudos que se baseiam em outros testes como o teste direto, o teste de copeptina e o diagnóstico genético. (SPERANDEO et al., 2006)

Na maioria dos casos, o diagnóstico de DI é confirmado por prova de deprivação hídrica (PDH), o tipo é determinado pelo comportamento de osmolalidade sérica (OsmS) e osmolalidade urinária (OsmU) após o uso de DDAVP (desmopressina). Os laboratórios de linha de base incluem: coleta de urina de 24 horas para quantificar poliúria, OsmS e OsmU, eletrólitos plasmáticos, cálcio, glicemia, nitrogênio uréico e creatinina (CHEETHAM; BAYLIS, 2002)

A PDH é composta de alguns estágios, na primeira etapa se analisa a capacidade do rim em concentrar urina diante da restrição e desta forma, confirmar ou não o diagnóstico de DI. Caso posteriormente a DI se confirme a segunda etapa visa observar a resposta ao DDAVP para sua classificação em DIC ou DIN. Para que essa diferenciação ocorra a DDAVP é administrada e OsmU é medida 1 a 2 horas depois. Um aumento > 50% em OsmU da linha de base indica DIC e uma resposta mais baixa ou nenhuma resposta torna o diagnóstico de DIN. (CHEETHAM; BAYLIS, 2002)

No primeiro estágio da PDH tem-se a preparação do paciente, o mesmo deve evitar o consumo intenso de água, cafeína e nicotina na noite anterior ao teste. Já no

segundo estágio tem-se a fase de desidratação, o teste em condições ideais, deve-se iniciar pela manhã. O indivíduo a realizar o exame é mantido em jejum e observação, seu peso, diurese, densidade urinária e natremia são avaliados de forma periódica. (LOUREIRO et al., 2009)

Na segunda fase ainda é fundamental: manter a dieta seca e restrição de líquidos por 8 horas do paciente, pesar o mesmo 2 horas em 2 horas, coletar urina para avaliar a OsmU e medir o volume urinário a cada 2 horas e coletar sangue para osmolalidade plasmática (OsmP) no fim da dieta seca. A interrupção do teste acontece se durante a medição da OsmU e OsmP a perda de peso exceder 5% do peso inicial ou a sede for insuportável para o paciente. (LOUREIRO et al., 2009)

Existe ainda a presença da terceira fase que trata-se da administração de desmopressina (DDAVP), um fármaco sintético que é análogo a vasopressina. A administração deste é que vai ser determinante para definir se a etiologia é central ou nefrogênica. A forma de aferição e gerenciamento do DDAVP começa com a ingestão de 1 mg de DDAVP intramuscular ou intravenoso ou 10 mg por meio da via intranasal, após isso durante um período de 4 horas colhe-se a urina para se estabelecer o volume e a OsmU. Em alguns protocolos, que são mais extensos, coleta-se a urina e sangue até 16 horas posteriores a desmopressina, entretanto essa demasia de horas não se faz necessária na maior parcela dos casos. Neste exame é permitido ao paciente a ingestão de até 1,5 a 2 vezes o volume de urina excretado no decorrer do período de desidratação, se o mesmo apresentar sede intolerável. (LOUREIRO et al., 2009)

A PDH tem como princípio avaliar se o paciente continua excretando urina hipotônica mesmo em condições de hiperosmolalidade, em situações onde isso ocorra o diagnóstico é positivo para DI. Quando se tem uma osmolaridade sérica maior que 295 mOsm/kg, que caracteriza natremia (acima de 145 mEq/L), organismo em condições normais responde com a formação de urina concentrada. (CHEETHAM; BAYLIS, 2002)

Desta forma se a urina apresenta uma osmolalidade menor que 300 mOsm/kg, identifica-se o DI e é a partir desse instante que a desmopressina é administrada. Se a osmolalidade for elevada mais que 50% após essa administração, o paciente é classificado como portador de DIN. Entretanto se a osmolalidade do mesmo permanecer entre 300 a 800 mOsm/kg, este pode ter polidipsia primária ou DIC

parcial. Quando se tem um aumento maior que 9% após a administração do fármaco o indivíduo recebe um diagnóstico de DIC parcial, caso essa elevação seja menor que esse valor se trata de polidipsia primária. (CHEETHAM; BAYLIS, 2002)

A partir da prova de privação hídrica, é possível perceber que a DIN tem como característica uma baixa resposta à administração de desmopressina exógena, o que tem relação direta com a fisiopatologia da doença, como foi exposto anteriormente, já que os rins apresentam resistência ao hormônio, mesmo que este se encontre em grande quantidade no plasma. (LOUREIRO et al., 2009)

O segundo teste que pode ser usado no diagnóstico de DI é o teste direto cujo princípio é mensurar a concentração plasmática do ADH, em simulações de sede e de infusão de salina hipertônica. Essas situações em condições normais provocam a redução no volume de urina excretada. (CHRIST-CRAIN 2020)

A diferenciação quanto ao tipo de DI ocorre da seguinte forma: indivíduos que no decorrer das simulações mantêm altos valores de ADH no plasma são caracterizados como DIN, já aqueles que apresentam níveis baixos de ADH são diagnosticados com DIC. Níveis normais em pacientes que apresentam com polidipsia e a poliúria como sintomas indicam polidipsia primária. (CHRIST-CRAIN 2020)

O lado negativo deste tipo de teste é o fato do mesmo ser considerado muito recente e apresentar contradições. Isso faz com que sua utilização seja pequena, sendo usado conjuntamente com a PDH. Sobre esse teste ainda são necessários maiores estudos que evidencie o êxito deste. (CHRIST-CRAIN 2020)

A terceira variante de teste que pode ser empregada é o teste de coceptina, esta é uma proteína cuja composição é de 39 aminoácidos, derivada de uma proteína precursora pré-pró-hormônio do ADH e da neurofisina II. Esse tipo de teste é mais utilizado para diferenciação entre a polidipsia primária (PP) e o DIC e usa do princípio da mensuração plasmática basal dos níveis de coceptina, porém ele pode ser usado também no diagnóstico de DIN quando associado ao PDH. Quando usados de maneira conjunta a aferição dos níveis plasmáticos de coceptina acontecem de 2 em 2 horas, concomitantemente com as outras variantes como: osmolalidade da urina e níveis plasmáticos de ADH. (FENSKE et al., 2018)

Os resultados são apresentados da seguinte maneira: pacientes com DIC apresentaram níveis da coceptina abaixo da normalidade, portadores de PP exibem níveis dentro das referências e indivíduos que tem DIN exibiram valores acima do

normal. Os valores de referência descritos são: níveis de coceptina entre 21,4pmol/L e 117pmol/L para pacientes com DIN (números maiores para DIN completa e um pouco inferiores para DIN parcial), níveis entre 0,7 e 3,4 pmol/L indicam indivíduos com DIC completa e valores entre 0,9 e 5,1 pmol/L revelam DIC parcial. (Timper et al., em 2015)

O ponto positivo desse tipo de teste é que a coceptina é de mais simples mensuração do que os níveis de ADH, por exemplo, fato que geraria um diagnóstico mais ágil, entretanto, até agora a coceptina ainda não tem sua função bem definida sendo essencial mais estudos para implementação deste tipo de teste na rotina de diagnóstico do DI. (REFARDT et al., 2019)

Por fim tem-se o diagnóstico genético, muito importante nos casos de DIN. Esse teste faz uma análise molecular das mutações dos genes envolvidos no DIN de indivíduos que possuem sinais e sintomas básicos dessa doença. O reconhecimento precoce de um indivíduo com alterações genéticas no receptor ou no canal de aquaporina possibilitam um tratamento prematuro, dificultando que o paciente acometido desenvolva quadros de desidratação severa e sofra de danos cerebrais irreparáveis. Entretanto, o diagnóstico genético não é realizado com regularidade, por ser um teste que exige recursos maiores que os demais citados. (FUJIWARA; BICHET, 2005)

O diagnóstico precoce tanto de DIN ou CDI é fundamental para um bom prognóstico para o paciente, se este ocorrer de forma tardia pode-se ter a presença de danos irreversíveis para o portador. Em casos de DIN por exemplo a não ocorrência de um diagnóstico precoce ou do mesmo de forma errônea pode implicar em casos de desidratação intensa com dano cerebral irreversível, o que pode ocasionar até mesmo a morte. (CHEETHAM; BAYLIS, 2002)

Os tratamentos de DIN e CDI são distintos entre si. Para o CDI o princípio do tratamento é o consumo apropriado de água e de medicamentos que visam corrigir os níveis dessa substância e de eletrólitos. O antidiurético mais aplicado é a desmopressina, que pode ter administração via oral, intranasal ou parentérica. As dosagens diárias se mantem em torno de 100 a 1200 microgramas por via nasal (divididas em 3 doses), de 4 a 40 microgramas por via intranasal ou de 0,1 a 1 microgramas por via parentérica (concentrações plasmáticas máximas em torno de 40

a 55 minutos). Durante o tratamento se monitoriza os eletrólitos para analisar a eficácia do mesmo. (MATSUMURA et al., 1988)

Em alguns casos na infância a terapia pode acontecer pela administração de ingesta de líquidos. Em casos de DCI adquirida, se os fatores subjacentes de CDI forem excluídos e a haste hipofisária se manter integra ele pode ser transitório. Para pacientes parciais pode-se fazer o uso da hidroclorotiazida de 50 a 100 mg/dia, além do genfibrozil, que também já demonstrou algumas respostas positivas no tratamento. A CDI idiopática não tem cura, entretanto tem tratamento, este que é fundamental para portadores da doença uma vez que se negligenciado pode provocar à morte. (MATSUMURA et al., 1988)

Para pacientes com DIN completo não respondem ao DDAVP, sendo assim seu tratamento se torna mais complexo. O enfoque primordial da terapêutica dessa etiologia é a prevenção da desidratação severa e a manutenção do equilíbrio eletrolítico, que pode ser comprometido justamente pela resistência dos rins ao ADH. Assim é indicado que o paciente siga uma dieta hipossódica, na tentativa de impedir uma maior ingestão de água e consequentemente sua maior excreção na urina. (SPERANDEO et al., 2006)

Juntamente com as medidas citadas anteriormente é recomendado ao paciente o uso de diurético tiazídicos, sendo a hidroclorotiazida o de maior uso, ela age aumentando a permeabilidade dos ductos coletores, gerando uma maior reabsorção de água tendo por efeito a formação de uma urina menos diluída. Já para prevenir a eliminação demasiada de potássio é feito o uso do fármaco Amilorida que juntamente com a Hidroclorotiazida ajuda na redução do volume urinário em até 70%, entretanto em crianças de 4 a 6 anos tem tolerância menor. (SPERANDEO et al., 2006)

Em casos de DIN adquiridos em decorrência de intoxicação por lítio a Amilorida é o fármaco mais indicado, por justamente impossibilitar a entrada de lítio nas células através da ação nos ductos coletores. Esse tipo de DI, na grande maioria dos casos é revertido após a suspensão do fármaco. (OLIVEIRA et al. 2010)

Casos de DIN com complicações podem ocasionar em um quadro de desidratação crítica em estado de choque hipovolêmico, nestas situações a terapêutica deve-se basear em fluidos isotônicos até que a frequência cardíaca e a pressão arterial se estabilizem. (OLIVEIRA et al. 2010)

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O DI tem origem em disfunções na síntese, secreção ou ainda no mecanismo de ação do hormônio antidiurético. Este pode apresentar duas origens distintas a congênita ou a adquirida. O DI congênito na maioria das vezes é caracterizado com quadro rigoroso de diabetes insipidus sua herança pode ser relacionada ao cromossomo X e se manifesta desde o nascimento, uma vez que o V2R se manifesta de maneira anormal. Já o DI adquirido pode ter diversas causas como casos de: pielonefrite, amiloidose renal, mieloma múltiplo, hipocalcemia, síndrome de Sjögren, anemia falciforme, hipercalcemia crônica e uso de algumas medicações, dentre outras causas.

Assim o DI pode ser classificado como Diabetes Insipidus Central, que se trata de uma decorrência da secreção imprecisa do ADH e como Diabetes Insipidus Nefrogênico que se origina na ausência de resposta a esse mesmo hormônio. O Diabetes insipidus central é a variante mais frequente de DI e é gerado pela síntese ou liberação de maneira incorreta de AVP. Na grande maioria dos casos este erro ocorre posteriormente a uma cirurgia ou traumatismo cranioencefálico. Essa variante da DI tem sua etiologia podendo ser classificada em Diabetes insipidus neurogênico adquirido, onde se tem um dano no hipotálamo ou à haste hipofisária, ou diabetes insipidus neurogênico familiar, onde o indivíduo carrega uma herança, em geral, autossômica dominante.

Em relação aos casos de Diabetes Insipidus Nefrogênico (DIN) os túbulos renais não respondem ao hormônio antidiurético o que implica na incapacidade dos rins em reabsorver a água filtrada para o corpo. Essa resistência ou erro dos túbulos renais acontece em concentrações plasmáticas normais e até mesmo em níveis excessivos de AVP. Portadores de DIN secretam normalmente ADH, entretanto não respondem ao mesmo (até mesmo a sua administração exógena). O DIN pode ser classificado como primário, que tem caráter hereditário, ou como secundário, que é quando o mesmo é observado como parte de um quadro clínico de várias nefropatias.

No que diz respeito ao diagnóstico pode-se observar que este é um fator fundamental para portadores de DI, uma vez que o mesmo é crucial para o desenvolvimento de um prognóstico e de um tratamento favorável. O diagnóstico é estabelecido por uma avaliação clínica, onde vão ser analisados os sinais e sintomas

clínicos característicos do DI, ou seja, noctúria, poliúria e polidipsia, além de se observar a velocidade em que esses sintomas se manifestam – já que isto pode sugerir informações sobre a patogenia da doença – ademais é feita uma avaliação laboratorial onde verifica-se a concentração de sódio e aplica-se como diagnóstico diferencial. Para o diagnóstico a grande maioria dos casos faz uso do Teste de Restrição Hídrica, embora, na atualidade, já se encontre estudos que se baseiam em outros testes como: o teste direto, o teste de copeptina e o diagnóstico genético. Entretanto os últimos citados são pouco utilizados na rotina laboratorial em comparação ao primeiro.

REFERÊNCIAS

- ARIMA, Hiroshi; AZUMA, Yoshinori; MORISHITA, Yoshiaki; HAGIWARA, Daisuke. Diabetes insípido central. **Jornal de ciência médica de Nagoya**, v. 78, n. 4, pág. 349–358, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28008190/>. Acesso em: 18 de abril de 2021. <https://doi.org/10.18999/nagjms.78.4.349>.
- CHEETHAM, Tim; BAYLIS, Peter H. Diabetes insipidus em crianças: Fisiopatologia, diagnóstico e manejo. **Drogas pediátricas**, v. 4, n. 12, pág. 785–796, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.2165/00128072-200204120-00003>. Acesso em: 15 de abril de 2021.
- CHRIST-CRAIN, Mirjam. Diabetes insipidus: Novos conceitos para o diagnóstico. **Neuroendocrinology**, v. 110, n. 9–10, p. 859–867, 2020. DOI 10.1159 / 000505548. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986514/>. Acesso em: 27 de setembro de 2021.
- CONTRERAS-PERUSQUIA, Yuri et al. Diabetes insípido central devido à histiocitose de células de Langerhans. **Internal Med Mex.**, Cidade do México, v. 35, n. 4, pág. 638-645, agosto de 2019. Disponível em: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662019000400638&lng=es&nrm=iso. Acesso em 18 abr. 2021.
- FENSKE, W et al. Uma abordagem baseada em coceptina no diagnóstico de diabetes insipidus. **The New England Journal of Medicine**, 2018, ed. 379, pág. 428-439. DOI 10.1056 / NEJMoa1803760. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1803760>. Acesso em: 28 de setembro. 2021.
- FUJIWARA, T. Mary; BICHET, Daniel G. Biologia Molecular do Diabetes Insipidus Hereditário. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, v. 16, n. 10, p. 2836–2846, 2005. DOI 10.1681 / ASN.2005040371. Disponível em: <https://jasn.asnjournals.org/content/16/10/2836>. Acesso em: 28 de setembro. 2021.
- LOUREIRO P, Carolina et al. Diabetes insípido em pediatria: série clínica e revisão da literatura. **Revista chilena de pediatria**, v. 80, n. 3, p. 245–255, 2009. Disponível em: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062009000300006&lng=es&nrm=iso. Acesso em 16 de setembro de 2021.
- MAGHNIE, M. et al. Diabetes insípido central em crianças e jovens adultos. **The New England journal of medicine**, v. 343, n. 14, p. 998–1007, 2000. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm200010053431403>. Acesso em: 15 de setembro de 2021.
- MAKARYUS, Amgad N.; MCFARLANE, Samy I. Diabetes insipidus: diagnóstico e tratamento de uma doença complexa. **Cleveland Clinic journal of medicine**, v. 73, n. 1, p. 65–71, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.3949/ccjm.73.1.65> Acesso em: 17 de abril de 2021.

MATSUMURA, Luiza K. et al. Tratamento do diabetes insipidus central com análogo da arginina vasopressiva: 1-desanimo - 8D- arginina - vasopressina, DDAVP. **RBM rev. bras. med**, , p. 331–335, 1988. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/porta/ressource/pt/lil-67432>. Acesso em: 17 de abril de 2021.

MUZY, Jéssica et al. Prevalência de diabetes mellitus e suas complicações e caracterização das lacunas na atenção à saúde a partir da triangulação de pesquisas. **Cadernos de saude publica**, v. 37, n. 5, 2021. DOI 10.1590/0102-311x00076120. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00076120>. Acesso em: 17 de abril de 2021.

NAVES, Luciana A. et al. Distúrbios na secreção e ação do hormônio antidiurético. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, v. 47, n. 4, p. 467–481, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302003000400019>. Acesso em: 18 de outubro de 2021.

OLIVEIRA, Jobson Lopes de et al. Nefrotoxicidade por lítio. **Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)**, v. 56, n. 5, p. 600–606, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302010000500025>. Acesso em: 15 de outubro de 2021.

PETERS, H. P. E.; ROBBEN, J. H.; DEEN, P. M. T.; WETZELS, J. F. M. Água na saúde e na doença: novos aspectos das perturbações no metabolismo da água. **The Netherlands journal of medicine**, v. 65, n. 9, p. 325–332, 2007. Disponível em: <https://repository.ubn.ru.nl/handle/2066/53130>. Acesso em 10 de agosto de 2021.

REFARDT, Julie; WINZELER, Bettina; CHRIST-CRAIN, Mirjam. Copeptina e seu papel no diagnóstico de diabetes insipidus e na síndrome de antidiurese inadequada. **Clinical endocrinology**, v. 91, n. 1, p. 22–32, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cen.13991>. Acesso em: 28 de setembro de 2021.

ROCHA, Juliane L.; FRIEDMAN, Eitan; BOSON, Wolfanga L.; DE MARCO, Luiz. Diabetes insipidus nefrogênico: conceitos atuais de fisiopatologia e aspectos clínicos. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, v. 44, n. 4, p. 290–299, 2000. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302000000400004&lng=en&nrm=iso. Acesso em 18 de abril de 2021.

SABORIO, P.; TIPTON, G. A.; CHAN, J. C. Diabetes insipidus. **Pediatrics in review**, v. 21, n. 4, p. 122–9, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10756175/>. Acesso em: 17 de abril de 2021.

SPERANDEO MACEDO, Célia et al. Diagnóstico e resposta terapêutica em dois pacientes com Diabetes insipidus nefrogênico. **Revista paulista de pediatria: órgão oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo**, v. 24, n. 1, p. 78–84, 2006.

Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=406038915013>. Acesso em 17 de abril de 2021.

TIMPER, Katharina et al. Precisão diagnóstica de coceptina no diagnóstico diferencial da síndrome de poliúria-polidipsia: Um estudo multicêntrico prospectivo. **The journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 100, n. 6, p. 2268–2274, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25768671/>. Acesso em 16 outubro de 2021.

VELASQUEZ-JONES, Luis; MEDEIROS-DOMINGO, Mara. Diabetes insípido nefrogênico. **Bol. Med. Hosp. Infantil. Mex.** México, v. 71, n. 6, pág. 332-338, dec. 2014. Disponível em: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462014000600002&lng=es&nrm=iso. Acesso em 15 de setembro de 2021.