

## MECANISMOS ENVOLVIDOS NA PATOGÊNESE DO DIABETES INSÍPIDO

Yara Sousa Dutra<sup>1</sup>; Saulo Almeida de Menezes<sup>1</sup>; Francisco Sydney Henrique da Silva<sup>1</sup>; Ilana Lima Lopes<sup>1</sup>; Cícero Ramon Bezerra dos Santos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Discente do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Católica de Quixadá - UNICATÓLICA;

<sup>2</sup>Especialista Docente do curso de Biomedicina do Centro Universitário Católica de Quixadá - UNICATÓLICA;

E-mail: ramonsantos@gmail.com

### RESUMO

O diabetes insípido (DI) é o mais importante distúrbio hipofuncional, causado pela deficiência de ADH, sendo caracterizado por poliúria (grande volume de urina) decorrente da incapacidade do rim de reabsorver apropriadamente a água nos túbulos renais. O presente artigo propõe realizar um estudo sobre o diabetes insípido, enfatizando sua patogênese, tipos, consequências, diagnóstico diferencial e possíveis tratamentos. A seleção do material bibliográfico contemplou publicações contendo artigos nacionais e internacionais, livros e revistas, voltados para a patogênese, tipos, diagnóstico e tratamento do diabetes insípidos. As bases de dados utilizadas foram: Google Acadêmico, SciELO e LILACS. As palavras-chave utilizadas foram: diabetes, insípidos e ADH. O critério de inclusão utilizado foi: trabalhos que abordassem aspectos gerais referentes à patogênese do diabetes insípido; sob forma de artigos, dissertações, teses e revisões. Como critérios de exclusão, os trabalhos que não apresentassem resumos na íntegra nas bases de dados pesquisadas não foram contemplados nesta revisão. Pelo exposto, os principais mecanismos dessa patologia são a quantidade insuficiente de vasopressina, que leva ao diabetes insípido central ou neurogênico, e falhas da resposta renal à vasopressina circulante, que condiciona o diabetes insípido nefrogênico. Uma vez que essa patologia pode, muitas vezes, ser confundida com o diabetes *mellitus*, é necessária a realização do diagnóstico diferencial precoce. A realização desta revisão bibliográfica é fundamental no auxílio às futuras pesquisas com o diabetes insípidos. Dessa forma, deve-se incentivar a realização de mais estudos científicos sobre esta enfermidade, na busca por medidas que potencializem os tratamentos, minimizando seus efeitos no organismo dos portadores.

**Palavras-chave:** Diabetes. Insípidos. ADH.

## INTRODUÇÃO

O termo “diabetes” descreve uma variedade de condições clínicas que têm em comum a micção excessiva, sendo caracterizada pelo excesso de açúcar no sangue (glicemia) e na urina (glicosúria). Pode ser classificado em: diabetes *mellitus* tipo 1 ou insulino-dependente, diabetes *mellitus* tipo 2 ou insulino-independente, diabetes gestacional e diabetes insípido (NELSON; COX, 2014).

O diabetes insípido (DI) é o mais importante distúrbio hipofuncional, causado pela deficiência de ADH, sendo caracterizado por poliúria (grande volume de urina) decorrente da incapacidade do rim de reabsorver apropriadamente a água nos túbulos renais. Este é distinto do diabetes *mellitus*, mais comum, causado pela deficiência de insulina (MOTTA, 2009; KUMAR et al., 2010).

Existem dois principais tipos de diabetes insípido: o central ou neurogênico, decorrente da insuficiência de ADH, e o renal ou nefrogênico, resultante da incapacidade da resposta tubular renal ao ADH circulante. Essas duas patologias possuem manifestações clínicas semelhantes e incluem a excreção de grandes volumes de urina diluída (GREENSPAN; STREWLER, 2000; NAVES, 2003).

Um outro de tipo de DI, mais raro, é o gestacional. Nestes casos, durante a gravidez, a placenta produz uma vasopressinase que causa intensa degradação do ADH (NAVES, 2003). Além disso, existe também o DI causado por um problema psiquiátrico, denominado de polidipsia primária, que leva a ingestão compulsiva de água, o que causa a poliúria devido ao bloqueio da secreção de vasopressina (HEDGE; COLBY; GOODMAN, 1988).

As perdas renais excessivas de água levam a uma desidratação celular e extracelular, que resulta em polidipsia e elevada ingestão de líquidos (FIGUEIREDO; RABELO, 2009). Os pacientes que tem acesso à água geralmente compensam as perdas urinárias, porém, os indivíduos que estão de alguma forma limitados, podem desenvolver desidratação intensa com risco de vida (KUMAR et al., 2010).

É de extrema importância que se faça o diagnóstico diferencial, tendo em vista que essa patologia pode, muitas vezes, ser confundida com o diabetes *mellitus*. Seu diagnóstico correto é imprescindível para um tratamento adequado, já que, a prescrição de fármacos não específicos pode resultar em uma terapêutica não eficaz, além de influenciar no agravamento do quadro clínico do paciente.

O presente artigo propõe realizar um estudo sobre o diabetes insípido, enfatizando sua patogênese, tipos, consequências, diagnóstico diferencial e possíveis tratamentos.

## **METODOLOGIA**

O presente trabalho seguiu as diretrizes metodológicas propostas por Marconi e Lakatos (2010), onde a pesquisa aborda toda a bibliografia já publicada, em forma de livros, revistas, publicações avulsas e imprensa escrita, tendo como finalidade fazer com que o pesquisador tenha um contato com toda a literatura de uma determinada temática, o assessorando na análise e manipulação de suas informações.

A seleção do material bibliográfico contemplou publicações contendo artigos nacionais e internacionais, livros e revistas, voltados para a patogênese, tipos, diagnóstico e tratamento do diabetes insípidos. As bases de dados utilizadas foram: Google Acadêmico, Biblioteca eletrônica *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

As palavras-chave em português, inglês e espanhol utilizadas foram: diabetes, insípidos e ADH. O critério de inclusão utilizado foi: trabalhos que abordassem aspectos gerais referentes à patogênese do diabetes insípido, que fossem publicados em português, espanhol ou inglês; sob forma de artigos, dissertações, teses e revisões publicados de 1993 a 2010. Como critérios de exclusão, os trabalhos que não apresentassem resumos na íntegra nas bases de dados pesquisadas não foram contemplados nesta revisão.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O diabetes insípido, de maneira geral, é caracterizado pela grande produção de urina diluída. Os principais mecanismos dessa patologia são: a quantidade insuficiente de vasopressina, que leva ao diabetes insípido central ou neurogênico, e falhas da resposta renal à vasopressina circulante, que condiciona o diabetes insípido nefrogênico (FIGUEIREDO; RABELO, 2009).

O diabetes insípido engloba formas diferentes, onde cada uma possui causa específica. Os principais sintomas incluem a poliúria e polidipsia, com preferência por líquidos gelados. Já a nictúria não é observada nos casos de polidipsia primária ou psicógena, porém está quase

sempre presente nos pacientes com DI central e nefrogênica (NAVES et al., 2003; FITZGERALD, 2009).

A forma mais comum do DI é a central ou neurogênica. Nela, ocorre uma deficiência na secreção ou produção do hormônio antidiurético (ADH), que atua sobre os rins, diminuindo a excreção de água, concentrando a urina. Este tipo de DI é decorrente da destruição da região posterior da hipófise, local de armazenamento da vasopressina. A destruição da hipófise posterior pode se dar por diversas disfunções secundárias, que incluem hipofisites, tumores, encefalopatia anóxica, traumas acidentais ou cirúrgicos, infecções (tuberculose, encefalite, sífilis), fatores autoimunes e hereditários (RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ; GALOFRE; PANADERO-CARLAVILLA, 2007; FIGUEIREDO; RABELO, 2009; FITZGERALD, 2009).

O DI nefrogênico é desencadeado pela incapacidade dos túbulos renais de responderem à ação antidiurética dos valores normais de ADH, não concentrando a urina (FIGUEIREDO; RABELO, 2009).

Pode ser adquirido a partir do uso de diferentes fármacos ou drogas, como demeclociclina (usada para inibição da secreção de ADH), carbonato de lítio (utilizado no tratamento de transtornos bipolares) e o fluoreto. A terapia com carbonato de lítio constitui-se em um dos fatores etiológicos mais comuns para o DI nefrogênico adquirido (OLIVEIRA et al., 2010; VERBALIS, 2014).

A forma hereditária é rara, sendo a maioria dos casos provocados por mutações no receptor de vasopressina,  $V_2$ , ou nos canais de água induzidos pela vasopressina, aquaporina-2. Pelo fato de o gene para o receptor  $V_2$  estar localizado no cromossomo X, esta é uma doença recessiva ligada ao X. O gene corresponde à aquaporina-2 localiza-se no cromossomo 12 e é responsável por provocar uma doença autossômica recessiva (ROSENTHAL et al., 1993; VAN-LIEBURG et al., 1994).

Durante a gravidez, ocorre uma deficiência primária de ADH, levando à excessiva degradação desse hormônio por uma vasopressinase produzida pela placenta, caracterizando o diabetes insípido gestacional. Esse distúrbio desaparece de maneira espontânea 4 à 6 semanas após o parto, mas pode reaparecer em gestações subsequentes. O tratamento é feito a base de desmopressina sintética, que não é afetada pela vasopressinase (RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ; GALOFRE; PANADERO-CARLAVILLA, 2007; FITZGERALD, 2009).

Outro tipo de DI é a polidipsia primária, caracterizada pela inibição na secreção de ADH, devido à ingestão excessiva de água. Na grande maioria das vezes, é desencadeado por

anormalidades no hipotálamo, centro regulador da sede. Também é conhecido como diabetes insípido dipsógeno, sendo muito difícil sua diferenciação dos outros tipos de DI, tendo em vista que a secreção do ADH se encontra suprimida devido à osmolalidade plasmática diminuída e a expressão da aquaporina-2 encontra-se reduzida como resultado dos níveis plasmáticos suprimidos de vasopressina. Além disso, muitas das vezes tem causa idiopática, podendo também se iniciar a partir de outras enfermidades psiquiátricas, como esquizofrenia, mania, ou distúrbio obsessivo-compulsivo, situação na qual é chamada de polidipsia psicogênica (FIGUEIREDO; RABELO, 2009; VERBALIS, 2014).

O diagnóstico diferencial de diabetes insípido deverá ser realizado quando a osmolaridade urinária encontrar-se baixa em relação à osmolaridade plasmática, como consequência do aumento da concentração de sódio no sangue. Em pacientes com hipernatremia e osmolaridade urinária hipotônica, porém com funções renais normais, é necessário administrar um agonista do hormônio antidiurético para diferenciar o diabetes insípido central do diabetes insípido nefrogênico. Se houver uma resposta renal com volume urinário reduzido e aumento da osmolaridade, identificamos o diabetes insípido central. No entanto, se houver uma resposta renal subnormal, será diagnosticado o diabetes insípido nefrogênico (VERBALIS, 2014).

O tratamento de eleição para o DI neurogênico é a administração de desmopressina (DDAVP), que possui ação antidiurética, apresentando menos efeitos colaterais e um maior tempo de ação. É o método mais eficaz para pacientes portadores de diabetes insípido agudo ou crônico, podendo ser encontrado na forma de spray, gotas nasais ou por via oral. As doses devem ser ministradas de acordo com a resposta de cada organismo ao DI (RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ; GALOFRE; PANADERO-CARLAVILLA, 2007).

O método comumente aplicado no tratamento do DI nefrogênico inclui, além da ingestão apropriada de líquidos, a aplicação de uma dieta hipossódica. Os diuréticos que abrangem classes de medicamentos tiazídicos, como amilorida, indometacina ou suas combinações, constituem a medicação de escolha. Em contrapartida ao diabetes insípido neurogênico, o diabetes insípido nefrogênico não pode ser tratado através do uso de desmopressina (dDAVP), apesar dos relatos de melhoramento no quadro de incontinência urinária (SINGER; OSTER; FISHMAN, 1997; JONAT et al., 1999; KIRCHLECHNER et al., 1999; NGUYEN; NIELSEN; KURTZ, 2003).

Ainda não foi encontrado um tratamento completamente eficaz para a forma hereditária do DI nefrogênico. Assim, esta patologia permanece por toda a vida, com o

desenvolvimento de tratamentos que atuam reduzindo seus sinais e sintomas (NGUYEN; NIELSEN; KURTZ, 2003).

## CONCLUSÕES

Uma vez que essa patologia pode, muitas vezes, ser confundida com o diabetes *mellitus*, se faz necessário a realização do diagnóstico diferencial precoce, que, se aplicado de maneira correta, torna-se imprescindível para determinação de um tratamento adequado, já que a prescrição de fármacos não específicos pode resultar em uma terapêutica não eficaz, bem como é capaz de influenciar diretamente no agravamento do quadro clínico do paciente.

A realização desta revisão bibliográfica é fundamental no auxílio às futuras pesquisas com o diabetes insípidos. Dessa forma, deve-se incentivar a realização de mais estudos científicos sobre esta enfermidade, na busca por novas medidas que potencializem os tratamentos, minimizando seus efeitos no organismo dos portadores.

## REFERÊNCIAS

FIGUEIREDO, D. M.; RABELO, F. L. A. Diabetes insipidus: principais aspectos e análise comparativa com diabetes mellitus. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 30, n. 2, p. 155-162, 2009.

FITZGERALD, P. A. Endocrine Disorders. In: MCPHEE, S. J.; PAPADAKIS, M. A. **Current Medical Diagnosis & Treatment**. New York, NY: McGraw-Hill, 2009. p. 965-1051.

GREENSPAN, F. S.; STREWLER, G. J. **Endocrinologia: básica & clínica**. 5ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

HEDGE, G. A.; COLBY, H. D.; GOODMAN, R. L. **Fisiologia endócrina clínica**. Rio de Janeiro: Interlivros, 1988.

JONAT, S.; SANTER, R.; SCHNEPPENHEIM, R.; OBSER, T.; EGGERT, P. Effect of DDAVP on nocturnal enuresis in a patient with nephrogenic diabetes insipidus. **Archives of Disease in Childhood**, v. 81, n. 1, p. 57-59, 1999.

KIRCHLECHNER, V.; KOLLER, D. Y.; SEIDL, R.; WALDHAUSER, F. Treatment of nephrogenic diabetes insipidus with hydrochlorothiazide and amiloride. **Archives of Disease in Childhood**, v. 80, n. 6, p. 548-552, 1999.

- KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; ASTER, J. C. **Robbins & Cotran: Patologia - bases patológicas das doenças**. 8ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
- MARCONI, M. A.; LAKATOS, E. M. **Fundamentos de Metodologia Científica**. 7ª Ed. São Paulo: Atlas, 2010.
- MOTTA, V. T. **Bioquímica clínica para o laboratório – princípios e interpretações**. 5º Ed. Rio de Janeiro: MedBook, 2009.
- NAVES, L. A.; VILAR, L.; COSTA, A. C. F.; DOMINGUES, L.; CASULARI, L. A. Distúrbios na secreção e ação do hormônio antidiurético. **Revista Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, Rio de Janeiro, v. 47, n. 1, p. 467-474, 2003.
- NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 6ª Ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- NGUYEN, M. K.; NIELSEN, S.; KURTZ, I. Molecular pathogenesis of nephrogenic diabetes insipidus. **Clinical and experimental nephrology**, v. 7, n. 1, p. 0009-0017, 2003.
- OLIVEIRA, J. L. D.; JÚNIOR, S.; ABREU, K. L. S. D.; ROCHA, N. D. A.; FRANCO, L. F. L. G.; ARAÚJO, S. M. H. A.; DAHER, E. D. F. Lithium nephrotoxicity. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 5, p. 600-606, 2010.
- RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ, M. L.; GALOFRE, M. R. A.; PANADERO-CARLAVILLA, F. J. Diabetes insípida. **Panorama Actual del Medicamento**, v. 31, n. 304, p. 515, 2007.
- ROSENTHAL, W.; ANTARAMIAN, A. N. A. I. D.; GILBERT, S.; BIRNBAUMER, M. Nephrogenic diabetes insipidus. A V2 vasopressin receptor unable to stimulate adenylyl cyclase. **Journal of Biological Chemistry**, v. 268, n. 18, p. 13030-13033, 1993.
- SINGER, I.; OSTER, J. R.; FISHMAN, L. M. The management of diabetes *insipidus* in adults. **Archives of Internal Medicine**, n. 157, p. 1293-1301, 1997.
- VAN-LIEBURG, A. F.; VERDIJK, M. A.; KNOERS, V. V.; VAN-ESSEN, A. J.; PROESMANS, W.; MALLMANN, R.; L. A. H. MONNENS; VAN-OOST, B. A.; VAN-OS, C. H.; DEEN, P. M. Patients with autosomal nephrogenic diabetes insipidus homozygous for mutations in the aquaporin 2 water-channel gene. **American Journal of Human Genetics**, v. 55, n. 4, p. 648, 1994.
- VERBALIS, J. G. Hipófise Posterior. In: GOLDMAN, L.; SCHAFER, A. I. **Cecil Medicina**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. p. 1659-1665.