



Diabetes insipidus central em felino jovem

Central Diabetes Insipidus in a Young Feline

Adriane Strack¹, Luana Moretto¹, Carla Di Concilio¹ & Marcy Lancia Pereira²

ABSTRACT

Background: Central diabetes insipidus (CDI) is an endocrine disorder caused by the failure to produce, transport, or release ADH. This disease may show a primary etiology (idiopathic or congenital) or a secondary one (trauma or neoplasms). It is characterized by signs such as polyuria and polydipsia. The definitive diagnosis is obtained by the two-step water deprivation test; the absence of adequate urinary concentration in the first stage confirms the diagnosis of diabetes insipidus and, in the second stage, the response to the application of synthetic desmopressin confirms a central origin. Because CDI is rare in felines, the aim of this study was to report the occurrence of a case of CDI, probably of congenital primary origin, in an 8-month-old kitten.

Case: An 8-month-old male feline, castrated, 3.2 kg, was brought to consultation with a report of polydipsia, polyuria, smaller size and weight, and lower activity when compared to his brother, for several months. On physical examination, lethargy, body score 2/5, and mild dehydration were noted, as well as deciduous teeth that should have already been replaced. Abdominal ultrasound and laboratory tests were requested, which ruled out chronic kidney disease (CKD), diabetes mellitus (DM), hyperadrenocorticism (HAC), and hyperthyroidism. Due to the fact that urinalysis evidenced hyposthenuria (urinary density [UD] 1.004), CDI was suspected. The patient underwent a water deprivation test and, after 7.5 h, lost 4.7% of his initial weight, while UD was 1.012, confirming the diagnosis of DI. The investigation then proceeded to the evaluation of the response to synthetic desmopressin by the application of 5 U IM. Two h later, UD was 1.019, confirming the diagnosis of CDI. The prescribed treatment was oral desmopressin at a dose of 100 µg BID. Upon return after 30 days, the feline had gained weight, was well hydrated, and the tutor reported higher activity. A new urinalysis showed a UD of 1.004 and inactive sediment. The tutor was asked to start administering the drug three times a day. However, noting that the patient's quality of life had significantly improved, and wishing to spare the animal from the stress of taking medication once more a day, she chose not to modify the therapy and not to perform additional tests, due to financial limitation.

Discussion: First, CKD, DM, HAC, and hyperthyroidism, more common conditions, were ruled out, and the investigation then proceeded to a water deprivation test. The feline lost 3% to 5% of the initial weight and UD was on the borderline between hypo- and isosthenuria, as described in the literature for the diagnosis of DI. In the second stage of the test, slight urinary concentration was observed after the application of synthetic desmopressin, which confirmed the diagnosis of CDI. The dose of desmopressin prescribed for home treatment, 100 µg BID, was effective to relieve the clinical signs, but urine remained in hyposthenuria in the interval between administrations, suggesting that, for this patient, treatment would be more effective by administering the medication three times a day, in order to maintain an adequate serum concentration. Due to the diagnosis of CDI and the feline being young, the condition's primary origin is believed to be congenital. It is also suspected that the patient may still have congenital hypothyroidism, due to the clinical signs of late tooth exchange and constant lethargy, in addition to laboratory results of thyroid hormones below reference levels. However, because thyroid tests were made by chemiluminescence, a repetition by radioimmunoassay is indicated. If hypothyroidism is confirmed, it would be possible to assume a common etiological factor between CDI and hypothyroidism, such as hypothalamic-pituitary malformation.

Keywords: cat, kitten, desmopressin, hyposthenuria, water deprivation test.

Descritores: gato, desmopressina, hipostenúria, teste de privação hídrica.

DOI: 10.22456/1679-9216.101446

Received: 10 April 2020

Accepted: 26 July 2020

Published: 28 August 2020

¹Graduação em Medicina Veterinária & ²Coordenadoria Especial de Biociências e Saúde Única, Centro de Ciências Rurais, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Curitibanos, SC, Brazil. CORRESPONDENCE: M.L. Pereira [marcy.pereira@ufsc.br]. Rodovia Ulysses Gaboardi, km 3. CEP 89520-000 Curitibanos, SC, Brazil.

INTRODUÇÃO

Diabetes insipidus central (DIC) é uma rara desordem endócrina em gatos [2], causada pela deficiência na produção [6], transporte ou liberação do hormônio antidiurético (ADH) [7,2,17]. Como consequência, ocorre alteração dos mecanismos de retenção e excreção de água, com concomitante poliúria, polidipsia e baixa densidade urinária [17].

O ADH é responsável pela manutenção do equilíbrio hídrico, por meio da promoção de antidiurese. Depois de sintetizado no hipotálamo e armazenado na neuro hipófise, este hormônio é liberado com base na osmolaridade plasmática e detectado por osmorreceptores [17]. Quando a osmolaridade plasmática aumenta, o ADH é liberado e promovendo a reabsorção de água do filtrado glomerular [18].

O diagnóstico de Diabetes insipidus (DI) é baseado, inicialmente, na exclusão de outras causas de poliúria e polidipsia [17], com base em exames hematólogicos, bioquímicos e hormonais [11,16], porém o teste de privação hídrica e a resposta à aplicação de desmopressina sintética é o teste confirmatório para a doença [6], permitindo a diferenciação entre DIC, Diabetes insipidus nefrogênica (DIN) e polidipsia psicogênica.

A DIC pode ser primária ou secundária. Quanto às causas primárias, relacionam-se a ocorrência idiopática [1] ou congênita por más formações de hipotálamo-hipófise levando à formação de cistos [20]. Já as causas secundárias apontam para traumas [1,2,11] e neoplasias [10,15].

No Brasil, tem-se relato somente de um caso de DI em felino [4]. Assim, o objetivo deste trabalho é descrever um caso de DIC central em felino de 8 meses de idade, provavelmente de origem primária congênita com histórico de poliúria e polidipsia, além de letargia desde filhote.

CASO

Foi atendido na Clínica Veterinária Escola da UFSC Curitiba um felino, macho, 8 meses, castrado, com 3,2 kg (Figura 1). Na anamnese a tutora relatou polidipsia e poliúria desde filhote, além de pouca atividade e tamanho menor quando comparado ao contactante, irmão da mesma ninhada. Ao exame físico, o paciente apresentava-se letárgico, escore corporal 2/5, com mucosa oral discretamente hipocorada e desidratação leve, além de gengivite e dentes decíduos que já deveriam ter sido substituídos. Durante a

palpação abdominal, a vesícula urinária estava repleta. Solicitou-se realização de ultrassonografia (US) abdominal e indicou-se aumento de ingestão hídrica para coleta de material biológico para exames laboratoriais (urinálise, creatinina, ureia, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, relação proteína creatinina urinária [RPCU] e hemograma) para inicialmente avaliar doença renal crônica (DRC), Diabetes mellitus (DM) ou hiperadrenocorticismo. A urinálise mostrou densidade urinária (DU) de 1,004 (referência: acima de 1,035) e uma cruz de gordura no sedimento. No hemograma, foram vistas discretas trombocitopenia, basofilia e neutrofilia, com presença de três cruzes de neutrófilos hipersegmentados. Em US, RPCU e bioquímica sérica, não houve alterações.

No retorno, o paciente permanecia com desidratação leve e foram aplicados 150 mL de Ringer Lactato por via subcutânea. Como novo diagnóstico diferencial, pensou-se em hipertireoidismo e, assim, o paciente retornou para coleta de sangue para realização de TSH e T4 livre por quimioluminescência. Como resultados, ambos se apresentaram diminuídos (TSH 0,11 ng/dL e T4 livre 0,68 µg/dL, referência de 0,15 a 0,3 ng/dL e 1,2 a 4,8 µg/dL, respectivamente).

Com base na exclusão de DRC e DM, suspeitou-se de DI. O paciente recebeu novamente fluidoterapia (150 mL de Ringer Lactato por via subcutânea) e no dia seguinte, foi internado para realização do teste de privação hídrica em 2 etapas [4]. A primeira fase do teste, de avaliação da capacidade de concentração urinária frente à desidratação, iniciou após coleta de sangue para avaliação do hematócrito (HT) e o esvaziamento da vesícula urinária e avaliação da densidade específica. O peso inicial foi de 3,270 kg, o HT de 35% e havia desidratação leve. Ao decorrer do teste, frequências cardíaca e respiratória, coloração de mucosas, tempo de preenchimento capilar e temperatura mantiveram-se normais. Entretanto, após pesagem do paciente após cada momento de micção espontânea, notou-se que a desidratação leve progrediu para moderada com o decorrer do tempo.

Após 7 h e meia do início da primeira etapa, o paciente pesou 3,115 kg, correspondente à perda de 4,7% seu peso inicial. Coletou-se sangue novamente para HT, cujo resultado foi de 46%. Passou-se então para a segunda fase do teste, de avaliação da resposta à vasopressina sintética. Foram aplicadas 5 U de vasopressina sintética (Encrise¹, 20 U/mL), por via intramus-

cular. Duas h após, coletou-se urina por cistocentese, cuja amostra foi encaminhada para avaliação da DU, com resultado de 1,018, confirmando a suspeita de DIC. A Figura 2 mostra a DU obtida para cada amostra de urina de acordo com o tempo, tanto na primeira, quanto na segunda etapa do teste de privação hídrica.

Desta forma, o tratamento prescrito foi a desmopressina por via oral na dose de 100 µg BID, correspondendo a ½ comprimido de 0,2 mg de acetato de desmopressina (DDAVP²). O paciente retornou após 30 dias e o tutor relatou que a atividade havia aumentado, estava brincando bastante e a polidipsia havia diminuído. A medicação estava sendo dada às 7 e às 19 h diariamente. O felino apresentava 3,7 kg, estava hidratado e, ao exame físico, somente vesícula urinária repleta foi notada. Foi solicitada nova urinálise, com coleta realizada às 16 h, a qual demonstrou novamente densidade urinária de 1,004 e sedimento inativo. Solicitou-se à tutora que passasse a administrar a DDAVP 3 vezes ao dia, mas por observar que a qualidade de vida do paciente havia melhorado substancialmente, e para evitar estresse pela administração da medicação mais uma vez ao dia, optou por não modificar a terapia e não realizar testes adicionais.

DISCUSSÃO

A DI possui como principal característica a poliúria e polidipsia e, para que seja diagnosticada, inicialmente é necessário realizar exames laboratoriais de rotina [14], para que seja possível o descarte de outras enfermidades. Inicialmente, por se tratar de um paciente felino jovem, suspeitou-se de doença renal juvenil, de caráter crônico [13], mas que foi descartada após realização de US e creatinina sérica. Hiperadrenocorticismo também foi inicialmente cogitado, já que também leva a poliúria e polidipsia, com aumento da fosfatase alcalina, hiperproteinemia, hiperglicemia e glicosúria, além de observação ultrassonográfica de hiperplasia adrenal bilateral [8]. Entretanto, pela ausência de achados compatíveis, descartou-se este diagnóstico para o felino. O hipertireoidismo, apesar de relacionar-se mais a felinos adultos a idosos, também foi considerado como diagnóstico diferencial pelo fato de levar a PU/PD [3]. Entretanto, os exames de TSH e T4 livre sugeriram que o paciente poderia ser hipotireoideo.

O paciente felino deste relato apresentou-se desidratado, mesmo após fluidoterapia parenteral no dia anterior ao teste de privação hídrica e, no início do

exame apresentou-se com desidratação leve e hipostenúria acentuada (densidade urinária de 1,004), o que já mostra incapacidade importante de concentração urinária e de manutenção da hidratação.

O teste de privação hídrica, após a exclusão de outras causas, é essencial para a diferenciação entre DI, que pode ser DIC ou DIN, e polidipsia psicogênica. Para a última situação, com a restrição de água, o animal concentra a urina de forma adequada e leva em torno de 48 h para haver perda de peso referente a desidratação. Já para a DI, são necessárias 3 a 11 h para que o animal apresente 5% de desidratação e a DU não ultrapassa 1,020 [9]. Para este paciente, a densidade urinária máxima, após 7,5 h de início do teste, foi de 1,012, ou seja, limite entre hipo e isostenúria, mesmo com desidratação moderada. Ainda, neste caso, houve aumento da concentração urinária após 2 h da administração de ADH sintético, o que exclui a ocorrência de DIN, já que nesta situação, não haveria resposta renal à vasopressina [12]. Considerou-se então que o felino apresentava Diabetes insipidus central, causa mais comum primária, já que se tratava de felino jovem, sem histórico de trauma prévio ou suspeita de neoplasma.

Há pouca literatura sobre tratamento de DIC para felinos. A maioria das indicações é para cães, por ser espécie mais acometida. A via intranasal é tão eficiente quanto a via subcutânea pela ausência de desconforto e boa resposta clínica [11]. A via conjuntival é pouco indicada por relato de irritação local em felinos [2]. A apresentação oral em comprimidos do acetato de Desmopressina, embora apresente custo elevado, é o que se tem para o tratamento por toda a vida, já que as demais apresentações se encontram atualmente indisponíveis no Brasil.

A literatura cita que o tratamento farmacológico é opcional, desde que o animal tenha qualidade de vida e livre acesso à água o tempo todo [14], pois em caso contrário, pode haver desidratação severa em poucas horas e ocorrer óbito [12]. Em estudo diagnóstico e terapêutico envolvendo cinco felinos jovens com DIC, foram administrados de 25 a 50 µg/felino de acetato de desmopressina por via oral, a cada 8 a 12 h, com respostas variáveis [1]. O felino aqui relatado foi submetido ao tratamento com 100 µg a cada 12 h para diminuir o estresse pela medicação em comparação à administração a cada 8 h e apresentou melhora clínica importante. Após 30 dias, associado ao relato da tutora de melhora clínica e ganho de peso



Figura 1. Paciente felino com 8 meses de idade, durante teste de privação hídrica.

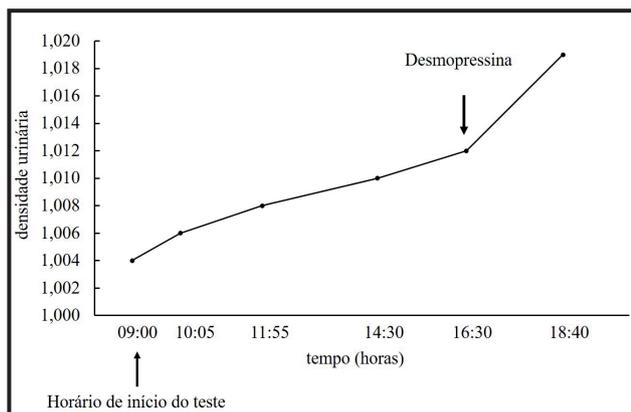


Figura 2. Valores de densidade urinária obtidas para cada amostra de urina de acordo com o tempo durante teste de privação hídrica.

(de 3,27 para 3,7 kg, ou seja, ganho de 13%) e ausência de desidratação, conclui-se que houve boa resposta ao tratamento prescrito com o fármaco a cada 12 h.

Entretanto, o animal permaneceu com hipostenúria (densidade urinária de 1,004) em avaliação de urina pontual. É importante ressaltar que a urina foi coletada após 9 h da primeira administração diária. De fato, o efeito máximo do DDAVP, independentemente da via de administração, ocorre 2 a 8 h após a administração e a duração da ação varia de 8 a 24 h [9]. Assim, este achado laboratorial pode mostrar que, por algumas horas, não há atuação do fármaco, o que indicaria a necessidade da administração do acetato de desmopressina a cada 8 h. Alternativa seria diminuir para 50 µg de Desmopressina TID, a fim de manter a concentração sérica adequada ao longo do dia.

Inicialmente, para este caso, a solicitação de hormônios tireoideanos foi feita para diagnóstico diferencial de hipertireoidismo e, para tal, o método de quimioluminescência tem boa sensibilidade e custo mais baixo [19]. Entretanto, apesar de os resultados de TSH e T4 livre terem indicado valores abaixo da referência, não puderam ser considerados conclusivos e necessitariam ser repetidos pelo método de radioimunoensaio, o teste ouro, com boa sensibilidade, para hipotireoidismo [5]. Os autores deste trabalho acreditam que o felino possa, realmente, ser hipotireoideo congênito, já que apresentava sinais clínicos compatíveis, como troca tardia de dentes, além de tamanho e peso menores quando comparado ao irmão, achados que corroboram a literatura [5]. Como o felino teve diagnóstico de DIC primário, supostamente de origem congênita também, não se pode descartar a possibilidade de um fator comum, como uma má formação hipotálamo-hipofisária. Infelizmente, a tutora não aceitou continuar a investigação diagnóstica do felino por limitação financeira.

MANUFACTURERS

¹Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. Taboão da Serra, SP, Brazil.

²Laboratórios Ferring Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 Aroch I., Mazaki-Tovi M. & Shemesh O. 2005.** Central diabetes insipidus in five cats: clinical presentation, diagnosis and oral desmopressin therapy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 7(6): 333-339. DOI: 10.1016/j.jfms.2005.03.008
- 2 Campbell F.E. & Bredhauer B. 2008.** Trauma-induced central diabetes insipidus in a cat. *Australian Veterinary Journal*. 86(3): 102-105. DOI: 10.1111/j.1751-0813.2007.00214.x
- 3 Cunha M.G.M.C.M., Pippi N.L., Gomes K. & Beckmann G.V. 2008.** Hipertireoidismo felino. *Ciência Rural*. 38(5): 1486-1494.

- 4 **Feldman E.C. & Nelson R.W. 2004.** Water Metabolism and Diabetes Insipidus. In: Feldman E.C. & Nelson R.W. (Eds). *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 3.ed. Philadelphia: WB Saunders, pp.1-45.
- 5 **Greco D.S. 2006.** Diagnosis of Congenital and Adult-onset Hypothyroidism in Cats. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. 21(1): 40-44. DOI: 10.1053/j.ctsap.2005.12.007
- 6 **Gunn-Moore D. 2005.** Feline Endocrinopathies. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 35(10): 171-210. DOI: 10.1016/j.cvsm.2004.09.002
- 7 **Makaryus A.N. & McFarlane S.I 2006.** Diabetes insipidus: Diagnosis and treatment of a complex disease. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 73(1): 65-71.
- 8 **Martinez M. & Roca A.L. 2009.** Hiperadrenocorticismo felino tratado con trilostano. *Clínica veterinaria de pequeños animales*. 29(4): 255.
- 9 **Medeiros L.K.G., Santos R.C., Alves A.S., Mendes R. S. & Nóbrega Neto P.I. 2014.** Central Diabetes Insipidus in a Cat. *Acta Scientiae Veterinariae*. 42: 1-4.
- 10 **Nelson R.W. 2009.** Disorders of Hypothalamus and Pituitary Gland. In Nelson R.W. & Couto C.G. (Eds). *Small Animal Internal Medicine*. 4th edn. St. Louis: Elsevier, pp.695-723.
- 11 **Nielsen L., Thompson H., Hammond G.J., Chang Y.P. & Ramsey I.K. 2008.** Central diabetes insipidus associated with primary focal B cell lymphoma in a dog. *Veterinary Record*. 162(4): 124-126. DOI: 10.1136/vr.162.4.124
- 12 **Oliveira K.M., Fukushima F.B., Oliveira C.M., Rosado I.R., Torres B.B.J., Lavor M.S.L., Silva C.M.O. & Melo E.G. 2012.** Head trauma as a possible cause of central diabetes insipidus in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 15(2): 155-159. DOI:10.1177/1098612X12463162
- 13 **Peterson M.E. 2016.** Endocrinologia. In: Little S.E. (Ed). *O Gato: Medicina Interna*. Rio de Janeiro: Roca, pp. 596-600.
- 14 **Roura X. 2019.** CKD Risk Factors. Risk factors in dogs and cats for development of chronic kidney disease. International Renal Interest Society. Disponível em: http://www.iris-kidney.com/education/risk_factors.html. [Accessed online in March 2020].
- 15 **Schmidt C., Emanuelli M.P., Cargnelutti J.F., Wolkmer P., Salbego F.Z. & Lopes S.T.A. 2009.** Diabete insípido central em um cão. *Ciência Rural*. 39(3): 922-925. DOI:org/10.1590/S0103-84782009000300046
- 16 **Simpson C.J., Mansfield C.S., Milne M.E. & Hodge P.J. 2011.** Central diabetes insipidus in a cat with central nervous system B cell lymphoma. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 13(10): 787-792. DOI: 10.1016/j.jfms.2011.07.005
- 17 **Smith J.R. & Elwood C.M. 2004.** Traumatic partial hypopituitarism in a cat. *Journal of Small Animal Practice*. 45(8): 405-409.
- 18 **Valandro M.A., De Pietro A. & Martins D.B. 2013.** Diabetes insípido em um cão. *Acta Scientiae Veterinariae*. 41(1):1-5.
- 19 **Verlander W.J. 2014.** Fisiologia renal. In: Klein G.B. (Ed). *Cuningham Tratado de Fisiologia Veterinária*. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, pp.481-487.
- 20 **Vieira A.B., Castro M.C.N., Freire I.M.A., Coelho M.J., Alencar N.X. & Soares A. M.B. 2010.** Dosagem de tiroxina total (T4) sérica pelo método de quimioluminescência em gatos clinicamente sadios. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*. 47(3): 224-230.
- 21 **Winterbotham J. & Mason K.V. 1983.** Congenital diabetes insipidus in a kitten. *Journal of Small Animal Practice*. 24(9): 569-573.