

Diabetes Insipidus Central: uma revisão da literatura

Central Diabetes Insipidus: a review of the literature

DOI:10.34117/bjdv8n7-065

Recebimento dos originais: 23/05/2022

Aceitação para publicação: 30/06/2022

Anna Luíza Lacerda Soares

Acadêmica de Medicina

Instituição: Centro Universitário de Valença (UNIFAA) Valença - RJ

Endereço: Rua Dr. Julio Xavier, 335, Laranjeiras, Valença - RJ

E-mail: lacerda.soares98@gmail.com

Carolina Bernardes Leite

Acadêmica de Medicina

Instituição: Centro Universitário de Valença (UNIFAA) Valença - RJ

Endereço: Rua Oswaldo Terra, 224, Ap. 301, Centro, Valença - RJ

E-mail: bernardeslcarolina@gmail.com

Manoela Alencar dos santos

Acadêmica de medicina

Instituição: Centro Universitário de Valença (UNIFAA) Valença - RJ

Endereço: Rua Engenheiro Urbano Alves de Souza Pereira, 401, Casa 215,
Taubaté - SP

E-mail: manoelaalencar2001@gmail.com

Marcela Robadey de Souza

Acadêmico de Medicina

Instituição: Faminas – Muriaé - MG

Endereço: Rua Benedito Valadares, 158, Barra, Muriaé - MG

E-mail: marcelarobadey@gmail.com

Patrícia Fernandes Gago

Acadêmica de Medicina

Instituição: Centro Universitário de Valença (UNIFAA) Valença - RJ

Endereço: Travessa Vereador Carriço, 4, Portinho, Cabo Frio - RJ

E-mail: fernandesgpatricia@hotmail.com

Raquel Paranhos Rodrigues da Silva

Acadêmica de medicina

Instituição: Centro Universitário de Valença (UNIFAA) Valença - RJ

Endereço: Estrada do bananal, 721, Bloco 2, Ap. 102, Rio de Janeiro/RJ

E-mail: raquelprs@outlook.com

Thaís Gouvêa da Silva Santana

Acadêmica de medicina

Instituição: Centro Universitário de Valença (UNIFAA) Valença - RJ

Endereço: Rua Comendador José Fonseca, 192, Centro, Valença - RJ

E-mail: thais.1981@yahoo.com.br

Walid Bassan Hammoud

Acadêmico de Medicina

Instituição: Centro Universitário de Valença (UNIFAA) Valença - RJ

Endereço: Rua Darcylia Braga Nobrega, 48, Quintas das Avenidas, Juiz de Fora - MG

E-mail: walidjf@gmail.com

RESUMO

Introdução: O diabetes insipidus central é uma patologia que resulta do déficit de secreção de hormônio antidiurético. A principal ação desse hormônio é regular a capacidade do rim de reabsorver água, o que explica as manifestações clínicas da doença que envolvem polidipsia, noctúria e poliúria. O diagnóstico é realizado, principalmente, a partir da privação e análise da consequente concentração da urina. O tratamento, de maneira geral, consiste na administração de um análogo do hormônio deficitário a fim de controlar os sintomas, outras medicações e adequações dietéticas podem também fazer parte do tratamento. **Objetivos:** O objetivo desse estudo é revisar sobre o diabetes insipidus central, compreendendo epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento. **Métodos:** Os bancos de dados Pubmed, Diretrizes e UpToDate foram pesquisados eletronicamente utilizando os descritores diabetes insipidus central; diabetes insipidus nos idiomas inglês e português. **Discussão e Conclusão:** Trata-se de uma doença de manifestações clínicas sistêmicas, uma vez que a fisiopatologia envolve o equilíbrio osmótico do corpo. Distúrbios eletrolíticos podem se fazer presente em pacientes não tratados pela excreção hídrica excessiva, especificamente a hipernatremia, entretanto o próprio tratamento da doença, se não conduzido de maneira adequada, pode ocasionar distúrbios opostos, como é o caso da hiponatremia que é um dos principais efeitos colaterais da medicação mais utilizada na doença.

Palavras-chave: Diabetes Insipidus Central, Diabetes Insipidus.

ABSTRACT

Introduction: Central diabetes insipidus is a pathology that results from the deficit of antidiuretic hormone secretion. The main action of this hormone is to regulate the kidney's capacity to reabsorb water, which explains the clinical manifestations of the disease that involve polydipsia, nocturia and polyuria. The diagnosis is made, mainly, from the deprivation and analysis of the consequent concentration of urine. The treatment, in general, consists of the administration of an analog of the deficient hormone in order to control the symptoms, other medications and dietary adequacies can also be part of the treatment. **Objectives:** The aim of this study is to review about central diabetes insipidus, comprising epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. **Methods:** The databases Pubmed, Guidelines and UpToDate were searched electronically using the descriptors diabetes insipidus central; diabetes insipidus in English and Portuguese. **Discussion and Conclusion:** This is a disease of systemic clinical manifestations, since the pathophysiology involves the osmotic balance of the body. Electrolyte disturbances can be present in untreated patients due to excessive water excretion, specifically hypernatremia, however, the

treatment of the disease itself, if not properly conducted, can cause opposite disorders, such as hyponatremia which is one of the main side effects of the medication most used in the disease.

Keywords: Diabetes Insipidus, Central Diabetes Insipidus.

1 INTRODUÇÃO

O hormônio antidiurético é um nonapeptídeo sintetizado no hipotálamo. A ciência sabe que ele desempenha papéis essenciais no controle do equilíbrio osmótico do corpo, na regulação da pressão arterial, na homeostase do sódio e no funcionamento dos rins. Dado seu papel vital em múltiplas funções, não é surpresa que o ADH tenha grande significado clínico.¹

O diabetes insipidus central é caracterizado pela diminuição da liberação do hormônio antidiurético, resultando em um grau variável de poliúria. Na maioria dos pacientes, o grau de poliúria é determinado pelo grau de deficiência de secreção do hormônio.^{2,5}

Diversas são as causas que culminam no diabetes insipidus central, entre elas destaca-se principalmente a causa idiopática, provavelmente mediada por autoimunidade na maioria dos pacientes. Além disso, a doença pode ser resultante de tumores primários, secundários, doenças infiltrativas, neurocirurgia ou trauma.²

2 OBJETIVO

O objetivo desse estudo é revisar sobre o diabetes insipidus central, compreendendo epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.

3 MÉTODOS

Os bancos de dados Pubmed, Diretrizes e UpToDate foram pesquisados eletronicamente utilizando os descritores diabetes insipidus central; diabetes insipidus nos idiomas inglês e português. Foram utilizados apenas publicações de livre acesso e estudos com relevância clínica até os dias atuais.

4 DESENVOLVIMENTO

O diabetes insipidus (DI) é caracterizado por distúrbios que envolvem à liberação ou ação do hormônio antidiurético (ADH), também chamado de arginina vasopressina ou AVP, que resulta na diminuição da capacidade de concentração urinária caracterizada por um grau variável de poliúria. Sendo assim, o diabetes insipidus central (DIC) é caracterizado pela diminuição da liberação do ADH, ao passo que o diabetes insipidus nefrogênico (DIN) resulta da resistência à ação do ADH.^{2,3}

O ADH é um nonapeptídeo sintetizado no hipotálamo. A ciência sabe que ele desempenha papéis essenciais no controle do equilíbrio osmótico do corpo, na regulação da pressão arterial, na homeostase do sódio e no funcionamento dos rins. Dado seu papel vital em múltiplas funções, não é surpresa que o ADH tenha grande significado clínico. O ADH afeta principalmente a capacidade do rim de reabsorver água. Quando presente, o ADH induz a expressão de proteínas de transporte de água no final do túbulo distal e no ducto coletor para aumentar a reabsorção de água. Vários estados de doença surgem quando o corpo perde o controle da secreção de ADH.¹

Nos estados de hipovolemia ou hipernatremia, o ADH é liberado da hipófise posterior e se liga ao receptor tipo 2 nas células principais do ducto coletor. A ligação ao receptor desencadeia uma via intracelular de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), que causa a fosforilação da aquaporina-2 (AQP2). Após atingir a homeostase da água, os níveis de ADH diminuem e a AQP2 é internalizada da membrana plasmática, deixando a membrana plasmática novamente restrita.¹

A deficiência na secreção de ADH na DIC pode ser causada por distúrbios que atuam em um ou mais dos locais envolvidos na secreção de ADH, são eles: os osmorreceptores hipotalâmicos, os núcleos supraópticos ou paraventriculares, ou a porção superior do trato supraóptico-hipofisário. Além disso, danos ao trato abaixo da eminência mediana ou à hipófise posterior geralmente causam apenas poliúria transitória, isso se deve ao fato do ADH produzido no hipotálamo ainda poder ser secretado na circulação sistêmica através dos capilares portais na eminência mediana.²

Cerca de 30 a 50% dos casos de DIC são idiopáticos, estando associados à destruição das células secretoras de hormônios nos núcleos hipotalâmicos. Tem sido sugerido que um processo autoimune esteja envolvido em muitos desses pacientes acometidos, se não na maioria deles. Esse processo autoimune é caracterizado por inflamação linfocítica do pedúnculo hipofisário e da hipófise posterior que se resolve após a destruição dos neurônios-alvo.²

Estudos sugerem que a presença de anticorpos citoplasmáticos direcionados contra células de vasopressina (Ab-positivo) estão intimamente relacionados ao desenvolvimento de DIC em pacientes com doenças autoimunes endócrinas. Os autoantígenos envolvidos na DIC idiopática não estão totalmente elucidados e, ainda, há diversos outros mecanismos autoimunes que possuem relação direta com a doença.²

Além da causa idiopática, tumores primários, secundários ou doenças infiltrativas (histiocitose de células de Langerhans), neurocirurgia e trauma são as outras possíveis etiologias da doença. A ressonância magnética craniana (RM) para identificar hiperintensidades na hipófise posterior ou espessamento do pedúnculo hipofisário pode ajudar a determinar a causa da DIC. Além disso, qualquer forma de DIC pode ser exacerbada ou se tornar aparente pela primeira vez durante a gravidez, uma vez que o catabolismo do ADH é aumentado pelas vasopressinas liberadas pela placenta.²

Pacientes com DIC não tratados geralmente apresentam poliúria, noctúria e polidipsia. Na maioria dos pacientes, o grau de poliúria é determinado principalmente pelo grau de deficiência do ADH. Assim, o débito urinário pode variar de 2 L/dia com DI parcial leve a mais de 10 a 15 L/dia em pacientes com a doença grave. Além disso, eles também podem manifestar sintomas neurológicos relacionados à doença neurológica subjacente.^{2,5}

A concentração sérica de sódio no DIC não tratado está geralmente na faixa normal alta, o que é necessário para estimular a sede contínua para substituir as perdas urinárias de água. Em pacientes em que a sede é prejudicada ou não pode ser expressa, a hipernatremia moderada ou grave pode estar presente. Isso ocorre em pacientes com lesões do sistema nervoso central que também apresentam hipodipsia ou adipsia, em pacientes adipsicos que possuem autoanticorpos para o órgão subfornical, em lactentes, em crianças pequenas que não conseguem acessar livremente água e em pós-operatórios de pacientes com DI não reconhecido.^{2,8}

Além das manifestações clínicas citadas, pacientes com DIC podem desenvolver diminuição da densidade mineral óssea na coluna lombar e no colo do fêmur, mesmo naqueles tratados. Não está claro como a deficiência de ADH resulta em perda óssea, principalmente pelo fato de o tratamento falhar na prevenção da doença óssea. Entretanto, sabe-se que o ADH atua sobre os receptores V1 e V2 e a desmopressina, medicamento utilizado para o tratamento da doença, atua principalmente nos receptores V2, diante disso, um mecanismo possível é que a ativação dos receptores V1 estimula a formação

óssea. Sendo assim, a análise do estado ósseo é obrigatória para os pacientes acometidos pela doença e um tratamento de prevenção da perda óssea pode ser benéfico.^{2,6}

O grande desafio no diagnóstico e classificação do tipo de DI decorre do fato de que as várias formas de síndromes de poliúria-polidipsia podem apresentar características sobrepostas nos testes diagnósticos. O teste de privação hídrica, também conhecido como teste indireto de privação hídrica, deve potencialmente ser capaz de diagnosticar e distinguir as formas de DI. A privação da ingestão de água deve permitir que os pacientes com polidipsia primária concentrem sua urina enquanto aqueles com DI central ou nefrogênico continuam a excretar urina diluída. Diante da excreção de urina diluída, indicativo de DI, a administração de um análogo sintético de ADH, após a privação hídrica, deve ajudar a diferenciar a etiologia central da nefrogênica pelo fato de a apresentação renal da doença não apresentar resposta significativa, devido à resistência do órgão-alvo, à ação do hormônio ou de seus análogos.⁷

Além do tratamento farmacológico, a reposição de fluidos perdidos pela manifestação clínica da doença é de suma importância para manutenção do equilíbrio eletrolítico. Atualmente, existem três opções principais de tratamento da poliúria em pacientes com DIC. A desmopressina, um análogo do ADH, droga preferida em quase todos os pacientes; outros medicamentos, como clorpropamida, cabamazepina, diuréticos tiazídicos e antiinflamatórios não esteroidais, são raramente usados e mencionados aqui apenas por suas propriedades antidiuréticas; por fim, uma dieta com baixo teor de solutos, principalmente baixo teor de sódio e proteínas, a fim de diminuir a carga renal de solutos e diminuir a excreção hídrica na urina, uma vez que há um déficit na produção do hormônio que possui essa função. Vale ressaltar que, nos casos em que se faz necessário a abordagem com a adequação da dieta, geralmente esta é combinada com um diurético tiazídico.⁴

A escolha da terapia varia com a gravidade da poliúria. Pacientes com DIC parcial e poliúria e noctúria leves a moderadas podem ser adequadamente controlados com uma dieta pobre em solutos (se aceitável para o paciente) e, se necessário, um diurético tiazídico. Embora essas modalidades também reduzam o débito urinário em pacientes com poliúria e noctúria acentuadas, a terapia com desmopressina geralmente é necessária para o controle dos sintomas. A desmopressina também pode ser usada em pacientes com DI menos grave que não desejam aderir a uma dieta pobre em solutos.⁴

O objetivo inicial da terapia é reduzir a noctúria, proporcionando sono adequado, na maioria das vezes pela administração de desmopressina na hora de dormir, que é a

terapia preferida para o DIC. A dosagem de desmopressina é um processo empírico. A hiponatremia geralmente pode ser evitada administrando-se a dose mínima de desmopressina necessária para controlar a poliúria. O tamanho e a necessidade de uma dose diurna são determinados pela eficácia da dose noturna. Se, por exemplo, a poliúria não reaparecer até o meio-dia, então metade da dose da noite pode ser suficiente nesse momento. Feito isso, busca-se o controle parcial da diurese durante o dia, pois o controle completo pode levar à retenção hídrica e hiponatremia.⁴

A retenção hídrica que leva ao desenvolvimento de hiponatremia é um risco potencial em pacientes tratados com desmopressina ou outras terapias que aumentam a resposta ou secreção de ADH. A hiponatremia associada à desmopressina pode levar a lesão cerebral se o sódio plasmático não for monitorado adequadamente. É sugerido a avaliação do sódio sérico um a dois dias após o início da terapia com a desmopressina pelo fato de pacientes não tratados anteriormente podem ter se acostumado a beber grandes quantidades de líquidos e podem continuar a fazê-lo por um curto período após o início da terapia, possivelmente resultando no desenvolvimento de hiponatremia.⁴

Uma vez que uma dose estável de desmopressina seja alcançada, o monitoramento anual ou semestral do sódio sérico pode ser realizado. Se um paciente tratado com uma dose estável de desmopressina começar a apresentar aumento da frequência urinária ou noctúria e/ou o sódio sérico estiver elevado, uma urina de 24 horas deve ser coletada para verificar se o paciente é poliúrico. A prevenção da retenção hídrica é mais difícil em lactentes e crianças pequenas e recomenda-se uma monitorização mais frequente da concentração sérica de sódio.⁴

Dado o risco de hiponatremia, os pacientes tratados com desmopressina devem ser informados sobre os sintomas que podem ser induzidos pela hiponatremia. Estes incluem náuseas, vômitos, dor de cabeça, letargia e, se graves, convulsões e coma. Os pacientes devem ser instruídos a chamar o médico ao primeiro sinal de tais manifestações.⁴

Por fim, a duração da terapia varia com a causa, na doença idiopática o tratamento é permanente, em casos potencialmente transitórios, como em neurocirurgias ou traumas, o tratamento deve ser mantido enquanto o paciente apresentar DIC sintomático. Assim, o questionamento sobre o grau de poliúria deve ser sempre feito a fim de prevenir distúrbios eletrolíticos e na adequação, ou até retirada, do medicamento.⁴

5 CONCLUSÃO

Conclui-se que, trata-se de uma doença que cursa com a excreção excessiva de água e as manifestações clínicas são, além do aumento de volume urinário, decorrentes de uma tentativa de reposição do volume perdido. Tudo isso ocorre pela diminuição da secreção do hormônio antidiurético, produzido pelo hipotálamo e secretado pela hipófise, que regula a reabsorção de água pelos rins. Sendo assim, é uma patologia de difícil manejo, uma vez que a principal medicação para o tratamento pode causar distúrbios eletrolíticos opostos ao não tratamento da doença, por isso, o paciente deve ser acompanhado de perto e bem orientado quanto a possíveis manifestações de alerta que indiquem um possível distúrbio eletrolítico.

REFERÊNCIAS

1. Brian Cuzzo, Sandeep A. Padala, Sarah L. Lappin. **Physiology, Vasopressin.** PubMed. Janeiro 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30252325/>
2. Daniel G Bichet, MD. **Clinical manifestations and causes of central diabetes insipidus.** UpToDate. Abril 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-causes-of-central-diabetes-insipidus?search=diabetes%20insipidus&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
3. Daniel G Bichet, MD. **Clinical manifestations and causes of nephrogenic diabetes insipidus.** UpToDate. Abril 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-causes-of-nephrogenic-diabetes-insipidus?search=diabetes%20insipidus&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
4. Daniel G Bichet, MD. **Treatment of central diabetes insipidus.** UpToDate. Abril 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-central-diabetes-insipidus?search=diabetes%20insipidus&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
5. Daniel G Bichet, MD. **Urine output in diabetes insipidus.** UpToDate. Abril 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/urine-output-in-diabetes-insipidus?search=diabetes%20insipidus&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6
6. R Pivonello, A Colao, C Di Somma, G Facciolli, M Klain, A Faggiano, M Salvatore, G Lombardi. **Impairment of bone status in patients with central diabetes insipidus.** PubMed. Julho 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9661594/>
7. Sriram Gubbi, Fady Hannah-Shmouni, Christian A Koch, Joseph G Verbalis. **Diagnostic Testing for Diabetes Insipidus.** PubMed. Fevereiro 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30779536/>
8. Vineet Augustine, Sangjun Lee, Yuki Oka. **Neural Control and Modulation of Thirst, Sodium Appetite, and Hunger.** PubMed. Janeiro 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31923398/>