

Diabetes Insipidus Nefrogênico: uma revisão da literatura

Nephrogenic Diabetes Insipidus: a review of the literature

DOI:10.34117/bjdv8n7-067

Recebimento dos originais: 23/05/2022

Aceitação para publicação: 30/06/2022

Isadora Correia Dias

Acadêmica de Medicina

Instituição: Faminas - Muriaé - MG

Endereço: Avenida Coronel Moacir José da Silva, 189, Centro, Jaíba - MG

E-mail: isadoracorreeia@yahoo.com.br

Júlia dos Santos Couto

Acadêmica de Medicina

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

Endereço: Rua Luiz Pereira Graça, 207, Cruzeiro, Valença - RJ

E-mail: juliascouto24@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

Maria Clara Abreu Ventury

Acadêmica de Medicina

Instituição: Faminas – Muriaé - MG

Endereço: Rua Rodolfo Fiorio, 1, Independência, Cachoeiro de Itapemirim - ES

E-mail: mariaclaraventury@hotmail.com

Matheus Mizerani Fernandes de Almeida

Acadêmico de Medicina

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

Endereço: Rua Dr. Figueiredo, 72, Ap. 201, Valença - RJ

E-mail: matheusk352@yahoo.com

Raffael Pentagna de Moraes

Acadêmico de Medicina

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

Endereço: Praça Portugal 347, Bairro de Fátima, Valença - RJ

E-mail: raffaelpentagna@gmail.com

Raquel Lima da Silva

Acadêmica de Medicina

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

Endereço: Rua 27 de Novembro, 631, Santa Cruz, Valença - RJ

E-mail: Raquel_limadasilva@hotmail.com

Vitória Crivel Fernandes

Acadêmica de Medicina

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

Endereço: Rua Joana D'arc, 314, Niterói, Volta Redonda - RJ

E-mail: crivelvitoria@yahoo.com

RESUMO

Introdução: O diabetes insipidus nefrogênico é uma patologia que resulta da resistência à ação do 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 hídrica e da análise da consequente concentração da urina. O tratamento, de maneira geral, consiste na administração de fármacos que auxiliam na diminuição do volume urinário associado a uma dieta pobre em solutos a fim de controlar os sintomas. **Objetivos:** O objetivo desse estudo é revisar sobre o diabetes insipidus nefrogênico, 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 nefrogênico; 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, embora o tratamento não exclua o risco de pela excreção hídrica excessiva, especificamente a hipernatremia. Trata-se de uma doença de difícil controle pois mesmo com as medicações e mudanças na alimentação o paciente ainda apresentará parte dos sintomas.

Palavras-chave: Diabetes Insipidus Nefrogênico, Diabetes Insipidus.

ABSTRACT

Introduction: Nephrogenic diabetes insipidus is a pathology that results from resistance to the action of the antidiuretic hormone. 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 water deprivation and the analysis of the resulting urine concentration. Treatment, in general, consists of the administration of drugs that assist in decreasing urinary volume associated with a diet low in solutes in order to control symptoms. **Objectives:** The aim of this study is to review about nephrogenic diabetes insipidus, comprising epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. **Methods:** The databases Pubmed, Guidelines and UpToDate were searched electronically using the descriptors nephrogenic diabetes insipidus; 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 may be present in untreated patients, although treatment does not exclude the risk of excessive fluid excretion, specifically hypernatremia. It is a

difficult disease to control because even with medications and dietary changes the patient will still experience some of the symptoms.

Keywords: Nephrogenic Diabetes Insipidus, 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 nefrogênico é caracterizado pela diminuição da capacidade de concentração urinária decorrente da resistência renal à ação do hormônio antidiurético, resultando em um grau variável de poliúria. Na maioria dos pacientes, o grau de poliúria é determinado pelo grau de resistência ao hormônio.^{3,5}

Diversas são as causas que culminam no diabetes insipidus nefrogênico, entre elas destaca-se principalmente a causa hereditária em crianças, ingestão crônica de lítio e hipercalcemia em adultos. Além disso a doença pode ser resultante de causas adquiridas, estas que são frequentemente reversíveis com o tratamento ou remoção da causa base.³

2 OBJETIVO

O objetivo desse estudo é revisar sobre o diabetes insipidus nefrogênico, 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 nefrogênico; 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 de água, os níveis de ADH diminuem e a AQP2 é internalizada da membrana plasmática, deixando a membrana plasmática novamente restrita.¹

O DIN pode refletir a resistência no local de ação do ADH nos túbulos coletores ou interferência no mecanismo de contracorrente devido, por exemplo, à lesão medular ou à diminuição da reabsorção de cloreto de sódio no aspecto medular do ramo ascendente espesso da alça de Henle. A forma leve da doença é relativamente comum, quase todos os pacientes idosos, doentes ou com doença renal aguda ou crônica apresentam algum grau de redução na capacidade máxima de concentração da urina.³

As causas mais comuns de resistência ao ADH grave o suficiente para produzir a sintomatologia clássica de poliúria do DIN é a doença hereditária em crianças, a ingestão crônica de lítio e a hipercalcemia em adultos. Quanto as causas adquiridas, estas são frequentemente reversíveis, pelo menos parcialmente, com a cessação do fármaco agressor ou correção da hipercalcemia.³

As causas hereditárias da doença resultam em graus variáveis de resistência ao ADH. Tais manifestações da doença estão relacionadas aos dois receptores do hormônio: V1 e V2. A ativação dos receptores V1 induz a vasoconstrição e aumento da liberação de prostaglandinas, enquanto os receptores V2 mediam a resposta antidiurética, bem como

a vasodilatação periférica e a liberação do fator VIIIc e do fator de von Willebrand das células endoteliais.³

Aproximadamente 90% dos casos de DIN hereditário têm herança ligada ao X. Eles são devidos a mutações no gene AVPR2, que codifica um receptor V2 de vasopressina disfuncional (V2R). A herança ligada ao X significa que os homens tendem a ter poliúria mais pronunciada. As mulheres portadoras geralmente são assintomáticas porque possuem um gene normal no segundo cromossomo X. No entanto, mulheres ocasionalmente têm poliúria grave. O mecanismo presumido é que a inativação do cromossomo X é distorcida de tal forma que o cromossomo X normal é preferencialmente inativado, deixando o cromossomo X mutante predominantemente expresso no rim. Embora indivíduos do sexo feminino heterozigotos possam ser assintomáticos na maioria das vezes, eles podem desenvolver poliúria durante a gravidez quando as vasopressinas liberadas da placenta aumentam acentuadamente a depuração do ADH endógeno.³

Uma segunda forma de DI nefrogênico hereditário é causada por um defeito no gene da aquaporina-2 que codifica os canais de água sensíveis ao ADH nas células dos túbulos coletores. Esta variante pode ter modos de herança autossômico recessivo ou autossômico dominante. Os canais de aquaporina-2 são normalmente armazenados no citosol. Sob a influência do ADH, os canais de água da aquaporina-2 são fosforilados e redistribuídos para a membrana apical, permitindo assim que a água seja reabsorvida pelo gradiente de concentração favorável do fluido tubular para o interstício medular hipertônico.³

Além das causas hereditárias, a DIN pode se apresentar a partir de toxicidade ao lítio, hipercalcemia, hipocalemia, doença renal, gravidez, cirurgia de craniofaringioma, Síndrome de Bardet-Biedl, Síndrome de Bartter, além de uso de determinados medicamentos como o cidofovir, foscarnet, antagonistas do receptor de vasopressina V2, anfotericina B, demeclociclina, ifosfamida, ofloxacina, orlistate e didanosina. O DIN induzido por drogas é tipicamente reversível, pelo menos em parte.³

Pacientes com DIN moderado a grave geralmente apresentam poliúria, noctúria e polidipsia. A urina é normalmente mais concentrada pela manhã devido à falta de ingestão de líquidos durante a noite e ao aumento da secreção de vasopressina durante o período de sono tardio. Diante disso, a primeira manifestação de uma leve a moderada perda da capacidade de concentração é muitas vezes a noctúria.³

O sódio sérico em pacientes com DI não tratados está frequentemente na faixa normal alta para fornecer o estímulo da sede para repor as perdas urinárias de água. A

hipernatremia moderada ou grave pode se desenvolver quando a sede é prejudicada ou não pode ser expressa. Isso pode ocorrer em pacientes com lesões do sistema nervoso central que também apresentam hipodipsia ou adipsia, em bebês, crianças pequenas e adultos com deficiência neurológica que não podem acessar água livre de forma independente e no período pós-operatório em pacientes com DI não reconhecido. Pacientes com DIN também podem apresentar manifestações relacionadas à causa subjacente, como toxicidade por lítio, hipercalcemia e hipocalemia.^{3,7}

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.⁶

Diante do diagnóstico estabelecido de DIN, em adultos, a decisão de iniciar o tratamento deve ser baseada na intolerância individual do paciente à poliúria e polidipsia, uma vez que, em quase todos os pacientes, o mecanismo da sede é suficiente para manter o sódio plasmático na faixa de normalidade alta. Entretanto, a produção de urina nesses pacientes pode ser reduzida com uma dieta pobre em sal e proteína, diuréticos e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).⁴

Bebês e crianças muito pequenas diagnosticadas com a doença devem receber água a cada duas horas durante o dia e a noite dada incapacidade de responder de forma independente ao aumento da sede. No entanto, a ingestão de grande quantidade de água pode exacerbar doenças como o refluxo gastroesofágico, além do alto fluxo urinário associado a DIN hereditária induzir a dilatação do trato urinário e da bexiga na maioria dos casos. Uma complicação rara é a perda progressiva da função renal e possível doença renal terminal, provavelmente relacionada à retenção voluntária de urina levando à disfunção da bexiga. Além de diminuir o fluxo de urina com as intervenções citadas abaixo, a micção frequente e a “micção dupla” (urinar, esperar alguns minutos e tentar

novamente), são medidas preventivas importantes que devem ser introduzidas durante o processo de educação da criança acometida.⁴

Pacientes, particularmente crianças, com DIN que apresentam perdas extra-renais de fluidos, como diarreia, vômito e febre, podem necessitar de fluidos intravenosos. Deve-se atentar quanto a fluidos de reposição que tenham a osmolaridade mais alta que do que a urina pela capacidade de produzir hipernatremia nesses pacientes, embora possa ter uma osmolaridade menor em comparação com o plasma. No entanto, se os fluidos hipotônicos forem administrados a uma taxa maior do que a produção de urina, pode ocorrer hiponatremia. Essas considerações devem ser levadas em consideração para evitar complicações em pacientes com DIN que necessitam de fluidos intravenosos.⁴

Como no DIN a osmolaridade da urina é fixa, a produção de urina é determinada pela excreção do soluto, isso fornece uma justificativa para o uso de uma dieta pobre em sal e proteína para diminuição a produção urinária. A restrição de proteína em bebês e crianças pequenas pode ser prejudicial e não é recomendada.⁴

Os diuréticos tiazídicos em combinação com uma dieta pobre em solutos podem diminuir o grau de poliúria em pacientes com DIN. Além disso, o diurético poupador de potássio também pode ser útil, tanto por seu efeito aditivo com diurético tiazídico, bloqueando parcialmente a perda de potássio induzida pelos tiazídicos, quanto, em caso de doença reversível induzida por lítio, possivelmente permitindo que o lítio seja administrado em menores quantidades. O diurético tiazídico age induzindo uma leve depleção de volume, uma perda de peso de 1 a 1,5 kg pode reduzir a produção de urina em mais de 50%. Esse efeito é presumivelmente mediado por um aumento induzido por hipovolemia na reabsorção proximal de sódio e água, diminuindo assim o fornecimento de água para os locais sensíveis ao ADH nos túbulos coletores e reduzindo a produção de urina.⁴

Os diuréticos de alça, embora também sejam capazes de induzir depleção de volume leve, não são tão prováveis de diminuir o débito urinário no DIN. Esses agentes diminuem a reabsorção de cloreto de sódio no ramo ascendente espesso medular da alça de Henle, diminuindo assim o acúmulo de NaCl no interstício medular, essencial para a produção de urina concentrada. Assim, um diurético de alça induz resistência relativa ao ADH, um efeito que é contraproducente no DI nefrogênico.⁴

As prostaglandinas antagonizam a ação do ADH e, com isso, os AINEs aumentam a capacidade de concentração urinária ao inibirem a síntese das prostaglandinas renais. O

efeito final em pacientes com DIN pode ser uma redução de 25 a 50% na produção urina, uma resposta que é parcialmente aditiva à de um diurético tiazídico.⁴

A maioria dos pacientes com DIN não hereditário apresenta resistência parcial ao invés de completa ao ADH. Portanto, é possível que atingir níveis hormonais supra fisiológicos aumentem o efeito renal do ADH em um grau clinicamente importante. Em alguns pacientes, descobriu-se que o ADH exógeno aumenta a osmolaridade da urina em 40 a 45%, um efeito que se espera que produza um declínio semelhante no volume de urina. Além do DIN não hereditário, alguns casos de DIN hereditário podem responder ao ADH exógeno. Assim, a desmopressina pode ser tentada em pacientes que apresentam poliúria sintomática persistente após a implementação do regime acima.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 resistência à ação 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 não possui uma cura definitiva para a doença e o tratamento consiste em formas de diminuição da sintomatologia. Por se tratar de uma doença crônica e, na sua forma grave, hereditária, as chances de complicações são altas.

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 nephrogenic diabetes insipidus.** UpToDate. Maio 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-nephrogenic-diabetes-insipidus?search=diabetes%20insipidus&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5
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. 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/>
7. 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/>