

## Aspectos clínicos, fisiológicos e patológicos do Diabetes Insipidus Nefrogênico: uma revisão literária

### Clinical, physiological and pathological aspects of Nephrogenic Diabetes Insipidus: a literary review

DOI:10.34119/bjhrv4n2-348

Recebimento dos originais: 04/02/2021

Aceitação para publicação: 01/03/2021

#### **Mariana Cristina Alves de Souza**

Graduanda em medicina

Claretiano Centro Universitário (CEUCLAR)

Endereço: Av. Santo Antônio Maria Claret, 1724; Rio Claro- SP

E-mail: mariana.cris.9675@gamil.com

#### **Vitória Nobrega Alvarenga**

Graduanda em medicina

Claretiano Centro Universitário (CEUCLAR)

Endereço: Av. Santo Antônio Maria Claret, 1724; Rio Claro- SP

E-mail: vitorianobregaalvarenga@gmail.com

#### **Gabriella Soares de Souza**

Mestre em Ciências da saúde

Claretiano Centro Universitário (CEUCLAR)

Endereço: Av. Santo Antônio Maria Claret, 1724; Rio Claro- SP

E-mail: gabrielladesouza@claretiano.edu.br

#### **RESUMO**

Objetivo: Atualmente, o Diabetes Insipidus Nefrogênico (DIN), doença caracterizada pela resistência dos rins ao ADH (hormônio antidiurético ou vasopressina) que ocasiona sintomas característicos, como a polidipsia e a poliúria, vem ganhando maior destaque devido ao seu aumento de casos ao longo das décadas. Assim, este trabalho tem como objetivo reunir o conhecimento já existente sobre o DIN, a partir da elaboração de uma revisão de literatura, buscando lacunas que precisam ser sanadas sobre o tema. Materiais e Métodos: Para este estudo, foi escolhida a metodologia de revisão de literatura, agrupando os conhecimentos e identificando lacunas sobre o tema. A partir disso, foram utilizados os livros de Fisiologia Médica de Guyton & Hall e o de Margarida Aires e, também, artigos científicos. Para a busca destes últimos, foram utilizadas as plataformas SCIELO, PubMed e LILACS, restringindo para textos completos disponíveis, para estudos em humanos e para artigos em inglês e português. Ainda, as autoras utilizaram os seguintes critérios de exclusão: estudos que não são sobre Diabetes Insipidus Nefrogênico; artigos que não tratam sobre humanos; e textos que não possuem como foco o DIN. Conclusão: Diante da discussão apresentada, concluiu-se que o DIN é uma doença extremamente perigosa, sobretudo diante de diagnósticos ou tratamentos errôneos, sendo necessária uma educação dos profissionais da saúde para a identificação precoce. Além disso, também foi concluído que ainda existem lacunas sobre o tema, principalmente

sobre a cura e os impactos socioeconômicos. Por isso, ainda são necessários mais estudos sobre o tema.

**Palavras chaves:** Diabetes insipidus, nefrogênica, sintomas, manejo clínico.

## ABSTRACT

**Object:** Nowadays, Nephrogenic Diabetes Insipidus (NDI), disease which is characterized by the kidney resistance to the hormone AVP (arginine-vasopressin), causing characteristic symptoms, such as polydipsia and polyuria, has been gaining more emphasis due to its increase of cases over the decades. Therefore, this study aims to develop a literary review, seeking gaps that need to be filled about the subject. **Materials and Methods:** For this study, literature review methodology was chosen, reuniting the existent knowledge and identifying the gaps about the theme. Thereby, the books of Medical Physiology by Guyton & Hall and by Margarida Aires were used, as well as scientific articles. For the search of the latter, the databases SCIELO, PubMed and LILACS were used, restricting to available full texts, for study in humans and to articles in English or in Portuguese. Still, the authors used the following exclusion criteria: studies that aren't about NDI; articles that aren't about humans; and texts that don't focus on NDI. **Conclusion:** In view of the discussion presented, it was concluded that the NDI is an extremely dangerous disease, mainly in face of misdiagnosis or incorrect treatments, requiring the education of health professionals for early identification. In addition to this, it was also concluded that are still gaps about the theme, especially about the cure and the socioeconomic impacts. Therefore, more studies about NDI are required.

**Keywords:** Diabetes Insipidus, Nephrogenic, Symptoms, Clinical Management

## 1 INTRODUÇÃO

O Diabetes é um distúrbio endócrino, genético ou adquirido, decorrente de problemas na síntese do hormônio, insulina, no caso do Diabetes Mellitus (DM), e hormônio antidiurético (ADH), também chamado de vasopressina, no caso do Diabetes Insipidus (DI), ou de uma resistência da célula a tal secreção endócrina.

Esta última pode ser dividida em 3 tipos, sendo eles: Diabetes Insipidus Central ou Neurogênico (DIC); Diabetes Insipidus Gestacional (DIG); e Diabetes Insipidus Nefrogênico ou Renal (DIN)<sup>1</sup>. Existem alguns autores que consideram a Diabetes Insipidus Dipsógeno/Psicógeno (DID), também chamado de Polidipsia Primária (PP), como um tipo de DI, porém, neste artigo, ela não será considerada.

O DIC é ocasionado por um problema na síntese e/ou na secreção do ADH pelo hipotálamo e pela neurohipófise, respectivamente, podendo ter origem genética ou traumática. Enquanto isso, no DIG, ocorre uma degradação do hormônio devido à liberação de vasopressinas pela placenta durante o período gestacional, não sendo, comumente, de origem genética<sup>1</sup>

Quanto ao DIN, ele é o resultado de uma resistência das células renais à vasopressina, ocasionando uma diminuição na reabsorção de água nos néfrons renais. Isto resulta em um quadro clínico de sede excessiva (polidipsia) e de grandes volumes de urina (poliúria) hipotônica, ou seja, pouco concentrada. Este tipo de DI pode ter origem genética ou adquirida <sup>2</sup>

Diante destes aspectos, o Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde (SIA-SUS), no Brasil, recebeu no ano de 2010, cerca de 80.074 registros de procedimentos relacionados com o código de DI. Esse número sofreu aumentos gradativos nos anos seguintes, sendo cerca de 86.368 registros no ano de 2011, e 90.119 registro em 2012. Entretanto, não existem dados atuais sobre a epidemiologia da doença, uma vez que ainda existem poucos estudos sobre o tema, mas, apesar de não informar os registros atualizados, esses dados demonstram um crescimento no número de casos envolvendo essa doença, tornando-a cada vez mais frequente perante os brasileiros.

Assim, essa pesquisa se justifica pela falta de estudos científicos sobre Diabetes Insipidus Nefrogênico e pelo aumento gradativo de casos de DIN no Brasil – e no mundo - nos últimos anos. Portanto, os objetivos desse estudo é realizar uma revisão de literatura sobre o Diabetes Insipidus Nefrogênico, reunindo o conhecimento já existente sobre o tema. Além disso, outro objetivo é a busca por lacunas dessa área que ainda não foram sanadas.

## **2 MATERIAIS E MÉTODOS**

Para este estudo, foi escolhida a metodologia de revisão de literatura, a fim de, como citado anteriormente, agrupar os conhecimentos e identificar lacunas sobre o tema. Para isso, foram utilizados livros de Fisiologia Médica, como o de Guyton & Hall e o de Margarida Aires, e, também, artigos científicos.

Para a busca de artigos científicos, foram utilizadas as plataformas SCIELO, PubMed e LILACS. Na base de dados PubMed, as seguintes buscas foram realizadas: “Hereditary” and “nephrogenic” and “diabetes” and “insipidus” not “neurogenic”, restringindo para textos completos disponíveis e para os último 10 anos, o que resultou em 15 artigos, que foram escolhidos diante dos critérios de exclusão estabelecidos pelas autoras deste trabalho; “Differential diagnosis diabetes insipidus”, restringindo para textos completos disponíveis e para estudo em humanos, retirando os estudos de caso, o que resultou em 7 artigos, que foram escolhidos diante dos critérios de exclusão estabelecidos pelas autoras deste trabalho.

Já na base de dados SCIELO, as seguintes buscas foram realizadas: “Diagnóstico” e “Diabetes Insipidus Nefrogênico” não “lítio”, restringindo para humanos e nenhum artigo foi encontrado; “BICHET and Diabetes Insipidus”, restringindo para textos completos disponíveis, para humanos e para artigos em inglês e português, o que resultou em 27 artigos, que foram escolhidos diante dos critérios de exclusão estabelecidos pelas autoras deste trabalho; “Genetics test and nephrogenic diabetes insipidus”, restringindo para humanos e para textos completos disponíveis, o que resultou em 11 artigos, que foram escolhidos diante dos critérios de exclusão estabelecidos pelas autoras deste trabalho; “Genetics diagnosis and nephrogenic diabetes insipidus”, restringindo para humanos e para textos completos disponíveis, o que resultou em 1 artigo, apenas; e “nephrogenic and diabetes insipidus”, restringindo para artigos no Brasil, na área de medicina geral e interna e medicina de pesquisa e experimental, o que, somado com critérios de exclusão pré-estabelecidos pelas autoras, resultou em 4 artigos.

Por fim, na base de dados LILACS, foi realizada a seguinte busca: “nephrogenic and diabetes insipidus”, restringindo para os últimos 10 anos e para artigos em português, em inglês e em espanhol, escolhendo como temas o diabetes insipidus nefrogênico, o lítio, tendo como resultado 4 artigos, que foram escolhidos diante dos critérios de exclusão pré-estabelecidos pelas autoras.

Quanto aos critérios de exclusão, foram eliminados os artigos que não são sobre Diabetes Insipidus Nefrogênico; artigos que não tratam sobre humanos; e os artigos que não possuem como foco o DIN.

### **3 DISCUSSÃO**

#### **FISIOPATOLOGIA RENAL**

Em situações de restrição hídrica, para um indivíduo sem DIN, a concentração de sódio no sangue tende a aumentar (hipernatremia) - e, portanto, o líquido extracelular (LEC) fica mais hipertônico - e o volume sanguíneo tende a diminuir (hipovolemia), ocasionando uma sensibilização dos osmorreceptores, que permanecem no hipotálamo anterior<sup>3</sup> e dos barorreceptores, que estão localizados na carótida, além de ocorrer a diminuição da atividade da aorta<sup>4</sup>.

Quando estes osmorreceptores e barorreceptores são sensibilizados, potenciais de ação são transmitidos até a neurohipófise, que secretará ADH<sup>3</sup>, sob influência do cálcio<sup>5</sup>. Por sua vez, o hormônio segue até os rins onde se liga ao receptor de vasopressina (AVPR2), que funciona via proteína G, localizado, sobretudo, na porção ascendente da

alça de Henle <sup>5</sup> e nos ductos coletores dos néfrons <sup>4</sup>. Sobre estes receptores de vasopressina, existem 4 tipos, indo de V1 a V4, sendo que o V2 é o que está presente nos rins, por isso a sua sigla carrega o número 2. <sup>5</sup>

O AVPR2 também possui sensibilidade ao agonista do ADH, conhecido como desmopressina (dDAVP) <sup>5</sup> e, por isso, este último é um medicamento utilizado no teste de Restrição Hídrica, a fim de obter o diagnóstico do DI.

Após ser ativado, o receptor irá ativar uma cascata de enzimas, que, ao final, irão ativar os canais de aquaporina 2 (AQP2), o que deve aumentar a reabsorção de água<sup>4</sup>, evitando situações de desidratação no indivíduo.

Entretanto, um paciente com DIN vai ser resistente à ação do ADH, seja por uma mutação no gene do receptor AVPR2 ou no gene do canal AQP2. Portanto, mesmo em situações de restrição hídrica, ele não será capaz de promover a reabsorção de água nas porções ascendentes da alça de Henle e nos ductos coletores através dos canais de aquaporina 2 a comando do ADH, de modo a causar situações de desidratação severa e desequilíbrio eletrolítico, por conta da hipernatremia e da hiperclôremia <sup>4</sup>.

## CAUSAS

As causas do DIN podem ser diversas, mas ela ocorre, sobretudo devido à hereditariedade, que, em sua maioria, manifesta seus sintomas quando criança, até mesmo em lactentes. Além disso, ela pode ser causada pelo uso de drogas, como a demeclociclina – usada para a inibição da secreção do ADH –, o fluoreto, e o lítio – normalmente prescrito a pacientes com transtornos mentais, como a bipolaridade <sup>2</sup>. E, também, o DIN pode ocorrer por causas secundárias, como é o caso da hipocalcemia, responsável pela redução do potássio sérico, com déficits de 200 a 400 mEq de potássio corpóreo total <sup>5</sup>.

Quando um paciente do sexo masculino possui uma herança hereditária recessiva, ligada ao cromossomo X e, portanto, é uma variante hemizigota, ele desenvolve a chamada DIN ligada ao X e, em inglês, X-linked NDI. Já no caso do sexo feminino, essa variante não necessariamente causa o diabetes em sua forma mais severa, de modo que elas possam ter graus variados de polidipsia e poliúria, uma vez que existe a aleatoriedade de ativação do cromossomo X, enquanto o outro permanece inativo, na forma de corpúsculo de Barr <sup>6;4</sup>.

Já em pacientes tanto do sexo feminino, quanto do sexo masculino, que possuem uma variação patogênica heterozigótica no canal AQP2, localizada na região carboxiterminal, é considerado o diagnóstico de DIN autossômica dominante. E, por fim,

caso o paciente possua uma variação patogênica homozigota no canal AQP2, é considerado o diagnóstico de DIN autossômica recessivo <sup>7</sup>

## INTOXICAÇÃO POR LÍTIO

O elemento químico lítio vem sendo usado para fins terapêuticos há cerca de 150 anos. A princípio, os sais de lítio eram prescritos para tratamentos de gota e de nefrolitíase de ácido úrico, porém, mais tarde, teve seu uso incorporado em pacientes com distúrbios do humor, devido ao seu efeito calmante. Atualmente, esse elemento é usado em medicamentos voltados a desordem bipolar, com ação antidepressiva, surgindo efeitos benéficos em até 80% dos pacientes <sup>8</sup>.

Contudo, desde que o lítio foi incorporado no tratamento descrito acima, muitos quadros de intoxicação foram registrados, desencadeando fraqueza muscular, fadiga, náuseas, e, em quadros mais graves, a nefrotoxicidade. Essas complicações renais, induzidas por tal elemento, levaram os pacientes a desenvolverem o DIN advindo do comprometimento dos túbulos renais <sup>8</sup>.

O uso prolongado do lítio tem ação direta nos túbulos renais, pois, este, ao passar pelos rins, sofre ação direta dos glomérulos, no qual é absorvido em um processo semelhante ao sódio. Quando há episódios em que a necessidade de sódio é aumentada, tais como poliúria e diarreia, os glomérulos tendem a reabsorver uma fração mais elevada de lítio. Por sua vez, essa maior concentração de lítio tende a entrar nas células do ducto coletor, que possui permeabilidade maior a esse elemento, promovendo a inibição da enzima glicogênio sintetase quinase 3 (GSK-3). Tal inibição influencia no controle do transporte de água e sódio via AQP2, isso leva a menor sensibilidade da célula aos efeitos da aldosterona e do ADH <sup>8;23</sup>.

Diante da resistência celular induzida pelo lítio, o paciente desenvolve o DIN, com baixa probabilidade de cura. O tratamento de tal enfermidade passa a ser a administração de medicamentos que impeçam a entrada de sódio nas células, como é o exemplo da amilorida <sup>8;9</sup>.

## SITUAÇÕES DE RISCO

Diversos autores, como Milano et al., em 2017, e Knoers e Lemmink, em 2000, que tratam das situações de risco mais comuns para os pacientes que possuem o DIN.

Em primeiro lugar, em pacientes não diagnosticados, diagnosticados incorretamente ou em situações emergenciais em que os socorristas não possuem o

histórico do paciente, é comum episódios de desidratação severa ocasionados pelo manejo incorreto da doença <sup>22</sup>, o que será tratado com maiores detalhes ainda neste artigo. Estes episódios, se recorrentes, podem ocasionar quadros clínicos de danos cerebrais permanentes, deficiência cognitiva, convulsões e atraso no desenvolvimento físico e mental <sup>7</sup>.

Em segundo e último lugar, estão as situações ambientais de privação hídrica que levam o paciente com DIN a quadros de desidratação severa, que pode gerar as consequências citadas acima. Estas condições são: ambientes quentes ou extremamente quentes, que levam o paciente a transpirar muito e sentir muito calor; e doenças secundárias que levam à uma perda livre de água por meio de vômitos, febre ou diarreia <sup>4,7</sup>, como uma virose comum ou uma intoxicação alimentar.

## SINAIS E SINTOMAS

Um indivíduo que possui DIN pode apresentar sinais e sintomas característicos, mas quando que se deve suspeitar que um paciente está com este distúrbio? Deve-se suspeitar quando o paciente apresentar um ou mais dos sintomas clínicos e/ou laboratoriais.

Os sinais e sintomas clínicos mais comuns são: poliúria; polidipsia; e histórico familiar de DIN. Contudo, quando o paciente possui poucos meses, ou até mesmo poucos anos de vida, a doença pode não ser notada com estes 3 primeiros sinais, mas sim através de falhas no desenvolvimento, irritabilidade, dificuldade na alimentação – ou seja, quadros de vômitos durante ou depois das mamadas -, dificuldade em ganhar peso, desidratação (que pode ser vista através da pele seca), perda do turgor normal da pele, olhos ressecados, depressão da fontanela anterior, aumento do dobramento periorbital e abdômen escafoide <sup>7</sup>.

Em relação aos sinais clínicos, quando ocorrem episódios persistentes de desidratação, a criança pode ter um atraso mental <sup>10</sup>; e como consequência de uma poliúria persistente, o indivíduo com DIN pode desenvolver megacisto renal, bexiga trabeculada, hidroureter, hidronefrose e, em alguns casos, pode haver insuficiência renal <sup>4</sup>.

Quanto aos sinais laboratoriais, tem-se: níveis séricos de sódio elevados (maiores que 145 mEq/L), mesmo que na ausência da ingestão excessiva de sódio; falha na concentração da urina, com a presença de altos níveis de ADH no plasma <sup>7</sup>; e osmolalidade abaixo de 300 mOsm/kg <sup>11</sup>.

Além dos achados citados acima, raramente, alguns pacientes podem apresentar sintomas relacionados ao quadro clínico, como: convulsão (quando a reidratação ocorre de maneira muito rápida, o que vai aumentar a osmolalidade do plasma de maneira rápida) e/ou coma; constipação; noctúria (maior vontade de urinar pela noite); e enurese (liberação de urina durante o sono).

Ainda, quando ocorre uma desidratação associada com privação hídrica (por exemplo, em ambientes muito quentes e em enfermidades que levam a perda livre de água – vômito, diarreia e febre-), pode haver danos maiores, como danos cerebrais permanentes e deficiência cognitiva <sup>7</sup>.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do DIN é de extrema importância, pois, caso feito erroneamente, pode ocasionar em um agravamento do quadro clínico do paciente, como situações de desidratação severa com dano cerebral irreversível, podendo, até mesmo, levar o paciente ao óbito. Este erro pode ocorrer, sobretudo, confundindo o DI com o Diabetes Mellitus ou com a polidipsia primária, pois os três ocasionam em polidipsia e poliúria<sup>1</sup>.

Portanto, a realização de um diagnóstico correto é fundamental para uma maior sobrevida destes pacientes. Este acontece em 2 etapas: diagnóstico clínico e diagnóstico laboratorial.

No primeiro, o profissional da saúde vai notar os sinais e os sintomas clínicos básicos do DI, portanto, noctúria, poliúria e polidipsia, sendo que a velocidade de manifestação destes é importante, pois pode fornecer dicas sobre a patogenia da doença. Segundo o Ministério da Saúde do Brasil, em 2010, quando um paciente possui poliúria, entende-se que ele está excretando um volume urinário acima de 40 mL/kg/dia em adultos e acima de 2L/m<sup>2</sup> de superfície corporal/dia em crianças. É preciso lembrar, aqui, que quanto maior é o volume excretado de urina, maior é a ingestão de água, para tentar compensar a perda.

Já quanto ao diagnóstico laboratorial, avalia-se a concentração de sódio e aplica-se como diagnóstico diferencial, preferencialmente, o Teste de Restrição Hídrica, mas, atualmente, já existem estudos pautados em outros dois testes, o Teste Direto e o Teste de Copeptina. Há também, aqui, o diagnóstico genético.

Em relação à análise da concentração de sódio, segundo o Ministério da Saúde em 2010, avalia-se que: se a concentração de sódio está menor ou igual a 137 mEq, não é DI;



se a concentração de sódio está entre 137 e 142 mEq, pode ser DI ou polidipsia primária; e se a concentração de sódio está acima de 142 mEq, é DI.

### TESTE DE RESTRIÇÃO HÍDRICA

Neste teste, o paciente necessita ficar horas sem ingerir água, sendo esse tempo máximo de restrição 17 horas<sup>12</sup> – tempo que varia de acordo com a idade, por exemplo, não deve ultrapassar 4 horas em crianças<sup>13</sup> - ou quando a concentração de sódio plasmático atinge valores maiores ou iguais a 150 mmol/L<sup>14</sup>; e, de tempos em tempos, há uma coleta de amostra de urina e de sangue, a fim de mensurar a osmolalidade do plasma e da excreta em questão, além da medição do peso corporal<sup>13</sup>. Como há riscos de desidratação e distúrbios hidroeletrólíticos graves, estudos sugerem que o paciente esteja internado no hospital para a realização do teste<sup>15</sup>.

Os fatores que definem que o teste deve ser interrompido imediatamente são: quando o paciente possui aumento da sua pressão arterial em um valor igual ou maior que 15%, associado com sintomas de hipotensão ortostática<sup>12</sup>; quando o sódio plasmático atinge valores maiores do que 150 mmol/L, como dito previamente; quando o indivíduo perde de 3-5% do seu peso corporal, como também comentado anteriormente; e quando o limite de tempo é atingido<sup>14</sup>.

De início, é feita uma avaliação da concentração de sódio plasmática e da osmolalidade da urina, sendo chamado de tempo zero, ou tempo de início. Assim, como dito anteriormente, há uma avaliação no período subsequente, normalmente de 2 em 2 horas, o que pode variar de paciente para paciente, sendo que os resultados são anotados em uma tabela, que deve ser anexada ao prontuário do paciente.<sup>15</sup>

A partir disto, o teste se segue. Se a osmolalidade permanecer menor do que 300 mOsm/kg, sabe-se que o paciente possui DI e é, neste momento, em que a desmopressina é administrada; caso a osmolalidade consiga aumentar mais que 50% após a administração, o indivíduo é diagnosticado com DIC, e, caso não consiga, ele é diagnosticado com DIN. Se a osmolalidade do paciente permaneça entre 300 a 800 mOsm/kg, pode ser polidipsia primária ou DIC parcial; em uma situação de aumento de mais que 9% após a administração da desmopressina, o paciente possui um diagnóstico de DIC parcial, e, caso haja um aumento menor que 9%, é de polidipsia primária<sup>11;14</sup>.

Sobre a desmopressina, citada acima, a sua quantidade administrada depende da condição de cada paciente. Alguns estudos demonstram que, por exemplo, quando há perda de peso corporal, deve ser injetado apenas 1,2 µg de desmopressina através da via

parenteral subcutânea <sup>13</sup>. Entretanto, o Ministério da Saúde do Brasil recomenda, para adultos, 10mcg nasal ou 4 mcg subcutâneo.

A partir deste teste, pode-se concluir que a DIN possui uma baixa resposta à administração de desmopressina exógena, o que está diretamente ligada com a sua fisiopatologia, explicitada anteriormente, uma vez que os rins estão resistentes ao hormônio, mesmo com grande disponibilidade no plasma.

## TESTE DIRETO

O teste direto consiste na mensuração da concentração plasmática do ADH, tanto em simulações de sede, quanto em simulações por uma infusão salina hipertônica <sup>11</sup>, o que deveria, em situações normais, reduzir o volume de urina produzido.

Durante essas simulações, os pacientes que permanecerem com níveis de ADH elevados no plasma são diagnosticados com DIN; enquanto os pacientes que permanecerem com os níveis reduzidos de ADH no plasma são diagnosticados com DIC. Se os níveis se manterem normais, mas o paciente possuir a polidipsia e a poliúria como sintomas, ele possui um diagnóstico de polidipsia primária <sup>14</sup>.

O problema deste teste é que ele é muito novo e ainda há contradições sobre. Portanto, não é uma forma de diagnóstico usada rotineiramente e nem em substituição ao teste de restrição hídrica, sendo possível a sua utilização conjunta.

Acerca disto, são necessários mais estudos que comprovem cientificamente a eficácia deste teste.

## TESTE DE COPEPTINA

A copeptina é uma proteína de 39 aminoácidos, sendo derivada da proteína precursora pré-pró-hormônio do ADH e da neurofisina II. Ela não possui a sua função bem estabelecida, sendo necessários mais estudos sobre o tema <sup>14</sup>.

O teste baseado na mensuração plasmática basal dos níveis de copeptina são mais utilizados para o diagnóstico diferencial entre a polidipsia primária e o DIC, entretanto, também pode ser utilizado no diagnóstico do DIN, associado ao teste de restrição hídrica, mas sem uma privação de água antes da avaliação <sup>16</sup>.

Assim, em uma associação com o teste de restrição hídrica, a mensuração dos níveis plasmáticos de copeptina ocorrem a cada duas horas, juntamente com os outros parâmetros (osmolalidade da urina, níveis plasmáticos de ADH, como ditos anteriormente). Quando mensurados, nota-se que, em pacientes com DIC, os níveis

permanecerão em uma faixa abaixo da normalidade; os indivíduos com PP permanecerão com níveis dentro do esperado; e os usuários com DIN terão níveis em faixas acima do normal <sup>17</sup>.

Em relação aos valores, o estudo de Fenske et al., em 2011, demonstrou que, quando os níveis da coceptina estão acima de 20pmol/L, os pacientes do estudo foram detectados com DIN. Isto foi reafirmado pelo estudo de Timper et al., em 2015, que afirmou que os pacientes com DIN apresentaram valores de coceptina entre 21,4pmol/L e 117pmol/L, sendo que os com DIN parcial apresentaram os números mais baixos e os com DIN completa apresentaram os números mais altos.

Neste mesmo estudo de Timper et al., em 2015, foi estabelecido que os pacientes com DIC completa apresentaram níveis de coceptina plasmática entre 0,7 e 3,4 pmol/L, enquanto os indivíduos com DIC parcial obtiveram números entre 0,9 e 5,1 pmol/L.

A vantagem deste teste é que a coceptina é mais fácil de ser mensurada do que os níveis de ADH, por exemplo, o que permite um diagnóstico mais rápido e que pode ser usado ao redor do mundo <sup>16</sup>.

Entretanto, ainda são necessários mais estudos sobre o tema para a implantação rotineira deste tipo de avaliação no diagnóstico do DIN.

## DIAGNÓSTICO GENÉTICO

Além de todos os outros testes citados, um teste muito importante no caso do DIN é o genético, sobretudo se este diagnóstico for feito precocemente, evitando um agravo maior da doença a partir de uma intervenção preventiva e precoce. Isto pode permitir que a criança não tenha um atraso mental, ou, caso tenha, seja pequeno, assim como evitar quadros de desidratação severa, o que poderia levar o indivíduo a ter danos cerebrais permanentes <sup>18;10</sup>.

Como dito anteriormente, em condições normais, durante uma restrição hídrica, o ADH é liberado pela neurohipófise diretamente para a corrente sanguínea, sendo levado até as células renais e se ligando com o seu receptor AVPR2. Este receptor, que utiliza a via da proteína G, ao ser estimulado, irá sinalizar aos canais de aquaporina (AQP2) nos ductos coletores, que irão modificar a permeabilidade das células, aumentando a reabsorção de água, evitando a desidratação do paciente.

Já um paciente com DIN não tem essa capacidade, devido às mutações nos genes do receptor ou nos genes dos canais de aquaporina, de modo a tornar as células renais resistentes ao hormônio e, portanto, não realizando a reabsorção de água adequadamente.

O reconhecimento prévio de um indivíduo com mutações genéticas no receptor ou no canal de aquaporina permitem um tratamento precoce, evitando que o indivíduo evolua para quadros de desidratação severa e tenha danos cerebrais irreversíveis<sup>18</sup>. Portanto, quando um médico nota casos de DIN no histórico familiar do paciente, é recomendado que ele realize a análise de mutações genéticas no feto ou no bebê já nascido, a fim de permitir esse tratamento precoce<sup>19</sup>.

Assim, este diagnóstico acontece, primeiramente, com uma análise molecular das mutações dos genes envolvidos no DIN de pacientes que possuem os sinais e sintomas básicos da enfermidade, como a poliúria e a hipocalemia. Depois, após uma análise cuidadosa, o médico irá aconselhar o paciente e escolher o melhor tratamento para o caso, evitando um agravamento do quadro clínico do indivíduo<sup>19</sup>.

Entretanto, o diagnóstico genético não é utilizado com muita frequência, sobretudo nos países mais pobres, como o Brasil, por ser uma avaliação que depende de um recurso muito maior do que os demais testes.

Por fim, existem estudos, como o de Vaisbich et al., em 2009, que enfatizam a presença de muitas novas teorias e novos estudos em busca da cura para a DIN congênita, principalmente agindo sobre o gene mutado, tentando resgatar a funcionalidade da célula<sup>20</sup>. Portanto, a caracterização do defeito molecular é fundamental para a seleção de um tratamento correto.

## MANEJO CLÍNICO

A conscientização do paciente e de seus familiares é de extrema importância para o tratamento do DIN, visto que a doença não possui cura. Dessa forma, a educação em saúde ajudará o indivíduo a entender seu novo estilo de vida, já que possuirá algumas limitações; e auxiliará na reeducação alimentar, que é essencial para o controle da enfermidade. Além disso, o tratamento do DIN consiste em amenizar os sintomas proporcionados pela doença, buscando a diminuição do volume urinário, evitar a desidratação, e contribuir para o crescimento e desenvolvimento, no caso dos lactentes e crianças<sup>21</sup>.

O principal foco da terapêutica do DIN é prevenir a desidratação severa e o desequilíbrio eletrolítico, desencadeado pela resistência dos rins ao hormônio ADH, o que dificulta – e até mesmo impossibilita – a reabsorção de água. Para isso, é recomendado adquirir uma dieta hipossódica (baixa concentração de sódio), chegando no máximo de 1 mmol/Kg/dia, com o objetivo de evitar uma maior ingestão de água e uma maior

eliminação da mesma na urina. No caso da dieta hipoproteica, os níveis baixos de proteína auxiliariam na redução da carga osmolar nos rins e da excreção de água na urina, porém, a baixa quantidade proteica no organismo pode levar o paciente a quadros de desnutrição, fator que exclui esse tipo de dieta restrita para o indivíduo com DIN <sup>7; 22; 21</sup>.

Além disso, o indivíduo, como dito anteriormente, precisa ser educado em relação ao seu consumo de água, pois ele só deverá fazer essa ingestão quando sentir sede, evitando beber líquidos (como refrigerantes, sucos, bebidas alcoólicas e água) por motivos sociais.

Em conjunto com a ingestão adequada de água e com a diminuição do sódio na alimentação, é prescrito ao paciente diurético tiazidas, sendo a hidroclorotiazida o de maior uso, no intuito de promover maior reabsorção de água, por meio do aumento da permeabilidade dos ductos coletores, levando a uma urina mais concentrada. Para evitar a perda excessiva de potássio, é indicado ao paciente o uso do fármaco amilorida, que, em associação com a hidroclorotiazida, pode reduzir o volume de urina em até 70%, contudo, possui menor tolerância em criança na faixa etária de 4 a 6 anos <sup>7; 1; 22</sup>.

Nos pacientes que adquiriram a doença por meio da intoxicação do lítio, ainda, o melhor tratamento é a administração de amilorida, pois este fármaco age nos ductos coletores, impedindo a entrada do lítio nas células, restaurando parte da sua capacidade de produzir urina concentrada <sup>8</sup>.

Já em relação aos anti-inflamatórios livre de esteroides, seu uso pode auxiliar na concentração da urina e reduzir o seu volume excretado. Entretanto, esse medicamento pode causar efeitos colaterais nos pacientes, com foco principal no trato gastrointestinal, com quadros de vômitos, úlceras, dor abdominal; além disso, efeitos hematopoiéticos, como neutropenia e trombocitopenia, assim como disfunção renal <sup>7</sup>.

Em casos mais graves, em que o indivíduo portador de DIN apresenta quadro de desidratação severa em estado de choque hipovolêmico, seu tratamento deve ser a base de fluidos isotônicos até a pressão arterial e a frequência cardíaca normalizarem. Soluções como soro fisiológico a 0,9%, comumente usados em situações de emergências, não devem ser administradas em pacientes diagnosticados com diabetes insipidus nefrogênico, devido a frequente eliminação de grandes volumes de água pura na urina, sendo assim, a infusão de cloreto de sódio, presente no soro fisiológico, auxiliaria na eliminação de mais urina hipotônica <sup>7</sup>.

Esta administração errônea de soro fisiológico nesses pacientes emergenciais pode levá-los a quadros de desidratação severa, o que pode, como previamente dito, causar

danos cerebrais permanentes, afetando o modo de vida do indivíduo de maneira permanente <sup>22</sup>.

Após a estabilização do quadro emergencial, deve-se realizar a administração de uma solução com 5% de dextrose em água, para que ela seja repostada de forma gradual ao organismo <sup>22</sup>.

## IMPACTOS SOCIOECONÔMICOS

Um estudo feito por Knoers e Lemmink, em 2000, destaca que as atividades diárias do indivíduo são afetadas, como ir à escola ou realizar alguma atividade em grupo, devido à necessidade recorrente de ir ao banheiro urinar e de consumir água potável. Além disso, os autores ainda destacam sobre a indisponibilidade de banheiros nas habitações, o que impõe um limite nas necessidades do paciente. Este estudo foi o único que citou a necessidade da disponibilidade de água potável e necessidade da disponibilidade de banheiros.

Entretanto, não há artigos que informem quais são os impactos socioeconômicos que um indivíduo com Diabetes Insipidus Nefrogênico sofre, sobretudo os pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil, sendo, portanto, uma lacuna no tema e, por isso, são necessários novos estudos sobre o tema.

## 4 CONCLUSÃO

Diante de tudo o que foi apresentado e estudado, o DIN é uma doença extremamente perigosa, se diagnosticada erroneamente, se não tratada ou se tratada incorretamente e, portanto, os profissionais da saúde precisam ser mais instruídos, a fim de diagnosticar precocemente um paciente com essa enfermidade. Além disso, nota-se a existência de poucos estudos sobre a doença em si, sobretudo diante do aumento de casos que vem ocorrendo ao redor do mundo.

Ainda, não há trabalhos que falem sobre os impactos socioeconômicos do DIN no mundo e no Brasil, sendo que, neste último, seria de extrema importância uma análise nos usuários do SUS.

Também, ainda existem lacunas em relação à cura da doença, o que, por mais que existam muitos estudos que buscam este tópico, ainda são necessários mais trabalhos, a fim de chegar a uma conclusão final e buscar os melhores manejos clínicos para os pacientes.

Portanto, em conclusão final, são necessários mais estudos que preencham as lacunas sobre o tema, a fim de ser obtida uma melhor promoção e prevenção em saúde para todos os indivíduos com a doença, promovendo uma atenção à saúde mais integral.

## REFERÊNCIAS

<sup>1</sup>FIGUEIREDO, D.M; RABELO, F.L.A. **Diabetes insipidus: principais aspectos e análise comparativa com diabetes mellitus**. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina, ano 2009, v. 30, n. 2, p. 155-162, 12 mar. 2009. DOI 10.5433/1679-0367.2009v30n2p155. Disponível em: <http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/semnabio/article/view/4344>. Acesso em: 28 fev. 2021.

<sup>2</sup>DUTRA, Y.S et al. **Mecanismos envolvidos na patogênese do Diabetes Insipidus**. Revista Expressão Católica Saúde, [s. l.], v. 1, n. 1, junho 2016. DOI file:///C:/Users/User/Downloads/MECANISMOS\_ENVOLVIDOS\_NA\_PATOGENESE\_DO\_DIABETES\_IN.pdf. Disponível em: <http://publicacoesacademicas.unicatolicaquixada.edu.br/index.php/recsaude/article/view/1378#:~:text=Pelo%20exposto%2C%20os%20principais%20mecanismos,condiciona%20o%20diabetes%20ins%C3%ADpido%20nefrog%C3%AAnico>. Acesso em: 28 fev. 2021.

<sup>3</sup>GUYTON, A.C; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12. ed. São Paulo: Elsevier Editora Ltda, 2011. 1173 p. ISBN 978-85-352-4980-4.

<sup>4</sup>MILANO, S. et al. **Hereditary Nephrogenic Diabetes Insipidus: Pathophysiology and Possible Treatment**. An Update. International Journal of Molecular Sciences, [s. l.], ano 2017, v. 18, n. 11, p. 2385, 20 nov. 2017. DOI 10.3390/ijms18112385. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/11/2385>. Acesso em: 28 fev. 2021.

<sup>5</sup>AIRES, M.M. **Fisiologia** 3. 3. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2008. 1229 p. ISBN 978-85-277-1 368-9.

<sup>6</sup>FUJIWARA, T.M; BICHET, D.G. **Molecular Biology of Hereditary Diabetes Insipidus**. Journal of the American Society of Nephrology, [s. l.], ano 2005, v. 16, n. 10, p. 2836-2846, outubro 2005. DOI 10.1681/ASN.2005040371. Disponível em: <https://jasn.asnjournals.org/content/16/10/2836>. Acesso em: 28 fev. 2021.

<sup>7</sup>KNOERS, N.; LEMMINK, H. **Hereditary Nephrogenic Diabetes Insipidus**. GeneReviews, [s. l.], ano 2000, 12 fev. 2000. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1177/>. Acesso em: 28 fev. 2021.

<sup>8</sup>OLIVEIRA, J.L et al. **Lithium nephrotoxicity**. Revista da Associação Médica Brasileira, Fortaleza, ano 2010, v. 56, n. 5, p. 600-606, 2010. DOI <https://doi.org/10.1590/S0104-42302010000500025>. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010442302010000500025&script=sci\\_abstract](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010442302010000500025&script=sci_abstract). Acesso em: 28 fev. 2021.

<sup>9</sup>OTT, M. et al. **Lithium treatment, nephrogenic diabetes insipidus and the risk of hypernatraemia: a retrospective cohort study**. Ther Adv Psychopharmacol, [s. l.], ano 2019, v. 9, p. 1-11, 4 abr. 2019. DOI 10.1177/2045125319836563. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6457074/>. Acesso em: 28 fev. 2021.

<sup>10</sup>BICHET, D.G. **Nephrogenic diabetes insipidus**. In collaboration with The American Physiological Society, Thomas E. Andreoli, MD, Editor. The American



Journal of medicine, v. 105, issue 5, p. 431-442, nov. 1998. ISSN 0002-9343, DOI: 10.1016/S0002-9343(98)00301-5. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934398003015>. Acesso em: 22 de novembro de 2020.

<sup>11</sup>CHRIST-CRAIN, M. **Diabetes Insipidus: New Concepts for Diagnosis.** Neuroendocrinology, [s. l.], ano 2020, n. 110, p. 859-867, 2 jan. 2020. DOI 10.1159/000505548. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986514/>. Acesso em: 28 fev. 2021.

<sup>12</sup>FENSKE, W et al. **A Copeptin-Based Approach in the Diagnosis of Diabetes Insipidus.** The New England Journal of Medicine, [s. l.], ano 2018, ed. 379, p. 428-439, 2 ago. 2018. DOI 10.1056/NEJMoa1803760. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1803760>. Acesso em: 28 fev. 2021.

<sup>13</sup>ROCHA, J.L. et al. **Diabetes Insipidus Nefrogênico: Conceitos Atuais de Fisiopatologia e Aspectos Clínicos.** Arq Bras Endocrinol Metab, Minas Gerais, vol. 44, n. 4, p 290-299, ago. 2000.

<sup>14</sup>REFARDT, J. et al. **Copeptin and its role in the diagnosis of diabetes insipidus and the syndrome of inappropriate antidiuresis.** Clinical Endocrinology, [s. l.], ano 2019, v. 91, n. 1, p. 22-32, 20 abr. 2019. DOI 10.1111/cen.13991. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cen.13991>. Acesso em: 28 fev. 2021.

<sup>15</sup>BRASIL, Ministério da Saúde. **Secretaria de Atenção à Saúde.** Portaria conjunta nº 2, de 10 de janeiro de 2018. Brasília, 2018. Disponível em: < <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/16/Portaria-Conjunta-PCDT-Diabete-Insipido.16.01.2018.pdf>. Acesso em: 22 de novembro de 2020.

<sup>16</sup>TIMPER, K. et al. **Skip Nav Destination Article Navigation Diagnostic Accuracy of Copeptin in the Differential Diagnosis of the Polyuria-polydipsia Syndrome: A Prospective Multicenter Study.** The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, [s. l.], ano 2015, v. 100, n. 6, p. 2268-2274, 1 jun. 2015. DOI 10.1210/jc.2014-4507. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/100/6/2268/2829618>. Acesso em: 28 fev. 2021.

<sup>17</sup>FENSKE, W. et al. **Copeptin in the Differential Diagnosis of the Polydipsia-Polyuria Syndrome—Revisiting the Direct and Indirect Water Deprivation Tests.** J Clin Endocrinol Metab, [s. l.], ano 2011, v. 96, n. 5, p. 1506-1515, 2 mar. 2011. DOI 10.1210/jc.2010-2345. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21367924/>. Acesso em: 28 fev. 2021.

<sup>18</sup>BICHET, D.G et al. **Congenital Nephrogenic Diabetes Insipidus.** Journal of the American Society of Nephrology, montreal - Canadá, ano 1997, 15 ago. 1996. DOI 1046-6673/08012-1951. Disponível em: <https://jasn.asnjournals.org/content/jnephrol/8/12/1951.full.pdf>. Acesso em: 28 fev. 2021.

<sup>19</sup>BICHET, D.G. **Pathophysiology, diagnosis and treatment of familial nephrogenic diabetes insipidus.** European Journal of Endocrinology, Montreal - Canadá, ano 2020, v. 183, n. 2, p. R29–R40, agosto 2020. DOI <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0114>.

Disponível em: <https://ej.e.bioscientifica.com/view/journals/eje/183/2/EJE-20-0114.xml>.  
Acesso em: 28 fev. 2021.

<sup>20</sup>VAISBICH, M.H et al. **Nephrogenic diabetes insipidus (NDI): clinical, laboratory and genetic characterization of five Brazilian.** Clinics, São Paulo, ano 209, v. 64, n. 5, p. 409-414, 3 fev. 2009. DOI <https://doi.org/10.1590/S1807-59322009000500007>. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S180759322009000500007&lng=pt&nrm=i&tlng=en](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S180759322009000500007&lng=pt&nrm=i&tlng=en). Acesso em: 28 fev. 2021.

<sup>21</sup>MACEDO, C.S et al. **Diagnóstico e resposta terapêutica em dois pacientes com Diabetes insipidus nefrogênico.** Revista Paulista de Pediatria, São Paulo, ano 2006, v. 24, n. 1, p. 78-84, março 2006. Disponível em: [https://www.spsp.org.br/spsp\\_2008/revista/24-70.pdf](https://www.spsp.org.br/spsp_2008/revista/24-70.pdf). Acesso em: 28 fev. 2021.

<sup>22</sup>BOCKENHAUER, D.; BICHET, D.G. **Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus.** Nat Rev Nephrol . , [s. l.], ano 2015, v. 11, n. 10, p. 576-88, 15 jun. 2015. DOI 10.1038/nrneph.2015.89. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26077742/>. Acesso em: 28 fev. 2021.

<sup>23</sup>CÂMARA, M.M.G.C *et al.* **Revisão sistemática de literatura: Lítio na falência renal crônica associada a diabetes insipidus.** Brazilian Journal of health Review, [s. l.], ano 2020, v. 3, n. 1, p. 758-764, 4 fev. 2020. DOI 10.34119/bjhrv3n1-059. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/6613>. Acesso em: 28 fev. 2021.