

Capítulo “Diabetes Insípido – Etiologia, Diagnóstico e Tratamento”.

Autores: Paula Elias e Margaret de Castro

Vilar L; Kater C; NAVES, LA; FREITAS, MC; FLESERIU, M. *Endocrinologia Clínica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. v. 1. 1068p

Introdução

O diabetes insípido (DI) é caracterizado por polidipsia e poliúria hipoosmolar. Apesar da apresentação clínica comum, esta entidade decorre de um espectro de doenças que engloba doenças congênitas, doenças adquiridas ou hereditárias, alterações fisiológicas ou ainda induzida por medicações, levando a alterações no controle osmótico, envolvendo o sistema neurohipofisário; podendo acometer desde os núcleos hipotalâmicos onde se localizam os neurônios vasopressinérgicos, incluindo os osmorreceptores centrais até os receptores de vasopressina localizados nos ductos coletores renais.

A homeostase osmótica corporal é regulada primordialmente pelas respostas fisiológicas complementares de sede e secreção de vasopressina (AVP), ambas estimuladas pela elevação da osmolalidade plasmática, particularmente sódio dependente. Uma vez atingido o limiar osmótico dos osmorreceptores centrais, ocorre a síntese e secreção da vasopressina que atuará nos seus receptores renais (AVPR2), que via AMPc desencadeará a inserção dos canais de água aquaporinas 2 (AQP2) na membrana apical das células dos ductos coletores distais, promovendo permeabilidade tubular e reabsorção de água livre.

Sistema Neurohipofisário

O sistema neurohipofisário é composto pelos neurônios magnocelulares, cujos corpos celulares estão localizados nos núcleos hipotalâmicos supraópticos e paraventriculares. Os axônios neuronais se estendem pela haste hipofisária, terminando na neurohipófise, ou hipófise posterior. O gene da vasopressina-neurofisina-II (*AVPNP-II*), localizado no cromossomo 20p13, é composto por três exons que codificam a AVP, a neurofisina-II (NP-II), proteína carreadora rica em cisteína altamente conservada entre as espécies, e a co-peptina¹. Os neurônios magnocelulares têm a capacidade de sintetizar a AVP, peptídeo composto de nove aminoácidos, que é secretada em quantidades equimolares a co-peptina, glicopeptídeo sem função biológica definida. Homodímeros do pré-hormônio migram por microtubulos do corpo celular até a neurohipófise em grânulos neurosecretórios, onde ocorre a clivagem dos três componentes. Na neurohipófise, a AVP permanece armazenada nos grânulos ou estes sofrem fusão com a membrana celular promovendo a liberação da AVP, NP-II e co-peptina no espaço perivascular e sistema capilar da neurohipófise².

A secreção de AVP é modulada por alterações na osmolalidade plasmática, respondendo de maneira linear e diretamente proporcional a elevações da osmolalidade plasmática a partir de 1% acima do limiar de liberação de AVP, que pode variar de 208 a 288 mOsm/Kg em indivíduos normais³. Outro fator modulador da secreção de AVP é o volume intravascular intermediado por barorreceptores. Entretanto, a resposta a este estímulo é inversamente proporcional, requer alterações em maior grau (quedas de 5 a 10%) para desencadear a secreção de AVP e tem resposta exponencial.

Em resposta a elevação da osmolalidade plasmática, a AVP atuará nos receptores renais AVPR2 localizados na membrana basolateral das células dos ductos coletores renais promovendo a reabsorção de água livre. O AVPR2 é um receptor pertencente à grande família dos receptores de membrana ligados a proteína G. Caracteristicamente apresenta sete domínios transmembrana com suas alças intra e extra-celulares, e suas porções finais amino e carboxi-terminal. A ativação do receptor AVPR2 pela AVP promove a sua interação com a proteína G α que ativará a adenilato ciclase promovendo o aumento do segundo mensageiro, o AMPc, desencadeando uma cascata de eventos intracelulares que via ativação da proteína quinase A resulta na fosforilação da AQP2, localizada nas vesículas intracelulares e sua translocação em homotetrameros de AQP2 para a membrana apical com conseqüente reabsorção de água livre via AQP3 e AQP4 constitutivamente expressas na membrana basolateral^{4,5}.

Etiologia

Diabetes Insípido Central

O DI neurogênico é a principal causa de DI e é definido pela deficiência da secreção de vasopressina, incluindo alterações envolvendo núcleos hipotalâmicos, haste hipofisária ou neurohipófise. Alterações dos osmorreceptores e da sede, e não diretamente no sistema neurohipofisário também podem levar a DI central, determinando o DI dipsogênico e psicogênico, respectivamente. O quadro clínico de polidipsia e poliúria hipoosmolar é comum a todas as etiologias de DI central, com particularidades que serão comentadas a seguir.

O trauma é a principal etiologia de DI central, ocorrendo em até 20% de pacientes submetidos à cirurgia transesfenoidal (TSS), com doença permanente em mais da metade destes. Na busca de preditores de DI central pós-cirurgia transesfenoidal, Nemerlut e colaboradores ⁶ avaliaram 857 pós-operatórios de TSS e encontraram uma incidência de DI central de 18,3%, porém apenas 2% com doença permanente. Os autores descrevem como fatores preditivos para a ocorrência de DI central a presença de fístula líquórica no intra-operatório, assim como cirurgias para craniofaringeoma, cisto de bolsa de Rathke e adenomas secretores de ACTH. Entretanto, a maioria dos procedimentos desta casuística ocorreu antes do advento da cirurgia endoscópica transesfenoidal e os autores não realizaram análise de risco uni ou multivariada. Em série mais recente foram descritas associação de TSS e DI central apenas em pacientes portadores de craniofaringeoma (risco 7,83; intervalo de confiança 1,20–51,53) e cisto de bolsa de Rathke (risco 3,94; intervalo de confiança 1,28–12,12) ⁷. De fato, em diferentes séries de craniofaringeoma submetidos a cirurgia TSS ou a cirurgia transcraniana, em adultos e crianças, a incidência de DI central pós-operatório foi de 60 a 80% dos casos ^{8, 9}, significativamente maior que a encontrada nos pós-operatórios dos adenomas hipofisários. Em 3 a 4% dos pacientes o DI central pós-cirúrgico o quadro clínico pode apresentar um padrão clínico trifásico caracterizado por poliúria do 1º ao 4º dia pós-operatório, seguida por normalização da diurese e tendência a hiponatremia do 3º ao 6º dia pós-operatório, e posterior restabelecimento da poliúria ¹⁰.

Os traumas crânios encefálicos moderados e graves (TCE) também podem levar a DI central com incidência de 3 a 26% ¹¹⁻¹³. Entretanto um estudo prospectivo demonstrou que a maioria apresentou a deficiência transitória e apenas 6% manteve o DI central após 12 meses de seguimento ¹¹. A alta prevalência de deficiência transitória sugere, com maior probabilidade, um mecanismo indireto decorrente do edema ou de lesões de pequenos vasos e com menor frequência pela secção da haste hipofisária ¹⁴.

As lesões selares e supra-selares mais associadas a DI central são o craniofaringioma com incidência de DI central de 16 a 55% pré-operatório ^{9, 15, 16}, os germinomas supra-selares com incidência de DI central em mais de 80% dos casos ¹⁷ e as lesões de haste hipofisária, particularmente a histiocitose de células de Langerhans cuja manifestação clínica neuroendócrina mais comum é o DI central com incidência de 8-12% ^{18, 19}. Além dos germinomas e da histiocitose de células de Langerhans, o espessamento de haste hipofisária está presente ao diagnóstico, em graus variáveis, em mais de 90% dos pacientes com DI central idiopático. A não progressão do espessamento na maioria (92,5%) destes casos, com diminuição do grau de espessamento da haste em uma parcela significativa ao longo de 5 anos de acompanhamento sugere tratar-se de processo inflamatório autoimune, sendo a neurohipofisite autoimune a etiologia mais provável ²⁰.

Outros processos tumorais, infecciosos, vasculares e granulomatosos da região selar e supra-selar, menos prevalentes, também podem levar a DI central como meningiomas, metástases, meningite, hemorragia cerebral, sarcoidose, dentre outros ²¹.

Malformações congênitas do sistema nervoso central, como os defeitos de linha média e particularmente as grandes malformações cerebrais como a holoprosencefalia também são causa de DI central. O DI central ocorre em 70% dos pacientes com holoprosencefalia ²² e em 6% dos pacientes com displasia septo-óptica ²³.

As formas hereditárias de DI central são raras e correspondem a menos de 2% dos casos. Na sua maioria são decorrentes de mutações no gene *AVPNI*, na região codificadora da neurofisiina-II, de transmissão autossômica dominante ou mais raramente autossômica recessiva quando a mutação ocorre na região codificadora da vasopressina ²⁴. Na forma autossômica dominante a poliúria e polidipsia se instalam progressivamente na primeira década de vida ²⁵,

sendo mais precoces na forma recessiva ²⁶. O DI central também pode estar presente na Síndrome de Wolfram, também denominada DIDMOAD de herança autossômica recessiva, precedido de diabetes melito não-autoimune, atrofia óptica e surdez ²⁷ causada por mutação no gene *WFS1* que codifica a glicoproteína wolframina ²⁸ que participa da resposta ao estresse do retículo endoplasmático ²⁹. O DI central habitualmente ocorre mais tardiamente, anos, após a instalação do diabetes melito e da atrofia óptica, e pode ocorrer em 48 a 78% dos pacientes ³⁰.

Na parcela significativa de pacientes com DI central idiopático (15 – 50%) a definição da etiologia pode permanecer desconhecida apesar de seguimento cuidadoso a longo prazo ³¹.

Lesões na região hipotalâmica anterior, junto ao terceiro ventrículo, podem levar a alterações dos osmorreceptores, com comprometimento da secreção de vasopressina e da sensação de sede levando ao DI dipsogênico. Estes pacientes, entretanto, mantêm a responsividade do sistema neurohipofisário a outros mecanismos como barorreceptores e náusea. Já o DI psicogênico é atribuído ao paciente com distúrbio de comportamento, frequentemente portador de doença psiquiátrica, que ingere cronicamente grande quantidade de líquido, independente da sensação de sede, mantendo o sistema neurohipofisário inibido. Além da condição psiquiátrica, esta situação também pode estar presente em pacientes que fazem uso de medicações que cursam com boca seca ou por recomendação médica para aumentar a ingestão de líquido ²⁴.

Diabetes Insípido Nefrogênico

O DI nefrogênico caracteriza-se pela insensibilidade renal a vasopressina e tem como principal etiologia as formas adquiridas decorrentes de medicações como lítio, demeclociclina, anfotericina B e vincristina; alterações séricas eletrolíticas como hipocalcemia e, em menor prevalência, de doenças túbulo-intersticiais renais como amiloidose e anemia falciforme. Uma vez estabelecida a alteração renal, a apresentação clínica é similar as demais formas de DI com poliúria hipoosmolar igualmente distribuída ao longo das 24 horas.

O lítio é a causa mais comum de DI nefrogênico ocorrendo em mais de 20% dos pacientes que utilizam esta droga ³². As alterações pós AVPR2 nas células dos ductos coletores renais no DI nefrogênico induzido por lítio incluem um aumento da concentração intracelular de prostaglandina 2 com conseqüente diminuição do AMPc e redução da expressão e translocação da AQP2 ^{33, 34}.

O DI nefrogênico secundário a hipocalcemia também parece envolver a diminuição da expressão da AQP2, porém sem evidências, até então, do mecanismo envolvido ³⁵. Recentemente Khositseth e colaboradores ³⁶ demonstraram, em ratos submetidos a um dia de dieta sem potássio, a presença, nas células nos ductos coletores, de autofagossomos co-localizados com AQP2, sugerindo a autofagia proteica, em particular da AQP2, como mecanismo precoce na indução do DI nefrogênico por hipocalcemia.

O DI nefrogênico hereditário é raro, com diferentes genes alvo envolvidos. A forma hereditária de DI nefrogênico mais comum decorre de mutações no receptor AVPR2 com perda parcial ou completa de sua função, responsável por 90% das formas hereditárias com herança ligada ao X. Mutações no gene da AQP2, localizado no cromossomo 12 (12q13), também são causa de DI nefrogênico hereditário.

Mutações no gene da AQP2 determinam transmissão genética autossômica recessiva na sua maioria, com 10% dos casos sendo autossômica dominante. Na forma autossômica recessiva, as mutações do gene *AQP2* podem ocorrer em homozigose ou heterozigose composta acometendo em sua maioria os domínios transmembrana e alças, levando a alterações na conformação da AQP2, retenção desta no retículo endoplasmático e conseqüente degradação. A forma autossômica dominante decorre de mutações na região carboxi-terminal do gene *AQP2*, região determinante na fosforilação e translocação da AQP2 para a membrana apical. A formação de heterotetrameros com AQP2 mutada e não mutada resultarão em sua retenção no Complexo de Golgi, alteração do seu fluxo para lisossomos ou para a membrana baso-lateral, determinando efeito dominante negativo ^{33, 37}. Entretanto, uma pequena parcela de pacientes do DI nefrogênico hereditário (2%) não apresenta mutações no AVPR2 ou na AQP2 ³³. Um gene candidato para estes casos seria o gene codificador da molécula estromal de interação 1 (STIM1), um sensor do retículo endoplasmático que detecta depleções de cálcio no retículo endoplasmático, transmitindo a informação para a membrana celular e desencadeando toda a resposta de influxo de cálcio para o citosol ³⁸. Mamenko M e colaboradores ³⁹ demonstraram em

ratos espontaneamente hipertensos da linhagem SHR-A3 a presença de mutação no gene *Stim1*. Estes ratos apresentavam DI nefrogênico com aumento do volume urinário e da osmolalidade plasmática, polidipsia e deficiência na concentração urinária associada a um aumento nas concentrações plasmáticas de AVP.

A apresentação clínica das formas hereditárias de DI nefrogênico ocorre logo após o nascimento, com poliúria e desidratação crônica, baixo ganho pondero-estatural, eventual histórico de febre sem foco infeccioso definido e discreto atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. O atraso no diagnóstico e tratamento resulta em desidratações graves podendo ocorrer crises convulsivas e edema cerebral se a correção da desidratação for feita muito rapidamente^{40, 41}. Apesar de a maioria dos casos de DI nefrogênico hereditários serem grave na sua apresentação clínica e insensibilidade a AVP, formas parciais tem sido descritas, com apresentação clínica mais branda, tanto em mutações no AVPR2^{42, 43} quanto na AQP2, particularmente a forma autossômica dominante^{44, 45}.

Diagnóstico

A investigação diagnóstica de pacientes com poliúria consiste inicialmente em determinar a presença de poliúria, definida por diurese maior que 3 litros/dia em adultos, maior que 100ml/kg/dia ou 50ml/kg/dia em crianças menores e maiores que 2 anos, respectivamente. É importante avaliar se o paciente é portador de hipotireoidismo ou insuficiência adrenal, particularmente freqüentes em pacientes com lesões selares. As duas situações, se não compensadas, levam a diminuição do clearance de água livre podendo mascarar a poliúria de um paciente com DI. Uma vez confirmada, outras causas de poliúria mais frequentes devem ser afastadas como hiperglicemia, alterações da função renal e hipercalcemia. A hipocalemia, se presente, deve ser corrigida antes de dar prosseguimento à investigação diagnóstica, visto que a correção do distúrbio eletrolítico normaliza a capacidade de concentração urinária e consequentemente a poliúria⁴⁶. Além da caracterização da hipoosmolalidade urinária (<300 mOsm/Kg), o padrão de poliúria nas 24h também é de grande importância. Pacientes com DI psicogênico apresentam poliúria predominante no período diurno, enquanto as demais formas de DI apresentam poliúria diurna e noturna similar.

Frente a um paciente com poliúria hipoosmolar, a capacidade de secreção da AVP e de concentração urinária serão determinadas pelo teste de restrição hídrica descrita por Moses e Miller⁴⁷ e resposta ao análogo da vasopressina, a desmopressina. Importante salientar que pacientes em pós operatório de neurocirurgia, a confirmação de diurese maior que 200-300ml/h por 2-3 horas consecutivas, acompanhada de hipernatremia, osmolalidade plasmática acima de 300 mosm/kg e diurese hipoosmolar são suficientes para o diagnóstico, não sendo indicada a realização do teste de restrição hídrica¹⁰.

Teste de Restrição Hídrica

O teste de restrição hídrica²¹ deve ser iniciado pela manhã com determinações basais peso corporal, sódio e potássio séricos e osmolalidades plasmática e urinária. Na maioria dos pacientes, tanto sódio sérico quanto osmolalidade plasmática encontram-se na faixa de normalidade. Uma vez iniciada a restrição hídrica, devem ser determinados, a cada hora o peso corporal, volume urinário e a osmolalidade urinária e a cada duas horas sódio sérico e osmolalidade plasmática. A restrição hídrica é suspensa quando o paciente atingir o platô de concentração urinária, definida por três osmolalidades urinárias consecutivas com diferença menor que 30 mOsm/Kg.

Em indivíduos normais, a restrição hídrica estimulará a secreção de AVP e consequentemente apresentará concentração urinária que gradualmente se elevará atingindo osmolalidade urinária maior que 800 mOsm/Kg após várias horas de restrição, mantendo assim o equilíbrio hidroosmolar. Pacientes com formas graves de DI central ou nefrogênico, rapidamente elevam sua osmolalidade plasmática, sem apresentar elevação concomitante da concentração urinária, que se mantém menor que 300 mOsm/Kg. Já pacientes com formas parciais de DI central e nefrogênico, com DI psicogênico ou dipsogênico podem apresentar algum grau de concentração urinária (300 – 800 mOsm/Kg) ao longo do teste.

Uma vez atingido o platô de osmolalidade urinária com valor inferior a 800 mOsm/Kg, é administrada a desmopressina (20µg e 10µg intra-nasal para adultos e crianças, respectivamente) para avaliar a resposta renal ao análogo da vasopressina. Em crianças, a perda

ponderal de 5% do peso inicial também é critério para interrupção da restrição hídrica, independente da osmolalidade urinária.

Os indivíduos que apresentarem, nas dosagens basais, osmolalidade plasmática acima de 300 mosm/kg, hipernatremia e osmolalidade urinária inferior a 300 mOsm/kg não devem ser submetidos a restrição hídrica, podendo ser feito neste momento a desmopressina nas doses mencionadas acima para avaliação da resposta de concentração urinária.

Imediatamente após a medicação, a ingestão de água é liberada ao paciente, em volume igual à metade da diurese apresentada durante o período de restrição hídrica. Nas 12 horas seguintes pós desmopressina, libera-se o mesmo volume de diurese que o paciente apresentar após medicação. Este cuidado visa evitar a intoxicação hídrica e permite a re-hidratação do paciente. Novas amostras de sódio sérico, osmolalidades plasmática e urinária devem ser colhidos nos tempos 1h, 3h, 5h e 7 horas após a desmopressina. Pacientes com osmolalidade urinária inferior a 300 mOsm/Kg ao final do jejum que apresentarem elevação desta osmolalidade urinária maior que 50% são definidos como portadores de DI central e aqueles com elevação inferior a 50% recebem o diagnóstico de DI nefrogênico. Já resultados de osmolalidade urinária ao final da restrição hídrica entre 300 e 800 mOsm são sugestivos de das formas parciais de DI; central, nefrogênico ou psicogênico. Nestes pacientes, a elevação da osmolalidade urinária após a desmopressina é habitualmente inferior a 50% e o diagnóstico diferencial se baseará em dados complementares de história clínica, achados a RNM de sela e resposta terapêutica a desmopressina. Portanto, o teste de restrição hídrica apresenta excelente performance diagnóstica na diferenciação entre as formas graves de DI central e DI nefrogênico. Entretanto, a mesma performance não é encontrada quando a deficiência ou resistência é parcial²⁵, ou ainda em pacientes com redução da capacidade de concentração urinária por lavagem da medula renal secundária a polidipsia primária crônica.

Dosagem de Vasopressina

Desde a década de 80, Zerbe e Robertson⁴⁸ propuseram a dosagem direta da vasopressina por radioimunoensaio em resposta a infusão de salina hipertônica como melhor método para diagnóstico diferencial das formas parciais de DI. Entretanto, as dificuldades técnicas dos ensaios de vasopressina, associada à instabilidade pré-analítica deste peptídeo, somada à necessidade de ensaio extremamente sensível, tornam a dosagem direta da vasopressina pouco utilizada na prática clínica⁴⁹.

Dosagem de Co-peptina

Na tentativa de encontrar um biomarcador diagnóstico substituo a AVP, a co-peptina era o candidato mais evidente. Entre as vantagens em relação à vasopressina está o fato de ser liberada na corrente sanguínea em concentrações equimolares a AVP, em diferentes osmolalidades plasmáticas; ser composta de 39 aminoácidos e portanto passível de ser dosada por ensaios que utilizam o princípio de sanduíche e ser mais termoestável⁵⁰. Estudos iniciais apontam a co-peptina com melhor performance diagnóstica na diferenciação das formas parciais de DI com sua dosagem durante o teste de restrição hídrica prolongada⁵¹, ou como marcador de DI pós-operatório⁵². Entretanto, mais estudos são necessários para estabelecer a co-peptina como novo marcador de DI na rotina diagnóstica.

Exames de Imagem

A ressonância nuclear magnética (RNM) de sela túrcica é o exame de imagem indicado para complementação diagnóstica etiológica de pacientes com diagnóstico funcional de DI central grave. Em indivíduos normais a neurohipófise é visualizada, no corte sagital, como uma estrutura localizada posteriormente a adenohipófise, com hipersinal característico nas seqüências pesadas em T1 determinado pelas vesículas celulares contendo a vasopressina, neurofina e co-peptina. Desta forma, a RNM traria, não apenas um aspecto morfológico da haste hipofisária e sela túrcica, mas também o aspecto funcional onde a ausência do hipersinal indicaria a depleção do conteúdo de vasopressina na neurohipófise⁵³. Entretanto, indivíduos normais apresentam o hipersinal em frequência bastante variável, 50 a 100%⁵⁴, pacientes com DI nefrogênico podem apresentar ausência do hipersinal se expostos a situações de hiperosmolalidade plasmática⁵⁵ e pacientes portadores de DI central hereditário autossômico dominante podem apresentar a persistência do hipersinal da neurohipófise quando jovens, com

perda progressiva deste ⁵⁶. Portanto, o diagnóstico funcional de DI não deve basear-se somente no achado do hipersinal da neurohipófise.

A avaliação da haste hipofisária à RNM é de relevante importância em pacientes com DI central sem lesão selar/supraselar evidente, classificados como idiopáticos. Na presença de espessamento de haste hipofisária (>3mm) ⁵⁷ deve-se complementar a avaliação diagnóstica com a dosagem dos marcadores de tumores germinativos (alfa-feto proteína e gonadotrofina coriônica humana), radiografia de esqueleto e crânio na busca de lesões ósseas líticas presentes em 85% dos pacientes com histiocitose de células de Langerhans. Outros diagnósticos diferenciais de espessamento de haste hipofisária incluem hipofisite linfocítica, tuberculose, metástase, glioma, neurosarcoïdose e doença de Ederheim Chester. Em estudo prospectivo de pacientes com DI idiopático de longo prazo, o grau de acometimento funcional de um ou mais eixos adenohipofisários teve relação direta com o grau de espessamento e o tempo de seguimento. Assim, 85% dos pacientes com espessamento mínimo de haste (3,1 a 3,9mm) desenvolveram uma ou mais falências adenohipofisárias, enquanto que 86% dos pacientes com espessamento moderado (4,0 a 6,5mm) apresentavam panhipopituitarismo ²⁰. Em pacientes que não tenham confirmado diagnóstico etiológico por outros exames e que apresentem espessamento de haste maior que >6,5 – 7mm com comprometimento visual, a realização de biópsia de haste hipofisária deve ser considerada para esclarecimento diagnóstico e conduta terapêutica específica ⁵⁸.

Independente da etiologia da poliúria, mas particularmente nos pacientes com DI nefrogênico hereditários, pacientes com DI podem apresentar dilatação de vias urinárias, achado que pode ser evidenciado por exame de ultra-sonografia. As alterações podem incluir desde uma discreta dilatação ureteral até a presença de hidronefrose e disfunção vesico-ureteral não neurogênica ⁴⁰. Estudo prospectivo, em 10 pacientes pediátricos portadores de DI nefrogênico hereditário, demonstrou relação direta entre o tempo de diagnóstico e instituição de tratamento com o grau de alteração do trato urinário, assim como a reversão completa ou parcial das alterações urinárias presentes ao diagnóstico após um período de tratamento de 3 meses a 7 anos ⁵⁹.

Tratamento

Diabetes Insipidus Central

O primeiro tratamento específico para deficiência de vasopressina data de 1913 quando Farini e von den Velden utilizaram extrato de neurohipófise bovina e purina em pacientes com DI central ⁶⁰. Em 1929 a purificação do extrato deu origem ao pitressin, com propriedades antidiuréticas ⁶¹ utilizado por vários anos no controle de pacientes com DI central. Com o surgimento de metodologias de síntese de peptídeos, a busca de um composto com predomínio de efeito antidiurético, e menos efeitos colaterais como hipertensão, dor abdominal e bradicardia, deu origem ao composto dDAVP, resultado da substituição do 8º resíduo da vasopressina por um D-isômero de arginina, que por apresentar efeito antidiurético mais prolongado, mínimos efeitos colaterais e maior resistência a vasopressinase logo foi adotado sob a formulação intranasal para substituir o pitressin ⁶².

A desmopressina é a droga de escolha para o tratamento do DI central. As formulações disponíveis no Brasil são ampolas de 4µg/ml para uso parenteral (endovenoso ou subcutâneo); intranasal 0,1mg/ml em solução com cânula (0,1ml dose equivalente 10µg) ou spray nasal (10µg/jato) e comprimidos de acetato de desmopressina de 0,1 e 0,2mg/comprimido, e ainda não comercializados no Brasil, a apresentação de comprimidos dissolvíveis sublinguais (liofilizado oral) de 60, 120 e 240µg/comprimido.

Em pacientes adultos ambulatoriais deve-se iniciar com uma dose noturna de 10 µg intranasal. De meia vida média da desmopressina intranasal é de 12 horas, a maioria dos pacientes necessitará de duas doses diárias de desmopressina intranasal, excepcionalmente três doses. A dose diária habitual é de 5 a 20µg em duas a três doses diárias. Gestantes com DI central poderão manter o uso da desmopressina já que a mesma é resistente a vasopressinase e não apresenta efeito pressórico significativo. Em crianças menores de dois anos a dose inicial é de 1,25µg que pode ser administrada uma a duas vezes ao dia. Em crianças maiores de dois anos a dose inicial é de 2,5µg, com dose média entre 2,5 e 5µg duas a três vezes ao dia. O uso de spray nasal não é recomendado em pacientes pediátricos visto à impossibilidade de titulação

de doses menores que 10µg. Os pacientes devem ser orientados a beber água sempre e apenas quando estiverem com sede. A principal complicação é a hiponatremia, rara em adultos ⁶³ e mais freqüente em lactentes com alimentação exclusiva ou predominantemente composta de líquidos ⁶⁴.

A apresentação injetável é utilizada em pacientes cujo acesso intranasal esta indisponível como em pós-operatório de cirurgias transesfenoidais, em pacientes inconscientes e em pacientes com DI central pós-trauma. Pacientes com diurese hipoosmolar >200-300ml/h mantida por >2-3 horas e com hipernatremia tem critério diagnóstico de DI central e devem receber tratamento específico com desmopressina ¹⁰. A dose inicial é 1-2µg aplicada por via subcutânea ou intravenosa. Novas doses devem ser prescritas conforme reavaliação clínica-laboratorial de balanço hídrico, e sódio sérico a cada 6-12 horas. Este procedimento minimiza o risco de hiponatremia já que existe a possibilidade do DI central ser transitório, assim como da possibilidade da ocorrência do padrão trifásico de DI central.

Diabetes Insipidus Nefrogênico

Em pacientes com DI nefrogênico secundário a drogas, como o lítio, ou a alterações eletrolíticas como hipocalcemia, a suspensão da droga e a correção do potássio sérico devem ser as condutas iniciais para reversão do quadro de poliúria.

Não há, até o momento, tratamento específico para o DI nefrogênico. O uso da desmopressina não é eficaz, exceto em pacientes com formas hereditárias com expressão parcial de AVPR2 ou AQP2 e resposta a doses supra-fisiológicas do agonista da vasopressina ⁴⁴. Nos demais pacientes com DI nefrogênico as drogas utilizadas são os diuréticos tiazídicos, como a hidroclortiazida (2-4mg/kg por dia), associada à dieta hipossódica e amilorida (0,3 mg/kg por dia) para minimizar a hipocalcemia induzida pelo diurético. O hiponatremia e hipovolemia relativas promovidas pela associação do diurético e da dieta hipossódica desencadeia mecanismo compensatório renal de reabsorção de sódio nos ductos renais proximais com reabsorção concomitante de água, reduzindo assim o volume urinário. O efeito esperado com esta terapêutica é a redução de 40 a 70% do volume de diurese inicial.

A indometacina (2mg/kg por dia) também pode ser utilizada isoladamente ou em associação com a hidroclortiazida. Acredita-se que com a redução das prostaglandinas nas células dos ductos coletores, induzida pela indometacina, promove uma diminuição do efeito inibitório destas na resposta celular a vasopressina com diminuição do volume de diurese de 30 a 50%.

REFERÊNCIAS

1. Christensen JH, Rittig S. Familial neurohypophyseal diabetes insipidus--an update. *Semin Nephrol.* 2006;26(3):209-23.
2. Barat C, Simpson L, Breslow E. Properties of human vasopressin precursor constructs: inefficient monomer folding in the absence of copeptin as a potential contributor to diabetes insipidus. *Biochemistry.* 2004;43(25):8191-203.
3. Zerbe RL, Miller JZ, Robertson GL. The reproducibility and heritability of individual differences in osmoregulatory function in normal human subjects. *J Lab Clin Med.* 1991;117(1):51-9.
4. Agre P. Nobel Lecture. Aquaporin water channels. *Biosci Rep.* 2004;24(3):127-63.
5. Engel A, Fujiyoshi Y, Agre P. The importance of aquaporin water channel protein structures. *Embo J.* 2000;19(5):800-6.
6. Nemergut EC, Zuo Z, Jane JA, Jr., Laws ER, Jr. Predictors of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery: a review of 881 patients. *J Neurosurg.* 2005;103(3):448-54.
7. Schreckinger M, Walker B, Knepper J, Hornyak M, Hong D, Kim JM, et al. Post-operative diabetes insipidus after endoscopic transsphenoidal surgery. *Pituitary* 2013;16(4):445-51.
8. Muller HL. Childhood craniopharyngioma--current concepts in diagnosis, therapy and follow-up. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6(11):609-18.
9. Pratheesh R, Swallow DM, Rajaratnam S, Jacob KS, Chacko G, Joseph M, et al. Incidence, predictors and early post-operative course of diabetes insipidus in paediatric craniopharyngioma: a comparison with adults. *Childs Nerv Syst* 2013;29(6):941-9.
10. Loh JA, Verbalis JG. Diabetes insipidus as a complication after pituitary surgery. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(6):489-94.
11. Agha A, Sherlock M, Phillips J, Tormey W, Thompson CJ. The natural history of post-traumatic neurohypophysial dysfunction. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(3):371-7.
12. Boughey JC, Yost MJ, Bynoe RP. Diabetes insipidus in the head-injured patient. *Am Surg.* 2004;70(6):500-3.
13. Hadjizacharia P, Beale EO, Inaba K, Chan LS, Demetriades D. Acute diabetes insipidus in severe head injury: a prospective study. *J Am Coll Surg.* 2008;207(4):477-84. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.04.017. Epub 2008 Jun 2.
14. Capatina C, Paluzzi A, Mitchell R, Karavitaki N. Diabetes Insipidus after Traumatic Brain Injury. *J Clin Med* 2015;4(7):1448-62.
15. Ghirardello S, Hopper N, Albanese A, Maghnie M. Diabetes insipidus in craniopharyngioma: postoperative management of water and electrolyte disorders. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19 Suppl 1:413-21.
16. Yamada S, Fukuhara N, Oyama K, Takeshita A, Takeuchi Y, Ito J, et al. Surgical outcome in 90 patients with craniopharyngioma: an evaluation of transsphenoidal surgery. *World Neurosurg* 2010;74(2-3):320-30.
17. Ono N, Kakegawa T, Zama A, Nakamura M, Inoue HK, Misumi S, et al. Suprasellar germinomas; relationship between tumour size and diabetes insipidus. *Acta Neurochir* 1992;114(1-2):26-32.
18. Gadner H, Minkov M, Grois N, Potschger U, Thiem E, Arico M, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2013;121(25):5006-14.
19. Maia RC, de Rezende LM, Robaina M, Apa A, Klumb CE. Langerhans cell histiocytosis: differences and similarities in long-term outcome of paediatric and adult patients at a single institutional centre. *Hematology* 2015;20(2):83-92.

20. Di Iorgi N, Allegri AE, Napoli F, Calcagno A, Calandra E, Fratangeli N, et al. Central diabetes insipidus in children and young adults: etiological diagnosis and long-term outcome of idiopathic cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(4):1264-72.
21. Fenske W, Allolio B. Clinical review: Current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(10):3426-37.
22. Hahn JS, Hahn SM, Kammann H, Barkovich AJ, Clegg NJ, Delgado MR, et al. Endocrine disorders associated with holoprosencephaly. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18(10):935-41.
23. Cemeroglu AP, Coulas T, Kleis L. Spectrum of clinical presentations and endocrinological findings of patients with septo-optic dysplasia: a retrospective study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015;28(9-10):1057-63.
24. Hansen LK, Rittig S, Robertson GL. Genetic basis of familial neurohypophyseal diabetes insipidus. *Trends Endocrinol Metab*. 1997;8(9):363-72.
25. Elias PC, Elias LL, Torres N, Moreira AC, Antunes-Rodrigues J, Castro M. Progressive decline of vasopressin secretion in familial autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus presenting a novel mutation in the vasopressin-neurophysin II gene. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59(4):511-8.
26. Willcutts MD, Felner E, White PC. Autosomal recessive familial neurohypophyseal diabetes insipidus with continued secretion of mutant weakly active vasopressin. *Hum Mol Genet*. 1999;8(7):1303-7.
27. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet*. 1995;346(8988):1458-63.
28. Strom TM, Hortnagel K, Hofmann S, Gekeler F, Scharfe C, Rabl W, et al. Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness (DIDMOAD) caused by mutations in a novel gene (wolframin) coding for a predicted transmembrane protein. *Hum Mol Genet*. 1998;7(13):2021-8.
29. Fonseca SG, Fukuma M, Lipson KL, Nguyen LX, Allen JR, Oka Y, et al. WFS1 is a novel component of the unfolded protein response and maintains homeostasis of the endoplasmic reticulum in pancreatic beta-cells. *J Biol Chem*. 2005;280(47):39609-15. Epub 2005 Sep 29.
30. Medlej R, Wasson J, Baz P, Azar S, Salti I, Loiselet J, et al. Diabetes mellitus and optic atrophy: a study of Wolfram syndrome in the Lebanese population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(4):1656-61.
31. Batista SL, Moreira AC, Antunes-Rodrigues J, Castro M, Elias LL, Elias PC. Clinical features and molecular analysis of arginine-vasopressin neurophysin II gene in long-term follow-up patients with idiopathic central diabetes insipidus. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol*. 2010;54(3):269-73.
32. Finch CK, Kelley KW, Williams RB. Treatment of lithium-induced diabetes insipidus with amiloride. *Pharmacotherapy*. 2003;23(4):546-50.
33. Alsady M, Baumgarten R, Deen PM, de Groot T. Lithium in the Kidney: Friend and Foe? *J Am Soc Nephrol* 2015; (Epub ahead of print)(17):2015080907.
34. Marples D, Christensen S, Christensen EI, Ottosen PD, Nielsen S. Lithium-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla. *J Clin Invest*. 1995;95(4):1838-45.
35. Marples D, Frokiaer J, Dorup J, Knepper MA, Nielsen S. Hypokalemia-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla and cortex. *J Clin Invest*. 1996;97(8):1960-8.

36. Khositseth S, Uawithya P, Somparn P, Charngkaew K, Thippamom N, Hoffert JD, et al. Autophagic degradation of aquaporin-2 is an early event in hypokalemia-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Sci Rep* 2015;5(18311).
37. Moeller HB, Rittig S, Fenton RA. Nephrogenic diabetes insipidus: essential insights into the molecular background and potential therapies for treatment. *Endocr Rev* 2013;34(2):278-301.
38. Smyth JT, Hwang SY, Tomita T, DeHaven WI, Mercer JC, Putney JW. Activation and regulation of store-operated calcium entry. *J Cell Mol Med* 2010;14(10):2337-49.
39. Mamenko M, Dhande I, Tomilin V, Zaika O, Boukelmoune N, Zhu Y, et al. Defective Store-Operated Calcium Entry Causes Partial Nephrogenic Diabetes Insipidus. *J Am Soc Nephrol* 2015;2015(16):2014121200.
40. van Lieburg AF, Knoers NV, Monnens LA. Clinical presentation and follow-up of 30 patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(9):1958-64.
41. Wesche D, Deen PM, Knoers NV. Congenital nephrogenic diabetes insipidus: the current state of affairs. *Pediatr Nephrol* 2012;27(12):2183-204.
42. Ala Y, Morin D, Mouillac B, Sabatier N, Vargas R, Cotte N, et al. Functional studies of twelve mutant V2 vasopressin receptors related to nephrogenic diabetes insipidus: molecular basis of a mild clinical phenotype. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(10):1861-72.
43. Neocleous V, Skordis N, Shammas C, Efstathiou E, Mastroiannopoulos NP, Phylactou LA. Identification and characterization of a novel X-linked AVPR2 mutation causing partial nephrogenic diabetes insipidus: a case report and review of the literature. *Metabolism* 2012;61(7):922-30.
44. Canfield MC, Tamarappoo BK, Moses AM, Verkman AS, Holtzman EJ. Identification and characterization of aquaporin-2 water channel mutations causing nephrogenic diabetes insipidus with partial vasopressin response. *Hum Mol Genet* 1997;6(11):1865-71.
45. Mulders SM, Knoers NV, Van Lieburg AF, Monnens LA, Leumann E, Wuhl E, et al. New mutations in the AQP2 gene in nephrogenic diabetes insipidus resulting in functional but misrouted water channels. *J Am Soc Nephrol* 1997;8(2):242-8.
46. Leal AM, Elias PC, Moreira AC. Impairment of AVP regulation in 17alpha-hydroxylase deficiency, a unique form of adrenal insufficiency. *J Endocrinol Invest* 2002;25(7):635-8.
47. Moses AM, Miller M. Osmotic threshold for vasopressin release as determined by saline infusion and by dehydration. *Neuroendocrinology* 1971;7(4):219-26.
48. Zerbe RL, Robertson GL. A comparison of plasma vasopressin measurements with a standard indirect test in the differential diagnosis of polyuria. *N Engl J Med* 1981;305(26):1539-46.
49. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dunser MW. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab* 2008;19(2):43-9. doi: 10.1016/j.tem.2007.11.001.
50. Balanescu S, Kopp P, Gaskill MB, Morgenthaler NG, Schindler C, Rutishauser J. Correlation of plasma copeptin and vasopressin concentrations in hypo-, iso-, and hyperosmolar States. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(4):1046-52.
51. Fenske W, Quinkler M, Lorenz D, Zopf K, Haagen U, Papassotiropoulos J, et al. Copeptin in the differential diagnosis of the polydipsia-polyuria syndrome--revisiting the direct and indirect water deprivation tests. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(5):1506-15.

52. Winzeler B, Zweifel C, Nigro N, Arici B, Bally M, Schuetz P, et al. Postoperative Copeptin Concentration Predicts Diabetes Insipidus After Pituitary Surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(6):2275-82.
53. Fujisawa I. Hyperintense signal on MR images of the pituitary gland. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1991;12(3):581-3.
54. Cote M, Salzman KL, Sorour M, Couldwell WT. Normal dimensions of the posterior pituitary bright spot on magnetic resonance imaging. *J* 2014;120(2):357-62.
55. Ranadive SA, Ersoy B, Favre H, Cheung CC, Rosenthal SM, Miller WL, et al. Identification, characterization and rescue of a novel vasopressin-2 receptor mutation causing nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(3):388-93. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03513.x. Epub 2008 Dec 18.
56. Mahoney CP, Weinberger E, Bryant C, Ito M, Jameson JL, Ito M. Effects of aging on vasopressin production in a kindred with autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus due to the DeltaE47 neurophysin mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):870-6.
57. Simmons GE, Suchnicki JE, Rak KM, Damiano TR. MR imaging of the pituitary stalk: size, shape, and enhancement pattern. *AJR Am J Roentgenol.* 1992;159(2):375-7.
58. Di Iorgi N, Morana G, Maghnie M. Pituitary stalk thickening on MRI: when is the best time to re-scan and how long should we continue re-scanning for? *Clin Endocrinol* 2015;83(4):449-55.
59. Caletti MG, Balestracci A, Di Pinto D. Pre- and post-treatment urinary tract findings in children with nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatr Nephrol* 2014;29(3):487-90.
60. Qureshi S, Galiveeti S, Bichet DG, Roth J. Diabetes insipidus: celebrating a century of vasopressin therapy. *Endocrinology* 2014;155(12):4605-21.
61. Kamm O, Aldrich TB, Grote IW, Rowe LW, Bugbee EP. Active principles of the posterior lobe of the pituitary gland. I. Demonstration of two active principles. II. The separation of the two principles and their concentration in the form of potent solid preparations. *J Am Chem Soc* 1928;50:573-601.
62. Aronson AS, Andersson KE, Bergstrand CG, Mulder JL. Treatment of diabetes insipidus in children with DDAVP, a synthetic analogue of vasopressin. *Acta Paediatr Scand.* 1973;62(2):133-40.
63. Juul KV, Schroeder M, Rittig S, Norgaard JP. National Surveillance of Central Diabetes Insipidus (CDI) in Denmark: results from 5 years registration of 9309 prescriptions of desmopressin to 1285 CDI patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(6):2181-7.
64. Blanco EJ, Lane AH, Aijaz N, Blumberg D, Wilson TA. Use of subcutaneous DDAVP in infants with central diabetes insipidus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19(7):919-25.