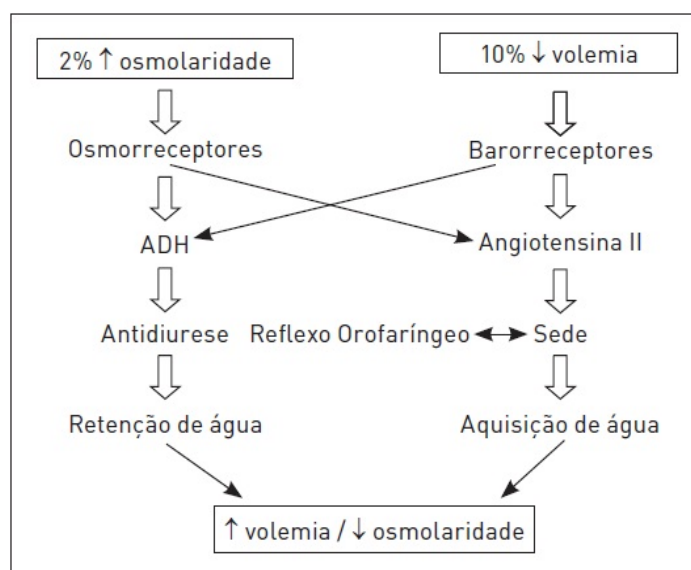


Diabetes insípida: Etiopatogenia e tratamento¹

A diabetes insípida é uma doença rara que leva a uma alteração no mecanismo de excreção e retenção de água, cursando com poliúria, polidipsia e baixa densidade urinária. Pode ser causada pela secreção e síntese deficiente do hormônio antidiurético (ADH) ou pela incapacidade tubular renal em responder a esse hormônio.

Tanto em cães como em gatos, a ingestão normal de água deve ser inferior a 60 mL/kg/dia enquanto a produção urinária pode variar de 20 – 45 mL/kg/dia. Deste modo, quando a ingestão de água ultrapassa os 100 mL/kg/dia e a urina produzida é superior a 50 mL/kg/dia estamos perante polidipsia (PD) e poliúria (PU), respectivamente. Nesses casos pode ocorrer hipostenúria (densidade urinária < 1.008) ou, mais comumente isostenúria (DU: 1.008 – 1.012).

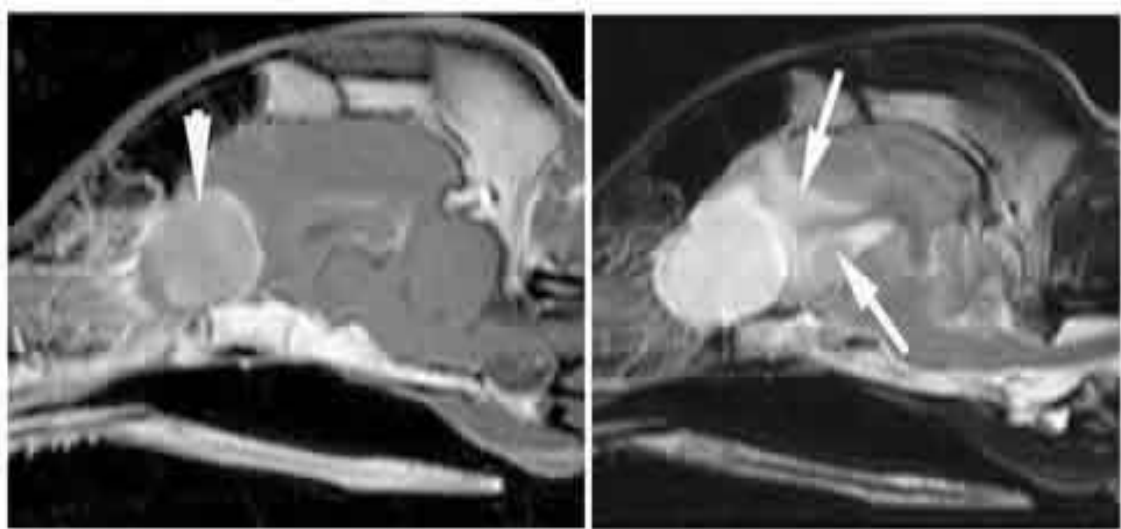
O ADH aumenta a permeabilidade das células do túbulo coletor cortical e ductos coletores à água. Os osmoreceptores hipotalâmicos percebem variações de 2% na osmolaridade plasmática e regulam a liberação de ADH. Na ausência de ADH não haverá reabsorção de água e ureia, mas haverá reabsorção de NaCl por ação da aldosterona. Hipovolemia estimula normalmente a liberação de ADH, enquanto que baixas temperaturas e álcool etílico inibem a liberação de ADH. O esquema abaixo ilustra os estímulos para a liberação de ADH.



¹ Silva, A.A.R. Diabetes insípida: etiopatogenia e tratamento. Seminário apresentado na disciplina de Transtornos Metabólicos dos Animais Domésticos, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2014. 5 p.

Existem dois tipos de diabetes insípida: a diabetes insípida central (DIC) com ausência ou baixa secreção de ADH e a diabetes insípida nefrogênica (DIN) por inabilidade dos rins de responderem completamente à ADH. A DIC está caracterizada por hipostenúria persistente e severa diurese, com $DU \leq 1.006$. Durante a restrição hídrica, a DU é de 1.008 e 1.020.

A causa mais comum da DIC é a idiopática. Também pode ocorrer por trauma craniano, que geralmente se resolve em 2 semanas, mas pode ser permanente, por malformações hipotalâmico-pituitária (ex: cistos) ou por neoplasias, como em tumor intracranial primário (craniofaringioma, adenoma e adenocarcinoma pituitário, meningioma) ou em doenças metastáticas (carcinoma mamário, linfoma, melanoma, carcinoma pancreático).



Tumor cerebral em felino: meningioma.

A diabetes insípida nefrogênica pode ser primária (familiar), sendo uma patologia congênita e rara, apenas documentada numa família de Husky, manifestando-se entre 8 e 12 semanas de idade. A DIN secundária (adquirida) é a mais comum e consiste na manifestação de uma outra patologia subjacente que ao ser eliminada permite a resolução da maioria das DIN. Assim, existem várias patologias renais e metabólicas que por interferirem na interação entre a ADH e os seus receptores nos túbulos renais, perturbarem a síntese de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) intracelular ou levarem a perda do gradiente de concentração na medula renal podem causar DIN.

Entre as várias causas de DIN, se mencionam as seguintes:

- Hipocalemia, onde há baixa regulação de AQP-2 causando suave a moderado prejuízo na habilidade de concentrar a urina.
- Hipercalcemia e hipercalciúria, quando se inibe a ligação do ADH com os receptores V2, lesando os receptores nos túbulos renais, inativando a adenilciclase e interferindo com a sua ação.
- Lítio, associado com DINA em humanos com baixa regulação de AQP-2.
- Álcool etílico, o qual inibe a secreção de ADH.
- Obstrução uretral, com baixa regulação de expressão de AQP-2.
- Insuficiência renal, com falta da produção do cAMP e baixa regulação da expressão de AQP-2.
- Piometra e outras infecções que produzem endotoxinas de *E. coli* para competir com os receptores de ADH na membrana tubular renal.
- Síndrome paraneoplásica, por produção de Ig contra ADH, formação de PG-E que inibe o ADH, suprimindo a formação do cAMP no ducto coletor.
- Insuficiência hepática e *shunt* porto sistêmico com da perda hipertonicidade medular secundária e prejuízo na excreção de ureia.
- Hiperadrenocorticism, onde os glicorticóides inibem a liberação de ADH por um efeito direto no hipotálamo ou neuro-hipófise.
- Hipoadrenocorticism, com desperdício de Na e perda da hipertonicidade medular.
- Hipertireoidismo, quando aumenta o fluxo renal medular, diminuindo a hipertonicidade e prejudicando a absorção de água.

Entre os sinais clínicos da DI estão: polidipsia, incontinência urinária, noctúria e sinais neurológicos em casos de neoplasias hipofisárias ou cerebrais e trauma craniano (desorientação, cegueira, comportamentos bizarros, convulsões).

O diagnóstico deve incluir: histórico e anamnese; exame físico; hemograma; perfil bioquímico; urinálise; ultrassonografia abdominal; RX de tórax; testes de triagem da hipófise adrenal e teste de privação hídrica e administração de ADH.

O teste de privação hídrica consta de duas fases:

Na 1ª fase avalia-se a capacidade secretora de ADH e a resposta das células dos túbulos coletores e contorcidos distais à ADH, observando-se o efeito da desidratação (restrição de água até que o animal perca 3 a 5% de seu peso) sobre a densidade da urina. Cães e gatos normais, bem como aqueles com PDP, devem ser capazes de concentrar a urina a um valor > 1.030. Cães com DIC ou DIN estão com a capacidade de concentrar a urina prejudicada. Geralmente são necessárias 6 horas para ocorrer a desidratação de 5% em cães e gatos com DIC completo,

enquanto que com DIC parcial ou PDP se observa o mesmo nível de desidratação em 8 -10 horas.

A fase 2 é indicada para animais que não concentram a urina a valores superiores a 1.030 durante a fase 1 do teste. Determina o efeito, se houver, da ADH exógena sobre a capacidade dos túbulos renais concentrarem a urina na vigência de desidratação. Essa fase diferencia a falta de secreção de ADH da ausência de resposta tubular renal à ADH.

O tratamento da diabetes insípida é a base de acetato de desmopressina com administração diária da preparação intranasal por via conjuntival na dose de 1 – 4 gotas a cada 12 – 24 horas. No caso de administração uma vez por dia a aplicação ao entardecer pode prevenir a noctúria e garantir um bom controle da ingesta hídrica. A tabela abaixo mostra aspectos do tratamento com desmopressina em cães e gatos.

Treatment with Desmopressin in Dogs and Cats

Formulation	Concentration	Route of Administration	Expected Daily Dose	Frequency of Administration	Cost of Generic Product
Nasal spray or solution	0.1 mg/ml (100 µg/ml)	Conjunctival drops	2-10 medium to large drops	Once daily or divided BID-TID	Intermediate
Nasal spray or solution	0.1 mg/ml (100 µg/ml)	Subcutaneous	2-8 µg/day	Once daily or divided BID	Cheapest
Injectable solution	4 µg/ml	Subcutaneous	2-8 µg/day	Once daily or divided BID	Most expensive
Oral tablet	0.1 mg or 0.2 mg (100 µg and 200 µg)	Oral	50-400 µg/day	Divided BID-TID	Expensive

Outra estratégia é o uso de diuréticos tiazídicos nos casos de DIN, que provocam maior reabsorção de Na no túbulo contorcido proximal e consequentemente maior reabsorção de água. O resultado é a liberação de um volume menor de fluido para o néfron distal, o que pode auxiliar no controle da poliúria. Clorotiazida (20 – 40 mg/kg a cada 12 horas ou hidroclortiazida (2,5 – 5,0 mg/kg a cada 12 horas) podem ser benéficos. Juntamente com restrição dietética de solutos urinários (Na e proteínas) pode reduzir a carga de solutos que precisa ser excretada diariamente, reduzindo indiretamente o volume urinário.

O tratamento da diabetes insípida não é, no entanto, obrigatório desde que o acesso à água nunca seja restringido e os proprietários aceitem a poliúria. O prognóstico para estes animais é bom quando a doença é de origem idiopática, congênita ou mesmo traumática visto que neste último caso a resolução é espontânea. Em animais com neoplasias hipotalâmicas ou pituitárias, o prognóstico é de reservado a mau.

Referências

- CHASTAIN, C.B; CANJAM, V.K. Clinical endocrinology of companion animals, Philadelphia, Lea & Kebiger, 1986, 568 p.
- CUNNIGHAM, J.G. Tratado de fisiologia veterinária , 1ª Ed, Editora Guanabara Koogan, 1993, 454 p.
- FELDMAN, E.C; NELSON, R.W. Diagnostic approach to polydipsia and polyuria. Veterinary Clinics of North American: Small Animal Practice, v. 19, n 2, p.327-341, 1989.
- NELSON, R.W and FELDMAN, E.C. Water metabolism and diabetes insípidus. In; Canine and feline endocrinology and reproduction, 3ªed, p.2-21. 2004.
- NELSON, R.W. Disorders of the hypothalamus and pituitary gland. In: NELSON, R.W; COUTO, C.G. Small animal internal medicine, 4ªed, Morby/Elsevier, p.695-702. 2009.
- NORSWORTH, D.G et al. O paciente felino, 2ªed, Editora Manolo, 2004, 815p.
- CORRÊA, M.N. et al. Transtornos metabólicos dos animais domésticos, 1ª Ed, Editora e Gráfica Universitária, cap.8, p.323-354. 2010.
- RUNBER, A. Diabete insípido. In: Tratado de medicina veterinária interna, 5ªed. Rio de janeiro, Guanabara Koogan, , p.1448-1453. 2004.