

## **DIABETES INSÍPIDO: FATORES DE RISCO**

*João Vitor Dias Calzada, Thifisson Ribeiro de Souza, César Augusto Costa de Castro Ferreira, Thaís Guimarães Pacheco, Leticia Ribeiro de Souza Martins, Breno Alves Ribeiro, Virlana Marques Severo, Geórgia Ribeiro Carvalho, Bruno Campos de Souza, Ádila Gabriela Costa de Assis, Nertan Ribeiro Batista, Ana Lara Mazzoni Rocha, Vittoria Teixeira Fogolin*

### **REVISÃO**

#### **RESUMO**

Existem duas formas principais de diabetes insípido: diabetes insípido central (DIC), que resulta de uma deficiência de ADH, e diabetes insípido nefrogênico (DIN), que resulta da insensibilidade dos rins ao ADH. Ambos os tipos apresentam sintomas semelhantes, mas têm etiologias e abordagens terapêuticas diferentes. Esta revisão narrativa de literatura reuniu artigos da base de dados PUBMED objetivando apontar quais são os fatores de risco relacionados aos diferentes tipos de diabetes insípido. Percebeu-se os fatores de risco relacionados ao diabetes insípido depende do tipo. No geral, a genética e fatores congênitos podem interferir, além de lesões hipotalâmicas, lesões hipofisárias, doenças inflamatórias, doenças infecciosas, doenças renais e distúrbios metabólicos.

**Palavras-chave:** Diabetes Insípido; Diabetes Insípido Neurogênico; Diabetes Insípido Nefrogênico.

**ABSTRACT**

There are two main forms of diabetes insipidus: central diabetes insipidus (CDI), which results from an ADH deficiency, and nephrogenic diabetes insipidus (NDI), which results from the kidneys' insensitivity to ADH. Both types present similar symptoms but have different etiologies and therapeutic approaches. This narrative literature review gathered articles from the PUBMED database with the aim of identifying the risk factors related to the different types of diabetes insipidus. It was observed that the risk factors related to diabetes insipidus depend on the type. In general, genetics and congenital factors can interfere, in addition to hypothalamic lesions, pituitary lesions, inflammatory diseases, infectious diseases, kidney diseases and metabolic disorders.

**Keywords:** Diabetes Insipidus; Diabetes Insipidus, Neurogenic; Diabetes Insipidus, Nephrogenic.

**Instituição afiliada** – Universidade Federal do Mato Grosso

**Dados da publicação:** Artigo publicado em Julho de 2024

DOI: <https://doi.org/10.36557/pbpc.v3i2.96>

**Autor correspondente:** *João Vitor Dias Calzada*

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## 1 INTRODUÇÃO

Diabetes insípido é uma condição rara caracterizada pela incapacidade dos rins de conservar água, resultando em poliúria (produção excessiva de urina) e polidipsia (sede excessiva). Este distúrbio não deve ser confundido com o diabetes mellitus, que envolve problemas de regulação da glicose no sangue. Diabetes insípido é causado por defeitos na secreção ou ação do hormônio antidiurético (ADH), também conhecido como vasopressina, ou por defeitos na capacidade dos rins de responder a esse hormônio (KALRA *et al.*, 2016; WEINER e VUGUIN, 2020; VENKATESAN *et al.*, 2021).

Existem duas formas principais de diabetes insípido: diabetes insípido central (DIC), que resulta de uma deficiência de ADH, e diabetes insípido nefrogênico (DIN), que resulta da insensibilidade dos rins ao ADH. Ambos os tipos apresentam sintomas semelhantes, mas têm etiologias e abordagens terapêuticas diferentes (BANDEIRA, 2021; BANDEIRA *et al.*, 2015; CHRIST-CRAIN, 2020; CHRIST-CRAIN, FERRI, 2019; VILAR, 2020; WINZELER e REFARDT, 2021).

Ademais, considera-se um estudo realizado por Valenti e Tamma (2016) onde descreveram o histórico do diabetes insípido:

O diabetes insípido é uma síndrome clínica complexa e heterogênea que afeta o equilíbrio hídrico e é caracterizada por diurese constante, resultando em grandes volumes de urina diluída. Com relação ao diabetes mellitus de nome semelhante, uma doença já conhecida no antigo Egito, Grécia e Ásia, o diabetes insípido foi descrito vários milhares de anos depois. Na década de 1670, Thomas Willis notou a diferença no sabor da urina de indivíduos poliúricos em comparação com indivíduos saudáveis e iniciou a diferenciação do diabetes mellitus da entidade mais rara do diabetes insípido. Em 1794, Johann Peter Frank descreveu pacientes poliúricos excretando urina não sacarina e introduziu o termo diabetes insípido. Um marco histórico foi em 1913, quando Farini usou com sucesso extratos da hipófise posterior para tratar o diabetes insípido. Até a década de 1920, as evidências disponíveis indicavam o Diabetes Insipidus como um distúrbio da glândula pituitária. No início de 1928, De Lange observou pela primeira vez que alguns pacientes com Diabetes Insipidus não respondiam aos extratos da hipófise posterior e, posteriormente, Forssman e Waring, em 1945, estabeleceram que o rim tinha um papel crítico para essas formas de Diabetes Insipidus resistentes a esse tratamento. Em 1947, Williams e Henry introduziram o termo Diabetes Insipidus Nefrogênico para a síndrome congênita caracterizada por poliúria e defeito de concentração renal resistente à vasopressina. Em 1955, du Vigneaud recebeu o Prêmio Nobel de Química de 1955 pela primeira síntese do hormônio vasopressina, representando um marco para o tratamento do Diabetes Insipidus Central.

Portanto, tendo em vista a grande importância de abordar os aspectos deste tema, o estudo presente possui o objetivo principal de apontar quais são os fatores de risco relacionados aos diferentes tipos de diabetes insípido.

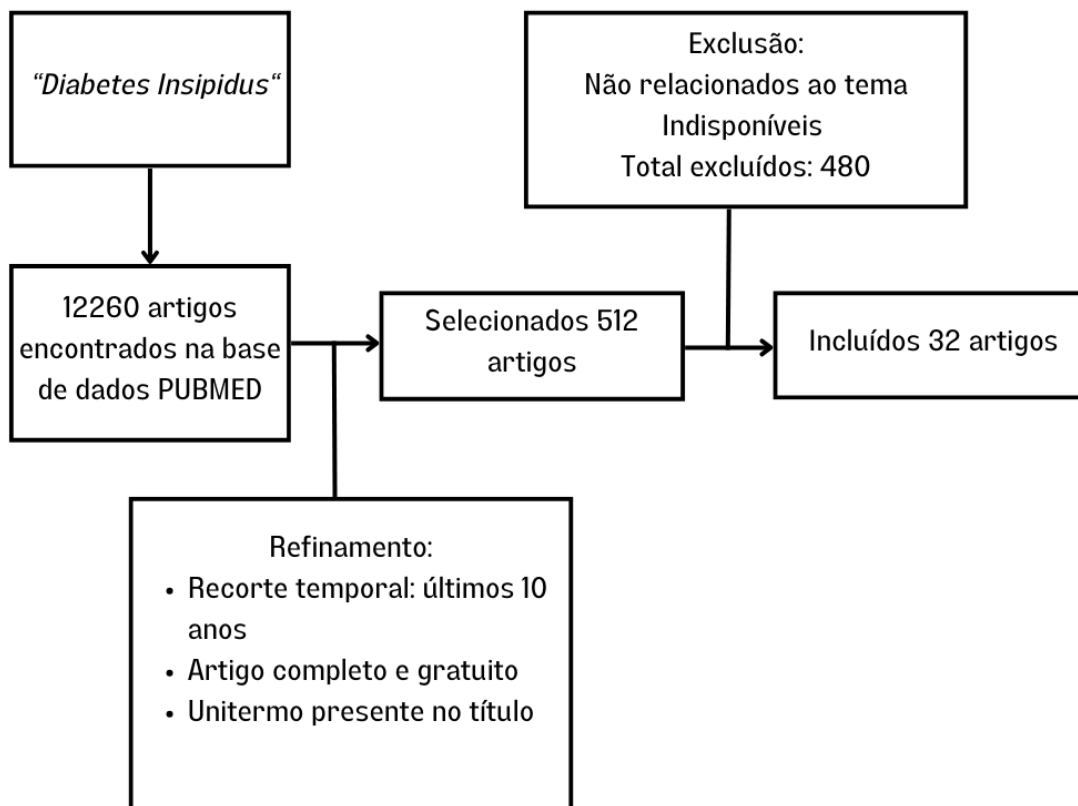
## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura que utilizou artigos publicados de forma integral e gratuita na base de dados *U.S. National Library of Medicine* (PUBMED). Deu-se preferência para a bibliografia publicada nas línguas inglesa, portuguesa, espanhola e francesa, considerando o domínio de pelo menos um autor do estudo em cada idioma, garantindo uma tradução mais fidedigna do conteúdo revisado. O unitermo utilizado para a busca foi “*Diabetes Insipidus*”, presente nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Objetivando uma abordagem mais atual acerca do objetivo almejado, um recorte temporal foi incorporado à filtragem, que incluiu pesquisas publicadas entre janeiro 2014 e junho de 2024. No entanto, livros referência da medicina também foram consultados no intuito de melhor conceituar os termos aqui utilizados, trazendo maior assertividade e confiabilidade à pesquisa.

Durante o mês de junho de 2024, os autores deste estudo se dedicaram a uma busca minuciosa pelos estudos elegíveis dentre aqueles encontrados. A seleção incluiu a leitura dos títulos dos trabalhos, excluindo aqueles cujo tema não era convergente com o aqui abordado. Posteriormente, realizou-se a leitura integral dos estudos e apenas 32 dos 512 artigos encontrados foram utilizados aqui de alguma forma, conforme exemplificado pela figura a seguir (**Figura 1**):

**Figura 1** - Artigos encontrados na PUBMED: metodologia utilizada



Fonte: De autoria própria, 2024.

Finalmente, cabe ressaltar que o presente estudo dispensou a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), tendo em vista que não aborda e nem realiza pesquisas clínicas em seres humanos e animais. Logo, asseguram-se categoricamente os preceitos dos aspectos de direitos autorais dos autores vigentes previstos na lei brasileira (BRASIL, 2013).

### 3 RESULTADOS e DISCUSSÃO

Embora o diabetes insípido central (DIC) seja frequentemente idiopático, algumas condições genéticas podem predispor os indivíduos a essa doença. Por exemplo, mutações no gene AVP-NP II, responsável pela produção de ADH, podem resultar em uma deficiência hereditária do hormônio. Além disso, síndromes genéticas raras, como a síndrome de Wolfram, também conhecida como DIDMOAD (Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, and Deafness), podem incluir DIC como uma das manifestações clínicas (ARIMA et al., 2016; ATILA et al., 2022).

A maioria dos casos adquiridos de DIC resulta de lesões que afetam o hipotálamo ou a hipófise posterior, estruturas responsáveis pela produção e liberação de ADH.

Tumores, como adenomas hipofisários ou craniofaringiomas, são causas comuns. Cirurgias cerebrais, especialmente aquelas envolvendo a hipófise ou áreas próximas, podem danificar essas estruturas, resultando em DIC. Traumas cranianos também são um fator de risco significativo, especialmente quando há fraturas da base do crânio que afetam o hipotálamo ou a hipófise (MUTTER *et al.*, 2021).

Ainda sobre o DIC, cabe ressaltar que certas doenças inflamatórias, como sarcoidose e histiocitose de células de Langerhans, podem infiltrar o hipotálamo e a hipófise, prejudicando a produção de ADH. Infecções como encefalite ou meningite também podem resultar em DIC ao danificar as estruturas envolvidas na produção e secreção de ADH (TOMKINS *et al.*, 2022).

Já o DIN pode ser causado por mutações nos genes que codificam os receptores de ADH (AVPR2) ou os canais de água (aquaporina-2). Mutações no gene AVPR2, localizado no cromossomo X, são a causa mais comum de DIN hereditário. Como resultado, a maioria dos casos hereditários de DIN afeta homens, enquanto mulheres portadoras podem apresentar sintomas mais leves devido à lyonização (inativação aleatória de um dos cromossomos X nas células) (KNOERS, *et al.*, 2020; DUICU *et al.*, 2021).

Doenças renais crônicas, que afetam a capacidade dos rins de concentrar a urina, são um fator de risco importante para DIN. Condições como pielonefrite crônica, obstrução ureteral e doença renal policística podem prejudicar a função renal e levar à insensibilidade ao ADH. Além disso, distúrbios metabólicos, como hipercalcemia e hipocalcemia, podem interferir na capacidade dos rins de responder ao ADH, resultando em DIN. A hipercalcemia, em particular, pode causar nefrocalcinose, um acúmulo de cálcio nos rins que prejudica sua função (VELÁSQUEZ-JONES e MEDEIROS-DOMINGO, 2014).

Ademais, ressalta-se que certos medicamentos também podem induzir DIN ao interferirem na ação do ADH nos rins. O lítio, frequentemente utilizado no tratamento do transtorno bipolar, é uma causa bem documentada de DIN adquirido. Outros medicamentos, como anfotericina B e demeclociclina, também podem causar DIN, especialmente em doses altas ou com uso prolongado.

#### **4 CONCLUSÃO**

Os fatores de risco relacionados ao diabetes insípido depende do tipo. No geral, a genética e fatores congênitos podem interferir, além de lesões hipotalâmicas, lesões hipofisárias, doenças inflamatórias, doenças infecciosas, doenças renais e distúrbios metabólicos.

## 5 REFERÊNCIAS

- ARIMA, H. et al. Central diabetes insipidus. **Nagoya Journal of Medical Science**, v. 78, n. 4, p. 349-358, 2016.
- ATILA, C. et al. Central diabetes insipidus from a patient's perspective: management, psychological co-morbidities, and renaming of the condition: results from an international web-based survey. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 10, n. 10, p. 700-709, 2022.
- BANDEIRA, F. **Protocolos Clínicos em Endocrinologia e Diabetes**. 4. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN: Guanabara Koogan, 2021.
- BANDEIRA, F. et al. **Endocrinologia e Diabetes**. 3. ed. Rio de Janeiro: MedBook Editora, 2015.
- BRASIL. **Lei Nº 12.853**. Brasília: 14 de agosto de 2013. Acesso em 01 de novembro de 2023.
- CHRIST-CRAIN, M. Diabetes Insipidus: New Concepts for Diagnosis. **Neuroendocrinology**, v. 110, n. 9-10, p. 859-867, 2020.
- CHRIST-CRAIN, M.; WINZELER, B.; REFARDT, J. Diagnosis and management of diabetes insipidus for the internist: an update. **Journal of Internal Medicine**, v. 290, n. 1, p. 73-87, 2021.
- DUICU, C. et al. Nephrogenic diabetes insipidus in children (Review). **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 22, n. 1, p. 746, 2021.
- FERRI, F.F. **Endocrinologia - Recomendações atualizadas de diagnóstico e tratamento**. 1. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN: Guanabara Koogan, 2019.
- KALRA, S. et al. Diabetes insipidus: The other diabetes. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 20, n. 1, p. 9-21, 2016.
- KNOERS, N. et al. **Hereditary Nephrogenic Diabetes Insipidus**. In: GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; updated 2020.
- MUTTER, C.M. et al. Diabetes Insipidus: Pathogenesis, Diagnosis, and Clinical Management. **Cureus**, v. 13, n. 2, p. e13523, 2021.
- TOMKINS, M. et al. Diagnosis and Management of Central Diabetes Insipidus in Adults. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 107, n. 10, p. 2701-2715, 2022.

VALENTI, G.; TAMMA, G. History of Diabetes Insipidus. **G Ital Nefrol**, v. 33, n. 66, p. S66, 2016.

VELÁSQUES-JONES, L.; MEDEIROS-DOMINGO, M. Nephrogenic diabetes insipidus. **Boletín Médico del Hospital Infantil de México**, v. 71, n. 6, p. 332-338, 2014.

VENKATESAN, K. et al. A Subset of Primary Polydipsia, "Dipsogenic Diabetes Insipidus", in Apparently Healthy People Due to Excessive Water Intake: Not Enough Light to Illuminate the Dark Tunnel. **Healthcare (Basel)**, v. 9, n. 4, p. 406, 2021.

VILAR, L. **Endocrinologia Clínica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN: Guanabara Koogan, 2020.

WEINER, A.; VUGUIN, P. Diabetes Insipidus. **Pediatrics In Review**, v. 41, n. 2, p. 96-99, 2020.