



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

JOANA PATRÍCIA DIAS ANTUNES

***DIABETES INSÍPIDA: REVISÃO DA
FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E
TRATAMENTO***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

DOUTORA ISABEL PAIVA

PROFESSORA DOUTORA LEONOR GOMES

FEVEREIRO/2016

Diabetes Insípida:
Revisão da Fisiopatologia, Diagnóstico e
Tratamento

Joana Patrícia Dias Antunes

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Email: joana.dias92@hotmail.com

Índice

Resumo.....	4
Abstract	5
1. Introdução.....	7
2. Materiais e Métodos	9
3. Resultados	9
3.1 Epidemiologia.....	10
3.2 Etiologia.....	10
3.2.1 Diabetes Insípida Central	13
3.2.1.1 Adipsia na Diabetes Insípida.....	17
3.2.2 Diabetes Insípida Nefrogénica	18
3.2.3 Polidipsia Primária.....	21
3.2.4 Diabetes Insípida Gestacional.....	22
3.3 Diagnóstico.....	23
3.3.1 Manifestações Clínicas	23
3.3.2 Métodos Laboratoriais	24
3.3.2.1 Medição da Osmolaridade Plasmática	24
3.3.2.2 Prova de Restrição Hídrica.....	24
3.3.2.3 Medição Direta da Atividade da AVP plasmática	27
3.3.2.4 Medição da Co-peptina Plasmática	29
3.3.2.5 Excreção de <i>Water Channels</i> Aquaporina-2	30
3.3.2.6 Ensaio terapêutico com Desmopressina.....	31

3.3.3 Métodos Imagiológicos.....	32
3.3.4 Testes Genéticos	33
3.4 Tratamento.....	35
3.4.1 Tratamento da DI Central	35
Formulações de Desmopressina	37
Terapia Genética	41
3.4.2 Tratamento da DI Nefrogénica	42
DI Nefrogénica induzida por Lítio	43
Novos Métodos Terapêuticos.....	43
3.4.3 Tratamento da Polidipsia Primária.....	47
3.4.4 Tratamento da DI Gestacional	48
3.5 <i>Follow Up</i>	48
4. Discussão.....	49
5. Conclusão	51
Agradecimentos.....	53
Referências	54

Resumo

A deficiência da secreção hormonal ou a presença da resistência renal à ação da hormona antidiurética (AVP) estão na origem de uma patologia com a denominação comum de Diabetes Insípida (DI), uma doença com diversas etiologias e cujo diagnóstico se baseia geralmente em métodos indiretos. Estes métodos apresentam por isso limitações no diagnóstico diferencial, que se torna frequentemente desafiante, podendo levar ao diagnóstico e tratamento incorretos. A informação disponível acerca desta patologia é vasta e encontra-se dispersa. O objectivo deste trabalho foi sistematizar a informação relevante e mais recente sobre esta temática. Os critérios de pesquisa e inclusão dos estudos basearam-se na data de publicação, no número de vezes que os artigos foram citados noutros trabalhos e na qualidade dos métodos de estudo utilizados.

Verificou-se que mecanismo de indução da DI por diversas entidades não se encontra bem esclarecido, sendo necessários mais estudos, como no caso da DI induzida pela administração de alguns fármacos. A suposição é muitas vezes utilizada para explicar a razão de determinadas condições clínicas desencadearem o aparecimento da DI. Verificou-se ainda a ausência de dados epidemiológicos nos países europeus, pelo que os dados apresentados correspondem à realidade americana, podendo por isso verificar-se diferenças significativas em Portugal, quer quanto à incidência quer quanto à importância na prática clínica. Confirmou-se a ausência de acordo quanto ao melhor teste diagnóstico da DI e verificou-se que muitos dos protocolos seguidos têm baixa precisão. Na maior parte dos estudos, a prova de restrição hídrica continua a ser o teste *gold standard* para avaliar a função da AVP. Contudo pode-se recorrer a outros métodos, como seja a determinação dos níveis séricos de co-peptina. A terapêutica de eleição para a DI central continua a ser a desmopressina, porém, outros fármacos são utilizados *off label* pelos seus efeitos antidiuréticos. Novos métodos terapêuticos, como os agonistas não peptídeos, mostram grande potencial no tratamento

futuro da DI nefrogénica. Melhorar o conhecimento acerca das várias formas de DI pode fornecer importantes dados para aumentar no futuro a eficácia de tratamentos de outras doenças neurodegenerativas.

Palavras-Chave

“Diabetes insípida central”, “diabetes insípida nefrogénica”, “polidipsia primária”, “vasopressina”, “adipsia”, “co-peptina”, “desmopressina”, “*chaperones* farmacológicos”, “agonistas não peptídeos”

Abstract

The hormonal secretory deficiency or the renal resistance to the action of the antidiuretic hormone (AVP) are causes of a disease called Diabetes Insipidus (DI), which has many etiologies and which diagnosis is usually based on indirect methods. Therefore the differential diagnosis is limited by these methods and often becomes challenging, leading to incorrect diagnosis and treatment. The data available on this disease is extensive and it is wide spread. The aim of this study was to systematize both relevant and the latest knowledge about these subjects. Studies were selected based on the publication date, the number of citations in other reviews and the quality of the study methods used.

It was found that the trigger mechanism of DI by many etiologies is not well understood, and so more research is needed, e.g., cases of DI triggered by drug use. The onset of DI by certain medical conditions is often explained with assumptions. In addition, it was established the absence of European epidemiological data, so the collected information refers to the American reality. Thus there may be significant differences on incidence and clinical value in Portugal. The absence of agreement on the best DI diagnostic test was confirmed, as well as the low accuracy of many protocols followed. In most studies, the water deprivation

test still is the *gold standard* test for assessment of AVP function. However, other methods can be used, such as evaluation of the co-peptin serum levels. Desmopressin remains the primary therapy for central DI, but other drugs are used for its *off-label* antidiuretic effects. New therapeutic methods show great potential for the future treatment of nephrogenic DI, such as non-peptide agonists. Improved knowledge of the several forms of DI could provide important data, namely for more effective treatments in the future for other neurodegenerative diseases.

Keywords

"Central diabetes insipidus," "nephrogenic diabetes insipidus," "primary polydipsia", "vasopressin", "adipsia", "copeptin" "desmopressin", "pharmacological chaperones", "non-peptide agonists"

1. Introdução

A neurohipófise ou hipófise posterior armazena duas importantes hormonas produzidas no hipotálamo, com funções distintas: a oxitocina, cuja abordagem não se encontra no objectivo do presente projeto, e a arginina vasopressina (AVP) ou hormona antidiurética. A AVP é sintetizada de forma circadiana, pelos neurónios magnocelulares dos núcleos paraventriculares e supraópticos do hipotálamo, sob a forma de um precursor polipeptídico, constituído por vasopressina, neurofisiina e co-peptina, o qual é codificado por um gene localizado no cromossoma 20. Após o seu processamento, a vasopressina é armazenada na neurohipófise para mais tarde ser libertada para o sangue periférico. A sua secreção é regulada pela pressão osmótica dos fluidos corporais, a qual é monitorizada por osmorreceptores hipotalâmicos. Abaixo do limiar de 280 mOsm/L de osmolaridade plasmática e 135 mEq/L de sódio plasmático, os níveis séricos de AVP diminuem de forma a aumentar a diurese; acima do limiar de 295 mOsm/L, os níveis aumentam¹. Os valores de osmolaridade plasmática que conduzem a alterações nos níveis de vasopressina sérica variam interindividualmente, contudo os níveis médios que conduzem à sua libertação parecem ser os acima referidos. Os níveis séricos normais de vasopressina são inferiores a 4 pg/mL. A osmorregulação que conduz à libertação de AVP é tão precisa que o aumento de 1-2% da osmolaridade plasmática leva ao aumento da AVP sanguínea.^{1,2} Estes valores podem ser alterados pela gravidez, ciclo menstrual, diminuições agudas acentuadas da volémia, assim como pela deficiência de glucocorticóides e pela hipoglicémia aguda.¹

A vasopressina atua a nível dos túbulos renais de forma a reduzir a excreção de água, promovendo desta forma a concentração da urina. Esta aumenta a permeabilidade osmótica das células localizadas no túbulo distal e nos ductos coletores da medula do rim e desta forma a água difunde-se para a medula renal hipertónica. O fluido localizado nos túbulos renais torna-se concentrado e a diurese diminui. A magnitude destes fenómenos é proporcional à

concentração de vasopressina sérica: quando máxima, condiciona níveis baixos de diurese, 0,35 mL/min, e eleva a osmolaridade urinária até 1200 mOsmol/L.¹

A ação da vasopressina é mediada pelos receptores V2, cuja ativação resulta na translocação, para a face apical das células renais, de *water channels* formados pela proteína aquaporina 2 (AQP2). Uma vez ativos, os canais de AQP2 permitem o influxo de água, que se difunde para fora da célula pelos canais de aquaporina 3 e 4, que integram de forma constitutiva a membrana basal.

O equilíbrio do balanço da água corporal nos humanos saudáveis é alcançado assim principalmente por 3 determinantes interrelacionados: a sede, a AVP e a função renal. A AVP tem portanto um papel fundamental na regulação da água corporal.

A sua deficiência ou a presença da resistência renal à sua ação está na origem de uma patologia com denominação comum de Diabetes Insípida. Trata-se de uma doença com diversas etiologias e cujo diagnóstico se baseia geralmente em métodos indiretos, muitas vezes sujeitos a viéses. Estes métodos apresentam por isso limitações no diagnóstico diferencial, que se torna frequentemente desafiante, podendo levar ao diagnóstico e tratamento incorretos, com a possibilidade de complicações sérias consequentes.

A informação disponível acerca dos vários aspectos desta patologia é vasta e encontra-se dispersa. O objectivo deste trabalho final de mestrado é sistematizar a informação relevante e mais recente sobre esta temática. Irão ser abordados dados epidemiológicos, assim como as etiologias mais relevantes e interessantes e ainda o quadro clínico, métodos de estudo, diagnóstico diferencial e tratamentos disponíveis. Irá ainda ser feita uma pequena abordagem dos novos métodos de diagnóstico e das novas terapêuticas em investigação.

2. Materiais e Métodos

Uma extensiva revisão da literatura foi realizada, com recurso à base de dados Pubmed, Google Académico e aos sites da “Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo” e “Acta Médica Portuguesa”, assim como obras de referência, *Harrison’s Principles of Internal Medicine* e *Williams Textbook of Endocrinology*. Os artigos considerados relevantes por autores de artigos de revisão sobre a DI foram investigados e estudados.

A estratégia de procura em obras de referência baseou-se na utilização de termos como “diabetes insipidus” e “polyuria polydipsia syndrome”, enquanto que a estratégia de procura da base de dados Pubmed se baseou na combinação de vários termos: “diabetes insipidus”, “central”, “nephrogenic”, “recessive”, “drug-induced”, “brain injury”, “infection”, “diagnosis”, “management”. Procurou-se restringir a pesquisa a artigos publicados há 5 ou menos anos, contudo vários artigos considerados de referência datam de anos anteriores, não tendo sido possível cumprir este objetivo com exatidão. Os critérios de pesquisa e inclusão dos estudos basearam-se no número de vezes que os artigos foram citados noutros trabalhos e na qualidade dos métodos de estudo utilizados.

3. Resultados

A Diabetes Insípida (DI) é um distúrbio heterogéneo, caracterizado pela produção de um grande volume de urina (“diabetes”), a qual é hipotónica, diluída, sem sabor (“insípida”), em contraste com a urina hipertónica e doce produzida na Diabetes Mellitus. Descrita em 1794 por Johann Peter Frank, é a patologia resultante da diminuição da secreção ou ação da vasopressina. Trata-se de uma síndrome marcada pela produção de volumes elevados e anormais de urina diluída. O volume urinário de 24h é geralmente superior a 50 mL/kg de peso corporal e a osmolaridade é inferior a 300 mOsmol/L.¹

A poliúria resultante, i.e. volume urinário superior a 3 L por dia, origina sintomas como aumento da frequência urinária, enurese e/ou nictúria, os quais podem perturbar o sono e conseqüentemente resultar em fadiga diária ou sonolência. Para além destes sintomas, a poliúria origina aumento da osmolaridade plasmática, com estimulação da sede. Quer a hipernatrémia quer outros sinais de desidratação hipertónica são máximos se o doente tiver o mecanismo de sede alterado ou não tiver capacidade de aumentar a ingestão de fluídos (sobretudo crianças e idosos).

3.1 Epidemiologia

A Diabetes Insípida é uma doença rara com uma prevalência de 4 por milhão de habitantes, nos EUA, e com uma prevalência de 230 por milhão de habitantes na Dinamarca.² Menos de 10% dos casos são atribuídos a formas hereditárias.^{2,3} Não foram encontrados dados epidemiológicos relativos à prevalência desta patologia noutros países da Europa, incluindo em Portugal.

3.2 Etiologia

Existem 4 tipos de DI. O tipo mais comum resulta da secreção inadequada da AVP e denomina-se DI pituitária, DI neurohipofisária ou DI central. As causas desta forma de DI estão listadas na tabela 1. O segundo tipo ou categoria mais comum desta doença é a DI nefrogénica, causada por insensibilidade renal ao AVP. A tabela 2 lista as principais causas. A polidipsia primária corresponde a um terceiro tipo, resultante da ingestão excessiva de fluidos (ver tabela 3 para as principais causas). O quarto tipo corresponde à DI gestacional, a qual ocorre apenas no período gestacional e resulta do metabolismo aumentado da AVP.^{4,5}

Tabela 1 – Causas de Diabetes Insípida Pituitária

<i>Genética</i>
Autossômica dominante (gene AVP–neurofisina), autossômica recessiva (gene AVP–neurofisina ou gene WFS 1), ligada ao cromossoma X
<i>Adquirida</i>
Traumatismo craniano
Cirurgia da hipófise
Neoplasias
Primárias
Craniofaringioma, adenoma pituitário, disgerminoma, meningioma
Metástases (pulmão, mama)
Hematológicas (linfoma, leucemia)
Granulomas
Sarcoidose, histiocitose
Infeções
Meningite crónica, encefalite viral, toxoplasmose
Inflamação
Infundibuloneurohipofisite linfocítica, lúpus eritematoso, esclerodermia
Toxinas Químicas
Tetrodotoxina, veneno de cobra
Vascular
Síndrome de Sheehan, aneurisma da carótida interna, bypass aortocoronário
Iatrogenia (radioterapia, fármacos – temozolomida e fenitoína)
Idiopática
<i>Malformações Congénitas</i>

Displasia septo-óptica, defeitos da linha média craniofacial, holoprosencefalia, hipogénese da hipófise, hipófise ectópica.

Tabela adaptada do livro *Harrison's Principles of Internal Medicine 19th edition*.¹

Tabela 2 – Causas de Diabetes Insípida Nefrogénica

<i>Genética</i> (autossómico recessiva, autossómica dominante, ligada ao cromossoma X)
<i>Adquirida</i>
Metabólica
Hipercalcémia, hipercalcúria
Hipocaliémia
Obstrutiva (ureter ou uretra)
Vascular
Síndrome de células falciformes, isquémia renal (necrose tubular aguda)
Granulomas (sarcoidose)
Neoplasias (sarcoma)
Infiltração (amiloidose)
Infeção (sífilis)
Iatrogenia (lítio, demeclociclina, metoxiflurano, anfotericina B, aminoglicosídeos, cisplatina, rifampicina, foscarnet, didanosina, tenofovir e abacavir)
Idiopática

Tabela adaptada do livro *Harrison's Principles of Internal Medicine 19th edition*.¹

Tabela 3 – Causas de Polidipsia Primária

<i>Adquirida</i>
Psicogénica (esquizofrenia, distúrbio obsessivo compulsivo)
Dipsogénica
Granulomas (sarcoídose)
Infeções (meningite por tuberculose)
Traumatismo cefálico
Desmielinização (Esclerose Múltipla)
Idiopático
Iatrogénica (lítio, carbamazepina)

Tabela adaptada do livro *Harrison's Principles of Internal Medicine 19th edition*.¹

3.2.1 Diabetes Insípida Central

A DI central resulta da destruição dos neurónios produtores de AVP, a qual pode ser consequência de diversas causas.

A forma genética de DI central pode ter um mecanismo de hereditariedade autossómico dominante, autossómico recessivo e recessivo associado ao cromossoma X. Corresponde a 1-5% de todos os casos de DI central.⁶

Doentes com a forma autossómica dominante, resultante de mutações no gene que codifica AVP, o gene AVP neurofisina II (AVP-NPII), têm sintomas nos primeiros anos de vida, entre o 1º e o 6º ano de idade, e pode mesmo ser observado um atraso no crescimento em crianças não tratadas.^{7,8} A idade de instalação dos sintomas e a severidade da doença apresenta variabilidade intrafamiliar, que resulta muito provavelmente da interação com fatores genéticos e ambientais. Mais de 67 mutações foram encontradas no gene AVP-NPII, localizado no cromossoma 20, e incluem pequenas deleções, *mutações missense* e *mutações*

nonsense.^{6,9} Sabe-se que todas as mutações autossômicas dominantes causam defeitos na estrutura e dimerização da proteína precursora, o que conduz à acumulação citotóxica da proteína mutante e a disfunção neuronal progressiva, com consequente deficiência de AVP.¹⁰

A forma autossômica recessiva é conhecida como síndrome de Wolfram do tipo 1, uma doença neurodegenerativa rara, com uma prevalência de 1.3 por milhão de nascimentos, acompanhada por diabetes mellitus e atrofia ótica progressiva.¹¹ O acrónimo DIDMOAD descreve os aspectos clínicos desta patologia: diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia ótica (*optic atrophy*) e surdez (*deafness*) neurossensorial. O doente desenvolve diabetes mellitus e atrofia ótica bilateral nas primeiras décadas de vida; a diabetes insípida é geralmente parcial e de instalação progressiva. O fenótipo da doença está associado a mutações no gene WFS 1, localizado no cromossoma 4, que codifica a proteína conhecida como *wolframin*, uma glicoproteína que se localiza no retículo endoplasmático de vários neurónios, incluindo os envolvidos no metabolismo da AVP.¹¹ Mais de 150 mutações têm sido identificadas nos doentes com síndrome de Wolfram.¹² A diabetes insípida geralmente não surge até aos 20-30 anos, podendo ser inicialmente parcial.

A síndrome Wolfram tipo 2 apresenta um fenótipo semelhante ao do tipo 1, contudo sem diabetes insípida.¹²

As formas adquiridas da DI resultam fundamentalmente de cirurgia hipofisária por via transfenoidal ou traumatismo craniano.

O traumatismo craniano é mais frequente em crianças e nos idosos e resulta sobretudo de acidentes rodoviários, quedas e violência doméstica.¹³ O mecanismo de impacto direto, os efeitos de aceleração-desaceleração e as consequências cerebrais do trauma, como isquémia, hipóxia e alterações da pressão intracraniana, levam a disfunção do eixo hipotálamo-hipofisário. A DI resultante deste mecanismo é diagnosticado geralmente após um período de latência, cerca de 2 a 10 dias, e é frequentemente transitória, ocorrendo a recuperação à

medida que se verifica a diminuição lenta do edema e regeneração dos vasos nas áreas afetadas. A prevalência da DI pós-traumatismo craniano situa-se entre os 2,9% e os 51%.¹³ É fundamental excluir a hipótese de DI pós-traumatismo em doentes politraumatizados com poliúria. Os critérios para diagnóstico desta forma de DI ainda não foram completamente estabelecidos, havendo diferentes critérios propostos por vários autores.¹³

A cirurgia por via transfenoidal constitui o tratamento de cerca de 95% dos adenomas pituitários. As lesões pituitárias são comuns na população geral, correspondendo à segunda patologia cerebral mais observada nos E.U.A.¹⁴ A cirurgia é geralmente o tratamento de escolha para outras lesões pituitárias, como adenomas e craniofaringiomas. Os adenomas pituitários são os terceiros tumores intracranianos mais comuns, correspondendo a 10-15% de todos os tumores do Sistema Nervoso Central.¹⁵ O período pós-operatório pode ser acompanhado por complicações cirúrgicas ou endócrinas, sendo as complicações endócrinas mais comuns, nomeadamente anomalias no controlo dos fluidos e eletrólitos corporais.¹⁶ A DI pode ocorrer até 25% dos doentes após tratamento cirúrgico do adenoma pituitário, sendo mais frequentemente observado nas primeiras 48h.¹⁴ Esta pode resultar da manipulação, tração ou descontinuidade do infundíbulo durante a remoção da lesão com consequente interrupção da libertação de ADH. Geralmente esta é transitória exceto no caso de seção do infundíbulo. É recomendada a avaliação completa da função pituitária 6 semanas após a cirurgia, sendo geralmente depois repetida anualmente.¹⁴

Outras formas adquiridas relevantes de DI central incluem infeções do Sistema Nervoso Central (SNC) e doenças inflamatórias, como a hipofisite linfocítica.

As doenças infecciosas do SNC podem causar disfunção do eixo hipotálamo-hipófise, em particular insuficiência pituitária posterior. Vários trabalhos descrevem casos de DI central em crianças, resultantes de infeções severas do SNC, provocadas por *Streptococcus* do grupo B, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*. Registaram-se ainda casos

resultantes da infecção congénita por *Citomegalovírus*, *Toxoplasma gondii* e encefalite por *Coxsackie B1*. Em adultos imunocomprometidos registaram-se casos resultantes da infecção por *Herpes simplex*, *S.pneumoniae* e *Criptococcus*.^{17,18,19} O envolvimento do SNC em doentes com brucelose é relativamente raro (cerca de 3-5% dos doentes); contudo, pode originar morbidade severa, como meningite, distúrbios motores e epilepsia. Na literatura encontra-se descrito um pequeno número de casos de DI central induzidos por neurobrucelose.²⁰

A hipofisite linfocítica é uma doença inflamatória rara da hipófise que pode também causar DI. Parece ter uma causa auto-imune²¹ e origina, na maioria dos doentes, hipopituitarismo total ou parcial, alterando geralmente os níveis de ACTH e TSH. Ocorre na grande maioria dos casos no sexo feminino, em média aos 30 anos,²² durante a gravidez ou no pós-parto, ou em doentes com patologia autoimune. Esta patologia tem uma história natural imprevisível, podendo verificar-se desde a recuperação espontânea até à morte. Quando limitada ao infundíbulo e hipófise posterior, denomina-se infundíbulo-neuro-hipofisite linfocítica e causa deficiência de ADH. Nestes casos verifica-se espessamento do infundíbulo ou da neurohipófise ou de ambos na RMN.²²

A síndrome de Sheehan, uma causa vascular de DI central, corresponde à ocorrência de hipopituitarismo após o parto. Resulta do enfarte e necrose da hipófise fisiologicamente aumentada durante a gravidez,²⁴ geralmente precedido por hemorragia pós-parto. Esta síndrome manifesta-se por ausência de lactação, amenorreia, involução mamária e perda dos pelos púbicos e axilares, secundários ao hipopituitarismo anterior parcial ou total. Distúrbios na hipófise posterior têm sido descritos, apesar de raros, como a DI central. O envolvimento da hipófise posterior é menos comum do que o da hipófise anterior, devido às diferenças irrigação sanguínea entre as duas regiões.²⁴

A DI central pode ser ainda resultado da iatrogenia, nomeadamente como efeito secundário de fármacos, como temozolomida e fenitoína, ou da radioterapia.

A temozolomida é um agente alquilante utilizado para o tratamento do glioblastoma multiforme e do astrocitoma anaplásico. Os efeitos secundários incluem náuseas e vômitos, cefaleias, mielossupressão e fadiga, tendo sido descritos pelo menos 5 casos clinicamente significantes de DI.²⁵ Nos casos presentes na literatura os doentes desenvolveram a sintomatologia cerca de 2-3 meses após o início da terapêutica e resolveram após a descontinuação da mesma. O mecanismo preciso na origem da DI ainda não se encontra esclarecido, mas Fage *et al.* colocam a hipótese de resultar da interferência do fármaco no armazenamento e/ou secreção da ADH na neurohipófise ou mesmo interferência na produção da hormona. A prevalência deste efeito secundário parece ser rara mas poderá estar subestimada. A fenitoína é outro fármaco associado à DI central. O seu efeito inibitório temporário da libertação de ADH é conhecido.²⁶

Existem casos de DI central resultantes da radioterapia como modalidade de tratamento de tumores pituitários. A DI pode verificar-se meses a anos após o tratamento. Os danos resultantes são dose dependentes, contudo a sua patogénese não se encontra ainda bem esclarecida.²⁷

3.2.1.1 Adipsia na Diabetes Insípida

Em alguns doentes, a DI central, cuja clínica característica é a poliúria e polidipsia, apresenta-se com ausência da sensação de sede (predispondo para desidratação e hipernatrémica) devido à destruição adicional dos osmorreceptores hipotalâmicos para além dos neurónios produtores de AVP.²⁸ Não são casos frequentes, mas são situações ameaçadoras da vida. Apesar de não frequente, tem sido reportada uma incidência de 20% de DI central associada a adipsia no pós-operatório em doentes com craniofaringioma.²⁹

O diagnóstico não é fácil e por esse motivo muitos casos são tratados tarde. Um diagnóstico atempado, a fim de iniciar o tratamento específico, é muito importante para evitar lesão do SNC.³⁰

3.2.2 Diabetes Insípida Nefrogénica

A DI nefrogénica resulta da resistência renal à ação da AVP, podendo ser resultado de condições adquiridas ou hereditárias. Caracteriza-se pela incapacidade das células do ducto coletor responderem à ação da AVP, resultando a este nível na perda da reabsorção da água e assim à produção de grandes quantidades de urina pouco concentrada. Nas crianças, a DI nefrogénica pode manifestar-se por irritabilidade, má progressão ponderal e sintomas de desidratação.

Existem 2 formas hereditárias bem conhecidas, a DI nefrogénica do tipo I e do tipo II. A maioria dos doentes (cerca de 90%) apresentam DI nefrogénica do tipo I, uma forma recessiva ligada ao cromossoma X resultante de mutações no gene AVPR2, codificante do recetor V2 da vasopressina. A DI nefrogénica do tipo II resulta de mutações no gene codificante dos canais de água aquaporina-2 (gene AQP2).³¹

Na DI nefrogénica do tipo I, a severidade dos distúrbios varia de formas ligeiras com poliúria e polidipsia a formas severas com anorexia, hipertermia, perturbações de crescimento e atraso mental. A maioria dos doentes são diagnosticados no primeiro ano de vida, são geralmente do sexo masculino, sendo saudáveis as mulheres portadoras. Contudo, pode ser sintomático no sexo feminino, no caso de inativação do cromossoma X.^{32,33} Mais de 250 mutações no gene AVPR2 e cerca de 60 no gene AQP2 foram encontrados.³⁴ Os elementos do sexo feminino, de uma família com casos de DI nefrogénica, devem ser sujeitos a testes genéticos e devem ser alertados para a possibilidade de descendência com esta patologia.

A DI nefrogénica do tipo II corresponde quer a uma forma autossómica dominante (1% dos casos de DI nefrogénica hereditária) quer a uma autossómica recessiva (9%), tendo sido identificadas cerca de 35 mutações no gene AQP2.³⁴

Existem diferenças subtis na clínica dos doentes com diferentes tipos de DI nefrogénica. Com a administração de desmopressina verificam-se alterações na frequência cardíaca, no fator de *von Willebrand* e no fator VIII que permitem distinguir estes 2 subtipos.³⁴ Tal verifica-se uma vez que a vasopressina tem outros efeitos ao ligar-se ao receptor V2, como libertação do fator VIII, fator *von Willebrand* e ativador do plasminogénio tecidual (t-PA).³⁵

A hipocaliémia, além de outras alterações eletrolíticas, pode causar DI, tendo sido propostos 2 mecanismos para explicar a diurese observada: alteração da formação e manutenção do gradiente osmótico medular e resistência dos ductos coletores ao efeito da ADH.³⁶

É ainda de referir que, em 2013, foi descrito um caso de DI nefrogénica causada por sífilis secundária. A sífilis é uma doença sexualmente transmissível comum que pode afetar tecidos e órgãos de todo o corpo e apresenta grande variedade de manifestações. No caso referido, o doente era do sexo masculino e tinha 56 anos. A sintomatologia tinha tido início aproximadamente 6 meses após a exposição primária.³⁷ Até esse momento a infeção por sífilis nunca tinha sido descrita como causa de DI nefrogénica.

A DI nefrogénica pode também resultar do consumo de determinados fármacos, como o lítio, anfotericina B, anti-retrovirais (sobretudo didanosina e abacavir) e antibióticos como a ofloxacina.

O carbonato de lítio é um fármaco utilizado com muita frequência no tratamento de distúrbios bipolares. O lítio causa DI nefrogénica por múltiplos mecanismos, incluindo

inibição direta da cinase 3 do glicogénio sintetase renal (GSK3), a qual é necessária para a resposta das células renais à AVP.¹ Sabe-se que o uso crónico de lítio reduz ou dessensibiliza a capacidade do rim responder à ação de ADH. A resistência à hormona antidiurética verifica-se quando o fármaco se acumula nas células dos ductos coletores e inibe a sua ação³⁸, através da diminuição da expressão de receptores AVP2. O exato mecanismo de ação não é ainda conhecido. Os doentes tratados com lítio devem ser vigiados analiticamente, a cada 6 a 12 meses, e os níveis de lítio devem ser monitorizados frequentemente (valores séricos terapêuticos: 0.8-1.2 mEq/L).^{1,38}

A anfotericina B é um anti-fúngico utilizado no tratamento de doenças sistémicas fúngicas graves, apesar de apresentar efeitos adversos comuns, como nefrotoxicidade. A sua administração crónica diminui a expressão da proteína AQP2 nos ductos coletores originando DI nefrogénica.^{39,40} A clínica ocorre precocemente no curso do tratamento e resolve alguns meses após o fim da terapêutica.⁴¹

A didanosina é um fármaco anti-retroviral inibidor da transcriptase reversa, utilizado como parte da terapêutica anti-retroviral combinada dos doentes infetados com o Vírus de Imunodeficiência Humana (VIH). Apesar deste grupo específico de anti-retrovirais (análogos de nucleosídeos) apresentar nefrotoxicidade rara, colocam-se cada vez mais questões relativas ao efeito tóxico cumulativo e à sua interação com outros anti-retrovirais nefrotóxicos, como o tenofovir.⁴² Na literatura é pequeno o número de casos de nefrotoxicidade induzida pela didanosina quando associada a outros anti-retrovirais, sendo a DI nefrogénica referida como um dos efeitos adversos frequentemente presentes. Vários fármacos anti-retrovirais, como cidofovir, adefovir, didanosina, tenofovir e abacavir, têm sido associados ao desenvolvimento do Síndrome de Fanconi e DI em doentes com VIH.⁴³

Antibióticos, como a ofloxacina, uma quinolona, podem causar diabetes insípida nefrogénica. O mecanismo responsável ainda não se encontra bem esclarecido, mas pensa-se

que poderá ser semelhante ao lítio, no sentido em que interfere com a ação da hormona antidiurética ao nível dos ductos coletores.⁴⁴

3.2.3 Polidipsia Primária

A Polidipsia Primária (PP) distingue-se das outras causas de DI uma vez que resulta da ingestão excessiva de líquidos durante um longo período de tempo e não do défice de AVP ou resistência à sua ação.⁴⁵ De facto, polidipsia corresponde à ingestão excessiva de fluídos, convencionalmente definida como ingestão ≥ 3 litros por dia. Este distúrbio compreende doentes com o mecanismo de sede alterado e doentes com distúrbios psiquiátricos. O consumo excessivo de fluídos constitui o ponto de partida deste distúrbio, do qual resulta aumento dos fluídos corporais, diminuição da osmolaridade plasmática e consequente supressão da libertação de AVP. O aumento da excreção compensa a elevada ingestão de fluídos, ocorrendo um ajuste do limiar osmótico para a libertação de AVP.⁴⁵ A clínica é semelhante à das outras formas de DI, apesar das funções hipofisária e renal se encontrarem intactas.

A PP pode ser dividida em 3 subtipos: psicogénica, associada a doenças mentais como esquizofrenia; dipsogénica, devido a um mecanismo da sede alterado; e iatrogénica.

A polidipsia psicogénica ocorre entre 6% a 20% dos doentes psiquiátricos, com esquizofrenia, anorexia nervosa, depressão psicótica e distúrbio bipolar, sendo também comum em mulheres de meia-idade com distúrbios de ansiedade.^{46,47} Estes doentes ingerem quantidades excessivas de líquidos, ultrapassando a capacidade renal de diluir a urina, o que pode originar complicações, como hiponatrémia. A hiponatrémia sintomática ocorre em 20% a 30% dos doentes⁴⁷ e surge quando o doente ultrapassa a capacidade renal de excretar urina (ingestão de 10 a 15 L diários). Contudo, se a hiponatrémia não for aguda e severa, os sintomas podem não ser evidentes. A descida aguda dos níveis de sódio plasmático para

níveis inferiores a 125 mEq/L pode manifestar-se com cefaleias, náuseas, hiporreflexia, eventualmente letargia, confusão, convulsões e coma, uma situação clínica conhecida como intoxicação hídrica.⁴⁸ Existem também casos descritos de rabdomiólise secundária.⁴⁶

Na polidipsia dipsogénica o mecanismo da sede pode estar alterado devido a uma resposta exagerada da sede a um estímulo osmótico ou à incapacidade de suprimir a sede perante níveis baixos de osmolaridade plasmática.³⁰ A ausência normal da perceção da sede e/ou da sua regulação significa que estes doentes continuam a ingerir líquidos mesmo com osmolaridade plasmática baixa, que em condições normais suprimiria o seu consumo.

A polidipsia primária também pode ter uma origem iatrogénica, resultante, por exemplo, do aconselhamento médico para aumentar o consumo de líquidos a fim de obter determinados benefícios para a saúde.

3.2.4 Diabetes Insípida Gestacional

Durante a gravidez o metabolismo da água altera-se por mecanismos hormonais e hemodinâmicos. A secreção de vasopressina e a indução da sede ocorrem com níveis mais baixos de osmolaridade plasmática, a qual neste período diminui 8-10 mOsm/kg.^{49,50} Vários mecanismos são responsáveis por estas alterações: aumento da *clearance* da vasopressina pela oxitocinase ou vasopressinase, uma aminopeptidase produzida pela placenta, que atinge a concentração máxima por volta das 40 semanas;⁵¹ aumento na circulação sanguínea no fígado e nos rins, que por sua vez também aumenta a *clearance*; e aumento da concentração de prostanglandina E2 no rim, a qual diminui a sensibilidade à vasopressina nos ductos coletores. Em raras circunstâncias, os níveis extremamente elevados de oxitocinase degradam a vasopressina plasmática originando desta forma manifestações de DI central, que tem remissão nas primeiras semanas pós-parto.

A DI transitória da gravidez ou DI gestacional é portanto uma complicação da gravidez, ocorrendo em 40 casos por milhão de gravidezes, nos EUA.⁵² Manifesta-se por sintomas de poliúria, polidipsia, náuseas e fadiga. Existem 3 tipos principais de DI gestacional. O mais comum observa-se no 3.º trimestre da gravidez e afeta mulheres sem distúrbios do metabolismo da água. Ocorre em grávidas com gestações múltiplas, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, síndrome HELLP ou com fígado gordo agudo da gravidez.⁵³ Este tipo relaciona-se com o aumento da atividade da vasopressinase placentária devido à redução da sua degradação hepática.⁵⁰ O segundo tipo ocorre em mulheres com distúrbios parciais da secreção de vasopressina sem história de sintomatologia anterior, que por volta do 2.º trimestre registam um aumento acentuado da diurese. O terceiro tipo está associado a níveis anormalmente elevados de prostanglandina E2.⁵⁰

A vasopressinase aumenta entre a 4.ª semana e a 38.ª semana de gestação, sendo proporcional ao volume da placenta, e permanece elevada até ao parto, diminuindo de seguida a sua atividade diariamente após o parto, não tendo atividade a partir do 12.º dia pós-parto.⁵⁴

O diagnóstico é baseado na apresentação clínica e nos estudos laboratoriais, podendo também ser utilizados métodos imagiológicos.⁵⁵

3.3 Diagnóstico

3.3.1 Manifestações Clínicas

O exame clínico pode fornecer pistas importantes sobre as causas da DI. A idade do início dos sintomas, assim como o padrão da ingestão de líquidos podem determinar a investigação desta patologia.²

Sintomatologia com início nos primeiros anos de vida e com severidade acentuada, como perturbações de crescimento, atraso mental e convulsões sugerem uma causa congénita para a DI. A associação de DI, diabetes mellitus, atrofia ótica e surdez neurossensorial faz o

diagnóstico de síndrome de Wolfram do tipo 1. Contudo, é suficiente a presença de 2 critérios para o seu diagnóstico: o início precoce de diabetes mellitus (<15 anos) e a atrofia ótica bilateral progressiva.¹²

A presença de distúrbios visuais e cefaleias numa idade jovem sugere um tumor do SNC.² No contexto de traumatismo craniano, cirurgia e administração prolongada de lítio o diagnóstico é muitas vezes óbvio.

3.3.2 Métodos Laboratoriais

3.3.2.1 Medição da Osmolaridade Plasmática

A exatidão da medição da osmolaridade plasmática pelos laboratórios hospitalares não é em geral suficientemente elevada para preencher os critérios de diagnóstico necessários: coeficiente de variação de 1% ou osmolaridade inferior a 290 mOsm/kg H₂O. Quando o osmómetro não se encontra disponível, pode ser calculada uma estimativa adequada da osmolaridade plasmática (P), com uma precisão de 1-3%, através da seguinte fórmula:^{2,29}

$$P=2[Na^+]+\frac{\text{Glucose}}{18}+\frac{\text{Azoto Ureico}}{2.8}$$

Os valores 18 e 2,8 representam os pesos moleculares, expressos em mg/dL, da glucose e da ureia, respetivamente.

3.3.2.2 Prova de Restrição Hídrica

O diagnóstico definitivo da DI requer testar a produção de AVP e a sua ação em resposta ao stress osmótico.

O teste de privação é constituído por 2 tempos: um primeiro de desidratação, seguido de um 2.º tempo, no qual é administrado um análogo sintético da AVP. O 1.º tempo do teste mede a capacidade de concentração renal em resposta à desidratação, correspondendo a um

método indireto de avaliar os níveis de AVP plasmáticos. Tem como objectivo distinguir a DI nefrogénica e a DI central da PP. Segue-se um 2.º tempo de avaliação da resposta renal à administração de um análogo sintético da AVP, a desmopressina (*1-deamino-8-D-arginine vasopressin*, DDAVP), o qual tem como objectivo a distinção entre DI central e a DI nefrogénica.

O teste de privação da água é o teste *gold standard* para o diagnóstico da DI. Consiste em suprimir o consumo de líquidos e medir a cada hora o peso corporal, os níveis de sódio e potássio plasmáticos e urinários e a osmolaridade plasmática e urinária. Quando duas medições consecutivas de osmolaridade plasmática diferem em menos de 10% ou o doente perdeu 5% do peso corporal ou os níveis plasmáticos de sódio são superiores a 143-145 mEq/L, o teste deve ser interrompido.^{29,30} É então administrada desmopressina IV 1 µg ou intranasal 10 µg e são avaliadas a cada hora as osmolaridades plasmática e urinária. A duração do teste é variável, podendo demorar entre 4 a 18 horas.^{3,56}

Em pessoas saudáveis, o teste de privação da água leva ao aumento da osmolaridade plasmática, conseqüente libertação de AVP, que conduz à retenção de água a nível renal e portanto aumento da osmolaridade urinária. Na DI a poliúria mantém-se, com diluição da urina na presença de osmolaridade plasmática elevada.⁵⁷

Teoricamente, na DI central a concentração da urina mantém-se baixa em resposta à desidratação mas aumenta em resposta à DDAVP, verificando-se aumento em mais de 50% da osmolaridade urinária; na DI nefrogénica, a concentração urinária mantém-se baixa em ambos os testes; e na PP a concentração urinária é normal em resposta à desidratação, isto é, a osmolaridade urinária é superior à osmolaridade plasmática após o teste de privação da água e aumenta após a administração de desmopressina.

Os dados obtidos no final do teste de privação da água são então avaliados e a relação entre os valores de osmolaridade plasmática e urinária permite fazer o diagnóstico (ver tabela 4).

Apesar de simples, na prática muitos dos resultados são indeterminados.³⁰ Este método apresenta alguns problemas de interpretação. A poliúria crónica pode conduzir a alterações do gradiente medular renal e alteração da expressão de *water channels* AQP2, resultando numa resposta renal à AVP ou à desmopressina inferior ao esperado.⁵⁸ Por outro lado, tem sido demonstrado que alguns doentes com DI central parcial podem demonstrar concentrações urinárias normais, uma vez que mantêm a capacidade, ainda que pequena, de produzir AVP; e que doentes com DI nefrogénica adquirida são por vezes apenas parcialmente resistentes à AVP, podendo ser confundidos com doentes com DI central parcial.⁴⁵

Tabela 4 – **Interpretação do Teste de Privação de água e do teste da Desmopressina.**

<i>Diagnóstico</i>	<i>Osmolaridade Urinária (mOsm/kg)</i>	
	<i>Após privação de fluídos</i>	<i>Após DDAVP</i>
DI central	<300	>750
DI nefrogénica	<300	<300
PP	>750	Variável, >500-750
DI central parcial?	300-750	<750
DI nefrogénica parcial?		
PP?		

Tabela adaptada de Di Iorgi N, et al. *Diabetes insipidus – Diagnosis and Management.*²

3.3.2.3 Medição Direta da Atividade da AVP plasmática

A medição dos níveis de AVP (durante o teste de privação da água ou com a utilização de perfusões de soro hipertónico) é outro método utilizado para diagnosticar e classificar a DI. Este método surgiu para suprimir as dificuldades do teste de privação da água e permitir uma classificação da DI mais adequada.

Os níveis plasmáticos de AVP podem ser medidos com recurso a métodos imunológicos, como a RIA (*Radio Immuno Assay*). Teoricamente, nos doentes com DI central, os níveis de AVP plasmática são inferiores ao normal; os doentes com PP têm uma resposta normal ao aumento da osmolaridade plasmática, com aumento da vasopressina; e nos doentes com DI nefrogénica verificam-se níveis de vasopressina elevados (ver figura 1).³⁰ Contudo, a medição dos níveis plasmáticos de AVP não se tornou um método de referência, principalmente devido às limitações metodológicas (ver tabela 5).

Resultados discrepantes deste método encontram-se descritos na literatura, em doentes com DI central parcial e com PP.⁴⁵ A medição de AVP plasmática apresenta limitações, para além das descritas na tabela 5, particularmente na definição do intervalo de normalidade no que se refere ao comportamento fisiológico da libertação de AVP plasmática em relação com os níveis de osmolaridade plasmática. A definição exata deste intervalo não foi ainda bem definida e é fundamental para identificar os doentes com secreção anormal de AVP. Os estudos atuais baseiam-se num modelo de regressão linear calculado com base num pequeno número de pessoas. Contudo, novas evidências sugerem uma relação menos linear e menos próxima entre os níveis de AVP e osmolaridade plasmática do que a descrita.⁵⁸ Além disso, a capacidade diagnóstica deste teste depende fortemente da osmolaridade plasmática atingida no fim da estimulação osmótica, não apresentando grande valor diagnóstico quando a osmolaridade é inferior a 290 mOsm/kg, já que impossibilita o diagnóstico diferencial entre PP e DI central.⁵⁸ Os requisitos pré-analíticos complexos e a falta de métodos prontamente

disponíveis têm limitado o uso das medições de AVP no diagnóstico da DI. Fenske *et al.* atribui a este método uma precisão diagnóstica total de apenas 46%.⁴⁵

Diagnóstico e Classificação da DI através da medição dos níveis de AVP plasmática.

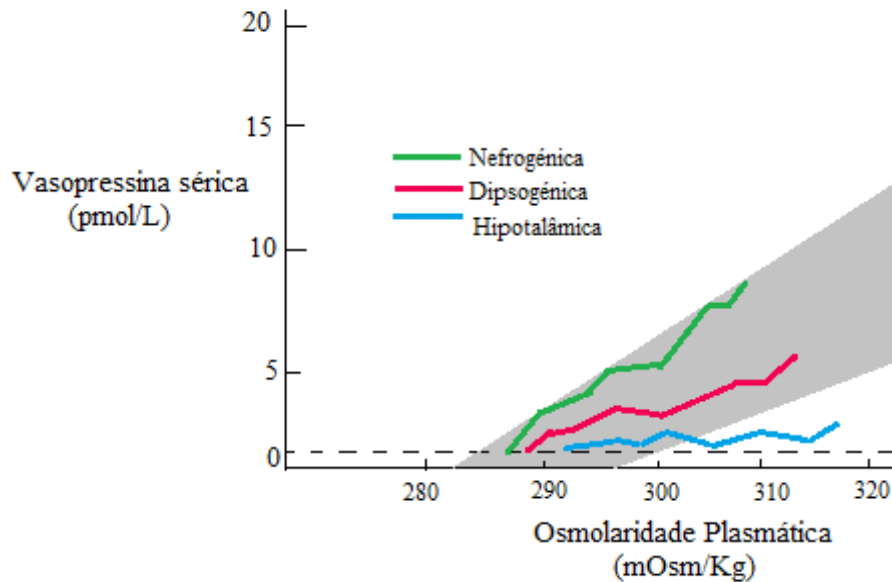


Figura 1 – A área a cinzento ilustra o intervalo normal da resposta da vasopressina plasmática à medida que a osmolaridade plasmática aumenta. Figura adaptada de Ball S. *Diabetes*

Insipidus.³⁰

Tabela 5 – **Limitações do método de medição dos níveis plasmáticos de AVP.**

	Limitações
Circulação	>90% da AVP em circulação encontra-se ligada a plaquetas, resultando numa subavaliação da quantidade libertada. A remoção incompleta das plaquetas das amostras sanguíneas ou armazenamento prolongado de sangue não processado pode levar a níveis falsos de AVP.
Tempo de Semi-vida	A AVP é rapidamente removida da circulação após secreção, com uma semi-vida de 24 minutos
Estabilidade	A AVP é instável no plasma
Método de Medição	Devido à pequena dimensão da molécula de AVP, esta só pode ser medida com imunoensaios de alta sensibilidade. São necessários procedimentos pré-analíticos (como a adição de inibidores da protease). O método de medição necessita de ≥ 1 mL de soro. Os resultados só se encontram disponíveis após 12-24 horas

Tabela adaptada de Morgenthaler et al. *Copeptin: clinical use of a new biomarker*.⁵⁹

3.3.2.4 Medição da Co-peptina Plasmática

A medição da co-peptina plasmática após estímulo osmótico constitui um método relativamente recente e alternativo para diagnosticar DI. A co-peptina é uma glicoproteína terminal estável do precursor da AVP, sendo libertada juntamente com a AVP pela hipófise posterior para a corrente sanguínea, em quantidades equimolares. A co-peptina é relativamente fácil de medir com recurso a imunoensaio tipo *sandwich*.^{60,61} Os níveis de co-peptina refletem os níveis de AVP, sendo desta forma a medição de copeptina um método

relevante para avaliar com fiabilidade as concentrações plasmáticas de AVP. Teoricamente, os doentes com DI central deverão apresentar níveis muito baixos de co-peptina, sendo estes um pouco mais altos nos doentes com DI central parcial e extremamente elevados nos doentes com DI nefrogénica. Na PP os níveis de co-peptina deverão estar dentro dos valores considerados normais.⁵⁸

Este método promete ser uma ferramenta útil no diagnóstico diferencial entre PP e DI central parcial. Fenske *et al.* descreve uma precisão diagnóstica de 83%.⁴⁵ Contudo, este método diagnóstico apresenta limitações, como a ausência de um teste ideal de diagnóstico da DI a fim de poder comparar resultados reais com os resultados da medição da co-peptina plasmática; e a necessidade de validar os valores de *cut off* diagnósticos.⁴⁵ Este método parece promissor mas necessita ainda de ser mais estudado e aprofundado.

Tabela 6 – **Vantagens da determinação da co-peptina plasmática.**

	Vantagens
Estabilidade	Estabilidade elevada no plasma e em soro <i>in vitro</i> .
Método de Medição	Utilização de imunoensaio “sandwich”, muito sensível e preciso. Não necessita de procedimentos pré-analíticos. A técnica requer apenas 50µL de soro. Os resultados encontram-se disponíveis em cerca de 3horas

Tabela adaptada de Morgenthaler et al. *Copeptin: clinical use of a new biomarker*.⁵⁹

3.3.2.5 Excreção de *Water Channels* Aquaporina-2

Os canais de água AQP2 são em parte excretados pela urina (3%), após estimulação das células dos ductos coletores pela AVP.⁶² Sabe-se que a quantidade expressa de AQP2 na membrana apical depende do seu transporte entre as vesículas citoplasmáticas de

armazenamento e a membrana apical. A expressão de AQP2 é portanto o resultado do equilíbrio entre a exocitose contínua e a endocitose.⁶³ A AQP2 é excretada na urina por exossomas.

Recentemente, a medição da excreção urinária dos canais de água AQP2, com recurso a testes RIA, tem sido utilizada para fazer o diagnóstico diferencial entre DI central e DI nefrogénica. A excreção urinária de AQP2 diminui após a administração de líquidos a indivíduos saudáveis e aumenta após um longo período de restrição hídrica.⁶⁴ A excreção destes canais apresenta uma correlação positiva com os níveis de AVP plasmáticas.

Em doentes com DI central a excreção urinária de AQP2 é inferior à dos indivíduos saudáveis e não se verifica aumento da excreção urinária de AQP2 com a desidratação, ao contrário do que acontece após a administração de desmopressina. Na DI nefrogénica não se verifica aumento da excreção de AQP2 após a administração de desmopressina.² Em doentes com PP, após a administração de fluídos, os níveis de AVP plasmáticos diminuíram, mas a excreção urinária de AQP2 não diminuiu, mantendo-se nos níveis considerados normais. Desta forma, Saito *et al.* verificaram que em doentes com PP não se verifica uma correlação positiva entre os níveis de AVP plasmáticos e a excreção urinária de AQP2.⁶⁴ A diferenciação entre DI central e PP pode assim ser realizada com recurso a este método. Contudo, note-se que poderão existir outros fatores envolvidos na excreção urinária de AQP2 que permanecem desconhecidos e podem interferir com a interpretação dos resultados deste método. Mais estudos são por isso necessários.

3.3.2.6 Ensaio terapêutico com Desmopressina

No caso de inconsistência entre os resultados dos testes direto e indireto, o doente deve ser avaliado aprofundando a sua história clínica e avaliando a resposta ao ensaio terapêutico com desmopressina (ver figura 2). Deve para isso, avaliar-se o volume urinário, a

osmolaridade urinária, osmolaridade plasmática durante o dia anterior ao início do tratamento e 2 dias depois do seu início.⁵⁸

3.3.3 Métodos Imagiológicos

Após o diagnóstico de DI central ter sido realizado, outros estudos são necessários, como a pesquisa de marcadores tumorais e estudos imagiológicos, nomeadamente ressonância magnética (RMN) craniana.

Em indivíduos saudáveis, a RMN mostra uma hipófise posterior com sinal hiperintenso na ponderação T1, conhecido como “ponto brilhante” (*bright spot*). A ausência deste sinal é uma marca de distúrbios hipotálamo-hipofisários e pode corresponder a um estadio precoce de tumores locais ocultos.² Na verdade, a RMN tem revelado, na maioria dos doentes com DI central, algum tipo de anormalidade na hipófise posterior e/ou no infundíbulo.

Este *bright spot* encontra-se presente na PP e geralmente ausente na DI central. Em doentes com DI nefrogénica, este sinal pode estar presente ou ausente. Assim, o papel diagnóstico da RMN craniana ainda se encontra por esclarecer. A mesma conclusão se pode aplicar ao alargamento do infundíbulo em mais de 2-3 mm, o qual é considerado patológico, mas não específico da DI central. Contudo, na ausência do *bright spot* e na presença de alargamento concomitante do infundíbulo deve ser seriamente considerado o diagnóstico diferencial de DI central ou de localização central de doenças sistémicas.⁴⁵

É recomendado a realização de RMN de *follow up* a todos os doentes com alargamento do infundíbulo (a cada 3-6 meses) e a realização de biópsia ao infundíbulo se a RMN revelar alargamento da lesão do infundíbulo (>6,5 mm) ou no caso de envolvimento do 3.º ventrículo ou da hipófise anterior.²

No caso de ausência de problemas estruturais, a RMN deve ser repetida 12 meses após o diagnóstico de DI a fim de excluir massas locais de crescimento lento.³⁰

Após o diagnóstico de DI nefrogénica são necessários por vezes testes imagiológicos do trato renal e estudos funcionais renais adicionais.³⁰

3.3.4 Testes Genéticos

No caso de existir história de DI na família, o sequenciamento genético é o método eleito para determinar a presença de mutações, de forma rápida e fiável. Este é útil para verificar o diagnóstico inicial. Uma vez que a clínica da DI de causa hereditária surge durante a infância, em recém-nascidos ou crianças com sintomas de diabetes insípida deve suspeitar-se de mutações nos genes geralmente envolvidos, como os genes AVPR2 e AQP2, no caso da DI nefrogénica hereditária. Castaño *et al.* propõe procurar inicialmente mutações no gene AVPR2 e se ausentes investigar a presença de mutações no gene AQP2, de forma a otimizar o diagnóstico molecular.³⁴ As crianças com DI central sem uma causa identificável, mesmo na ausência de história familiar, devem ser testadas geneticamente.⁶⁵

Esquema Diagnóstico da DI, com recurso a métodos indirectos (*gold standard*) e directos.

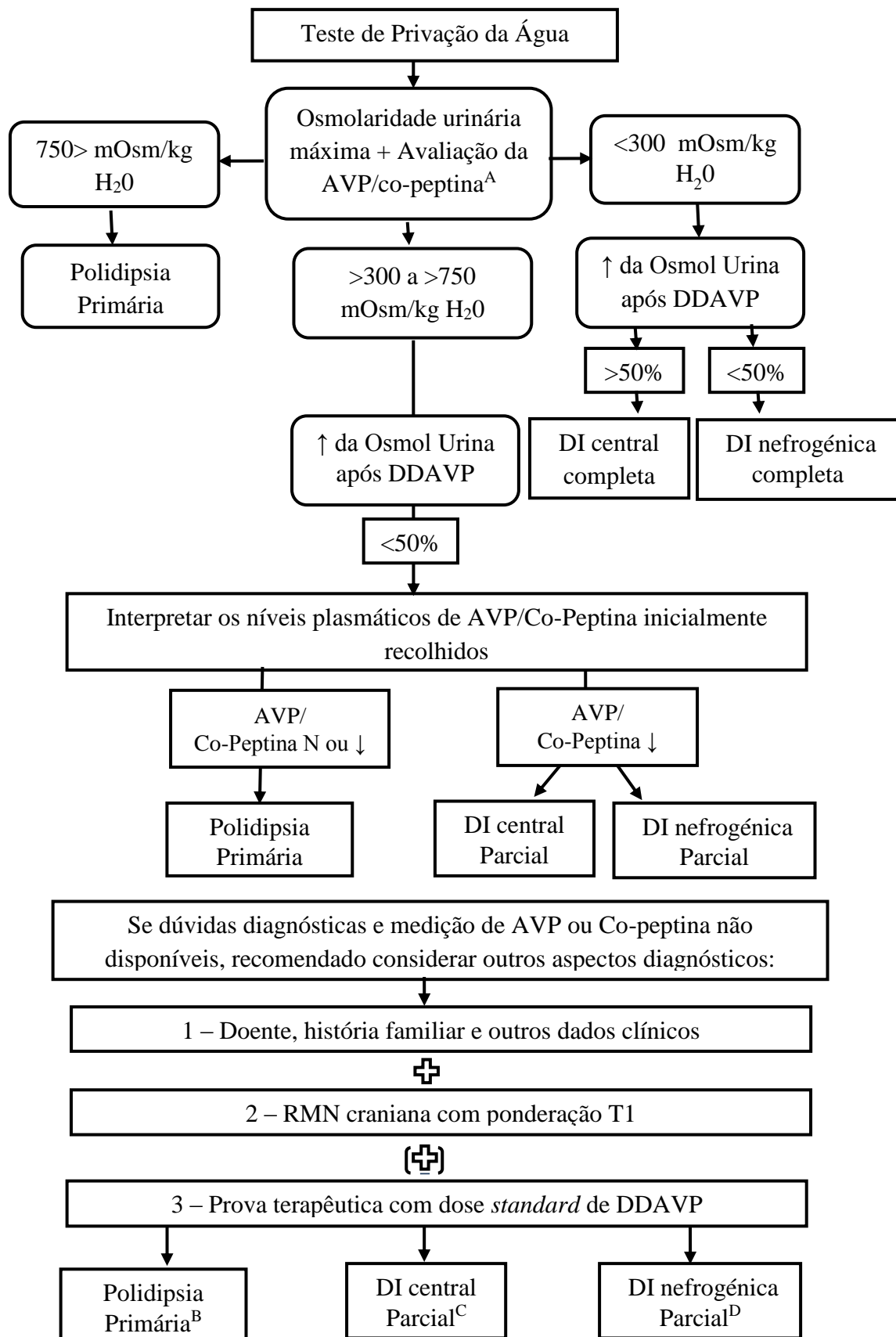


Figura 2 – Esquema diagnóstico. Legenda: A – A avaliação dos níveis de AVP ou

co-peptina plasmáticas (se disponível) deve ser realizada logo após a interrupção do teste de privação da água. B – Os seguintes aspectos são sugestivos do diagnóstico de PP: história de doença psiquiátrica e instalação gradual da polidipsia; *bright spot* na hipófise posterior e infundíbulo sem alterações de espessura; polidipsia persistente e aparecimento de hiponatremia após ensaio terapêutico com DDAVP. C – São sugestivos do diagnóstico de DI central parcial os seguintes aspectos: antecedentes de traumatismo craniano ou de cirurgia pituitária; história familiar de DI, instalação recente e rápida da sintomatologia; *bright spot* na hipófise posterior e infundíbulo com alargamento superior a 2-3 mm; desaparecimento da sede, poliúria e polidipsia após administração de DDAVP, sem a instalação de hiponatremia. D – Os seguintes aspectos são sugestivo do diagnóstico de DI nefrogénica parcial: antecedentes de tratamento com lítio ou outros fármacos que interferem com a concentração urinária; presença de alterações na concentração de eletrólitos; *bright spot* na hipófise posterior e infundíbulo sem alterações; administração de DDAVP sem efeitos na polidipsia ou poliúria.⁴⁵

3.4 Tratamento

3.4.1 Tratamento da DI Central

A DI central é tratada com vasopressina ou com um análogo (a desmopressina), sendo que ambos resultam na eliminação da poliúria e polidipsia. As formas parciais da DI central podem não necessitar de tratamento.³⁰

Existem várias formulações de vasopressina e desmopressina, as quais apresentam eficácia e segurança diferentes. Estas hormonas estimulam os receptores V2 renais, resultando em antidiurese. Altas concentrações de vasopressina estimulam a contração das células musculares lisas do trato gastrointestinal e dos vasos sanguíneos, através de receptores V1. Pelo contrário, a desmopressina não apresenta estes efeitos, por não atuar nestes receptores.⁶⁶

Outras diferenças entre a vasopressina e a desmopressina, incluem um efeito antidiurético maior e mais prolongado da desmopressina, efeitos vasoconstritores menores, menores efeitos secundários (vasodilatação periférica com aparecimento de rubor facial; cefaleias; taquicardia; retenção hídrica e hiponatremia; epigastralgias, náuseas e vômitos) e maior resistência à vasopressinase.⁶⁷

O tratamento é relativamente simples, com administração de desmopressina numa das suas formulações (preferencialmente via oral ou via intranasal), 2 a 3 vezes por dia.⁶⁵ Para além da terapêutica farmacológica, o doente deve ser educado em relação à importância de limitar a ingestão de líquidos apenas ao necessário para satisfazer a sede. Após a administração da desmopressina, a diurese diminui após 1 a 2 horas e a duração de ação mantém-se entre 6 a 24 horas, dependendo da dose.²⁹

A dose inicial para aliviar a nictúria deve ser administrada antes de deitar. No caso de resultados subóptimos, pode ser administrada uma nova dose de manhã ou podem ser associados outros fármacos, como clorpropamida, carbamazepina, clofibrato e diuréticos tiazídicos.⁶⁷ Pode também optar-se por uma dieta pobre em solutos e proteínas, de forma a diminuir a diurese.

A carbamazepina apresenta efeito antidiurético, em doses de 200 a 800 mg, com diminuição do volume urinário em 30 a 90%.⁶⁶ O mecanismo ainda não se encontra bem esclarecido, podendo estar relacionado com o aumento da sensibilidade dos ductos coletores à ADH.³⁶ A clorpropamida, isolada ou em associação com a carbamazepina quando esta última não é suficiente, tem também um efeito antidiurético, cujo mecanismo pode estar relacionado com a potenciação dos efeitos da vasopressina plasmática (mesmo quando presentes em pequenas quantidades) ou com um efeito direto nos receptores V2. O mecanismo de ação do clofibrato não se encontra esclarecido. Os diuréticos tiazídicos são também utilizados pelo seu efeito antidiurético paradoxal: estes inibem o transporte de sódio e cloro nos túbulos

contornados distais, resultando em depleção de volume e consequente aumento da reabsorção de água nos túbulos contornados proximais, por ação do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Formulações de Desmopressina

A DDAVP pode ser administrada por via parenteral, oral ou intranasal. Em terapêutica crónica é geralmente utilizada sob a forma oral ou intranasal. Atualmente constitui a forma eleita de tratamento a longo prazo para a DI central. Tem sido relatado que a via oral é tão eficaz como a via intranasal, sendo a via de administração preferida devido à sua comodidade.⁶⁸

A via parenteral é geralmente usada em situações agudas, como DI pós-operatória. Se o doente apresentar um mecanismo da sede intacto, o balanço da água pode ser atingido através de terapêutica antidiurética. No caso de o doente apresentar alterações no mecanismo da sede, o equilíbrio do balanço de água deve ser alcançado cuidadosamente, com vigilância da osmolaridade sérica através da realização de sucessivas determinações.⁶⁶

Existem 2 tipos de formulações nasais, gotas nasais e *spray* nasal (ver tabela 7). A absorção da desmopressina por esta via pode ser comprometida por alterações na mucosa nasal, se existir atrofia ou congestão.⁶⁸ Além disso, o uso destas formulações em público pode ser incomodativa. A via oral é por isso a preferida pela maioria dos doentes; apresenta várias vantagens, como a simplicidade de uso, não necessidade de refrigeração e menor risco de hiponatremia.^{68,69} O menor risco de hiponatremia relaciona-se com a possibilidade da biodisponibilidade de desmopressina nasal ser menos constante e dos doentes aumentarem facilmente a dosagem da desmopressina nasal de forma a evitar a poliúria.⁶⁹ Mais recentemente, foi desenvolvida uma nova formulação oral, liofilizada, de administração sublingual. Esta formulação consiste numa estrutura que se desintegra instantaneamente na

saliva⁷⁰, sendo por isso benéfica nos doentes que têm dificuldade em engolir comprimidos, como no caso das crianças. Estudos demonstraram que esta formulação é tão eficaz como a desmopressina intranasal, tanto em adultos, como em crianças.⁶⁶ Contudo, foi demonstrada superioridade das características farmacocinéticas da formulação oral liofilizada, nomeadamente maior biodisponibilidade, menor variabilidade nas concentrações plasmáticas e portanto melhor previsibilidade em relação às doses administradas.⁷¹ A tabela 8 ilustra as principais diferenças entre as formulações orais disponíveis.

No caso de ser administrada em excesso, a desmopressina pode provocar hiponatrémia diluicional sintomática, com cefaleias, náuseas, vômitos e convulsões.²⁹

Tabela 7 – **Diferenças entre a Vasopressina e a Desmopressina de administração por via parental. Diferenças entre as formas terapêuticas de DDAVP de administração por via parenteral e via intranasal.**

	Via Parental		Via Intranasal	
Formulações	Vasopressina (Pitressin) Desmopressina		Gotas Nasais (com tubo aplicador calibrado) <i>Spray</i> Nasal	
Comparação de doses	Pitressin*	Desmopressina	Gotas	<i>Spray</i>
	5 a 10 unidades por dia (0.25 a 0.5 mL)	1 a 2 µg, 2 vezes por dia (4 µg/1 mL)	2,5 µg 5 µg 10 µg	2,5 µg 5 µg 10 µg
Vantagens	Vasopressina: via subcutânea ou intramuscular. Desmopressina: via intravenosa e subcutânea.		Gotas: possibilidade de administração de doses intermédias. Mais adequado para doentes com problemas gastrointestinais.	
Desvantagens	A toma excessiva pode conduzir a cólicas abdominais, diarreia, vômitos e palidez. Grande variabilidade interindividual na magnitude e duração da resposta antidiurética.		Requer conservação no frio para estabilidade a longo-prazo. Efeitos secundários: irritação ocular, cefaleias, epistaxis, tosse, <i>flushing</i> , dor torácica e abdominal, taquicardia.	

Adaptado de Di Iorgi et al. *Management of diabetes insipidus and adipsia in the child*,²⁹ Oiso et al. *Treatment of neurohypophyseal diabetes insipidus*⁶⁶ e Murakami et al. *Desmopressin orally disintegrating tablet in Japanese patients with central diabetes insipidus: a*

*retrospective study of switching from intranasal desmopressin.*⁶⁸ *Não disponível em Portugal.

Tabela 8 – Diferenças entre as formas terapêuticas de DDAVP de administração oral.

	Via Oral	
Formulações	Comprimidos sólidos Comprimidos sublinguais	
Comparação de doses	Comprimidos sólidos	Comprimidos sublinguais
	100 µg	60 µg
	200 µg	120 µg 240 µg*
Vantagens	Comprimidos sólidos: Menor risco de hiponatremia que a via nasal. Efeito antidiurético estável. Relação dose-resposta clara. Comprimidos sublinguais: menor variabilidade nas concentrações plasmáticas, melhor biodisponibilidade plasmática. Todos: sem necessidade de refrigeração.	
Desvantagens	Comprimidos: baixa biodisponibilidade, a ingestão de alimentos interfere com a absorção. Sublingual: foram reportados casos de hiponatremia grave.	

Adaptado de Di Iorgi et al. *Management of diabetes insipidus and adipsia in the child*,²⁹ Oiso et al. *Treatment of neurohypophyseal diabetes insipidus*⁶⁶ e Murakami et al. *Desmopressin orally disintegrating tablet in Japanese patients with central diabetes insipidus: a retrospective study of switching from intranasal desmopressin.*⁶⁸ *Não disponível em Portugal.

Terapia Genética

A terapia genética constitui uma alternativa potencial à terapêutica convencional com desmopressina. A expressão do gene de vasopressina através de terapia genética pode conseguir a remissão a longo prazo da DI central. Existem poucas referências a este método na literatura, tendo algumas experiências sido conduzidas a fim de avaliar a viabilidade do mesmo. Yoshida *et al.* desenharam um estudo que demonstrou de forma bem sucedida a produção de vasopressina bioativa de forma eficiente mesmo em células não endócrinas *in vivo* e *in vitro* (foram utilizadas células musculares esqueléticas). O método utilizado, transferência de gene não viral em ratos, mostrou uma melhoria acentuada da poliúria. Contudo, várias limitações foram encontradas, como a incapacidade de regular os níveis de vasopressina, quando o gene é expresso nas células transferidas.⁷²

Outros estudos basearam-se na utilização de vetores virais, como vetores associados ao adenovírus e lentivírus, para a terapia genética com alvo no SNC.⁷³ De facto, alguns estudos demonstraram que esta terapia restaurou a função cerebral em modelos animais. Ideno *et al.* demonstraram que a injeção do vector de adenovírus no hipotálamo, após ter estado em cultura com AVP, corrigiu temporariamente a DI central em ratos Brattleboro (ratos com deficiência de AVP). Desta forma, verificaram que este tipo de vetor é adequado para a terapia genética. Estes achados constituem ponto de partida para a terapia genética futura desta e de outras doenças neuroendócrinas.

3.4.1.1.1 Tratamento da DI associada a Adipsia

No caso de DI associada a adipsia, o tratamento pode ser complexo. Nestes doentes, devido à perda dos mecanismos homeostáticos de regulação do balanço de água e sobretudo à perda de sensação de sede, verificam-se variações acentuadas nos níveis de sódio plasmático, entre hipo e hipernatrémia. Estas variações não podem ser prevenidas pela ingestão de uma

quantidade fixa de líquidos, uma vez que as perdas de urina variam significativamente de dia para dia, dependendo da temperatura, da dieta e da actividade.⁶⁶ Desta forma, o tratamento passa por administrar líquidos de acordo com uma escala baseada nas alterações diárias de peso e/ou do sódio plasmático, para além da utilização de uma dose fixa desmopressina ou clorpropamida, isolada ou em associação com clorotiazida, de forma a conseguir uma diurese estável e adequada.⁶⁶ A administração de clorpromazina pode ser ponderada, uma vez que parece aumentar a sensibilidade dos osmoreceptores. O aumento da reatividade osmótica das células hipotalâmicas por este fármaco tem sido demonstrado.²⁸ Ball propõe a seguinte fórmula para cálculo da quantidade de fluídos a ingerir por dia:³⁰

Quantidade de fluídos a ingerir por dia (L) = 2 L (i.e. a quantidade de urina resultante da dose fixa de desmopressina administrada) – (peso no dia em Kg – peso alvo em Kg).

3.4.2 Tratamento da DI Nefrogénica

O tratamento desta forma de DI deve começar por corrigir a hipocaliémia e hipercalemiemia presentes e descontinuar a toma de fármacos que possam estar a induzir este distúrbio. O passo seguinte baseia-se na redução da poliúria e polidipsia, através de dietas pobres em sódio e terapêutica farmacológica. São utilizados diuréticos tiazídicos, por vezes em combinação com indometacina ou com amilorida.⁶⁵

Na DI nefrogénica congénita, a terapêutica consiste na combinação de hidroclorotiazida (2-4 mg/kg/24horas) e indometacina (2mg/kg/24horas).⁶⁷ Em idade adulta, a terapêutica de primeira linha corresponde a uma combinação de fármacos, como hidroclorotiazida e amilorida (0,3 mg/kg/24horas).⁶⁷ Os diuréticos tiazídicos são utilizados pelo seu efeito antidiurético paradoxal, tal como referido anteriormente.

Apesar destas medidas terapêuticas, apenas se atinge 20 a 30% de redução da diurese. Consequentemente, os doentes continuam a consumir grandes quantidades de água e no caso das crianças, devido ao refluxo gastroesofágico fisiológico, podem motivar vômitos e comprometer o seu estado nutricional. Surge assim a necessidade de encontrar meios terapêuticos mais eficazes e de melhorar os já existentes.

DI Nefrogénica induzida por Lítio

Em doentes com DI nefrogénica induzida pela toma de lítio a terapêutica com este fármaco deve ser reavaliada, procurando reduzir a dose, a frequência ou mesmo suspender a sua toma. No caso de ser impossível a sua suspensão, é necessário recorrer a estratégias de tratamento da DI nefrogénica, com a toma de diuréticos ou anti-inflamatórios não esteróides (AINEs). Contudo, estas estratégias requerem uma vigilância apertada da função renal e dos níveis de lítio. A amilorida minimiza a acumulação de lítio e aumenta a capacidade renal de responder à DDAVP; os diuréticos tiazídicos aumentam a reabsorção da água a nível dos tubos coletores, conduzindo à diminuição da diurese em mais de 50%; os AINEs inibem a síntese de prostaglandinas impedindo deste modo a sua ação antagonista da ADH no rim, em especial a indometacina.³⁸

Novos Métodos Terapêuticos

Chaperones Farmacológicos (antagonistas não peptídeos)

O conhecimento das mutações do gene AVPR2 abriu portas a um novo tipo de tratamento. A maioria das mutações são *missense* e originam proteínas instáveis com conformação alterada, nomeadamente enrolamento incorreto, as quais são retidas no retículo endoplasmático e destruídas. Foi demonstrado em várias experiências com culturas celulares que antagonistas não peptídeos V2 específicos aumentam a expressão de receptores AVPR2.

Estas moléculas ajudam a estabilizar estas proteínas, permitindo a sua saída do retículo endoplasmático e consequente maturação no complexo de Golgi. Desta forma, o número de receptores renais para a vasopressina aumenta.^{67,74}

Os *chaperones* farmacológicos utilizados são antagonistas não peptídeos dos receptores de vasopressina (“Vaptans”), cuja estrutura se assemelha à estrutura da hormona AVP, interferindo com os locais de ligação da AVP.

O primeiro antagonista a ser utilizado foi SR121463 (satavaptan), um composto com alta afinidade para os receptores V2. Entretanto outros antagonistas foram testados, como OPC41061 (tolvaptan) e YM087 (conivaptan).

Uma vez que a maioria das mutações responsáveis pela DI nefrogénica são *missense*, o uso destes *chaperones* farmacológicos parece ser um método terapêutico ideal para a DI nefrogénica hereditária. Apesar de muito promissora, a utilização destes antagonistas para “resgatar” a função dos receptores V2 é de certa forma paradoxal, uma vez que bloqueiam os seus receptores e não podem estimular diretamente a via de sinalização dependente do receptor. Os seus efeitos são portanto o resultado de um balanço subtil entre a capacidade de resgatar a função dos receptores V2 (e portanto aumentar a sua expressão na membrana apical) e a possibilidade de serem removidos pela AVP. De modo geral, os antagonistas não peptídeos OPC31260 (mozavaptan) e OPC41061 (tolvaptan) parecem ter o melhor potencial clínico.⁷⁵

O conivaptan e o tolvaptan são metabolizados pela enzima CYP3A4 do citocromo P450, o que pode interferir com o efeito terapêutico no caso de uso concomitante de fármacos ativadores ou inibidores da referida enzima. A tolerância a estes fármacos é satisfatória, sendo os efeitos secundários graves raros. Foram contudo relatados casos raros de hemorragia gastrointestinal com tolvaptan em doentes com doença hepática. Outros efeitos secundários relatados são astenia, obstipação, sede, poliúria e hiperglicemia.^{76,77}

O antagonista tolvaptan foi aprovado nos EUA. e na Europa para o tratamento da hiponatremia na síndrome da secreção inapropriada de hormona anti-diurética (SIAH) e insuficiência cardíaca congestiva. Este composto tem alto valor terapêutico, sendo contudo necessários mais estudos para avaliar o seu potencial no tratamento da DI nefrogénica hereditária.

Agonistas Não Peptídeos

Mais recentemente, têm sido estudados agonistas não peptídeos específicos dos receptores V2, como potencial forma de tratamento para a DI nefrogénica. Foi demonstrado que estes agonistas têm a capacidade de recuperar os receptores V2 mutantes do retículo endoplasmático, levando ao aumento do número de receptores, em cerca de 7 tipos de mutações.⁷⁸ O tratamento com agonistas não peptídeos dos receptores V2 é superior ao tratamento com antagonistas, uma vez que não é necessário recuperar e relocalizar os receptores AVPR2, dado que estes compostos estimulam diretamente a via de sinalização dependente do receptor.^{65,75,78} Estes agonistas podem entrar na célula, atuar sobre os receptores mutados sem alterar a sua localização ou maturação e iniciar a expressão de AQP2, através da formação de AMPc com indução da síntese de AQP2, seguida da sua distribuição pela membrana apical das células renais.⁷⁹ Os agonistas não peptídeos parecem representar uma forma de terapêutica promissora, dado não parecerem ter efeitos secundários significativos. Contudo, são necessários mais estudos, para a determinação do seu valor terapêutico *in vivo*.⁷⁹

Ativação das vias de GMPc e AMPc

A ativação da via de GMPc constitui outro método de tratamento em estudo, que se baseia no aumento dos níveis de GMPc através da administração de nitroprussiato de sódio, peptídeo atrial natriurético ou de sildenafil. Estas substâncias aumentam a quantidade de

AQP2 *in vivo* e *in vitro*. Mais recentemente foi demonstrado que o sildenafil reduz a poliúria em ratos com DI induzida pelo lítio.⁶⁵ Contudo, os mesmos resultados não foram observados num estudo clínico realizado no Canadá com um pequeno número de doentes com DI nefrogénica.⁶⁵

A ativação da via de AMPc é também um método em estudo, que se baseia no aumento da quantidade de AMPc, através da administração de inibidores da prostaglandina E2 (Rolipram), o qual aumenta a fosforilação e translocação de AQP2.⁶⁵ Mais estudos são necessários para esclarecer a eficácia e segurança destes métodos.

Estatinas

As estatinas, fármacos utilizados no tratamento das dislipidémias, têm sido propostos para o tratamento da DI nefrogénica. Um efeito pleiotrópico recentemente identificado foi a sua capacidade de aumentar a expressão renal de *water channels* AQP2.

A exposição aguda à sinvastatina aumenta os níveis apicais de AQP2 em culturas celulares; em ratos, a fluvastatina consegue aumentar a expressão de AQP2 e a reabsorção de água no rim de forma independente da AVP.⁶⁵

O mecanismo envolvido neste efeito pleiotrópico resulta da depleção de metabolitos intermédios de mevalonato da via de síntese dos esteróides. Estes compostos intermédios são necessários para a ativação de diversas proteínas, pelo que a sua depleção inibe vias intracelulares envolvidas no mecanismo de expressão de *water channels* (por exemplo, alterações na família de proteínas Rho interferem com a via envolvida na expressão de AQP2). Contudo, os mecanismos moleculares por detrás destes efeitos ainda não se encontram bem compreendidos.⁶⁵

A possibilidade de efeitos adversos na terapêutica a longo prazo, com o uso destes fármacos em doses elevadas, tem de ser tido em conta, pelo que o uso *off label* na terapêutica da DI nefrogénica ainda aguarda por estudos de tolerância, para além de eficácia.

3.4.3 Tratamento da Polidipsia Primária

O tratamento da polidipsia primária não é fácil, uma vez que a maioria dos doentes crónicos não são cooperantes com a restrição hídrica; requer também na maioria dos casos tratamento da hiponatremia. A correção rápida da hiponatremia, dado se tratar de uma situação crónica, deve ser apenas realizada no caso de sintomatologia grave, uma vez que a mesma pode levar a desmielinização central da ponte. É recomendado uma correção inferior a 12 mEq/L no primeiro dia e inferior a 6 mEq/L nos dias seguintes.⁴⁶ A correção deve continuar até os níveis de sódio plasmático atingirem valores seguros (>118-120 mEq/L) a fim de minimizar o risco de convulsões, podendo ser interrompida quando a concentração de sódio plasmático atingir valores entre 130 a 135 mEq/L.

A terapêutica da polidipsia primária baseia-se na restrição da ingestão de líquidos. Em particular, a polidipsia psicogénica pode envolver uma terapêutica farmacológica, em adição à terapêutica comportamental. Várias técnicas cognitivas podem ser utilizadas de forma corrigir o comportamento do doente, como métodos de recompensa e técnicas de *coping*. A terapêutica farmacológica inclui diferentes fármacos, como antipsicóticos atípicos, nomeadamente a risperidona, em baixas doses, e a olanzapina. O mecanismo de ação destes fármacos parece estar relacionado com a diminuição da hipersensibilidade existente à dopamina, resultante da toma de neurolépticos típicos, o que conduz à diminuição do estímulo da sede.^{46,48} Outros fármacos, como bloqueadores-beta, nomeadamente o propranolol; a demeclociclina (inibe a ação da ADH nos túbulos contornados distais, diminuindo a concentração da urina); clonidina; e o enalapril (diminui a ingestão de fluídos em alguns

doentes) têm tido alguma eficácia no tratamento.⁴⁶ A administração de desmopressina deve ser evitada devido ao risco de hiponatremia.³⁰

3.4.4 Tratamento da DI Gestacional

O tratamento de eleição para a DI gestacional é com a desmopressina oral, uma vez que, ao contrário do que se verifica com a vasopressina, a desmopressina é resistente à ação da vasopressinase.⁵³ Além disso, a desmopressina não tem efeitos pressores, o que é fundamental nas formas transitórias de DI associadas a pré-eclâmpsia.⁵⁴

As doses recomendadas são semelhantes às utilizadas nas mulheres não grávidas e podem ser descontinuadas 4 a 6 semanas após o parto, quando os níveis sanguíneos de vasopressinase e a DI geralmente desaparecem. A desmopressina pode ser administrada durante a amamentação, uma vez que apenas uma quantidade muito pequena passa para o leite materno.⁶⁶ Não foram descritos efeitos adversos para a mãe ou para o feto decorrentes da terapêutica com desmopressina.

3.5 Follow Up

Após o início da terapêutica, pode ser necessário rever o doente frequentemente, de forma a encontrar a dose ideal. Quando o doente se encontra estável, pode ser visto anualmente a fim de avaliar a sintomatologia e os níveis de sódio plasmáticos. No caso de DI associada a adipsia, é necessário um seguimento mais rigoroso, junto de especialistas.

Estudos clínicos, radiológicos, bioquímicos e endócrinos são necessários periodicamente durante o *follow up* dos doentes com DI central sem causa identificada.

4. Discussão

Neste trabalho de revisão constatou-se a vastidão de dados existentes sobre a Diabetes Insípida e a ausência de métodos bem definidos para o seu diagnóstico em várias circunstâncias clínicas. Vários autores propõem diferentes critérios, que tornam o processo de diagnóstico difícil e equívoco. De forma semelhante, o mecanismo de indução da DI por diversas entidades não se encontra bem esclarecido, sendo necessários mais estudos, como no caso da DI induzida por radiação ou pela administração de fármacos. A suposição é muitas vezes utilizada para explicar a razão de determinadas condições clínicas desencadearem o aparecimento da DI. Verificou-se ainda a ausência de dados epidemiológicos nos países europeus relativos à incidência da DI na população em geral. Os dados apresentados correspondem à realidade americana, pelo que se poderão verificar diferenças significativas em Portugal quer quanto à incidência quer quanto à importância na prática clínica.

O método *gold standard* para o diagnóstico da DI continua a ser o Teste de Privação da Água, o qual sendo um método indireto de avaliar a ação da AVP, conduz muitas vezes a um diagnóstico equívoco. Os métodos de diagnóstico diretos têm vindo a ganhar terreno, contudo, as suas limitações metodológicas impedem ainda a sua individualização como método preferencial de diagnóstico. Em particular, o método de medição dos níveis plasmáticos de co-peptina parece ser um método promissor, sendo contudo ainda necessário a resolução de alguns aspectos práticos. Quanto aos métodos imagiológicos, verifica-se que a presença de uma hipófise posterior normal na RMN não exclui DI central e a ausência do *bright spot* não prova a sua presença, particularmente nos mais idosos, constatação que pode dificultar o diagnóstico. Testes genéticos e aconselhamento adequado devem ser realizados nos casos de DI familiar de forma a assegurar o tratamento adequado. Em particular, estudos moleculares na DI nefrogénica são importantes para fazer o diagnóstico diferencial com outras doenças tubulares primárias.

Nos últimos anos têm-se verificado melhorias no tratamento da DI central, com o aparecimento de novas formulações terapêuticas de desmopressina e uma melhor compreensão acerca do tratamento em crianças, mulheres grávidas e idosos. A terapêutica eleita para a DI central continua a ser a desmopressina, contudo, outros fármacos são utilizados *off label* pelos seus efeitos antidiuréticos, isolados ou em associação. A terapia genética, em particular, é uma forma de terapêutica promissora, ainda em investigação, mas já com resultados notáveis em experiências *in vivo*. A DI central associada a adipsia origina muitas vezes situações ameaçadoras da vida. O diagnóstico desta situação não é fácil e por esse motivo muitos casos são tratados tarde.

Na DI nefrogénica, o tratamento é um pouco mais desafiante, com recurso a combinações de fármacos, que não atingem, na maioria dos casos, resultados muito satisfatórios. Surgiu a necessidade por isso de investigar terapêuticas mais eficazes, particularmente, com o uso de *chaperones* farmacológicos e agonistas não peptídeos. As estatinas parecem ser igualmente promissoras como terapêutica *off label*; contudo, estudos de eficácia e segurança são ainda necessários.

Na Polidipsia Primária, ainda que em primeiro plano esteja como terapêutica convencional a restrição hídrica e a abordagem psiquiátrica, pode-se recorrer ao uso de fármacos e a técnicas cognitivas para otimizar os resultados terapêuticos em doentes menos cooperantes.

É recomendado um elevado nível de suspeição de DI gestacional em grávidas com sintomas e sinais típicos, especialmente na presença de outros fatores de risco como a pré-eclâmpsia, síndrome HELLP e nas gravidezes múltiplas.

5. Conclusão

A revisão da literatura e de vários estudos realizados nos últimos anos mostram a ausência de acordo quanto ao melhor teste diagnóstico da DI e que muitos dos protocolos seguidos têm baixa precisão. É portanto fundamental conhecer as limitações dos diferentes métodos diagnósticos e interpretar com cuidado os resultados obtidos.

Um diagnóstico em tempo adequado de algumas formas de DI é recomendado a fim de iniciar tratamento específico e evitar danos no SNC ou mesmo um desfecho fatal.

Na maior parte dos estudos, a prova de restrição hídrica continua a ser o teste *gold standard* para avaliar a função da AVP. Perante resultados inconclusivos pode-se recorrer a outros métodos, como a determinação dos níveis séricos de co-peptina, exames imagiológicos e o ensaio de terapêutica com desmopressina. Os novos métodos diagnósticos apresentados carecem ainda da confirmação após realização de estudos; contudo, alguns resultados são já promissores, podendo no futuro vir a simplificar o diagnóstico de DI.

O conhecimento sobre a DI em relação à clínica, genética, entre outros aumentou profundamente ao longo dos últimos anos. Apesar da identificação dos principais tipos de DI se ter tornado um pouco mais fácil, ainda constitui um desafio encontrar um método de tratamento que alivie todos os sintomas.

A estabilização da conformação de proteínas através do uso de pequenas moléculas permeáveis (*chaperones* farmacológicos) na parede celular pode representar uma estratégia geral de tratamento para diferentes doenças resultantes da conformação incorreta de proteínas. Por outro lado, estudos mostram grande potencial dos agonistas não peptídeos V2 no tratamento futuro da DI nefrogénica. Futuros estudos clínicos irão determinar se estas experiências promissoras *in vitro* podem ser extrapoladas para a clínica e se os *chaperones* farmacológicos serão uma forma de terapêutica promissora para doenças resultantes de alteração da conformação de proteínas.

Melhorar o conhecimento acerca das várias formas de DI pode fornecer importantes dados para aumentar a eficácia de tratamentos de outras doenças neurodegenerativas no futuro.

6. Agradecimentos

A realização deste trabalho final de mestrado contou com importantes apoios e incentivos sem os quais não se teria tornado realidade.

À Dra. Isabel Paiva, agradeço pela sua orientação, disponibilidade e colaboração no solucionar de problemas que foram surgindo ao longo da realização deste trabalho.

À Professora Dra. Leonor Gomes, agradeço pela orientação inicial e pela disponibilidade que sempre demonstrou.

Aos meus amigos, obrigada pelo companheirismo e amizade, pelos momentos de distração por vezes tão necessários para voltar ao trabalho. Ao Pedro, pela paciência, carinho e motivação.

Dirijo um especial agradecimento à minha família, em particular à minha mãe Irene e à minha avó Alice, por serem modelos de coragem, pelo seu apoio incondicional, paciência e incentivo demonstrados. Ao meu avô Anselmo, que apesar de já não estar presente, continua a ser uma pessoa de referência para mim e para tantos. Obrigada por nunca me deixarem desistir e por me ajudarem a ultrapassar os obstáculos que foram surgindo ao longo desta caminhada. A vocês dedico este trabalho.

7. Referências Bibliográficas

1. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. p.303;2274-2280;2718.
2. Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AEM, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A et al. Diabetes insipidus – diagnosis and management. *Hormone research in paediatrics*. 2012; 77(2): 69-84.
3. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p.305-313.
4. Fujiwara TM, Bichet DG. Molecular biology of hereditary diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16(10):2836-2846.
5. Hansen L, Ritting S, Robertson G. Genetic basis of familial neurohypophyseal diabetes insipidus. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 1997; 8(9): 363-372.
6. Myo-Jing K, Young-Eun K, Chang-Seok K, Jae-Ho Y. Autosomal dominant familial neurohypophyseal diabetes insipidus caused by a mutation in the arginine-vasopressin II gene in four generations of a Korean family. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2014; 19(4):220-224.
7. Rittig C, Siggaard C, Ozata M, Yetkin I, Gundogan MA, Robertson GL et al. Familial neurohypophyseal diabetes insipidus due to mutation that substitutes histidine for tyrosine-2 in the antidiuretic hormone. *J Invest Med*. 1996; 44(7): 387A.
8. Brachet C, Birk J, Christophe C, Tenoutasse S, Velkeniers B, Heinrichs C, et al. Growth retardation in untreated autosomal dominant familial neurohypophyseal diabetes insipidus caused by one recurring and two novel mutations in vasopressin-neurophysin II gene. *Eur J Endocrinol*. 2011; 164(2):179-87.

9. Ye D, Dong F, Lu W, Zhang Z, Li C, Liu Y. A missense mutation in the arginine-vasopressin neurophysin-II gene causes autosomal dominant neurohypophysial diabetes insipidus in a Chinese family. *Clinical Endocrinology*. 2013; 78(6): 920-925.
10. Turkkahraman D, Saglar E, Karaduman T, Mergen H. AVP-NPII gene mutations and clinical characteristics of the patients with autosomal dominant familial central diabetes insipidus. *Pituitary*. 2015; 18(6): 1-7.
11. Bichet D. Genetics and diagnosis of central diabetes insipidus. *Annals d'Endocrinologie*. Elsevier Masson. 2012; 73(2): 117-127.
12. Ghirardello S, Dusi E, Castiglione B, Fumagalli M, Mosca F. Congenital central diabetes insipidus and optic atrophy in a Wolfram newborn: is there a role for WSF1 gene in neurodevelopment?. *Italian Journal of Pediatrics*. 2014; 40 (1): 1-6.
13. Capatina C, Paluzzi A, Mitchell R. Diabetes Insipidus after Traumatic Brain Injury. *J Clin Med*. 2015; 4 (7): 1448-1462.
14. Woodmansee W, Carmichael J, Kelly D, Katznelson L. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology disease state clinical review: Postoperative management following pituitary surgery. *Endocrine Practice*. 2015; 21(7): 832-838.
15. Liu J, Li C, Xiao Q, Gan C, Chen X, Sun W et al. Comparison of pituitary adenomas in elderly and younger adults: clinical characteristics, surgical outcomes and prognosis. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015; 63(9): 1924-1930.
16. Zhan R, Ma Z, Wang D, Li X. Pure endoscopic Endonasal Transsphenoidal Approach for nonfunctioning pituitary adenomas in the elderly: surgical outcomes and complications in 158 patients. *World Neurosurgery*. 2015; 84 (6): 1572-1578.

17. Shaefer S, Boegershausen N, Meyer S, Ivan D, Schepelmann K, Kann PH. Hypothalamic-pituitary insufficiency following infectious diseases of the central nervous system. *European Journal of Endocrinology*. 2008; 158(1):3-9.
18. Diagne-Guèye NR, Faye PM, Seck N, Guèye M, Dramé M. Complication rare d'une méningite néonatale à streptocoque B: le diabète insipide central. *Archives de pédiatrie*. 2011; 18(10): 1112-1113.
19. Mohamed S, Osman A, Jurayyan A, Nemri A, Salih M. Congenital toxoplasmosis presenting as central diabetes insipidus in an infant: a case report. *BMC Research Notes*. 2014; 7(1):184.
20. Sturniolo G, Mondello P, Bruno S, Bonfatto O, Frattima S, Albanese A, Restivo R et al. Neurobrucellosis associated with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone with resultant diabetes insipidus and hypothyroidism. *Journal of Clinical Microbiology*. 2010; 48(10): 3806-3809
21. Hashimoto K, Takao T, Makino S. Lymphoc adenohypophysitis and lymphocytic infundibuloneurohypophysitis. *Endocrine Journal*. 1997; 44(1): 1-10.
22. Paiva I, Gomes L, Ribeiro C, Carvalheiro M, Ruas M.M.A. Hipofisite auto-imune ou linfocítica. *Acta Médica Portuguesa*. 2003; 16: 459-464.
23. Katayama S, Yokota C. Diabetes Insipidus and lymphocytic hypophysitis. *Internal Medicine*. 2003; 42(10): 924-925.
24. Laway BA, Mir SA, Dar MI, Zargar AH. Sheehan's syndrome with central diabetes insipidus. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2011; 55(2): 171-174.
25. Faje A, Nachtigall L, Wexler D, Miller K, Klibanski A, Makimura H. Central diabetes insipidus: a previously unreported side effect of temozolomide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(10):3926-3931.

26. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hypernatraemia. *NDT Plus*. 2009; 2: 339-346.
27. Bhansali A, Banerjee AK, Chanda A, Singh P, Sharma SC, Mathuriya SN et al. Radiation-induced brain disorders in patients with pituitary tumours. *Australasian radiology*. 2004; 48(3): 339-346.
28. Pereira MC, Vieira M, Pereira JS, Salgado D. Adipsia in a Diabetes Insipidus Patient. *C. Case Reports in Oncology*. 2015; 8(3):385-388
29. Di Iorgi N, Morana G, Napoli F, Allegri A, Rossi A, Maghnie MM. Management of diabetes insipidus and adipsia in the child. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015; 29(3): 415-436.
30. Ball S. Diabetes Insipidus. *Medicine*. 2013; 41(9):519-521.
31. Janchevska A, Tasic V, Gucev Z, Krstevska-Konstantinova M, Cheong HI. X-Linked recessive form of nephrogenic diabetes insipidus in a 7-years-old boy. *Balkan Journal of Medical Genetics*. 2014; 17(2):81-86.
32. Hong C, Kang H, Choi H, Cho M, Lee J, Kang J et al. X-linked recessive nephrogenic diabetes insipidus: a clinic-genetic study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2014; 27 (1-2): 93-99.
33. Rege T, Polsani S, Jim B. A rare case of congenital diabetes insipidus. *Frontiers in Medicine*. 2015; 2:43
34. Castaño AG, Nanclares GP, Madariaga L, Aguirre M, Chocron S, Madrid A et al. Novel mutations associated with nephrogenic diabetes insipidus. A clinical-genetic study. *European journal of pediatrics*. 2015; 174(10): 1373-1385.

35. Hocheberg Z, Lieburg A, Even L, Brenner B, Lanir N, Oost B et al. Autosomal Recessive Nephrogenic Diabetes Insipidus caused by an aquaporin-2 mutation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1997; 82(2): 686-689.
36. Makaryus A, McFarlane S. Diabetes Insipidus: Diagnosis and treatment of a complex disease. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2006; 73(1): 65-71.
37. Zhou J, Hu C, Zheng F, Cheng H, Xuan J, Li H. Nephrogenic diabetes insipidus secondary to syphilis infection. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013; 98(7): 2663-2666.
38. Andreasen A, Ellingrod V. Lithium-induced diabetes insipidus: prevention and management. *Current Psychiatry*. 2013; 12(7): 42-45.
39. Ishikawa S. Amphotericin B-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Internal Medicine*. 2005; 44(5):403.
40. Kim SW, Yeum CH, Kim S, Oh Y, Choi KC, Lee J. et al. Amphotericin B decreases adenylyl cyclase activity and aquaporin-2 expression in rat kidney. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2001; 138(4): 243-249.
41. Laniano-Laborín R, Cabrales-Vargas MN. Amphotericin B: side effects and toxicity. *Revista Iberoamericana de Micología*. 2009; 26(4): 223-227.
42. D'Ythurbide G, Goujard C, Méchai F, Blanc A, Charpentier B, Snanoudj R. Fanconi syndrome and nephrogenic diabetes insipidus associated with didanosine therapy in HIV infection: a case report and literature review. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007; 22(12): 3656-3659.
43. Ahmad M. Abacavir-induced reversible Fanconi syndrome with nephrogenic diabetes insipidus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Journal of postgraduate medicine*. 2006; 52(4): 296-297

44. Bhrani A, Kumar H. Diabetes insipidus induced by ofloxacin. *British Medical Journal*. 2001; 323(7312): 547.
45. Fenske W, Allolio B. Current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: a clinical review. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012; 97(10): 3426-3437.
46. Dundas B, Harris M, Narasimhan M. Psychogenic Polydipsia review: etiology, differential, and treatment. *Current Psychiatry Reports*. 2007; 9 (3): 236-241.
47. Gill M, McCauley M. Psychogenic Polydipsia: the result, or cause of, deteriorating psychotic symptoms? A case report of the consequences. of water intoxication. *Case Reports in Psychiatry*. 2015.
48. Rao N, Venkatasubramanian G, Korpade V, Behere R, Varambally S, Gangadhar B. Risperidona treatment for polydipsia and hyponatremia in Schizophrenia: a case report. *Turkish Journal of Psychiatry*. 2011; 22: 123-5.
49. Oiso Y. Transient diabetes insipidus during pregnancy. *Internal Medicine*. 2003; 42(6): 459-460.
50. Krysiak R, Kobielski-Gembala I, Okopien B. Recurrent pregnancy-induced diabetes insipidus in a woman with hemochromatosis. *Endocrine Journal*. 2010; 57 (12): 1023-1028.
51. Schrier R. Systemic Arterial vasodilation, vasopressin, and vasopressinase in pregnancy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010; 21(4): 570-572.
52. Gambito R, Chan M, Sheta M, Ramirez-Arao P, Gurm H, Tunkel A et al. Gestational diabetes insipidus associated with HELLP syndrome: a case report. *Case Reports in Nephrology*. 2012; 2012: 1-3.

53. Wallia A, Bizhanova A, Huang W, Goldsmith S, Gossett D, Kopp P. Acute diabetes insipidus mediated by vasopressinase after placental abruption. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013; 98(3): 881-886
54. Barbey F, Bonny O, Rotehuizen L, Gomez F, Burnier M. A pregnant woman with *de novo* polyuria-polydipsia and elevated liver enzymes. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003; 18 (10): 2193-2196.
55. Benchetrit S, Korzets Z. Transient diabetes insipidus of pregnancy and its relationship to preeclampsia toxemia. *Israel Medical Association Journal*. 2007; 9(11): 823-824.
56. Bauset MC, Peral AG, Henzi FT, Murillo A Z, Esteban BM, Ravinovich IH et al. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la neurohipófisis. *Endocrinología Y Nutrición*. 2007; 54(1): 23-33.
57. Fost M, Oussaada SM, Endert E, Linthorst GE, Serlie MJ, Soeters MR et al. The water deprivation test and a potential role for the arginine vasopressin precursor copeptin to differentiate diabetes insipidus from primary polydipsia. *Endocrine Connections*. 2015; 4(2): 86-91.
58. Fenske W, Quinkler M, Lorenz D, Zopf K, Haagen U, Papassotiriou J et al. Copeptin in the differential diagnosis of the polydipsia-polyuria syndrome – revisiting the direct and indirect water deprivation tests. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011; 96(5):1506-1515.
59. Morgenthaler N, Struck J, Jochberger S, Dünser M. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2007; 19(2): 43-49.
60. Rodrigues P, Castelo JP, Guimarães JT, Carvalho D. Copeptina: utilidade na prática clínica. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. 2012; 7(2): 23-27.

61. Morgenthaler N, Struck J, Alonso C, Bermann A. Assay for the Measurement of Co-peptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clinical Chemistry*. 2006; 52(1): 112-119.
62. Saito T, Ishikawa S, Ito T, Oda H, Ando F, Higashiyama M et al. Urinary excretion of aquaporin-2 water channel differentiates psychogenic polydipsia from central diabetes insipidus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1999; 84(6):2235-2237.
63. Nakanishi H, Kurosaki M, Hosokawa T, Takahashi H, Itakura J, Suzuki S, Yasui Y et al. Urinary excretion of the water channel aquaporin 2 correlated with the pharmacological effect of tolvaptan in cirrhotic patients with ascites. *Journal of gastroenterology*. 2015; 1-8.
64. Saito T, Ishikawa S, Sasaki S, Nakamura T, Rokkaku K et al. urinary Excretion of Aquaporin-2 in the diagnosis of central diabetes insipidus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1997; 82(6): 1823-1827.
65. Moeller HB, Rittig S, Fenton R. Nephrogenic Diabetes Insipidus: Essential Insights into molecular background and potential therapies for treatment. *Endocrine Reviews*. 2013; 32(2):278-301.
66. Oiso Y, Robertson GL, NØrgaard JP, Juul KV. Treatment of Neurohypophyseal diabetes insipidus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013; 98(10): 3958-3967.
67. Qureshi S, Galiveeti S, Bichet D, Roth J. Diabetes Insipidus: celebrating a century of vasopressin therapy. *Endocrinology*. 2014; 155(12): 4605-4621.
68. Murakami T, Hatoko T, Nambu T, Matsuda Y, Matsuo K, Yonemitsu S et al. Desmopressin orally disintegrating tablet in Japanese patients with central diabetes insipidus: a retrospective study of switching from intranasal desmopressin. *Endocrine Journal*. 2014; 61(8): 773-779.

69. Kataoka Y, Nishida S, Hirakawa A, Oiso Y, Arima H. Comparison of incidence of hyponatremia between intranasal and oral desmopressin in patients with central diabetes insipidus. *Endocrine Journal*. 2015; 62(2): 195-200.
70. Østerberg O, Savic R, Karlsson M, Simonsson U, NØrgaard JP, Walle JV et al. Pharmacokinetics of desmopressin administrated as an Oral Lyophilisate dosage form in children with primary nocturnal enuresis and healthy adults. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2006; 46(10): 1204-1211.
71. Bruyne P, Guchtenaere A., Van Herzeele C, Raes A, Dehoorne J, Hoebeke P. et al. Pharmacokinetics of desmopressin administered as tablet and oral lyophilisate formulation in children with monosymptomatic nocturnal enuresis. *European journal of pediatrics*. 2014; 173(2): 223-228.
72. Yoshida M, Iwasaki Y, Asai M, Nigawara T, Oiso Y. Gene therapy for central diabetes insipidus: effective antidiuresis by muscle-target gene transfer. *Endocrinology*. 2004; 145(1): 261-268.
73. Ideno J, Mizukami H, Honda K, Okada T, Hanazono Y, Kume A et al. Persistent Phenotypic Correction of central diabetes insipidus using adeno-associated virus vector expressing arginine-vasopressin in Brattleboro rats. *Molecular Therapy*. 2003; 8(6): 895-902.
74. Morello PJ, Salahpour A, Laperrière A, Bernier V, Arthus MF, Lonergan M et al. Pharmacological chaperones cell-surface expression and function of misfolded V2 vasopressin receptor mutants. *The Journal of Clinical Investigation*. 2000; 105(7): 887-895.
75. Mouillac B, Mendre C. Vasopressin receptors and pharmacological chaperones: From functional rescue to promising therapeutic strategies. *Pharmacological Research*. 2014; 83: 74-78.

76. Braconnier A., Vrigneaud L. Bertocchio JP. Hyponatrémies: de la physiopathologie aux traitements. *Revue de la littérature pour le clinicien. Néphrologie & Thérapeutique*. 2015; 11(4): 201-212.
77. Yan L, Xie F, Lu J, Ni Q, Shi C, Tang C, Yang J. The treatment of vasopressin V2-receptor antagonists in cirrhosis patients with ascites: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC gastroenterology*. 2015; 15(1): 1
78. Los EL, Deen PMT, Robben JH. Potential of nonpeptide (ant)agonists to rescue vasopressin v2 receptor mutants for the treatment of x-linked nephrogenic diabetes insipidus. *Journal of Neuroendocrinology*. 2010; 22(5): 393-399.
79. Robben JH, Kortenoeven MLA, Sze M, Yae C, Milligan G, Oorschot VM et al. Intracellular activation of vasopressin V2 receptor mutants in nephrogenic diabetes insipidus by nonpeptide agonists. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009; 106 (29): 12195-12200.
80. Bonfrate L, Procino G, Wang D, Svelto M, Portincasa P. A novel therapeutic effect of statins on nephrogenic diabetes insipidus. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2015; 19(2):265-282.