

O diabetes insipidus (DI) consiste em síndrome caracterizada por secreção inadequada do hormônio antidiurético (ADH) ou resposta renal inadequada ao hormônio, resultando em consequente poliúria hipotônica (osmolalidade urinária  $< 300$  mOsm/Kg) e polidipsia.

## Introdução

O diabetes insipidus (DI) consiste em síndrome caracterizada por secreção inadequada do hormônio antidiurético (ADH) ou resposta renal inadequada ao hormônio, resultando em consequente poliúria hipotônica (osmolalidade urinária  $< 300$  mOsm/Kg) e polidipsia. Sendo a poliúria definida como:

- Adultos: volume urinário  $> 2,5$ L/dia ou  $> 30$ - $50$ mL/Kg/dia
- Crianças  $< 2$  anos: volume urinário  $> 100$ mL/Kg/dia,  $> 2$  anos: volume urinário  $> 50$ mL/Kg/dia.

Dentre as principais causas de DI destacamos:

- DI central, neuro-hipofisário ou neurogênico (DIC) – Resulta da deficiência na síntese do ADH. O DI central é mais frequentemente idiopático, ou associado a cirurgias hipofisárias transesfenoidais, traumas, tumores da região hipotalâmica ou a encefalopatia hipóxica/isquêmica.
- DI nefrogênico ou renal (DIN) – Resulta de graus variados de resistência à ação do ADH e pode ser hereditário ou adquirido, como aquele induzido por fármacos (lítio, cisplatina...) ou distúrbios metabólicos como hipercalcemia e hipocalemia.
- Polidipsia primária (PP) – Resulta do excesso da ingestão de líquidos praticada durante um longo período de tempo. Nestes pacientes o consumo excessivo de líquido resulta em aumento da água corporal total, diminuição da osmolalidade e supressão da secreção de ADH. A PP compreende indivíduos com alteração no mecanismo da sede (DI dipsogênico) e indivíduos com polidipsia no contexto de doença psiquiátrica (DI psicogênico). Os pacientes com DI dipsogênico com frequência não apresentam doença mental significativa, sendo o termo “polidipsia habitual” mais adequado para descrever a desordem.

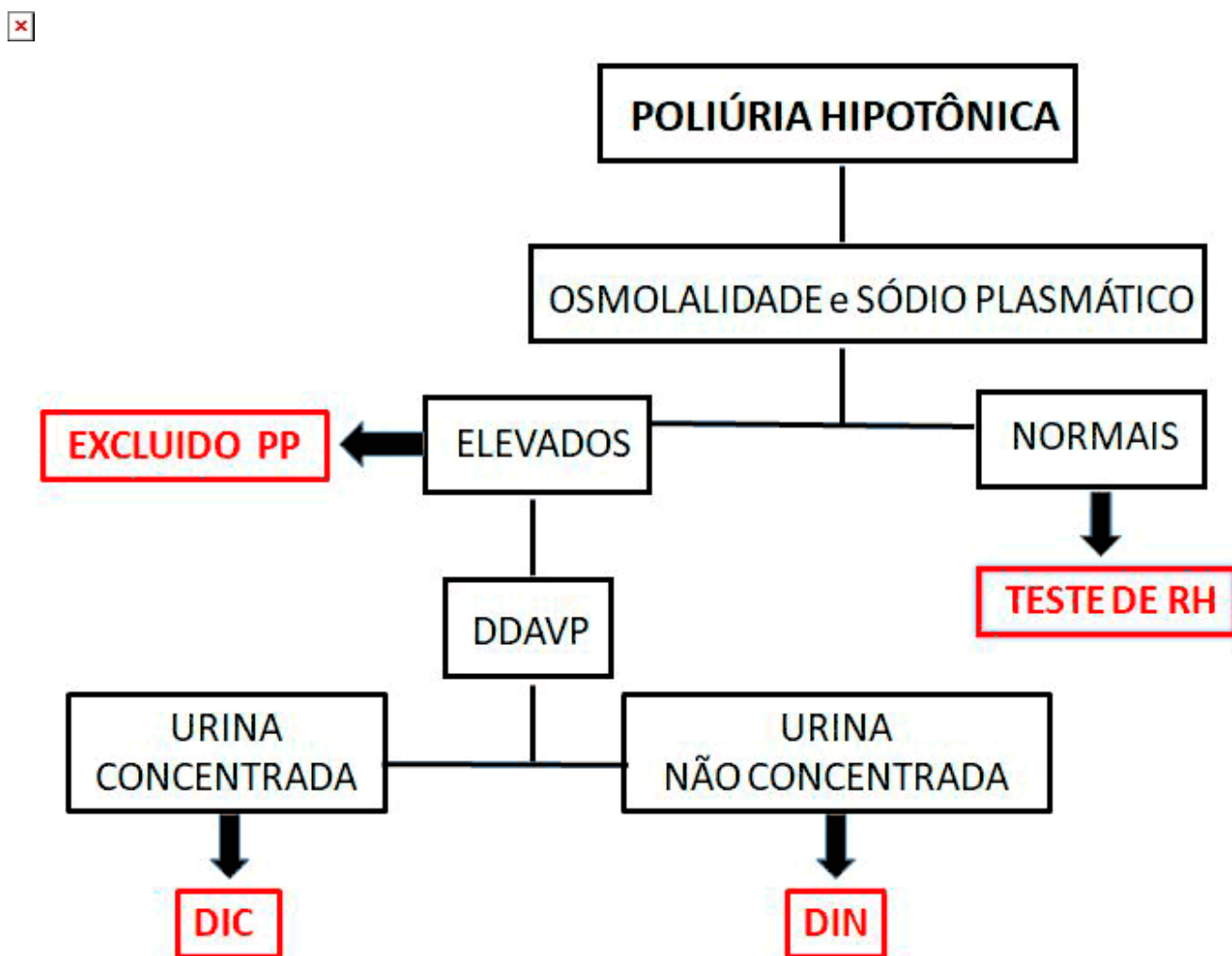
A diferenciação clínica e laboratorial entre estas três entidades muitas vezes vai depender de testes laboratoriais adicionais, com destaque para o teste de restrição hídrica (teste de RH).

# Teste de Restrição Hídrica (Teste de RH)

## 1. Indicação

Antes de submeter um paciente com poliúria hipotônica (osmolalidade urinária  $< 300$  mOsm/Kg) ao teste de restrição hídrica são recomendadas as dosagens do sódio e osmolalidade séricos. Nesta situação a elevação do sódio sérico ( $> 143$  mEq/L) ou da osmolalidade sérica ( $> 300$  mOsm/Kg) dispensam a realização do teste de RH, enquanto o sódio ou osmolalidade sérica normais, indica a necessidade do teste para confirmação diagnóstica de DI (Quadro 1).

Quadro 1. Fluxograma de investigação de poliúria hipotônica.



## 2. Racional

A primeira fase do teste de RH tem como objetivo elevar os níveis de sódio ( $> 145$  mEq/L) ou osmolalidade séricos ( $> 295$  mOsm/kg) de forma a gerar máxima estimulação na secreção de ADH e assim permitir aumento da concentração urinária e normalização da osmolalidade sérica. Tanto pacientes com DIC quanto pacientes com DIN são incapazes de concentrar a urina acima de 800 mOsm/kg, motivo pelo qual é administrado a acetato de desmopressina

(DDAVP), ao final da fase de desidratação, para a diferenciação destas duas patologias. Pacientes com DIC respondem à vasopressina enquanto pacientes com DIN não respondem.

### 3. Modo de execução

O **TESTE DE RH** é realizado em duas etapas:

**1) ETAPA DE DESIDRATAÇÃO:** pacientes são mantidos sem acesso a qualquer tipo de líquido durante até 6 horas. Este é o tempo usualmente necessário para que pacientes com DIC ou DIN alcancem osmolalidade sérica  $> 295$  mOsm/kg de forma a gerar máxima estimulação na secreção de ADH. Em pacientes com formas parciais de DIC ou DIN e pacientes com PP pode ser necessário prolongar o tempo de restrição hídrica.

**2) ETAPA DE CONFIRMAÇÃO DO DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DO DI:** Uma vez que a osmolalidade plasmática atinge níveis de 295-300 mOsm/kg (normal 275-290 mOsm/kg) ou sódio sérico  $\geq 145$  mEq/L, o efeito do ADH endógeno é máximo. Neste momento, a administração do DDAVP não vai resultar em elevação adicional significativa da osmolalidade urinária, a não ser que a secreção endógena do ADH esteja comprometida.

#### 3.1 Preparo

- O paciente deve ser orientado a fazer um desjejum leve.
- O acesso à água é permitido até a hora do exame. Evitar café, chá, chocolate e cigarro no dia do exame.

DESCREVEREMOS A SEGUIR, EM SEPARADO, OS PROCEDIMENTOS DAS DUAS ETAPAS DO TESTE:

#### 1 - ETAPA DE DESIDRATAÇÃO:

#### 3.2 Procedimento

O paciente deve ser mantido sob vigilância para garantir o não acesso a líquidos durante toda a prova. O paciente é pesado e orientado a coletar todo volume urinário de hora em hora até a sexta hora ou até que seja observada perda de peso  $\geq 3\%$  do peso inicial. É realizada determinação do volume e da osmolalidade urinária horária e coletado sangue para determinação da osmolalidade sérica nos tempos basal e ao final da fase de desidratação. É recomendado monitorar sinais vitais durante a prova.

#### 3.3 Substância administrada e dose

- Não se aplica.

#### 3.4 Tempos de coleta

- Urina: coleta basal e de hora em hora até a sexta hora ou até que seja observada perda de peso  $\geq 3\%$  do peso inicial.
- Sangue: coleta basal e ao final da etapa de desidratação.

Diferenças regionais no protocolo de execução das provas podem ser observadas. Para mais informações consulte o núcleo de assessoria médica da sua regional.

Escolha sua regional:

Regionais ... ▼

[\(61\) 2323-4301](#) [\(41\) 3013-6424](#) [\(48\) 3952-4242](#) [\(85\) 3003-6063](#) [\(21\) 2672-7001](#) [\(71\) 3338-8555](#) [\(11\) 3047-4484](#)

## 4. Efeitos colaterais

Desidratação e hipotensão.

## 5. Contraindicações

A indicação do teste deve ser muito bem ponderada em crianças abaixo de 6 anos e em idosos, diante do maior risco de efeitos adversos nessas faixas etárias. Em especial, em pacientes com DI, a etapa de desidratação pode resultar em severa depleção volumétrica, motivo pelo qual o exame deve ser feito sob vigilância médica e interrompido quando o paciente apresenta perda  $\geq 3\%$  do peso inicial ou em caso de sede incontrolável.

## 6. Interpretação

O quadro abaixo (Quadro 2) resume a interpretação da etapa de desidratação do teste de RH:

Quadro 2. Interpretação do teste de restrição hídrica (etapa de desidratação).

	PP	DIC	DIN	DI PARCIAL
OsmU < OsmP	NÃO	SIM	SIM	NÃO
OsmU pós desidratação	>800	<300	<300	300-800
OsmP pós desidratação	<300	>300	>300	<300

OsmU = osmolalidade urinária; OsmP = osmoalidade plasmática;

PP = Polidipsia Primária; DI = Diabetes Insipidus; DIC = DI central; DIN = DI nefrogênico.

## 7. Observações

- A determinação direta do ADH chegou a ser sugerida como recurso adicional na diferenciação, sobretudo das formas parciais de DI, entretanto, diante das dificuldades metodológicas na sua dosagem e sua baixa acurácia diagnóstica a sua determinação no contexto da investigação do DI tem sido desencorajada.
- Mais recentemente tem sido sugerida a dosagem da Copeptina plasmática, um pró-

hormônio do ADH, cuja determinação é metodologicamente mais simples e confiável que a do ADH. A determinação da Copeptina ao final da etapa de desidratação tem mostrado uma boa acurácia diagnóstica na diferenciação das formas parciais de DI versus PP e a sua dosagem basal pode ser inclusive útil na diferenciação entre pacientes com DIC e DIN.

## **2 - ETAPA DE CONFIRMAÇÃO DO DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DO DI:**

### **3.2 Procedimento**

Após o término da etapa de desidratação é liberado o acesso a Líquidos e administrado DDAVP via intra-nasal. O paciente é pesado e orientado a coletar todo volume urinário de hora em hora até 2 horas após a administração da medicação. É realizada determinação do volume e da osmolalidade urinária e coletado sangue para determinação da osmolalidade sérica 1 e 2 horas após a administração do DDAVP. É recomendado monitorar sinais vitais durante a prova.

### **3.3 Substância administrada e dose**

- DDAVP - 10 mcg via intra-nasal.

### **3.4 Tempos de coleta**

- Urina e sangue: coleta realizada 1 e 2 horas após a administração de DDAVP.

## **4. Efeitos colaterais**

A segunda etapa do teste de RH costuma ser bem tolerada.

## **5. Contraindicações**

Uma vez bem indicada a primeira etapa do teste de RH não há contraindicações para seguir para a segunda etapa.

## **6. Interpretação**

- Pacientes com PP costumam concentrar mais a urina durante a etapa de desidratação do que após a administração de DDAVP (< 50 %), enquanto pacientes com DIC apresentam maior concentração urinária após a administração de DDAVP (> 50 %). Já pacientes com DIN apresentam pouca concentração urinária durante a etapa de desidratação e concentração urinária < 10% após DDAVP.
- Pacientes com formas menos severas de DI (central ou nefrogênico) e pacientes com PP podem ser difíceis de serem diferenciados baseando-se apenas no teste de RH. Pacientes com PP com poliúria crônica podem apresentar diminuição da capacidade de concentração urinária, provavelmente através de um mecanismo de “washout” da

medula renal. Nesta situação, a diferenciação das várias formas leves de DI e da PP dependerá, com frequência, apenas da história clínica e exames de imagem, ou mesmo, da avaliação de teste terapêutico com DDAVP (Quadro 3).

Quadro 3. Fluxograma do teste de restrição hídrica (confirmação da etiologia).



## 7. Observações

A monitorização até a segunda hora da administração do DDAVP é especialmente indicada em pacientes com suspeita de importante dilatação vesical pela eliminação de grandes volumes urinários. Nesse contexto a presença de eventual resíduo miccional pode resultar em ausência de concentração urinária adequada na primeira hora após a administração do DDAVP, mesmo em pacientes com resposta adequada ao DDAVP.

A disponibilidade num futuro próximo da determinação da Copeptina (pró hormônio do ADH) permitirá facilitar a diferenciação entre DIC e DIN, assim como, das formas parciais de DI e PP.

### INVESTIGAÇÃO DO DIABETES INSÍPIDUS BASEADA NA DOSAGEM DA COPEPTINA

#### DOSAGEM DA COPEPTINA:

Mais recentemente a dosagem da Copeptina, peptídeo cosecretado em quantidades equimolares ao Hormônio Anti-Diurético (ADH), em resposta aos estímulos osmóticos e hemodinâmicos, tem surgido como alternativa diagnóstica interessante à dosagem do ADH na investigação da poliúria hipotônica. A Copeptina assim como o ADH e a neurofina II resulta da clivagem de uma molécula precursora maior, a pré-pró-vasopressina (figura 1).

A dosagem da Copeptina apresenta maior estabilidade pré-analítica que o ADH e tem a vantagem de ser metodologicamente mais simples e mais robusta, uma vez que utiliza ensaio imunoquimioluminescente tipo sanduiche com um limite de detecção mais baixo, de até 0,4 pmol/L.

#### PRÉ-PRÓ-VASOPRESSINA

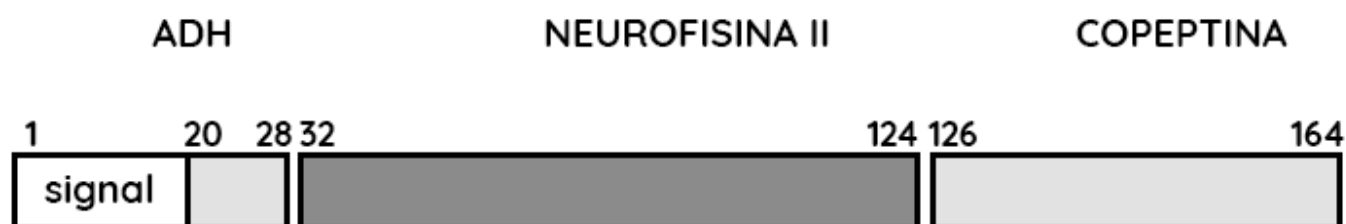
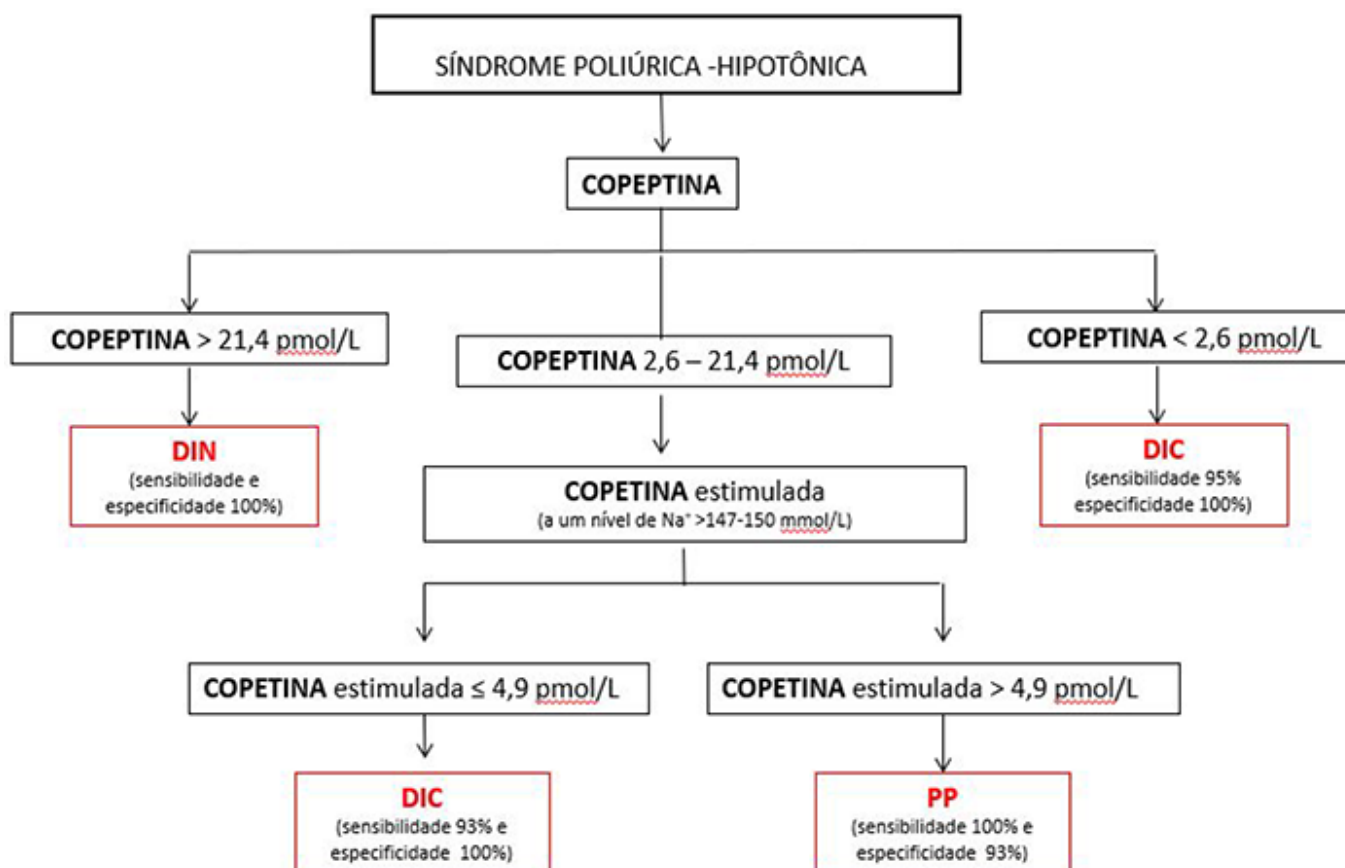


Figura 1

## ROTEIRO DIAGNÓSTICO DE INVESTIGAÇÃO DO DIABETES INSÍPIDUS OU SÍNDROMES POLIÚRICO- HIPOTÔNICAS BASEADO NA DOSAGEM DA COPEPTINA:

Fenske et al demonstraram que a dosagem plasmática basal de Copeptina  $> 21,4$  pmol/L diferencia DIN de outras causas de poliúria com uma sensibilidade e especificidade de 100 %, fazendo desnecessário o teste de Restrição Hídrica (RH) nessa situação. Da mesma forma, dosagem de Copeptina basal  $< 2,6$  pmol/L sugere DIC com uma sensibilidade de 95% e especificidade de 100%. Já para resultados entre 2,6 e 21,4 pmol/L, testes dinâmicos como o teste de RH ou o teste de infusão de salina hipertônica (este último sendo superior, mas com mais riscos de efeitos colaterais) estariam indicados. Copeptina acima de 4,9 pmol/L ao final do teste (Copeptina estimulada) diferencia PP de DIC com uma sensibilidade de 93% e especificidade de 100%, desde que tenha havido estímulo osmótico adequado (sódio plasmático  $> 147 - 150$  mmol/L) (quadro 4). Vale ressaltar que o estresse físico ou emocional deve ser evitado antes da coleta para dosagem da Copeptina, uma vez que pode resultar em aumento de seus níveis.

## ROTEIRO DIAGNÓSTICO DE INVESTIGAÇÃO DAS SÍNDROMES POLIÚRICO- HIPOTÔNICAS BASEADO NA DOSAGEM DA COPEPTINA:



Quadro 4

## CONCLUSÃO

A Copeptina, peptídeo secretado em quantidades equimolares ao ADH em resposta aos

mesmos estímulos, tem sido proposta como biomarcador do diagnóstico de desordens dependentes da secreção do ADH, tendo se mostrado especialmente útil no diagnóstico diferencial das poliúrias hipotônicas. Ao contrário da dosagem do ADH, sua dosagem é estável e muito robusta através da utilização de imunoenaios tipo sanduiche. Níveis de Copeptina basais  $> 21,4$  pmol/L confirmam DIN enquanto níveis  $< 2,6$  pmol/L sugerem DIC, tornando os testes dinâmicos (teste de RH ou de infusão salina hipertônica) desnecessários nessa situação. Já em pacientes que apresentam dosagem de Copeptina entre 2,6 e 21,4 pmol/L testes dinâmicos com dosagem da Copeptina “estimulada” estariam indicados. Neste contexto, ressaltamos que o teste de infusão salina hipertônica tem se mostrado superior (entretanto às custas de mais efeitos colaterais) quando comparado com o teste de RH, tendo em vista a dificuldade de atingir um sódio sérico  $> 147$  mmol/L nos pacientes submetidos ao teste de RH.

## 8. Leitura complementar recomendada

Fenske W, Quinkler M, Lorenz D, et al. Copeptin in the differential diagnosis of the polydipsia-polyuria syndrome—revisiting the direct and indirect water deprivation tests. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1506-1515.

Fenske W and Allolio . J Current State and Future Perspectives in the Diagnosis of Diabetes Insipidus: A Clinical Review. *Clin Endocrinol Metab*, October 2012, 97(10):3426–343

Fenske W et al A Copeptin-Based Approach in the Diagnosis of Diabetes Insipidus 2018. *N Engl J Med* 379;5: 428-439.

Refardt J et al. Copeptin and its role in the diagnosis of diabetes insipidus and the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Clinical Endocrinology.* 2019;91:22–32

Timper K, Fenske W, Kuhn F, et al. Diagnostic accuracy of copeptin in the differential diagnosis of the polyuria-polydipsia syndrome: a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2268-2274.

Winzeler B, Zweifel C, Nigro N, et al. Postoperative copeptin concentration predicts diabetes insipidus after pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2275-2282.

Garrahi et al. Diagnosis and management of central diabetes insipidus in adults *Clinical Endocrinology.* 2019;90:23–30.

Thompson CJ, Edwards CR, Baylis PH Osmotic and non osmotic regulation of thirst and vasopressin secretion in patients with compulsive water drinking. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;35:221– 228

Maghnie M, Cosi G, Genovese E, Manca-Bitti ML ,Cohen A, Zecca S e al. Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med* 2000; 343:998–100.

Miller M, Dalakos T, Moses AM, Fellerman H,Streeten DH. Recognition of partial defects in



antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med* 1970;73:721-729.

Jane JA, Vance ML, Laws ER. Neurogenic diabetes insipidus. *Pituitary* 2006; 9(4):327-9.

Schrier RW. Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17(7):1820-32.

Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AEM et al. Diabetes Insipidus - Diagnosis and Management. *Horm Res Pediatric*. 2012;77:69-84.

Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem* 2006;52:112-119.

Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dunser MW 2008 Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19:43-49.

Nemergut EC, Zuo Z, Jane JA Jr, Laws ER Jr. Predictors of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery: a review of 881 patients. *J Neurosurg*. 2005;103(3):448-454.

