



## ***Diabetes insipidus central em dois cães***

[*Central diabetes insipidus in two dogs*]

### **"Relato de Caso/Case Report"**

Diego Dare da **Silva**<sup>1\*</sup>, Marcelo de Souza **Zanutto**<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Estadual de Maringá, Campus Regional de Umuarama, Umuarama-PR, Brasil

<sup>2</sup>Departamento de Clínicas Veterinárias, Universidade Estadual de Londrina, Londrina-PR, Brasil.

\*Autor para correspondência/Corresponding author: E-mail: [diegovl13@hotmail.com](mailto:diegovl13@hotmail.com)

#### **Resumo**

O presente estudo descreve aspectos clínico-laboratoriais, diagnóstico e tratamento de dois cães com *diabetes insipidus central*, ambos com histórico de poliúria e polidipsia desde o nascimento. O primeiro cão, sem raça definida, três anos de idade, foi diagnosticado com *diabetes insipidus central* completo, no qual há deficiência total de vasopressina confirmado no teste de privação hídrica modificado. O segundo cão, Yorkshire Terrier, sete anos de idade apresentou *diabetes insipidus central* parcial e o teste confirmatório utilizado foi o terapêutico com desmopressina. Ambos os testes confirmatórios só foram realizados após avaliação clínica detalhada e a exclusão das causas mais frequentes de poliúria e polidipsia. Apesar de ser uma doença incomum em cães, o *diabetes insipidus* deve fazer parte do diagnóstico diferencial de doenças que cursam com poliúria e polidipsia, especialmente na presença de hipostenúria.

**Palavras-chave:** poliúria; polidipsia; vasopressina; desmopressina; hipostenúria.

#### **Abstract**

The present study describes clinical and laboratory aspects, diagnosis, and treatment of two dogs with central diabetes insipidus, both with a history of polyuria and polydipsia since birth. The first, a three-years-old mixed breed dog, was diagnosed with complete central diabetes insipidus, in which there is a complete vasopressin deficiency confirmed in the modified water privation test. The second dog, a seven-years-old Yorkshire terrier, had partial central diabetes insipidus and the confirmatory test used was the therapeutic one with desmopressin. Both confirmatory tests were only performed after a detailed clinical evaluation and the exclusion of the most frequent causes of polyuria and polydipsia. Despite being an uncommon disease in dogs, diabetes insipidus should be part of the differential diagnosis of disease that course with polyuria and polydipsia, especially in the presence of hyposthenuria.

**Keywords:** polyuria; polydipsia; vasopressin; desmopressin; hyposthenuria.

#### **Introdução**

*Diabetes insipidus* é uma desordem poliúrica primária com polidipsia compensatória classificada em *diabetes insipidus central* (DIC), quando decorrente de uma produção ou liberação deficiente de vasopressina, e *diabetes insipidus* nefrogênico, quando os rins apresentam uma resposta deficiente às ações da vasopressina a despeito da sua produção normal (Nelson, 2015). A vasopressina é produzida nos núcleos supra-

óptico e paraventricular do hipotálamo e armazenada na neuro-hipófise, de onde é secretada. Em cães é secretada de forma pulsátil e o principal estímulo para a sua liberação é o aumento da osmolalidade plasmática (Van Vonderen et al., 2004).

A ação antidiurética da vasopressina deve-se pela ligação desta com receptores V2 localizados na membrana basolateral (intersticial) das células do ducto coletor. A ativação desses

receptores leva a uma cascata de eventos celulares que culmina com a inserção de canais de água (aquaporina 2) na membrana apical dos ductos coletores levando a um aumento da permeabilidade à água da membrana luminal das células do ducto coletor. A água reabsorvida deixa a célula de forma passiva através das aquaporinas 3 e 4 localizadas na porção basolateral da célula para o interstício hipertônico. Após reabsorção de água suficiente, os níveis séricos de vasopressina diminuem e os canais de aquaporina 2 são internalizados da membrana apical. Desta forma, há o controle da quantidade de água excretada (Robben et al., 2006).

O DIC pode ser completo, quando não há produção de vasopressina, ou parcial, quando há produção, porém insuficiente para a concentração adequada da urina e conservação de água. Embora casos idiopáticos sejam os mais comuns, qualquer afecção que danifique a produção ou a secreção de vasopressina pelo sistema hipotalâmico-hipofisário pode levar ao DIC (Nelson, 2015). Neoplasias primárias ou metástases em hipotálamo/hipófise ou estruturas adjacentes podem causar DIC principalmente em cães de meia idade a idosos (Harb et al., 1996). Traumatismo craniano ou procedimentos cirúrgicos como a hipofisectomia transfenoidal podem causar DIC transitório ou permanente (Foley et al., 2009; Teshima et al., 2011). Em cães também há relato de hipofisite linfocítica ocasionando DIC (Meij et al., 2012).

Os sinais clínicos do *diabetes insipidus* geralmente limitam-se a poliúria (PU) e polidipsia (PD), mas pode haver outras manifestações clínicas associadas à causa subjacente (Harb et al., 1996). Alterações em hemograma e bioquímica sérica não são comuns, na urinálise animais com DIC geralmente apresentam hipostenúria como única alteração. Densidade urinária nos valores de isostenúria (1,008–1,015) não descarta a doença em cães com DIC parcial (Nelson, 2015).

O diagnóstico baseia-se na exclusão das causas mais frequentes de poliúria/polidipsia e em testes específicos (Harb et al., 1996). O teste de privação hídrica modificado é o mais tradicionalmente utilizado e consiste em impedir a ingestão de líquidos pelo paciente até que desidrate 3 – 5%, sendo que a desidratação é estimada pela perda de peso após o início do teste. Neste momento, administra-se vasopressina ou um análogo por via conjuntival ou parenteral (Nichols, 2000). Durante todo esse período, a

densidade ou a osmolalidade urinária são avaliadas a cada duas horas. Desta forma, pode-se apreciar se o animal é capaz de liberar vasopressina endógena de forma adequada em resposta a desidratação e se os rins respondem à esse hormônio (Nelson, 2015). Um outro teste confirmatório é o terapêutico com desmopressina, no qual este análogo da vasopressina é administrado por sete dias e se após esse período ocorrer uma diminuição da ingestão hídrica > 50%, confirma-se o diagnóstico de DIC (Nichols, 2000). Após a confirmação diagnóstica, o tratamento consiste na administração contínua de vasopressina ou desmopressina. O prognóstico é dependente da causa subjacente; em casos idiopáticos ou congênitos geralmente há uma boa resposta ao tratamento (Shiel, 2017).

O objetivo deste trabalho foi relatar dois casos caninos de DIC atendidos pelo Setor de Clínica Médica do Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina, ressaltando aspectos clínico-laboratoriais, diagnóstico e tratamento.

### Descrição do Caso 1

O caso 1 trata-se de um canino, sem raça definida, macho, três anos de idade, 8,15 kg, não castrado, com queixa de poliúria e polidipsia desde o nascimento. Também foi referido noctúria e ingestão da própria urina quando havia alguma privação à ingestão de água. Ao exame físico e exames complementares (hemograma, bioquímica sérica, ultrassonografia abdominal total) não apresentou alterações significativas, exceto leve hipocalemia (Tabela 1). À urinálise observou-se hipostenúria acentuada (densidade urinária de 1,002) como única alteração. Foi realizada urocultura sem crescimento bacteriano. A relação proteína/ creatinina urinária foi de 0,13 (valor de normalidade < 0,4).

Como o cão não apresentava alterações clínico-laboratoriais condizentes com outras causas de poliúria e polidipsia, foi internado para realização do teste de privação hídrica modificado, conforme descrito anteriormente (Nichols, 2000; Nelson, 2015). Inicialmente, mensurou-se a ingestão diária de água *ad libitum* que foi em torno de 3,7 litros (450 mL/kg/dia). No dia seguinte foi iniciada a restrição hídrica gradual, sendo que no primeiro dia foram oferecidos 300 mL/kg de água, no segundo 200 mL/kg, no terceiro 100 mL/kg e no quarto dia foi mantida a ingestão diária de 100 mL/kg. A

restrição hídrica gradual é recomendada antes da privação hídrica total, visando reestabelecer a hipertonicidade medular renal que pode estar reduzida em doenças que cursam com poliúria crônica, minimizando desta forma, sua interferência no teste. As densidades urinárias nos quatro dias foram em ordem cronológica de 1,006, 1,004, 1,001 e 1,002.

No quinto dia a privação hídrica total teve início: essa fase consiste na privação total da ingestão de água até que o animal perca 3 a 5% do peso corpóreo ou a densidade urinária ultrapasse 1,030. O fornecimento de alimento foi interrompido 12 horas antes do início e durante o teste. Inicialmente a vesícula urinária foi esvaziada por sondagem uretral e a densidade urinária avaliada, o peso inicial do cão foi de 8,15 kg. A cada duas horas o paciente foi pesado após esvaziamento vesical e a densidade urinária foi

avaliada. Durante a privação hídrica o cão apresentou densidade urinária abaixo de 1,002 durante as seis horas observadas (Tabela 2), tempo que levou para perder 3,7% do peso corporal (de 8,15 kg para 7,85 kg), o que demonstrou incapacidade de concentrar a urina em resposta à desidratação. Neste momento, aplicou-se o acetato de desmopressina (preparação intranasal 0,1 mg/mL), sob forma de colírio, sendo duas gotas em cada saco conjuntival e o cão apresentou densidade urinária de 1,014 e 1,022, após duas e quatro horas respectivamente, confirmando o diagnóstico de DIC. Após quatro horas da aplicação da desmopressina a ingestão de água foi gradativamente reinstituída. Prescreveu-se terapia com acetato de desmopressina, porém o proprietário optou pelo não tratamento. O cão foi acompanhado durante cinco anos e não apresentou qualquer outra alteração clínica.

**Tabela 1.** Valores de bioquímica sérica e hemograma de dois cães com *diabetes insipidus* central atendidos no Setor de Clínica Médica do Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina.

Exame	Caso 1	Caso 2	Valores de Referência
Creatinina (mg/ dL)	1,3	1,2	(0,5 – 1,5)
Ureia (mg/ dL)	45	39	(21,4 – 60)
Alanina aminotransferase (U/L)	68	32	(11 – 87)
Fosfatase alcalina (U/L)	63	54	(12 – 110)
Proteínas totais (g/ dL)	7,4	6,5	(6 – 8)
Glicose (mg/ dL)	110	102	(70 – 110)
Sódio (mmol/ L)	144,7	145,4	(132 – 152)
Potássio (mmol/ L)	3,58	3,99	(3,9 – 5,8)
Cálcio ionizado (mmol/ L)	1,36	1,35	(1,25 – 1,5)
Hematócrito (%)	38,8	51,8	(37 – 55)
Leucócitos totais (/mm <sup>3</sup> )	12800	8900	(6000 – 17000)
Plaquetas (/mm <sup>3</sup> )	300000	421000	(200000 – 500000)

**Tabela 2.** Valores de densidade urinária e peso (kg) do cão 1 durante o teste de privação hídrica modificado realizado no Setor de Clínica Médica do Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina.

Tempo (horas)	Densidade urinária	Peso (kg)
00:00	1,002	8,15 kg
02:00	1,001	8,05 kg
04:00	1,001	7,95 kg
06:00	1,002	7,85 kg
*Aplicação de desmopressina		
08:00	1,014	
10:00	1,022	
12:00	1,016	

### Descrição do Caso 2

O caso 2 trata-se de um canino, yorkshire terrier, fêmea, sete anos, 4,7 kg, castrado, com histórico de poliúria e polidipsia desde o nascimento. O proprietário também referiu cistite e urolitíase recidivantes e o animal já havia sido submetido a três procedimentos de cistotomia para

retirada de cálculos vesicais, o último deles há cerca de um ano.

No momento do atendimento a única queixa referida pelo proprietário foi PU/ PD, com consequente noctúria e o animal não apresentou alterações dignas de nota ao exame físico, hemograma, bioquímica sérica e ultrassonografia

abdominal (Tabela 1). Foi realizado urinálise que mostrou densidade urinária de 1,008 - o paciente já havia realizado diversas urinálises anteriores onde a densidade urinária variou de 1,002 a 1,016. No momento do atendimento o canino não apresentou sinais de cistite e na urocultura não houve crescimento bacteriano, a relação proteína/creatinina urinária foi de 0,1. À ultrassonografia abdominal também não apresentou alterações dignas de nota. O teste de supressão com baixa dose de dexametasona descartou hipercortisolismo.

Visto que o cão não apresentava alterações clínico-laboratoriais condizentes com outras causas de poliúria e polidipsia foi iniciado o teste de diagnóstico terapêutico com desmopressina para confirmação do DIC. Antes do início do teste a quantidade de água diária ingerida foi estimada com base em uma média de 3 dias consecutivos e foi de 1048 mL/dia (223 ml/kg). Também foi utilizada a solução de desmopressina spray nasal (0,1 mg/mL) no saco conjuntival, uma gota em cada olho a cada 12 horas, durante sete dias. A ingestão hídrica diária e a densidade urinária foram reavaliadas ao sétimo dia. O animal apresentou diminuição superior a 50% da ingestão diária de água com o tratamento e a densidade urinária no momento da reavaliação foi 1,032 (Tabela 3), confirmando o diagnóstico de DIC.

Foi instituída terapia com acetato de desmopressina comprimido na dose de 0,05 mg (0,01 mg/kg) a cada 12 horas e o canino foi reavaliado com 45 dias de terapia. O proprietário referiu ingestão diária de água inferior a 100 ml/kg e o animal deixou de apresentar noctúria significativa. A densidade urinária na reavaliação clínica foi de 1,030 e não foi relatado qualquer efeito adverso com a terapia durante este período.

**Tabela 3.** Valores de ingestão hídrica diária e densidade urinária após o teste terapêutico com desmopressina e com 45 dias de tratamento em um cão com *diabetes insipidus central* atendido no setor de Clínica Médica da Universidade Estadual de Londrina.

	Inicial	7 dias de tratamento	45 dias de tratamento
<b>Densidade urinária</b>	1,008	1,032	1,030
<b>Ingestão de água (ml/kg/dia)</b>	223	90	96

## Discussão

O *diabetes insipidus central* não é frequente no cão, porém é um diagnóstico diferencial importante sempre que poliúria e polidipsia estão presentes, especialmente quando há hipostenúria. O desejo insaciável por água pode levar cães com DI à ingestão de qualquer líquido incluindo a própria urina (Nelson, 2015), o que foi relatado no caso 1.

A hipostenúria é definida como densidade urinária menor que 1,008 e indica que a osmolalidade da urina é inferior à do plasma. Urinálises aleatórias de cães e gatos com DI comumente mostram densidades urinárias menores que 1,006 (Aroch et al., 2005). São poucas as condições que levam a essa extrema diluição urinária, dentre elas, as principais são excesso de fluidoterapia, uso de diuréticos, hiperadrenocorticismo, *diabetes insipidus central* ou nefrogênico e polidipsia psicogênica (Nelson, 2015). Em um estudo de 20 casos de cães com DIC, 16 destes apresentavam densidade urinária menor que 1,008, os demais na faixa isostenúrica (Harb et al., 1996). No caso 1, o diagnóstico definitivo foi realizado com base em um teste de privação hídrica modificado que avalia se o animal é capaz de liberar vasopressina endógena de forma adequada em resposta a desidratação e se os rins respondem a esse hormônio (Mulnix et al., 1976). O tempo necessário para que o cão desidratasse 3%, que é a desidratação necessária para que se tenha o pico de secreção de vasopressina, foi de apenas seis horas. Isto remete à forma completa da doença visto que cães com deficiência total de vasopressina desidratam rapidamente, demorando de três a dez horas para perder 3% do peso corporal. Cães com a forma parcial da doença ou polidipsia psicogênica podem demorar um período de tempo maior (Shiel et al., 2017). O cão não apresentou nenhuma resposta à desidratação visto que permaneceu hipostenúrico durante toda essa fase de restrição hídrica (Tabela 2) o que reforça o diagnóstico de DIC completo.

Desde que o animal tenha acesso irrestrito à água e condições de ingestão adequada, a ausência de terapia, relatada no primeiro caso não traz maiores consequências, haja visto que o animal consegue manter a homeostase através da ingestão compensatória de líquidos. A principal desvantagem é que se, por algum motivo, o cão venha a interromper o consumo de água, poderá apresentar desidratação hipertônica importante

dentro de poucas horas, visto que a deficiência de vasopressina impossibilita a concentração adequada urinária e conservação de água (Harb et al., 1996; Nelson, 2015).

No caso 2 o teste confirmatório foi o teste terapêutico com desmopressina, um análogo da vasopressina que apresenta maior efeito antidiurético, mínimo efeito vasoconstritor e é mais resistente à degradação metabólica que o hormônio natural (Christ-Crain et al., 2019). Atualmente, tem-se priorizado a utilização deste teste visto a sua maior praticidade e segurança. O teste de privação hídrica modificado, apesar de tradicionalmente indicado na literatura, traz maiores riscos relacionados à desidratação hipertônica e maior desconforto ao animal (Nelson, 2015). A resposta ao tratamento foi avaliada apenas ao sétimo dia visto que a hipertonidade da medular renal pode estar comprometida em animais com poliúria crônica o que pode impedir a concentração adequada da urina nos primeiros dias. A diminuição da ingestão diária de água superior a 50% como aconteceu neste caso confirma o diagnóstico de DIC (Nichols, 2000). Como em densidades urinárias anteriores ao tratamento, o animal atingiu a faixa isostenúrica e até ligeiramente acima (1,016), pode-se concluir tratar-se de uma deficiência parcial de desmopressina.

Uma condição atípica no caso 2 é o histórico de urolitíase vesical recidivante, uma vez que, para a formação de urólitos vesicais, a supersaturação urinária é um fator fundamental e desencadeante. Porém neste caso a urina era muito diluída devido à deficiência de vasopressina. É a primeira vez que urolitíase é relatada em um cão com DIC. Pode-se inferir como um possível fator predisponente a cistite bacteriana, confirmada em urinálises e uroculturas anteriores, porém os urólitos não foram avaliados quanto à sua composição mineral. As infecções vesicais bacterianas podem estar associadas à extrema diluição urinária visto que a alta osmolalidade/densidade urinária é um fator protetor (Seguin, 2003). Harb et al. (1996) relataram crescimento bacteriano em quatro de 17 uroculturas realizadas em cães com DIC. No momento do diagnóstico o cão do caso 2 não apresentava qualquer sinal clínico ou laboratorial de cistite há pelo menos um ano e na urocultura não houve crescimento bacteriano.

O prognóstico é dependente da etiologia e está intimamente ligado à idade. Em cães mais

jovens com DIC, o prognóstico é favorável visto que geralmente ocorre a forma idiopática. Em cães mais velhos com DIC adquirido, o prognóstico é reservado a ruim, especialmente em casos em que há sinais neurológicos, visto que neoplasia é uma causa importante (Harb et al., 1996; Nielsen et al., 2008). Os cães 1 e 2 apresentavam três e sete anos respectivamente, porém a PU e PD foram relatadas desde o nascimento o que torna o prognóstico mais favorável. O cão 1 foi acompanhado durante cinco anos após o diagnóstico e o cão 2 por um ano, ambos não apresentaram qualquer alteração clínica adicional.

Com estes dois casos conclui-se que apesar de não ser uma doença frequente, DI deve fazer parte do diagnóstico diferencial de doenças que cursam com poliúria e polidipsia principalmente quando há hipostenúria. Urina na faixa isostenúrica não descarta a doença em cães com deficiência parcial de vasopressina. Os testes diagnósticos confirmatórios como o terapêutico ou o de privação hídrica modificado só devem ser realizados após a exclusão das causas mais frequentes de poliúria e polidipsia.

#### Conflito de interesse

Os autores declaram não existir conflito de interesse.

#### Referências

- Aroch, I.; Mazaki-Tovi, M.; Shemesh, O.; Sarfaty, H.; Segev, G. Central diabetes insipidus in five cats: clinical presentation, diagnosis and oral desmopressin therapy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, 7(6): 333-339, 2005.
- Christ-Crain, M.; Bichet, D.G.; Fenske, W. K.; Goldman, M.B.; Rittig, S.; Verbalis, J. G.; Verkman, A.S. Diabetes insipidus. **Nature Reviews Disease Primers**, 5(1): 1-20, 2019.
- Foley, C.; Bracker, K.; Drellich, S. Hypothalamic-pituitary axis deficiency following traumatic brain injury in a dog. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, 19(3): 269-274, 2009.
- Harb, M.F.; Nelson, R.W.; Feldman, E.C.; Scott-Moncrieff, J.C.; Griffey, S.M. Central diabetes insipidus in dogs: 20 cases (1986-1995). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 209(11), 1884-1888, 1996.
- Meij, B.P.; Voorhout, G.; Gerritsen, R.J.; Grinwis, G.C.M.; Ijzer, J. Lymphocytic hypophysitis in a dog with diabetes *insipidus*. **Journal of**

- Comparative Pathology**, 147(4): 503-507, 2012.
- Mulnix, J.A.; Rijnberk, A.; Hendriks, H.J. Evaluation of a modified water-deprivation test for diagnosis of polyuric disorders in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 169(12): 1327-1330, 1976.
- Nelson, R.W. Water metabolism and diabetes insipidus. In: Feldman, E.C.; Nelson, R.W.; Reusch, C.E.; Scott-Moncrieff, J.C.R.; Behrend E.N. **Canine and feline endocrinology**. 4<sup>th</sup> ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2015. p.1-36.
- Nichols, R. Use of DDAVP in the diagnosis and treatment of diabetes insipidus. In: Bonagura, J.D. **Current veterinary therapy XIII**. Philadelphia: WB Saunders, 2000. p.325-326.
- Nielsen, L.; Thompson, H.; Hammond, G.J.; Chang, Y.P.; Ramsey, I. K. Central diabetes insipidus associated with primary focal B cell lymphoma in a dog. **The Veterinary Record**, 162(4): 124-125, 2008.
- Robben, J.H.; Knoers, N.V.A.M.; Deen, P.M.T. Cell biological aspects of the vasopressin type-2 receptor and aquaporin 2 water channel in nephrogenic diabetes insipidus. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, 291(2): 257-270, 2006.
- Seguin, M.A.; Vaden, S.L.; Altier, C.; Stone, E.; Levine, J.F. Persistent urinary tract infections and reinfections in 100 dogs (1989–1999). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 17(5): 622-631, 2003.
- Shiel, R.E. Polyuria and polydipsia. In: Ettinger S.J.; Feldman E.C., Côté E. (ed.). **Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat**. 8<sup>th</sup> ed. St. Louis: Elsevier, 2017. p.660-665.
- Teshima, T.; Hara, Y.; Taoda, T.; Teramoto, A.; Tagawa, M. Central diabetes insipidus after transphenoidal surgery in dogs with Cushing's disease. **Journal of Veterinary Medical Science**, 73(1): 33-39, 2011.
- Van Vonderen, I.K.; Wolfswinkel, J.; Oosterlaken-Dijksterhuis, M.A.; Rijnberk, A.; Kooistra, H.S. Pulsatile secretion pattern of vasopressin under basal conditions, after water deprivation, and during osmotic stimulation in dogs. **Domestic Animal Endocrinology**, 27(1): 1-12, 2004.