



ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**Abordagem Clínica à Diabetes *Insipidus*
em cães e gatos**

Andreia Inês Amado Simões

Coimbra, julho de 2021



ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**Abordagem Clínica à Diabetes *Insipidus*
em cães e gatos**

Coimbra, julho de 2021

Andreia Inês Amado Simões

Aluna do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Constituição do Júri

Presidente do Júri: Professora Doutora Anabela

Maduro de Almeida Francisco

Arguente: Professora Doutora Manuela Andreia

Gonçalves Carneiro

Orientador: Professora Doutora Liliana Cristina

Pereira Montezinho

Orientador Interno

Professora Doutora Liliana Cristina

Pereira Montezinho

Coorientador Interno

Professor Doutor Hugo Corte Real

Vilhena

Orientador Externo

Mestre Ana Filipa Loja Morais

VetPóvoa, Clínica Veterinária

Dissertação de Estágio Curricular do Ciclo de Estudos Conducentes ao
Grau de Mestre em Medicina Veterinária da EUVG

Agradecimentos

O meu profundo obrigado à minha orientadora Professora Doutora Liliana Montezinho e ao meu coorientador, Professor Doutor Hugo Vilhena, pela orientação, disponibilidade e estímulo na realização deste trabalho.

De igual modo, gostaria de agradecer a motivação, os ensinamentos e a amizade da minha orientadora externa, Mestre Ana Filipa Morais, bem como, da sua “didi”/díade Enfermeira Márcia Oliveira.

Também a toda a equipa da VetPóvoa que me acolheu e com a qual pude aprender, o meu bem-haja.

Aos meus animais que sempre tiveram um grande papel na minha evolução como pessoa. A ti Rex, por me teres motivado a seguir a área de Medicina Veterinária. Laika, que partiste tão cedo, mas que me acompanhaste nos meus primeiros passos na faculdade. À roedora de papeis, Brandy. E a ti, Kika que me acompanhas desde todo o início da minha vocação.

À minha Yara, fiel, melhor amiga, confidente, parceira de todas as horas que nunca desilude e que me alegra todos os dias. Também à Mia, companheira de serão, despertador voluntário e desorganizadora de mesas de estudo.

Aos meus pais e avós, que estão sempre por perto e que travam todas as batalhas a meu lado sem nunca deixarem de acreditar em mim, nem naquilo que ambiciono, um eterno obrigado pela confiança, apoio, amizade e educação que me tornaram na pessoa que sou hoje. Em especial à minha mãe.

Ao Tiago, obrigada por caminhares a meu lado e estares sempre pronto a demonstrar o teu amor incondicional. Obrigada por estares sempre presente em todos os momentos, nos altos e baixos, pela paciência, compreensão, confiança e por seres sempre o meu porto seguro.

Aos meus amigos que viveram esta jornada de seis anos a meu lado, um grande obrigada por todos os momentos partilhados, quer os de alegria, quer os de desespero, em especial à Inês, minha amiga desde início, à minha madrinha Queirós, à Tânia, Paula, Xavier e Rafael.

Bem como, a todas as pessoas e amigos que contribuíram direta ou indiretamente para a minha motivação e concretização deste sonho.

A todos
o meu bem-haja!

Índice Geral

Agradecimentos.....	iii
Índices de Figuras	vi
Índice de Tabelas	vii
Lista de Abreviaturas	viii
Abordagem Clínica à Diabetes <i>Insipidus</i> em cães e gatos.....	1
Resumo	2
Abstract.....	3
Introdução.....	4
1. Fisiologia do Balanço Hídrico	5
2. Diabetes <i>Insipidus</i>	10
3. Formas de Diabetes <i>Insipidus</i>	11
3.1 Diabetes <i>Insipidus</i> Central	11
3.1.1. Epidemiologia	11
3.1.2. Etiologia	11
3.1.3. Patofisiologia	13
3.2 Diabetes <i>Insipidus</i> Nefrogénica.....	14
3.2.1 Diabetes <i>Insipidus</i> Nefrogénica Primária (Congénita ou Familiar)	15
3.2.2 Diabetes <i>Insipidus</i> Nefrogénica Adquirida	16
4. Abordagem Clínica	17
4.1 Anamnese, Sinais Clínicos e Exame Físico.....	18
4.2. Confirmação da presença de poliúria e polidipsia	19
4.2.1 Medição da Densidade Urinária	19
4.2.2 Quantificação da água ingerida diária.....	20
4.3 Hemograma, bioquímica sérica e eletrólitos	20
4.4 Diagnósticos Diferenciais	20
4.5 Exames Complementares	21
4.6 Exames Específicos/Confirmativos de Diabetes <i>Insipidus</i>	22
4.6.1 Avaliação clínica da resposta à administração de desmopressina.....	23

4.6.2 Teste de Privação de Água Modificado.....	24
5. Tratamento de Diabetes <i>Insipidus</i>	27
5.1 Tratamento Hormonal.....	27
5.2 Tratamento Não Hormonal.....	29
5.2.1 Diuréticos Tiazídicos	29
5.2.2 Clorpropamida	30
5.2.3 Dieta	30
6. Prognóstico.....	31
7. Considerações finais	32
Bibliografia	33
ANEXOS	
Anexo 1 – Causas de DIN Adquirida	
Anexo 2 - Teste de Privação de Água Modificado	

Índices de Figuras

Figura 1 - Representação esquemática de um nefrônio justaglomerular Adaptado de https://www.niddk.nih.gov/news/media-library/9555	6
Figura 2 - Formação de urina diluída na ausência da ação da ADH, em que os ductos túbulos contornados distais e principalmente os ductos coletores permanecem impermeáveis à água. Adaptado de (Amerman, 2019)	7
Figura 3 - Ação da ADH na manutenção do balanço hídrico. Adaptado de (Nelson, 2015; Silverthorn, 2019).....	8
Figura 4 - Representação esquemática do mecanismo de inserção de aquaporinas. Adaptado de (Faria et al., 2020; Qureshi et al., 2014)	9
Figura 5 - Etiologia de DIC em cães e gatos. Adaptado de (Jepson, 2017; Nelson, 2015; Shiel, 2012, 2017a).....	11
Figura 6 - Causas de DIN. Adaptado de (Creedon, 2019; Jepson, 2017)	15
Figura 7 - Algoritmo diagnóstico de DI. Adaptado de (Davies & Shell, 2002; McGrotty & Randell, 2019b)	17
Figura 8 - Parâmetros avaliados através da urianálise. Adaptado de (Skeldon & Ristic, 2016)	19

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Guia de análise dos resultados do teste de resposta à desmopressina. Adaptado de (McGrotty & Randell, 2019a)	23
Tabela 2 - Guia de interpretação dos resultados do Teste de Privação de Água Modificado. Adaptado de (Nelson, 2015; Nelson & Maggiore, 2020b)	26
Tabela 3 - Doses iniciais terapêuticas de desmopressina. Adaptado de (Nelson, 2015; Nelson & Maggiore, 2020b; Randolph et al., 2006; Shiel, 2012)	28

Lista de Abreviaturas

ACTH – *Adrenocorticotropic Hormone* (Hormona Adrenocorticotrópica)

ADH – *Antidiuretic hormone* (Hormona Antidiurética)

AMPc – Adenosina Monofosfato cíclica

AQP-2 – Aquaporina-2

BID – *Bis in die* (Administração duas vezes ao dia)

BUN – *Blood Urea Nitrogen* (Ureia Nitrogenada Séria)

DI – *Diabetes Insipidus*

DIC – *Diabetes Insipidus Central*

DIN – *Diabetes Insipidus Nefrogénica*

DR – Doença Renal

DU – Densidade Urinária

Kg - Quilograma

mg – Miligrama

mL – Mililitro

PD – Polidipsia

PU – Poliúria

PP – Polidipsia (Psicogénica) Primária

SID – *Semel in die* (Administração única diária)

SNC – Sistema Nervoso Central

TID – *Ter in die* (Administração três vezes ao dia)

TPAM – Teste de Privação de Água Modificado

µg - Micrograma

Abordagem Clínica à Diabetes *Insipidus* em cães e gatos

Andreia Simões ^a, Hugo Vilhena ^{a b c}, Liliana Montezinho ^a

^a Centro de Investigação Vasco da Gama (CIVG)/Departamento de Ciências Veterinárias, Escola Universitária Vasco da Gama, Av. José R. Sousa Fernandes 197, Campus Universitário - Bloco B, Lordemão, 3020-210, Coimbra, Portugal (andreaiainessimoes@hotmail.com; hugo.vilhena@euvg.pt; liliana.montezinho@euvg.pt)

^b Hospital Veterinário Universitário de Coimbra, Avenida José R. Sousa Fernandes 197, Lordemão, 3020-210, Coimbra, Portugal (hugo.vilhena@euvg.pt)

^c Animal and Veterinary Research Center (CECAV) Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, Quinta de Prados, 5001-801, Vila Real, Portugal (hugo.vilhena@euvg.pt)

Resumo

A Diabetes *Insipidus* (DI) é uma doença metabólica, pouco frequente na clínica de animais de companhia, e resulta na alteração do balanço hídrico do organismo. A DI ocorre devido a uma alteração na síntese ou secreção da hormona antidiurética (ADH), neste caso designada de diabetes *insipidus* central, ou devido a uma insensibilidade renal à ação da mesma hormona, designada de diabetes *insipidus* nefrogénica. Estas alterações resultam na falha da reabsorção tubular de água e na produção de grandes volumes de urina diluída, ou poliúria. De modo a evitar a desidratação, o animal desenvolve polidipsia compensatória. Os sinais clínicos mais frequentes de DI são poliúria/polidipsia e densidade urinária baixa. A ADH, sintetizada no hipotálamo e posteriormente armazenada na neurohipófise, é libertada com base na osmolalidade plasmática. Quando a osmolalidade plasmática aumenta, a ADH é libertada para a corrente sanguínea e no rim, principalmente nas células dos ductos coletores, liga-se ao seu recetor e promove a reabsorção de água do filtrado tubular através da inserção de aquaporinas. O diagnóstico da DI é desafiante e baseia-se na exclusão de doenças mais frequentes que apresentem poliúria/polidipsia. Para isso, é necessário realizar-se anamnese, exame físico, hemograma completo, painel bioquímico, análise de urina e exames de imagiologia. O teste de privação de água modificado e a resposta à administração de desmopressina constituem os procedimentos de confirmação diagnóstica de DI, sendo que a última permite diferenciar DI central e DI nefrogénica. O tratamento é efetuado com desmopressina, diuréticos tiazídicos, cloropropamida e dieta apropriada.

Palavras-Chave: Desmopressina, Diabetes *Insipidus*; Hipófise; Hormona antidiurética; Polidipsia; Poliúria;

Abstract

Diabetes *Insipidus* (DI) is a metabolic disorder, uncommon in pet animals, which results from a disruption in the fluid balance of the organism. DI occurs due to a modification in the production or secretion of the antidiuretic hormone (ADH), designated as Central Diabetes *Insipidus* or due to a renal insensitivity to that hormone's action, designated as Nephrogenic Diabetes *Insipidus*. These changes result in failure of the tubular reabsorption of water and the production of large volumes of diluted urine, or polyuria. In order to avoid dehydration, the animal develops compensatory polydipsia. The most common signs of DI are polyuria/polydipsia and low urine specific gravity. The ADH, synthesized in the hypothalamus and consequently stored in the neurohypophysis, is released based on plasma osmolality. When there is an increase in plasma osmolality, ADH is released into the bloodstream and, in the kidney, primarily in the collecting duct cells, connects to its receptor and promotes water reabsorption of the tubular filtrate through aquaporin insertion. Diagnosing DI is challenging and is accomplished by exclusion of more frequent conditions which include polyuria/polydipsia. As such, anamnesis, physical examination, complete blood count, biochemical profile, urinalysis and diagnostic imaging must be performed. The Modified water deprivation test and the response to the administration of desmopressin comprise the procedures for diagnostic confirmation of DI, where the latter allows to differentiate between central DI and nephrogenic DI. Treatment is carried out with desmopressin, thiazide diuretics, chlorpropamide and appropriate dieting.

Keywords: Antidiuretic hormone; Desmopressin, Diabetes *insipidus*; Hypophysis; Polyuria; Polydipsia;

Introdução

Diabetes *insipidus* (DI) é uma forma rara (Creedon, 2019; Duperrier et al., 2020; Nichols & Peterson, 2012) e menos conhecida de diabetes.

Dependendo da sua origem, a DI é classificada como diabetes *insipidus* central (DIC), quando existe uma diminuição da síntese ou secreção da hormona antidiurética (do inglês *antidiuretic hormone* - ADH), também designada como vasopressina, pelo hipotálamo e neurohipófise, respetivamente (Creedon, 2019; Duperrier et al., 2020; Jepson, 2017; Nichols & Peterson, 2012; Rossi & Ross, 2008), ou diabetes *insipidus* nefrogénica (DIN), definida pela incapacidade renal em responder à ação da mesma hormona (Duperrier et al., 2020; Nelson & Maggiore, 2020b).

A DIC e DIN resultam na incapacidade do animal concentrar urina, o que origina os sinais clínicos mais frequentes da doença: poliúria (PU) acentuada, com excreção de grandes volumes de urina hipotónica (Creedon, 2019; Nelson, 2015; Nelson & Maggiore, 2020b; Reed & Gunn-Moore, 2013) e polidipsia (PD) compensatória (Jepson, 2017; Lunn & James, 2013) de forma a minimizar a desidratação (Creedon, 2019; Nelson, 2015). No entanto, estes são sinais inespecíficos, pois são comuns a diversas doenças (Nelson, 2015). O seu diagnóstico é desafiante e crucial (Jepson, 2017) e realiza-se através da exclusão das causas mais frequentes de PU/PD (Nelson & Maggiore, 2020b; Shiel, 2012) e da realização de exames mais específicos como a resposta à administração de desmopressina e o teste de privação de água modificado (Nelson & Maggiore, 2020b).

Com o tema da presente Dissertação de Mestrado pretendeu-se realizar uma abordagem geral e estruturada à diabetes *insipidus*, de forma a sintetizar a informação até à data. Sendo uma doença pouco comum e ainda não completamente compreendida, a execução da presente revisão bibliográfica é relevante pois sintetiza o conhecimento relacionado com a doença, explicitando a sua fisiopatologia, os seus sinais clínicos, diagnóstico, tratamento e prognóstico.

1. Fisiologia do Balanço Hídrico

A água é uma molécula essencial para a vida (Fritz & Handl, 2018) e deve estar disponível e de livre acesso a todos os animais.

A ingestão de água em cães saudáveis é normalmente inferior a 80 mL/kg/dia, sendo o débito urinário normal de 20-45 mL/kg/dia. Consideram-se valores semelhantes para gatos, embora estes ingiram consideravelmente menos água que os cães (Jepson, 2017; Nelson, 2015; Nelson & Maggiore, 2020b; Randolph et al., 2006).

A manutenção do equilíbrio hídrico é controlado pela atuação da ADH (Nelson, 2015) e corresponde a um rácio de aproximadamente 1:1 que ocorre quando a água ingerida e as suas perdas são equivalentes (James & Lunn, 2007; Polzin, 2013; Wellman et al., 2012).

Cerca de 60-70% do peso corporal de um animal corresponde a água, que se encontra em dois compartimentos: fluído intracelular e fluído extracelular (Aspinall & Cappello, 2019; Wellman et al., 2012). O maior volume de fluído (cerca de dois terços da totalidade da água do organismo) encontra-se a nível intracelular (Aspinall & Cappello, 2019; Wellman et al., 2012). Por outro lado, o fluído extracelular equivale a 20% do peso total (Aspinall & Cappello, 2019), cerca de um terço de toda a água corporal (Wellman et al., 2012). Este inclui o fluído intravascular (plasma), o fluído intersticial e o fluído transcelular (Aspinall & Cappello, 2019).

A ingestão de água, bem como a capacidade de produzir e concentrar a urina, são reguladas por mecanismos fisiológicos complexos que envolvem o sistema nervoso central - SNC (hipotálamo, hipófise, centro da sede), osmolalidade e volume plasmático e os rins (DiBartola & Westropp, 2020).

A osmolalidade (concentração do soluto dada pelo número de osmoles em miliosmoles/kg de solvente) dos fluídos fisiológicos é determinada pelos solutos que estão em maior concentração (Wellman et al., 2012). Assim, a osmolalidade plasmática é determinada principalmente através da concentração de sódio no plasma (Jepson, 2017; Nelson, 2015), visto este ser o catião predominante no fluído extracelular (Wellman et al., 2012). Qualquer perda de água do organismo irá aumentar a osmolalidade plasmática, enquanto a ingestão de água a diminui (Polzin, 2013).

No rim, a conservação de água ocorre através das funções dos ductos coletores e também das Ansas de Henle (Nelson, 2015) dos nefrónios justaglomerulares (Figura 1), sendo que estas se caracterizam por se encontrarem mais profundas na medula (DiBartola, 2012a; Verlander, 2013).

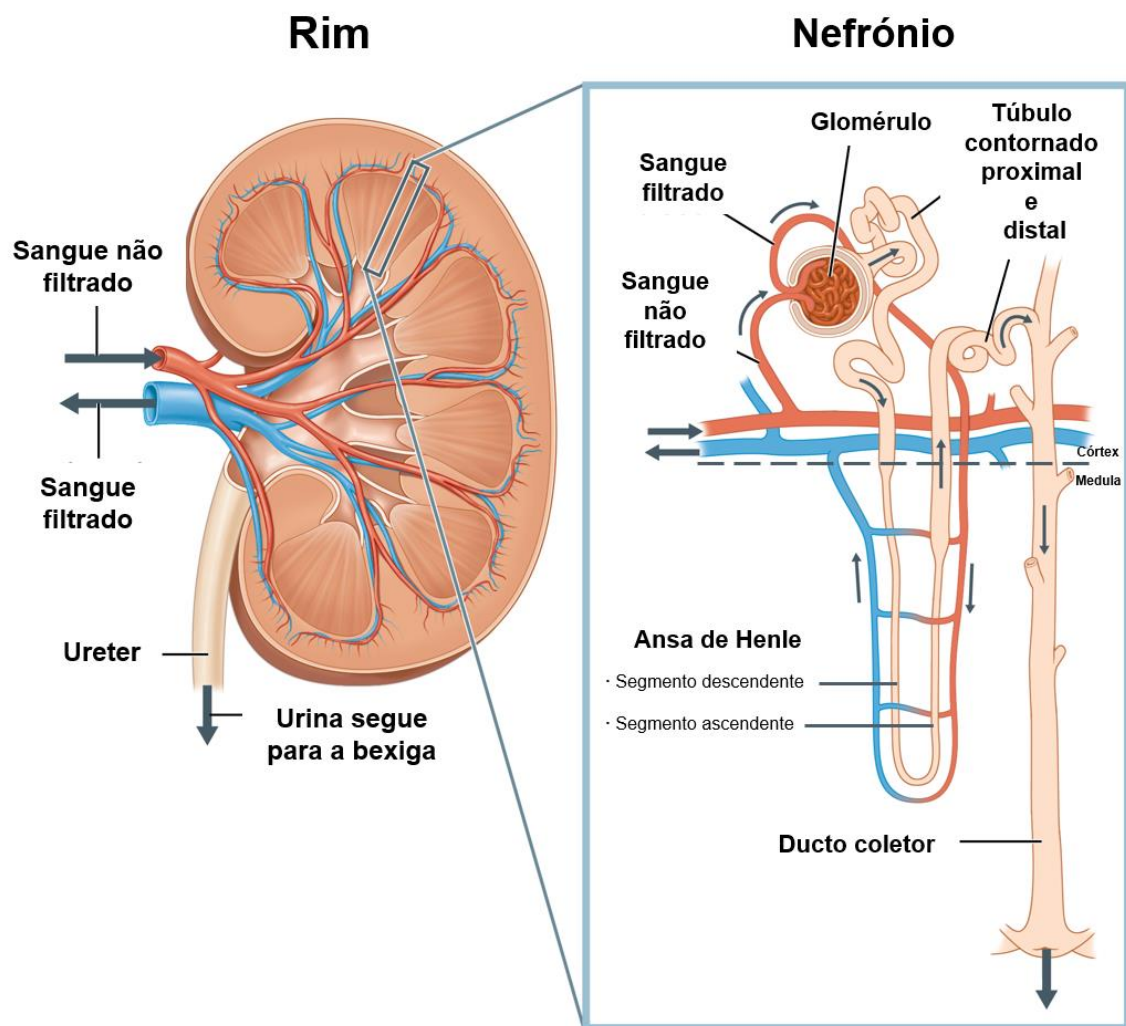


Figura 1 - Representação esquemática de um nefrônio justaglomerular
Adaptado de <https://www.niddk.nih.gov/news/media-library/9555>

A Ansa de Henle é um túbulo em forma de “U”, que une o túbulo contornado proximal ao distal e que atinge a medula renal (Aspinall & Cappello, 2019). Este “U” é dividido em dois segmentos, um descendente e outro ascendente, passando o filtrado por esta ordem (Aspinall & Cappello, 2019).

O segmento descendente apresenta paredes tubulares permeáveis à água mas incapazes de reabsorver sódio. Aqui, a água, por osmose, sai do túbulo devido à hipertonicidade medular. Assim, o filtrado, à medida que desce, torna-se cada vez mais concentrado, atingindo o máximo de concentração no local de transição entre os dois segmentos (Aspinall & Cappello, 2019).

O segmento ascendente apresenta paredes tubulares impermeáveis à água, mas com capacidade de reabsorverem ativamente cloreto de sódio para o tecido medular e capilares, através de bombas de sódio (Aspinall & Cappello, 2019; DiBartola, 2012a). O filtrado torna-se cada vez menos concentrado, uma vez que, perde sódio (Aspinall & Cappello, 2019).

Com isto, ao passar na Ansa de Henle, o filtrado final apresenta a mesma concentração do inicial, no entanto, com menos volume devido à conservação de água. Quanto maior o grau de desidratação, maior será a quantidade de água reabsorvida para a corrente sanguínea (Aspinall & Cappello, 2019).

Os ductos coletores localizam-se na medula renal, em que cada um recebe o filtrado do túbulo contornado distal de vários nefrônios (Aspinall & Cappello, 2019). Neles, realizam-se os ajustes finais no volume de água excretada na urina (Aspinall & Cappello, 2019) e a sua permeabilidade à água é regulada pela ADH (Aspinall & Cappello, 2019; Verlander, 2013). Na ausência desta hormona, os ductos coletores são impermeáveis à água, não permitindo a sua reabsorção (Polzin, 2013), conforme Figura 2.

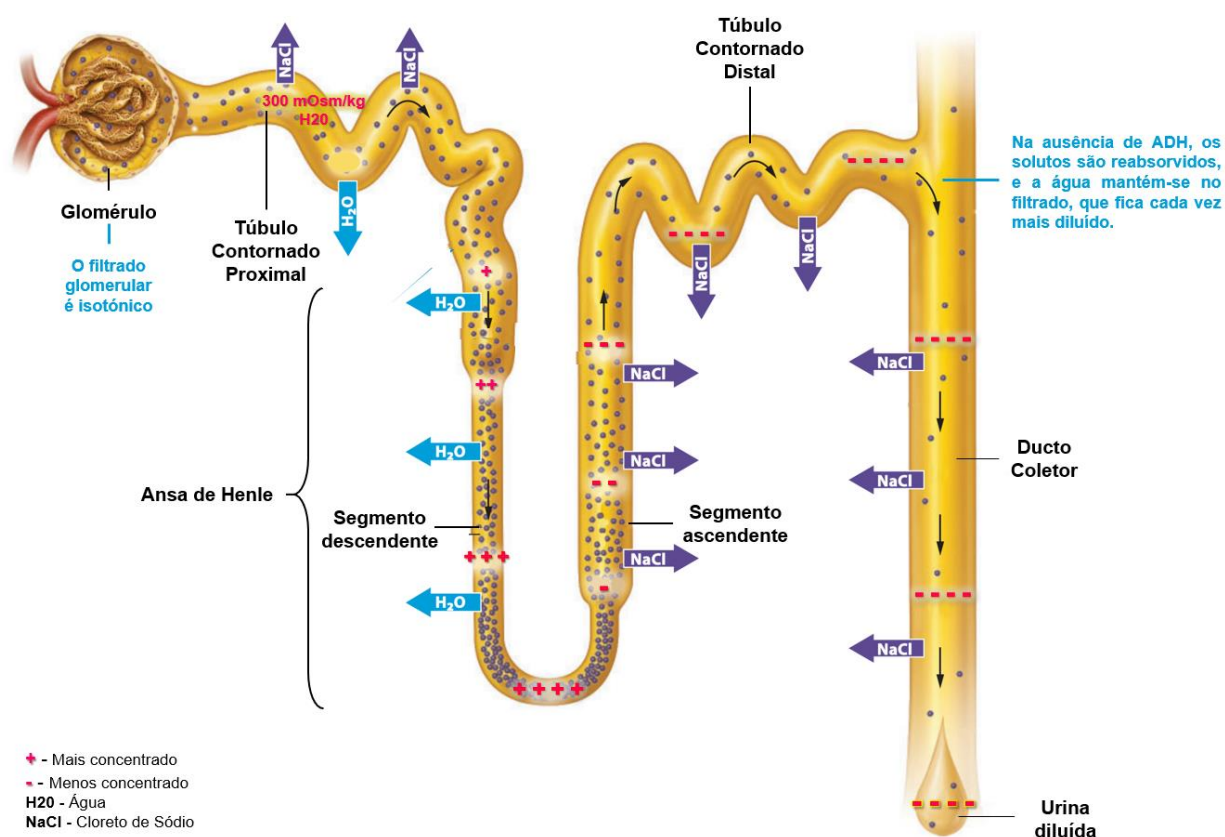


Figura 2 - Formação de urina diluída na ausência da ação da ADH, em que os ductos túbulos contornados distais e principalmente os ductos coletores permanecem impermeáveis à água. Adaptado de (Amerman, 2019)

O principal estímulo para a libertação de ADH é o aumento da osmolalidade plasmática (hipertonicidade plasmática) (DiBartola, 2012b; Jepson, 2017; Nelson, 2015; Nelson & Maggiore, 2020b; Polzin, 2013; Shiel, 2012), podendo também ocorrer em resposta à diminuição do volume ou pressão sanguínea, demonstrado na Figura 3.

Aumentos de apenas 1% de osmolalidade plasmática resulta na libertação de ADH e reabsorção de água no túbulo contornado distal e principalmente no ducto coletor (DiBartola, 2012b;

McGrotty & Randell, 2019a; Nelson, 2015; Shiel, 2012), bem como, diminuição na osmolalidade plasmática leva à diminuição na secreção da hormona (Nelson, 2015). Por outro lado, a pressão e volume sanguíneos variam em proporcionalidade indireta com a ADH, isto é, uma diminuição de volume e pressão sanguínea resulta na secreção de ADH, enquanto que o aumento destes dois fatores, leva à diminuição da sua secreção (Shiel, 2012). Contudo, é necessária uma diminuição de 10-15% de volume ou pressão sanguínea para que ocorra estímulo de secreção de ADH (Shiel, 2012).

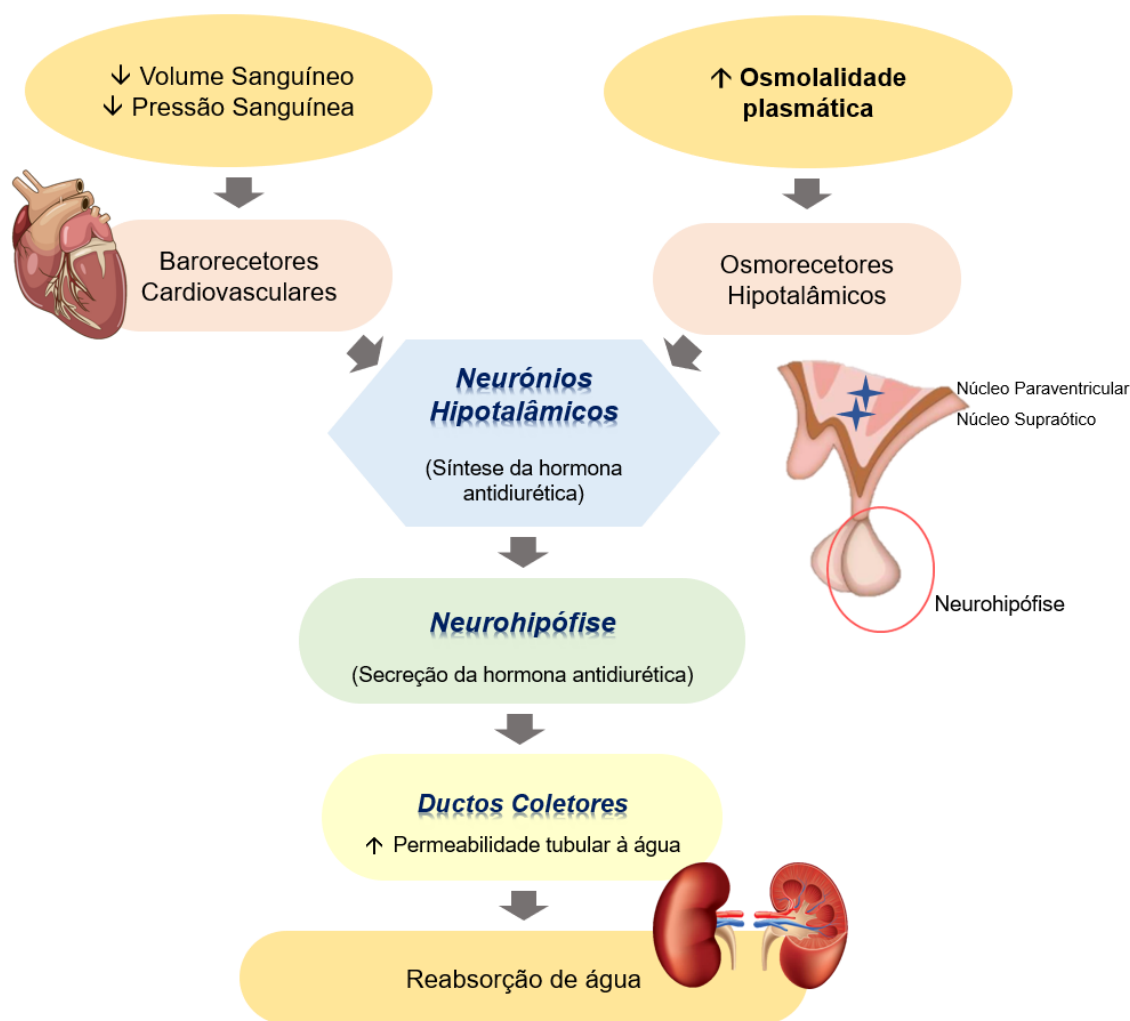


Figura 3 - Ação da ADH na manutenção do balanço hídrico. Adaptado de (Nelson, 2015; Silverthorn, 2019)

A ADH é sintetizada nos neurónios magnocelulares dos núcleos supraóptico e paraventricular no hipotálamo (Nelson, 2015) e é libertada para a circulação sanguínea ao nível da neurohipófise (DiBartola, 2012b). No rim, a ADH liga-se aos recetores V2 principalmente localizados nas membranas basolaterais dos ductos coletores (Jepson, 2017; Shiel, 2012). A ligação da ADH aos seus recetores provoca uma ativação da proteína G, e consequentemente a enzima adenil-ciclase que leva à formação de adenosina monofosfato cíclica (AMPC). O AMPC promove a ativação da proteína cinase A (DiBartola, 2012b) que fosforila as aquaporinas-2 (AQP-2) (Creedon, 2019; DiBartola, 2012b). As AQP-2 são citoplasmáticas, mas após fosforilação deslocam-se e inserem-se na membrana luminal, aumentando

a sua expressão nas membranas celulares apicais (DiBartola, 2012b; Jepson, 2017; Shiel, 2012). A inserção das AQP-2, permite que a água se mova através do gradiente osmótico do lúmen para o interstício hipertônico medular, originando a produção de urina concentrada nos ductos (Polzin, 2013). A ADH regula também a absorção de ureia no ducto coletor medular, e desta forma contribui para a manutenção do gradiente de concentração intersticial renal (Jepson, 2017; Shiel, 2012).

Este processo, representado na Figura 4, resulta num aumento de reabsorção de água, diminuição do volume de urina e uma eventual normalização dos valores de osmolalidade plasmática (Shiel, 2012).

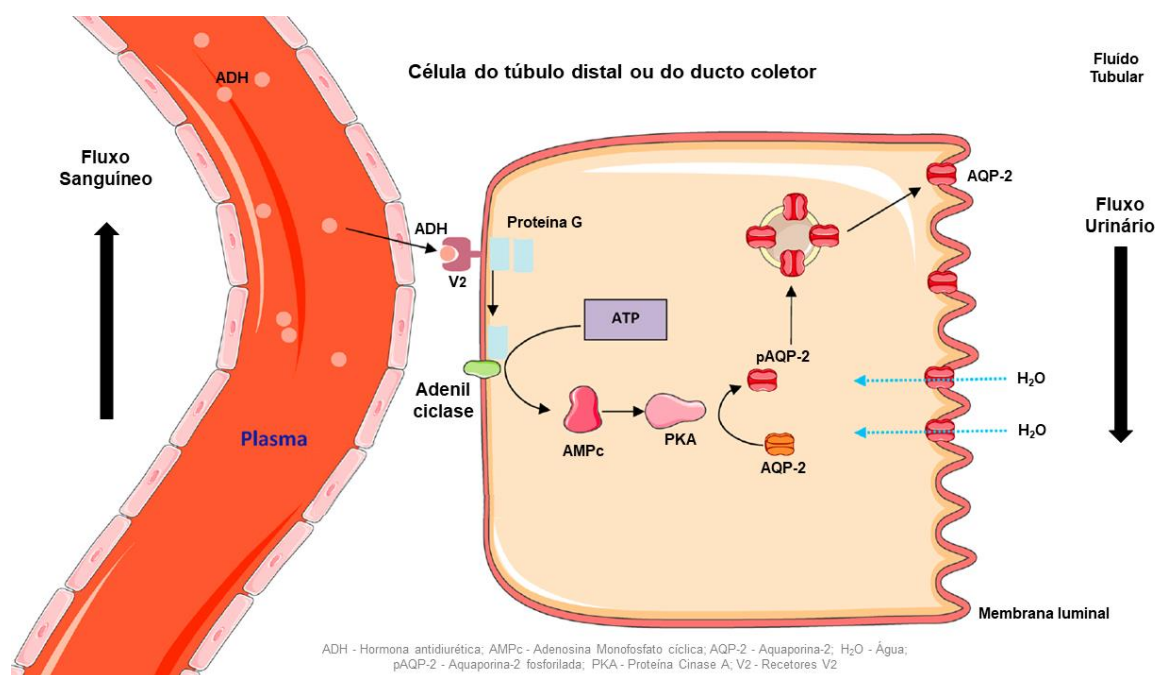


Figura 4 - Representação esquemática do mecanismo de inserção de aquaporinas. Adaptado de (Faria et al., 2020; Qureshi et al., 2014)

2. Diabetes *Insipidus*

A DI é uma doença metabólica (Rossi & Ross, 2008) rara, tanto em animais de companhia (Creedon, 2019; Duperrier et al., 2020; Nichols & Peterson, 2012; Randolph et al., 2006; Shiel, 2017a), como em humanos (Garrahy et al., 2019). De acordo com a sua origem, é classificada como central ou neurogénica (Lunn & James, 2013; Nichols & Peterson, 2012; Randolph et al., 2006; Reed & Gunn-Moore, 2013) quando a alteração ocorre a nível do hipotálamo e/ou neurohipófise (Duperrier et al., 2020; Goldstein, 2014; Nelson, 2015; Peterson, 2012; Reed & Gunn-Moore, 2013; Shiel, 2012) devido a uma inadequada síntese e secreção da ADH, respetivamente (Duperrier et al., 2020; Nelson, 2015; Randolph et al., 2006; Reed & Gunn-Moore, 2013; Rossi & Ross, 2008; Shiel, 2017a) ou nefrogénica (Creedon, 2019; Peterson, 2012; Rossi & Ross, 2008), quando a origem é a nível das células dos túbulos renais (Creedon, 2019), devido a uma falta de sensibilidade tubular à ação da hormona (Goldstein, 2014; Nelson, 2015; Nichols & Peterson, 2012; Randolph et al., 2006; Reed & Gunn-Moore, 2013; Shiel, 2017a).

Esta doença altera o balanço hídrico do organismo (Randolph et al., 2006) ao perturbar a função da ADH (Nelson & Maggiore, 2020b). Consequentemente, ocorre excreção de grandes volumes de urina insípida (sem sabor) (Creedon, 2019; Goldstein, 2014; Nelson, 2015) e hipotónica (diluída) (Greco, 2012). Desenvolve-se também polidipsia secundária, como mecanismo compensatório (Creedon, 2019; Nelson, 2015).

As manifestações clínicas mais frequentes em animais com DI são PU/PD. A PU ocorre quando a produção de urina é superior a 50 mL/kg/dia e PD quando a ingestão diária de água é superior a 100 mL/kg (Jepson, 2017; Nelson, 2015; Nelson & Maggiore, 2020b; Randolph et al., 2006). Ocasionalmente, pode desenvolver-se hipernatremia, sendo esta evitada quando há ingestão de água suficiente para repor as perdas urinárias (Foley et al., 2009). Logo, embora rara, consiste num importante diagnóstico diferencial de PU/PD (Nichols & Peterson, 2012, 2014; Shiel, 2017a), principalmente quando é acentuada (Shiel, 2017a; Ueda & Hopper, 2019).

DIN secundária é a causa mais comum de PU/PD em animais de companhia e por conseguinte, a forma mais comum de DI (Goldstein, 2014; Nelson, 2015; Nelson & Maggiore, 2020b).

3. Formas de Diabetes *Insipidus*

3.1 Diabetes *Insipidus* Central

A DIC encontra-se descrita tanto em cães como em gatos (Greco, 2012; Jepson, 2017; Lunn & James, 2013; Nichols & Peterson, 2012; Randolph et al., 2006; Reed & Gunn-Moore, 2013; Shiel, 2012), embora seja um diagnóstico incomum (Lunn & James, 2013; Shiel, 2012). Animais com DIC apresentam PU/PD acentuada (DiBartola, 2012b) com urina tipicamente hipostenúrica (DiBartola, 2012b; Greco, 2012; James, 2011).

3.1.1. Epidemiologia

A DIC pode aparecer em qualquer idade, raça ou género (Duperrier et al., 2020; Lunn & James, 2013; Nelson, 2002, 2015; Nelson & Maggiore, 2020b; Randolph et al., 2006; Reed & Gunn-Moore, 2013), no entanto, Greco (2006), refere que animais mais jovens são os mais frequentemente afetados. A idade do aparecimento de DIC relaciona-se com a causa subjacente (Randolph et al., 2006). Animais com DIC congénito geralmente apresentam idade inferior a um ano, a DIC devido a neoplasias do SNC ocorre mais frequentemente em animais de meia-idade ou geriátricos, enquanto a DIC de origem idiopática e traumática pode surgir em qualquer idade (Lunn & James, 2013; Randolph et al., 2006).

3.1.2. Etiologia

Possíveis etiologias de DIC encontram-se na Figura 5.

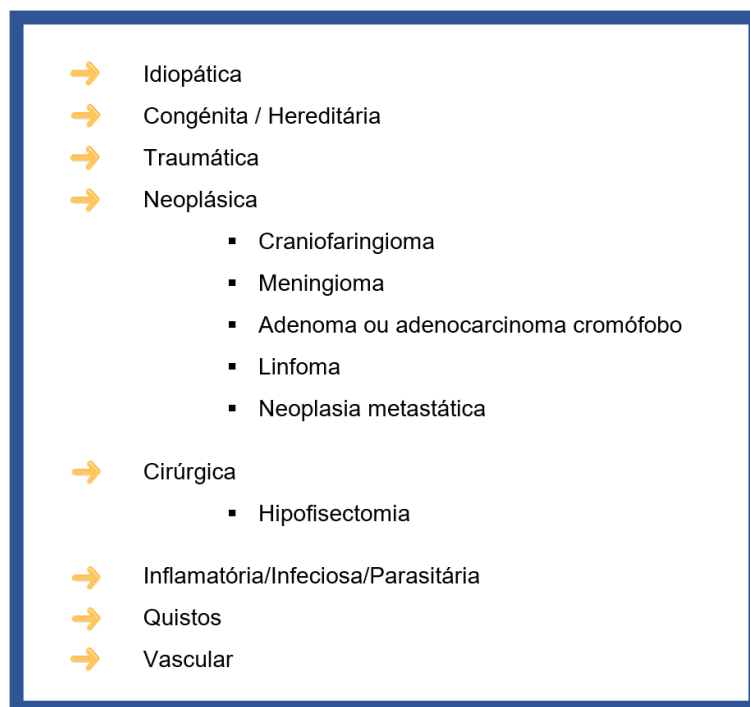


Figura 5 - Etiologia de DIC em cães e gatos. Adaptado de (Jepson, 2017; Nelson, 2015; Shiel, 2012, 2017a)

Segundo Nelson (2002, 2015) e Nelson & Maggiore (2020b), em cães e gatos, casos onde DIC é considerada idiopática são mais comuns. Court & Watson (1983) e Burnie & Dunn (1982), descreveram casos de DIC idiopática em gatos. Quando a causa de DIC é identificada, a mais frequentemente diagnosticada em cães é a neoplásica, sendo o adenoma e adenocarcinoma cromóforo e o craniofaringioma os mais comuns, enquanto que em gatos, a mais frequente é a DIC induzida por trauma (Shiel, 2012, 2017a).

Aroch e colaboradores (2005) diagnosticaram DIC completa em cinco gatos com idades inferiores a três anos com acesso ao exterior. Em dois desses gatos, o trauma foi considerado a causa de DIC. Nos restantes, esta possibilidade não foi descartada, visto terem acesso ao exterior, embora não tenham identificado com certeza a sua causa. Oliveira e colaboradores (2012), Mellanby e colaboradores (2005), Smith & Elwood (2004) e Campbell & Bredhauer (2008) descreveram outros casos de DIC secundário a traumatismo em gatos, tendo a sintomatologia aparecido após atropelamento e queda. Adicionalmente, nos dois primeiros houve sintomatologia neurológica.

A DIC congénita foi documentada em cães e gatos, no entanto, ainda existem dúvidas da ocorrência de DIC hereditária, não existindo nenhum caso descrito (Nelson, 2015; Nelson & Maggiore, 2020b). Contudo, em 1989, Post e colaboradores, sugeriram a presença de DIC hereditária numa família de raça Galgo Afegão, cuja progenitora sempre apresentou PU/PD acentuada, e da ninhada de nove cachorros, dois foram diagnosticados com DIC com menos de quatro meses de idade. Os mesmos autores salientaram que, neste caso, para além desta evidência, não apresentam outra que suporte a existência de carácter hereditário na DIC, logo descreveram-no como DIC congénito em dois irmãos. Posteriormente, Nelson (2015) propôs a ocorrência de DIC hereditária, quando diagnosticou DIC numa ninhada de cinco cachorros de raça Braco Alemão com oito semanas de idade e em três cachorros de uma ninhada de cinco Schnauzers de sete semanas. Winterbotham & Mason (1983) descreveram DIC congénita numa gata de oito semanas, em que nenhum irmão da ninhada ou de outras ninhadas anteriores apresentou sintomatologia idêntica. Após eutanásia foi identificada uma malformação na hipófise. Igualmente, Duperrier e colaboradores (2020), identificaram um caso de DIC congénito num gato de um ano de idade que apresentava PU/PD desde os sete meses devido a um quisto hipofisário.

As neoplasias intracranianas primárias (Figura 5) podem originar DIC (Nelson, 2002; Nelson & Maggiore, 2020b). O primeiro caso de DIC devido a um linfoma focal de células B em cães foi descrito por Nielsen e colaboradores (2008). Em 2011, Simpson e colaboradores descreveram um caso de DIC secundário a linfoma intracraniano de células B num gato. Metástases neoplásicas de carcinomas mamários, linfomas, melanomas e carcinomas pancreáticos foram também descritas em cães como origem de DIC (Nelson, 2002), não tendo sido documentado em gatos (Nelson, 2015).

Nos últimos anos, verificou-se um aumento da frequência de DIC secundária à cirurgia hipofisectomia transfenoidal em cães, para o tratamento de hiperadrenocorticismo dependente da hipófise e de acromegalia. Este procedimento pode originar DIC transitória ou permanente caso ocorra um processo degenerativo dos neurónios hipotalâmicos (Jepson, 2017).

Podem ocorrer associações de DIC com outras endocrinopatias (Nelson & Maggiore, 2020b). Blois e colaboradores (2010) efetuaram um estudo retrospectivo a quinze gatos com múltiplas endocrinopatias, tendo sido detetado num, DIC associada a diabetes *mellitus*. Também, Ramsey e colaboradores (1999) descreveram DIC concomitante com pan-hipopituitarismo num Pastor Alemão, e Foley e colaboradores (2009) numa cadela Dogue Alemão. Já Meij e colaboradores (2012) identificaram hipofisite linfocítica (processo autoimune) num cão com DIC, após hipofisectomia transfenoidal e biópsia.

Por norma, os tumores da hipófise causam lesões irreversíveis nos núcleos supraótico e supraventricular, por frequentemente se estenderem dorsalmente, o que origina uma compressão prolongada no hipotálamo (Nelson, 2015; Teshima et al., 2011). Para que DIC seja sintomática é necessária a destruição de 90% dos neurónios magnocelulares (Shiel, 2012). Goossens e colaboradores (1995) descreveram DIC secundária a um tumor hipofisário que interferia no transporte de ADH num Schnauzer gigante. Em 2011, Lee & Park relataram o aparecimento de DIC numa cadela Yorkshire Terrier, de 12 anos, resultante de uma massa tumoral a nível hipotálamo-hipófise.

A localização das lesões no eixo hipofisário relativamente ao hipotálamo determina a duração da DIC (Shiel, 2012), esta pode ser transitória ou permanente. Para que se origine DIC permanente, é necessária uma lesão ou corte transversal elevado no eixo hipotálamo-hipófise, de modo a induzir uma degeneração neuronal bilateral dos núcleos supraótico e paraventricular, produtores de ADH (Nelson, 2015; Nichols & Peterson, 2012; Shiel, 2012). O corte transversal do eixo hipotálamo-hipófise abaixo da eminência mediana ou a remoção do lobo posterior da hipófise, normalmente originam DIC transitória, mesmo que acentuada, pois ainda pode existir viabilidade de libertação de hormona suficiente para regular a osmolalidade sanguínea, que previna o desenvolvimento de DIC permanente (Nelson, 2015; Shiel, 2012).

A DIC temporária secundária a trauma crânio-encefálico foi descrito numa cadela de onze anos por Croton e colaboradores (2019). Bellis e colaboradores (2015) reportaram um caso numa Golden Retriever de oito semanas que, após paragem cardio-respiratória, sofreu uma lesão isquémica e desenvolveu DIC transitória e parcial.

3.1.3. Patofisiologia

A DIC ocorre devido a uma falha completa (DIC completa) ou parcial (DIC parcial) na síntese e secreção de ADH, pelo hipotálamo e neurohipófise, respetivamente (Bartges, 2011; James, 2011; Jepson, 2017; Lunn et al., 2012; Lunn & James, 2013; Randolph et al., 2006; Reed & Gunn-Moore, 2013; Shiel, 2012; Ueda & Hopper, 2019), devido: a alterações ao nível dos recetores hipotalâmicos ou dos seus núcleos, supraótico e paraventricular, produtores de ADH (Nelson, 2015; Randolph et al., 2006); alteração e/ou lesão dos axónios que conduzem esta hormona para o local de reserva e de libertação, bem como, alteração e/ou lesão da neurohipófise, onde a ADH é armazenada em vesículas (Nelson, 2015), originando diminuição ou ausência de ADH circulante (Greco, 2006).

Assim, DIC pode também ser classificada como completa ou parcial (Aroch et al., 2005; Nelson, 2015; Nichols & Peterson, 2012). Shiel (2012) considera a forma completa a mais frequente, onde ocorre falha total na síntese ou libertação de ADH para a corrente sanguínea, apesar do aumento de osmolalidade plasmática, enquanto que na DIC parcial, a produção de ADH em resposta à osmolalidade plasmática está diminuída, existindo libertação de menores quantidades de ADH com valores mais elevados de osmolalidade plasmática (Aroch et al., 2005; Jepson, 2017; Shiel, 2012). A severidade da doença é diretamente proporcional à deficiência da concentração da hormona (Greco, 2012; Nichols & Peterson, 2012).

Com a diminuição ou ausência de ADH circulante, as células epiteliais dos túbulos distais e dos ductos coletores são incapazes de expressar as AQP-2 essenciais para a reabsorção de água, ou seja, o animal é incapaz de concentrar urina, produzindo grandes quantidades de urina hipostenúrica (Jepson, 2017). De modo a manter o balanço hídrico, o animal tende a ingerir maior quantidade de água (polidipsia compensatória) (Jepson, 2017).

Assim, na ausência completa de ADH, o animal apresenta diurese acentuada e hipostenúria persistente, com densidade urinária (DU) $\leq 1,006$ (Bellis et al., 2015; Nelson, 2002, 2015; Nelson & Maggiore, 2020b), mesmo que com desidratação grave (Nelson, 2002, 2015; Nelson & Maggiore, 2020b), ou seja, o animal é incapaz de concentrar urina face a situações de necessidade (Lunn & James, 2013).

Por outro lado, na DIC parcial, durante períodos de restrição de água, os valores da DU podem aumentar e o animal produzir urina isostenúrica (1,008-1,015), embora dificilmente consiga concentrar urina acima de 1,015 a 1,020, mesmo em situações de desidratação grave (Nelson, 2002, 2015; Nelson & Maggiore, 2020b), ou seja, em situações de necessidade, o animal mantém alguma capacidade de concentração urinária e conservação de água embora diminuída (Lunn & James, 2013; Nelson, 2015). Sendo que, em períodos de acesso livre a água, ocorre hipostenúria persistente e diurese acentuada (Nelson, 2015; Nelson & Maggiore, 2020b).

O grau de hipostenúria e isostenúria variam com a severidade da doença e com a ingestão de água (Bellis et al., 2015). Em desidratação, a capacidade de concentrar urina é tanto menor quanto maior for o défice de ADH, e quanto maior for este défice, mais baixa será a DU (Nelson, 2015; Nelson & Maggiore, 2020b).

Quando os animais com DIC são privados de água, tornam-se incapazes de repor as perdas urinárias e podem desenvolver hipernatremia em apenas duas horas (James, 2011).

3.2 Diabetes *Insipidus* Nefrogénica

Como referido anteriormente, a DIN consiste na insensibilidade, completa ou parcial, dos nefrónios à ação da ADH (Bartges, 2011; Jepson, 2017; Nelson, 2015; Nelson & Maggiore, 2020b; Reed & Gunn-Moore, 2013), devido a um defeito estrutural ou funcional (Bartges, 2011; Nichols &

Peterson, 2012) ou à diminuição dos recetores devido a causa congénita (Gunn-Moore, 2005), que resulta na incapacidade de concentrar urina (Kerl, 2017; Nichols & Peterson, 2012), apesar das concentrações de ADH circulante serem normais ou aumentadas (Grant & Forrester, 2006; Nelson, 2015; Nelson & Maggiore, 2020b; Nichols & Peterson, 2012).

A DIN pode ser primária (congénita) ou secundária (adquirida) (Cohen & Post, 2002; Nelson, 2015; Nelson & Maggiore, 2020b). Na Figura 6, encontram-se representadas algumas das suas causas. A forma congénita, caracteriza-se por ser rara e uma causa irreversível de PU/PD. Enquanto que a DIN adquirida é mais frequente, secundária a processos de doença ou medicação, que interferem com a ação da ADH, e normalmente é reversível após a resolução do problema subjacente (Cohen & Post, 2002; Nichols & Peterson, 2012).

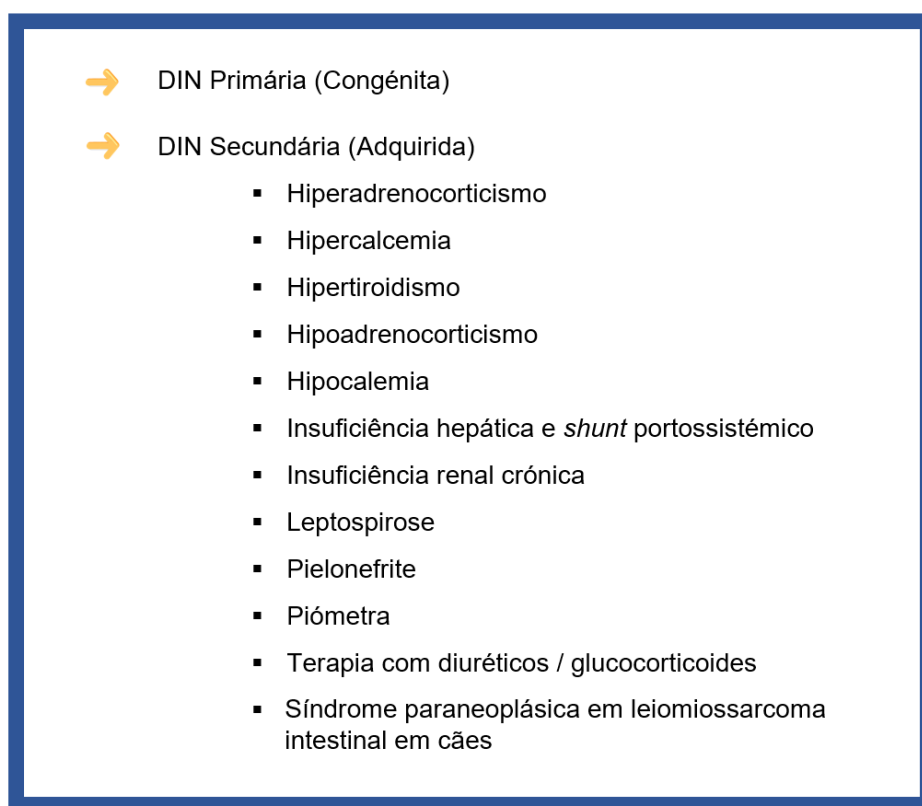


Figura 6 - Causas de DIN. Adaptado de (Creedon, 2019; Jepson, 2017)

3.2.1 Diabetes *Insipidus* Nefrogénica Primária (Congénita ou Familiar)

A etiologia de DIN primária, segundo Nelson (2015) e Nelson & Maggiore (2020b) é desconhecida, visto ser um defeito congénito raro em que na literatura veterinária existem poucos casos descritos em cães (Jepson, 2017; Nelson & Maggiore, 2020b), e nenhum em gatos (Jepson, 2017; Nelson, 2015; Peterson, 2012; Shiel, 2017a). Contudo, Luzius e colaboradores (1992) descreveram uma forma hereditária de DIN congénita que consideraram recessiva (associada a uma mutação num gene no cromossoma X), numa família de Huskies Siberianos, cuja progenitora era diagnosticada como

portadora, e três das crias machos apresentavam sinais clínicos de DIN, enquanto um macho e uma fêmea não se encontravam afetados, e outra fêmea era apenas portadora do gene mutado assintomática. Estes autores compararam os animais doentes com animais saudáveis e embora com a presença de um número normal de recetores à ADH, os resultados demonstraram uma resposta renal dez vezes menor à ação da ADH nos animais doentes, devido à diminuição da afinidade do recetor pela hormona. Desta forma, consideraram que DIN hereditária pode ocorrer e ser causada por uma mutação nos recetores V2, afetando a sua afinidade com a ADH. Takemura (1998), descreveu um caso de DIN congénito num cão Shiba Inu, diagnosticado aos dois anos com PU/PD acentuada com um consumo de água oito a nove vezes superior ao normal. Como PU/PD se encontrava presente desde cedo, diagnosticou DIN congénita, não excluindo a possibilidade desta ser hereditária, visto não ter sido possível obter informação sobre os irmãos da ninhada.

Os sinais clínicos de DIN congénita são visíveis pouco tempo após o nascimento (DiBartola, 2012b; Kerl, 2017). Segundo Nelson (2015) estas manifestações clínicas tornam-se evidentes às 8-12 semanas de idade e Jepson (2017) reafirmou que estes animais apresentam sintomatologia extrema em idades jovens (< dois anos).

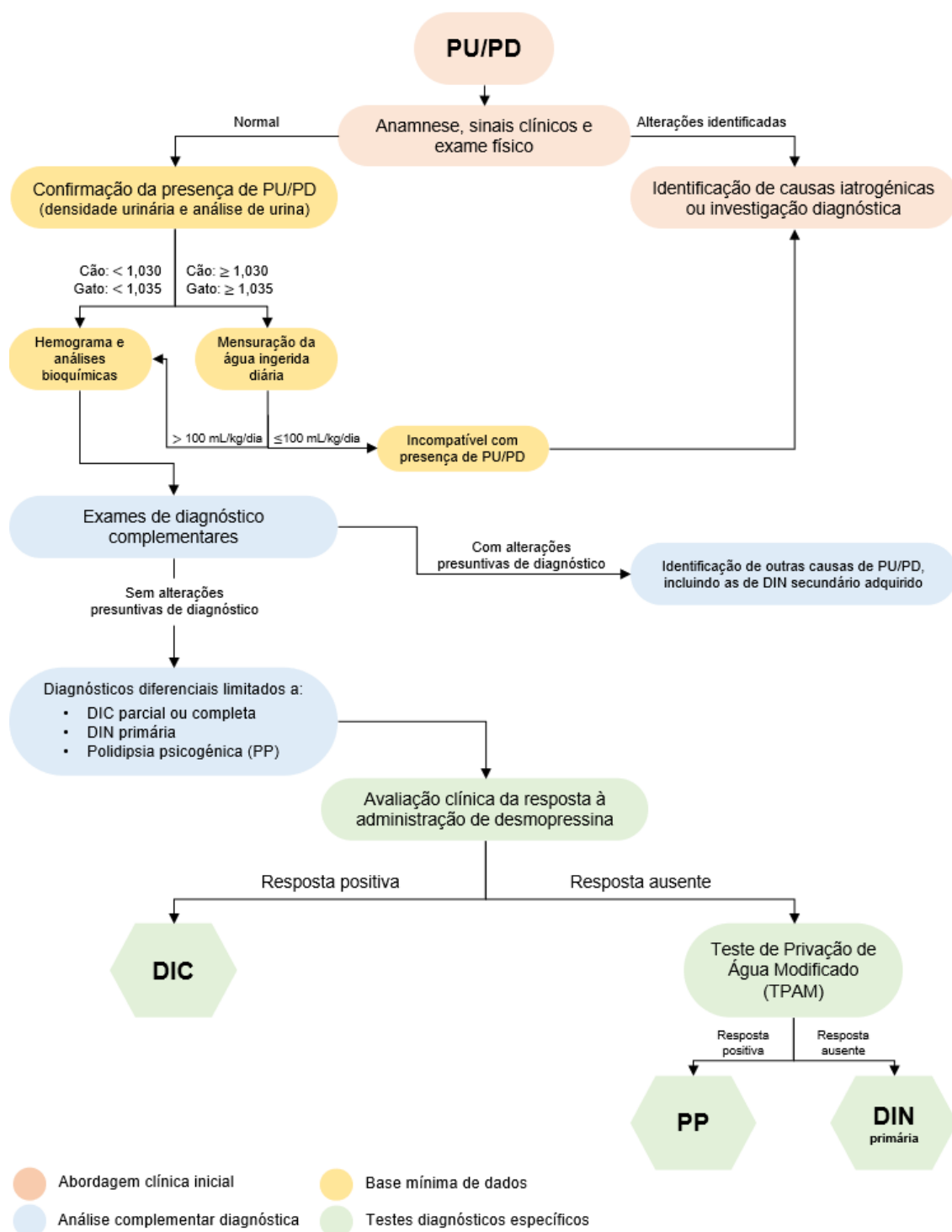
3.2.2 Diabetes *Insipidus* Nefrogénica Adquirida

A DIN adquirida, forma mais comum de DI (Nelson, 2015; Nelson & Maggiore, 2020b) é secundária a doenças renais, endócrinas e metabólicas (Anexo 1), que provocam: incapacidade dos túbulos renais responderem adequadamente à ADH (Jepson, 2017; Nelson, 2015; Nelson & Maggiore, 2020b; Nichols & Peterson, 2012; Shiel, 2012) pela afeção estrutural dos mesmos (Grant & Forrester, 2006; Reed & Gunn-Moore, 2013; Shiel, 2012), que leva à diminuição da reabsorção de água, independentemente da presença de um gradiente de concentração adequado (Jepson, 2017) e de concentrações adequadas de ADH circulante, tais como pielonefrite, necrose tubular e nefrite intersticial (Grant & Forrester, 2006; Reed & Gunn-Moore, 2013; Shiel, 2012); ou que provocam incapacidade do rim em manter o gradiente osmótico entre o fluído tubular e a medula intersticial (perda da hipertonicidade medular) (James, 2011; Jepson, 2017) por uma alteração a nível dos recetores V2 e/ou da função das AQP-2 (Grant & Forrester, 2006; Reed & Gunn-Moore, 2013; Shiel, 2012), o que origina uma diminuição da reabsorção de água, independentemente da disponibilidade adequada de AQP-2 (Jepson, 2017), tais como hipercalcemia, hipocalemia, hiperadrenocorticism, piómetra, pielonefrite, insuficiência hepática, entre outras (Grant & Forrester, 2006; Reed & Gunn-Moore, 2013; Shiel, 2012). Com a resolução das doenças subjacentes, DIN adquirida é potencialmente reversível (Nelson, 2015; Nelson & Maggiore, 2020b; Nichols & Peterson, 2012).

Cohen & Post (1999) reportaram um caso de DIN secundária a leiomiossarcoma intestinal num cão, tendo ocorrido regressão dos sinais clínicos após excisão da massa intestinal e quimioterapia. Contudo, houve metastização do tumor primário com reaparecimento dos sinais clínicos, o que levou os autores a considerarem que DIN secundária pode ocorrer como síndrome paraneoplásica.

4. Abordagem Clínica

O diagnóstico de DI constitui um desafio na prática clínica e inicia-se pela confirmação de PU/PD e exclusão das causas secundárias de DIN, evidente no algoritmo da Figura 7.



DIC - Diabetes *Insipidus* Central; DIN - Diabetes *Insipidus* Nefrogénica;
PU / PD - Poliúria/Polidipsia; PP - Polidipsia (Psicogénica) Primária;

Figura 7 - Algoritmo diagnóstico de DI. Adaptado de (Davies & Shell, 2002; McGrotty & Randell, 2019b)

4.1 Anamnese, Sinais Clínicos e Exame Físico

A consulta inicia-se por uma completa e sistemática recolha de dados da história clínica (anamnese), pois pode direcionar o diagnóstico permitindo excluir diagnósticos diferenciais. O clínico deve abordar questões como dieta, medicação, alterações nos fatores ambientais e estado geral de saúde do animal (Nichols & Peterson, 2012).

O sinal clínico mais comum em cães e gatos com DI é a PU/PD, sendo frequentemente o único visível em DIC idiopática e congénita e em DIN primária (Nelson & Maggiore, 2020b). O aparecimento de outros sinais clínicos depende da causa subjacente (Nelson, 2015; Nelson & Maggiore, 2020b; Shiel, 2017a). De acordo com Nelson (2015), o tutor procura ajuda veterinária um a seis meses após o aparecimento de sintomatologia, a qual pode ter um aparecimento agudo ou gradual durante várias semanas a meses (Shiel, 2012, 2017a).

Os tutores de gatos *indoor*, ao descreverem PU, referem maior necessidade de mudança das liteiras (Nelson & Maggiore, 2020b; Reed & Gunn-Moore, 2013) e aumento do peso das mesmas, devido ao aumento de volume de urina (Reed & Gunn-Moore, 2013). Em gatos *outdoor*, há referência que passam mais tempo no exterior devido à necessidade acrescida de urinar (Reed & Gunn-Moore, 2013). No entanto, o clínico perante a descrição de alteração do comportamento de micção, deve diferenciar PU de noctúria, polaquiúria, estrangúria e incontinência urinária, pois os tutores nem sempre conseguem diferenciá-las [e frequentemente descrevem PU como sendo incontinência urinária (Nelson & Maggiore, 2020b)], tendo estas, abordagens diagnósticas diferentes (James, 2011; McGrotty & Randell, 2019a).

No exame físico destes animais, não existem alterações específicas provocadas pela presença de DI, desde que esta se encontre compensada, ou seja, quando a quantidade de água ingerida suprime as perdas urinárias (Creedon, 2019), uma vez que a hidratação do animal se mantém normal, com mucosas e tempo de repleção capilar normais (Nelson & Maggiore, 2020b). Quando o acesso a água é limitado e a ingestão insuficiente, observa-se desidratação e pode desenvolver-se hipernatremia, podendo surgir sinais neurológicos do SNC, tais como obnubilação, *head pressing* ou convulsões (Creedon, 2019; Reed & Gunn-Moore, 2013). Quando a PD é acentuada, o apetite é suprimido pela ingestão de água, causando perda de peso (Greco, 2012; Nelson, 2015; Nelson & Maggiore, 2020b; Randolph et al., 2006; Shiel, 2012, 2017a). O consumo excessivo de água pode também originar vômitos (Shiel, 2012, 2017a), principalmente após períodos de restrição hídrica (Shiel, 2012). Alguns animais podem ingerir qualquer líquido disponível incluindo a própria urina (Lunn & James, 2013; Nelson, 2015; Shiel, 2012).

No entanto, em DIC associado a inflamação, neoplasia ou trauma com lesão da hipófise ou hipotálamo, podem notar-se sinais neurológicos (Randolph et al., 2006; Reed & Gunn-Moore, 2013; Shiel, 2017a) tais como estupor, desorientação, ataxia, défices propriocetivos, *circling*, convulsões, midríase e cegueira (Randolph et al., 2006; Reed & Gunn-Moore, 2013).

4.2. Confirmação da presença de poliúria e polidipsia

Inicialmente, o clínico deve confirmar que se encontra verdadeiramente perante um caso de PU/PD, tendo por base a história clínica, o exame físico, determinação da DU e, caso necessário, quantificação da água ingerida pelo animal em casa, durante alguns dias (Nelson, 2015; Nichols & Peterson, 2012; Peterson, 2012; Polzin, 2013; Rossi & Ross, 2008).

4.2.1 Medição da Densidade Urinária

O primeiro passo para avaliação diagnóstica de um animal com PU/PD é a análise de urina, incluindo a DU (McGrotty & Randell, 2019a; Nelson & Maggiore, 2020b). A presença de urina diluída (hipostenúrica ou isostenúrica) é sugestiva de PU (Shiel, 2017b) e urina hiperestenúrica (DU superior a 1.030 em cão e 1.035 em gato) é incompatível com a suspeita de PU/PD (McGrotty & Randell, 2019a; Skeldon & Ristic, 2016). A análise de urina é dos métodos diagnósticos disponíveis mais úteis. Esta análise de rotina, conforme a Figura 8, inclui o exame macroscópico/físico da urina, determinação da DU, análise química através do uso de tiras reativas de urina, exame microscópico de sedimento e por vezes cultura (Skeldon & Ristic, 2016).

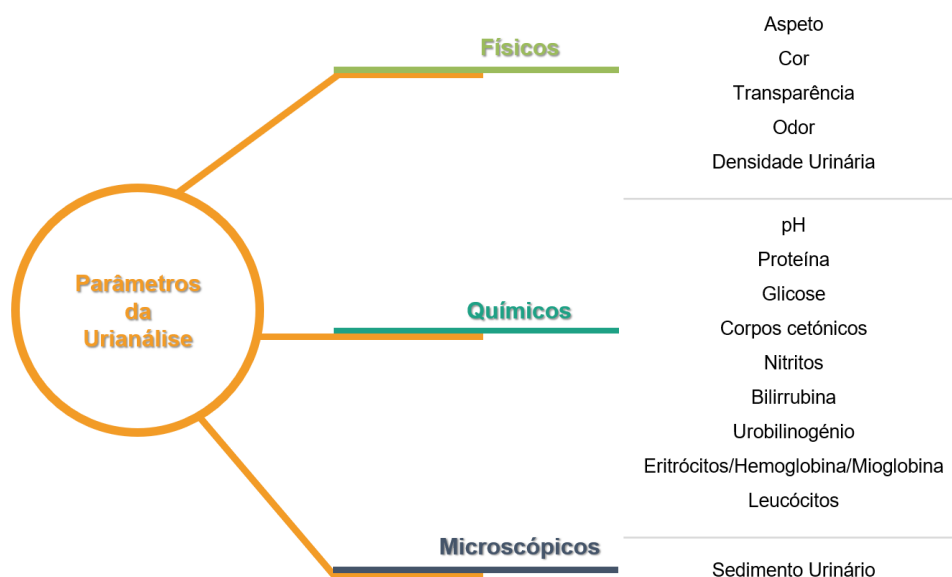


Figura 8 - Parâmetros avaliados através da urianálise. Adaptado de (Skeldon & Ristic, 2016)

A medida *gold standard* de concentração é a osmolalidade urinária (Goldstein, 2014), no entanto, na prática, é mais frequente a utilização da determinação da DU por um refratómetro, devido à maior facilidade de acesso (Shiel, 2017b). Skeldon & Ristic (2016) recomendam a utilização do refratómetro, visto que o valor obtido nas tiras reativas de urina é impreciso.

A presença de PU/PD é sustentada pela obtenção de valores de DU, de várias amostras colhidas ao longo de dois a três dias em várias alturas do dia e da noite, consistentemente inferiores a 1.020, sendo necessária avaliação diagnóstica para determinar a sua causa (Nelson & Maggiore,

2020b). Quanto menor o valor da DU, maior é a suspeita de existência de PU/PD (Nelson & Maggiore, 2020b).

4.2.2 Quantificação da água ingerida diária

A ingestão de água superior a 100 mL/kg/dia em cães e superior a 45 mL/kg/dia em gatos é definido como polidipsia (Skeldon & Ristic, 2016). McGrotty & Randell (2019a) salientaram a necessidade de quantificação da água ingerida antes de se avançar no diagnóstico, e realçaram que uma avaliação semi-quantitativa é suficiente (número de taças/dia) em situações de mudanças drásticas neste comportamento. Shiel (2017b) afirmou que embora a quantificação em casa seja possível, pode ser difícil quando existem animais coabitantes. Referiu ainda que em situação de internamento, o padrão de ingestão de água é alterado em relação ao de casa, pelo que os valores da sua quantificação não são confiáveis.

4.3 Hemograma, bioquímica sérica e eletrólitos

Alterações nos valores das análises sanguíneas permitem a inclusão ou exclusão de diagnósticos diferenciais de PU/PD (James, 2011).

Em animais com DI as análises de rotina podem não demonstrar alterações, desde que, não haja restrição de água, nem doenças concomitantes (Lunn & James, 2013; Nelson, 2015; Shiel, 2017a), ou seja, em animais com DIC e DIN primárias (Nelson & Maggiore, 2020b). No entanto, podem apresentar uma concentração ligeiramente baixa de ureia nitrogenada sérica (BUN), 5-10 mg/dL (Nelson, 2015; Nelson & Maggiore, 2020b), devido à excessiva perda de ureia a nível renal provocada pela PU crónica e grave (Nelson, 2015), bem como, uma hiponatremia e hipocalcemia ligeira (Nelson & Maggiore, 2020b). Por outro lado, em animais sem acesso a água pode ser encontrada hiperproteinemia, hipernatremia e azotemia (Nelson & Maggiore, 2020b) pré-renal e hematócrito elevado (Shiel, 2012), devido à desidratação (Shiel, 2012, 2017a). Deve-se fazer ionograma em qualquer animal que apresente PU sem razão subjacente, e a presença de hipernatremia reforça a suspeita de DI (Creedon, 2019).

4.4 Diagnósticos Diferenciais

A DI é um diferencial importante de PU/PD em cães e gatos, especialmente quando a urina é hipostenúrica (Goldstein, 2014) e o diagnóstico definitivo é obtido após exclusão das causas mais frequentes de PU/PD (Goldstein, 2014; Lunn & James, 2013; Nelson, 2015; Randolph et al., 2006; Reed & Gunn-Moore, 2013; Shiel, 2012), como: insuficiência renal crónica, diabetes *mellitus*, causas iatrogénicas, em cães hiperadrenocorticismismo e piómetra e em gatos hipertiroidismo (Jepson, 2017). Portanto, antes de se avançar no diagnóstico de DIC ou DIN primárias e polidipsia (psicogénica) primária (PP), as causas de DIN adquirida devem ser excluídas (Goldstein, 2014; Nelson, 2015; Nelson & Maggiore, 2020b). Sendo que, PP se caracteriza por um aumento de ingestão de água, resultando

em poliúria secundária, em cães encontra-se relacionado com alterações comportamentais (Jepson, 2017).

Diagnósticos diferenciais em animais com sinais clínicos de PU/PD e cujo exame físico inicial e base mínima de dados se encontrem normais são doença renal (DR) sem azotemia, insuficiência hepática ligeira (*shunt* portossistémico), DI, e em cães também hiperadrenocorticismismo, estados iniciais de hipoadrenocorticismismo ou PP (Nelson, 2015).

Valores consistentemente hipostenúricos ($DU \leq 1.006$) excluem DR crónica como possível causa de PU/PD (Goldstein, 2014; Nelson & Maggiore, 2020b). Segundo Shiel (2012) os diagnósticos diferenciais para hipostenúria marcada incluem insuficiência hepática, hipercalcemia, PP, ambas as formas de DI e hiperadrenocorticismismo em cães e hipertiroidismo em gatos. Valores de isostenúria persistentes acompanhados de concentrações séricas normais ou ligeiramente aumentadas de BUN e creatinina requerem um estudo aprofundado da filtração glomerular para excluir DR crónica (Goldstein, 2014).

O valor de glicemia normal deve excluir diabetes *mellitus*, bem como, resultados de análise de urina normais e cultura de urina negativos. Os últimos resultados devem também excluir glicosúria primária renal e tornar a hipótese de pielonefrite menos provável (Goldstein, 2014). A presença de azotemia e baixa DU pode sugerir a presença de DIN secundária a um processo séptico provocada por endotoxinas bacterianas, nomeadamente *Escherichia coli* (Davidson, 2020).

4.5 Exames Complementares

Para complementar a análise de urina e de forma a excluir pielonefrite como diagnóstico diferencial e causa de DIN adquirida, deve ser realizada uma cultura bacteriana em todos os casos (James, 2011; Shiel, 2012, 2017a) que a base mínima de dados não identifique a causa de PU/PD (Polzin, 2013). Sendo que em DIC o resultado de cultura de urina é negativo (Randolph et al., 2006).

Em cães, a leptospirose é um diagnóstico diferencial que pode causar apenas PU/PD e não demonstrar alterações orgânicas. Logo, em locais cuja doença seja endémica deve realizar-se a sua titulação (James, 2011), através de serologia ou teste reação em cadeia da polimerase à urina (Nichols & Peterson, 2012).

A medição da concentração sérica de ácido biliar pré e pós-prandial é necessária para a exclusão de insuficiência hepática (Goldstein, 2014; Nelson & Maggiore, 2020b) adquirida ou *shunt* portossistémico (Lunn & James, 2013).

A seleção de testes endócrinos é realizada de acordo com os resultados obtidos (Lunn & James, 2013). Em gatos de meia-idade a geriátricos, a medição da concentração total sérica de tiroxina (T4) deve ser realizada para descartar o diagnóstico diferencial de hipertiroidismo (Goldstein, 2014; Nelson & Maggiore, 2020b; Nichols & Peterson, 2012). Em cães com idade superior a oito anos (Davies & Shell, 2002), deve considerar-se hiperadrenocorticismismo como possível diagnóstico, sendo a sua

exclusão realizada através do rácio de cortisol/creatinina na urina e/ou através da obtenção de valores normais no teste de supressão com dexametasona a doses baixas (Goldstein, 2014; Nelson & Maggiore, 2020b). Por rotina, Nelson & Maggiore (2020a) não recorrem ao teste de estimulação da hormona adrenocorticotrópica (ACTH) para diagnosticar hiperadrenocorticism, devido a falta de sensibilidade e especificidade. Contudo, ressaltaram que este teste permite diagnosticar hipoadrenocorticism (Nelson & Maggiore, 2020a) e que na sua suspeita deve ser realizada a medição da concentração sérica de cortisol (Nelson & Maggiore, 2020b).

A necessidade de ecografia e radiografia abdominal para avaliação do fígado, rins, glândulas adrenais e útero é decidida após interpretação da avaliação inicial (Goldstein, 2014; Nelson & Maggiore, 2020b; Rossi & Ross, 2008). O recurso a métodos de imagem avançada, como ressonância magnética e tomografia axial computadorizada, permitem identificar lesões na hipófise ou hipotálamo (Randolph et al., 2006).

4.6 Exames Específicos/Confirmativos de Diabetes *Insipidus*

Os testes de última linha de diagnóstico de PU/PD só devem ser realizados quando todas as outras causas, exceto DIC, DIN primária e PP forem excluídas (Lunn & James, 2013; Nelson & Maggiore, 2020b; Shiel, 2012, 2017a).

Ainda não foi desenvolvido um teste único com sensibilidade e especificidade requerida para o diagnóstico de DI (Shiel, 2017a), pelo que em medicina humana, estão em estudo biomarcadores como a copeptina para esse fim, sendo que esta tem a mesma origem, libertação em concentrações idênticas e simultânea à ADH (Fenske et al., 2018).

Atualmente, utiliza-se o teste de privação de água modificado (TPAM) em detrimento do teste que lhe deu origem, visto que, este é desatualizado, perigoso (pelo possível rápido desenvolvimento de desidratação e hipernatremia) e segundo McGrotty & Randell (2019a) a sua realização é injustificada, para além de ser de difícil execução, e induzir uma interpretação errada dos resultados. O TPAM apesar de menos perigoso, só deve ser considerado numa etapa final da avaliação diagnóstica de PU/PD e quando o teste de resposta à desmopressina não for viável (McGrotty & Randell, 2019a).

Uma alternativa diagnóstica simples é a análise clínica da resposta à terapêutica com desmopressina, sendo este um método mais prático (Nichols & Peterson, 2014; Shiel, 2012). Nelson (2015) e Nelson & Maggiore (2020b) acrescentaram que como o tratamento de DIC é realizado com desmopressina, consideraram este teste terapêutico uma abordagem viável para a obtenção do diagnóstico.

4.6.1 Avaliação clínica da resposta à administração de desmopressina

O teste terapêutico com desmopressina, embora não apresente resultados imediatos (Goldstein, 2014) é uma alternativa segura ao TPAM (Goldstein, 2014; McGrotty & Randell, 2019a) e permite avaliar a resposta dos túbulos renais à administração de ADH exógena (Randolph et al., 2006).

A desmopressina é um análogo sintético da ADH (James, 2011; Nelson & Maggiore, 2020b; Nichols & Peterson, 2014; Shiel, 2017a), com forte afinidade para os recetores V2, e ação antidiurética superior e mais duradoura. Este fármaco é frequentemente utilizado no tratamento de DIC (Nelson, 2015; Nichols & Peterson, 2014).

A possibilidade deste teste terapêutico poder ser realizado em casa, sob observação do tutor (Goldstein, 2014; Shiel, 2017a) é uma vantagem, pois não necessita de intensa monitorização hospitalar pelo menor risco de vida associado à possibilidade de desenvolvimento de desidratação grave (Shiel, 2017a). Inicialmente deve ser solicitada a medição da água diária ingerida pelo animal nos dois a três dias anteriores ao início do teste (James, 2011; Shiel, 2012). São geralmente administradas doses terapêuticas de desmopressina (Shiel, 2012) a cada 12 horas (BID), durante sete dias (James, 2011; Nelson & Maggiore, 2020b), sendo o tutor responsável por monitorizar a ingestão de água durante este tempo (Shiel, 2012, 2017a). Devido à possível ocorrência de *medullary washout* - diminuição da concentração medular de solutos, o efeito na DU do teste de desmopressina só deve ser avaliado a partir do quinto dia, pois esta ocorrência pode impedir o animal com DIC de concentrar urina e de diminuir a ingestão de água ao fim de um ou dois dias de administração de desmopressina, podendo induzir uma interpretação errada dos resultados (Nelson & Maggiore, 2020b).

Nos últimos dias do teste terapêutico, o tutor deverá recolher amostras de urina, para a determinação da DU (Nelson, 2015; Nelson & Maggiore, 2020b), ou idealmente, a avaliação de osmolalidade (Goldstein, 2014).

Tabela 1 - Guia de análise dos resultados do teste de resposta à desmopressina. Adaptado de (McGrotty & Randell, 2019a)

	Densidade Urinária	Ingestão de Água
Diabetes <i>Insipidus</i> Central	Aumento de > 50%	Diminuído
Diabetes <i>Insipidus</i> Nefrogénica primária	Sem alteração, ou diminuído	Sem alteração
Polidipsia (psicogénica) primária	Sem alteração, ou ligeiramente aumentado	Sem alteração, ou ligeiramente diminuído

Após o teste, uma diminuição de ingestão de água (James, 2011; Shiel, 2017a) e um aumento de 50% ou mais no valor de DU é compatível com DIC, principalmente se a última DU for superior a 1.030 (Nelson & Maggiore, 2020b; Randolph et al., 2006; Shiel, 2012).

Os únicos animais que apresentam resposta a este teste terapêutico são os com DIC parcial e completa, verificando-se uma melhoria na PU/PD no final do teste (Nelson, 2015; Nelson & Maggiore, 2020b; Shiel, 2012). Pelo contrário, conforme a Tabela 1, animais com DIN primária ou PP não apresentam resposta (Shiel, 2012, 2017a). Assim, a sua realização permite diferenciar DIC de DIN primária e PP (Shiel, 2017a).

Em cães e raramente em gatos (Nelson, 2015), com resposta fraca ao teste terapêutico com desmopressina deve considerar-se a realização do TPAM (McGrotty & Randell, 2019a; Nelson, 2015). Quando não demonstram alterações ao teste terapêutico, deve ser realizada uma análise completa ao animal, à adesão do dono na execução do teste e ajustes no protocolo, antes de se considerar a realização do TPAM (Shiel, 2012).

4.6.2 Teste de Privação de Água Modificado

O TPAM avalia quer a capacidade de secreção de ADH endógena em momentos de desidratação, quer a capacidade renal em responder à hormona (Nelson, 2015; Randolph et al., 2006). Segundo Shiel (2017a), para além de demorado, mesmo quando bem executado, apresenta riscos como desidratação grave e hipernatremia (McGrotty & Randell, 2019a) que podem originar choque e eventualmente morte. Este teste é contraindicado para animais que apresentem desidratação, azotemia, doença renal, hipercalcemia, hiperglicemia ou alterações sistémicas, contudo se executado requer supervisão cuidada (McGrotty & Randell, 2019a; Nelson, 2015).

Antes do início do teste deve ser realizada uma recolha de dados: peso corporal, DU (se possível osmolalidade urinária), hematócrito, BUN, creatinina, sódio e quantificação da concentração sérica de proteínas totais (Jepson, 2017; Nelson, 2015; Shiel, 2012).

Para a realização do teste o animal é internado onde é continuamente monitorizado e vigiado para a deteção de alterações do estado mental (letargia, depressão), mudanças no comportamento, desidratação grave, azotemia e/ou hipernatremia, na presença dos quais se deverá interromper o teste (Jepson, 2017; Nelson, 2015).

Embora os autores refiram o mesmo protocolo de execução do TPAM, o número de etapas em que este é dividido não é unânime. Shiel (2012, 2017a) dividiu o teste em três fases, já Nelson (2015) dividiu-o em duas fases considerando uma fase de preparação ou “pré-fase” a anteceder a realização do procedimento. Também para Nelson & Maggiore (2020b), este teste é constituído por duas fases com possibilidade da realização da “pré-fase”, conforme protocolo no Anexo 2.

A “pré-fase” deve ocorrer nos três a cinco dias antecedentes à realização da primeira fase, e consiste numa gradual restrição de água (Shiel, 2017a). Esta privação progressiva permite normalizar

a concentração de solutos na medula (que em animais com PU/PD é frequente encontrar-se diminuída) e, por conseguinte, contrariar o efeito de *medullary washout* (Nelson, 2015; Shiel, 2017a), aumentando a precisão dos resultados do TPAM (Nelson, 2015; Shiel, 2012).

O início da fase I deve ser de manhã, de modo a permitir uma monitorização cuidada do animal ao longo do dia (Nelson, 2015; Shiel, 2017a). A bexiga do animal é esvaziada (Shiel, 2017a) e este deve apresentar-se em jejum de doze horas, não havendo acesso a comida ao longo do procedimento (Nelson, 2015). Na fase I realiza-se restrição total de água e avalia-se a capacidade de secreção da ADH, bem como, a sua ação nos túbulos distais renais e ductos coletores, pela avaliação da perda de peso provocada pela desidratação ou pela DU (Nelson & Maggiore, 2020b), ou osmolalidade urinária, se possível (Jepson, 2017). Durante esta fase, a bexiga deve ser esvaziada a cada uma a duas horas e o animal pesado pelo menos a cada hora (Nelson, 2015). Em intervalos de uma a duas horas (Jepson, 2017), os sinais clínicos de desidratação, DU, determinação do peso do animal devem ser avaliados, bem como a monitorização dos parâmetros iniciais (Jepson, 2017) incluindo ionograma, de modo a identificar atempadamente o desenvolvimento de azotemia ou hipernatremia (Nelson, 2015).

Na presença de desidratação, animais com DIC e DIN primária são incapazes de concentrar urina (Nelson & Maggiore, 2020b). Contudo, cães e gatos saudáveis, e animais com PP, conseguem concentrar a urina para valores superiores a 1.030 em cães e 1.035 em gatos (Nelson & Maggiore, 2020b).

O tempo que decorre para que o animal atinja 3-5% de desidratação, sem acesso a água pode ser indicativo do diagnóstico (Nelson & Maggiore, 2020b). Animais com DIC completa, geralmente necessitam de menos de seis horas até atingir este grau de desidratação, enquanto que os com DIC parcial necessitam de mais de oito horas (Nelson & Maggiore, 2020b). Segundo Nelson (2015) quando, devido à perda de água na urina e restrição hídrica, ocorre a perda de 3% do peso corporal, atinge-se a máxima secreção de ADH e consequente concentração urinária máxima.

O término desta fase ocorre quando a DU do animal é superior a 1.030 (Jepson, 2017; Nelson, 2015) ou quando existe uma perda de 3% (Nelson, 2015) ou 5% (Jepson, 2017) do peso corporal. Na conclusão desta etapa, a bexiga deve ser esvaziada e devem-se recolher amostras para determinar a DU, se possível osmolalidade urinária (Nelson, 2015) e repetir as análises sanguíneas iniciais (Jepson, 2017; Shiel, 2012, 2017a).

A fase II destina-se a animais cujos resultados na fase I demonstraram incapacidade de concentrar a urina (Nelson & Maggiore, 2020b). Esta fase consiste na administração de desmopressina (Shiel, 2017a) e na avaliação do efeito da ADH exógena, na capacidade de concentração de urina na presença de desidratação, e permite diferenciar DIC e DIN primário (Nelson & Maggiore, 2020b). A via de administração preferencial é a intravenosa, visto garantir maior eficácia de resposta (Shiel, 2012). A desmopressina é administrada na dose de 1-4 µg em cães (Allerton, 2020) e 1-2 µg em gatos (Reed & Gunn-Moore, 2013) de solução injetável com concentração 4 µg/ml (Allerton, 2020).

A monitorização da DU durante as duas primeiras horas deve ser realizada a cada trinta minutos, e de hora a hora nas oito horas seguintes, se necessário após 12 horas e 24 horas (Shiel, 2017a). Geralmente o pico de concentração urinária ocorre quatro a oito horas depois da administração de desmopressina, no entanto, caso a DU aumente para valores superiores a 1.015 o teste pode ser terminado mais cedo (Shiel, 2017a).

Durante esta fase, de forma a diminuir a elevada probabilidade de se desenvolver desidratação, podem ser administrados fluídos de manutenção por via intravenosa (Shiel, 2017a).

Após a conclusão do teste, deve-se reintroduzir lentamente água, cerca de 10-20 mL/kg a cada 30 minutos durante as duas primeiras horas. Posteriormente concede-se o acesso livre a água, contudo, este deve ser descontinuado se o animal demonstrar voracidade ao beber para evitar risco de vômito (Shiel, 2017a).

Tabela 2 - Guia de interpretação dos resultados do Teste de Privação de Água Modificado. Adaptado de (Nelson, 2015; Nelson & Maggiore, 2020b)

		Densidade Urinária			Tempo até 3-5% de desidratação	
		Inicial	Fase I	Fase II	Média (horas)	Intervalo de Horas
Diabetes <i>Insipidus</i> Central	Completa	< 1.006	< 1.006	> 1.008	4	3 – 7
	Parcial	< 1.006	1.008 – 1.020	> 1.015	8	6 – 11
Diabetes <i>Insipidus</i> Nefrogénica primária		< 1.006	< 1.006	< 1.006	5	3 – 9
Polidipsia (psicogénica) primária		1.002 – 1.020	> 1.030	Não aplicável	13	8 – 20

^a Tabela baseada nos resultados das análises de 20 cães com diabetes *insipidus* central, 5 com diabetes *insipidus* nefrogénica e 18 com polidipsia (psicogénica) primária;

Após a fase I, uma não alteração da DU é compatível com DIC completa e DIN primária, conforme a Tabela 2 (Shiel, 2017a). Por outro lado, um aumento na DU é característico de PP, sendo que esta resposta pode ser prejudicada se na “pré-fase” não ocorrer a correta reposição do gradiente de concentração medular (Shiel, 2017a). Animais com DIC parcial em resposta à restrição de água podem demonstrar uma capacidade de concentração urinária limitada e um aumento da DU na fase II (Shiel, 2017a).

Após a administração de desmopressina um aumento na DU é consistente com DIC, enquanto que a falta de resposta sugere DIN (Shiel, 2017a). Assim, a sua realização permite diferenciar DIC, DIN primária e PP (Shiel, 2017a).

5. Tratamento de Diabetes *Insipidus*

O tratamento de DI não é essencial, desde que seja assegurado um acesso e disponibilidade ilimitada de água (Lunn & James, 2013; Rossi & Ross, 2008). No entanto, quando instituído deve ser um tratamento para toda a vida consistindo apenas no controlo dos sinais clínicos. Também durante o tratamento, a disponibilidade de água assume uma extrema importância, visto que, pequenos períodos de restrição podem originar hipernatremia, desidratação hipertônica e sinais neurológicos (Nelson & Maggiore, 2020b).

5.1 Tratamento Hormonal

A desmopressina é a substância de eleição para o tratamento de DIC (Nelson & Maggiore, 2020b; Randolph et al., 2006; Rossi & Ross, 2008), podendo também ser utilizada para o controlo de PU/PD em DIN primária, embora sejam necessárias doses muito elevadas, cinco a dez vezes superiores, relativamente às utilizadas em DIC (Nelson & Maggiore, 2020b). O aumento do efeito e duração antidiurética são proporcionais ao aumento da dose administrada, contudo, o seu custo pode ser um fator limitante (Nelson & Maggiore, 2020b; Nichols & Peterson, 2014). Por este motivo, é rara a sua utilização terapêutica em DIN (Nelson & Maggiore, 2020b).

Este análogo sintético da ADH apresenta ação antidiurética três vezes superior à da hormona endógena e a sua administração, na maioria dos animais, controla com sucesso os sinais de PU/PD (Shiel, 2012, 2017a), pois restabelece a concentração medular e permite a capacidade de concentração urinária (Peterson, 2012). Existem várias preparações disponíveis: intranasal, oral ou parenteral (Rossi & Ross, 2008). A dose inicial de desmopressina depende da via de administração escolhida, conforme a Tabela 3 (Nichols & Peterson, 2014). No entanto, o efeito máximo, independentemente da via, ocorre após duas a oito horas de cada administração e a sua duração é de 8 a 24 horas (Nelson & Maggiore, 2020b; Nichols & Peterson, 2014).

Durante o tratamento pode existir o reaparecimento de PU/PD devido a situações de falta de adesão ou má técnica de administração do tutor, doses inadequadas, desmopressina fora do prazo, ou ao desenvolvimento de uma doença concomitante que origine PU/PD, sendo o hiperadrenocorticism, nestes casos, o primeiro diferencial (Nelson & Maggiore, 2020b).

Tabela 3 - Doses iniciais terapêuticas de desmopressina. Adaptado de (Nelson, 2015; Nelson & Maggiore, 2020b; Randolph et al., 2006; Shiel, 2012)

	Concentração	Via de administração	Dose Inicial		Frequência de Administração
Formulação Intranasal	100 µg/mL (0.1 mg/mL)	Conjuntival	1 - 4 gotas		SID - BID *
		Subcutânea	2 µg a 5 µg		SID - BID
Formulação Oral	0.1 mg ou 0.2 mg (100 µg ou 200 µg)	Oral	Cães < 5kg + Gatos	0.05 mg	BID **
			Cães 5 - 20 kg	0.1 mg	
			Cães > 20 kg	0.2 mg	
Formulação Injetável	4 µg/mL	Subcutânea	0.5 µg a 1 µg		SID

* Cada gota contém, aproximadamente, 1,5 a 4 µg de desmopressina

** Se houver persistência de PU/PD após uma semana de tratamento, aumentar a frequência para TID (a cada 8 horas);

SID - *Semel in die* (Administração única diária); BID - *Bis in die* (Administração duas vezes ao dia);
TID - *Ter in die* (Administração três vezes ao dia)

Independentemente da via de administração, após supressão dos sinais clínicos com as doses protocoladas, deve realizar-se um reajuste na dose e/ou frequência de administração, de modo a estabelecer a dose e frequência mínimas necessárias para o controle de PU/PD no animal (Nelson & Maggiore, 2020b; Nichols & Peterson, 2014). Quando há mais do que uma administração diária, o ajuste de cada dose pode ser independente (Nichols & Peterson, 2014). Portanto, as doses e frequências de administração ideais, capazes de suprimir totalmente PU/PD são empíricas e dependem da resposta individual, variando de animal para animal (Nichols & Peterson, 2014).

A formulação intranasal é a mais utilizada no tratamento de DIC, contudo, embora possível a sua administração por via intranasal, não é recomendada por ser pouco tolerada pelos animais (Nelson & Maggiore, 2020b; Nichols & Peterson, 2014). Portanto, é mais frequente optar-se pela via conjuntival (Rossi & Ross, 2008). Para facilitar a administração de gotas no saco conjuntival (Nelson & Maggiore, 2020b; Nichols & Peterson, 2014), a formulação intranasal é transferida para um frasco estéril com conta-gotas (Nelson & Maggiore, 2020b) ou utilização de seringas de insulina para doseamento mais preciso (Nichols & Peterson, 2014). Nelson & Maggiore (2020b) referiram que embora a solução seja ácida é rara a ocorrência de irritação conjuntival associada à sua administração. Alguns animais podem demonstrar aversão à administração diária de gotas nos olhos, o que compromete a eficácia desta via (Nichols & Peterson, 2014). Para além disso, ao piscar os olhos, sacudir a cabeça e também a fácil aplicação não intencional de quantidades excessivas, levam ao desperdício de medicação (Nelson & Maggiore, 2020b). Por estes motivos, Nelson & Maggiore (2020b) mostraram preferência na utilização inicial da via oral no tratamento a longo prazo de DIC. Os autores referiram também que, embora sem informação semelhante em veterinária, em humanos a biodisponibilidade de desmopressina oral é

inferior à intranasal, pelo que, a resposta clínica é variável. Shiel (2012) salientou a variabilidade da absorção de desmopressina no sistema gastrointestinal entre animais o que coloca em causa o sucesso da resposta terapêutica da administração por esta via.

Se após uma semana de terapia oral, os sinais de PU/PD não cessarem, a frequência de administração deve passar de duas para três vezes ao dia, de oito em oito horas (Nichols & Peterson, 2014). Nelson & Maggiore (2020b) acrescentaram ainda que, mesmo se com administração de oito em oito horas os resultados forem não satisfatórios ou ausentes, o tratamento deve ser alterado para a formulação intranasal.

A administração de desmopressina parenteral é possível em animais em detrimento das outras vias, tendo demonstrado melhor eficácia em humanos. São realizados ajustes de dose e frequência em função da eficácia do tratamento, bem como nos valores séricos de concentração de sódio, visto esta via de administração ser favorável ao desenvolvimento de hiponatremia (Nelson & Maggiore, 2020b; Nichols & Peterson, 2014). Devido ao preço mais elevado da formulação injetável da desmopressina Lunn & James (2013), salientaram a possibilidade da filtração da formulação intranasal, de modo a criar-se uma solução estéril passível de ser utilizada como injetável (Randolph et al., 2006; Rossi & Ross, 2008).

5.2 Tratamento Não Hormonal

5.2.1 Diuréticos Tiazídicos

A administração de diuréticos tiazídicos em animais com DI é justificada, visto que, estes fármacos apresentam um efeito paradoxal que culmina na diminuição do volume urinário ao interferir com o transporte de sódio no epitélio dos túbulos renais (Nelson, 2015; Rossi & Ross, 2008). Ocorre inibição da reabsorção de sódio a nível dos túbulos contornados distais e no segmento ascendente da Ansa de Henle, o que origina um efeito diurético e aumento de excreção de sódio na urina. Assim, há diminuição da concentração de sódio corporal e do volume de fluído extracelular (hipovolémia) (Lunn & James, 2013). Numa tentativa de resposta compensatória, o organismo aumenta a reabsorção de água e sódio nos túbulos contornados proximais, o que origina uma diminuição do aporte e concentração de sódio nos túbulos contornados distais [onde há diminuição do efeito osmótico, necessário para manter o volume do fluído tubular (Nelson, 2015)] e nos ductos coletores, resultando paradoxalmente na diminuição do volume urinário (Lunn & James, 2013).

Desta forma, a administração de diuréticos tiazídicos [clorotiazida 20-40 mg/kg BID ou hidroclorotiazida 2.5-5 mg/kg BID (DiBartola, 2012b; Nelson & Maggiore, 2020b; Shiel, 2017a)] em DI, tem como finalidade o aumento da osmolalidade urinária e consequente diminuição do volume urinário (Nelson, 2015). A utilização de diuréticos tiazídicos pode ser feita em animais com DIC e DIN (Goldstein, 2014; Nelson, 2015).

Em DIC, a sua utilização é rara, devido ao maior sucesso terapêutico com desmopressina (Nelson, 2015; Shiel, 2012). No entanto, tem sido utilizada como possível opção terapêutica em animais com DIN congénita (Shiel, 2017a) sendo capazes de diminuir a excreção de urina em 20-30% (Bartges, 2011).

5.2.2 Clorpropamida

A clorpropamida é um agente hipoglicemiante oral cujo mecanismo de ação não é bem conhecido (Nelson, 2015; Reed & Gunn-Moore, 2013; Shiel, 2017a). A informação relativa à sua utilização em animais é escassa, com resultados variáveis e frequente insucesso (Shiel, 2012). Para a ação deste fármaco é necessária a presença de ADH endógeno, de forma a potenciar a sua ação a nível dos túbulos distais e ductos coletores renais (Nelson, 2015). Nelson (2015) realçou que a eficácia da utilização deste fármaco em DIC não é consensual na literatura veterinária.

Assim, pode ser utilizado no tratamento de DIC parcial, sendo a dose para cão 5-20 mg/kg, *per os*, BID; não havendo dose conhecida para gato (Nelson & Maggiore, 2020a). Contudo, a sua utilização em DIC é rara, devido à maior eficácia do tratamento com desmopressina (Shiel, 2012). A sua utilização em DIN é ineficaz (Nelson, 2015; Nelson & Maggiore, 2020b).

Um efeito adverso comum é a hipoglicemia (Shiel, 2012), pelo que durante a terapia, deve haver o controlo dos níveis de glicose. A probabilidade do seu desenvolvimento pode ser diminuída com a oferta frequente de refeições de pequeno volume (Reed & Gunn-Moore, 2013).

5.2.3 Dieta

A introdução de uma dieta terapêutica com restrição de cloreto de sódio (sal) e proteína pode facilitar o tratamento de DI (Shiel, 2012).

No tratamento de DIN primária, a implementação desta dieta é recomendada, de modo a diminuir a quantidade de soluto a ser excretada por via renal, e consequentemente diminuir a perda de água (Bartges, 2011; Shiel, 2012). Contudo, a sua eficácia é limitada (Nelson, 2015; Nelson & Maggiore, 2020b). Em DIC pode também utilizar-se esta dieta terapêutica como coadjuvante ao tratamento, no entanto como método terapêutico exclusivo não é eficaz (Shiel, 2012).

6. Prognóstico

O prognóstico de DI varia de acordo com a sua etiologia, contudo, se com a terapêutica se induzir uma remissão dos sinais clínicos de PU/PD, este é geralmente melhor (Lunn & James, 2013).

Casos de DIC secundários a neoplasia apresentam pior prognóstico do que casos de origem traumática podendo estes ser estabilizados durante vários anos (Shiel, 2017a). Animais com DIC congénita têm um bom prognóstico (Creedon, 2019; Goldstein, 2014; Nelson & Maggiore, 2020b; Shiel, 2012) pois apresentam boa resposta à terapia (Creedon, 2019; Shiel, 2012).

No entanto, o prognóstico de DIN primário é reservado devido à falta de opções de tratamento eficazes, persistindo a PU/PD (Creedon, 2019; Goldstein, 2014; Nelson & Maggiore, 2020b). Nos casos de DIN secundária, o prognóstico varia com a causa subjacente (Nelson & Maggiore, 2020b), sendo que a resolução desta culmina no desaparecimento de DIN (Creedon, 2019).

Devido ao elevado custo da desmopressina, muitos tutores optam pela opção de eutanásia ou pela interrupção do tratamento, sendo que, sem tratamento os animais se tornam suscetíveis a desidratação e numa situação de restrição de água superior a duas horas correm risco de vida (Lunn & James, 2013; Nelson & Maggiore, 2020b).

7. Considerações finais

A DI, embora rara, é considerada um diagnóstico diferencial importante de PU/PD, sendo este um dos sinais clínicos mais frequentes na clínica de animais de companhia, e por vezes o único sinal clínico presente.

O seu diagnóstico compreende duas fases, sendo a inicial, uma abordagem recorrente na clínica de animais de companhia (abordagem a PU/PD), onde se pretende excluir as causas mais frequentes de PU/PD. A fase final, executada apenas em casos cuja lista de diagnósticos diferenciais tenha sido limitada a DIC, DIN primária e PP, compreende testes específicos, sendo os mais comuns o teste terapêutico com desmopressina e o TPAM.

A ordem pela qual se realiza a fase final do diagnóstico não é unânime por todos os autores, no entanto, as publicações mais recentes recomendam que, primeiramente, se deve optar pelo teste terapêutico com desmopressina visto ser mais seguro e permitir a obtenção do diagnóstico definitivo de DIC. No caso de ausência de resposta (não supressão da sintomatologia) exclui-se o diagnóstico diferencial de DIC e realiza-se então o TPAM para diferenciação de DIN primária de PP.

A terapêutica é estabelecida de modo a controlar os sinais clínicos, estabilizar o animal, e proporcionar a melhor qualidade de vida possível. O acesso à água é um fator crucial para o prognóstico de DI, sendo este dependente da etiologia. A forma congénita de DIC apresenta um bom prognóstico devido à boa resposta terapêutica, enquanto que DIC traumática e neoplásica apresentam pior prognóstico relacionado com a gravidade da sua origem. Por outro lado, DIN primária apresenta um prognóstico reservado relacionado com a inexistência de um tratamento eficaz.

A execução da presente dissertação consistiu numa revisão bibliográfica de DI permitindo a compreensão da doença, abordagem diagnóstica e terapêutica, consistindo numa ferramenta útil para a prática clínica. No entanto, fica evidente a necessidade de se aprofundar o conhecimento científico de modo a culminar lacunas existentes na descrição e compreensão da doença, quer da sua patofisiologia, quer do seu diagnóstico e tratamento.

Bibliografia

- Allerton, F. (2020). *BSAVA small animal formulary - Part A: canine and feline* (F. Allerton (ed.); 10th ed.). British Small Animal Veterinary Association.
- Amerman, E. C. (2019). The urinary system. In *Human anatomy & physiology* (pp. 941–983).
- Aroch, I., Mazaki-Tovi, M., Shemesh, O., Sarfaty, H., & Segev, G. (2005). Central diabetes insipidus in five cats: clinical presentation, diagnosis and oral desmopressin therapy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 7(6), 333–339. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2005.03.008>
- Aspinall, V., & Cappello, M. (2019). *Introduction to animal and veterinary anatomy and physiology* (4th ed.). Elsevier.
- Bartges, J. (2011). Disorders of renal tubules. In J. Bartges & D. J. Polzin (Eds.), *Nephrology and urology of small animals* (pp. 555–567). Blackwell Publishing. <https://doi.org/10.1002/9781118785546>
- Bellis, T., Daly, M., & Davidson, B. (2015). Central diabetes insipidus following cardiopulmonary arrest in a dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 25(6).
- Blois, S. L., Dickie, E. L., Kruth, S., & Allen, D. G. (2010). Multiple endocrine diseases in cats: 15 cases (1997-2008). *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17(8), 637–642. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2010.03.017>
- Burnie, A., & Dunn, J. (1982). A case of central diabetes insipidus in the cat: diagnosis and treatment. *Journal of Small Animal Practice*, 23(4), 237–241. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1982.tb01663.x>
- Campbell, F., & Bredhauer, B. (2008). Trauma-induced central diabetes insipidus in a cat. *Australian Veterinary Journal*, 86(3), 102–105. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2007.00214.x>
- Cohen, M., & Post, G. S. (1999). Nephrogenic diabetes insipidus in a dog with intestinal leiomyosarcoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 205(12), 1818–1820.
- Cohen, M., & Post, G. S. (2002). Water transport in the kidney and nephrogenic diabetes insipidus. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16(5), 510–517. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2002\)016<0510:wtitka>2.3.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2002)016<0510:wtitka>2.3.co;2)
- Court, M., & Watson, A. (1983). Idiopathic neurogenic diabetes insipidus in a cat. *Australian Veterinary Journal*, 60(8), 245–247. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1983.tb05975.x>
- Creedon, J. M. (2019). Diabetes insipidus. In K. J. Drobatz, K. Hopper, E. Rozanski, & D. C. Silverstein (Eds.), *Textbook of small animal emergency medicine* (pp. 757–761). Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/9781119028994>
- Croton, C., Purcell, S., Schoep, A., & Haworth, M. (2019). Successful treatment of transient central

- diabetes insipidus following traumatic brain injury in a dog. *Case Reports in Veterinary Medicine*, 6, 1–6. <https://doi.org/https://doi.org/10.1155/2019/3563675>
- Davidson, A. P. (2020). Clinical conditions of the bitch and queen. In R. W. Nelson & C. G. Couto (Eds.), *Small animal internal medicine* (6th ed., pp. 953–989).
- Davies, C., & Shell, L. (2002). Generalized disorders. In C. Davies & L. Shell (Eds.), *Common small animal diagnoses: an algorithmic approach* (pp. 1–27). Saunders.
- DiBartola, S. P. (2012a). Applied renal physiology. In S. P. DiBartola (Ed.), *Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice* (4th ed., pp. 26–43). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-60133-1>
- DiBartola, S. P. (2012b). Disorders of sodium and water: hypernatremia and hyponatremia. In S. P. DiBartola (Ed.), *Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice* (4th ed., pp. 45–71). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-60133-1>
- DiBartola, S. P., & Westropp, J. L. (2020). Diagnostic tests for the urinary system. In R. W. Nelson & C. G. Couto (Eds.), *Small animal internal medicine* (6th ed., pp. 658–674). Elsevier.
- Duperrier, C., Fusellier, M., Lenaerts, H., Drut, A., & Hernandez, J. (2020). A case of central diabetes insipidus associated with a congenital cyst of the sella turcica in a young cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports*, 6(2), 1–5. <https://doi.org/10.1177/2055116920935017>
- Faria, A. C., Carmo, H., Carvalho, F., Silva, J. P., Bastos, M. de L., & Silva, D. D. (2020). Drinking to death: Hyponatraemia induced by synthetic phenethylamines. *Drug and Alcohol Dependence*, 212, 108045. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108045>
- Fenske, W. K., Schnyder, I., Koch, G., Wälti, C., Pfister, M., Kopp, P., Fassnacht, M., Strauss, K., & Christ-Crain, M. (2018). Release and decay kinetics of copeptin vs AVP in response to osmotic alterations in healthy volunteers. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 103(2), 505–513. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01891>
- Foley, C., Bracker, K., & Drellich, S. (2009). Hypothalamic-pituitary axis deficiency following traumatic brain injury in a dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 19(3), 269–274. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2009.00409.x>
- Fritz, J., & Handl, S. (2018). The water requirements and drinking habits of cats. *Veterinary Focus*, 28.3, 32–40.
- Garrahy, A., Moran, C., & Thompson, C. (2019). Diagnosis and management of central diabetes in adults. *Clinical Endocrinology*, 90(1), 23–30. <https://doi.org/10.1111/cen.13866>
- Goldstein, R. E. (2014). Diabetes insipidus. In D. C. Silverstein & K. Hopper (Eds.), *Small animal critical care medicine* (2nd ed., pp. 357–362). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-0306->

- Goossens, M., Rijnberk, A., Mol, J., Wolfswinkel, J., & Voorhout, G. (1995). Central diabetes insipidus in a dog with a pro-opiomelanocortin-producing pituitary tumor not causing hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 9(5), 361–365. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1995.tb01099.x>.
- Grant, D., & Forrester, S. D. (2006). Diseases of the kidney and ureter. In R. G. Sherding & S. J. Birchard (Eds.), *Saunders manual of small animal practice* (pp. 860–888). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B0-7216-0422-6/X5001-3>
- Greco, D. S. (2006). Pediatric endocrinology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 36(3), 549–556. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2005.12.005>
- Greco, D. S. (2012). Pituitary deficiencies. *Topics in Companion Animal Medicine*, 27(1), 2–7. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2012.04.002>
- Gunn-Moore, D. (2005). Feline endocrinopathies. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 35(1), 171–210. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2004.09.002>
- James, K. (2011). Polyuria and polydipsia. In J. Bartges & D. J. Polzin (Eds.), *Nephrology and urology of small animals* (pp. 400–409). Blackwell Publishing. <https://doi.org/10.1002/9781118785546>
- James, K., & Lunn, K. (2007). Normal and abnormal water balance: Hyponatremia and hypernatremia. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians*, 29(10), 589–609.
- Jepson, R. (2017). Polyuria and polydipsia. In J. Elliot, G. F. Grauer, & J. L. Westropp (Eds.), *BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology* (2nd ed., pp. 8–23). British Small Animal Veterinary Association. <https://doi.org/10.22233/9781910443354.6>
- Kerl, M. E. (2017). Renal tubular diseases. In S. J. Ettinger, E. C. Feldman, & E. Côté (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine* (8th ed., pp. 4765–4775).
- Lee, K.-I., & Park, H.-M. (2011). Central diabetic insipidus associated with suspected pituitary gland tumor in a dog. *Korean Journal of Veterinary Research*, 51(4), 319–323. <https://doi.org/10.14405/kjvr.2011.51.4.319>
- Lunn, K. F., & James, K. M. (2013). Diabetes Insipidus and Polyuria / Polydipsia in Dogs. In J. Rand (Ed.), *Clinical endocrinology of companion animals* (pp. 436–449). John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/9781118997093>
- Lunn, K. F., Johnson, A. S., & James, K. M. (2012). Fluid Therapy. In R. M. Baral, S. E. Little, J. Bartges, L. A. Lyons, B. Griffin, M. Scherk, M. Kennedy, & K. Seksel (Eds.), *The cat clinical medicine and management* (pp. 52–89). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-40456-2>
- Luzius, H., Jans, D. A., Grünbaum, E.-G., Moritz, A., Rascher, W., & Fahrenholz, F. (1992). A low affinity

- vasopressin V2-receptor in inherited nephrogenic diabetes insipidus. *Journal of Receptor Research*, 12(3), 351–368. <https://doi.org/10.3109/10799899209074800>
- McGrotty, Y., & Randell, S. (2019a). Diagnostic approach to polyuria and polydipsia in dogs. *InPractice*, 41(6), 249–258. <https://doi.org/10.1136/inp.14l4418>
- McGrotty, Y., & Randell, S. (2019b). How to diagnose polyuria and polydipsia in dogs. *Veterinary Record*, 185(4), 110–111. <https://doi.org/10.1136/vr.l4865>
- Meij, B., Voorhout, G., Gerritsen, R., Grinwis, G., & Ijzer, J. (2012). Lymphocytic hypophysitis in a dog with diabetes insipidus. *Journal of Comparative Pathology*, 147(4), 503–507. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2012.04.006>
- Mellanby, R. J., Jeffery, N. D., Gopal, M. S., & Herrtage, M. E. (2005). Secondary hypothyroidism following head trauma in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 7(2), 135–139. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2004.08.002>
- Nelson, R. W. (2002). Polyuria, polydipsia and diabetes insipidus. *WSAVA 2002 Congress*. <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?meta=&pid=11147&id=3846170>
- Nelson, R. W. (2015). Water metabolism and diabetes insipidus. In E. C. Feldman, R. W. Nelson, C. Reusch, J. C. Scott-Moncrieff, & E. Behrend (Eds.), *Canine and feline endocrinology* (4th ed., pp. 1–36). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2010-0-67113-6>
- Nelson, R. W., & Maggiore, A.-M. Della. (2020a). Disorders of the adrenal glands. In R. W. Nelson & C. G. Couto (Eds.), *Small animal internal medicine* (6th ed., pp. 857–897). Elsevier.
- Nelson, R. W., & Maggiore, A.-M. Della. (2020b). Disorders of the hypothalamus and pituitary gland. In R. W. Nelson & C. G. Couto (Eds.), *Small animal internal medicine* (6th ed., pp. 740–757). Elsevier.
- Nichols, R., & Peterson, M. E. (2012). Investigation of polyuria and polydipsia. In C. T. Mooney & M. E. Peterson (Eds.), *BSAVA manual of canine and feline endocrinology* (4th ed., pp. 215–220). British Small Animal Veterinary Association.
- Nichols, R., & Peterson, M. E. (2014). Clinical use of the vasopressin analog desmopressin for the diagnosis and treatment of diabetes insipidus. In J. D. Bonagura & D. C. Twedt (Eds.), *Kirk's current veterinary therapy XV* (15th ed., pp. e73–e75). Elsevier.
- Nielsen, L. N., Thompson, H., Hammond, G. J. C., Chang, Y.-P., & Ramsey, I. K. (2008). Central diabetes insipidus associated with primary focal B cell lymphoma in a dog. *The Veterinary Record*, 162(4), 124–126. <https://doi.org/10.1136/vr.162.4.124>
- Oliveira, K., Fukushima, F., Oliveira, C., Rosado, I., Torres, B., Lavor, M., Silva, C., & Melo, E. (2012). Head trauma as a possible cause of central diabetes insipidus in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(2), 155–159. <https://doi.org/10.1177/1098612X12463162>

- Peterson, M. E. (2012). Pituitary disorders. In R. M. Baral, S. E. Little, J. Bartges, L. A. Lyons, B. Griffin, M. Scherk, M. Kennedy, & K. Seksel (Eds.), *The cat clinical medicine and management* (pp. 610–625). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-40456-2>
- Polzin, D. J. (2013). Polyuria and polydipsia. In R. J. Washabau & M. J. Day (Eds.), *Canine and feline gastroenterology* (pp. 151–156). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-34969-7>
- Post, K., McNeill, J., Clark, E., Digneau, M., & Olynyk, G. (1989). Congenital central diabetes insipidus in two sibling Afghan Hound pups. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 194(8), 1086–1088.
- Qureshi, S., Galiveeti, S., Bichet, D. G., & Roth, J. (2014). Diabetes insipidus: celebrating a century of vasopressin therapy. *Endocrinology*, 155(12), 4605–4621. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1385>
- Ramsey, I., Dennis, R., & Herrtage, M. E. (1999). Concurrent central diabetes insipidus and panhypopituitarism in a German shepherd dog. *Journal of Small An*, 40(6), 271–274. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1999.tb03078.x>
- Randolph, J. F., Nichols, R., & Peterson, M. E. (2006). Diseases of the hypothalamus and pituitary. In R. G. Sherding & S. J. Birchard (Eds.), *Saunders manual of small animal practice* (3rd ed., pp. 398–408). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B0-7216-0422-6/X5001-3>
- Reed, N., & Gunn-Moore, D. (2013). Diabetes Insipidus in Cats. In J. Rand (Ed.), *Clinical endocrinology of companion animals* (pp. 450–457). John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/9781118997093>
- Rossi, T., & Ross, L. (2008). Diabetes insipidus. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 30(1), 43–51.
- Shiel, R. E. (2012). Disorders of vasopressin production. In C. T. Mooney & M. E. Peterson (Eds.), *BSAVA manual of canine and feline endocrinology* (4th ed., pp. 15–27). British Small Animal Veterinary Association.
- Shiel, R. E. (2017a). Diabetes insipidus. In S. J. Ettinger, E. C. Feldman, & E. Côté (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine* (8th ed., pp. 4157–4168). Elsevier.
- Shiel, R. E. (2017b). Polyuria and polydipsia. In S. J. Ettinger, E. C. Feldman, & E. Côté (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine* (8th ed., pp. 660–665). Elsevier.
- Silverthorn, D. U. (2019). *Human physiology: an integrated approach* (8th ed.). Pearson.
- Simpson, C., Mansfield, C., Milne, M., & Hodge, P. (2011). Central diabetes insipidus in a cat with central nervous system B cell lymphoma. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13(10), 787–792. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2011.07.005>
- Skeldon, N., & Ristic, J. (2016). Urinalysis. In E. Villiers & J. Ristic (Eds.), *BSAVA manual of canine and feline clinical pathology* (3rd ed., pp. 183–218). British Small Animal Veterinary Association.

- Smith, J., & Elwood, C. (2004). Traumatic partial hypopituitarism in a cat. *Journal of Small Animal Practice*, 45(8), 405–409. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2004.tb00256.x>
- Takemura, N. (1998). Successful long-term treatment of congenital nephrogenic diabetes insipidus in a dog. *Journal of Small Animal Practice*, 39(2), 592–594. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1998.tb03714.x>
- Teshima, T., Hara, Y., Taoda, T., Teramoto, A., & Tagawa, M. (2011). Central diabetes insipidus after transsphenoidal surgery in dogs with cushing's disease. *Journal of Veterinary Medical Science*, 73(1), 33–39. <https://doi.org/10.1292/jvms.10-0129>
- Ueda, Y., & Hopper, K. (2019). Sodium and water balance. In K. J. Drobatz, K. Hopper, E. Rozanski, & D. C. Silverstein (Eds.), *Textbook of small animal emergency medicine* (pp. 690–699). Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/9781119028994>
- Verlander, J. W. (2013). Water balance. In B. G. Klein (Ed.), *Cunningham's textbook of veterinary physiology* (5th ed., pp. 481–487). Elsevier.
- Wellman, M. L., DiBartola, S. P., & Kohn, C. W. (2012). Applied physiology of body fluids in dogs and cats. In S. P. DiBartola (Ed.), *Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice* (4th ed., pp. 2–25). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-60133-1>
- Winterbotham, J., & Mason, K. (1983). Congenital diabetes insipidus in a kitten. *Journal of Small Animal Practice*, 24(9), 569–573. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1983.tb00402.x>

ANEXOS

Anexo 1 – Causas de DIN Adquirida

Causas secundárias de DIN		
Piômetra	As endotoxinas presentes de bactérias Gram-negativas (especialmente <i>Escherichia coli</i>) competem com a ADH pelos seus recetores nas células das membranas tubulares.	(Goldstein, 2014; Jepson, 2017; Nelson, 2015)
Pielonefrite	Interfere com a manutenção do gradiente osmótico medular, ao alterar a expressão dos canais de água e o transporte de ureia. Com endotoxinas presentes de bactérias Gram-negativas (especialmente <i>Escherichia coli</i>) competem com a ADH pelos seus recetores nas células das membranas tubulares, originando reversível insensibilidade renal à ADH. Através de uma lesão crónica no parênquima renal, pode originar perda de nefrónios.	(Jepson, 2017)
Hiperadrenocorticism (HAC)	Glucocorticóides inibem a ação da ADH e aumentam a filtração glomerular e fluxo sanguíneo renal As grandes concentrações de glucocorticoides circulantes, dificultam a ação da ADH no seu recetor.	(Jepson, 2017)
Hipercalcemia	O aumento da concentração de cálcio sérica interfere com a ligação da ADH e com a consequente ativação do recetor V2	(Goldstein, 2014)
Hipertiroidismo	Perda da hipertonicidade medular e diminuição da reabsorção de água	(Nelson, 2015)
Hipoadrenocorticism	Existe insuficiente concentração de sódio que irá impedir a manutenção do gradiente de hipertonicidade medular	(Goldstein, 2014)
Hipocalemia	Interferem com a ligação da ADH e com a consequente ativação do recetor V2	(Goldstein, 2014)
Insuficiência hepática	Existe insuficiente concentração de ureia que irá impedir a manutenção do gradiente de hipertonicidade medular	(Goldstein, 2014) (Nelson, 2015) (Jepson, 2017)

Insuficiência Renal Crónica (IRC)	O aumento de solutos a nível tubular, diminui a reabsorção de água. Concomitantemente ocorre incapacidade de se manter o mecanismo de contracorrente, levando a uma diminuição do gradiente osmótico medular	(Jepson, 2017) (Nelson, 2015)
Leptospirose	Leptospiras localizam-se preferencialmente a nível renal, no entanto, o mecanismo de desenvolvimento de DIN secundário não é conhecido.	(James, 2011)

ADH – *Antidiuretic hormone* (Hormona Antidiurética)

Anexo 2 - Teste de Privação de Água Modificado

Protocolo do Teste de Privação de Água Modificado (TPAM)		
Fase	Termino	Objetivo
“Pré-Fase”		
- Determinar o consumo diário de água - Efetuar, nos 3-5 dias antecedentes à fase I, uma restrição gradual de água (10% a cada 1-2 dias)	Ingestão diária de 100 mL/kg	Restabelecer gradiente de concentração medular
Fase I - Privação de Água		
Momento imediatamente anterior à Fase I - Jejum de 12 horas; - Esvaziar a bexiga, e determinar densidade urinária (se possível, osmolalidade urinária); - Realizar recolha de base de dados iniciais: - Peso exato do animal; - Mensuração da densidade urinária (se possível osmolalidade urinária); - Colheita de sangue para hemograma e análises bioquímicas com ianograma: - Hematócrito; - Creatinina; Ureia, Proteínas Totais e Sódio; - (Osmolalidade plasmática); - Avaliar estado de hidratação do animal; - Avaliar estado mental (depressão, letargia, alteração comportamento)		

Durante Fase I Vigilância e monitorização a cada hora: - Esvaziar a bexiga; - Pesar o animal; - Determinar a densidade urinária (se possível, osmolalidade urinária); - Avaliar os parâmetros sanguíneos iniciais; - Verificar estado de hidratação; - Verificar estado mental; Após Fase I - Esvaziar a bexiga; - Determinar densidade urinária (se possível, osmolalidade urinária); - Avaliar parâmetros sanguíneos iniciais;	Perda de 3-5% peso corporal Densidade urinária >1.030 <u>Interromper se:</u> - Alteração do estado mental - Hipernatremia (>165 mmol/l) - Hiperosmolalidade (>350 mOsm/Kg) - Azotemia	Avaliar a capacidade de secreção de ADH Avaliar a resposta renal face à ADH
Fase II – Resposta à desmopressina		
1. Administração de desmopressina doses terapêuticas 2. Realizar esquema de monitorização: - Durante as 2 primeiras horas, monitorização a cada 30 minutos; - Nas 8 horas seguintes, monitorização de hora a hora; - Se necessária monitorização após 12 horas e 24 horas; 3. Avaliar densidade urinária 4. obter amostra de sangue para determinação de creatinina, ureia, sódio, (osmolalidade plasmática) 5. Verificar estado de hidratação e estado mental;	Após se atingir o pico de concentração urinária (geralmente 4 a 8 horas após a administração de desmopressina) Termina mais cedo caso DU atinja valores superiores a 1.015	Avaliar a resposta renal a ADH através da capacidade de concentração da urina

Após realização do teste		
1. Reintroduzir lentamente água nas duas primeiras horas; (10-20 mL/kg a cada 30 minutos) 2. Acesso livre a água (sob vigilância)	2 horas Descontinuar esta fase de acesso a água se o animal demonstrar voracidade ao beber;	Retorno ao padrão de ingestão normal de água

