

LIVIA GUIMARÃES LIMA

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

EDGAR MATIAS BACH HI

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

*Recebido em novembro de 2021.
Aprovado em dezembro de 2021.*

NOVAS PERSPECTIVAS PARA O TRATAMENTO DE DIABETES INSÍPIDUS NEFROGÊNICO

RESUMO

O diabetes insípido nefrogênico faz parte de um grupo de doenças hereditárias ou adquiridas que resultam em poliúria e polidipsia, caracterizada pela resistência à ação do hormônio antidiurético ADH, o que leva aos portadores da doença a apresentarem uma intensa poliúria. Foi demonstrado por recentes estudos pré-clínicos que existem mecanismos que possibilitam o controle desta condição, e que podem vir a substituir a ação do hormônio antidiurético, diferentemente das estratégias convencionais utilizadas na conservação da água no organismo. Assim o objetivo deste trabalho foi evidenciar novas intervenções terapêuticas direcionadas ao diabetes insípido nefrogênico, com enfoque na utilização de fluconazol e da associação fluvastatina / secretina.

Palavras-Chave: diabetes insípido nefrogênico; poliúria; secretina.

NEW PERSPECTIVES FOR THE TREATMENT OF NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS

ABSTRACT

Nephrogenic diabetes insipidus is part of a group of hereditary or acquired diseases that result in polyuria and polydipsia, characterized by resistance to the action of the antidiuretic hormone ADH, which leads carriers of the disease to present intense polyuria. Recent pre-clinical studies have demonstrated that there are mechanisms that allow the control of this condition, and that may replace the action of the antidiuretic hormone, unlike conventional strategies used to conserve water in the body. Thus, the objective of this study was to highlight new therapeutic interventions directed to nephrogenic diabetes insipidus, focusing on the use of fluconazole and the association fluvastatin / secretin.

Keywords: nephrogenic diabetes insipidus; polyuria; secretin.

INTRODUÇÃO

A retenção e perda de líquido do corpo humano pode variar de acordo com fatores endógenos e exógenos, sejam eles fisiológicos, como na ingestão de água, desidratação ou formação de edemas (SNC, 2012).

Manter o equilíbrio hídrico consiste em um processo essencial para que os demais mecanismos fisiológicos executem seu papel de maneira correta. A regulação hormonal deste sistema está sob a responsabilidade do hormônio antidiurético (ADH), que atua em conjunto com os rins e sistema renina-angiotensina-aldosterona para manter uma homeostase de água e íons no organismo. Ainda assim falhas neste complexo mecanismo podem levar a manifestação de doenças que podem ocasionar uma desidratação severa (MALVE et al, 2016).

O diabetes insipidus é uma das principais causas de poliúria e polidipsia, sendo caracterizada por produção de urina muito hipotônica, com diurese maior que 50 mL/kg de peso corporal em 24h somado a uma ingestão hídrica maior que 3 L/dia. O diabetes insipidus pode ser dividido em Central, Nefrogênico e Polidipsia primária (CHRIST-CRAIN, 2019).

O diabetes insipidus nefrogênico (DIN) faz parte de um grupo de doenças hereditárias ou adquiridas que resultam em poliúria e polidipsia. Está associada à ação inadequada do ADH ou falta de resposta renal a ele, resultando em poliúria hipotônica e uma polidipsia compensatória (MALVE et al, 2016).

Novas intervenções farmacológicas para este distúrbio vêm sendo evidenciadas em estudos pré-clínicos. Um dos exemplos é o uso do antimicótico fluconazol que de acordo com VUKIĆEVIĆ et al (2019) mostrou ter influência sob a diminuição da fosforilação das vesículas de aquaporina 2 (AQP2). Com base neste mecanismo a associação entre o fármaco fluvastatina e o hormônio secretina (PROCINO et al, 2014) expôs que esta ação pode vir a induzir um aumento da osmolaridade e redução na produção de urina.

OBJETIVO

O presente trabalho teve como objetivo evidenciar novas intervenções terapêuticas direcionadas ao diabetes insipidus nefrogênico por meio de revisão bibliográfica. O foco principal desta revisão foi de mostrar intervenções que visam o tratamento da doença em si e não somente o controle dos sintomas proporcionados por ela.

METODOLOGIA

O seguinte estudo consiste numa revisão bibliográfica de artigos científicos disponibilizados nos indexadores Google Acadêmico, PubMed e Scielo, bem como de trabalhos acadêmicos referentes ao tema. A fim de utilizar referências que refletissem a realidade atual, foram priorizados estudos mais recentes, com preferência a aqueles publicados nos últimos dez anos, todavia, alguns artigos mais antigos também foram considerados dado a relevância dos resultados ali apresentados.

DIABETES INSÍPIDUS

O Diabetes insipidus é uma doença caracterizada na presença de poliúria (aumento da produção de urina) devido a ausência do hormônio antidiurético (ADH) ou a resistência da ação deste hormônio. Nos casos de ausência de produção do ADH nomeamos a variante como Diabetes insipidus central (DIC). Já na resistência a ação do ADH nomeamos a variante como Diabetes insipidus nefrogênico (DIN) (DI IORGI et al, 2012).

O diabetes insipidus é uma das principais causas de poliúria e polidipsia, sendo caracterizada por produção de urina muito hipotônica, com diurese maior que 50

mL/kg de peso corporal em 24h somado a uma ingestão hídrica maior que 3 L/dia. O diabetes insípido pode ser dividido em Central, Nefrogênico e Polidipsia primária (CHRIST-CRAIN, 2019).

O Diabetes insípido central é a forma mais comum da doença, em que consiste na produção e liberação diminuídas de ADH devido a uma ausência de resposta da hipófise posterior ao estímulo osmótico. Já a Polidipsia primária é causada por uma ingestão aumentada de líquidos o que leva a supressão da hipófise posterior e assim causa diminuição da produção e liberação do ADH (CHRIST-CRAIN, 2019).

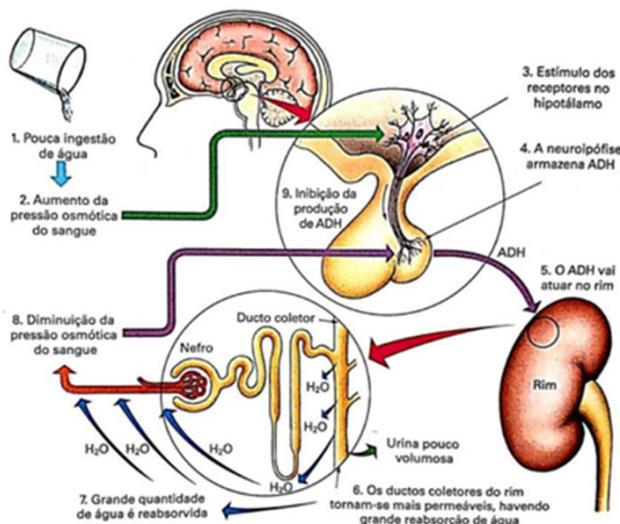
O Diabetes insípido nefrogênico (DIN) portanto consiste num distúrbio endócrino hipofuncional do hormônio antidiurético (ADH), evidenciando o desequilíbrio osmótico que leva aos portadores a um quadro de poliúria. Compreende-se como uma doença congênita que pode estar ligada a fatores genéticos ou ser desenvolvida durante o período da gestação (DUTRA, 2016).

Indivíduos portadores dessa condição são resistentes à ação do hormônio ADH, logo em ocasiões de restrição hídrica, não serão capazes de realizar reabsorção de água na sua porção ascendente da alça de Henle e nos ductos coletores via canais de aquaporina 2 (AQP2), sendo estes mecanismos que funcionam a comando do hormônio, o que irá causar situações de desidratação, hiponatremia, hipocalcemia e hiperclorêmia (SOUZA, 2021).

Já em pessoas que não apresentam as características da doença, quando a concentração de sódio no sangue tende a aumentar por consequência o líquido extracelular fica mais hipertônico e o volume sanguíneo tende a diminuir, ocasionando assim uma sensibilização dos osmorreceptores que encontram-se localizados no hipotálamo anterior (SOUZA, 2021).

Uma vez sensibilizados, potenciais de ação são transmitidos até a neuro hipófise (hipófise posterior), que secretará ADH, sob influência do cálcio. Por sua vez o hormônio vai para a circulação sistêmica e segue até os rins onde se liga ao receptor de vasopressina V2R, localizado na porção ascendente da alça de Henle e nos ductos coletores dos néfrons. Desta forma a alça e os ductos renais se tornarão mais permeáveis a água, através dos canais de aquaporina 2 (AQP2), o que possibilita sua reabsorção, como demonstrado na Figura 1, e evitando situações de desidratação no indivíduo (SOUZA, 2021).

Figura 1 - Regulação da pressão osmótica através do hormônio antidiurético.



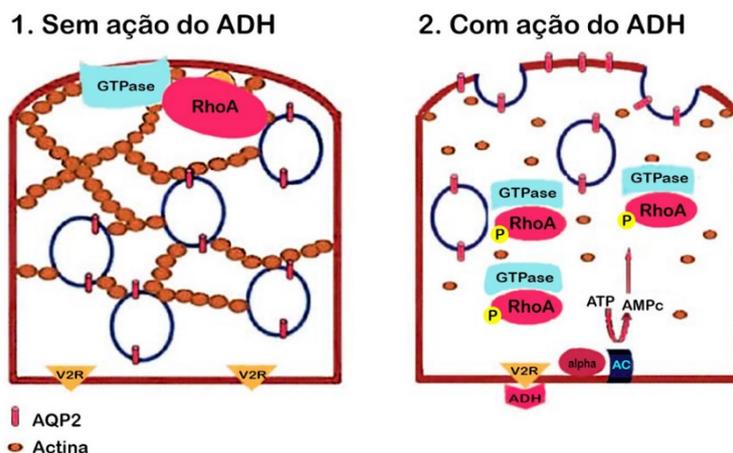
Fonte: Grangeiro, 2021.

ATUAÇÃO DO ADH NO EQUILÍBRIO HÍDRICO

Em condições fisiológicas o ADH é liberado quando a reabsorção de água se faz necessária. O ADH irá atuar sobre o receptor V2R (acoplado a proteína G), presente na membrana basolateral das células do ducto coletor, desencadeando uma resposta celular. Esta resposta celular consiste na fosforilação das serinas que influenciam as vesículas de AQP2a serem direcionadas para a membrana apical das células, permitindo que a água migre do meio hipotônico para o interior hipertônico do néfron (VUKIĆEVIĆ et al, 2019).

Essa redistribuição de AQP2 só ocorre devido a inibição de GTPase RhoA (membro da família Ras homólogo A "RhoA"). Esta proteína pertence a uma família de GTPases do tipo Rho. Esta GTPase RhoA impede formação de GTP proveniente da ativação do receptor V2R, mantendo a F-actina como barreira física para evitar que as vesículas atinjam a membrana em momentos em que elas não se fazem necessárias. Quando o ADH age sobre o seu receptor, teremos a fosforilação de RhoA (via PKA) e a inibição da GTPase, ocorrendo assim a despolimerização de F-Actina e a liberação das vesículas contendo AQP2 para membrana plasmática (Figura 2) (VUKIĆEVIĆ et al, 2019; TAMMA, 2003).

Figura 2 - Ação do ADH na liberação de AQP2. Observa-se a despolimerização de F-actina permitindo a migração das vesículas contendo AQP2 para a membrana.



Fonte: Adaptado de TAMMA, 2003.

ORIGEM DA DOENÇA

O DIN pode ser ocasionado por fatores fisiológicos, genéticos / hereditários ou através de uso de fármacos.

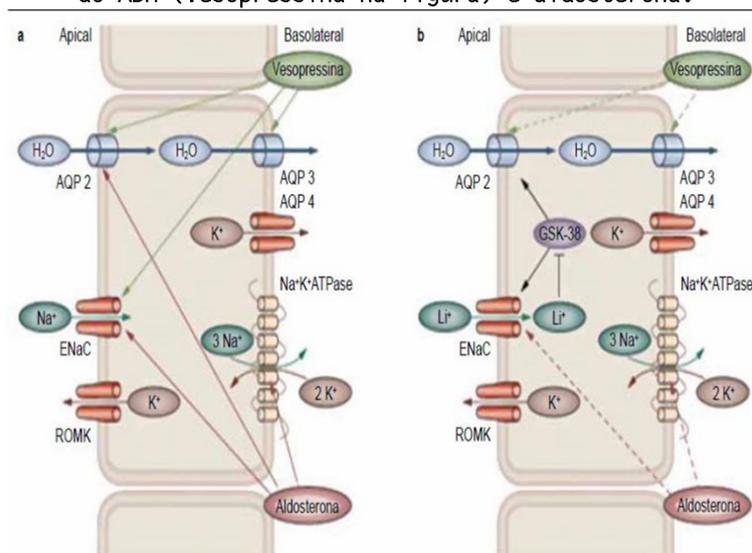
Fisiologicamente, no período gestacional, pode ocorrer um desenvolvimento primário de uma deficiência de ADH. Esta deficiência ocorre, pois, a placenta produz uma grande concentração da enzima vasopressinase, enzima esta que leva a degradação do hormônio ADH em excesso. Entretanto observa-se que este distúrbio desaparece espontaneamente algumas semanas após o parto (DUTRA, 2016).

Raramente esta doença se manifesta de maneira hereditária. De forma hereditária podemos encontrar mutações que envolvem o receptor V2R localizado no cromossomo x, classificada como uma doença recessiva ligada ao x, ou por comprometimento do cromossomo 12, que agrega o gene que corresponde a AQP2, resultando em uma doença autossômica recessiva (DUTRA, 2016).

O DIN também pode ser adquirido através de uso de fármacos, entre eles o lítio. O lítio é um metal presente no princípio ativo carbonato de lítio, que pode ser considerado um estabilizador de humor, utilizado no tratamento de transtornos bipolares. Porém um de seus efeitos colaterais pode levar a incapacidade da concentração da urina, e seu uso prolongado pode levar a nefrotoxicidade como é demonstrado na Figura 3. O lítio, ao contrário do sódio, não é exportado para fora da célula pela Na/K-ATPase, o que leva ao seu acúmulo intracelularmente, promovendo a inibição do glicogênio sintase quinase 3 (GSK-3), enzima que controla o transporte de água e sódio via AQP2 e ENaC (o canal de sódio epitelial sensível à amilorida). Com base em todas estas ações pode ocorrer o desenvolvimento de DIN (OLIVEIRA et al, 2010).

Devido ao fato de ser considerada uma doença rara e de difícil diagnóstico, é importante ressaltar que atualmente não existem estudos epidemiológicos nem dados estatísticos concretos no nosso país sobre a DIN (SAGEMS, 2020).

Figura 3 - Transporte de água, sódio e potássio em condições fisiológicas (a) e na presença de lítio (b). A inibição de GSK-3 pelo lítio diminui a ação da AQP2, resultando numa ação diminuída do ADH (Vesopressina na figura) e aldosterona.



Fonte: OLIVEIRA et al, 2010.

DIAGNÓSTICO DA DOENÇA

Diagnosticar um indivíduo como portador da doença consiste numa tarefa de extrema complexidade. Como o distúrbio pode apresentar-se de 2 formas o diagnóstico é, muitas vezes, dificultado pela gama de sinais e sintomas diferentes que cada portador pode apresentar. Entretanto vale ressaltar que independente da forma (central ou nefrogênica), em ambos os casos teremos o ADH sendo afetado e proporcionando uma diurese elevada (BRANDÃO NETO, 2010).

A suspeita clínica ocorre em pacientes com poliúria (2 a 20 L/dia). O diagnóstico requer a quantificação do volume de diurese e da ingestão hídrica, a determinação da densidade urinária (menor que 1,005) e a exclusão de outras causas de poliúria e polidipsia como diabetes mellitus, polidipsia primária, hipercalcemia, síndrome de Cushing, medicamentos (lítio), etc. Se a osmolaridade plasmática for maior que 295 mOsm/L e a urinária for inferior a do plasma (urina hipotônica), o diagnóstico de diabetes insípido já pode ser estabelecido sem outras provas. Caso isto não ocorra, deve-se realizar confirmação com o teste de privação hídrica, que dará norte para que os profissionais diferenciem a forma na qual a doença se manifesta (OLIVEIRA et al, 2010).

O teste de privação hídrica tem duas fases distintas:

- Fase de preparação: paciente deve evitar ingestão excessiva de água na noite que precede o teste.
- Fase de desidratação: idealmente, a prova deve iniciar no período da manhã. O paciente é mantido em jejum, sob observação e, periodicamente, seu peso, diurese, densidade urinária e natremia são avaliados.

Nesse período, os seguintes cuidados são mantidos:

- Dieta seca e restrição da ingestão de líquidos por 8 horas;
- Pesar o paciente a intervalos de 2 horas;
- Coletar urina para avaliar a osmolaridade urinária (OsmU) e medir o volume urinário a cada 2 horas. E também coletar sangue para avaliar a osmolaridade plasmática (OsmP) no fim da dieta seca. Interromper o teste,

medindo Osm U e Osm P, se a perda de peso exceder 5% do peso inicial ou a sede for intolerável.

O teste ainda tem uma terceira fase, a administração de desmopressina, fármaco sintético, análogo da vasopressina (DDAVP), que ajuda a estabelecer se a etiologia é central ou nefrogênica. Porém é conveniente realizar esta etapa, quando o paciente perde pelo menos 3% do peso corpóreo, logo administra-se o DDAVP, um análogo do ADH, por via endovenosa ou nasal, e observa-se o débito urinário, a densidade da urina e a natremia por algumas horas (OLIVEIRA et al, 2010).

Este teste possui como princípio, evidenciar se o paciente, na condição de hiperosmolaridade, continua a apresentar urina hipotônica; caso isto ocorra, o diagnóstico de DIN é confirmado. Desta forma se esta urina tem uma osmolaridade menor que 300 mOsm/kg, está confirmado o diagnóstico de DIN. Respostas de osmolaridade urinária entre 300 e 750 mOsm/kg podem ocorrer em DI parcial e se a osmolaridade urinária estiver acima de 750 mOsm/kg é confirmado diagnóstico de diabetes insípido central (DIC) (OLIVEIRA et al, 2010).

ATUAIS INTERVENÇÕES UTILIZADAS NO TRATAMENTO DE DIN

Como se trata de uma doença sem uma cura aparente, a principal estratégia clínica consiste em contornar os sintomas desencadeados pelo distúrbio, que consistem no desequilíbrio eletrolítico e desidratação, com o intuito de proporcionar uma melhor qualidade de vida para o paciente (ANTUNES, 2016).

Inicialmente é prescrito ao portador uma dieta com baixas ou nenhuma concentração de sódio, que tem como objetivo diminuir a ingestão de água e conseqüentemente a sua eliminação através da urina (ANTUNES, 2016).

Farmacologicamente utiliza-se como intervenção a associação dos diuréticos hidroclorotiazida e amilorida, a fim de promover maior reabsorção de água, por meio do aumento da permeabilidade dos ductos coletores, além de uma maior concentração, e redução de volume da urina (ANTUNES, 2016).

Outra estratégia vem sendo demonstrada através de estudos, que evidenciam mecanismos que possuem efeitos semelhantes a ação do ADH, ou até mesmo distintas dele, como por exemplo o efeito pletórico das estatinas; onde demonstram eficácia para promover um aumento na expressão renal de canais de água AQP2 (ANTUNES, 2016).

Optando pelo tratamento hormonal, utiliza-se desmopressina, que consiste num análogo do ADH, e possui pequenas propriedades vasoconstritoras e também atividade antidiurética duradoura que pode chegar a um período prolongado de 12 a 24 horas na maioria dos pacientes, podendo ser administrada por via intranasal, subcutânea, intravenosa ou oral. Mas a dose deve ser levada em consideração, pois superdosagem pode causar retenção de líquidos e diminuição da osmolalidade plasmática, possivelmente resultando em convulsões em crianças pequenas, e nessas circunstâncias, pode-se administrar furosemida para induzir a diurese (SAGEMS, 2020)

NOVAS PERSPECTIVAS PARA O TRATAMENTO DE DIN

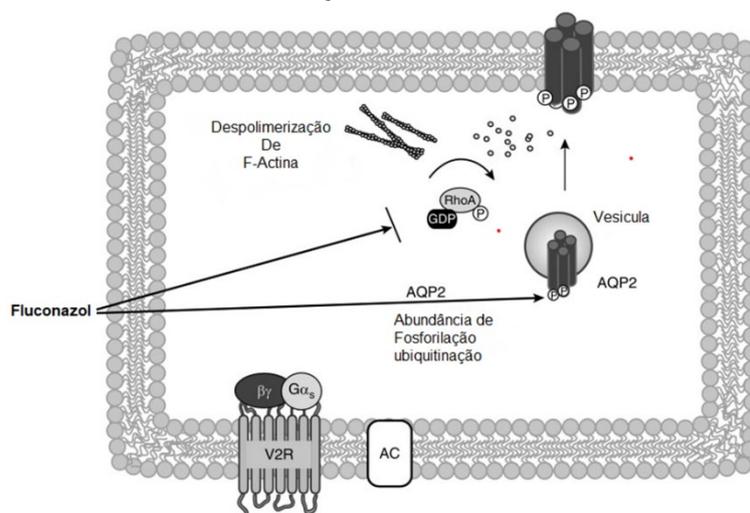
Atualmente estudos pré-clínicos tem buscado novas intervenções com enfoque na causa da doença. Estas intervenções visam contornar a resistência ao receptor de ADH, procurando um substituto hormonal ou não com impacto semelhante (MORTENSEN, 2020).

Neste estudo destaca-se o fármaco fluconazol, que consiste num antimicótico utilizado para o tratamento de infecções invasivas ocasionadas por *Candida sp.* Mas a hipótese que está sendo levada em consideração é de que o fármaco possa atuar de forma direta e independente do ADH no mecanismo de reabsorção de água nos ductos coletores renais (VUKIĆEVIĆ et al, 2019).

Para a realização do ensaio pré-clínico foram utilizados camundongos BALB/C6 knockout C57bl/6N, que desta forma são portadores de DIN. Os animais foram tratados com fluconazol por um período de 4 dias, onde as concentrações escolhidas foram as mesmas que são utilizadas em pacientes que tratam infecções fúngicas (VUKIĆEVIĆ et al, 2019).

Foi observada a influência do fármaco sob a diminuição da fosforilação das vesículas de AQP2 (Figura 4) e seu aumento em abundância na membrana celular das células principais dos ductos coletores independentemente de ADH, isso levando em consideração as alterações no status de fosforilação e ubiquitinação, bem como à inibição de RhoA, ocasionadas pelo fármaco (VUKIĆEVIĆ et al, 2019).

Figura 4 - Ação do Fluconazol nas células principais do ducto coletor renal. Observa-se a despolimerização de F-actina e migração das vesículas contendo AQP2 para a membrana, similar a ação do ADH.



Fonte: Adaptado de VUKIĆEVIĆ et al, 2019.

Logo completa-se que fluconazol imita o efeito inibitório do ADH na RhoA, e que possui como alvo os fatores regulatórios críticos que controlam a localização de AQP2. Desta forma o processo resulta num aumento da osmolaridade urinária, o que indica reabsorção de água e também uma diminuição significativa da produção de urina (VUKIĆEVIĆ et al, 2019).

SECRETINA COMO POSSÍVEL TRATAMENTO DE DIN

A secretina (SCT) é um hormônio polipeptídico, codificado pelo gene ScTR, onde inicialmente é sintetizado como uma proteína precursora de 120 aminoácidos. Este precursor contém um peptídeo sinal N-terminal, espaçador e um peptídeo C-terminal de 72 aminoácidos, que será processado proteoliticamente para produzir um único hormônio peptídico linear de 27 aminoácidos através da remoção do peptídeo sinal e extensões amino e carboxi-terminais (AFROZE et. al. 2013).

A SCT originalmente é produzida nas células S do intestino delgado atuando como mediador na fisiologia digestória. Sua ação ocorre através da ativação do receptor de secretina (SCTR), receptor este acoplado a proteína G (família B), estimulando o pâncreas exócrino e as células parietais presentes no estômago (BAI et al 2016). Como consequência desta ação verifica-se uma inibição da secreção gástrica por inibição das células G. Ocorre assim uma reação entre o ácido clorídrico (HCl) e o bicarbonato de sódio (NaHCO₃) proveniente do estímulo pancreático, o que conseqüentemente leva a formação de cloreto de sódio (NaCl) e ácido carbônico (H₂CO₃), o qual se dissocia

imediatamente em dióxido de carbono e água resultando assim em neutralização do pH (LIMA, 2017).

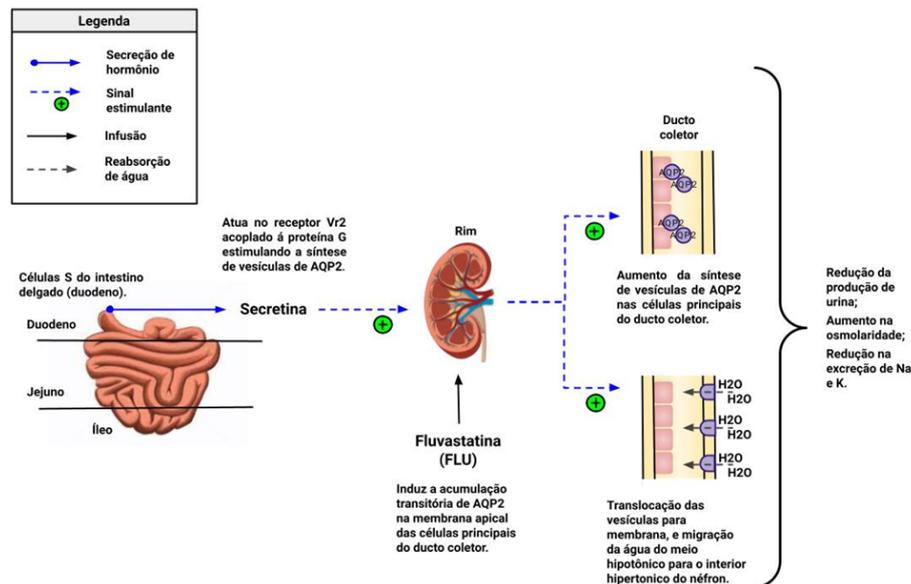
Em função do controle dos fluidos corporais, estudos ressaltam a ação do hormônio SCT neste sistema, levando em consideração o fato de ter a capacidade de sinalizar o V2R independentemente do ADH (NG et al, 2016).

Uma vez secretado pelas células S do intestino delgado o hormônio secretina irá atuar sobre seus receptores presentes na membrana basolateral das células principais do ducto coletor, que diferentemente da sinalização de V2R, que utiliza somente a via clássica PKA (AMP cíclico), SCTR por sua vez utiliza tanto a via PKA quanto a PKC (via IP3 e cálcio), o que explica sua ação ser mais significativa (NG, et al, 2016).

Procino et al (2014) em seu estudo, utilizaram infusões de secretina como forma de tratamento para ratos portadores de DIN. Neste tratamento a SCT aumentou as concentrações intracelulares de cAMP nas células dos ductos coletores, o que levou a um aumento expressivo de vesículas de AQP2. Entretanto estas vesículas foram localizadas em todo citoplasma, mas não foram translocadas até membrana apical.

Com o intuito de induzir a acumulação transitória de AQP2 na membrana apical das células principais do ducto coletor, além da utilização de SCT, foram feitas infusões do fármaco fluvastatina, que através de seus efeitos pleitrópicos atua em conjunto ao hormônio para promover a migração das vesículas até a membrana, levando assim a regulação da homeostase hídrica (figura 5). Como consequência ocorreu o aumento da osmolaridade, redução da produção de urina e diminuição da excreção de sódio e potássio (PROCINO et al, 2014).

Figura 5 - Regulação da homeostase hídrica através da ação do hormônio secretina associado com o fármaco fluvastatina.



Fonte: Autoria própria.

DISCUSSÃO

Intervir farmacologicamente no DIN consiste em uma tarefa de extrema complexidade, já que os atuais métodos existentes compreendem na associação de diuréticos que estão voltados para contornar a poliúria e a polidipsia proporcionadas pela doença.

E a falta de casos devido a raridade da doença leva a escassez de estudos relacionados ao distúrbio. Isso acaba dificultando os avanços com novas intervenções ou até mesmo numa possível cura para a doença. Pensando nas novas intervenções para controle da DIN

apresentamos aqui a terapêutica conjunta utilizando o fármaco fluconazol e o hormônio secretina (SCT).

O fluconazol tem sido levado em consideração devido ao fato de promover aumento na localização de AQP2 na membrana plasmática nas células principais, independentemente de AVP. Além de aumentar a reabsorção trans epitelial de água no ducto coletor das cobaias utilizadas no estudo, o que levou a diminuição do débito urinário. Por outro lado, os fármacos desta classe modulam as ações de outros medicamentos por inibir as enzimas do citocromo P450 (CYP) aumentando assim a meia vida plasmática (VUKIĆEVIĆ et al, 2019).

Procino et al. (2014), testaram o efeito da administração de secretina, em combinação com o fármaco fluvastatina. Eles demonstraram que em cobaias portadores de DIN tratadas com esta associação ocorreu uma redução do débito urinário em cerca de 90% e aumento significativo na osmolaridade da urina, desta forma sugerindo que a SCT pode exibir efeito antidiurético.

Todavia quando comparamos as duas intervenções mencionadas acima, a associação entre o fármaco fluvastatina e o hormônio SCT se destaca, devido ao fato de desempenhar com eficiência um mecanismo que permite manter o equilíbrio hídrico do organismo. Desta forma um efeito sinérgico entre a ação de fluvastatina e SCT pode ser interessante do ponto de vista terapêutico,

Devido a excreção da fluvastatina ocorrer por via fecal os rins não estarão sujeitos a uma possível sobrecarga. Além disso o SCT consiste num homólogo do hormônio endógeno, logo será degradado e excretado conforme o mesmo, e isto consiste numa importante informação para portadores de DIN que apresentam um sistema excretor parcialmente comprometido.

É importante apontar que ambas as estratégias acima apresentam um melhor desempenho como forma de tratamento. Estas estratégias são eficazes para a forma hereditária da doença (diabetes insípidos ligado ao x), pois nesta condição apenas o receptor V2R é afetado, sendo mantida a resposta celular (via PKC ou via PKA).

CONCLUSÃO

Diante de tudo que foi estudado e apresentado, o DIN mostrou-se como uma doença de e extrema complexidade, e de difícil diagnóstico, já que a sua identificação se baseia apenas no aparecimento de sintomas, teste de restrição hídrica e em exames de rotina complementares, ou seja, não há marcadores ou técnicas específicas que facilitem ou contribuam para este fim.

Portanto, entende-se que a escolha para o tratamento da doença é trabalhoso e pode-se mostra ineficaz, levando em consideração que podem haver erros de interpretação nos testes laboratoriais, como nos traços apresentados pelo paciente.

Os estudos pré-clínicos explanados neste trabalho se mostram eficazes, e podem ser considerados como uma possível forma de tratamento para portadores de DIN, porém existem limitações que dificultam aplicar estas estratégias na clínica, já que a incidência da doença não é grande, e os custos para a realização dos testes são altos, pois envolvem dosagem de hormônios.

Sendo assim, podemos concluir que esta associação promete um controle satisfatório da DIN, minimizando as complicações da doença. Entretanto são necessários mais estudos que preencham as lacunas sobre o tema para que, em um futuro próximo, possamos ter as intervenções apresentadas atuando como um possível tratamento para indivíduos portadores da doença.

REFERÊNCIAS

- AFROZE, Syeda; MENG, Fanyin; JENSEN, Kendal; MCDANIEL, Kelly; RAHAL, Kinan; ONORI, Paolo; GAUDIO, Eugenio; ALPINI, Gianfranco; GLASER, Shannon S.. The physiological roles of secretin and its receptor. *Annals Of Translational Medicine*, Washington Dc, v. 1, n. 3, p. 10-20, out. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4200670/>. Acesso em: 18 ago. 2020.
- ANTUNES, Joana Patrícia Dias. DIABETES INSÍPIDA: REVISÃO DA FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO. 2016. 63 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016. Disponível em: <https://eg.uc.pt/bitstream/10316/36900/1/Tese%20de%20Mestrado.pdf>. Acesso em: 12 jul. 2021.
- BAI, Jenny Juan; TAN, Chong da; CHOW, Billy K. C.. Secretin, at the hub of water-salt homeostasis. *American Journal Of Physiology-renal Physiology*, [s.l.], v. 312, n. 5, p. 852-860, 1 maio 2017. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00191.2015>. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00191.2015>. Acesso em: 10 maio 2020.
- BRANDÃO NETO, Rodrigo Antonio. Diabetes Insipidus. 2010. Disponível em: https://www.medicinanet.com.br/conteudos/casos/3903/diabetes_insipidus.htm. Acesso em: 16 ago. 2021.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria conjunta nº 2, de 10 de janeiro de 2018. Brasília, 2018. Disponível em: < <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/16/Portaria-Conjunta-PCDT-Diabete-Insipido.16.01.2018.pdf>. Acesso em: 08 de julho de 2021
- CHRIST-CRAIN, M., BICHET, D. G., FENSKE, W. K., GOLDMAN, M. B., RITTIG, S., VERBALIS, J. G., & VERKMAN, A. S. (2019). Diabetes insipidus. *Nature reviews Disease primers*, 5(1), 1-20.
- DI IORGI, N., NAPOLI, F., ALLEGRI, A. E. M., OLIVIERI, I., BERTELLI, E., GALLIZIA, A., ... & MAGHNIE, M. (2012). Diabetes insipidus-diagnosis and management. *Hormone research in paediatrics*, 77(2), 69-84.
- DUTRA, Yara Sousa et al. MECANISMOS ENVOLVIDOS NA PATOGÊNESE DO DIABETES INSÍPIDO. *Revista Expressão Católica Saúde*, [S.l.], v. 1, n. 1, jun. 2016. ISSN 2526-964X. Disponível em: <http://reservas.fcrcs.edu.br/index.php/recsaude/article/view/1378>. Acesso em: 06 Jul. 2021. doi:<http://dx.doi.org/10.25191/recs.v1i1.1378>.
- GRANGEIRO, Prof. SISTEMA URINÁRIO. 2021. Disponível em: <http://www.editoraopirus.com.br/uploads/df/materiais/biologia/df-biologia-grangeiro-60ad0a2eab1fd.pdf>. Acesso em: 06 jul. 2021.
- LIMA, Vilma. FISIOLOGIA DAS SECREÇÕES SALIVARES E GASTRINTESTINAIS. 2016. 1 v. Tese (Doutorado) - Curso de Nutrição, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2016. Cap. 19. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Vilma_Lima/publication/310792174_Fisiologia_das_Secrecoes_Salivares_e_Gastrintestinais/links/58a4dcfbaca27206d9840790/Fisiologia-das-Secrecoes-Salivares-e-Gastrintestinais.pdf. Acesso em: 09 maio 2020.
- MALVE, Harshad; KALRA, Sanjay; ZARGAR, Abdulhamid; JAIN, Sunilm; SETHI, Bipin; CHOWDHURY, Subhankar; SINGH, Awadshkumar; THOMAS, Nihal; UNNIKRISHNAN, Ag; THAKKAR, Piyaballani. Diabetes insipidus: the other diabetes. *Indian Journal Of Endocrinology And Metabolism*, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 9, 2016. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/2230-8210.172273>.

MORTENSEN, Line A.; BISTRUP, Claus; JENSEN, Boye L.; HINRICHS, Gitte R.. A mini-review of pharmacological strategies used to ameliorate polyuria associated with X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *American Journal Of Physiology-Renal Physiology*, [S.L.], v. 319, n. 5, p. 746-753, 1 nov. 2020. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00339.2020>. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajprenal.00339.2020>. Acesso em: 16 jul. 2021.

NG, Hans K. H.; HARIKUMAR, Kaleeckal G.; MILLER, Laurence J.; CHOW, Billy K. C.. Signaling Modification by GPCR Heteromer and Its Implication on X-Linked Nephrogenic Diabetes Insipidus. *Plos One*, [S.L.], v. 11, n. 9, p. 01-14, 20 set. 2016. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0163086>. Disponível em: [10.1371/journal.pone.0163086](http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0163086). Acesso em: 16 jul. 2021.

OLIVEIRA, Jobson Lopes de; SILVA JÚNIOR, Geraldo Bezerra da; ABREU, Krasnalhia Livia Soares de; ROCHA, Natália de Albuquerque; FRANCO, Luiz Fernando Leonavicius G; ARAËJO, Sônia Maria Holanda Almeida; DAHER, Elizabeth de Francesco. Nefrotoxicidade por lítio. *Revista da Associação Médica Brasileira*, [S.L.], v. 56, n. 5, p. 600-606, 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-42302010000500025>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/Lgnbk9sJbYmFCZqRShsr6Rh/?lang=pt>. Acesso em: 07 jul. 2021.

PROCINO, Giuseppe; MILANO, Serena; CARMOSINO, Monica; BARBIERI, Claudia; NICOLETTI, Maria C.; LI, Jian H.; WESS, Jürgen; SVELTO, Maria. Combination of secretin and fluvastatin ameliorates the polyuria associated with X-linked nephrogenic diabetes insipidus in mice. *Kidney International*, [s.l.], v. 86, n. 1, p. 127-138, jul. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.10>. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.10> Acesso em: 10 maio 2020.

REGULAÇÃO do Equilíbrio Hídrico. Disponível em: <https://www.sncsalvador.com.br/2012/03/09/regulacao-do-equilibrio-hidrico/>. Acesso em: 10 maio 2020.

RESUMO de Diabetes insípido. 2020. Sociedade Acadêmica de Genética Médica de Sobral. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/resumos-diabetes-insipido>. Acesso em: 30 maio 2022.

SOUZA, Mariana Cristina Alves de. Aspectos clínicos, fisiológicos e patológicos do Diabetes Insipidus Nefrogênico: uma revisão literária. *Brazilian Journal Of Health Review*. Curitiba, p. 8198-8215. 01 mar. 2021. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934398003015>. Acesso em: 06 jul. 2021.

TAMMA, G.; PROCINO, G.; KLUSSMANN, E.; SVELTO, M. cAMP-induced AQP2 translocation is associated with RhoA inhibition through RhoA phosphorylation and interaction with RhoGDI. *Journal of cell science*, 116, 1519-1525, 2003. Doi: 10.1242/jcs.00355.

VUKIĆEVIĆ, Tanja; HINZE, Christian; BALTZER, Sandrine; HIMMERKUS, Nina; QUINTANOVA, Catarina; ZÜHLKE, Kerstin; COMPTON, Friederike; AHLBORN, Robert; DEMA, Alessandro; EICHHORST, Jenny. Fluconazole Increases Osmotic Water Transport in Renal Collecting Duct through Effects on Aquaporin-2 Trafficking. *Journal Of The American Society Of Nephrology*, [S.L.], v. 30, n. 5, p. 795-810, 15 abr. 2019. American Society of Nephrology (ASN). <http://dx.doi.org/10.1681/asn.2018060668>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6493977/>. Acesso em: 24 ago. 2021.