

O TRATAMENTO DO DIABETE INSÍPIDO

POR

J. I. LOBO & LUCIANO DÉCOURT

INTRODUÇÃO

Apesar de ser o diabetes insípido uma entidade relativamente rara, tivemos, contudo, ocasião de observar, no curto espaço de 4 meses, dois casos dessa moléstia.

Para relatar, principalmente, os resultados obtidos com a terapêutica instituída apresentamos nossos casos precedidos de ligeiro apanhado sobre a etiopatogenia.

ETIOPATOGENIA

Nosso conhecimento sobre o controle do metabolismo hídrico pela hipófise baseia-se em grande número de trabalhos experimentais. Nesse campo foi pioneiro H. Cushing, que desde 1912 estudava os efeitos resultantes da hipofisectomia e da oclusão da haste pituitária.

Richter, iniciando seus estudos em 1928 e prolongando-os até hoje, tem verificado o papel desempenhado pelas diferentes partes da hipófise na produção do diabetes insípido; conseguiu assim demonstrar o papel predominante exercido pelo lobo posterior (1).

Geiling e Oldham, recentemente provaram que é o próprio lobo posterior que elabora um hormônio anti-diurético e não a *pars intermedia*, como pensavam alguns; seus estudos foram realizados em espécies nas quais a hipófise não apresenta a *pars intermedia* (2).

Richter e Wislocki, em 1930, estudaram experimentalmente, os efeitos sobre a ingestão de água, produzidos pela remoção da hipófise. Os animais - ratos - apresentavam notável polidipsia, sendo mais intensa um a dois dias após a operação e, decorridos em média 10 dias, a ingestão aquosa era inferior aos valores pre-operatórios. A hipofisectomia era realizada através do esfenóide pelo

método de sucção, de modo a não lesar o cérebro, eliminando, assim, a hipótese do diabetes insípido correr por conta de lesões cerebrais, na região infundibuliforme, acima dos corpos mamilares, como foi admitido por Bailey e Bremer (3).

Observava-se, entretanto, que nem todos os animais operados pelo mesmo processo apresentavam diabetes insípido. Verificava-se, também, que a porção da haste que permanecia não apresentava sempre o mesmo tamanho, sofrendo grandes variações: às vezes bem curta, em outras muito longa, incluindo elementos do lobo posterior. Nestas últimas condições não aparecia o diabetes insípido.

Richter conseguiu, com uma técnica delicada, determinar lesões da haste sem atingir nem o cérebro, nem a hipófise. Pôde assim provocar o aparecimento do diabetes, havendo, contudo, casos nos quais não aparecia o síndrome; ligou êle este fato à sede da lesão, parecendo que os sintomas são tanto mais nítidos, quanto mais próxima do cérebro fôr a mesma, de modo a não haver probabilidade de permanecerem elementos do lobo posterior. Bastava que poucos desses elementos permanecessem para que não se manifestasse o diabetes.

Devemos ainda não esquecer o papel desempenhado pelo lobo anterior. Os sintomas não são permanentes si todo o lobo anterior fôr removido. Quando se realiza a hipofisectomia total, apresenta-se o diabetes insípido, mas nunca é permanente (4).

O grau do diabetes insípido depende da quantidade de lobo anterior existente. O máximo é conseguido pela remoção completa do lobo posterior, deixando intacto todo o lobo anterior (5).

Nas hipofisectomias totais, devido à falta das secreções do lobo anterior, ha redução acentuada do metabolismo; a ingestão de alimentos decai muito, chegando a 50 ou 60% abaixo do normal. A diminuição da ingestão de água, que, como vimos, acompanha essas operações, seria, pois, uma parte desse fenômeno geral.

Pode-se, nas hipofisectomias totais, tornar permanentes os sintomas pelas injeções de extratos de lobo anterior. Admite-se que para a produção experimental do diabetes insípido é necessária a presença de uma tireóide intacta, desde que o síndrome, uma vez estabelecido, desaparece com a tireoidectomia e de novo se instala com a administração de tireóide (6).

Ranson, Fisher e Ingram, que estudaram o papel do hipotálamo na produção do diabetes insípido, concluem: "Nossa concepção sobre a etiologia do diabetes é que o hipotálamo regula a atividade secretora do lobo nervoso hipofisário através do sistema supra-ótico hipofisário, sendo que, como primeiro mostrou von Hann, o diabetes insípido devido à ausência do lobo posterior só ocorre si houver tecido do lobo anterior" (7).

Várias provas indicam que uma lesão que interrompa o trato supra-ótico hipofisário em qualquer parte de seu curso, a remoção do lobo posterior ou uma lesão bilateral dos núcleos supra-óticos, pode provocar o aparecimento desse síndrome.

Devemos, portanto, considerar o sistema supra-ótico hipofisário como uma unidade anatômica e funcional. Qualquer lesão em uma dessas partes repercute sobre as outras; daí a grande dificuldade de se dissociarem êsses elementos e ajuizar o seu valor na produção do síndrome.

Richter, por meio de três experiências diversas e observando o volume urinário e a ingestão aquosa, conseguiu estabelecer a primazia da poliúria no síndrome:

- a) Em animais hipofisectomizados o aumento do volume urinário precede de 1 a 4 horas o da ingestão aquosa;
- b) o bloqueio do volume urinário pela ligadura dos ureteres determina ausência de sede.
- c) a completa privação de água não previne a enorme secreção urinária.

Um fato que *in anima nobile* demonstra também que o fenômeno primário é a poliúria e não a excessiva passagem de água dos tecidos para o sangue, é a tendência à *inspissatio sanguinis* que regularmente se observa nestes casos. Um de nós (10) já teve oportunidade de demonstrar que no diabetes insípido o índice refratométrico do soro tende a elevar-se e que esta elevação se torna muito nítida logo que se institue a prova da sede.

Resumindo teríamos:

1. O diabetes insípido é o resultado da ausência do hormônio anti-diurético, elaborado pelo lobo posterior;
2. O diabetes insípido aparece pela:
 - a) hipofisectomia total
 - b) hipofisectomia posterior
 - c) secção da haste próxima ao cérebro;
3. O diabetes insípido só é permanente si houver tecido do lobo anterior que possa manter o metabolismo em nível normal;
4. O hipotálamo regula a secreção do hormônio pelo lobo posterior;
5. Qualquer lesão no trato supra-ótico hipofisário determina o aparecimento do síndrome;
6. O hormônio age diretamente sobre o rim, aumentando a reabsorção aquosa ao nível dos túbulos (8);
7. A glândula tireóide é necessária para a produção experimental do diabetes insípido; êste, uma vez provocado, é abolido pela tireoidectomia e pode novamente reaparecer com a administração de tireóide.

OBSERVAÇÕES

I — W. N., sexo masculino, branco, 11 anos, brasileiro.

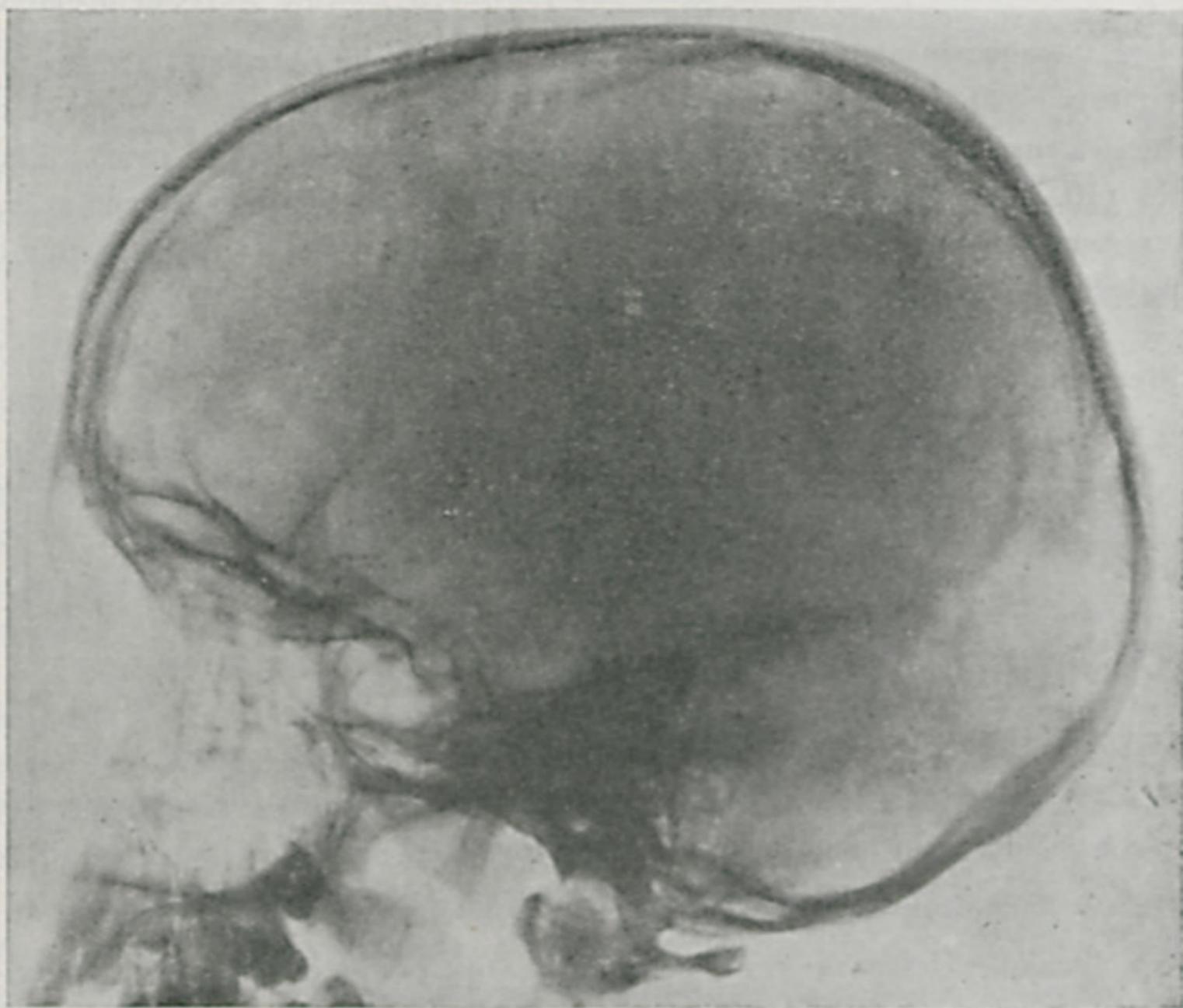
Ha 7 meses começou a sentir sede intensa, ingerindo cerca de 8 litros de água nas 24 horas, acompanhada de poliúria acentuada — 8 a 10 litros.

A perturbação instalou-se subitamente e não foi precedida por qualquer doença ou trauma. Queixa-se, ainda, de secura intensa na garganta e cefaléia. Às vezes náuseas e vômitos. Levanta-se várias vezes à noite para urinar e beber água.

Não ha entre os parentes nenhum caso de perturbação glandular.

Desenvolvimento somático inferior ao normal para sua idade. Desenvolvimento psíquico normal. Temperamento irritável. Apresenta boa disposição para o estudo e trabalho.

O exame objetivo revela: peso — 22,500 quilos; altura — 127 cms.; envergadura — 127 cms..



Radiografia do crânio de W. N. (Caso No. 1). Sela túrcica de pequenas dimensões com apófises clinóides hipertrofiadas e pneumatização das posteriores.

Pele seca, panículo adiposo bem reduzido. Mucosas pouco coradas. Dentes bem conservados e regularmente implantados. Tireóide não palpável. Pulso — 88; pressão arterial 90 — 60.

Genitália de acôrdo com o desenvolvimento somático, isto é, reduzida para a idade. Reflexos tendinosos presentes e normais. Nada de importância nos demais aparelhos. W e K — negativos.

Urina — densidade — 1001.

A dosagem do Cl plasmático e globular foi normal.

II — C. B. C., sexo feminino, branca, 44 anos, brasileira, casada.

Ha mais ou menos 24 anos fez regime para emagrecer — pesava nessa ocasião 70 quilos. Comia muito pouco e, sentindo muita fome, ingeria água em abundância para encher o estômago e fazer desaparecer a sensação de fome. Passados 4 meses emagrecera 30 quilos e era torturada por sede intensa, que combatia pela ingestão de enormes quantidades de água. Também urinava muito, chegando, só durante a noite, a encher um balde de cerca de 6 litros. A pele era seca e rachava com facilidade. Submeteu-se a vários tratamentos sem o menor resultado. Posteriormente tem engordado muito, sendo que ha 4 anos pesava já 82 quilos e atualmente seu peso é de 102 quilos. A polidipsia e poliúria têm-se mantido, chegando em média a urinar 12 litros nas 24 horas. A paciente é atormentada à noite, pois chega a se levantar cerca de 20 vèzes para ingerir água e urinar.

Menarca aos 13 anos e até ao casamento — ha 10 anos — as menstruações eram normais; após esse evento, períodos de amenorréia que duram de 3 a 6 meses. Não apresenta disposição para o trabalho, sentindo muito desânimo e fraqueza. De temperamento excessivamente nervoso, chora com facilidade, mesmo à simples palestra. Apetite bom e alimentação variada.

Não apresenta nenhum antecedente de importância e não existe entre os parentes nenhum caso de perturbação endócrina.

O exame objetivo revela: tipo pletórico — facies de lua cheia. Peso — 102 quilos; altura — 159 cms.; envergadura — 158,5 cms..

Panículo adiposo abundantíssimo e sem preferência de localização.

Aparelho circulatório — pulso — 100, pressão arterial — 160 — 98.

Varizes e edemas dos membros inferiores.

Nada mais de importância nos outros órgãos e aparelhos.

W e K — positivos ha 4 anos; fez tratamento que negativou o exame. Fez nova reação de W, que foi negativa. Radiografia no crâneo normal, a não ser a calcificação da pineal.

A dosagem do Cl plasmático e globular feita sob várias condições (sem tratamento e com tratamento; regimes com sal e sem sal) sempre forneceu resultados dentro dos limites normais.

TERAPÊUTICA

Não vamos aquí fazer uma apreciação sôbre o tratamento em geral do diabete insípido, mas sim apresentar a terapêutica instituida nos nossos casos e quais os resultados obtidos:

Caso No. 1 — Inicialmente o paciente foi colocado em regime pobre em sal e protídios; como esse regime, seguido durante alguns dias, não influenciasse a terapêutica, foi posteriormente abandonado e prescrito um regime liberal. O tratamento medicamentoso inicialmente esteve a cargo do "Pitres-

sin" (Parke Davis), que se admite conter o hormônio anti-diurético. Era aplicada uma injeção diária, sempre após o almoço. Houve, como se pode verificar pelo quadro anexo (Fig. 1) apreciável redução do volume urinário — que de 7 a 8 litros baixou para 4 a 5 litros — e da ingestão de água. Levanta-se ainda à noite para urinar uma a duas vezes, mas não para beber água. A densidade da urina continua baixa, ao redor de 1002 e 1003. As injeções eram, além disso, acompanhadas de alguns fenômenos desagradáveis: intensa palidez, tonturas, cefaléias e aumento da pressão arterial. Esta foi medida repetidas vezes, antes e após as injeções, e pôde-se verificar apreciável elevação.

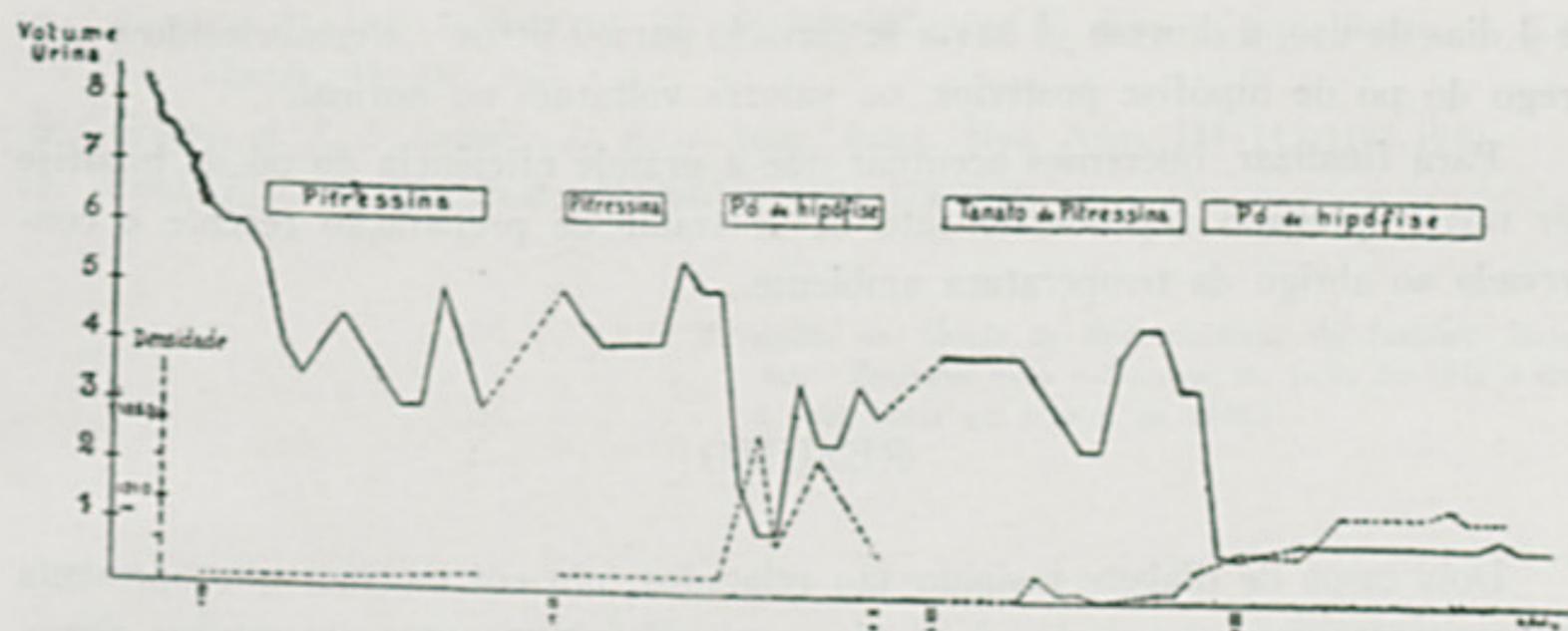
<i>Antes da injeção</i>	<i>Após a injeção</i>
84 — 58	106 — 83
89 — 62	110 — 85

Esse tratamento apresentava, entretanto, um grande inconveniente — efeitos passageiros durando em média de 6 a 8 horas; assim sendo, para o controle nas 24 horas, seriam necessárias pelo menos 3 injeções. Devido à grande dificuldade de se proceder desse mesmo modo, pois trata-se de doente de Ambulatório, fizemos somente durante 2 dias, a título de experiência, as três injeções diárias. A diurese desceu para 2.5 litros, mas não foi acompanhada por uma elevação paralela da densidade, que se conservou entre 1004 e 1005.

Tendo em vista os trabalhos de Greene e January (9), experimentámos o tanato de pitressina, que, segundo aqueles autores, apresentaria a vantagem de uma absorção lenta, de maneira a se conseguir a normalização da diurese com uma única injeção cada 2 ou 3 dias. Dadas as dificuldades da obtenção do tanato de pitressina original de Parke Davis, foi o mesmo preparado na Parte Experimental da Secção de Endocrinologia do Instituto Butantan a partir do "Pitressin", por precipitação com ácido tânico. O precipitado, seco em acetona, era suspenso em óleo de sésamo. Nestas condições não é possível, por se partir de pequena quantidade, obter-se uma suspensão homogênea. Foram feitas injeções diárias e os resultados, si bem que levemente superiores aos obtidos com o "Pitressin", não satisfizeram completamente, nem foram concordes com os obtidos por Greene e January. A razão dessa diferença pode residir, como já falámos, no fato de partir-se de pequena quantidade do hormônio.

Passámos, então, a aplicar o pó de hipófise posterior, por via nasal, três vezes ao dia, preparado pela Secção já citada, conservado em câmara frigorífica, iniciando seu uso imediatamente após sua preparação. Os resultados foram altamente satisfatórios: além da grande facilidade de aplicação, ausência de fenômeno secundário desagradável e ótimo controle dos sintomas. A diurese reduziu-se a 1 litro ou pouco mais, a densidade elevou-se gradualmente, estacionando entre 1010 e 1020. Notável melhoria do temperamento e das condições gerais. Ligeiro

aumento de peso. Suspendendo-se o tratamento, retornaram todos os sintomas com a mesma intensidade primitiva.



Caso No. 2 — O início do síndrome, nesta paciente, é interessante, porque sugere uma perturbação do mecanismo regulador do metabolismo hídrico devido à ingestão exagerada de água para combater a sensação de fome. Assim como o diabetes melito pode ser condicionado por uma alimentação exageradamente rica em glucídios, determinando exaustão do aparelho glico-regulador, o mesmo poderia acontecer com o diabetes insípido, havendo naturalmente outras causas predisponentes.

Usámos, desde logo, o pó de hipófise posterior em inalações devido aos ótimos resultados obtidos com o mesmo no primeiro caso. Como a paciente apresentasse, concomitantemente, hipertensão arterial (160 — 98) e obesidade (102 quilos), foi aconselhado regime isento de sal e pobre em glucídios e lipídios. Após as primeiras inalações a diurese baixou de 11 para 2 a 3 litros e depois, pela redução do número de inalações, elevou-se para 3,5 a 4,5 litros e tem-se mantido nesse nível. O motivo que determinou a redução do número de inalações (de início 5 e posteriormente 2) foi o fato de, sendo a paciente obesa e hipertensa, desejar-se uma redução de peso e, nestas condições, haver necessidade de não se dificultar uma diurese maior.

A paciente, que ha 20 anos não sabia o que era dormir uma noite toda, pois era forçada a se levantar várias vezes para urinar ou beber água, ficou desde o início livre desses aborrecimentos. A ingestão aquosa nas 24 horas também se reduziu bastante, não passando de 2 litros. Ainda mais, o peso de 102 caiu para 92 e a pressão arterial de 160 — 98 para 140 — 80.

A título de experiência, pois muitos autores o recomendam, usámos também o piramido, sem qualquer resultado apreciável.

Para afastar a hipótese de um efeito psíquico, decorrente do habito de inalações diárias, usámos, sem que a paciente disso soubesse, um pó inerte, preparado com amido e peptona. Os resultados foram completamente nulos, pois, ao cabo de 4 dias de uso, a diurese já havia se elevado para 9 litros. Restabelecido o emprego do pó de hipófise posterior, os valores voltaram ao normal.

Para finalizar, queremos acentuar que a grande eficiência do pó de hipófise por nós empregado depende do fato de se tratar de preparação recente e conservada ao abrigo da temperatura ambiente.

RESUMO

Dois casos de diabetes insípido são relatados, um em menino, que apresenta concomitantemente um moderado nanismo hipofisário, e outro em mulher obesa. Ambos foram tratados com inalações de pó de hipófise posterior bovina e em ambos os resultados se mostraram sumamente satisfatórios, não só quanto à normalização da diurese, como quanto à elevação da densidade urinária.

Nenhuma outra forma de tratamento se mostrou tão eficaz como esta que, no entanto, permanece uma terapêutica substitutiva, mas que pode ser mantida duradouramente.

ABSTRACT

Two cases of diabetes insipidus are reported, one on a boy showing concomitantly a moderate hypophysary dwarfism and the other one on an obese woman. Both were treated with inhalations of bovine posterior hypophysis in powder form, and both showed most satisfactory results, as well as to normalization of diuresis, as to a raise of the specific urinary gravity.

No other form of treatment proved so efficacious as this one, which, nevertheless, remains a substitutional therapy, but may be employed lastingly.

BIBLIOGRAFIA

1. Richter, Curt P. — The pituitary gland — p. 392.1938.
2. Geiling, E. M. K. & Oldham, Frances K. — Jour. Amer. Med. Assn. 116(4): 303.1941.
3. Bailey, P. & Bremer, F. — Arch. Inter. Med. 28: 773-803.1921.
4. Richter, C. P. & Wislocki, G. B. — Amer. Jour. Physiol. 95: 481-492.1930.
5. Richter, C. P. & Wislocki, G. B. — The pituitary gland — p. 399.1938.

6. *Best, H. C. & Taylor, B. N.* — The physiological basis of medical practice — p. 1188.1939.
7. *Ranson, W. S.; Fisher, C. & Ingram, R. W.* — The pituitary gland — p. 424.1938.
8. *Burgess, W. W.; Harvey, A. M. & Marshall, Jr., E. K.* — Jour. Pharm. a. Exp. Therap. 49:237.1933.
9. *Greene, A. J. & January, L. E.* — Jour. Amer. Med. Assn. 115(14):1183.1940.
10. *Lobo, J. I.* — São Paulo Médico 9, 1(3):179.1936.

(Trabalho da Secção de Endocrinologia do Instituto Butantan. Entregue para publicação em julho de 1941 e dado à publicidade em janeiro de 1942.)

