

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DIABETE INSÍPIDO

1. **INTRODUÇÃO**

O diabete insípido (DI) é uma síndrome caracterizada pela incapacidade de concentração do filtrado urinário, com consequente desenvolvimento de urina hipotônica e aumento de volume urinário (1). Pode ocorrer por deficiência do hormônio antidiurético (ADH) (2) ou por resistência à sua ação nos túbulos renais (3). Quando há deficiência na síntese do ADH, o DI é chamado central, neuro-hipofisário ou neurogênico; quando há resistência à sua ação nos túbulos renais, é dito renal ou nefrogênico (4).

O diagnóstico diferencial de DI inclui polidipsia primária (polidipsia psicogênica) e causas de diurese osmótica (5). Na polidipsia primária, o distúrbio inicial é o aumento da ingestão de água, manifestando-se principalmente em pacientes com transtornos psiquiátricos e mais raramente em pacientes com lesões hipotalâmicas que afetam o centro de controle da sede. O diagnóstico de diurese osmótica ocorre por aumento da filtração de um soluto osmoticamente ativo e consequente aumento do volume urinário. A mais comum entre as causas de diurese osmótica é o diabete mélito, com o aumento da diurese devido à ação osmótica da glicose na urina (4).

É importante a diferenciação entre os tipos de DI. Os tratamentos para o DI central e para o renal são distintos. O DI central, associado à redução na secreção de ADH, é mais frequentemente idiopático, ou associado a trauma, cirurgia, tumores da região hipotalâmica ou a encefalopatia hipóxica/isquêmica (2,4,6). Já o DI renal, associado a diferentes graus de resistência à ação do ADH, ocorre nas formas hereditárias, induzido por fármacos (por exemplo, lítio) ou secundário à hipercalcemia (3). O DI gestacional, causada pela expressão de vasopressinases (enzimas que degradam o ADH) pela placenta, é uma forma rara e transitória da doença, que se manifesta mais comumente no terceiro trimestre da gestação e apresenta resolução do quadro alguns dias após o parto (6,7).

O prognóstico dos pacientes com DI depende da etiologia, das comorbidades associadas e da instituição de tratamento adequado (8,9). O tratamento com desmopressina, um análogo do ADH, foi descrito em 1972 (10) e é, desde então, o padrão para os casos de DI central e gestacional. O DI renal não será abordado neste Protocolo por tratar-se de doença decorrente da resistência renal à ação do ADH.

Inexistem estudos epidemiológicos sobre DI no Brasil.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos do DI. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no Apêndice 1.

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

1. **CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)**
   * E23.2 Diabete insípido
2. **DIAGNÓSTICO**
   1. **CLÍNICO**

A primeira manifestação do DI costuma ser noctúria devido à perda de capacidade de concentração da urina no período da noite. A apresentação clínica ocorre com poliúria e consequente aumento da ingestão de água (polidipsia). Poliúria é definida como volume urinário acima de 3 L em 24 horas (acima de 40 mL/kg/dia) em adolescentes e adultos. Em crianças pode ser definida como volume urinário acima de 2 L/m2 de superfície corporal (2,11) ou de acordo com a idade: diurese > 150 mL/kg/dia ou > 6 mL/kg/hora ao nascimento; diurese > 100 mL/kg/dia ou > 4 mL/kg/hora até a idade de 2 anos; diurese > 50 mL/kg/dia ou > 2 mL/kg/hora para crianças maiores de 2 anos (12). O aumento do volume urinário, que pode chegar a 18 L em 24 horas, é compensado com o aumento da ingestão hídrica. Em pacientes sem acesso livre a água (por exemplo, sedados), com alteração hipotalâmica no centro da sede (por exemplo, lesões hipotalâmicas) ou com grande volume urinário, pode haver distúrbios hidroeletrolíticos graves (8).

* 1. **LABORATORIAL**

Em pacientes com poliúria, a concentração de sódio plasmático acima de 142 mEq/L sugere o diagnóstico de DI, ao contrário da concentração abaixo de 137 mEq/L (13). Sódio plasmático entre 137 e 142 mEq/L pode observado tanto em pacientes com DI como nos com polidipsia primária.

No diagnóstico diferencial entre DI e polidipsia primária, pode ser necessário realizar teste de restrição hídrica (13). Para sua realização, sugere-se internação hospitalar, pelo risco de desidratação e distúrbios hidroeletrolíticos graves. O objetivo do teste é elevar a osmolalidade plasmática acima de 295 mOsmol/kg ou o sódio plasmático acima de 145 mEq/L e avaliar a resposta à administração de desmopressina (13). Em pacientes com osmolalidade plasmática acima de 295 mOsmol/kg ou sódio plasmático acima de 145 mEq/L, pode-se prescindir do teste de restrição hídrica, avaliando-se apenas a osmolalidade urinária e a resposta à administração de desmopressina (12), que é o que diferencia DI renal dos outros tipos (central e gestacional). Principalmente para paciente com volume urinário acima de 10 L em 24 horas, sugere-se que o teste de restrição hídrica inicie pela manhã, com suspensão da ingestão de líquidos, pesagem do paciente, esvaziamento vesical completo, avaliação da osmolalidade urinária e da osmolalidade e do sódio plasmáticos no início do teste (tempo zero). Pesagem do paciente e avaliação de volume e osmolalidade urinárias devem ser realizadas a cada hora, e avaliação de osmolalidade e sódio plasmáticos, a cada 2 horas. Com a pesagem do paciente, verifica-se a adesão à restrição hídrica. Se o paciente apresentar perda de peso acima de 3%, a osmolalidade e o sódio plasmáticos devem ser avaliados, mesmo que não tenha transcorrido o período de 2 horas da avaliação anterior.

Abaixo, propõe-se um modelo para a anotação dos parâmetros avaliados durante a realização do teste de restrição hídrica.

PARÂMETROS PARA O TESTE DE RESTRIÇÃO HÍDRICA

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| HORA | PESO DO  PACIENTE\* | VOLUME  (U) | OSM  (U) | OSM  (P) | NA (P) |
| 0 |  |  |  |  |  |
| 1 |  |  |  |  |  |
| 2 |  |  |  |  |  |
| 3 |  |  |  |  |  |
| 4 |  |  |  |  |  |
| 5 |  |  |  |  |  |
| 6 |  |  |  |  |  |
| 7 |  |  |  |  |  |
| 8 |  |  |  |  |  |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 9 |  |  |  |  |  |
| 10 |  |  |  |  |  |
| 11 |  |  |  |  |  |
| 12 |  |  |  |  |  |

*Volume (U)=volume urinário; Osm (U)=osmolalidade urinária; Osm (P)=osmolalidade plasmática; Na (P)=sódio plasmático; Casela hachurada=não é necessário medir.*

* Se o paciente apresentar perda de peso > 3%, a osmolalidade e o sódio plasmáticos devem ser avaliados, mesmo que não tenha transcorrido o período de 2 horas da avaliação anterior.

A osmolalidade urinária, a osmolalidade plasmática e o sódio plasmático são critérios indicativos de encerramento do teste. O teste é finalizado quando o paciente apresentar um dos seguintes critérios:

* + osmolalidade urinária acima de 600 mOsm/kg.
  + osmolalidade plasmática acima de 295 mOsm/kg ou sódio plasmático ≥145 mEq/L.
  + três medidas consecutivas de osmolalidade urinária estáveis a despeito do aumento da osmolalidade plasmática.

O tempo máximo de duração do teste é de 6 horas para crianças com menos de 6 meses, 8 horas para crianças entre 6 meses e 2 anos, e 12 horas para crianças com mais de 2 anos. Para adolescentes e adultos, não há limite máximo de tempo.

Valores de osmolalidade urinária acima de 600 mOsm/kg indicam adequada produção e ação do ADH, e valores acima de 800 mOsm/kg afastam com grande grau de certeza o diagnóstico de DI (4,13). Quando o teste for encerrado por osmolalidade plasmática acima de 295 mOsm/kg, sódio plasmático acima de 145 mEq/L ou três medidas consecutivas de osmolalidade urinária estáveis a despeito do aumento da osmolalidade plasmática, deve-se prosseguir a avaliação para estabelecer o diagnóstico diferencial entre DI central e renal, com manutenção da restrição hídrica e administração de desmopressina (13). Para verificação da variação na osmolaridade urinária, é importante que seja realizado esvaziamento vesical completo no momento da administração da desmopressina.

Após a administração da desmopressina na dose de 10 mcg por via nasal ou 4 mcg por via subcutânea em adolescentes e adultos e 5-10 mcg por via nasal ou 1 mcg por via subcutânea em crianças, o teste prossegue com monitorização de osmolalidade e volume urinários de 30 em 30 minutos nas 2

horas subsequentes. Transcorridas 2 horas da administração da desmopressina, o teste é encerrado, sendo permitido ao paciente ingerir líquidos livremente.

A seguir, propõe-se um modelo para a anotação dos parâmetros avaliados após a administração de desmopressina no teste de restrição hídrica.

PARÂMETROS AVALIADOS PARA O TESTE DE RESTRIÇÃO HÍDRICA

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| MINUT  OS | PESO DO  PACIENTE | VOLUME  (U) | OSM  (U) |
| 0 |  |  |  |
| 30 |  |  |  |
| 60 |  |  |  |
| 90 |  |  |  |
| 12  0 |  |  |  |

*Volume (U) = volume urinário; Osm (U) = osmolalidade urinária; Casela hachurada = não é necessário medir.*

Em relação à osmolalidade urinária, a resposta à administração de desmopressina costuma ser de aumento de:

* + 100% nos pacientes com DI central completo (3,13);
  + 15%-50% nos pacientes com DI central parcial (3,13,14);
  + 10%-45% nos pacientes com DI renal parcial (3,13);
  + menos de 10% nos pacientes com DI renal completo (3,13).

Em alguns pacientes os resultados do teste podem não ser inequívocos e, por isso, o teste de restrição hídrica deve ser feito por pessoas com experiência na sua realização e na interpretação dos dados. Além disso, existe uma faixa de resposta à administração de desmopressina em que o resultado pode não diferenciar entre DI central ou renal, nas suas formas parciais. Nesses pacientes, a avaliação não somente da variação em percentual, mas também dos números absolutos pode ajudar na distinção (pacientes com DI central geralmente atingem osmolalidade urinária maior do que 300 mOsm/kg após a desmopressina, enquanto os pacientes com DI nefrogênico tipicamente têm uma urina persistentemente

diluída e, apesar de apresentarem osmolalidade elevada com a administração da desmopressina, dificilmente se chega aos níveis de DI central). Além disso, dados da história clínica do paciente também podem ajudar nessa diferenciação. A velocidade de instalação dos sintomas é importante, visto que, na maioria dos pacientes com DI renal hereditário, a manifestação se verifica já na primeira semana de vida. Nos casos de DI central hereditário, a manifestação pode ocorrer na infância após o primeiro ano de vida ou na adolescência. Em adultos, o início dos sintomas costuma se dar de forma súbita nos casos de DI central e de forma insidiosa nos casos de DI renal.

* 1. **EXAMES DE IMAGEM**

Todos os pacientes com diagnóstico de DI central devem submeter-se a ressonância magnética da região hipotalâmico-hipofisária, para investigação etiológica e para afastar a presença de tumor (2). Outro dado importante fornecido pela ressonância magnética é a ausência do brilho na hipófise posterior em T1, que ocorre mais frequentemente em pacientes com DI (4).

1. **CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Independentemente da presença ou não de tumor, o tratamento do DI está indicado. Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que tenham diagnóstico de DI central baseado nos dois critérios abaixo:

* + Poliúria, definida como volume urinário acima de 3 L (acima de 40 mL/kg) em 24 horas em adolescentes e adultos e, em crianças, definida como volume urinário acima de 2 L/m2 de superfície corporal;
  + Resposta à administração de desmopressina na vigência de osmolalidade plasmática acima de 295 mOsm/kg ou sódio plasmático acima de 145 mEq/L, com aumento na osmolalidade urinária acima de 15% e osmolalidade urinária acima de 300 mOsm/kg.

1. **CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem hipersensibilidade ou intolerância à desmopressina.

1. **CASOS ESPECIAIS**

Pacientes com DI gestacional que atendam aos critérios de inclusão deverão receber tratamento ao longo da gestação até a normalização do quadro, conforme especificado no item 8 (Monitorização), e ser

monitorizadas após o parto para identificar-se a necessidade de manutenção do uso de desmopressina. As doses necessárias para o tratamento são semelhantes às utilizadas no caso de outras causas de DI e devem ser ajustadas conforme débito urinário e dosagem de sódio sérico (6). Pacientes pós-ressecção hipofisária por tumor serão tratados se apresentarem os critérios de inclusão anteriormente referidos.

Em neonatos e lactentes, o diagnóstico de DI apresenta maiores dificuldades, em especial porque a avaliação do débito urinário não é fácil, sendo habitualmente feita por pesagem de fraldas, o que nem sempre é confiável (p. ex: mistura de fezes e urina inviabilizando a aferição correta da diurese). Então, nesses casos, o diagnóstico não requer a comprovação de poliúria, sendo feito quando o indivíduo apresentar hipernatremia (nível sérico de sódio maior ou igual a 146 mEq/L), associada a uma osmolalidade urinária inapropriadamente baixa (< 300 mOsm/kg), com resposta positiva ao DDAVP (osmolalidade urinária > 750 mOsm/kg) (15). Dessa forma, a limitação de aferição da diurese, própria dessa faixa etária, é eliminada, ao mesmo tempo em que o diagnóstico do DI central seria possibilitado pela utilização dos critérios laboratoriais acima descritos. Ainda em relação a neonatos e lactentes, a dose de desmopressina inicialmente prescrita por via intranasal é de 2,5 mcg. Caso o recém-nascido com DI central seja prematuro ou de baixo peso, doses ainda menores podem ser necessárias.

1. **TRATAMENTO**

A desmopressina é um análogo sintético do ADH com maior tempo de ação, maior potência antidiurética e menor efeito pressórico quando comparado ao ADH (6). O tratamento do DI com desmopressina tem embasamento em séries de casos. O primeiro relato de seu uso no tratamento de DI central envolveu uma série de 10 pacientes com a condição (10). Nesse estudo, que utilizou como controles os dados históricos dos 10 pacientes no período em que usavam o ADH como tratamento, a desmopressina mostrou-se segura e apresentou vantagens em relação ao ADH, principalmente quanto ao número de aplicações do medicamento (6-10 doses/dia com ADH e 1-3 doses/dia com desmopressina) e aos efeitos adversos (comuns com ADH e não detectados com desmopressina) (10). Pela inequívoca demonstração de tratar-se de um fármaco com perfil de segurança e efetividade favoráveis, a desmopressina no tratamento do DI central foi amplamente adotada, não existindo ensaios clínicos randomizados comparando ADH e desmopressina no tratamento da condição. Desmopressina, que é um peptídio resistente à ação das vasopressinases placentárias, é também o tratamento de escolha no DI gestacional (7), com dados de segurança favoráveis tanto para a gestante como para o feto (16).

Além do tratamento medicamentoso, um ponto importante do tratamento do DI é a educação do paciente no sentido de evitar a ingestão de líquidos por qualquer outra razão que não seja saciar a sede. Esses pacientes, diferentemente dos indivíduos sem DI, não conseguem aumentar o débito urinário de forma rápida e, com isso, podem sofrer intoxicação hídrica em situações em que ingerem muito líquido sem sede. Um ponto complementar na orientação desses pacientes é evitar a diminuição do débito urinário abaixo do normal (15 a 30 mL/kg/dia) (6).

* 1. **FÁRMACO**
  + Desmopressina: 0,1 mg/mL (100 mcg/mL) com aplicação nasal (frasco de 2,5 mL em solução ou *spray*) e comprimidos de 0,1 e 0,2 mg.
  1. **ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO**

Há duas formas comerciais disponíveis de aplicação nasal de desmopressina: a aplicação por meio de túbulo plástico (ou cânula) e o *spray*, que apresentam algumas particularidades quanto à sua administração. No primeiro caso, o túbulo plástico deve ser preenchido com a dose a ser utilizada, por capilaridade, encostando uma ponta do túbulo na solução contida no frasco. Após assegurar-se de que a dose está correta, uma das extremidades do túbulo é colocada na cavidade nasal, e outra, na boca do paciente. Através da extremidade colocada na boca, o medicamento é soprado para a cavidade nasal, onde é absorvido. Já a aplicação por *spray* nasal é realizada através de jato nasal com dose fixa de 10 mcg/jato.

O uso do *spray* nasal é mais simples, porém não permite a flexibilidade das doses que a solução nasal possibilita. O *spray* nasal fornece doses fixas múltiplas de 10 mcg (por exemplo, 10, 20, 30 mcg). Já a solução nasal possibilita a aplicação de doses múltiplas de 5 mcg (por exemplo, 5, 10, 15, 20 mcg), o que pode ser mais adequado para alguns pacientes, principalmente para os pediátricos.

A dose inicial de desmopressina de aplicação nasal recomendada é de 10 mcg em adultos e adolescentes e de 5 mcg em crianças. Sugere-se que a dose inicial seja administrada à noite e que o incremento gradual no número de aplicações e na dose seja feito de forma individualizada, de acordo com a resposta do paciente. Existem graus muito variáveis de deficiência do ADH, o que repercute na variabilidade da dose de manutenção da desmopressina (desmopressina solução nasal: 5-20 mcg, uma a três vezes ao dia; desmopressina *spray* nasal: 10-20 mcg, uma a três vezes ao dia).

Existe também a apresentação oral de desmopressina, no Brasil disponível em forma de comprimidos. Apesar da absorção desse medicamento ser diminuída, quando tomado com as refeições,

isso não parece diminuir a sua eficácia antidiurética. A potência dessa apresentação é cerca de 10-20 vezes menor que a forma nasal, uma vez que apenas 5% é absorvido pelo trato digestivo. Dessa forma, as doses utilizadas com a apresentação oral são maiores do que aquelas da apresentação nasal: dose inicial 0,05 a 0,1 mg, com ajuste de dose semelhante ao da preparação nasal. A dose de manutenção varia de 0,1 a 1,2 mg/dia, dividida em duas a três administrações por dia (17).

* 1. **TEMPO DE TRATAMENTO**

O tratamento do DI central deve ser mantido por toda a vida, visto que a suspensão de desmopressina pode causar risco ao paciente.

* 1. **BENEFÍCIOS ESPERADOS**

O tratamento do DI central com desmopressina ocasiona melhora dos sintomas e da qualidade de vida e evita complicações decorrentes de distúrbios eletrolíticos em pacientes com deficiências graves do ADH (10).

* 1. **EFEITOS ADVERSOS**

O tratamento com desmopressina pode ocasionar retenção hídrica e consequentes hiponatremia e ganho de peso, o que, em casos mais graves, pode resultar em convulsões. Dores de cabeça, náusea e hipotensão transitória são efeitos adversos que ocorrem com menor frequência.

1. **MONITORIZAÇÃO**

O acompanhamento do tratamento do DI central deve basear-se em critérios clínicos e laboratoriais. Clinicamente, é importante avaliar o controle da noctúria e do volume urinário ao longo do dia, tendo como parâmetro a satisfação do paciente no controle desses sintomas. Laboratorialmente, deve-se realizar o controle do sódio plasmático com o objetivo de mantê-lo entre 137 e 145 mEq/L. Sugere-se que o início do tratamento e a definição da posologia da desmopressina sejam feitos com o paciente internado, com controle de volume de diurese e natremia diários, devido ao risco de desenvolvimento de hiper- ou hiponatremia nesse período. Após estabilização do volume urinário e do sódio plasmático, o acompanhamento ambulatorial deve ser realizado, com avaliação clínica e sódio plasmático em intervalos de até 6-12 meses. Em especial, pacientes com quadro estabilizado e com diagnóstico podem ter avaliações anuais.

1. **REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR**

Doentes de diabete insípido devem ser atendidos em serviços especializados com endocrinologista ou nefrologista, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, a adequação de uso do medicamento e o acompanhamento pós-tratamento.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

1. **TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER**

Deve-se cientificar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

1. **REFERÊNCIAS**
2. Majzoub JA, Srivatsa A. Diabete insipidus: clinical and basic aspects. Pediatr Endocrinol Rev. 2006;4 Suppl 1:60-5.
3. Jane JA Jr, Vance ML, Laws ER. Neurogenic diabetes insipidus. Pituitary. 2006;9(4):327-9.
4. Sands JM, Bichet DG, American College of Physicians, American Physiological Society. Nephrogenic diabetes insipidus. Ann Intern Med. 2006;144(3):186-94.
5. Fenske W, Alloio B. Clinical review: Current state and future perspective in the diagnosis of diabetes insipidus: a clinical review. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(10):3426-37.
6. Schrier RW. Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. J Am Soc Nephrol. 2006;17(7):1820-32.
7. Oiso Y, Robertson GL, Nørgaard JP, Juul KV. Clinical review: Treatment of neurohypophyseal diabetes insipidus. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98(10):3958-67.
8. Kalelioglu I, Kubat Uzum A, Yildirim A, Ozkan T, Gungor F, et al. Transient gestational diabetes insipidus diagnosed in successive pregnancies: review of pathophysiology, diagnosis, treatment, and management of delivery. Pituitary. 2007;10(1):87-93.
9. Mavrakis AN, Tritos NA. Diabete insipidus with deficient thirst: report of a patient and review of the literature. Am J Kidney Dis. 2008;51(5):851-9.
10. Kim RJ, Malattia C, Allen M, Moshang T, Maghnie M. Vasopressin and desmopressin in central diabetes insipidus: adverse effects and clinical considerations. Pediatr Endocrinol Rev. 2004;2 Suppl 1:115-23.
11. Andersson KE, Arner B. Effects of DDAVP, a synthetic analogue of vasopressin, in patients with cranial diabete insipidus. Acta Med Scand. 1972;192(1-2):21-7.
12. Nevéus T1, von Gontard A, Hoebeke P, Hjälmås K, Bauer S, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. J Urol. 2006;176(1):314-24.
13. Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AE, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A,et al. Diabetes insipidus--diagnosis and management. Horm Res Paediatr. 2012;77(2):69-84.
14. Bichet D. Diagnosis of polyuria and diabetes insipidus [Internet]. UpToDate; 2015. [acesso em 26/09/2017]. Disponível em htt[ps://www.uptodate.com/](http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-polyuria-and-diabetes-)c[ontents/diagnosis-of-polyuria-and-diabetes-](http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-polyuria-and-diabetes-) insipidus.
15. Miller M, Dalakos T, Moses AM, Fellerman H, Streeten DH. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. Ann Intern Med. 1970;73(5):721-9.
16. Djermane A, Elmaleh M, Simon D, Poidvin A, Carel JC, Léger J. Central Diabetes Insipidus in Infancy With or Without Hypothalamic Adipsic Hypernatremia Syndrome: Early Identification and Outcome. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Feb;101(2):635-43.
17. Ray JG. DDAVP use during pregnancy: an analysis of its safety for mother and child. Obstet Gynecol Surv. 1998;53(7):450-5.
18. Bichet D. Treatment of central diabetes insipidus [Internet]. UpToDate; 2016. [acesso em 26/09/2017]. Disponível em htt[ps://www.uptodate.com/](http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-central-diabetes-)c[ontents/treatment-of-central-diabetes-](http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-central-diabetes-) insipidus.

APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. **LEVANTAMENTO DE INFORMAÇÕES PARA PLANEJAMENTO DA REUNIÃO COM OS ESPECIALISTAS**

Foram consultados a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), o sítio eletrônico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Diabete Insípido vigente para identificação das tecnologias disponíveis e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas.

A partir das consultas realizadas foi possível identificar:

* + O tratamento no SUS segue o orientado pelo PCDT do Diabete Insípido (DI), conforme a Portaria SAS/MS nº 1.299, de 21 de novembro de 2013;
  + o medicamento é a desmopressina 0,1 mg/mL (100 mcg /mL) com aplicação nasal (frasco de 2,5 mL em solução ou spray);
  + não há solicitação de nenhuma nova tecnologia na CONITEC.

Na enquete realizada pelo MS foram levantadas as seguintes questões:

* + Definição de poliúria em crianças - sugestão de considerar diurese de 100 ml/kg/dia para crianças menores que 2 anos e 50 ml/kg/dia para crianças em idade escolar: essa informação não foi incluída no texto do PCDT, já que não foi encontrada referência para esta modificação;
  + limite de 600 mosm/kg de concentração urinária incluirá uma parcela de pacientes com formas parciais de DI; um corte mais apropriado seria o de 800 mosm/kg para afastar o diagnóstico: foi considerada essa informação no texto do PCDT;
  + necessidade de retornos a cada 3 meses nos casos de pacientes com doença estável: ajustado no PCDT, podendo o retorno ser semestral ou anual naqueles pacientes estáveis. Essa mudança foi feita no PCDT;
  + inclusão da apresentação da desmopressina em comprimidos: foi incorporado ao PCDT;
  + exclusão do teste de restrição hídrica com desmopressina como critério diagnóstico: essa modificação não foi incorporada ao PCDT, uma vez que é o exame diagnóstico que define o diagnóstico diferencial entre DI e outras poliúrias e também o tipo de DI. Em alguns pacientes este teste não precisa ser realizado, conforme já estava definido na versão anterior do PCDT e essa indicação foi mantida nesta nova versão.

# Reunião com especialistas

Foi realizada reunião com os consultores especialistas e metodologistas do comitê elaborador dos PCDT, na qual foram apresentados os resultados do levantamento de informações realizados pelos metodologistas. Os consultores especialistas também apontaram para a necessidade de inclusão da apresentação oral de desmopressina.

Sendo assim, foi estabelecido que este Protocolo se destina a pacientes com DI de ambos os sexos, sem restrição de idade, e tem por objetivo revisar práticas diagnósticas e terapêuticas a partir da data da busca do PCDT vigente.

# Buscas na literatura para atualização do PCDT

A fim de guiar a revisão do PCDT vigente foi realizada busca na literatura sobre **intervenções terapêuticas** definidas pela pergunta PICO estabelecida no Quadro 1.

**Quadro 1 –** Pergunta PICO

|  |  |
| --- | --- |
| População | Pacientes com diabete insípido. |
| Intervenção | Tratamento clínico. |
| Comparação | Sem restrição de comparadores. |
| Desfechos  (*outcomes*) | Controle da poliúria e nível sérico de sódio, qualidade de vida, efeitos  adversos. |
| Tipos de estudos | Estudos clínicos, ensaios clínicos randomizados, meta-análises e revisões  sistemáticas. |

A seleção dos artigos levou em considerações os seguintes critérios de inclusão:

* Medicamentos registrados no Brasil;
* estudos incluindo pacientes com DI central;
* estudos com desfechos clínicos.

O Quadro 2 apresenta as estratégias de buscas realizadas, bem como o número de artigos localizados e o número de selecionados.

**Quadro 2** - Buscas sobre intervenções terapêuticas - estudos clínicos, ensaios clínicos randomizados, meta-análises e revisões sistemáticas.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Base** | **Estratégia** | **Localizados** | **Selecionados** |
| Medline (via PubMed)  Data da busca: 28/04/2017 | "Diabetes Insipidus"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh] AND ((systematic[sb] OR Meta- Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp]) AND ("2013/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND  "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR  Spanish[lang])) | 3 | 0  **Motivo das exclusões:**   * Não relacionado: 1 * Não relevante para o PCDT (estudo de série de casos): 1 * Forma farmacêutica não registrada no Brasil: 1 |
| Embase  Data da busca: 28/04/2017 | 'diabetes insipidus'/exp AND 'therapy'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim  AND [2013-2017]/py | 40 | 0  **Motivo das exclusões:**   * Não relacionado: 35 * Não relevante para o PCDT (séries de casos, sem desfecho clínico, etc): 5 |
| Cochrane Library  Data da busca: 24/03/2017 | MeSH descriptor: [Diabetes Insipidus] explode all trees  in **Other Reviews** in the strategy currently being edited | 1 | 1  (já presente nesta versão do PCDT) |

O artigo selecionado (porém já presente nesta versão do PCDT) encontra-se na Tabela 1.

A fim de guiar a revisão do PCDT vigente foi realizada busca na literatura sobre **diagnóstico** nos principais consensos e *guidelines internacionais*. O Quadro 3 apresenta as estratégias de buscas realizadas, bem como o número de artigos localizados e o número de selecionados.

**Quadro 3** - Busca por consensos *guidelines internacionais* sobre diagnóstico

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Base** | **Estratégia** | **Localizados** | **Selecionados** |
| Medline (via PubMed)  Data da busca: 02/05/2017 | "Diabetes Insipidus"[Mesh] AND ((Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND ("2013/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND  "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])) | 1 | 0  **Motivo das exclusões:**  - Não relevante para o PCDT: 1 |
| National Guideline Clearinghouse  Data da busca: 02/05/2017 | [https://www.guideline.gov/search?q=](https://www.guideline.gov/search?q=Diabetes%2BInsipidus&amp;f_Guideline_Category=Diagnosis&amp;page=1) [Diabetes+Insipidus&f\_Guideline\_Cat](https://www.guideline.gov/search?q=Diabetes%2BInsipidus&amp;f_Guideline_Category=Diagnosis&amp;page=1) [egory=Diagnosis&page=1](https://www.guideline.gov/search?q=Diabetes%2BInsipidus&amp;f_Guideline_Category=Diagnosis&amp;page=1) | 3 | 0  **Motivo das exclusões:**  - Não relacionado: 3 |

Sendo assim, nenhuma referência relevante relacionada ao diagnóstico foi selecionada.

Para informações adicionais de **dados nacionais** sobre a doença também foi realizada uma busca, conforme o Quadro 4, que apresenta as estratégias de buscas realizadas, bem como o número de artigos localizados e o número de selecionados.

A seleção dos artigos levou em considerações os seguintes critérios de inclusão:

* Presença de dados relevantes relacionados à doença e
* estudos que demonstrassem diferenças nacionais em relação aos dados internacionais.

Os artigos selecionados encontram-se na Tabela 2.

**Quadro 4** - Busca por dados nacionais sobre a doença

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Base** | **Estratégia** | **Localizados** | **Selecionados** |
| Medline (via PubMed)  Data da busca: | "Diabetes Insipidus"[Mesh] AND "Brazil"[Mesh] AND  ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR | 5 | 0  **Motivo das exclusões:**  - Não relacionado: 4 |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 02/05/2017 | Portuguese[lang] OR Spanish[lang])) |  | - Não relevante para o PCDT: 1 |
| Embase  Data da busca: 02/05/2017 | 'diabetes insipidus'/exp AND 'brazil'/exp AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim | 14 | 0  **Motivo das exclusões:**   * Não relacionado: 10 * Não relevante para o PCDT (séries de casos, sem desfecho clínico, etc): 4 |

Sendo assim, nenhuma referência relevante relacionada a dados nacionais foi selecionada.

Foram também utilizadas duas referências de conhecimento dos autores, uma sugerida na enquete realizada pelo MS e duas à consulta pública (Tabela 2).

Da versão anterior do PCDT, 11 referências foram mantidas e foram acrescentados três artigos (Tabela 2) e uma referência do *UpToDate* versão 25.1.

**Tabela 1 -** Artigos selecionados – intervenções terapêuticas

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Estudo** | **Desenho** | **Intervenção/ Desfecho** | **Resultados** | **Limitações** |
| Ray JG. Obstet Gynecol Surv 1998,  53: 450-5. | Revisão sistemática | Desmopressina | * 20 estudos incluídos (n=53 pacientes) * Dose média diária de 29 mcg intranasal (7,5- 100 mcg) * Sem efeitos adversos maternais ou neonatais | * Número limitado de pacientes; * estudos observacionais, sem grupo controle; * descrição pobre da seleção dos estudos; * sem descrição de avaliação de qualidade dos estudos. |

**Tabela 2** - Artigos de conhecimento dos autores e sugerido na enquete realizada pelo Ministério da Saúde

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Estudo** | **Desenho** | **Intervenção/**  **Desfecho** | **Resultados** | **Limitações** |
| Oiso Y et al. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:3958-  3967 | Revisão narrativa | Não se aplica | Revisão narrativa da literatura sobre os principais aspectos do tratamento do diabete insípido central. | Inerente ao tipo de estudo (revisão narrativa). Serviu de base teórica para algumas partes do Protocolo. |
| Fenske W et al. J Clin Endocrinol Metab. 2012;  97:3426-3437. | Revisão narrativa | Não se aplica | Revisão narrativa da literatura sobre os principais aspectos do diagnóstico do diabete insípido central. Neste trabalho a busca foi feita de maneira estruturada, mas não segue os  preceitos de uma revisão sistemática. | Inerente ao tipo de estudo (revisão narrativa). Serviu de base teórica para algumas partes do Protocolo. |
| Nevéus et al. J Urol. 2006 Jul;176(1):314-24. | Diretriz de sociedade médica | Não se aplica | Diretriz da *International Children's Continence Society* sobre infecção urinária em crianças. Utilizado como referência para a  definição de poliúria, já que foi um dos pontos levantados na enquete do MS. | Inerente ao tipo de estudo (diretriz). Foi utilizado para esclarecer um ponto específico do PCDT. |
| Di Iorgi et al. Horm Res Paediatr.  2012;77(2):69-84. | Revisão narrativa | Não se aplica | Revisão narrativa da literatura sobre os principais aspectos do diagnóstico e  tratamento do diabete insípido central. | Inerente ao tipo de estudo (revisão narrativa). Foi utilizado para  esclarecer um ponto específico do |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  | Utilizado como referência para a definição de poliúria em crianças, já que foi um dos pontos  levantados na consulta pública. | PCDT e foi sugerido à consulta pública. |
| Djermane A et al. J | Coorte | Características | Descreve as causas e o curso clínico do DI em | Inerente ao tipo de estudo |
| Clin Endocrinol | retrospectiva | clínicas e | pacientes na faixa etária neonatal. Foi | (observacional). Número pequeno de |
| Metab. 2016 |  | laboratoriais. | sugerido na consulta pública e utilizado para | pacientes (12), retratando a raridade |
| Feb;101(2):635-43. |  |  | adicionar informações pertinentes dessa faixa | dessa condição nessa faixa etária. |
|  |  |  | etária no PCDT. |  |

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE DESMOPRESSINA

Eu, (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **desmopressina**, indicada para o tratamento de **diabete insípido**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico

(nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes resultados:

* melhora dos sintomas e da qualidade de vida dos pacientes;
* diminuição das complicações mais graves.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

* estudos em animais não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há pesquisas em humanos;
* a segurança para o uso da desmopressina durante a amamentação ainda não foi estabelecida; em séries de casos, tem sido utilizada durante a amamentação sem registro de problemas para a mãe ou a criança;
* efeitos adversos: dor de cabeça, cansaço, náusea, dor no estômago, dor e sangramento nasal, dor de garganta, queda da pressão com aumento dos batimentos cardíacos, vermelhidão da face, reações alérgicas;
* a ingestão de líquidos deverá ser controlada de acordo com as orientações do médico para evitar intoxicação por excesso de líquidos e hiponatremia (diminuição do sódio);
* há contraindicação em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao fármaco;
* o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive se desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. ( ) Sim ( ) Não

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Local: Data: | | |
| Nome do paciente: | | |
| Cartão Nacional de Saúde: | | |
| Nome do responsável legal: | | |
| Documento de identificação do responsável legal: | | |
| Assinatura do paciente ou do responsável legal | | |
| Médico responsável: | CRM: | UF: |
| Assinatura e carimbo do médico | | |

Data:

NOTA: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.