



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 02 , DE 10 DE JANEIRO DE 2018

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Insípido.

A SECRETÁRIA DE ATENÇÃO À SAÚDE - Substituta e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre o diabetes insípido no Brasil e diretrizes nacionais para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 295/2017 e o Relatório de Recomendação nº 313 – Novembro de 2017 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Diabetes Insípido.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral do diabetes insípido, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, dos Municípios e do Distrito Federal na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento do diabetes insípido.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 1.299/SAS/MS, de 21 de novembro de 2013, publicada no Diário Oficial da União - DOU nº 227, de 22 de novembro de 2013, seção 1, páginas 64 – 66.

CLEUSA RODRIGUES DA SILVEIRA BERNARDO

MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

DIABETE INSÍPIDO

1. INTRODUÇÃO

O diabetes insípido (DI) é uma síndrome caracterizada pela incapacidade de concentração do filtrado urinário, com conseqüente 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 conseqüente aumento do volume urinário. A mais comum entre as causas de diurese osmótica é o diabetes mélico, 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 vasopressinas (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.

2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- E23.2 Diabete insípido

3. DIAGNÓSTICO

3.1 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 hidroeletrólíticos graves (8).

3.2 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 hidroeletrólíticos 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

MINUTOS	PESO DO PACIENTE	VOLUME (U)	OSM (U)
0			
30			
60			
90			
120			

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.

3.3 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).

4. 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.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

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

6. 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-resssecção 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.

7. 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 peptídeo resistente à ação das vasopressinas 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).

7.1 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.

7.2 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).

7.3 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.

7.4 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).

7.5 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.

8. 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.

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes de diabetes 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.

10. 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.

11. REFERÊNCIAS

1. Majzoub JA, Srivatsa A. Diabetes insipidus: clinical and basic aspects. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2006;4 Suppl 1:60-5.
2. Jane JA Jr, Vance ML, Laws ER. Neurogenic diabetes insipidus. *Pituitary.* 2006;9(4):327-9.
3. Sands JM, Bichet DG, American College of Physicians, American Physiological Society. Nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Intern Med.* 2006;144(3):186-94.
4. 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.
5. Schrier RW. Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(7):1820-32.
6. Oiso Y, Robertson GL, Nørgaard JP, Juul KV. Clinical review: Treatment of neurohypophyseal diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(10):3958-67.
7. 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.

8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Nevés 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.
12. 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.
13. Bichet D. Diagnosis of polyuria and diabetes insipidus [Internet]. UpToDate; 2015. [acesso em 26/09/2017]. Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-polyuria-and-diabetes-insipidus>.
14. 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.
15. 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.
16. Ray JG. DDAVP use during pregnancy: an analysis of its safety for mother and child. *Obstet Gynecol Surv.* 1998;53(7):450-5.
17. Bichet D. Treatment of central diabetes insipidus [Internet]. UpToDate; 2016. [acesso em 26/09/2017]. Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-central-diabetes-insipidus>.

APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

A) 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.

B) 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.

C) 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 (<i>outcomes</i>)	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=Diabetes+Insipidus&f_Guideline_Category=Diagnosis&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 maternos 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 diabetes 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 diabetes 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.
Nevés et al. J Urol. 2006 Jul;176(1):314-24.	Diretriz de sociedade médica	Não se aplica	Diretriz da <i>International Children's Continence Society</i> 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 diabetes 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 Clin Endocrinol Metab. 2016 Feb;101(2):635-43.	Coorte retrospectiva	Características clínicas e laboratoriais.	Descreve as causas e o curso clínico do DI em pacientes na faixa etária neonatal. Foi sugerido na consulta pública e utilizado para adicionar informações pertinentes dessa faixa etária no PCDT.	Inerente ao tipo de estudo (observacional). Número pequeno de pacientes (12), retratando a raridade dessa condição nessa faixa etária.

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.