



Brasília, DF | Agosto de 2024

Relatório de Recomendação

PROCOLOS & DIRETRIZES

Relatório preliminar

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Diabete Insípido

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

As diretrizes clínicas são documentos baseados em evidências científicas, que visam a garantir as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS, tais como protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, protocolo de uso e diretrizes brasileiras ou nacionais. Podem ser utilizadas como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

As diretrizes clínicas devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração desses documentos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

O Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de analisar os critérios para priorização da atualização de diretrizes clínicas vigentes, contribuir para o aprimoramento das diretrizes metodológicas que norteiam a elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde, acompanhar, em conjunto com as áreas competentes do Ministério da Saúde, a elaboração de diretrizes clínicas, indicar especialistas para elaboração e revisão de diretrizes clínicas, dentre outras.

A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo das diretrizes clínicas, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Comitê de PCDT, com posterior disponibilização deste documento para

contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias antes da deliberação final e publicação. Esse prazo pode ser reduzido a 10 dias em casos de urgência. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa das diretrizes clínicas.

O Comitê de PCDT é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas. É composto por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencente à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde- Rebrats. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

Apresentação

A proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Diabetes Insípido é uma demanda que cumpre o Decreto nº 7.508 de 28 de junho de 2011 e as orientações previstas no artigo 26, sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde de atualizar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Esta versão do PCDT apresenta os critérios de diagnóstico, acompanhamento e tratamento de pacientes com Diabete Insípido.

Assim, a proposta de atualização do PCDT (com a revisão do conteúdo) foi apresentada aos membros do Comitê de PCDT da Conitec em sua 19ª Reunião Extraordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e para que se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

Deliberação inicial

Os membros do Comitê de PCDT, presentes na 19ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada em 13/08/2024, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DO DIABETE INSÍPIDO

1. INTRODUÇÃO

O diabetes insípido (DI) é uma síndrome poliúrica caracterizada pela incapacidade de concentrar o filtrado urinário e consequentes aumento de volume de urina hipotônica e sede excessiva^{1,2}. A doença pode ocorrer por deficiência do hormônio antidiurético (arginina-vasopressina) ou por resistência à sua ação nos túbulos renais^{3,4}. A deficiência na síntese da arginina-vasopressina (AVP) é chamada de DI central, neuro-hipofisário ou neurogênico; já a resistência à sua ação nos túbulos renais é conhecida como DI renal ou nefrogênico^{3,5}.

O diagnóstico diferencial das síndromes poliúricas inclui polidipsia primária (psicogênica) e causas de diurese osmótica⁶. Na polidipsia primária, o distúrbio inicial é o aumento da ingestão excessiva de líquidos que leva à poliúria, apesar da secreção da AVP preservada e uma resposta renal antidiurética apropriada^{3,5}. Ocorre principalmente em pacientes com transtornos psiquiátricos e raramente em pacientes com lesões hipotalâmicas que afetam o centro de controle da sede. A 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 diabetes melito, com o aumento da diurese devido à ação osmótica da glicose na urina⁵.

É importante diferenciar os tipos de DI, pois os tratamentos do DI central e do renal são distintos. Entre as causas da deficiência da arginina vasopressina (DI central), as mais frequentes são a idiopática e aquelas associadas a trauma, cirurgia, tumores da região hipotalâmica (disgerminoma, craniofaringioma, histiocitose de células de Langerhans), encefalopatia hipóxica/isquêmica, doenças inflamatórias, autoimunes ou vasculares e malformações cerebrais^{1,5,7,8}. As formas de DI central congênitas são mais raras, causadas por defeitos genéticos na síntese de AVP, herdados como traços autossômicos dominantes ou recessivos e recessivos ligados ao cromossomo X¹.

A resistência à arginina vasopressina (DI renal) caracteriza-se pelo prejuízo na capacidade de concentração urinária mesmo na presença de concentrações plasmáticas normais ou aumentadas de AVP. A ação renal da AVP acontece pela ligação aos seus receptores de membrana tipo 2 (RV2) acoplados à proteína G, encontrados nas células dos túbulos distais e ductos coletores renais promovendo a translocação dos canais de água do tipo aquaporina-2 (AQP2) e o fluxo de água do lúmen hipotônico para o interstício hipertônico do néfron^{3,4,9}. A insensibilidade renal à AVP causa diminuição da expressão dos canais de água AQP2 e consequente diminuição da reabsorção de água nos ductos renais distal e coletor causando poliúria hipotônica. São descritas formas congênitas (genéticas) e

6

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

adquiridas pelo uso de alguns medicamentos, como o lítio, distúrbios eletrolíticos, como hipercalcemia e hipocalcemia, lesões infiltrativas dos rins ou distúrbios vasculares^{3,4}

Há também o DI gestacional em que a degradação aumentada da AVP ocorre devido às elevadas concentrações da enzima vasopressinase produzida pelos trofoblastos placentários¹⁰. Esta 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^{3,8,11}.

O prognóstico dos pacientes com DI é influenciado por diversos fatores, incluindo a etiologia da condição, a presença de comorbidades e a implementação de uma abordagem terapêutica apropriada¹²⁻¹⁴. A maioria dos pacientes com deficiência de arginina vasopressina (AVP-D) mantém intacta a capacidade de regular a sede de acordo com as necessidades corporais, permitindo que a ingestão oral de líquidos ajuste adequadamente às perdas de água tanto pela urina quanto por vias insensíveis. Assim, na ausência de tratamento, esses indivíduos apresentam frequentemente níveis normais de sódio no sangue. Contudo, diante dos sintomas comuns de aumento da urina e sede excessiva, o uso de desmopressina é adotado como terapêutica³.

O tratamento com desmopressina (DDAVP), um análogo da AVP, foi descrito em 1972¹⁵ é, desde então, o padrão adotado para pacientes com DI central (AVP-D) e DI gestacional.

Os estudos epidemiológicos do DI são escassos, no entanto, há relato de aproximadamente 1 caso a cada 25.000 pessoas³. Inexistem estudos epidemiológicos sobre DI no Brasil. O DI afeta homens e mulheres igualmente e pode se manifestar em indivíduos de todas as idades.

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 Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos. Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos do DI central e gestacional. O DI renal (AVP-R) não será abordado neste Protocolo por tratar-se de doença decorrente da resistência renal à ação da AVP.

2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde¹⁶, que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). O GRADE classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto)¹⁷. Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no Apêndice 1. Além disso, o histórico de alterações deste Protocolo encontra-se descrito no Apêndice 3.

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

- E23.2 Diabete insípido

4. DIAGNÓSTICO

4.1. Diagnóstico clínico

A primeira manifestação do DI geralmente é noctúria, devido à perda de capacidade de concentração da urina no período da noite². A apresentação clínica ocorre com poliúria e conseqüente aumento da ingestão de água (polidipsia)².

Lactentes e pré-escolares costumam apresentar atraso de crescimento, vômitos e dificuldades de alimentação, febre de origem indeterminada, letargia, irritabilidade, sede excessiva (polidipsia), diurese abundante (poliúria), noctúria, enurese noturna, desidratação e distúrbios eletrolíticos (hipernatremia e hiperclôremia)¹⁸ O déficit pômbero-estatural ou a desaceleração do crescimento são frequentes em crianças devido ao consumo preferencial de água em detrimento às refeições¹⁹.

A poliúria varia conforme a idade, sendo definida como volume urinário acima de 3 litros em 24 horas (acima de 40 mL/kg/dia) em adolescentes e adultos e, em crianças, pode ser definida^{20,21} de acordo com a idade²⁰. O Quadro 1 define a poliúria conforme a idade do paciente.

Quadro 1 – Definição de poliúria conforme a idade do paciente.

Idade do paciente	Volume de diurese
Ao nascimento	Maior que 150 mL/kg/dia ou Maior que 6 mL/kg/hora
Até 2 anos	Maior que 100 mL/kg/dia ou Maior que 4 mL/kg/hora
Acima de 2 anos	Maior que 50 mL/kg/dia ou Maior que 2 mL/kg/hora

Fonte: Di Iorgi et al, 2012.

O aumento do volume urinário, que pode chegar a 18 litros 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 ²¹.

4.2. Diagnóstico laboratorial

A abordagem diagnóstica do DI envolve três etapas:

- a) confirmação de poliúria hipotônica;
- b) diagnóstico do tipo de síndrome de poliúria hipotônica-polidipsia;
- c) identificação da etiologia subjacente.

4.2.1. Confirmação de poliúria hipotônica

Após a confirmação da poliúria a partir da avaliação clínica, deve-se realizar o diagnóstico laboratorial que consiste na diferenciação entre a poliúria resultante da diurese osmótica (como na hiperglicemia) e poliúria hipotônica (DI ou polidipsia primária). Considera-se que o sódio sérico apresenta-se com valores baixos quando a dosagem corresponde a valores ≤ 135 mmol/L. Para osmolalidade, considera-se valores baixos como aqueles ≤ 280 mOsm/kg. Além dos valores de referência para confirmação da poliúria em crianças especificados no Quadro 1, os valores que indicam poliúria em adultos são aqueles > 40 mL/kg/dia ou > 3 L ao dia.

Deve-se descartar também o uso de medicamentos que possam causar poliúria, como diuréticos ou inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT-2). Além disso, deve-se monitorar o balanço combinado dos volumes hídrico e urinário por 24 horas e, paralelamente, realizar as avaliações clínica e laboratorial²². As dosagens de glicemia, ureia, creatinina, cálcio, potássio, sódio séricos e osmolaridades sérica e urinária devem ser realizadas para descartar o diagnóstico de diabetes melito, insuficiência renal intrínseca e DI nefrogênico induzido por hipercalemia ou hipocalemia¹.

4.2.2. Diagnóstico do tipo de síndrome de poliúria hipotônica-polidipsia

No diagnóstico diferencial entre DI e polidipsia primária, pode ser necessário realizar teste de restrição hídrica e o teste da desmopressina (DDAVP), disponíveis para a investigação do DI. Para sua realização, sugere-se internação hospitalar, pelo risco de desidratação e de distúrbios hidroeletrólíticos graves. O princípio básico do teste da privação de água no diagnóstico diferencial da síndrome de poliúria hipotônica-polidipsia é que, em indivíduos com funções normais de hipófise posterior e renal, um aumento na osmolalidade plasmática decorrente da desidratação estimula a liberação de AVP, aumentando a reabsorção de água na néfrons, resultando em concentração da urina e aumento da osmolalidade urinária. Geralmente, um teste de privação hídrica de 7 horas é adequado para diagnosticar DI¹. O Apêndice 2 apresenta uma proposta de modelo para a anotação dos parâmetros avaliados durante a realização do teste de restrição hídrica.

A **osmolalidade é definida como o número de partículas diluídas por quilo de água** (mmol/kg ou mOsm/kg) e a **osmolaridade** representa o número de solutos por litro de água (mmol/L ou mOsm/L). Como a osmolaridade é influenciada pela quantidade de água presente nos fluidos, considera-se que o conceito da osmolalidade seja mais preciso. A osmolalidade normal do fluido extracelular é 275 a 295 mOsm/kg²³. As osmolalidades sérica e urinária são mensuradas laboratorialmente por meio de um osmômetro, enquanto a osmolaridade é calculada a partir das concentrações séricas e urinárias do sódio (Na⁺) e seus ânions associados, potássio (K⁺), glicose e ureia^{24,25}

As seguintes fórmulas são aceitas como adequadas para o cálculo das osmolaridades sérica e urinária, respectivamente.

Osmolaridade sérica (mOsm/L) = $2(\text{Na}^+) + \text{Glicose (mg/dL)}/18 + \text{Ureia (mg/dL)}/6$

Osmolaridade urinária (mOsm/L) =

$2(\text{Na}^+ + \text{K}^+ \text{urinários [mEq/L]}) + \text{Ureia urinária (mg/dL)}/5.8 + \text{Glicose urinária (mg/dL)}/18$

A osmolalidade urinária, a osmolalidade plasmática e o sódio plasmático são critérios indicativos de encerramento do teste. Em adultos, o teste de restrição hídrica deve ser interrompido quando um dos seguintes desfechos é alcançado²²

- Sódio sérico superior a 145 mEq/L; ou
- Osmolalidade urinária atinge o intervalo de referência normal.
- Osmolalidade urinária permanecer estável em duas ou três medições consecutivas por hora, mesmo com o aumento da osmolalidade plasmática; ou
- Osmolaridade plasmática for superior a 295 a 300 mOsmol/kg.

Em crianças, o teste de restrição hídrica deve ser monitorado de perto, devendo ser interrompido ao atingir um dos seguintes desfechos²²:

10

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

- Perda de 3 a 5% do peso corporal ou sinais clínicos de depleção de volume; ou
- Sódio plasmático superior a 145 mEq/L; ou
- Osmolalidade urinária no intervalo de referência normal; ou
- Osmolalidade plasmática superior a 295-300 mOsm/kg.

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 DI²². No DI central ou nefrogênico, a urina não atingirá a concentração ideal com a privação de água, havendo excreção persistente de urina hipotônica. Para diferenciar diabetes insípido central e nefrogênico e polidipsia primária, poderá ser necessária a realização de um teste de privação de água e teste de DDAVP. Em casos de polidipsia primária podem ser necessários períodos de desidratação mais longos ²²

4.2.3. Identificação da Etiologia Subjacente

Uma vez estabelecido o diagnóstico de DI, a administração de desmopressina pode distinguir a DI central e a nefrogênica. No DI central, uma vez que a ação deficiente da AVP é substituída pela administração de desmopressina, a osmolalidade urinária deve aumentar, enquanto no DI nefrogênico, como a desmopressina é ineficaz por falta de resposta renal às suas ações, persistirá a baixa osmolalidade urinária. Se houver suspeita de diabetes insípido nefrogênico em recém-nascidos e lactentes, o teste diagnóstico de escolha é o DDAVP (1 mcg por via subcutânea ou intravenosa em 20 minutos, dose máxima de 0,4 mcg/kg)²². Destaca-se que, para verificar a variação na osmolaridade urinária, é importante o 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 a 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. O Apêndice 2 apresenta um modelo para a anotação dos parâmetros avaliados após a administração de desmopressina no teste de restrição hídrica.

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

- 100% nos pacientes com DI central completo ^{4,22};
- 15% a 50% nos pacientes com DI central parcial ^{4,22};
- 10% a 45% nos pacientes com DI renal parcial ⁴;
- menos de 10% nos pacientes com DI renal completo ⁴.

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 da variação em percentual e dos números absolutos pode ajudar na distinção da DI central e DI renal: 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 chegam 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 ocorrer de forma súbita, nos casos de DI central e de forma insidiosa, nos casos de DI renal³

A copeptina, que é a parte C-terminal do peptídeo precursor da vasopressina (AVP), é liberada em quantidades iguais à AVP pela hipófise. Ela tem sido utilizada como um novo marcador para diagnosticar os diversos estados poliúricos hipotônicos^{3,26}. A observação de que a copeptina reflete as concentrações circulantes de AVP sensíveis à osmolaridade torna-a um biomarcador promissor para o diagnóstico diferencial da síndrome de polidipsia-poliúria²⁷. Estudos iniciais indicam que a copeptina é um biomarcador para diagnosticar a DI, com níveis acima de 21,4 pmol/L, com 100% de sensibilidade e especificidade^{28,29}. Dois estudos^{28,30} comparando a performance diagnóstica da copeptina estimulada com retenção hídrica para diferenciar polidipsia primária de AVP-D parcial e completa (anteriormente chamada de DI craniana ou DI central) em pacientes adultos variaram de 95% a 98% para sensibilidade e de 5% a 81% para especificidade (214 pacientes).³¹ Em crianças, a performance diagnóstica para a estimulação da copeptina, quando comparada ao teste de retenção hídrica para diferenciar polidipsia primária de AVP-D parcial e completa, foi de 83% para sensibilidade e de 75% para especificidade (80 pacientes). Embora esses níveis de copeptina antes de testes de privação de água ou estímulos eliminem a necessidade de exames adicionais para DI nefrogênica, eles não diferenciam a DI central de pacientes com polidipsia primária devido à significativa sobreposição. Portanto, testes de estímulo são necessários para diferenciar esses casos³. É importante destacar que a dosagem de copeptina não é recomendada neste Protocolo, uma vez que não há valores de referência consolidados atualmente disponíveis na literatura, principalmente para crianças.

4.3. 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 ^{3,32}. 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 ³.

4.4. Algoritmo diagnóstico da DI

Na Figura 1 é apresentado o algoritmo diagnóstico da DI.

Relatório preliminar

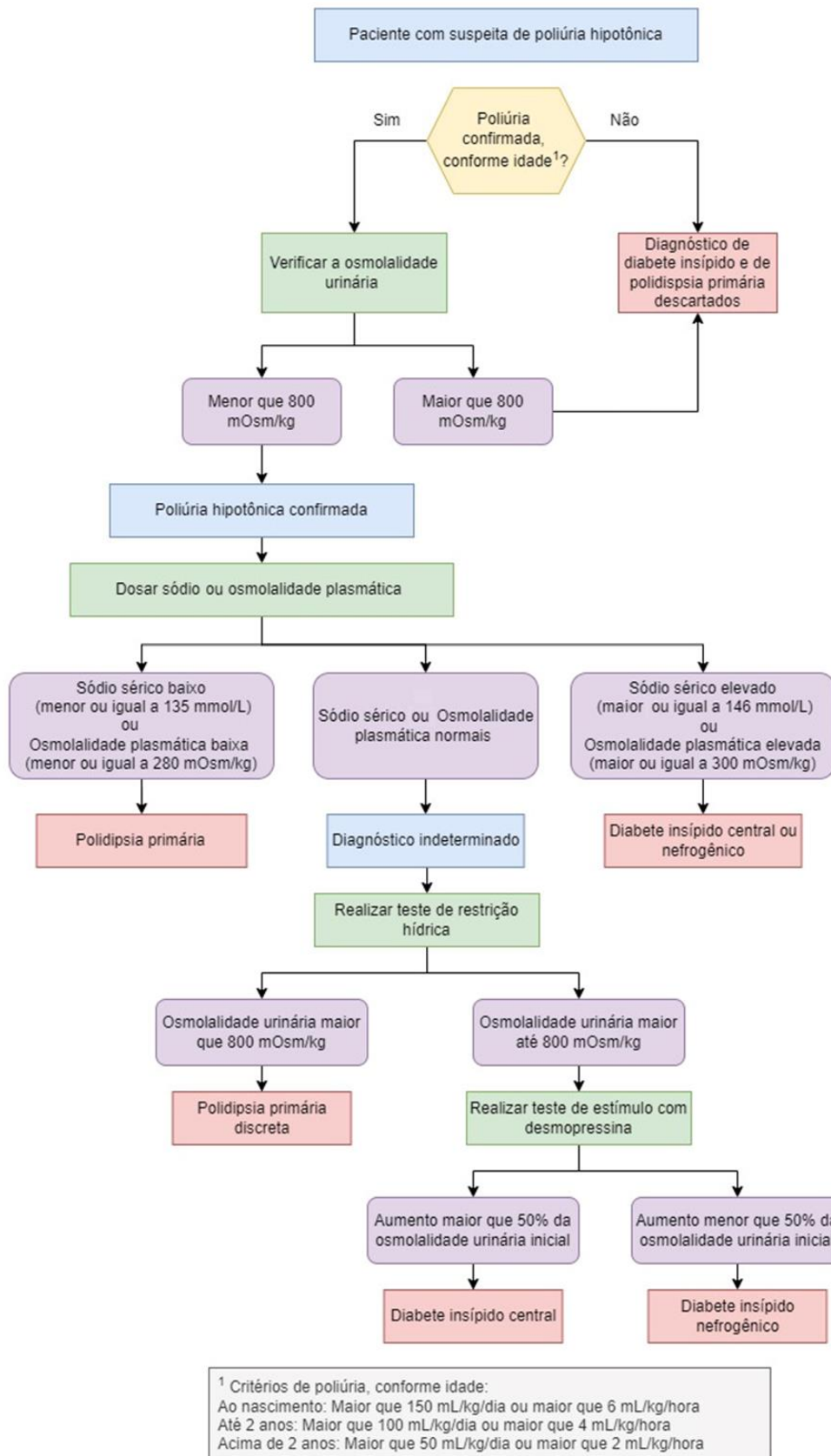


Figura 1. Algoritmo diagnóstico da diabetes insípida.

Fonte: Adaptado de Gubbi e colaboradores, 2022.³³

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Devem ser incluídos nesse Protocolo os pacientes com diagnóstico de DI central, considerando os dois critérios a seguir:

- Poliúria é caracterizada por um volume urinário superior a 3 litros (ou mais de 40 mL/kg) em 24 horas em adolescentes e adultos. Em pediatria, a definição de poliúria varia conforme a idade e a superfície corporal do paciente, sendo definida como: maior que 150 mL/kg/dia ao nascimento, maior que 100 mL/kg/dia em pacientes até 2 anos de idade e maior que 50 mL /kg/dia em pacientes acima de 2 anos; e
- 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.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Devem ser excluídos deste Protocolo os pacientes com que apresentarem resistência, hipersensibilidade ou intolerância à desmopressina.

7. 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 na seção Monitoramento, 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^{34,35}. Pacientes pós-resssecção hipofisária por tumor serão tratados se apresentarem os critérios de inclusão do Protocolo.

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, por misturar fezes e urina e inviabilizar 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 (menor que 300 mOsm/kg), com resposta positiva ao DDAVP (osmolalidade urinária maior que 750 mOsm/kg)³⁶. 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 descritos.

8. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

8.1. Tratamento não medicamentoso

Além do tratamento medicamentoso, um ponto importante do tratamento do DI é orientar o paciente a 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)³⁴.

Para o controle de desidratação severa em pacientes com DI, recomenda-se o uso de soluções hipotônicas, seja por via enteral (como água ou leite) ou intravenosa (como dextrose a 5% em água). A dosagem da infusão intravenosa deve ser ajustada para exceder a produção de urina por hora, visando a corrigir o déficit total de água no corpo. Considerando a associação entre desidratação hipernatrêmica e condições como estados hipercoaguláveis, trombose venosa e embolia pulmonar — especialmente em pacientes imobilizados, a administração profilática de heparina de baixo peso molecular subcutânea é vital até que se alcance a eunatremia³.

8.2. Tratamento medicamentoso

A desmopressina é um análogo sintético do AVP que atua especificamente no receptor V₂, com uma meia-vida de 6 a 8 horas, tendo um maior tempo de ação, maior potência antidiurética e menor efeito pressórico quando comparado ao hormônio antidiurético (ADH)^{27,34}. O tratamento do DI com desmopressina considera o resultado observado em séries de casos. O primeiro relato de seu uso no tratamento de DI central envolveu uma série de 10 pacientes com a condição¹⁵. Nesse estudo, que utilizou como controles os dados históricos dos dez 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 a 10 doses/dia com ADH e 1 a 3 doses/dia com desmopressina) e aos eventos adversos (comuns com ADH e não detectados com desmopressina)¹⁵. Pela inequívoca demonstração de tratar-se de um medicamento 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 doença. A desmopressina, que é um peptídeo resistente à ação das vasopressinas placentárias, é também o tratamento de escolha no DI gestacional¹¹, com dados de segurança favoráveis tanto para a gestante como para o feto³⁷.

Quando o medicamento é utilizado por via oral, a dose de desmopressina é maior em relação ao seu uso por via nasal³⁸. No entanto, inexistem evidências sobre a correlação de dose quando há troca da via de administração utilizada, devendo haver titulação de dose, com controle clínico de diurese, de ingesta hídrica e de eletrólitos durante esta transição^{39,40,41}.

8.2.4. Medicamentos

- Desmopressina: solução nasal de 0,1 mg/mL ou 100 mcg/mL (em solução ou spray) ou comprimidos de 0,1 e 0,2 mg.

8.2.5. 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 e 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. Portanto, o spray nasal não permite a flexibilidade das doses que a solução nasal possibilita.

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. A dose de manutenção com a desmopressina solução nasal varia de 5 a 20 mcg, uma a três vezes ao dia; já para a desmopressina spray nasal, 10 a 20 mcg, uma a três vezes ao dia.

Em 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.

Existe também a apresentação oral de desmopressina, disponível no Brasil 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 a 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 dia⁴².

8.2.6. Eventos adversos

Os eventos adversos mais comuns do medicamento desmopressina são 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, hipersensibilidade. Outros eventos adversos possíveis são: hiponatremia, vômito, aumento de peso, mal-estar, dor abdominal, câimbras musculares, tontura, confusão, diminuição de consciência, edemas locais ou generalizados (periféricos, faciais) e, em casos graves, edemas cerebrais, encefalopatia hiponatrêmica, convulsões e coma.

8.2.7. Critérios de interrupção- tempo de tratamento

O tratamento do DI central deve ser mantido por toda a vida, visto que a suspensão do uso de desmopressina pode causar risco ao paciente. No entanto, seu uso 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 eventos adversos que ocorrem com menor frequência.

8.2.8. Benefícios esperados

- Melhorar sintomas e qualidade de vida.
- Reduzir complicações decorrentes de distúrbios eletrolíticos em pacientes com deficiências graves da AVP.

9. MONITORAMENTO

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 a 12 meses. Em especial, pacientes com quadro estabilizado e com diagnóstico podem ter avaliações anuais.

10. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento. Pacientes com diabetes insípido devem ser atendidos em serviços especializados em endocrinologia ou nefrologia, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

Pacientes com DI devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de centro de referência facilita o tratamento em si, bem como o ajuste de doses conforme necessário e o controle de efeitos adversos.

Em 2014, o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e aprovou as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com doenças raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) por meio da Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014 (consolidada no

Anexo XXXVIII da Portaria de Consolidação GM/MS nº 2/2017 e na Seção XIV do Capítulo II do Título III da Portaria de Consolidação GM/MS nº 6/2017), relativas à Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras⁴³.

A política tem abrangência transversal na Rede de Atenção à Saúde (RAS) e como objetivo reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e a melhoria da qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno redução de incapacidade e cuidados paliativos. A linha de cuidado da atenção aos usuários com demanda para a realização das ações na Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras é estruturada pela Atenção Básica e Atenção Especializada, em conformidade com a Rede de Atenção à Saúde (RAS) e seguindo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS. A Atenção Básica é responsável pela coordenação do cuidado e por realizar a atenção contínua da população que está sob sua responsabilidade adstrita, além de ser a porta de entrada prioritária do usuário na RAS. Já a Atenção Especializada é responsável pelo conjunto de pontos de atenção com diferentes densidades tecnológicas para a realização de ações e serviços de urgência, ambulatorial especializado e hospitalar, apoiando e complementando os serviços da atenção básica.

Os hospitais universitários, federais e estaduais, em torno de 50 em todo o Brasil, e as associações beneficentes e voluntárias são o locus da atenção à saúde dos pacientes com doenças raras

Porém, para reforçar o atendimento clínico e laboratorial, o Ministério da Saúde incentiva a criação de serviços da Atenção Especializada, assim classificados:

- Serviço de atenção especializada em doenças raras: presta serviço de saúde para uma ou mais doenças raras; e
- Serviço de referência em doenças raras: presta serviço de saúde para pacientes com doenças raras pertencentes a, no mínimo, dois eixos assistenciais (doenças raras de origem genética e de origem não genética).

No que diz respeito ao financiamento desses serviços, para além do ressarcimento pelos diversos atendimentos diagnósticos e terapêuticos clínicos e cirúrgicos e a assistência farmacêutica, o Ministério da Saúde instituiu incentivo financeiro de custeio mensal para os serviços de atenção especializada em doenças raras.

Assim, o atendimento de pacientes com doenças raras é feito prioritariamente na Atenção Primária, principal porta de entrada para o SUS, e se houver necessidade o paciente será encaminhado para atendimento especializado em unidade de média ou alta complexidade, e a linha de cuidados de pacientes com Doenças Raras é estruturada pela Atenção Básica e Atenção Especializada, em conformidade com a Rede de Atenção à Saúde e seguindo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde.

20

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Considerando que cerca de 80% das doenças raras são de origem genética, o aconselhamento genético (AG) é fundamental na atenção às famílias e pacientes com essas doenças. O aconselhamento genético é um processo de comunicação que lida com os problemas humanos associados à ocorrência ou ao risco de ocorrência de uma doença genética em uma família. Este processo envolve a participação de pessoas adequadamente capacitadas, com o objetivo de ajudar o indivíduo e a família a compreender os aspectos envolvidos, incluindo o diagnóstico, o curso provável da doença e os cuidados disponíveis.

Cabe destacar que, sempre que possível, o atendimento da pessoa com DI deve ocorrer por equipe multiprofissional, possibilitando o desenvolvimento de Projeto Terapêutico Singular (PTS) e a adoção de terapias de apoio conforme sua necessidade funcional e as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde (SUS).

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação dos medicamentos e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Recomenda-se informar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER).

12. REFERÊNCIAS

1. Patti G, Napoli F, Fava D, Casalini E, Di Iorgi N, Maghnie M. Approach to the pediatric patient: central diabetes insipidus. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(5):1407–16.
2. Majzoub JA, Srivatsa A. Diabetes insipidus: clinical and basic aspects. Pediatr Endocrinol Rev. 2006;4:60–5.

3. Christ-Crain M, Winzeler B, Refardt Jj. Diagnosis and management of diabetes insipidus for the internist: an update. *J Intern Med.* 2021;290(1):73–87.
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, Allolio B. Current state and future perspectives 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. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2006;17(7):1820–32.
7. Jane Jr JA, Laws MLVR. Neurogenic diabetes insipidus. *Pituitary.* 2006;9(4):327.
8. Oiso Y, Robertson GL, Nørgaard JP, Juul KV. Treatment of neurohypophyseal diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):3958–67.
9. Shlomo Melmed. The posterior pituitary. *The Pituitary* 5th. . 2022. 257–297 p.
10. Marques P, Gunawardana K, Grossman A. Transient diabetes insipidus in pregnancy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2015;2015(1).
11. Kalelioglu I, Kubat Uzum A, Yildirim A, Ozkan T, Gungor F, Has R. Transient gestational diabetes insipidus diagnosed in successive pregnancies: review of pathophysiology, diagnosis, treatment, and management of delivery. *Pituitary.* 2007;10:87–93.
12. Mutter CM, Smith T, Menze O, Zakharia M, Nguyen H. Diabetes insipidus: pathogenesis, diagnosis, and clinical management. *Cureus.* 2021;13(2).
13. Mavrakis AN, Tritos NA. Diabetes insipidus with deficient thirst: report of a patient and review of the literature. *American journal of kidney diseases.* 2008;51(5):851–9.
14. Kim RJ, Malattia C, Allen M, Moshang Jr T, Maghnie M. Vasopressin and desmopressin in central diabetes insipidus: adverse effects and clinical considerations. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004;2:115–23.
15. Andersson K, Arner B. Effects of DDAVP, a synthetic analogue of vasopressin, in patients with cranial diabetes insipidus. *Acta Med Scand.* 1972;192(1-6):21–7.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas. 2023;
17. Group GW. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj.* 2004;328(7454):1490.
18. RIZZO WB, KAPLOWITZ PB. Metabolic and Endocrine Disorders. In: *Neurologic Emergencies in Infancy and Childhood.* Elsevier; 1993. p. 310–43.

19. Duicu C, Pitea AM, Săsăran OM, Cozea I, Man L, Bănescu C. Nephrogenic diabetes insipidus in children. *Exp Ther Med*. 2021;22(1):1–6.
20. Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AEM, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A, et al. Diabetes insipidus—diagnosis and management. *Horm Res Paediatr*. 2012;77(2):69–84.
21. Mavrakis AN, Tritos NA. Diabetes insipidus with deficient thirst: report of a patient and review of the literature. *American journal of kidney diseases*. 2008;51(5):851–9.
22. Hui C, Khan M, Suheb MZK, Radbel JM. Arginine Vasopressin Disorder (Diabetes Insipidus).
23. Büyükkaragöz B, Bakkaloğlu SA. Serum osmolality and hyperosmolar states. *Pediatric Nephrology*. 2023;38(4):1013–25.
24. Youhanna S, Bankir L, Jungers P, Porteous D, Polasek O, Bochud M, et al. Validation of surrogates of urine osmolality in population studies. *Am J Nephrol*. 2017;46(1):26–36.
25. Bhasin B, Velez JCQ. Evaluation of polyuria: the roles of solute loading and water diuresis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016;67(3):507–11.
26. Mu D, Ma Y, Cheng J, Qiu L, Chen S, Cheng X. Diagnostic Accuracy of Copeptin in the Differential Diagnosis of patients with Diabetes Insipidus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Endocrine Practice*. 2023;
27. Christ-Crain M, Gaisl O. Diabetes insipidus. *Presse Med*. 2021;50(4):104093.
28. Fenske W, Quinkler M, Lorenz D, Zopf K, Haagen U, Papassotiropoulos J, et al. Copeptin in the differential diagnosis of the polydipsia-polyuria syndrome—revisiting the direct and indirect water deprivation tests. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1506–15.
29. Timper K, Fenske W, Kühn F, Frech N, Arici B, Rutishauser J, et al. Diagnostic accuracy of copeptin in the differential diagnosis of the polyuria-polydipsia syndrome: a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2268–74.
30. Fenske W, Refardt J, Chifu I, Schnyder I, Winzeler B, Drummond J, et al. A copeptin-based approach in the diagnosis of diabetes insipidus. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(5):428–39.
31. Tuli G, Tessaris D, Einaudi S, Matarazzo P, De Sanctis L. Copeptin role in polyuria-polydipsia syndrome differential diagnosis and reference range in paediatric age. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(6):873–9.
32. Bichet D. Arginine vasopressin deficiency (central diabetes insipidus): Etiology, clinical manifestations, and postdiagnostic evaluation. *UpToDate*. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/arginine-vasopressin-deficiency-central-diabetes-insipidus-etiology-clinical-manifestations-and-postdiagnostic-evaluation?source=mostViewed_widget. 2023.

33. Gubbi S HSFKCVJ. Diagnostic Testing for Diabetes Insipidus. Endotext [Internet] South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc; 2000. 2022;
34. Oiso Y, Robertson GL, Nørgaard JP, Juul KV. Treatment of neurohypophyseal diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):3958–67.
35. Yanagisawa S, Oikawa Y, Endo M, Inoue K, Nakajima R, Yasuda S, et al. A Pregnant Woman with Excess Vasopressinase-Induced Diabetes Insipidus Complicated by Central Diabetes Insipidus like Lymphocytic Infundibulo-Neurohypophysitis. *Case Rep Endocrinol.* 2024.
36. 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
37. Ray JG. DDAVP use during pregnancy: an analysis of its safety for mother and child. *Obstet Gynecol Surv.* 1998;53(7):450–5.
38. Pedersen AN, Andreassen M, Rasmussen AK, Krogh J. Desmopressin dose requirements in adults with congenital and acquired central diabetes insipidus. *Horm Metab Res.* 2024 Mar;56(3):206-213. doi:10.1055/a-2198-7207
39. Garrahy A, Thompson CJ. Management of central diabetes insipidus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;101385. doi:10.1016/j.beem.2020.101385.
40. Fukuda I, Hizuka N, Takano K. Oral DDAVP is a good alternative therapy for patients with central diabetes insipidus: experience of five-year treatment. *Endocr J.* 2003 Aug;50(4):437-43. doi:10.1507/endocrj.50.437..
41. Mavinkurve M, McGrath N, Johnston N, et al. Oral administration of diluted nasal desmopressin in managing neonatal central diabetes insipidus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017 May 24;30(6):623-628. doi:10.1515/jpem-2017-0051.
42. Bichet D. Treatment of central diabetes insipidus [Internet]. UpToDate; 2016. [acesso em 17/07/2024]. Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-central-diabetes-insipidus>.
43. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação GM/MS nº 2, de 28 de setembro de 2017, e Portaria de Consolidação GM/MS nº 6, de 28 de setembro de 2017.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE DESMOPRESSINA

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

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas 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 benefícios:

- 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 eventos adversos e riscos:

- Medicamento desmopressina: medicamentos classificados na gestação como categoria B.

- Os eventos adversos mais comuns do medicamento desmopressina são 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.

- Esse medicamento pode causar hiponatremia, que pode causar dores de cabeça, náusea, vômito, intoxicação por água, aumento de peso, mal-estar, dor abdominal, câimbras musculares, tontura, confusão, diminuição de consciência, edemas locais ou generalizados (periféricos, faciais), e em casos sérios edemas cerebrais, encefalopatia hiponatrêmica, convulsões e coma. Consultas e exames durante o tratamento são necessários.

- 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).

- Esse medicamento é contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula.

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 em caso de desistência do uso do 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

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

() desmopressina

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 encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

APÊNDICE 1- METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo desenvolvedor da elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Diabetes Insípido (DI) contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, as recomendações e seus julgamentos (fundamentos para a tomada de decisão), tendo como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados. O público-alvo deste PCDT é composto por profissionais da saúde envolvidos no atendimento de pacientes com DI, como endocrinologistas, nefrologistas, médico da família ou clínicos gerais.

O grupo desenvolvedor desta diretriz foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo da Saúde (DGITS/SECTICS/MS). O painel de especialistas incluiu médicos endocrinologistas e nefrologistas. Todos os participantes do processo de elaboração do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia às reuniões de escopo e formulação de recomendações.

O escopo do PCDT foi estabelecido em reunião que ocorreu em 21 de julho de 2023 com representantes do Ministério da Saúde, representantes de pacientes, especialistas e com o grupo elaborador.

A elaboração deste Protocolo foi conduzida com o objetivo de sua atualização e considera as melhores evidências advinda de ensaios clínicos e revisões sistemáticas para o diagnóstico, tratamento e monitorização desses pacientes.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

Esta informação será apresentada no Relatório Final após Consulta Pública e Deliberação Final da Conitec.

3. Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Diabetes Insípido foi apresentada na 117^a Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em julho de 2024. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS); Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES) e Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA). Foram estabelecidas perguntas de pesquisa relativas às abordagens terapêuticas que foram respondidas por um processo de revisão sistemática da literatura, obedecendo a priorização realizada. Também foram apontadas outras questões de interesse a serem respondidas com base nas boas práticas clínicas, mas que não requerem a elaboração de uma revisão sistemática da literatura. O PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec.

4. Busca da evidência e recomendações

Foi estabelecido que, para as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias previamente disponibilizadas no SUS, não seriam objeto de questões de pesquisa definidas por se tratar de práticas clínicas estabelecidas. Deste modo, as evidências em relação à única terapia medicamentosa recomendada neste PCDT foram atualizadas e, caso existissem novos dados, a recomendação seria atualizada.

Considerando as dúvidas clínicas discutidas na reunião de escopo, foram elaboradas três perguntas de pesquisa:

- Deve-se usar desmopressina para o tratamento da DI?
- O biomarcador copeptina quando comparado a outros biomarcadores, concentração de sódio plasmático, osmolalidade plasmática, e outros testes (ex: restrição hídrica, avaliação clínica) é acurado e seguro para o diagnóstico diferencial do Diabetes Insípido?
- O exame molecular quando comparado a biomarcadores, concentração de sódio plasmático, osmolalidade plasmática, restrição hídrica e avaliação clínica é acurado e seguro para o diagnóstico diferencial do DI em pacientes com suspeita de DI com histórico familiar da doença em que outras causas foram afastadas?

Para responder as perguntas, foi realizada uma busca prévia na literatura. Os resultados encontrados foram discutidos em reunião.

Em relação à pergunta, envolvendo a copeptina como um biomarcador utilizado no diagnóstico diferencial da DI, os dados apresentaram imprecisão causada pelo pequeno tamanho amostral e as limitações metodológicas dos estudos. Além disso, destaca-se a variabilidade entre os valores de ponto de corte da copeptina. Atualmente, não há um ponto de corte bem definido com relevância clínica.

Para a pergunta envolvendo o exame de teste molecular, não foram encontradas evidências que subsidiassem o uso deste teste no diagnóstico diferencial em pacientes com suspeita de DI com histórico familiar da doença (DI) em que outras causas foram afastadas.

A seguir são apresentados, para cada uma das questões clínicas, os métodos e resultados das buscas, as recomendações e um resumo das evidências.

QUESTÃO 1. Deve-se usar desmopressina para o tratamento da DI?

Recomendação: Sugerimos utilizar desmopressina para o tratamento de pacientes com DI (recomendação não graduada). Essa recomendação já constava no PCDT e foi mantida.

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Pacientes com diabetes insípido

Intervenção: desmopressina

Comparador: placebo ou outros tratamentos

Desfechos: Controle da poliúria e nível sérico de sódio, qualidade de vida, efeitos adversos.

Métodos e resultados da busca

Para a tomada de decisão, foi realizada uma busca por ensaios clínicos randomizados que compararam o uso da desmopressina com o placebo. A busca foi realizada nas bases de dados CENTRAL via Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Embase via Elsevier em 02 de maio de 2024. As estratégias de busca para cada base estão descritas no **Quadro B**.

Quadro B. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de revisões sistemáticas e/ou estudos clínicos sobre o uso da desmopressina em pacientes com DI.

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
CENTRAL	<p>#1 MeSH descriptor: [Diabetes Insipidus] explode all trees OR (Diabetes Insipidus OR Diabetes Insipidus Primary Central OR Diabetes Insipidus Secondary To Vasopressin Deficiency OR Pituitary Diabetes Insipidus OR Diabetes Insipidus Cranial Type):ti,ab,kw OR MeSH descriptor: [Diabetes Insipidus, Neurogenic] explode all trees OR Central Diabetes Insipidus OR MeSH descriptor: [Diabetes Insipidus, Nephrogenic] explode all trees OR Vasopressin Defective Diabetes Insipidus</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Deamino Arginine Vasopressin] explode all trees OR (Nocutil OR Adiuretin SD OR Desmogalen OR Minurin OR Desmopressin Acetate OR Trihydrate Desmopressin Monoacetate OR Desmopressin Monoacetate, Trihydrate OR Monoacetate, Trihydrate Desmopressin OR Acetate, Desmopressin OR DDAVP OR Octim OR Ferring, Desmopressine OR Desmopressine Ferring OR Desmospray OR Octostim OR Desmotabs OR Minirin OR Adiuretin Vasopressin, Deamino Arginine OR Arginine Vasopressin, Deamino Vasopressin Desmopressin Monoacetate OR Monoacetate, Desmopressin OR Apo-Desmopressin):ti,ab,kw</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	31
MEDLINE via Pubmed	<p>"Diabetes Insipidus"[Mesh] OR Diabetes insipidus[tiab] OR Diabetes Insipidus Secondary To Vasopressin Deficiency[tiab] OR Pituitary Diabetes Insipidus[tiab] OR Diabetes Insipidus Cranial Typel[tiab] OR "Diabetes Insipidus, Neurogenic"[Mesh] OR Diabetes Insipidus Primary Central[tiab] OR Central Diabetes Insipidus[tiab] OR "Diabetes Insipidus, Nephrogenic"[Mesh] OR Diabetes Insipidus Renalis[tiab] OR Nephrogenic Diabetes Insipidus[tiab] OR Vasopressin Defective Diabetes Insipidus[tiab] AND "Deamino Arginine Vasopressin/therapeutic use"[Mesh] OR Nocutil[tiab] OR Adiuretin SD[tiab] OR Desmogalen[tiab] OR Minurin[tiab] OR Desmopressin Acetate[tiab] OR Trihydrate Desmopressin Monoacetate[tiab] OR Desmopressin Monoacetate, Trihydrate[tiab] OR Monoacetate, Trihydrate Desmopressin[tiab] OR Acetate, Desmopressin[tiab] OR DDAVP[tiab] OR Octim[tiab] OR Ferring, Desmopressine[tiab] OR Desmopressine Ferring[tiab] OR Desmospray[tiab] OR Octostim[tiab] OR Desmotabs[tiab] OR Minirin[tiab] OR Adiuretin Vasopressin, Deamino Arginine[tiab] OR Arginine Vasopressin, Deamino Vasopressin[tiab] OR Desmopressin Monoacetate[tiab] OR Monoacetate, Desmopressin[tiab] OR Apo-Desmopressin[tiab]</p>	956
Embase via Elsevier	<p>('diabetes insipidus'/exp OR 'antidiuretic hormone insufficiency' OR 'cerebral diabetes insipidus' OR 'diabetes insipidus' OR 'diabetes spurius' OR 'insipid diabetes' OR 'nephrogenic diabetes insipidus'/exp OR 'diabetes insipidus, nephrogenic' OR 'nephrogenic diabetes insipidus' OR 'renal diabetes insipidus' OR 'renogenic diabetes insipidus' OR 'neurogenic diabetes insipidus'/exp OR 'diabetes insipidus, neurogenic' OR 'neurogenic diabetes insipidus') AND ('desmopressin'/exp OR '1 deamino 8 dextro arginine) vasopressin' OR '1 deamine 8 d arginine vasopressin' OR '1 deamino 8 d arginine vasopressin' OR '1 deamino 8 dextro arginine vasopressin' OR '1 desamino 8 d arginine vasopressin' OR '8 (1 desamino arginine) vasopressin' OR 'ddavp' OR 'ddavp (needs no refrigeration)' OR 'ddavp desmopressin' OR 'ddavp melt' OR 'ddavp nasal' OR 'ddavp rhinal tube' OR 'ddavp tablets' OR '[1 deamino 8 d arginine] vasopressin' OR</p>	63

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
	<p>'[1 deamino 8 dextro arginine] vasopressin' OR '[deamino 8 cysteine d arginine] vasopressin' OR '[deamino 8 cysteine dextro arginine] vasopressin' OR '[deamino 8 dextro arginine] vasopressin' OR 'adin' OR 'adiuretin' OR 'adiuretin sd' OR 'adiuretin-sd' OR 'av 002' OR 'av002' OR 'concentraid' OR 'd-void' OR 'dav ritter' OR 'deamino 8 dextro arginine vasopressin' OR 'deamino 8d arginine vasopressin' OR 'deamino dextro arginine vasopressin' OR 'deaminovasopressin [8 d arginine]' OR 'defirin' OR 'defirin melt' OR 'desmirin' OR 'desmogalen' OR 'desmomelt' OR 'desmopresina' OR 'desmopressin' OR 'desmopressin acetate' OR 'desmopressin acetate (needs no refrigeration)' OR 'desmopressin acetate preservative free' OR 'desmopressin diacetate' OR 'desmopressin nasal solution' OR 'desmopressina' OR 'desmopressine' OR 'desmospray' OR 'desmotab' OR 'desmotabs' OR 'desmotabs melt' OR 'desurin' OR 'emosint' OR 'enupresol' OR 'fe 992026' OR 'fegg2026' OR 'minirin' OR 'minirin ddavp' OR 'minirin melt' OR 'minirin nasal spray' OR 'minirin rhinetten' OR 'minirin rhinyle' OR 'minirin spray' OR 'minirine' OR 'minirinette' OR 'minirinmelt' OR 'minirin' OR 'minurin' OR 'minurin flas' OR 'minurin gotas' OR 'miram' OR 'nictur' OR 'niwinas' OR 'nocdurna' OR 'noctisson' OR 'noctiva' OR 'nocturin' OR 'nocutil' OR 'nokdirna' OR 'noqdirna' OR 'noqturina' OR 'nordurine' OR 'novidin' OR 'nucotil nasenspray' OR 'octim' OR 'octostim' OR 'octostim nasal spray' OR 'octostim spray' OR 'presinex' OR 'pseurin' OR 'ser 120' OR 'ser120' OR 'stimate' OR 'vasopressin 8 (1 desaminoarginine)' OR 'vasopressin [1 (3 mercaptopropionic acid) 8 dextro arginine]' OR 'vasopressin [1 deamino 8 dextro arginine]' OR 'vasopressin [deamino 8 cysteine dextro arginine]' OR 'vasopressin [deamino 8 d arginine]' OR 'vasopressin [deamino 8 dextro arginine]' OR 'vasopressin [deamino dextro arginine]' OR 'vasopressin, 1 deamino 8 dextro arginine' OR 'vasopressin, deamino 8 dextro arginine' OR 'wetirin') AND 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti OR 'systematic review'/de OR 'systematic review (topic)/de OR (('comprehensive':ti,ab,kw OR 'integrated':ti,ab,kw OR 'integrative':ti,ab,kw OR 'mapping':ti,ab,kw OR 'methodology':ti,ab,kw OR 'narrative':ti,ab,kw OR 'scoping':ti,ab,kw OR 'systematic':ti,ab,kw) AND ('search':ti,ab,kw OR 'searched':ti,ab,kw OR 'searches':ti,ab,kw OR 'studies':ti,ab,kw) AND ('cinahl':ti,ab,kw OR 'cochrane':ti,ab,kw OR 'embase':ti,ab,kw OR 'psycinfo':ti,ab,kw OR 'pubmed':ti,ab,kw OR 'medline':ti,ab,kw OR 'scopus':ti,ab,kw OR 'web of science':ti,ab,kw OR 'bibliographic review':ti,ab,kw OR 'bibliographic reviews':ti,ab,kw OR 'literature review':ti,ab,kw OR 'literature reviews':ti,ab,kw OR 'literature search':ti,ab,kw OR 'literature searches':ti,ab,kw OR 'narrative review':ti,ab,kw OR 'narrative reviews':ti,ab,kw OR 'qualitative review':ti,ab,kw OR 'qualitative reviews':ti,ab,kw OR 'quantitative review':ti,ab,kw OR 'quantitative reviews':ti,ab,kw)) OR 'comprehensive review':ti,ab,kw OR 'comprehensive reviews':ti,ab,kw OR 'comprehensive search':ti,ab,kw OR 'comprehensive searches':ti,ab,kw OR 'critical review':ti,ab,kw OR 'critical reviews':ti,ab,kw OR (('electronic database':ti,ab,kw OR 'electronic databases':ti,ab,kw OR (databases NEAR/3 searched)) AND (eligibility:ti,ab,kw OR excluded:ti,ab,kw OR exclusion:ti,ab,kw OR included:ti,ab,kw OR inclusion:ti,ab,kw)) OR 'evidence assessment':ti,ab,kw OR 'evidence review':ti,ab,kw OR 'exploratory review':ti,ab,kw OR 'framework synthesis':ti,ab,kw OR</p>	

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
	<p>'integrated review':ti,ab,kw OR 'integrated reviews':ti,ab,kw OR 'integrative review':ti,ab,kw OR 'integrative reviews':ti,ab,kw OR 'mapping review':ti,ab,kw OR 'meta-review':ti,ab,kw OR 'meta-synthesis':ti,ab,kw OR 'methodology review':ti,ab,kw OR 'mixed methods review':ti,ab,kw OR 'mixed methods synthesis':ti,ab,kw OR (overview NEAR/4 reviews) OR 'prisma':ab OR ('preferred':ti,ab,kw AND reporting:ti,ab,kw) OR 'prognostic review':ti,ab,kw OR 'psychometric review':ti,ab,kw OR 'rapid evidence assessment':ti,ab,kw OR 'rapid literature review':ti,ab,kw OR 'rapid literature search':ti,ab,kw OR 'rapid realist':ti,ab,kw OR 'rapid review':ti,ab,kw OR 'rapid reviews':ti,ab,kw OR 'realist review':ti,ab,kw OR 'review of reviews':ti,ab,kw OR 'scoping review':ti,ab,kw OR 'scoping reviews':ti,ab,kw OR 'scoping study':ti,ab,kw OR 'state of the art review':ti,ab,kw OR 'systematic evidence map':ti,ab,kw OR 'systematic evidence mapping':ti,ab,kw OR 'systematic literature':ti,ab,kw OR 'systematic medline':ti,ab,kw OR 'systematic pubmed':ti,ab,kw OR 'systematic review':ti,ab,kw OR 'systematic reviews':ti,ab,kw OR 'systematic search':ti,ab,kw OR 'systematic searches':ti,ab,kw OR 'systematical literature review':ti,ab,kw OR 'systematical review':ti,ab,kw OR 'systematical reviews':ti,ab,kw OR 'systematically identified':ti,ab,kw OR 'systematically review':ti,ab,kw OR 'systematically reviewed':ti,ab,kw OR 'umbrella review':ti,ab,kw OR 'umbrella reviews':ti,ab,kw OR '13616137':is OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt</p> <p>FILTER: [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	

Foi utilizado o aplicativo Rayyan ¹ para a avaliação de duplicatas dos registros e seleção dos estudos. A seleção dos estudos foi realizada por dois avaliadores independentes. As divergências entre os metodologistas em relação às decisões de inclusão foram resolvidas por consenso, ou quando necessário, mediante consulta a um terceiro revisor.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes

Pacientes com diabetes insípido

(b) Tipo de intervenção

Desmopressina versus placebo ou outros tratamentos

(c) Tipos de estudos

Foram considerados ensaios clínicos randomizados (ECRs), estudos coorte com braço comparador

(d) Desfechos

Controle da poliúria e nível sérico de sódio, qualidade de vida, efeitos adversos.

(e) Idioma

Não houve restrição de linguagem e data de publicação.

Resultados da busca

Foram recuperadas 1050 referências por meio das buscas nas bases de dados eletrônicas. Inicialmente, foram excluídas 76 duplicatas e realizada a triagem dos títulos e resumos. Nenhum novo registro foi adicionado à síntese de evidência. O processo de seleção é detalhado na **Figura A**.

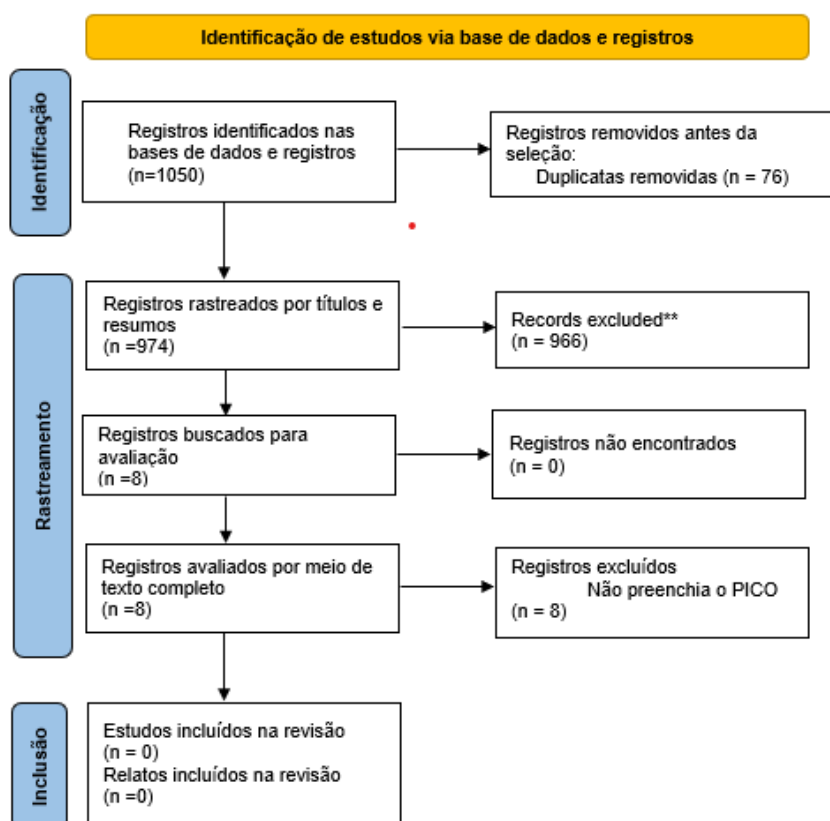


Figura A. Fluxograma de seleção dos estudos avaliando o uso da desmopressina comparado ao placebo ou outros tratamentos para DI.

Análise e apresentação dos resultados

Foi planejada a avaliação de risco de viés por dois avaliadores. Para Ensaios clínicos randomizados, seria aplicada a ferramenta elaborada pela Cochrane, denominada *Risk of Bias* (RoB). Para estudos observacionais ou quase

randomizados, a ferramenta Robins I. As avaliações seriam realizadas em duplicatas, de forma independente. Além disso, as divergências seriam resolvidas por consenso ou através da consulta com um terceiro revisor.

Em relação à apresentação dos dados, as variáveis contínuas dos desfechos relatados no estudo incluído seriam descritas como diferenças médias (DM) entre os grupos e as variáveis dicotômicas, como risco relativo (RR), com o respectivo Intervalo de confiança (IC) de 95%.

Resumo das evidências:

A busca não retornou estudo que atendesse a pergunta PICOS envolvendo desmopressina comparado ao placebo ou outro tratamento. O tratamento do DI com desmopressina considerado os resultados em uma série de caso que avaliou os efeitos da desmopressina (DDAVP) em dez pacientes, quatro mulheres e seis homens, com diabetes insípido cranial (central). O diagnóstico de DI foi verificado por métodos clínicos e laboratoriais padrão e todos os casos haviam sido tratados anteriormente com vasopressina sintética 8-lisina (LVP), clortalidona e clorpropamida, e demonstraram ser sensíveis à vasopressina. Cinco pacientes receberam 1 ou 2 mcg de DDAVP por via intravenosa, e o efeito dessas doses durou de 5 a mais de 12 horas, em comparação com 45 a 90 minutos para a quantidade correspondente de LVP. Em todos os dez pacientes, a administração intranasal de DDAVP em doses de 15 mcg, uma a três vezes ao dia, normalizou a produção de urina, mesmo em casos em que a terapia anterior havia falhado. Nenhum evento adverso foi observado durante o tratamento com DDAVP por 6 a 12 meses².

A desmopressina também foi avaliada em uma revisão que incluiu 20 artigos com 53 pacientes que usaram desmopressina durante a gravidez³. A dose terapêutica diária de DDAVP foi de aproximadamente 29 mcg por via intranasal (variando de 7,5 a 100 mcg), com controle adequado do diabetes insípido observado. Três das 14 mulheres desenvolveram pré-eclâmpsia, uma diferença não significativa. O modo de parto foi documentado em 22 casos, com 16 partos vaginais sem complicações e seis cesarianas. Não houve evidência de interação medicamentosa entre as cinco mulheres que receberam DDAVP e ocitocina intravenosa. Informações estavam disponíveis sobre 49 nascidos vivos de mães com diabetes insípido que utilizaram DDAVP. A idade gestacional média no momento do parto foi de 37,4 semanas (desvio padrão de 1,3 semanas), com um peso médio estimado de 2.963,8 gramas (variando de 2.000 a 4.420 gramas). Quarenta e três crianças foram consideradas saudáveis (taxa de eventos de 87,8%; IC 95% 77,2-95,3%). Dos seis bebês restantes, um desenvolveu diabetes insípido aos 18 meses de idade; um segundo nasceu com menos de 2.500 gramas, mas sobreviveu; o terceiro desenvolveu hipotonia e não conseguiu se desenvolver aos 21 meses; dois tinham síndrome de Down; e o sexto morreu de anomalias cardíacas

graves. Dados semelhantes foram observados entre os 41 bebês cujas mães usaram DDAVP durante a gravidez³.

-
-

QUESTÃO 2. O biomarcador copeptina quando comparado a outros biomarcadores como a concentração de sódio plasmático, osmolalidade plasmática, e outros testes (ex: restrição hídrica e avaliação clínica) é acurado e seguro para o diagnóstico diferencial do Diabetes Insípido?

A estrutura PIRO para esta pergunta foi:

Pacientes: Pacientes com suspeita de DI

Teste índice: copeptina (biomarcador)

Teste padrão: outros biomarcadores disponíveis no SUS, como concentração de sódio plasmático, osmolalidade plasmática, restrição hídrica e avaliação clínica.

Outcome/Desfecho: especificidade, sensibilidade, valor preditivo positivo e negativo, razão de verossimilhança positiva e negativa e eventos adversos

Métodos e resultados da busca

Para a tomada de decisão, foi realizada uma busca por ensaios clínicos randomizados que compararam o uso da desmopressina com o placebo. A busca foi realizada nas bases de dados CENTRAL via Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Embase via Elsevier em 02 de maio de 2024. As estratégias de busca para cada base estão descritas no **Quadro C**.

Quadro C. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de revisões sistemáticas e/ou estudos clínicos sobre o uso da copeptina em pacientes com DI.

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
CENTRAL	#1 MeSH descriptor: [Diabetes Insipidus] explode all trees OR (Diabetes Insipidus OR Diabetes Insipidus Primary Central OR Diabetes Insipidus Secondary To Vasopressin Deficiency OR Pituitary Diabetes Insipidus OR Diabetes Insipidus Cranial Type):ti,ab,kw OR MeSH descriptor: [Diabetes Insipidus, Neurogenic] explode all trees OR Central Diabetes Insipidus OR MeSH descriptor: [Diabetes Insipidus, Nephrogenic] explode all trees OR Vasopressin Defective Diabetes Insipidus	18

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
	<p>#2 copeptin* OR copeptina</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	
MEDLINE via Pubmed	<p>"Diabetes Insipidus"[Mesh] OR Diabetes insipidus[tiab] OR Diabetes Insipidus Secondary To Vasopressin Deficiency[tiab] OR Pituitary Diabetes Insipidus[tiab] OR Diabetes Insipidus Cranial Type[tiab] OR "Diabetes Insipidus, Neurogenic"[Mesh] OR Diabetes Insipidus Primary Central[tiab] OR Central Diabetes Insipidus[tiab] OR "Diabetes Insipidus, Nephrogenic"[Mesh] OR Diabetes Insipidus Renalis[tiab] OR Nephrogenic Diabetes Insipidus[tiab] OR Vasopressin Defective Diabetes Insipidus[tiab] AND "copeptins" [Supplementary Concept] OR copeptin*</p>	125
Embase via Elsevier	<p>('diabetes insipidus'/exp OR 'antidiuretic hormone insufficiency' OR 'cerebral diabetes insipidus' OR 'diabetes insipidus' OR 'diabetes spurius' OR 'insipid diabetes' OR 'nephrogenic diabetes insipidus'/exp OR 'diabetes insipidus, nephrogenic' OR 'nephrogenic diabetes insipidus' OR 'renal diabetes insipidus' OR 'renogenic diabetes insipidus' OR 'neurogenic diabetes insipidus'/exp OR 'diabetes insipidus, neurogenic' OR 'neurogenic diabetes insipidus') AND 'copeptin'/exp OR 'c terminal pro arginine vasopressin' OR 'c terminal proargipressin' OR 'copeptin' OR 'copeptins' AND 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random':de,ab,ti OR factorial':de,ab,ti OR crossover':de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over)':de,ab,ti) OR placebo':de,ab,ti OR ((doubl' NEAR/1 blind)':de,ab,ti) OR ((singl' NEAR/1 blind)':de,ab,ti) OR assign':de,ab,ti OR allocat':de,ab,ti OR volunteer':de,ab,ti OR 'systematic review'/de OR 'systematic review (topic)'/de OR (('comprehensive':ti,ab,kw OR 'integrated':ti,ab,kw OR 'integrative':ti,ab,kw OR 'mapping':ti,ab,kw OR 'methodology':ti,ab,kw OR 'narrative':ti,ab,kw OR 'scoping':ti,ab,kw OR 'systematic':ti,ab,kw) AND ('search':ti,ab,kw OR 'searched':ti,ab,kw OR 'searches':ti,ab,kw OR 'studies':ti,ab,kw) AND ('cinahl':ti,ab,kw OR 'cochrane':ti,ab,kw OR 'embase':ti,ab,kw OR 'psycinfo':ti,ab,kw OR 'pubmed':ti,ab,kw OR 'medline':ti,ab,kw OR 'scopus':ti,ab,kw OR 'web of science':ti,ab,kw OR 'bibliographic review':ti,ab,kw OR 'bibliographic reviews':ti,ab,kw OR 'literature review':ti,ab,kw OR 'literature reviews':ti,ab,kw OR 'literature search':ti,ab,kw OR 'literature searches':ti,ab,kw OR 'narrative review':ti,ab,kw OR 'narrative reviews':ti,ab,kw OR 'qualitative review':ti,ab,kw OR 'qualitative reviews':ti,ab,kw OR 'quantitative review':ti,ab,kw OR 'quantitative reviews':ti,ab,kw)) OR 'comprehensive review':ti,ab,kw OR 'comprehensive reviews':ti,ab,kw OR 'comprehensive search':ti,ab,kw OR 'comprehensive searches':ti,ab,kw OR 'critical review':ti,ab,kw OR 'critical reviews':ti,ab,kw OR (('electronic database':ti,ab,kw OR 'electronic databases':ti,ab,kw OR (databases NEAR/3 searched)) AND (eligibility:ti,ab,kw OR excluded:ti,ab,kw OR exclusion:ti,ab,kw OR included:ti,ab,kw OR inclusion:ti,ab,kw)) OR 'evidence assessment':ti,ab,kw OR 'evidence review':ti,ab,kw OR 'exploratory review':ti,ab,kw OR 'framework synthesis':ti,ab,kw OR 'integrated review':ti,ab,kw OR 'integrated reviews':ti,ab,kw OR 'integrative review':ti,ab,kw OR 'integrative reviews':ti,ab,kw OR 'mapping review':ti,ab,kw OR 'meta-review':ti,ab,kw OR 'meta-synthesis':ti,ab,kw OR 'methodology review':ti,ab,kw OR 'mixed methods review':ti,ab,kw OR 'mixed methods synthesis':ti,ab,kw OR</p>	13

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
	<p>(overview NEAR/4 reviews) OR 'prisma':ab OR ('preferred':ti,ab,kw AND reporting:ti,ab,kw) OR 'prognostic review':ti,ab,kw OR 'psychometric review':ti,ab,kw OR 'rapid evidence assessment':ti,ab,kw OR 'rapid literature review':ti,ab,kw OR 'rapid literature search':ti,ab,kw OR 'rapid realist':ti,ab,kw OR 'rapid review':ti,ab,kw OR 'rapid reviews':ti,ab,kw OR 'realist review':ti,ab,kw OR 'review of reviews':ti,ab,kw OR 'scoping review':ti,ab,kw OR 'scoping reviews':ti,ab,kw OR 'scoping study':ti,ab,kw OR 'state of the art review':ti,ab,kw OR 'systematic evidence map':ti,ab,kw OR 'systematic evidence mapping':ti,ab,kw OR 'systematic literature':ti,ab,kw OR 'systematic medline':ti,ab,kw OR 'systematic pubmed':ti,ab,kw OR 'systematic review':ti,ab,kw OR 'systematic reviews':ti,ab,kw OR 'systematic search':ti,ab,kw OR 'systematic searches':ti,ab,kw OR 'systematical literature review':ti,ab,kw OR 'systematical review':ti,ab,kw OR 'systematical reviews':ti,ab,kw OR 'systematically identified':ti,ab,kw OR 'systematically review':ti,ab,kw OR 'systematically reviewed':ti,ab,kw OR 'umbrella review':ti,ab,kw OR 'umbrella reviews':ti,ab,kw OR '13616137':is OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt</p> <p>FILTER: [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	

Foi utilizado o aplicativo Rayyan ¹ para a avaliação de duplicatas dos registros e seleção dos estudos. A seleção dos estudos foi realizada por dois avaliadores independentes. As divergências entre os metodologistas em relação às decisões de inclusão foram resolvidas por consenso, ou quando necessário, mediante consulta a um terceiro revisor.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes

Pacientes com suspeita de diabetes insípido

(b) Teste índice

Copeptina

(c) Tipos de estudos

Revisão sistemática e Estudos de acurácia diagnóstica

(d) Desfechos

Especificidade, sensibilidade, valor preditivo positivo e negativo, razão de verossimilhança positiva e negativa e eventos adversos

(e) Idioma

Não houve restrição de linguagem e data de publicação.

Resultados da busca

Foram recuperadas 156 referências por meio das buscas nas bases de dados eletrônicas. Inicialmente, foram excluídas 26 duplicatas e realizada a triagem dos títulos e resumos. Uma revisão sistemática avaliando o biomarcador copeptina foi incluído. O processo de seleção é detalhado na **Figura B**.

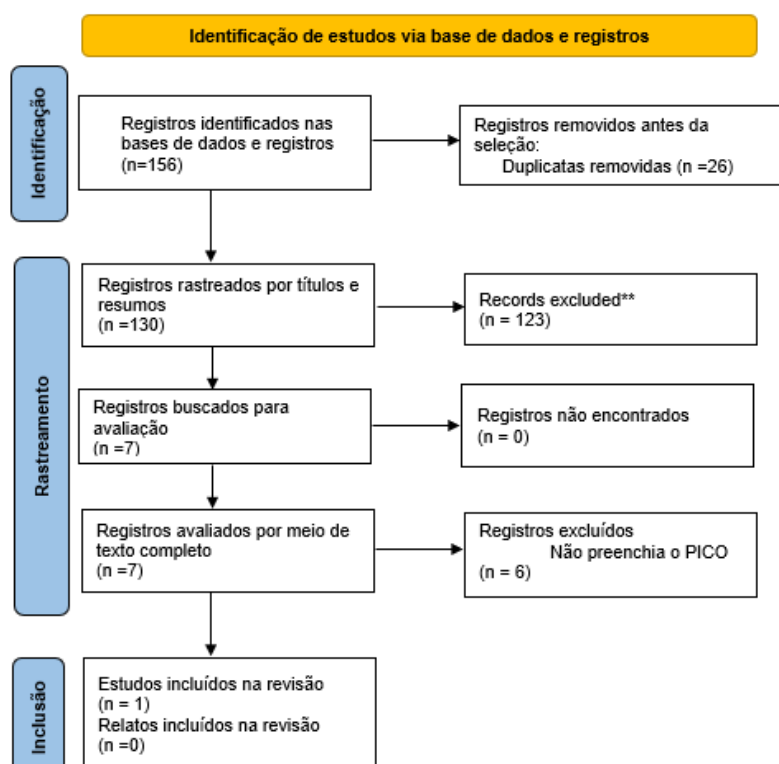


Figura B. Fluxograma de seleção dos estudos avaliando o uso da copeptina para o diagnóstico de DI.

Análise e apresentação dos resultados

Foi planejada a avaliação de risco de viés dos estudos incluídos por dois avaliadores. Para estudos de acurácia diagnóstica, a ferramenta utilizada seria a *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2* (QUADAS-2). Para revisões sistemáticas, a ferramenta *Risk Of Bias In Systematic Reviews* (ROBIS).

As avaliações foram realizadas em duplicatas, de forma independente. Além disso, as divergências foram resolvidas por consenso ou por consulta a um terceiro

revisor. Em relação à apresentação dos dados, a performance diagnóstica foi apresentada pela sensibilidade e especificidade com os respectivos Intervalos de confiança (IC) de 95%.

Resumo das evidências:

Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, foi incluída uma revisão sistemática ⁴ com risco de viés classificado como incerto pela ferramenta ROBIS, devido à preocupação em relação aos métodos utilizados para identificar e/ou selecionar estudos e preocupação com relação aos métodos utilizados para a síntese e resultados. O **Quadro D** apresenta o risco de viés detalhado da revisão sistemática incluída.

Essa revisão teve como objetivo avaliar a acurácia diagnóstica dos níveis de copeptina no diagnóstico diferencial de pacientes com Síndrome polidipsia-poliúria (SPP) e incluiu sete estudos envolvendo 422 pacientes diagnosticados com SPP, dos quais 189 (44,79%) foram diagnosticados com deficiência de arginina vasopressina (anteriormente denominado DI craniano ou DI central). A idade média variou de 3,1 anos a 56,9 anos. Nesta revisão, os estudos incluídos foram avaliados pela ferramenta de risco de viés QUADAS-2. Dos sete estudos incluídos na revisão, três estudos prospectivos compararam a copeptina com controles disponíveis no SUS (teste de retenção hídrica) ⁵⁻⁷. Dos três estudos, dois ^{5,6} apresentaram um risco alto de viés devido à falta de esclarecimento se os resultados do padrão de referência foram interpretados sem conhecimento dos níveis de copeptina; à falta de limiares de copeptina predefinidos e; às preocupações em relação à aplicabilidade do teste de referência pois até o momento, não há um consenso sobre qual o padrão referência existente para diagnosticar SPP. O outro estudo⁷ apresentou risco incerto de viés por apresentar preocupações com aplicabilidade do teste de referência. As características dos três estudos incluídos são apresentadas no **Quadro E**.

Quadro D. Avaliação de risco de viés da revisão sistemática incluída (ROBIS – *Risk of Bias in Systematic Reviews*).

Domínio	Perguntas de direcionamento	Resposta às perguntas de direcionamento	Preocupação	Notas
Avaliação da relevância	<p>A questão abordada pela revisão corresponde à pergunta que você está tentando responder, por exemplo: na overview ou diretriz?</p> <p><u>Categoria/questão alvo</u></p> <p>Pacientespacientes internados para avaliação diagnóstica da síndrome polidipsia-poliúria (SPP) ou com diagnóstico confirmado de SPP.</p> <p>Teste index/níveis plasmáticos ou séricos de copeptina determinados por ensaios imunoluminométricos ou ensaios automatizados de imunofluorescência</p> <p>Referência padrão/Diabete insipido (DI) e polidipsia primária (PP) foram diagnosticados com todos os resultados médicos disponíveis, como teste de privação de água, história clínica, características clínicas, exames laboratoriais e resposta ao tratamento</p> <p>Condição alvo/diagnóstico diferencial</p>	<p>1.1. S/PS/PN/N/NI</p>	Baixo	<p>A população incluiu dois grupos distintos, sendo uma das condições de não interessa. Entretanto, a pergunta coincide com as categorias teste índice, padrão de referência e condição alvo. Desta forma, a questão abordada pela revisão corresponde à questão-alvo.</p>

Domínio	Perguntas de direcionamento	Resposta às perguntas de direcionamento	Preocupação	Notas
	entre DI e PP			
1. Preocupação em relação a especificação dos critérios de elegibilidade.	1.1. Os objetivos e critérios de elegibilidade foram definidos previamente?	1.1. S/PS/PN/N/NI	1. Baixo	O protocolo da revisão (CRD42022367879) foi publicado antes da revisão. Além disso, os autores forneceram detalhes sobre os critérios de elegibilidade na seção " <i>Data Search and Eligibility Criteria</i> ". Embora a revisão tenha descrito apenas a restrição de rastrear os estudos a partir de 2005, isso foi justificado pois o imunoensaio de medição de copeptina foi publicado pela primeira vez apenas em 2005. Ressalta-se que critérios sobre desenho dos estudos foram definidos a priori, de forma adequada a responder a questão.
	1.2. Os critérios de elegibilidade eram adequados para a pergunta de pesquisa?	1.2. S/PS/PN/N/NI		
	1.3. Os critérios de elegibilidade foram bem especificados (sem ambiguidade)?	1.3. S/PS/PN/N/NI		
	1.4. Com relação aos critérios de elegibilidade, as restrições baseadas nas características dos estudos foram apropriadas (data, tamanho da amostra etc.)?	1.4. S/PS/PN/N/NI		
	1.5. Com relação aos critérios de elegibilidade, as restrições baseadas nas fontes de informações foram apropriadas (idioma, disponibilidade de dados etc.)?	1.5. S/PS/PN/N/NI		
2. Preocupação em relação aos métodos utilizados para identificar e/ou selecionar	2.1. A busca incluiu uma variedade suficiente de bases de dados/fontes eletrônicas para pesquisar artigos publicados e não publicados?	2.1. S/PS/PN/N/NI	2. Incerta	Medline, EMBASE, Science Citation Index Expanded, Cochrane Library, SCOPUS, and Open Grey foram pesquisadas desde 1 de Janeiro de

Domínio	Perguntas de direcionamento	Resposta às perguntas de direcionamento	Preocupação	Notas
estudos.	2.2. Além da busca nas bases de dados foram utilizados métodos adicionais para a identificação de artigos relevantes?	2.2. S/PS/PN/N/NI		2005 até 13 de julho de 2022. Apesar de não estar claro quais recursos foram utilizados dentro da Cochrane Library, este item foi julgado como adequado, pois uma variedade de bases de dados foi analisada, incluindo a literatura cinzenta. Os termos utilizados foram: "copeptin" OR "provaso-pressin"] AND ["diabetes insipidus" OR "polyuria" OR "polydipsia]. Além disso, os autores apresentaram a estratégia completa no "Supplementary Data 2" o qual não estava disponível. Não houve restrições baseadas em idioma ou formato de publicação. A restrição de data adicionada apresentou coerência. O processo de seleção foi realizado de forma adequada, por dois autores independentes, que após a análise de títulos e resumos, foram avaliados na íntegra para verificação dos critérios de elegibilidade.
	2.3. Os termos e a estrutura da estratégia de busca foram adequados para obter o maior número possível de artigos?	2.3. S/PS/PN/N/NI		
	2.4. As restrições baseadas na data, formato de publicação ou idioma foram adequadas?	2.4. S/PS/PN/N/NI		
	2.5. Foram realizadas tentativas para minimizar erros na seleção dos estudos?	2.5. S/PS/PN/N/NI		
3. Preocupação com a coleta de dados e	3.1. Foram realizadas tentativas para minimizar o erro na coleta de dados?	3.1. S/PS/PN/N/NI	3. Baixo	A extração de dados foi realizada de forma independente por dois revisores.

Domínio	Perguntas de direcionamento	Resposta às perguntas de direcionamento	Preocupação	Notas
análise crítica dos estudos.	3.2. As características disponíveis do estudo foram suficientes para que os autores da revisão e leitores sejam capazes de interpretar os resultados?	3.2. S/PS/PN/N/NI		Entretanto, não foi relatado se as divergências foram resolvidas por consenso. Foram fornecidas informações das características dos estudos incluídos. O estudo forneceu informações suficientes a respeito da coleta de dados relevantes para síntese dos resultados. Dando sequência, os autores realizaram a avaliação do risco de viés com a ferramenta "Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2 tool)" o que foi julgada como apropriada. Apesar disso, os autores não descreveram se a avaliação foi realizada por um autor ou 2 autores de forma independente e posteriormente, as divergências resolvidas por consenso.
	3.3. Todos os resultados relevantes foram coletados para uso na síntese?	3.3. S/PS/PN/N/NI		
	3.4. O risco de viés (ou qualidade metodológica) foi formalmente avaliado usando critérios apropriados?	3.4. S/PS/PN/N/NI		
	3.5. Foram realizadas tentativas para minimizar o erro na avaliação do risco de viés?	3.5. S/PS/PN/N/NI		
4. Preocupação com relação aos métodos utilizados para a síntese e resultados.	4.1. A síntese de resultados incluiu todos os estudos que deveriam ser incluídos?	4.1. S/PS/PN/N/NI	4. Incerto	
	4.2. Todas as análises pré-definidas foram seguidas ou as perdas de participantes foram explicadas?	4.2. S/PS/PN/N/NI		
	4.3. A síntese dos resultados foi	4.3.		

Domínio	Perguntas de direcionamento	Resposta às perguntas de direcionamento	Preocupação	Notas
	apropriada dada a natureza e à similaridade das questões de pesquisa, dos delineamentos de estudos e desfechos dos estudos incluídos?	S/PS/PN/N/NI		
	4.4. A variação entre os estudos (heterogeneidade) foi baixa ou abordada na síntese?	4.4. S/PS/PN/N/NI		
	4.5. Os resultados foram robustos? Como demonstrado, por exemplo, pelo funnel plot ou análise de sensibilidade.	4.5. S/PS/PN/N/NI		
	4.6. Os vieses nos estudos primários foram mínimos ou foram abordados na síntese?	4.6. S/PS/PN/N/NI		
Análise do risco de viés:				
A. A interpretação dos achados aborda todas as preocupações identificadas nos domínios 1 ao 4?			S/PS/N/PN/NI	
B. A relevância dos estudos incluídos para a questão clínica foi apropriadamente considerada?			S/PS/N/PN/NI	
C. Os revisores evitaram enfatizar os resultados baseados na significância estatística?			S/PS/N/PN/NI	
Risco de viés: BAIXO, ALTO ou INCERTO				

Legenda: S: Sim / PS: Provavelmente Sim / N: Não / PN: Provavelmente Não / NI: Não Informado.

Quadro E. Estudos incluídos na revisão do Mu, 2023⁴

Estudo	População	Teste index	Teste Padrão	Desfechos
Fenske et al, 2011	50 pacientes com SPP 20 pacientes saudáveis	Copeptina	Restrição hídrica	verdadeiro-positivo, falso positivo, falso-negativo verdadeiro-negativo
Tuli et al, 2018	53 controles, 12 crianças hipopituitárias e 15 pacientes com SPP	Copeptina	Restrição hídrica	verdadeiro-positivo, falso positivo, falso-negativo verdadeiro-negativo
Fenske et al, 2018	144 pacientes com SPP	Copeptina	Restrição hídrica e teste de infusão salina realizados separados	verdadeiro-positivo, falso positivo, falso-negativo verdadeiro-negativo

Legenda: SPP: Síndrome polidipsia-poliúria

Os resultados da acurácia dos estudos foram descritos de acordo com os dados apresentados na **Tabela A**.

Tabela A. Acurácia diagnóstica dos dois estudos elegíveis para a comparação PP versus deficiência de arginina vasopressina parcial e completa.

Autor (ano)	PP versus deficiência de arginina vasopressina (parcial e completa)				
	Valor do ponto de corte da copeptina (pmol/L)	VP	FP	FN	VN
Fenske et al (2011)	Plasma da copeptina basal: 3	21	5	1	21
Fenske et al (2018)	Plasma da copeptina basal: <2,6	58	76	1	4
Tuli et. al (2018)	Plasma da copeptina basal: 3,5	5	2	1	6

Legenda: PP: polidipsia-poliúria; VP: verdadeiro positivo; FP: falso positivo; VN: verdadeiro negativo; FN: falso negativo.

Os resultados foram separados entre população adulta e população infantil.

A performance diagnóstica da copeptina estimulada para diferenciar polidipsia-poliúria de AVP-D parcial e completa (anteriormente chamada de DI crânica ou DI central) **em pacientes adultos** variou de 95% a 98% para sensibilidade e variou de 5% a 81% para especificidade (214 pacientes, 2 estudos, **Figura C**).

A performance diagnóstica para a estimulação da copeptina para diferenciar polidipsia-poliúria de AVP parcial e completa (anteriormente chamada de DI crânica ou DI central) **em crianças** foi de 83% para sensibilidade e de 75% para especificidade. (80 pacientes, 1 estudo, **Figura C**)

Copeptina versus restrição hídrica em adultos

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Fenske et al. (2011)	21	5	1	21	0.95 [0.77, 1.00]	0.81 [0.61, 0.93]		
Fenske et al. (2018)	58	76	1	4	0.98 [0.91, 1.00]	0.05 [0.01, 0.12]		

Copeptina versus restrição hídrica em crianças

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Tuli et al. (2018)	5	2	1	6	0.83 [0.36, 1.00]	0.75 [0.35, 0.97]		

Figura C. Forest plot da performance diagnóstica da copeptina vs. restrição hídrica.

A avaliação do nível de copeptina demonstra uma alta sensibilidade, acompanhada de uma especificidade considerável (com uma ampla variação entre os estudos) no contexto do diagnóstico diferencial em pacientes adultos. Já para a população infantil, a avaliação do nível de copeptina apresentou alta sensibilidade e especificidade. No entanto, em ambas as análises, o número de estudos e pacientes incluídos é relativamente pequeno com importantes limitações metodológicas. Em termos de validade externa, os pacientes recrutados eram todos da Europa, o que restringiu a generalização dos resultados à população de outras etnias e regiões. Ainda, mais estudos são necessários para comparar o protocolo de teste ideal para diagnóstico e determinar o melhor limiar (*threshold*) do nível de copeptina, pois ainda não há um ponto de corte bem definido com relevância clínica⁵.

QUESTÃO 3. O exame molecular quando comparado a biomarcadores, concentração de sódio plasmático, osmolalidade plasmática, restrição hídrica e avaliação clínica é acurado e seguro para o diagnóstico diferencial do DI em pacientes com suspeita de DI com histórico familiar da doença em que outras causas foram afastadas?

A estrutura PIRO para esta pergunta foi:

Pacientes: Pacientes com suspeita de DI

Teste índice: exame molecular

Teste padrão: outros biomarcadores disponíveis no SUS, como concentração de sódio plasmático, osmolalidade plasmática, restrição hídrica e avaliação clínica.

Outcome/Desfecho: especificidade, sensibilidade, valor preditivo positivo e negativo, razão de verossimilhança positiva e negativa e eventos adversos

Métodos e resultados da busca

Para a tomada de decisão, foi realizada uma busca por ensaios clínicos randomizados que compararam o uso da desmopressina com o placebo. A busca foi realizada nas bases de dados CENTRAL via Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Embase via Elsevier em 03 de junho de 2024. As estratégias de busca para cada base estão descritas no **Quadro F**.

Quadro F. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de revisões sistemáticas e/ou estudos clínicos sobre o uso da copeptina em pacientes com DI.

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
CENTRAL	#1 MeSH descriptor: [Diabetes Insipidus] explode all trees OR (Diabetes Insipidus OR Diabetes Insipidus Primary Central OR Diabetes Insipidus Secondary To Vasopressin Deficiency OR Pituitary Diabetes Insipidus OR Diabetes Insipidus Cranial Type):ti,ab,kw OR MeSH descriptor: [Diabetes Insipidus, Neurogenic] explode all trees OR Central Diabetes Insipidus OR MeSH descriptor: [Diabetes Insipidus, Nephrogenic] explode all trees OR Vasopressin Defective Diabetes Insipidus #2 MeSH descriptor: [Aquaporin 2] explode all trees OR AVPR2 OR AQP2 OR AVP-NPII gene #3 #1 AND #2	4
MEDLINE via Pubmed	"Diabetes Insipidus"[Mesh] OR Diabetes insipidus[tiab] OR Diabetes Insipidus Secondary To Vasopressin Deficiency[tiab] OR Pituitary Diabetes Insipidus[tiab] OR Diabetes Insipidus Cranial Type[tiab] OR "Diabetes Insipidus, Neurogenic"[Mesh] OR Diabetes Insipidus Primary Central[tiab] OR Central Diabetes Insipidus[tiab] OR "Diabetes Insipidus, Nephrogenic"[Mesh] OR Diabetes Insipidus Renalis[tiab] OR Nephrogenic Diabetes Insipidus[tiab] OR Vasopressin Defective Diabetes Insipidus[tiab] AND ('Aquaporin 2/genetics'[Mesh]) AND "AVPR2 protein, human" [Supplementary Concept] OR AVP-NPII gene[tiab]	49
Em base via Elsevier	('diabetes insipidus'/exp OR 'antidiuretic hormone insufficiency' OR 'cerebral diabetes insipidus' OR 'diabetes insipidus' OR 'diabetes spurius' OR 'insipid diabetes' OR 'nephrogenic diabetes insipidus'/exp OR 'diabetes insipidus, nephrogenic' OR 'nephrogenic diabetes insipidus' OR 'renal diabetes insipidus' OR 'renogenic diabetes insipidus' OR 'neurogenic diabetes insipidus'/exp OR 'diabetes insipidus, neurogenic' OR 'neurogenic diabetes insipidus') AND 'aquaporin 2 gene'/exp OR 'avpr2 gene'/exp OR 'avp-npii gene' FILTER: [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	29

Foi utilizado o aplicativo Rayyan ¹ para a avaliação de duplicatas dos registros e seleção dos estudos. A seleção dos estudos foi realizada por dois avaliadores independentes. As divergências entre os metodologistas em relação às

decisões de inclusão foram resolvidas por consenso, ou quando necessário, mediante consulta a um terceiro revisor.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes

Pacientes com suspeita de DI com histórico familiar da doença em que outras causas foram afastadas

(b) Teste índice

Exame molecular

(c) Tipos de estudos

Revisão sistemática e Estudos de acurácia diagnóstica

(d) Desfechos

Especificidade, sensibilidade, valor preditivo positivo e negativo, razão de verossimilhança positiva e negativa e eventos adversos

(e) Idioma

Não houve restrição de linguagem e data de publicação.

Resultados da busca

Foram recuperadas 82 referências por meio das buscas nas bases de dados eletrônicas. Inicialmente, foram excluídas 15 duplicatas e realizada a triagem dos títulos e resumos. Nenhum estudo avaliando os exames moleculares para diagnóstico de DI foi incluído. O processo de seleção é detalhado na **Figura D**.

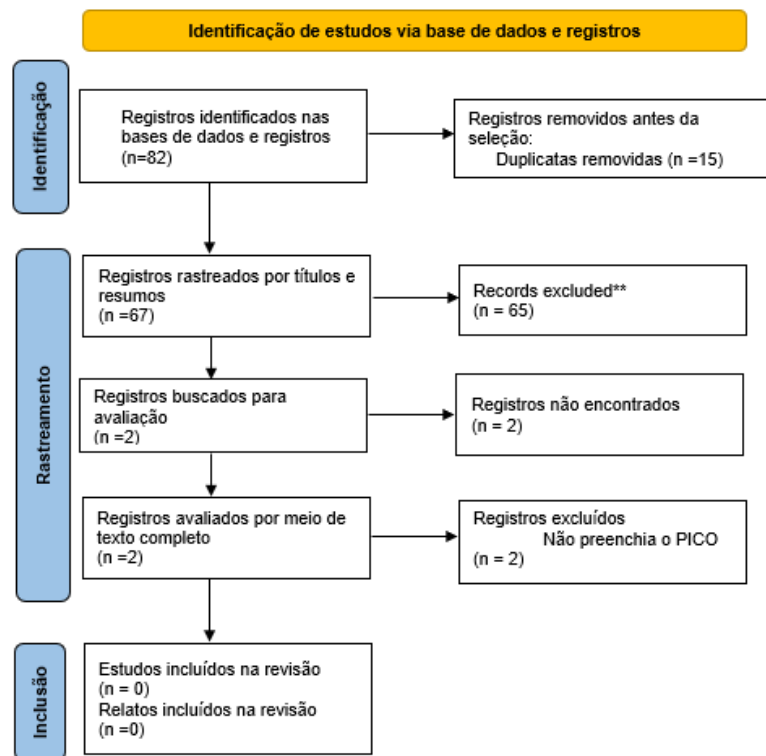


Figura D. Fluxograma de seleção dos estudos avaliando o uso de teste molecular para diagnóstico de DI.

Análise e apresentação dos resultados

Foi planejada a avaliação de risco de viés dos estudos incluídos por dois avaliadores. Para estudos de acurácia diagnóstica, a ferramenta utilizada seria a *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2* (QUADAS-2). Para revisões sistemáticas, a ferramenta *Risk Of Bias In Systematic Reviews* (ROBIS).

As avaliações seriam realizadas em duplicatas, de forma independente. Além disso, as divergências seriam resolvidas por consenso ou através da consulta com um terceiro revisor. Em relação à apresentação dos dados, a performance diagnóstica do teste molecular seria apresentada através da sensibilidade e especificidade com os respectivos Intervalos de confiança (IC) de 95%.

Resumo das evidências:

O uso de marcadores genéticos, como os genes AVPR2 e AQP2, está sendo investigado em pacientes com diabetes insípido nefrogênico, com uma alta incidência de mulheres heterozigóticas apresentando sintomas clínicos da doença^{8,9}. Mutações no gene AVP-NPII foram encontradas em pacientes com diabetes insípido central, destacando a importância do diagnóstico molecular na identificação dessa condição^{10,11}. Esses marcadores parecem desempenhar um papel importante na confirmação do diagnóstico e na diferenciação entre os vários tipos da doença. No entanto, a estratégia de busca não retornou estudos que atendam aos critérios de elegibilidade previamente apresentado, comparando o teste molecular com outros métodos diagnósticos em pacientes com suspeita de diabetes insípido e histórico familiar da doença, onde outras causas foram descartadas.

5. Referências

1. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec;5(1):210.
2. Andersson K, Arner B. Effects of DDAVP, a synthetic analogue of vasopressin, in patients with cranial diabetes insipidus. *Acta Med Scand*. 1972;192(1-6):21-7.
3. Ray JG. DDAVP use during pregnancy: an analysis of its safety for mother and child. *Obstet Gynecol Surv*. 1998;53(7):450-5.
4. Mu D, Ma Y, Cheng J, Qiu L, Chen S, Cheng X. Diagnostic Accuracy of Copeptin in the Differential Diagnosis of patients with Diabetes Insipidus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Endocrine Practice*. 2023;
5. Tuli G, Tessaris D, Einaudi S, Matarazzo P, De Sanctis L. Copeptin role in polyuria-polydipsia syndrome differential diagnosis and reference range in paediatric age. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(6):873-9.
6. Fenske W, Quinkler M, Lorenz D, Zopf K, Haagen U, Papassotiriou J, et al. Copeptin in the differential diagnosis of the polydipsia-polyuria syndrome—revisiting the direct and indirect water deprivation tests. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1506-15.
7. Fenske W, Refardt J, Chifu I, Schnyder I, Winzeler B, Drummond J, et al. A copeptin-based approach in the diagnosis of diabetes insipidus. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(5):428-39.
8. García Castaño A, Pérez de Nanclares G, Madariaga L, Aguirre M, Chocron S, Madrid A, et al. Novel mutations associated with nephrogenic diabetes insipidus. A clinical-genetic study. *Eur J Pediatr*. 2015;174:1373-85.
9. Ghasemi S, Mojibafan M, Talebi S, Hooman N, Hoseini R. Genetic analysis of nephrogenic diabetes insipidus patients: A study on the Iranian population. *Mol Genet Genomic Med*. 2024;12(4):e2421.

10. Patti G, Scianguetta S, Roberti D, Di Mascio A, Balsamo A, Brugnara M, et al. Familial neurohypophyseal diabetes insipidus in 13 kindreds and 2 novel mutations in the vasopressin gene. Eur J Endocrinol. 2019;181(3):233–44.
11. Feldkamp LLI, Kaminsky E, Kienitz T, Quinkler M. Central diabetes insipidus caused by arginine vasopressin gene mutation: report of a novel mutation and review of literature. Hormone and Metabolic Research. 2020;52(11):796–802.

Relatório preliminar

APÊNDICE 2 – PROPOSTA DE MODELO PARA A ANOTAÇÃO E PARÂMETROS AVALIADOS NO TESTE DE RESTRIÇÃO HÍDRICA

Quadro A. Modelo para anotação durante o teste de restrição hídrica

Tempo (hora)	Sódio Plasmático (P)	Volume urinário (U)	Osmolaridade urinária (U)	Osmolaridade plasmática (P)	Peso do paciente (Kg)*
0					
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					

Legenda: Casela hachurada indica que o exame não é necessário. * Se o paciente apresentar perda de peso maior que 3%, a osmolalidade e o sódio plasmáticos devem ser avaliados, mesmo que não tenha transcorrido o período de 2 horas da avaliação anterior.

Quadro B. Parâmetros avaliados para o teste de restrição hídrica

MINUTOS	PESO DO PACIENTE	VOLUME URINÁRIO (U)	OSMOLALIDADE URINÁRIA (U)
0			
30			
60			
90			
120			

Legenda: volume (U) = volume urinário; Osm (U) = osmolalidade urinária; Casela hachurada indicam que o exame não é necessário.

APÊNDICE 3 – HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
Relatório de Recomendação nº xxx/2024	Atualização do documento	-	-
Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 2/2018 [Relatório de Recomendação nº 313/2018]	Inclusão de orientações sobre a desmopressina oral	Desmopressina oral para o tratamento de diabetes insípido central [Portaria SCTIE/MS nº 61/2017; Relatório de Recomendação nº 302/2017]	-
Portaria SAS/MS nº 1.299, de 21 de novembro de 2013	Atualização do texto do Protocolo	-	-
Portaria SAS/MS nº 710, de 17 de dezembro de 2010	Primeira versão do Protocolo	-	-



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136