

Desmopressina oral para o tratamento de diabetes insípido central

Nº 302

Dezembro/2017



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2017 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.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – 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.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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 e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO.....	2
2.	A DOENÇA.....	2
3.	A TECNOLOGIA.....	3
4.	CONSIDERAÇÕES.....	4
5.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	5
6.	DECISÃO.....	5
7.	REFERÊNCIAS.....	6



1. APRESENTAÇÃO

DEMANDANTE: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE)

A Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos solicitou a incorporação da desmopressina oral para tratamento da diabetes insípido central, com o objetivo de propiciar mais uma opção de via de administração no tratamento dos pacientes com diabetes insípido.

2. A DOENÇA

O diabetes insípido é uma síndrome caracterizada pela incapacidade de concentração do filtrado urinário, com conseqüente desenvolvimento de urina hipotônica e aumento de volume urinário (1). Pode ocorrer por deficiência do hormônio antidiurético (ADH) [também conhecido como arginina vasopressina (AVP)] ou por resistência à sua ação nos túbulos renais (2,3). Quando há deficiência na síntese do ADH, o diabetes insípido é chamado central, neuro-hipofisário ou neurogênico (DIC); quando há resistência à sua ação nos túbulos renais, é dito renal ou nefrogênico (4). É uma doença rara que pode afetar todas as faixas etárias (5).

Em um estudo dinamarquês a prevalência do DIC foi de 23 para 100.00 habitantes e a incidência anual 3-4 para 100.00 habitantes (6). O DIC pode ser transitório (20-30% dos casos) ou permanente. Metade de todos os casos pediátricos e 30% dos casos adultos são considerados idiopáticos. O DIC adquirido geralmente ocorre após a cirurgia pituitária em até 10% dos casos. Lesões cerebrais traumáticas representam até 6,9% dos casos, dependendo da gravidade do trauma (5).

O tratamento inicial consistia de extratos pituitários posteriores contendo vasopressina e oxitocina. O análogo sintético da vasopressina, a desmopressina, foi desenvolvida e tem vários benefícios sobre a vasopressina, sendo o padrão de tratamento para os casos de DIC (7). A desmopressina estava inicialmente disponível como preparação intranasal, porém mais recentemente o comprimido oral e as formulações de fusão ganharam importância, com benefícios tais como facilidade de administração e estabilidade à temperatura ambiente.



3. A TECNOLOGIA

A desmopressina é um análogo sintético do ADH com maior tempo de ação, maior potência antidiurética e menor efeito pressórico quando comparado ao ADH. O tratamento do diabetes insípido com desmopressina tem embasamento em séries de casos. O primeiro relato de seu uso no tratamento de diabetes insípido central envolveu uma série de 10 pacientes com a condição (8). Nesse estudo, que utilizou como controles os dados históricos dos 10 pacientes no período em que usavam o ADH como tratamento, a desmopressina mostrou-se segura e apresentou vantagens em relação ao ADH, principalmente quanto ao número de aplicações do medicamento (6-10 doses/dia com ADH e 1-3 doses/dia com desmopressina) e aos efeitos adversos (comuns com ADH e não detectados com desmopressina) (8). Pela inequívoca demonstração de tratar-se de um fármaco com perfil de segurança e efetividade favoráveis, a desmopressina no tratamento do diabetes insípido central foi amplamente adotada, não existindo ensaios clínicos randomizados comparando ADH e desmopressina no tratamento da condição (7).

Atualmente, há duas apresentações de aplicação nasal de desmopressina disponíveis no SUS, com algumas particularidades quanto à sua administração.

A solução nasal é aplicada através de túbulo plástico, que 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. A dose de solução nasal é de 5-20 mcg, 1 a 3 vezes ao dia (7). Este medicamento deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8°C).

Já a aplicação por spray nasal é realizada através de jato nasal com dose fixa de 10 mcg/jato. O uso do spray nasal é mais simples, porém não permite a flexibilidade das doses que a solução nasal possibilita. O spray nasal fornece doses fixas múltiplas de 10 mcg (por exemplo, 10, 20, 30 mcg). Já a solução nasal possibilita a aplicação de doses múltiplas de 5 mcg (por exemplo, 5, 10, 15, 20 mcg), o que pode ser mais adequado para alguns pacientes, principalmente para os pediátricos, que podem ter a dose inicial de 5 mcg. A dose de desmopressina spray nasal recomendada é de 10-20 mcg 1 a 3 vezes por dia (7).

As preparações intranasais de uso comum resultam em uma resposta antidiurética dose-dependente empregando o método do rínque ou pulverização eficaz na maioria dos



pacientes, porém existem situações em que pode ser preferida a via oral, como em **crianças pequenas e pacientes com problemas nasais** (9,10). Desde 1983 tem sido demonstrado que a administração oral de desmopressina pode ser absorvido no trato gastrointestinal e também resulta numa resposta antidiurética dose dependente em cães e humanos (11,12,13,14). Desmopressina comprimidos é utilizada na prática clínica na Suécia desde 1987 (9).

A desmopressina oral na apresentação comprimidos de 0,1 e 0,2 mg (frascos com 30 comprimidos) e está aprovada pela ANVISA desde 2000 para as seguintes indicações: diabetes insipidus central; enurese noturna primária em crianças com cinco anos ou mais com capacidade normal de concentrar a urina; noctúria em adultos (15). A efetividade da apresentação oral se faz inequívoca, na medida em que a resposta terapêutica é rapidamente constatada pelo controle da enurese. A dose recomendada é de 0,05 mg duas vezes ao dia. A dose diária total deve ser aumentada ou diminuída conforme necessário para obter uma antidiurese adequada (intervalo: 0,1 a 1,2 mg dividido 2 a 3 vezes ao dia) (16)

4. CONSIDERAÇÕES

Diante do exposto e considerando:

- Que a aplicação de medicamentos pela via nasal é uma forma não habitual, que dificulta a administração do medicamento;
- Que a administração do medicamento pela via oral é via preferencialmente utilizada e aceita pela maior parte dos pacientes, em quaisquer tipos de tratamentos medicamentosos;
- Que a solução nasal de desmopressina necessita de armazenamento sob cuidados especiais (deve ser conservada em geladeira);
- Que existe uma população potencialmente ainda mais sujeita a dificuldade na aplicação pela via nasal, que são as crianças pequenas e pacientes com problemas nasais;

Solicita-se a incorporação no PCDT de diabetes insípido da apresentação na forma comprimidos para o uso oral da desmopressina para propiciar mais uma opção de via de administração no tratamento dos pacientes com diabetes insípido.



5. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 03/08/2017 deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação de desmopressina oral para diabetes insípido desde que o custo de tratamento não seja superior à desmopressina já disponível no SUS.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 284/2017.

6. DECISÃO

PORTARIA Nº 61, DE 19 DE DEZEMBRO DE 2017

Torna pública a decisão de incorporar a desmopressina oral para Diabetes Insípido, mediante negociação de preço, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art.1º Fica a incorporada a desmopressina oral para Diabetes Insípido, mediante negociação de preço, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art.3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

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

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



7. REFERÊNCIAS

1. Majzoub JA, Srivatsa A. Diabetes insipidus: clinical and basic aspects. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2006;4 Suppl 1:60-5. In: *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Diabetes Insípido.* Ministério da Saúde, 2013.
2. Jane JA, Vance ML, Laws ER. Neurogenic diabetes insipidus. *Pituitary.* 2006;9(4):327-9. In: *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Diabetes Insípido.* Ministério da Saúde, 2013.
3. Sands JM, Bichet DG, Physicians ACo, Society AP. Nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Intern Med.* 2006;144(3):186-94. In: *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Diabetes Insípido.* Ministério da Saúde, 2013.
4. Fenske W, Alloio B. Current State and Future Perspective in the Diagnosis of Diabetes Insipidus: A Clinical Review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:3426-3437 In: *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Diabetes Insípido.* Ministério da Saúde, 2013.
5. Masri-Iraqi H, Hirsch D, Herzberg D, Lifshitz A, Tsvetov G, Benbassat C, Shimon I. Central diabetes insipidus: clinical characteristics and long-term course in a large cohort of adults. *Endocr Pract.* 2017 May;23(5):600-604.
6. K. V. Juul, M. Schroeder, S. Rittig, and J. P. Nørgaard. National Surveillance of Central Diabetes Insipidus (CDI) in Denmark: Results From 5 Years Registration of 9309 Prescriptions of Desmopressin to 1285 CDI Patients. *J Clin Endocrinol Metab,* June 2014, 99(6):2181–2187.
7. Ministério da Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Diabetes Insípido,* 2013.
8. Andersson KE, Arner B. Effects of DDAVP, a synthetic analogue of vasopressin, in patients with cranial diabetes insipidus. *Acta Med Scand.* 1972;192(1-2):21-7. In: *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Diabetes Insípido.* Ministério da Saúde, 2013.
9. Lam K.S.L. Wat M.S. Choi K.L. Ip T.P. Pang R.W.C. Kumana C.R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, long-term efficacy and safety of oral 1-deamino-8-D-arginine vasopressin in adult patients with central diabetes insipidus. *British Journal of Clinical Pharmacology* (1996) 42:3 (379-385).



10. 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.
11. Vilhardt H, Bie P. Antidiuretic effect of perorally administered DDAVP in hydrated humans. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1984 Apr;105 (4):474-6.
12. Vilhardt H, Bie P. Antidiuretic response in conscious dogs following peroral administration of arginine vasopressin and its analogues. *Eur J Pharmacol*. 1983 Sep 30;93 (3-4):201-4.
13. Williams TD, Dunger DB, Lyon CC, Lewis RJ, Taylor F, Lightman SL. Antidiuretic effect and pharmacokinetics of oral 1-desamino-8-D-arginine vasopressin. 1. Studies in adults and children. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986 Jul; 63(1):129-32.
14. d'Agay-Abensour L1, Fjellestad-Paulsen A, Höglund P, Ngô Y, Paulsen O, Rambaud JC. Absolute bioavailability of an aqueous solution of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin from different regions of the gastrointestinal tract in man. *Eur J Clin Pharmacol*. 1993;44(5):473-6.
15. Site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Acesso em 14/07/17.
16. Desmopressin: Drug information. In: UpToDate Topic 9330 Version 174.0. Acesso em 14/07/17.