

# BREVE COMUNICADO

## TÉCNICO CIENTÍFICO

**Síntese de provas científicas sobre  
tratamento de enurese noturna em  
crianças com 5 anos de idade ou mais.**

Ana Aparecida Sanches Bersusa  
Tereza Setsuko Toma  
José Ruben de Alcântara Bonfim

São Paulo  
outubro de 2013



**INSTITUTO DE SAÚDE**

**CENTRO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE PARA O SUS-SP**

**NÚCLEO DE ANÁLISE E PROJETOS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE**

**BREVE COMUNICADO TÉCNICO CIENTÍFICO**

**Título:** Síntese de provas científicas sobre tratamento de enurese noturna em crianças com 5 anos de idade ou mais.

**Lugar e data:** São Paulo, 21 de outubro de 2013.

**Órgão demandante:** Grupo Técnico de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

**Autores:** Ana Aparecida Sanches Bersusa, Tereza Setsuko Toma, José Ruben de Alcântara Bonfim.

**Declaração de conflitos de interesse:** Os autores são pesquisadores do Instituto de Saúde, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, e declaram não ter conflitos de interesse que possam interferir nas recomendações.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação – CIP

Biblioteca. Centro de Apoio Técnico–Científico. Instituto de Saúde

Bersusa, Ana Aparecida Sanches

Síntese de provas científicas sobre tratamento de enurese noturna em crianças com 5 anos de idade ou mais: comunicado técnico científico/ Ana Aparecida Sanches Bersusa, Tereza Setsuko Toma, José Ruben de Alcântara Bonfim. São Paulo: Instituto de Saúde, 2013. 12p.

1.Enurese Noturna/terap 2. Criança 3. Quimioterapia 4. Toxicidade de drogas 5. Equipamentos e Provisões I. Toma, Tereza Setsuko. II. Bonfim, José Ruben de Alcântara. III. Título.

## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologias analisadas:** Cloridrato de imipramina (antidepressivo tricíclico), acetato de desmopressina (vasopressina), cloridrato de oxibutinina (anticolinérgico), intervenções sobre o comportamento e de condicionamento por alarme.

**Indicação:** Tratamento de enurese noturna em crianças com 5 anos de idade ou mais.

**Pergunta:** Esses fármacos e intervenções não farmacológicas utilizados no tratamento de enurese noturna em crianças com 5 anos de idade ou mais são igualmente eficazes e seguros?

**Busca e análise de provas científicas:** A busca foi realizada de 1/10/2013 a 14/10/2013 nas seguintes bases de dados de literatura científica e *sites* de agências de ATS: PUBMED, LILACS, Biblioteca Cochrane, Center for Reviews and Dissemination (CRD), Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Os termos MeSH utilizados para realizar a busca foram “imipramine enuresis treatment” e “nocturnal enuresis treatment”.

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** Os estudos apontaram que os três fármacos são eficazes no tratamento de enurese em crianças com 5 anos de idade ou mais. A desmopressina atua mais rapidamente, porém a chance de recidiva depois da interrupção do tratamento é grande. A imipramina é eficaz e sua combinação com a oxibutanina é superior à monoterapia. Todos os fármacos apresentam uma lista extensa de eventos adversos. A terapia de alarme por aparelho é superior aos fármacos por apresentar eventos adversos mínimos e menos recidivas depois da interrupção do tratamento.

**Recomendações:** As revisões apontam que imipramina, desmopressina e oxibutinina são eficazes para o tratamento de enurese noturna. No entanto, esses fármacos possuem eventos adversos importantes e não devem ser considerados como primeira opção de tratamento. A terapia com aparelhos de alarme demonstrou ser superior aos fármacos em relação à quase inexistência de eventos adversos, além de ser mais eficaz e sustentável depois da interrupção do tratamento. Terapias simples de comportamento podem ser úteis como primeira linha de tratamento pela inexistência de eventos adversos, no entanto não são superiores às terapias com alarme ou farmacológicas. Recomenda-se o encaminhamento de demanda à CONITEC para avaliar a possibilidade de incorporação do acessório de alarme para tratamento de enurese noturna em crianças com 5 anos de idade ou mais.

## BREVE COMUNICADO TÉCNICO CIENTÍFICO

### Contexto

Em setembro de 2013, o Grupo de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo solicitou uma análise de sete psicofármacos dispensados pelo Programa Dose Certa e que não fazem parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais de 2012 (RENAME), para tomada de decisão quanto à sua retirada da lista do Programa.

Na discussão dos integrantes desse grupo, subsequente à apresentação de breve comunicado técnico científico<sup>1</sup>, verificou-se que um dos psicofármacos, o cloridrato de imipramina (comprimido 25 mg), apresentava elevado número de solicitações em municípios do interior do estado de São Paulo. Aventou-se que isso seria decorrente da prescrição do fármaco para crianças com enurese noturna.

O grupo, então, solicitou uma análise detalhada do tratamento de enurese noturna para verificar se haveria opções superiores de fármacos quanto à eficácia e segurança.

### Pergunta de investigação

O cloridrato de imipramina, outros fármacos e intervenções não farmacológicas utilizados no tratamento da enurese noturna em crianças com 5 anos de idade ou mais são igualmente eficazes e seguros?

### Enurese noturna

A enurese noturna é definida como a perda involuntária de urina durante o sono em crianças acima de 5 anos, idade na qual se espera um adequado controle miccional. Essa micção involuntária pode ocorrer pelo menos duas vezes por semana, em crianças sem anomalias congênitas ou adquiridas, do trato urinário ou sistema nervoso<sup>2,3,4</sup>. Segundo Emerich et al<sup>5</sup>, o Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais - DSM-IV define os critérios diagnósticos de enurese: micção repetida, diurna ou noturna, na cama ou na roupa; ocorrência de, no mínimo, duas vezes por semana, em período mínimo de três meses ou que cause sofrimento ou prejuízo significativo na função social, acadêmica ou outras áreas importantes na vida do indivíduo; idade cronológica ou mental mínima de cinco anos; incontinência urinária não decorrente exclusivamente de efeitos fisiológicos diretos de uma substância ou de uma afecção geral.

A prevalência de enurese noturna no mundo está em torno de 15% em crianças com 5 anos de idade, sendo mais comum em meninos do que em meninas<sup>3,4</sup>. A partir desta idade pode ocorrer resolução espontânea de aproximadamente 15% por ano, permanecendo de 2% a 5% na adolescência<sup>6</sup>.

A fisiopatologia de enurese noturna é complexa e ainda não está completamente conhecida, estando implicados fatores genéticos, fatores urodinâmicos/capacidade vesical funcional, poliúria noturna, disfunção sono/vigília e fatores psicológicos<sup>3,6</sup>.

O diagnóstico é realizado por meio de história clínica da criança e informação dos pais, acrescido de exames físico e de complemento detalhados para afastar outras afecções anátomo-patológicas que podem causar enurese, como uronefropatias, doenças neurológicas, entre outras<sup>4</sup>.

A enurese noturna tem implicações importantes sob o aspecto psicossocial, podendo levar à perda da autoestima, baixo rendimento escolar, limitação das atividades sociais, punição por pais ou outros familiares frustrados ou intolerantes<sup>6</sup>.

### **Tratamento da enurese noturna**

As opções de tratamento incluem abordagens não farmacológicas como restrição hídrica e de produtos que contenham cafeína, criação de hábito de urinar ao deitar e ao levantar, estímulo por meio de recompensa pelas noites secas, treinamento de micção com exercícios, tratamento de obstipação intestinal porque há relação entre estes problemas, e terapia de condicionamento com alarme<sup>6</sup>.

O tratamento farmacológico tem como base os seguintes fármacos: cloridrato de imipramina, cloridrato de oxibutinina e acetato de desmopressina<sup>6</sup>.

### **Cloridrato de imipramina**

É um antidepressivo do grupo de fármacos conhecidos como antidepressivos tricíclicos, sendo encontrado com os nomes comerciais de Tofranil, Elepsin, Depramina, Imipra, Melipramine, Praminan, Pryleugan, Milipramin, Antidep, Depsonil, Primonil, Talpramin, Ethipramine, Celamine, Sermonil, Topramine, Tofranil-PM. Tem sido empregado para tratar depressão e distúrbios do humor, estados de pânico, dores crônicas e incontinência urinária noturna em crianças acima de 5 anos de idade<sup>7,8</sup>.

O mecanismo de ação comum aos antidepressivos tricíclicos em nível pré-sináptico é o bloqueio de recaptura de monoaminas, principalmente norepinefrina e serotonina, e em menor proporção a dopamina<sup>9</sup>.

A tolerabilidade do fármaco e a eficácia tem variedade em cada paciente. Os eventos adversos mais comuns do uso de imipramina são: sonolência / sedação, cansaço, boca seca, visão borrada, dor de cabeça, tremor, palpitações, obstipação, náusea, vômito, tontura, cansaço, rubores, transpiração, hipotensão ortostática e ganho de peso. Outros efeitos indesejáveis podem ocorrer, tais como cáries dentárias, confusão, desorientação, agitação, distúrbio do sono, excitação exagerada, irritabilidade, agressividade, transtorno sexual, dormência ou formigamento das extremidades, movimentos involuntários, diminuição da produção de lágrimas, pupilas dilatadas, zumbido, aumento da pressão sanguínea, distúrbios abdominais, feridas na boca, ulceração na língua, fototoxicidade cutânea, erupções na pele, perda de cabelo, inchaço das mamas e excreção de leite, edema (tornozelo e/ou das mãos e/ou de qualquer outra parte do corpo)<sup>9,10,11</sup>.

Seu efeito no tratamento de enurese noturna não é bem conhecido, embora o fármaco seja utilizado há cinco décadas<sup>11</sup>. A posologia para enurese noturna é de 25mg/dia para crianças abaixo de 8 anos e de 50mg a 75mg para crianças acima desta idade.

Segundo a ata de registro de preços da Prefeitura do Município<sup>12</sup> de São Paulo cada comprimido de cloridrato de imipramina de 25mg custa R\$ 0,0378 (valor referência de 2012).

### **Acetato de desmopressina**

O acetato de desmopressina é um fármaco que promove redução do fluxo de urina e aumenta sua osmolaridade<sup>13</sup>.

A desmopressina é indicada para tratamento de enurese em pacientes com diabetes insípido e também no controle de hemorragias em hemofílicos ou induzidas por outros fármacos<sup>13</sup>.

O mecanismo de ação é idêntico ao da vasopressina, com ligação do peptídeo a receptores específicos das células renais tubulares, seguida por ativação intracelular de um sistema mensageiro, e neste caso a adenilato-ciclase leva à formação de AMP cíclico. A meia-vida plasmática é de 3 a 4 horas<sup>13</sup>.

O fármaco tem lista extensa de eventos adversos, tais como: cefaleia, fadiga, hipertensão intracraniana, sonolência, insônia, tontura, agitação; intoxicação hídrica, hiponatremia; náusea, vômito, epigastralgia; em doses altas, pode resultar em hipotensão, taquicardia, angina, palpitação, edema, rubor facial; conjuntivite, edema

ocular, alterações lacrimais; balanite, dor vulvar; dor no lugar de injeção (nesta forma farmacêutica); irritação nasal, rinite, epistaxe, congestão nasal<sup>13</sup>.

A demopressina tem efeito antidiurético rápido depois da ingestão e se mantém por 8 a 10 horas. No tratamento da enurese noturna, é recomendada por 3 meses, seguindo-se redução progressiva da dose até ser completamente interrompida. A dose terapêutica é de 0,2 mg/dia, na formulação oral, podendo ser aumentada em 0,1 mg a cada 1 ou 2 semanas, até o máximo de 0,4 mg/dia<sup>4</sup>.

Uma caixa contendo 30 comprimidos de 0,1 mg de desmopressina custa aproximadamente R\$126,00<sup>i</sup>. A desmopressina está disponível no SUS desde 2006 para pacientes com diabete insípido<sup>14</sup>.

### **Cloridrato de oxibutinina**

É um anticolinérgico considerado muito útil quando utilizado em combinação com a desmopressina em crianças com enurese noturna que não respondem à monoterapia. O cloridrato de oxibutinina, cujo nome comercial registrado é Retemic (Laboratório Apsen), tem efeito antiespasmódico por inibir a ação muscarínica da acetilcolina sobre a musculatura lisa<sup>4</sup>.

O fármaco não é recomendado o uso para crianças menores que 5 anos de idade<sup>15</sup>.

Os eventos adversos são secura da boca, diminuição da transpiração, retenção urinária, visão turva, taquicardia, palpitações, midríase, cicloplegia, aumento da pressão ocular, sonolência, debilidade, vertigens, insônia, vômitos, constipação, impotência, supressão da lactação, reações alérgicas (incluindo urticária)<sup>15</sup>.

A dose inicial prescrita para o tratamento da enurese noturna é de 5mg a 10 mg/dia<sup>4</sup>.

Uma caixa com 30 comprimidos de 10mg do produto custa cerca de R\$65,00.

### **Acessórios de alarme**

O acessório contém um sensor que é fixado ao pijama da criança e emite alarme sonoro quando ocorre micção. Baseia-se no princípio de alertar e estimular a criança a responder prontamente à sensação de bexiga cheia durante o sono, acordando-a para urinar no banheiro, assim como para induzir a transformação do reflexo de micção em inibição de micção.

---

<sup>i</sup> [acesso 17 out 2013]. Disponível em <http://www.callfarma.com.br/busca/ACETATO%20DE%20DESMOPRESSINA//ordenacao/maiorPreco>

O tratamento exige paciência e empenho tanto da criança quanto de seus familiares. O alarme pode afetar a dinâmica familiar, por causa do despertar noturno durante o período de tratamento que varia de 5 a 12 semanas<sup>4</sup>.

O aparelho Pipi-stop, da Nucletec Brasil Ind. e Com. Ltda., custa cerca de R\$ 238,00<sup>ii</sup>. Um aparelho de alarme foi projetado para o Projeto Enurese, pelo Instituto de Psicologia com a Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, para fins de pesquisa<sup>iii</sup>.

### Busca em bases de dados e seleção de estudos

A busca foi realizada de 01/10/2013 a 14/10/2013 nas seguintes bases de dados de literatura científica e *sites* de agências de ATS: PUBMED, LILACS, Biblioteca Cochrane, Center for Reviews and Dissemination (CRD), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). Os termos MeSH utilizados para a busca foram “imipramine enuresis treatment” e “nocturnal enuresis treatment”.

Na base de dados PUBMED foram identificados 127 estudos, dos quais 10 revisões sistemáticas, de 1977 a 2011. Na Biblioteca Cochrane foram identificadas 8 revisões sistemáticas, de 2008 a 2013. Na LILACS identificaram-se 27 estudos, de 1985 a 2013, entre ensaios clínicos revisões. No CADTH havia uma revisão sistemática de 2010 sobre uso de anticolinérgico. No CRD foram identificados 7 revisões sistemáticas de 1997 a 2008. Nos sites da INAHTA e da CONITEC não foram identificados estudos.

Depois da leitura dos resumos desses estudos, 4 revisões sistemáticas foram selecionadas para subsidiar este breve comunicado: Macedo<sup>2</sup>, Deshpande et al<sup>16</sup>, Caldwell et al<sup>17</sup> e Glazener et al<sup>18</sup>.

### Resultados dos estudos selecionados

Revisão sistemática de Macedo (2010)<sup>2</sup> analisou 12 de 38 ensaios clínicos que comparavam eficácia e/ou segurança de um ou vários tratamentos para enurese noturna primária, no período de 2003 a 2010, o que correspondia a estudos não incluídos na revisão Cochrane de 2005, a mais recente na ocasião. Dos 12 estudos incluídos, 10 eram em aberto e 3 controlados com placebo. No total foram analisadas 1.402 crianças com enurese noturna primária. Os tratamentos avaliados foram a desmopressina oral e a sublingual, alarmes e outras terapias de condicionamento e de

---

<sup>ii</sup> Pipi-stop. [acesso em 21 out 2013]. Disponível em [http://www.pipistop.com.br/loja\\_virtual\\_acesso.htm](http://www.pipistop.com.br/loja_virtual_acesso.htm)

<sup>iii</sup> Projeto enurese. [acesso 17 out 2013]. Disponível em <http://www.projetoenurese.com.br/index1.php?option=3>

acupuntura. A conclusão foi que a unificação de uma estratégia de tratamento tem sido difícil em razão de limitações metodológicas da maioria dos estudos e que existe prova moderada de que a utilização de alarmes em conjunto com desmopressina é o melhor tratamento disponível.

Revisão sistemática de Deshpande et al (2009, renovada em 2013)<sup>16</sup> comparou vários fármacos para o tratamento de enurese e outras abordagens terapêuticas. A revisão analisou 40 estudos randomizados ou quase randomizados que incluíram 2.440 crianças, das quais 1.780 receberam um de 31 fármacos, exceto desmopressina ou antidepressivos tricíclicos. Os ensaios eram geralmente pequenos ou de baixa qualidade metodológica. Ao comparar os fármacos entre si, a terapia combinada imipramina e oxibutinina mostrou-se mais eficaz do que monoterapia com imipramina, apresentando índices de recaída significativamente mais baixos. A comparação de fármacos com terapia de comportamento e alarmes de enurese mostrou melhor resultado do que o uso de anfetaminas, oxibutinina e oxibutinina mais exercícios de retenção. Os autores concluíram que não há provas suficientes para julgar se esses fármacos curam permanentemente a enurese. Afirmam que mais pesquisas são necessárias para determinar quais as intervenções são adequadas para que grupos e em que circunstâncias, a fim de orientar a escolha do tratamento.

Revisão de Caldwell et al (2009, renovada em 2013)<sup>17</sup> analisou ensaios clínicos randomizados ou quase randomizados com enfoque nos desfechos de terapias de comportamento simples *versus* nenhum tratamento, terapias de comportamento simples com outras mais complexas e terapias de comportamento e fármacos, incluindo placebos. Dezesesseis estudos com 1.643 crianças, das quais 865 receberam uma intervenção de comportamento simples, foram analisados. Os autores concluíram que métodos de comportamento simples (treinamento da bexiga, acordar a criança para esvaziar a bexiga durante o sono) podem ser superiores a nenhuma intervenção, mas parecem ser inferiores à terapia de alarme ou terapia farmacológica (como imipramina ou amitriptilina). Argumentam que a utilização de métodos de comportamento simples deveria ser considerada como primeira opção de tratamento, pois são isentos de eventos adversos.

Revisão sistemática de Glazener et al (2009, renovada em 2013)<sup>18</sup> analisou ensaios clínicos randomizados ou quase randomizados de intervenções de comportamento com o uso de alarme para enurese noturna em crianças, exceto aqueles com foco exclusivamente em enurese diurna. Os estudos utilizaram como comparador nenhum tratamento, métodos de comportamento simples e complexos, desmopressina, antidepressivos tricíclicos, e diversos outros métodos. Cinquenta e seis estudos preencheram os critérios de inclusão, envolvendo 3.257 crianças, das quais 2.412 usaram alarme. A qualidade de muitos estudos era pobre, e as provas para muitas comparações eram inadequadas. No entanto, os autores concluíram que intervenções

de alarme são eficazes para tratamento de enurese noturna em crianças, e parecem ser mais eficazes do que a desmopressina ou antidepressivos tricíclicos. Cerca de metade das crianças não responderam ao tratamento ou apresentaram recidiva após sua interrupção, enquanto essa proporção foi de 99% entre crianças que receberam outras intervenções. Recomendou-se a realização de pesquisas com melhor qualidade para comparar alarmes com outros tratamentos e que incluam seguimento para determinar índices de recaída.

### Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas

O National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2010)<sup>19</sup>, da Inglaterra, recomenda em seu *clinical guideline* que o tratamento de enurese noturna seja realizado nesta ordem: aconselhamento sobre hábitos que podem contribuir para sanar o problema (como controle de ingestão de líquidos e de cafeína, urinar imediatamente antes de dormir), terapia de condicionamento com o uso de aparelho de alarme, desmopressina associada ao aparelho de alarme, desmopressina associada a um anticolinérgico, imipramina quando não houver resposta às opções anteriores.

O aparelho de alarme é a maneira mais eficaz de tratamento, conforme diretriz terapêutica da Sociedade Brasileira de Urologia (2006)<sup>4</sup>. Porém, discute-se que tanto médicos quanto famílias têm restrições ao seu uso e preferem o tratamento farmacológico.

### Conclusão e recomendações

As revisões apontam que os fármacos imipramina, desmopressina e oxibutinina são eficazes no tratamento de enurese noturna em crianças com 5 anos de idade ou mais. A desmopressina tem efeito rápido, porém não sustentável. A imipramina quando utilizada em associação com oxibutinina tem efeito superior a qualquer outro comparador. Porém, como esses fármacos têm eventos adversos importantes não devem ser considerados a primeira opção de tratamento.

A terapia de condicionamento com dispositivos de alarme demonstrou ser superior aos fármacos em relação à quase inexistência de eventos adversos, além de mais eficaz e sustentável depois da interrupção do tratamento.

Terapias de comportamento simples podem ser úteis como primeira opção de tratamento pela inexistência de eventos adversos, no entanto não são superiores às terapias com alarme ou farmacológicas.

Recomenda-se o encaminhamento de demanda à CONITEC para avaliar a possibilidade de incorporação de aparelho de alarme para tratamento de enurese noturna em crianças com 5 anos de idade ou mais.

### Referências bibliográficas

1. Síntese de provas sobre eficácia e segurança de alguns psicofármacos disponíveis no Programa Dose Certa: breve comunicado técnico científico/ coordenação de Tereza Setsuko Toma. São Paulo: Instituto de Saúde, 2013.
2. Macedo A. Enurese noturna primária – revisão sistemática do tratamento. *Acta Urologica*. 2010; 3:53–60. [Acesso 11 out 2013]. Disponível em: <http://www.apurologia.pt/acta/3-2010/enurese-nocturna-prim.pdf>
3. Costa T. Enurese noturna: fisiopatologia e tratamento. *Revista Nascer e Crescer, do Hospital de Crianças Maria Pia*. 2006. 15(3): 174-9. [Acesso 11 out 2013]. Disponível em: [http://repositorio.chporto.pt/bitstream/10400.16/1186/1/EnureseNocturna\\_15-3\\_Web.pdf](http://repositorio.chporto.pt/bitstream/10400.16/1186/1/EnureseNocturna_15-3_Web.pdf)
4. Sociedade Brasileira de Urologia. Projeto Diretrizes. Enurese: diagnóstico e tratamento. 2006. 12p. [Acesso 11 out 2013]. Disponível em: [http://www.projetodiretrizes.org.br/6\\_volume/18-EnureseDiagTrat.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/6_volume/18-EnureseDiagTrat.pdf)
5. Emerich DR, Sousa CRBezerra, Silvares EFM. Estratégias de enfrentamento parental e perfil clínico e sociodemográfico de crianças e adolescentes com enurese. *Rev bras crescimento desenvolv hum*[online]. 2011;21(2):240-50. [Acesso 14 out 2013]. Disponível em: <http://pepsic.bvsalud.org/pdf/rbcdh/v21n2/07.pdf>
6. Leitzke L, Sauer MTN. Núcleo Gerencial do Departamento de Adolescência da SBP. Enurese na adolescência. Meu filho adolescente ainda faz "xixi" na cama. Que devo fazer? [Acesso 14 out 2013]. Disponível em: [http://www.sbp.com.br/img/documentos/doc\\_enurese\\_pais.pdf](http://www.sbp.com.br/img/documentos/doc_enurese_pais.pdf)
7. Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller HJ. Diretrizes da *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) para tratamento biológico de transtornos depressivos unipolares, 1ª parte: tratamento agudo e de continuação do transtorno depressivo maior. *Rev Psiq Clín*. 2009;36(2):17-57. [Acesso 18 set 2013]. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_pdf&pid=S0101-60832009000800001&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S0101-60832009000800001&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)
8. Fleck MP, Berlim MT, Lafer B, Sougey EB, Del Porto JA, Brasil MA, Juruena MF, Hetem LA. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da

depressão (Versão integral). Rev Bras Psiquiatr. 2009. 31(Supl I):S7-17. [Acesso 18 set 2013]. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_pdf&pid=S1516-44462009000500003&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S1516-44462009000500003&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)

9. Moreno RA, Moreno DH, Soares MB de M. Psicofarmacologia de antidepressivos. Rev Bras Psiquiatr.1999;21(supl.1): 24-40. [Acesso 20 set 2013]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbp/v21s1/v21s1a06.pdf>

10. Novartis. Tofranil - cloridrato de imipramina ( Bula do produto). [Acesso 20 set 2013]. Disponível em: <http://www.portal.novartis.com.br/UPLOAD/ImgConteudos/2145.pdf>

11. Munster Aj, Stanley Am, Saunders JC. Imipramine (Tofranil) in the treatment of enuresis. Am J Psychiatry. 1961;118:76-7.

12. Prefeitura do Município de São Paulo. Secretaria Municipal da Saúde. Divisão Técnica de Suprimentos Setor de Atas de Registro de Preços. Ata de Registro de Preço Nº 200/2012-Sms.G. [Acesso 20 set 2013]. Disponível em: <http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/extratoata/ATA20012.pdf>

13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Acetato de desmopressina (bula). [Acesso 20 set 2013]. Disponível em: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[25612-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[25612-1-0].PDF)

14. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria Nº 68, de 1º de Novembro de 2006. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento do Diabetes Insípido. [Acesso 20 set 2013]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2006/prt0068\\_01\\_11\\_2006.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2006/prt0068_01_11_2006.html)

15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Cloridrato de oxibutinina (bula). [Acesso 20 set 2013]. Disponível em: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[25396-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[25396-1-0].PDF)

16. Deshpande AV, Caldwell PHY, Sureshkumar P. Drugs for nocturnal enuresis in children (other than desmopressin and tricyclics). Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 8, 2009 (com atualização em 2013 sem modificações).[Acesso 14 out 2013]. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/doc.php?db=reviews&id=CD002238&lib=COC>

17. Caldwell PHY, Nankivell G, Sureshkumar P. Simple behavioural interventions for nocturnal enuresis in children. C ochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 8, 2009 (com atualização em 2013 e modificação na

conclusão). [Acesso 14 out 2013]. Disponível em:  
<http://cochrane.bvsalud.org/doc.php?db=reviews&id=CD003637&lib=COC>

18. Glazener Cathryn MA, Evans Jonathan HC, Peto Rachel E. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 8, 2009 (com atualização em 2013 sem modificações). [Acesso 14 out 2013]. Disponível em:  
<http://cochrane.bvsalud.org/doc.php?db=reviews&id=CD002911&lib=COC>

19. National Clinical Guideline Centre. Nocturnal enuresis: the management of bedwetting in children and young people. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2010 Oct. 43 p. (Clinical guideline, nº 11). [Acesso 17 out 2013]. Disponível em:  
<http://www.guideline.gov/content.aspx?id=25680&search=enuresis+nocturnal+and+nocturnal+enuresis+and+nocturnal+enuresis#Section420>