

ENURESE NOTURNA**RESUMO**

A enurese noturna é uma patologia que pode acarretar implicações importantes sob o aspecto psicossocial de crianças, adolescentes e adultos, podendo levar à perda da autoestima, baixo rendimento escolar, limitação das atividades sociais, punição por pais ou outros familiares frustrados ou intolerantes.

Para o tratamento farmacológico da enurese noturna, os estudos destacaram três substâncias: a **desmopressina** (análogo da vasopressina ou ADH), **oxibutina** (antagonista muscarínico) e a **imipramina** (antidepressivo tricíclico). As três substâncias apresentaram algumas evidências de eficácia terapêutica, mas todas com relatos de reações adversas importantes. A terapia com aparelhos de alarme de enurese (medida não farmacológica) apresentou eficácia superior aos medicamentos, mesmo após a retirada da intervenção. A **imipramina** apresentou importantes efeitos adversos, tais como anorexia, ansiedade, constipação, depressão, diarreia, irritabilidade, letargia, distúrbios do sono e com a possibilidade de sobre dosagem potencialmente fatal, portanto, com baixa segurança do seu uso e toxicidade potencial. A substância **fludrocortisona (análogo da aldosterona)** foi excluída em decorrência da ausência de indicação na bula desse medicamento ao tratamento da enurese noturna.

O presente parecer opta pela não incorporação dos medicamentos, e recomenda a utilização das medidas não farmacológicas no tratamento desta patologia, levando em conta especialmente as questões relacionadas à segurança na utilização dos medicamentos disponíveis.

Palavras-chave: enurese noturna, tratamento.

ENURESE NOTURNA

INTRODUÇÃO

A enurese noturna é uma doença caracterizada por perdas repetidas de urina, na cama ou na roupa, pelo menos duas vezes por semana, durante três meses consecutivos, em crianças com mais de 5 anos (MACEDO, 2010). Refere-se à micção involuntária durante o sono em crianças sem anomalias congênitas ou adquiridas, do trato urinário ou sistema nervoso, em idade na qual o controle esfincteriano habitualmente já está presente (NORGAARD et al., 1998). A doença afeta em torno de 15 a 20% das crianças acima de 5 anos de idade, 5% das crianças acima de 10 anos, e 1 a 2% de pessoas com idade acima dos 15 anos (KIDDOO, 2010). Na ausência de doença orgânica, enurese noturna pode causar trauma emocional considerável, vergonha, culpa, assim como reduzir a qualidade de vida e provocar estresse para a criança e a família (MATHEW, 2010).

Segundo Macedo, (2010), as causas subjacentes à enurese noturna não orgânica permanecem desconhecidas, tratando-se, provavelmente de uma doença multifatorial com interligação de fatores genéticos, sociais, sociológicos e anatomo-fisiológicos. De acordo com Walle et al., (2012), a fisiopatologia da enurese noturna é complexa, envolvendo o sistema nervoso central (diversos neurotransmissores e receptores), ritmo circadiano (sono e diurese) e disfunções na bexiga.

Desta forma, o presente trabalho visa estabelecer a(s) melhor(es) alternativa(s) no tratamento da enurese noturna. A metodologia empregada foi seleção de artigos científicos, preferencialmente revisões sistemáticas, utilizando os termos de busca: “enurese noturna” e ”tratamento”, consultando as bases de dados do Pubmed, Micromedex (DRUGDEX) e Cochrane. Foram avaliadas as seguintes alternativas farmacológicas: fludrocortisona, desmopressina, oxibutina e imipramina.

A-Fluorocortisona (fludrocortisona)

Grupo Farmacológico: Mineralocorticoide

Classe: Mineralocorticoide sintético (análogo da aldosterona).

1. PERGUNTA DE AVALIAÇÃO

A **fluorocortisona** preenche os critérios de eficácia e segurança no tratamento da enurese noturna, segundo a literatura médica especializada, para ser incluída na RESME?

2. DA TECNOLOGIA ANALISADA

2.1. DESCRIÇÃO

Os mineralocorticoides atuam ao nível dos túbulos distais do rim, aumentando a reabsorção de sódio para o plasma e a excreção urinária dos íons hidrogênio e potássio. O incremento na reabsorção do sódio e outros eletrólitos (íons cloreto e bicarbonato) forma um gradiente osmótico e, à medida que tais elementos são absorvidos, carregam água através da membrana tubular, o que proporciona o aumento do líquido extracelular. Observa-se elevação da resistência vascular sistêmica e da pressão arterial; essa elevação causa a pressão de diurese que anula completamente os efeitos de retenção de sal e água da aldosterona (SILVA, 2006).

2.2. INDICAÇÃO PREVISTA EM BULA (Anvisa)

É indicado na terapia de substituição parcial nos casos de insuficiência adrenocortical (Doença de Addison) primária e secundária, e para o tratamento da síndrome adrenogenital de perda de sal. Portanto o uso de fludrocortisona para o tratamento de enurese noturna **não está previsto em bula**.

3. EVIDÊNCIA

Não foi pesquisada em decorrência da falta de indicação em bula.

4. CONCLUSÃO

A fludrocortisona não tem indicação prevista em bula para sua utilização no tratamento da enurese noturna.

5. RECOMENDAÇÃO

O referido medicamento não deverá ser incorporado à RESME, pois o uso da substância para o tratamento da enurese noturna não está previsto em bula.

6. REFERÊNCIAS

- KIDDOO, D. 2010. Nocturnal enuresis. Clinical Evidence, 01-35.
- MACEDO, A. 2010. Enurese nocturna primária- revisão sistemática do tratamento. Acta urológica, 3:53-60.
- MATHEW, J.L. 2010. Evidence- based management of nocturnal enuresis: an overview of systematic reviews. Indian pediatrics, 47(17): 777-780.
- NORGAARD, J.P.; VAN GOOL, J.D.; HJALMAS, K.; DJURHUUS, J.C.; HELLSTRON, A.L. 1998. Standardization and definitions in lower urinary tract disfunction in children. International children's continence society. Br. J. Urol, 81(3):1-16.
- SILVA, P. Farmacologia. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- WALLE, J.V.; RITTIG,S.; BAUER, S.; EGGERT, P.; MARSCHALL-KEHREL, D.; TEKGUL, S. 2012. Practical consensus guidelines for the management of enuresis. Eur J Pediatr, 171: 971-983.

B - Desmopressina

Grupo Farmacológico: Mineralocorticóide

Classe: Análogo do hormônio antidiurético (ADH)

1. PERGUNTA DE AVALIAÇÃO

A **Desmopressina** preenche os critérios de eficácia e segurança no tratamento da enurese noturna, segundo a literatura médica especializada, para ser incluída na RESME?

2. DA TECNOLOGIA ANALISADA

2.1. DESCRIÇÃO

O acetato de desmopressina é um análogo sintético da vasopressina ou hormônio antidiurético (ADH). O hormônio antidiurético liga-se aos receptores V₂ na membrana basolateral das células do túbulo distal e ductos coletores no néfron. Sua principal ação no ducto coletor é aumentar a taxa de inserção de canais de água (aquaporinas) na membrana luminal, aumentando assim, a permeabilidade da membrana à água. Além disso, ativa os transportadores de ureia e aumenta transitoriamente a reabsorção de sódio, particularmente no túbulo distal (Rang et al., 2011).

2.2. INDICAÇÃO PREVISTA EM BULA (Anvisa)

O medicamento é indicado no tratamento de *Diabetes insipidus* central, teste de capacidade da concentração renal e hemofilia A (leve a moderada), doença de Willebrand tipo I e outras desordens hemorrágicas. Enurese de origem não orgânica e poliúria.

3. EVIDÊNCIA

Em relação à avaliação da eficácia terapêutica da desmopressina, os estudos apontaram que a substância tem indicação para a terapia da enurese noturna primária, sendo recomendado para uso adulto e pediátrico- classe II.a, com a força de evidência A (DRUGDEX).

‘Dentre os efeitos adversos destacam-se cefaleia, fadiga, hipertensão intracraniana, sonolência, insônia, tontura, agitação, náuseas, vômitos, dentre outros.

Existe um parecer emitido pelo FDA (Food and Drug Administration) em 2007, alertando para o risco de desenvolvimento de hiponatremia grave que pode resultar em convulsões e óbito em pacientes, sendo que o referido medicamento na forma de spray nasal não é mais indicado para o tratamento da enurese noturna primária (ENP) nos EUA.

Kiddoo(2011) conduziu uma matanálise cujo objetivo era avaliar a eficácia terapêutica e segurança das intervenções : acupuntura, fármacos anticolinérgicos (oxibutinna, tolterodine, hiosciamina), desmopressina, treinamento de cama seca, alarme de enurese, hipnoterapia, relógio caseiro padrão de alarme e drogas tricíclicas (imipramina e desipramina). Tal estudo concluiu que a desmopressina reduz o número de enureses noturnas em relação ao placebo, sendo efetiva somente durante o tratamento. Aduz ainda que quando comparada com a imipramina e com a própria droga em doses mais altas há incertezas no que se refere a eficácia. O mesmo estudo aponta que a desmopressina não se mostra superior a terapias não medicamentosas tais como: alarme enurese, terapia de condicionamento, como restrição de líquido, acordando a um alarme uma vez a noite, e gravação de eventos em um calendário. Em todas as comparações o autor aponta que os resultados devem ser interpretados com cautela uma vez que a evidência é de qualidade baixa ou moderada.

4. CONCLUSÃO

Apesar de algumas evidências favoráveis de eficácia terapêutica, a segurança na utilização dessa substância não está bem estabelecida. Os estudos também apontam que mesmo nos casos em que ela foi aparentemente bem sucedida, a resolução da enurese noturna não foi sustentada após o término do tratamento. Ademais a droga só se mostrou efetiva quando comparada a placebo.

5. RECOMENDAÇÃO

O referido medicamento não deverá ser incorporado à RESME.

6. REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Banco de preços em saúde. Relatório Geral. Disponível em : <http://aplicacao.saude.gov.br/bps/visao/consultapublica/relatorios/geral/index.jsf>
Acesso em: 26/03/2015.

FDA alert. US FDA, 4 dezembro de 2007 (WWW. FDA.gov) acessado em 19/03/2015.

RANG, H.P.; DALE, M.M; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J.; HENDERSON, G. Farmacologia. Rio de Janeiro. Elsevier, 2011.

7. Anexos

Estratégia de busca (Desmopressina)				
Descritores	Base	Número de estudos encontrados	Número de estudos selecionados	Outros critérios usados na seleção
Desmopressina	Drugdex Disponível em: http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capeces.gov.br/micromedex2/library/ND	Não se aplica	Não se aplica	Therapeutic Uses and comparisons
("nocturnal enuresis"[MeSH Terms] OR ("nocturnal"[All Fields] AND "enuresis"[All Fields]) OR "nocturnal enuresis"[All Fields]) AND ("deamino arginine vasopressin"[MeSH Terms] OR ("deamino"[All Fields] AND "arginine"[All Fields] AND "vasopressin"[All Fields]) OR "deamino arginine vasopressin"[All Fields] OR "desmopressin"[All Fields]) AND ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "systematic review"[All Fields])) AND ("2005/03/29"[PDat] : "2015/03/26"[PDat])	Pubmed (metanálise)	1	1	Obs.: últimos 10 anos para revisão. Acesso em 10/03/2015

C. Oxibutina

Grupo Farmacológico: Antiespasmódico urinário.

Classe: Fármaco anticolinérgico- Antagonista muscarínico.

1. PERGUNTA DE AVALIAÇÃO

A **oxibutina** preenche os critérios de eficácia e segurança no tratamento da enurese noturna, segundo a literatura médica especializada, para ser incluída na RESME?

2. DA TECNOLOGIA ANALISADA

2.1- DESCRIÇÃO

A oxibutina é um antagonista competitivo da acetilcolina nos receptores muscarínicos pós-ganglionares, causando o relaxamento da musculatura lisa da bexiga. Em pacientes com espasmos involuntários da bexiga, a oxibutina aumenta a capacidade urinária máxima da bexiga e o volume para a primeira contração do músculo detrusor. A oxibutina, portanto, diminui a urgência e a frequência de episódios voluntários e involuntários de micção. (FDA, 2011; FDA, 2006).

2.2-INDICAÇÃO PREVISTA EM BULA (Anvisa)

Alívio dos sintomas urológicos relacionados com a micção, tais como incontinência urinária, urgência miccional, noctúria e incontinência em bexiga neurogênica espástica não inibida e bexiga neurogênica reflexa. Coadjuvante no tratamento de cistite de qualquer natureza e na prostatite crônica. Nos distúrbios psicossomáticos da micção. **Em crianças com 5 anos de idade ou mais para a redução dos episódios de enurese noturna.**

3. EVIDÊNCIA

Estudos que avaliaram a eficácia terapêutica da oxibutina (oxybutin chloride - v.o) evidenciaram que a substância é recomendada para o tratamento da Enurese noturna em pacientes adultos e pediátricos, sendo alocada na classe II.a (DRUGDEX), com força de evidência, categoria B.

Estudos de avaliação dos efeitos adversos e toxicidade da oxibutina apontam que a substância pode causar tontura, boca seca, dor de cabeça, dor de estômago, distúrbios visuais, náuseas, vertigem e taquicardia (KIDDOO et al., 2010).

Kiddoo(2011) conduziu uma matanálise cujo objetivo era avaliar a eficácia terapêutica e segurança das intervenções : acupuntura, fármacos anticolinérgicos (oxibutinna, tolterodine, hiosciamina), desmopressina, treinamento de cama seca, alarme de enurese, hipnoterapia, relógio caseiro padrão de alarme e drogas tricíclicas (imipramina e desipramina). Tal estudo concluiu que a oxibutinina não apresenta eficácia superior ao placebo na redução de noites molhadas.

4. CONCLUSÃO

Os estudos apontam baixa qualidade na evidência da eficácia terapêutica da oxibutina no tratamento da enurese noturna.

5. RECOMENDAÇÃO

O referido medicamento não deverá ser incorporado à RESME.

6. REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Banco de preços em saúde. Relatório Geral. Disponível em : <http://aplicacao.saude.gov.br/bps/visao/consultapublica/relatorios/geral/index.jsf>
Acesso em: 26/03/2015.

Product Information: ANTUROL topical gel, oxybutin 3% topical gel. Antares Pharma, Inc. (per FDA), Ewing, NJ, 2011.

Product Information: OXYTROL™ transdermal patch, oxybutyn transdermal patch. Watson Pharmaceuticals, Inc, (per FDA) Corona, CA, 2006.

7. ANEXO: ESTRATÉGIA DE BUSCA

Estratégia de busca (Oxibutina)				
Descritores	Base	Número de estudos	Número de estudos selecionados	Outros critérios usados na seleção
Oxibutina	Drugdex Disponível em: http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/ibrarian/ND	Não se aplica	Não se aplica	therapeutic Uses and comparisons
Oxibutina("oxybutynin "[Supplementary Concept] OR "oxybutynin"[All Fields]) AND ("enuresis"[MeSH Terms] OR "enuresis"[All Fields]) AND ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields])	Pubmed (metanálise)	1	1	Obs.: últimos 10 anos para revisão. Acesso em 10/03/2015

D- Imipramina

Grupo Farmacológico: Antidepressivo

Classe: Antidepressivo tricíclico

1. PERGUNTA DE AVALIAÇÃO

A **imipramina** preenche os critérios de eficácia e segurança no tratamento da enurese noturna, segundo a literatura médica especializada, para ser incluída na RESME?

2. DA TECNOLOGIA ANALISADA

2.1- DESCRIÇÃO

A imipramina pertence à classe dos antidepressivos tricíclicos.

2.2- INDICAÇÃO PREVISTA EM BULA (Anvisa)

São usados para tratar depressão e distúrbios do humor, estados de pânico, dores crônicas e **incontinência urinária noturna** em crianças acima de 5 anos de idade.

3. EVIDÊNCIA

Estudos que avaliaram a eficácia terapêutica da imipramina apontam que a substância é recomendada para o tratamento da Enurese noturna em pacientes pediátricos (acima dos seis anos de idade) sendo alocada na classe II. a (DRUGDEX), com força de evidência, categoria B.

Estudos de avaliação dos efeitos adversos e toxicidade evidenciaram que a substância está associada a diversos efeitos adversos tais como anorexia, ansiedade, constipação, depressão, diarreia, irritabilidade, letargia, distúrbios do sono e com a possibilidade de sobre dosagem potencialmente fatal (KIDDOO, 2010).

4. CONCLUSÃO

A **imipramina** apresentou importantes efeitos adversos e com a possibilidade de sobre dosagem potencialmente fatal, portanto, com baixa segurança do seu uso e toxicidade potencial.

5. RECOMENDAÇÃO

O referido medicamento não deverá ser incorporado à RESME.

6. REFERÊNCIAS

KIDDOO, D. 2010. Nocturnal enuresis. Clinical Evidence, 01-35.

7. ANEXO: ESTRATÉGIA DE BUSCA

Estratégia de busca (Imipramina)				
Descritores	Base	Número de estudos	Número de estudos selecionados	Outros critérios usados na seleção
Imipramina	Drugdex Disponível em: http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND	Não se aplica	Não se aplica	therapeutic Uses and comparisons

Anexo- Sistematização de estudos referente a enurese noturna					
Estudos	Objetivo do estudo	Desfechos utilizados	Comparadores	Resultados	Conclusões
Nocturnal enuresis (Kiddoo, 2011)	Metanálise em 19 revisões sistemáticas, RCTs e estudos observacionais para avaliar a eficácia terapêutica e segurança das intervenções : acupuntura, fármacos anticolinérgicos (oxibutinina, tolterodine, hiosciamina), desmopressina, treinamento de cama seca, alarme de enurese, hipnoterapia, relógio caseiro padrão de alarme e drogas tricíclicas (imipramina e desipramina).	Proporção de crianças que não atingiram 14 noites secas consecutivas	Placebo Antidepressivo tricíclicos, acupuntura, desopertador, anticolinérgicos, desmopressina	<p>Acupuntura 46% das crianças com acupuntura não atingiram 14 dias consecutivos de noites secas contra 69% sem acupuntura (RR 0.67 IC 95%- 0.48 a 0.94)</p> <p>Drogas anticolinérgicas (oxibutina e outras) (baixa qualidade na evidência- dados não quantitativos).</p> <p>Desmopressina Reduc o número de enureses noturnas, sendo efetiva somente durante o tratamento.</p> <p>Drogas tricíclicas Reduc o número de enureses noturnas, mas mostrou-se efetiva somente durante o tratamento e pode causar efeitos adversos, com destaque para overdose potencialmente fatal.</p>	<p>Oxibutinina: não é mais eficaz do que o placebo na redução de noites molhadas(Evidência de qualidade moderada. Além disso, os tricíclicos comparação com o placebo: A oxibutinina anticolinérgica mais a imipramina tricíclicos é placebo mais effectivethan a reduzir noites molhadas (evidência de alta qualidade).</p> <p>Desmopressina e imipramina: ambas com efeitos adversos, sendo que para a imipramina existe o risco potencialmente fatal de overdose.</p> <p>A avaliação da oxibutina foi comprometida pela baixa qualidade dos dados não quantitativos.</p> <p>Imipramina: Comparado com placebo: são mais eficazes que placebo na redução do número de noites molhadas(evidência de alta qualidade).</p> <p>Comparado com desmopressina: Nós não sabemos se a drogas amitriptilina e imipramina tricíclicos são mais eficazes do que a desmopressina a reduzir noites molhadas (evidências de baixa qualidade). Associado a um anticolinérgicos comparação comparada com placebo: com o placebo: A imipramina droga tricíclicos mais a oxibutinina anticolinérgico é mais</p>

				eficaz do que o placebo na redução noites molhadas (evidência de alta qualidade). Comparado com alarme enurese: Tricyclics são menos eficazes do que um alarme enurese a atingir 14 noites secas consecutivas em 8-14 semanas (evidência de alta qualidade). Além disso alarme enurese em comparação com alarme sozinho: A imipramina droga tricíclico mais um alarme enurese pode ser mais eficaz do que um alarme enurese sozinho a reduzir noites molhadas aos 6 meses (em evidências de baixa qualidade). Taxa de recaída Comparado com placebo: A imipramina droga tricíclico não é mais eficaz do que o placebo na redução dos índices de recaída após o tratamento ter terminado (evidência de alta qualidade). Comparado com alarme enurese: Tricyclics são menos eficazes do que um alarme enurese a reduzir as taxas de recaída após o tratamento ter terminado (evidence-qualidade moderada).
--	--	--	--	--

Conflito de interesse

A equipe de revisão técnica declara não ter nenhum conflito de interesse com relação ao medicamento aqui estudado.

Coordenação do trabalho: Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

Equipe de trabalho: Dorlene Goes Fernandes; Fernando Augusto Leite de Oliveira; Helder Cássio de Oliveira; Ivo Antonio Vieira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Luisa Daige Marques; Marcelo Maia; Maria Luisa Trabachin; Neyres Zínia Taveira de Jesus.

Revisão Técnica: Neyres Zinia Taveira de Jesus; Kelli Carneiro de Freitas Nakata.

Consultor técnico: Ivo Antonio Vieira.