

Manejo da enurese na infância

Mônica Maria de Almeida Vasconcelos¹, Flávia Cristina Carvalho Mrad², Tânia Antunes Carvalho³, Eleonora Moreira Lima⁴

RESUMO

1. Doutora, Professora Associada do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina - UFMG, coordenadora do Ambulatório de disfunção do trato urinário Inferior – HC – UFMG
2. Doutora, Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina – UFMG. Membro do Ambulatório de disfunção do trato urinário Inferior – HC – UFMG
3. Pediatra- Membro do Ambulatório de disfunção do trato urinário Inferior – HC – UFMG
4. Doutora, Professora aposentada do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina – UFMG. Membro do Ambulatório de disfunção do trato urinário Inferior – HC – UFMG

Enurese é definida como perda involuntária de urina durante o sono em crianças maiores de 5 anos. Afeta cerca de 10 a 15% das crianças aos 6 anos e a prevalência diminui com o passar da idade. Mesmo sem tratamento adequado a taxa de resolução é de 15% ao ano. A fisiopatologia da enurese é complexa, multifatorial e envolve fatores genéticos, fisiológicos e psicológicos. Provoca intenso sofrimento psicológico para a criança e família com prejuízos na relação social, desenvolvimento escolar e emocional. A anamnese e exame físico são fundamentais para classificação do tipo de enurese em monossintomática (quando não existem sintomas diurnos do trato urinário inferior) ou não monossintomática (associada a outros sintomas do trato urinário inferior). A família deve ser orientada a realizar o diário miccional e o de noites secas para auxiliar na classificação da enurese e na determinação do plano terapêutico adequado para cada criança. O tratamento das crianças enuréticas deve sempre envolver a uroterapia associada a outras intervenções. O uso do alarme e desmopressina são considerados como o tratamento de primeira linha. O objetivo deste artigo é revisar o manejo da enurese primária monossintomática. O manejo da enurese deve ser realizado de maneira multiprofissional e individualizado. O envolvimento da família e o interesse da criança são fundamentais para o sucesso terapêutico.

Palavras-chave: Enurese. Uroterapia. Terapia com Alarme. Desamino Arginina Vasopressina.

ABSTRACT

Enuresis is defined as involuntary night-time bedwetting after the age of 5 years old. Affects 10% to 15% of 6-year-old children and decreases over the years. Without treatment, resolution rate is 15% per year. Enuresis pathophysiology is complex, multifactorial and involve genetic, physiological and psychological factors. It causes intense psychological distress for the child and his family with impairments in social relationship, school and emotional development. Anamnesis and physical examination are fundamental for classifying the type of enuresis: monosymptomatic (when there are no other symptoms of the lower urinary tract) or non-monosymptomatic (associated with any diurnal symptoms of the lower urinary tract). Family should be instructed to perform the voiding and the dry night's diaries to assist in the enuresis classification and determination of the appropriate and individualized therapeutic plan for each child. Enuretic children treatment should always involve urotherapy associated with other interventions. Alarm system and desmopressin are considered the first line of treatment. The purpose of this paper is to review the management of monosymptomatic primary enuresis. Enuresis management should be performed in a multiprofessional and individualized way. Family involvement and child interest are critical to therapeutic success.

Keywords: Enuresis. Urotherapy. Alarm Therapy. Deamino Arginine Vasopressin

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria, Belo Horizonte, MG – Brasil
 Autor correspondente: Mônica Maria de Almeida Vasconcelos; e-mail: monicamavascon@gmail.com
 Endereço institucional: Avenida Professor Alfredo Balena 190 sala 268, 30130100 – Belo Horizonte – Minas Gerais

INTRODUÇÃO

Enurese (EN) é definida como incontinência urinária intermitente durante os períodos de sono em crianças maiores de 5 anos. A duração de 3 meses consecutivos e uma frequência mínima de 1 episódio por mês, também são necessários para o diagnóstico.¹ A prevalência diminui com a idade e é estimada em 10 -15% aos 6 anos, 5% aos 10 anos e 0,5 a 2% entre adolescentes e adultos jovens.² Demonstrou-se uma taxa de cura anual espontânea de aproximadamente 15%. A taxa de prevalência dos meninos em relação às meninas está em torno de 3:1.³ Apesar de ser um problema mundial, a maioria dos pais subestima o impacto da EN na vida das crianças. Alguns evitam procurar tratamento devido ao constrangimento, outros aguardam a melhora espontânea.⁴ Porém, em alguns casos, a falta do tratamento adequado pode resultar na persistência da enurese até a vida adulta. Está associada a sofrimento psicológico e constrangimento social para a criança e sua família e foi classificada como o terceiro evento mais estressante para a criança, durante a infância.⁵

É uma condição de causa multifatorial. A história familiar de EN desempenha um importante papel na sua etiologia.⁶ Se ambos os pais foram enuréticos na infância, o risco dos filhos de apresentar enurese é de 77%; se apenas um dos pais apresentou EN, esta taxa é de 44% e se nenhum dos pais foi afetado, a incidência cai para 15%. Os três mecanismos comumente propostos para explicar a EN são: produção noturna excessiva de urina (poliúria noturna, ou seja, volume urinário noturno maior que 130% da capacidade vesical máxima ou maior que o volume expresso pela fórmula (idade +9) x 20, hiperatividade do detrusor e dificuldade para despertar em resposta à plenitude vesical.^{7,8} A capacidade vesical esperada para a idade em ml é calculada pela fórmula: (idade +1) x 30.¹

A EN é classificada como primária ou secundária. Na primária, a criança nunca se manteve seca, por período de 6 meses ou mais, o que corresponde a 80% dos casos e secundária quando ocorreu um período sem perdas de pelo menos 6 meses. Nos casos em que a EN é a única manifestação, sem sintomas diurnos, denomina-se de enurese monossintomática (ENM). A enurese não monossintomática (ENNM) vem acompanhada de sintomas diurnos do trato urinário inferior, tais como incontinência urinária diurna, urgência miccional, aumento ou diminuição da frequência das micções (<4 ou >7 micções/dia), manobras de contenção, hesitação, esforço, jato urinário fraco ou intermitente, sensação de esvaziamento incompleto, gotejamento pós-miccional e dor genital. A EN pode ainda ser subdividida em frequente quando os episódios ocorrem quatro ou mais vezes por semana e infrequente, menos de 4 vezes por semana.^{1,15} O tipo mais comum é a enurese primária monossintomática.³

As comorbidades mais frequentemente associadas à EN são a constipação intestinal funcional, distúrbios neuropsiquiátricos, como transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e doenças obstrutivas das vias aéreas.¹

Para um manejo adequado da EN é essencial a coleta de uma história clínica para caracterizar melhor a EN e realização de exame físico detalhados com o objetivo de identificar sinais e sintomas de outras patologias de base.⁹

Abordaremos neste artigo o tratamento da ENM.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa, na qual foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, SciELO e Lilacs, utilizando os termos “Enuresis AND management”. Como critérios de inclusão foram selecionados: meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos aleatorizados, estudos observacionais e diretrizes clínicas, tendo sido incluídos artigos em língua inglesa, de junho de 2002 a agosto de 2019. A seleção dos artigos baseou-se na avaliação dos títulos, resumos e os artigos na íntegra, objetivando a inclusão de trabalhos importantes.

REVISÃO DA LITERATURA

O pediatra é o primeiro profissional ao qual, geralmente, as crianças com EN procuram pelo atendimento. Uma primeira abordagem é simples, mas demorada; portanto, é importante que o profissional tenha experiência e compromisso nesses esclarecimentos iniciais para a família. Essa avaliação inicial tem três principais objetivos: 1) Identificar a criança que tem enurese secundária a alguma condição clínica ainda não diagnosticada (ex. diabetes, anemia falciforme, hipertrofia de adenoides); 2) Identificar a criança que necessita, por outras razões, de avaliações posteriores; 3) Identificar crianças com condições importantes de comorbidades.⁸

Nessa avaliação inicial, a anamnese é o ponto crucial. Dados da rotina miccional e fecal identificarão o tipo de EN.⁸ Essa diferenciação vai impactar no tratamento que será instituído. É necessário que se saiba sobre as características da EN: o horário que ocorre, a periodicidade das perdas por noite e por semana, se a cama fica encharcada ou apenas molha o pijama, se a criança tem também noctúria. A função vesical e a fecal estão inter-relacionadas, portanto, questões sobre a rotina fecal também devem ser incorporadas na anamnese estruturada. Incontinência fecal é um sintoma comum em crianças com constipação, que deve também ser pesquisada.⁷

O plano de tratamento deve ser individualizado e depende do envolvimento da criança e da família. Deve-se explicar para a família que a enurese é uma condição involuntária, portanto não é aceitável que haja punições ou humilhações, atitudes essas que em nada contribuem para a resolução do quadro, além de piorar o quadro de baixa estima desses pacientes, que já está comprometida pela presença da enurese. Deve-se esclarecer, principalmente para a criança, que esse sintoma é comum entre crianças da mesma idade, mas que isso não é comentado por ser considerado um “segredo” de família.⁸ O objetivo principal do tratamento é permitir que a criança permaneça seca durante a noite ou reduzir significativamente o número de noites molhadas.¹

Após anamnese e exame físico detalhado (destaca-se aqui a inspeção da região genital, desde que a criança sinta-se confortável e da região lombossacra, que deve ser realizada para a identificação de estigmas cutâneos de disrafismo oculto como a presença de seio dérmico sacral, lipoma, hemangioma sacral, tufo piloso, assimetria de prega glútea, entre outros),¹¹ a família deve ser orientada a realizar o diário das eliminações e o diário de noites secas e molhadas:

Diário das eliminações: é o registro do horário e volume dos líquidos ingeridos e das micções, das perdas urinárias durante o dia e durante do sono, dos sintomas de urgência e

do aspecto e frequência das evacuações. Este diário deverá ser realizado por 48 horas, não necessariamente em dias consecutivos. O registro dos episódios das perdas urinárias durante o sono e das evacuações deverá ser realizado por 7 dias consecutivos. Para a estimativa perda urinária noturna deve se basear na diferença de peso das fraldas ou da roupa de cama quando secas e molhadas.⁸

Diário de noites secas e molhadas: deve ser realizado para identificação da frequência da EN. No calendário, a criança desenha um sol nas noites que permaneceu seca e uma nuvem nas noites em que apresentou EN. Esse instrumento ajuda a demonstrar o sucesso das intervenções.³

Também é recomendado na abordagem inicial de todos os casos de EN se aplique um questionário de triagem para distúrbios neuropsiquiátricos, diante de evidências crescentes da associação com esses distúrbios, principalmente nos casos de ENNM.^{12,13} O único exame laboratorial necessário na investigação inicial nos pacientes com ENM é a análise bioquímica da urina, gram de gota e urocultura.¹ Em pacientes refratários ao tratamento adequado, outros exames complementares, como ultrassonografia dos rins e vias urinárias, podem ser necessários. A uretrocistografia miccional não faz parte da propedêutica de rotina.¹

Na presença de comorbidades associadas, a sequência de tratamento deve ser sempre abordá-las primeiramente, destacando aqui o tratamento rigoroso da constipação intestinal.^{7,14} O tratamento poderá ser realizado com dieta laxativa, adequação da ingesta hídrica associado ao Polietilenoglicol (PEG) 4.000 sem eletrólitos na dose 0,3 a 1 grama/Kg/dia. Em caso de desimpactação fecal é recomendado a dose 1-1,5 gramas/kg por 3 a 6 dias com necessidade de reavaliação em 1 semana.¹⁵

A uroterapia não farmacológica é fundamental para o tratamento das crianças com ambos os tipos de EN. Antes dos 7 anos de idade poderá ser a única abordagem terapêutica para a ENM.

Com as informações obtidas no diário das eliminações, é possível identificar 4 subgrupos principais de pacientes com ENM e sugerir o tratamento de acordo com as características de cada criança e da motivação da família.⁸

1- Crianças com volume urinário noturno normal e capacidade vesical normal: pode-se usar tanto alarme como desmopressina.

2- Crianças com capacidade vesical pequena para a idade: normalmente serão resistentes ao uso da desmopressina e terão melhor resposta com uso do alarme.

3- Crianças com noctúria e com capacidade vesical normal: indicado o uso de desmopressina.

4- Noctúria associada à capacidade vesical pequena: Terapia combinada com uso do alarme e desmopressina. A combinação dos dois métodos aumenta a tolerância ao uso do alarme que não vai despertar várias vezes à noite.

UROTERAPIA

Terapia comportamental: recomenda-se o esvaziamento regular da bexiga durante o dia (entre 4 a 7 vezes) ou a cada 3 horas, incluindo o período escolar, sendo imprescindível antes de dormir e ao acordar. Manter a postura ideal com relaxamento dos músculos do assoalho pélvico durante a micção, uso de redutor de vaso e apoio para os pés dependendo da idade da criança.¹ Recomenda-se uma ingestão hídrica durante o dia (100 mL/kg para criança até 10 kg; entre 10 e 20 kg 1000ml + 50 ml para kg que ultrapasse 10 kg e entre 20 e 30 kg 1500 ml + 20 ml para cada kg que ultrapasse 20 kg).¹⁶

É eficaz nas crianças motivadas e cooperativas e normalmente é utilizada naquelas maiores de 6 anos.³ É importante orientar os cuidadores a evitar ações ou palavras que irão provocar vergonha ou culpa, sendo que a punição é altamente deletéria.¹

A família deve limitar a ingestão de líquidos à noite, de bebidas cafeinadas e gasosas, alimentos com alto teor de sal e proteínas, incluindo produtos lácteos.¹⁶ Envolver a criança no processo de limpeza e troca da roupa de cama também é uma opção desde que não seja entendida como punição e sim, como colaboração.³

A resposta à uroterapia é melhor se a família receber um checklist com as orientações escritas.¹⁷ (Quadro 1).

Quadro 1: Instruções em forma de check list para pais de crianças com enurese primária monossintomática, adaptado de Neveus *et al.*, 2010.¹

	Segunda Feira	Terça Feira	Quarta Feira	Quinta Feira	Sexta Feira	Sábado	Domingo
Estimule seu filho a urinar a cada 2 horas							
Reduza a ingestão de líquidos após o jantar							
Aconselhe seu filho a beber quantidade suficiente de água (pelo menos 30ml/Kg)							
Encoraje o seu filho a NÃO segurar a urina							
Encoraje seu filho a comer alimentos laxativos							
Aconselhe seu filho a fazer o calendário de noites secas e molhadas							
Aconselhe seu filho a adotar uma postura adequada no vaso							
Encoraje seu filho a ter uma alimentação saudável							

*Complete cada linha separadamente para cada dia com (√) ou (X)

Condicionamento por alarme: o alarme é uma das duas intervenções de primeira linha, para ENM, recomendada pela Sociedade Internacional de Continência em crianças (recomendação nível 1, grau A).¹ O alarme é tão eficaz quanto a desmopressina, porém com menor risco de recorrência após o término do tratamento e sem efeitos adversos.¹ A eficácia do tratamento com alarme é estimada entre 60 a 80%.^{18,19} A desvantagem é que exige um tempo prolongado de treinamento para se tornar efetivo.¹⁸

O alarme é composto por um sensor de umidade colocado no pijama, próximo à genitália da criança e ativado (vibração ou som) quando ela molha a cama. Depois de acordada a criança deve ser estimulada a finalizar a micção no banheiro. O uso deve ser por 4 meses e o início do efeito é lento devendo ser avaliado em 6 a 8 semanas.¹ Inicialmente os pais devem ajudar quando o alarme tocar. Seu uso deve ser continuado até que se complete um período de no mínimo 14 noites secas consecutivas.³ A recidiva ocorre em 15 a 30% nos primeiros 6 meses após o tratamento mas com frequência a criança responde a um segundo tratamento com o alarme.¹ O uso do alarme não é apropriado quando os episódios de enurese são infrequentes, quando existem problemas graves de relacionamento entre pais e filho e nas crianças com sintomas de transtorno desafiador opositivo ou outros transtornos psicológicos graves. A principal causa de falha terapêutica com o uso do alarme é a incapacidade da criança de acordar, o que pode ser minimizado quando os pais se envolvem e dão suporte ao tratamento. Ele deve ser indicado nas crianças com maturidade para compreender e manusear o aparelho.⁹

Desmopressina: a desmopressina é um análogo da vasopressina e diminui a frequência de enurese em até 65% porém apresenta uma taxa elevada de recidiva, quando a medicação é interrompida.¹ O principal benefício é o efeito antidiurético, reduzindo a produção de urina.³ A poliúria noturna, definida como produção de urina à noite superior à 130% da capacidade vesical estimada para a idade,² é um fator preditivo significativo para a boa resposta ao tratamento com desmopressina.²⁰ Crianças que não responderam ao alarme podem se beneficiar com o uso combinado de alarme e desmopressina.²⁰

É considerada a primeira linha de tratamento nas crianças que não obtiveram sucesso com as modificações comportamentais e alarme ou que precisam de uma resposta imediata (irá dormir fora de casa).² Devido ao risco de intoxicação hídrica e hiponatremia, os pacientes são orientados a restringir a ingestão hídrica a 250 ml após 18h e não ingerir líquidos à noite. A polidipsia é uma contraindicação ao tratamento com desmopressina.²⁰

A dose terapêutica inicial é de 0,2 mg/dia, na forma oral, podendo ser aumentada em 0,1 mg a cada 2 semanas, até o máximo de 0,4 mg/dia. A desmopressina deverá ser administrada 1 hora antes de dormir. Se houver resposta positiva manter por cerca de 3 meses, seguindo-se de redução progressiva da dose até ser completamente interrompida.²⁰

A taxa de sucesso relatada é de 40% para cura e 30% para resposta parcial.^{1,20}

Anticolinérgicos: no Brasil, os anticolinérgicos mais usados são a oxibutinina e a tolterodina. A principal ação é inibir a hiperatividade vesical. O seu uso não é considerado uma terapia de primeira linha para ENM, sendo recomendado

na presença de hiperatividade vesical e somente após a falha da desmopressina ou da terapia com alarme.^{2,21}

Os principais efeitos adversos são o aumento da temperatura corporal, boca seca, cefaleia, taquicardia, visão borrada, alterações de humor, constipação intestinal e o resíduo urinário pós miccional. O único anticolinérgico aprovado para uso em criança é a oxibutinina. A dose usual de oxibutinina é de 0,2 a 0,4 mg/kg/ 2 a 3 x ao dia (máx 15 mg/dia). Se houver uma boa resposta terapêutica, recomenda-se que a retirada da droga seja feita gradualmente no período de 3 meses.²

Antidepressivo tricíclico: a imipramina é um antidepressivo tricíclico e o seu mecanismo de ação não é bem claro, sendo atribuído ao efeito anticolinérgico e simpaticomimético e não ao efeito antidepressivo. Apresenta efeitos colaterais significativos (ansiedade, anorexia, boca seca, vômitos, tontura e sonolência) e sérios efeitos adversos como hepatotoxicidade e cardiotoxicidade. Ela deve ser considerada apenas nos pacientes que não obtiveram sucesso com outras terapias.² É efetivo em cerca de 40% dos pacientes mas apenas 25% permanecem secos após suspensão da medicação.⁷ É considerada uma medicação de terceira linha para tratamento da enurese, não se justificando a sua prescrição ao nível de atenção primária.^{7,22} A dose da imipramina é de 1 a 2,5 mg/kg em dose única, 1 hora de dormir em crianças acima de 9 anos.²³

Eletroestimulação transcutânea: a neuromodulação transcutânea e percutânea, seja na região sacral quanto na tibial ao nível do tornozelo, é utilizada como um tratamento coadjuvante útil em crianças com hiperatividade do detrusor. Em metanálise recente,²⁴ foi observada uma redução significativa no número de noites molhadas por semana e aumento na capacidade vesical nas crianças submetidas à eletroestimulação em comparação às crianças que não receberam o tratamento. Atualmente, seu uso no tratamento da ENM necessita ser melhor avaliado com estudos controlados e randomizados.²⁴

Terapias alternativas: acupuntura, hipnose, quiropraxia mostram poucos benefícios e não devem ser indicadas rotineiramente no tratamento da ENM.²⁵

DISCUSSÃO

A ENM é uma condição com fisiopatologia multifatorial e complexa, que envolve o sistema nervoso central, ritmo circadiano do hormônio antidiurético e função vesical.

O tratamento da ENM deve ser individualizado e o paciente e a família devem ser orientados sobre cada etapa, como cada tipo de tratamento funciona e qual a resposta esperada de cada passo terapêutico. O acompanhamento interdisciplinar é fundamental, com pediatra, enfermeiro, fisioterapeuta e psicólogo.

A história clínica e exame físico detalhado são fundamentais para a classificação do tipo de EN e definição do planejamento estratégico adequado para cada criança.

Um dos principais motivos da falha terapêutica na ENM é o diagnóstico incorreto do tipo de EN, com a não identificação de sintomas urinários diurnos, ou o não tratamento das comorbidades (como constipação ou TDAH).⁷

As evidências mais recentes demonstraram que o uso do alarme é mais eficaz que o placebo e com recorrência até 50% menor após interrupção do tratamento.²⁵ Quando comparado com a desmopressina o alarme apresenta discreta redução na recorrência, o mesmo se observa na comparação do uso do alarme com antidepressivos tricíclicos. O uso do alarme, associado à desmopressina, inicialmente reduziu o número de noites molhadas, porém nenhum benefício foi observado na redução de recaídas e na taxa de cura, quando comparado ao uso isolado do alarme.²⁶

O uso do treinamento de retenção vesical (exercícios de adiar o máximo a micção para tentar aumentar a capacidade vesical) é prejudicial e não deve ser realizado.

A desmopressina é melhor que o placebo no tratamento da ENM, com maior taxa de cura.² Quando comparada ao alarme, no final do tratamento (após 3 meses), não existe diferença quanto à eficácia, porém a recorrência após a suspensão da desmopressina é maior em comparação ao alarme.²⁷

O uso da oxibutinina deve ser reservado aos pacientes com sintomas urinários diurnos ou com EN associada à hiperatividade do detrusor (ENNM).

As crianças tratadas com Imipramina apresentam menos noites molhadas em comparação àquelas que receberam placebo. Comparada à desmopressina, não houve diferenças significativas no nº de noites molhadas e na resposta final ao tratamento¹. Quando comparada ao alarme, a imipramina apresentou menor taxa de resposta completa ao tratamento.²⁸

A avaliação da eficácia do tratamento é importante tanto do ponto de vista clínico como de pesquisa. A ICCS considera como não-resposta: redução menor que 50% da frequência dos sintomas. Resposta parcial: redução de 50 a 99% da frequência dos sintomas. Resposta completa: redução de 100% da frequência dos sintomas.²²

CONCLUSÃO

ENM é uma condição multifatorial que exige uma abordagem específica para cada caso. A incidência diminui espontaneamente com o passar dos anos, porém é uma condição que pode se prolongar até a idade adulta. O tratamento rigoroso da constipação intestinal funcional, quando presente, precede a abordagem da EN. Atualmente, o alarme urinário e a desmopressina estão na primeira linha de tratamento, sempre associados às terapias comportamentais (uroterapia). Em casos de não sucesso à terapêutica, investigar novamente se não há sintomas diurnos, mesmo que sutis.

REFERÊNCIAS

1. Neveus T, Eggert P, Evans J, Macedo A, Rittig S, Tekgül S, *et al.* Evaluation of and treatment for monosymptomatic enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society. *J Urol.* 2010 Feb;183(2):441-7.
2. Franco I, von Gontard A, De Gennaro M. International Children's Continence Society. Evaluation and treatment of nonmonosymptomatic nocturnal enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society. *J Pediatr Urol.* 2013 Apr;9(2):234-43.
3. Walker RA. Nocturnal Enuresis. *Prim Care.* 2019 Jun;46(2):243-248.
4. Berry AK. Helping children with nocturnal enuresis: the wait-and-see approach may not be in anyone's best interests. *Am J Nurs.* 2006 Aug;106(8):56-63.
5. Van Tijen NM, Messer AP, Namdar Z. Perceived stress of nocturnal enuresis in childhood. *Br J Urol.* 1998 May;81 Suppl 3:98-9.
6. Loeys B, Hoebeke P, Raes A, Messiaen L, De Paepe A, Vande Walle J. Does monosymptomatic enuresis exist? A molecular genetic exploration of 32 families with enuresis/incontinence. *BJU Int.* 2002 Jul;90(1):76-83.
7. Kuwertz-Bröking E, Von Gontard A. Clinical management of nocturnal enuresis. *Pediatr Nephrol.* 2018 Jul;33(7):1145-1154.
8. Vande Walle J, Rittig S, Bauer S, Eggert P, Marschall-Kehrel D, Tekgul S; American Academy of Pediatrics; European Society for Paediatric Urology; European Society for Paediatric Nephrology; International Children's Continence Society. Practical consensus guidelines for the management of enuresis. *Eur J Pediatr.* 2012 Jun;171(6):971-83.
9. Bastos Netto JM, Rondon AV, Lima GRM, Zerati Filho M, Schneider-Monteiro ED, Molina CAF, *et al.* Brazilian consensus in enuresis-recommendations for clinical practice. *Int Braz J Urol.* 2019 Sep-Oct;45(5):889-900.
10. Nield LS, Nease EK, Grossman OK. Enuresis Management in the Primary Care Pediatrics Clinic. *Pediatr Ann.* 2018 Oct 1;47(10):e390-e395.
11. Van Herzele C, Dhondt K, Roels SP, Raes A, Groen LA, Hoebeke P, *et al.* Neuropsychological functioning related to specific characteristics of nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol.* 2015 Aug;11(4):208.e1-6.
12. Vasconcelos MMA, East P, Blanco E, Lukacz ES, Caballero G, Lozoff B, *et al.* Early Behavioral Risks of Childhood and Adolescent Daytime Urinary Incontinence and Nocturnal Enuresis. *J Dev Behav Pediatr.* 2017 Nov/Dec;38(9):736-742.
13. Marciano RC, Cardoso MG, Vasconcelos MM, Paula JJ, Oliveira EA, Lima EM. Transtornos mentais em crianças e adolescentes com disfunção do trato urinário inferior. *J Bras Nefrol.* 2016 Dec;38(4):441-449.
14. Ma Y, Shen Y, Liu X. Constipation in nocturnal enuresis may interfere desmopressin management success. *J Pediatr Urol.* 2019 Apr;15(2):177.e1-177.e6.
15. Burgers RE, Mugie SM, Chase J, Cooper CS, Von Gontard A, Rittig CS, *et al.* Management of functional constipation in children with lower urinary tract symptoms; Report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol.* 2013 Jul;190(1):29-36.
16. Caldwell PH, Nankivell G, Sureshkumar P. Simple behavioral interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 19;(7):CD003637.

17. Hascicek AM, Kilinc MF, Yildiz Y, Yuceturk CN, Doluoglu OG. A new checklist method enhances treatment compliance and response of behavioural therapy for primary monosymptomatic nocturnal enuresis: a prospective randomised controlled trial. *World J Urol.* 2019 Jun;37(6):1181-1187.
18. Kosilov KV, Geltser BI, Loparev SA, Kuzina IG, Shakirova OV, Zhuravskaya NS, *et al.* The optimal duration of alarm therapy use in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol.* 2018 Oct;14(5):447.e1-447.e6.
19. Apos E, Schuster S, Reece J, Whitaker S, Murphy K, Golder J, *et al.* Enuresis Management in Children: Retrospective Clinical Audit of 2861 Cases Treated with Practitioner-Assisted Bell-and-Pad Alarm. *J Pediatr.* 2018 Feb;193:211-216.
20. Van Herzeele C, Evans J, Eggert P, Lottmann H, Norgaard JP, Vande Walle J. Predictive parameters of response to desmopressin in primary nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol.* 2015 Aug;11(4):200.e1-8.
21. Montaldo P, Tafuro L, Rea M, Narciso V, Iossa AC, Del Gado R. Desmopressin and oxybutynin in monosymptomatic nocturnal enuresis: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial and an assessment of predictive factors. *BJU Int.* 2012 Oct;110(8 Pt B):E381-6
22. Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P, *et al.* The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2016 Apr;35(4):471-81.
23. Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD002117.
24. Cui H, Yu W, Yan H, Zhou Z, Wu J, Cui Y. The efficacy of electrical stimulation in treating children with nocturnal enuresis: A systematic review and Meta-analysis. *Neurourol Urodyn.* 2019 Nov;38(8):2288-2295.
25. Huang T, Shu X, Huang YS, Cheuk DK. Complementary and miscellaneous interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Dec 7;(12):CD005230
26. Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):CD002911.
27. Glazener CM, Evans JH. Desmopressin for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD002112.
28. Lee T, Suh HJ, Lee HJ, Lee JE. Comparison of effects of treatment of primary nocturnal enuresis with oxybutynin plus desmopressin, desmopressin alone or imipramine alone: a randomized control trial. *J Urol.* 2005 Sep;174(3):1084-7.