



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO
ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

CARLA SOFIA MORGADO PINTO REIS

ENURESE NOCTURNA NA CRIANÇA

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR ALFREDO JOSÉ FÂNZERES MOTA
DR. BELMIRO ATAÍDE COSTA PARADA**

MARÇO 2011



Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Mestrado Integrado em Medicina

Trabalho Final do 6º Ano Médico

**ENURESE
NOCTURNA
NA
CRIANÇA**

Março, 2011

Revisão bibliográfica.

As mais recentes conclusões e propostas de orientação para o acompanhamento global da situação.

Carla Sofia Morgado Pinto Reis

Orientador: Professor Doutor Alfredo José Fânzeres Mota

Co-orientador: Doutor Belmiro Ataíde Costa Parada

reis.carlasofia@gmail.com

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Pólo I – Edifício Central. Rua Larga, 3004-504 Coimbra.

Telf: +351-239 857700. Fax: +351-239 823236

Pólo III – Pólo das Ciências da Saúde. Azinhaga de Santa Comba, Celas, 3000-548 Coimbra

Telf: +351-239 480

Resumo

A Enurese Nocturna (EN) afecta globalmente 15% das crianças aos 6 anos e perturba a sua auto-estima e socialização. Contudo, o sintoma é frequentemente considerado parte do crescimento e desenvolvimento “natural” e por isso banalizado e não tratado. A taxa de resolução espontânea é de 15%/ano, afectando 1% dos indivíduos na idade adulta.

O trabalho proposto pretende fazer uma revisão bibliográfica da epidemiologia, fisiopatologia, causas, clínica, tratamento e evolução da EN na Criança, especialmente da mais prevalente – a monossintomática – apoiada nas mais recentes conclusões e propostas de orientação para o acompanhamento global desta situação.

A EN tem um componente hereditário evidente e é considerada mais frequente no sexo masculino. É uma entidade com complexa patofisiologia e etiologia heterogénea.

Estão disponíveis diferentes terapêuticas com resultados satisfatórios. A terapêutica actualmente aplicada engloba a educação na ingestão de fluidos, o reforço positivo e o treino vesical e esfinteriano. O sistema de alarme é considerado na primeira linha de tratamento. A desmopressina deve ser associada quando o alarme não resulta ou não é aplicável.

A imipramina e a oxibutinina são terapêuticas de recurso devido, sobretudo, às toxicidades associadas. A medicina alternativa também já foi sugerida.

A grande maioria dos casos de EN pode ser tratada ao nível dos Cuidados de Saúde Primários. Contudo, os casos sem sucesso terapêutico devem ser referenciadas aos Cuidados de Saúde Secundários para investigação urológica adicional.

A optimização de estratégias para clarificar e perceber a etiofisiopatologia do problema, assim como para o prevenir e tratar, deve ser encorajada.

Abstract

Nocturnal Enuresis (NE) globally affects 15% of 6 year old children and disturbs their self-esteem and socialization. However, the symptom is frequently considered as a part of growing and “natural” development, therefore trivialized and not treated. Spontaneous resolution rate is 15%/year, thus, in the adulthood only 1% of the individuals are affected.

We propose to do a review of the epidemiology, pathophysiology, causes, clinical presentation, treatment and evolution of NE in Children, especially the most prevalent – the monosymptomatic – supported by the lasted findings and proposed guidelines for overall monitoring of the situation.

NE is an entity with complex pathophysiology and heterogeneous etiology, has a clear hereditary component and it is considered more common in males.

Different treatments with satisfactory results are available. The currently applied therapy includes fluid intake education, motivation therapy, sphincter and bladder training. The alarm system is considered the first line of treatment. Desmopressin should be linked when the alarm is ineffective or not accepted.

Imipramine and Oxybutinin are therapeutic resources, mainly due to associated toxicities. Alternative medicine has also been suggested.

The vast majority of NE cases can be treated at the level of Primary Health Care. However, the cases without success should be referred to Secondary Health Care for further urology investigation.

The optimization strategies to clarify and understand the problem, as well as for the prevention and treatment should be encouraged.

Metodologia

Esta revisão bibliográfica referencia estudos publicados na *Pubmed*, *Medline* e *eMedicine* pesquisados através das palavras “enuresis in children”, “nocturnal enuresis in children”, em inglês, francês, espanhol e português, com data de publicação entre 2000 e 2010, e, pontualmente, artigos mais antigos, mas considerados adequados e com relevância para a revisão. Foram pesquisados artigos relacionados com o tema na *Revista Portuguesa de Clínica Geral* e na *Acta Portuguesa de Pediatria*. O *Prontuário Terapêutico* do INFARMED (*Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde*) foi também consultado.

Palavras-chave

Enurese Nocturna; Poliúria nocturna; Capacidade vesical; Dificuldades no despertar; “Stresse psicológico”; Educação alimentar; Reforço positivo; Treino vesical e esfinteriano; Sistema de alarme; Desmopressina.

Abreviaturas utilizadas

EN, enurese nocturna; ICCS, *International Children’s Continence Society*; LUTS, sintomas do tracto urinário inferior; NREM, “non rapid eye movement”; REM, “rapid eye movement”; ANP, péptido natriurético auricular; BNP, péptido natriurético cerebral; SAOS, Síndrome de apneia obstrutiva do sono; RMN, ressonância magnética nuclear; INFARMED, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde.

Sumário

Introdução	1
Definição e Classificação	2
Epidemiologia	5
Fisiopatologia	7
Alteração do mecanismo do despertar	8
Alteração da produção nocturna de urina	9
Diminuição da capacidade vesical – Alteração dos centros da micção/Hiperactividade do detrussor.....	12
Etiopatogenia	13
Atraso na maturação neurofisiológica	14
Factores psicológicos.....	17
Factores familiares/genéticos.....	18
Causas orgânicas.....	20
Infecção urinária	21
Doença renal	21
Malformações urológicas – obstrução uretral e uréter ectópico	21
Dissinergia vesico-esfincteriana	22
Disfunções neurológicas – bexiga neurogénica.....	22
Diabetes mellitus e Diabetes insípida	23
Obstipação e Encoprese	24
Síndrome de apneia obstrutiva do sono	25
Obesidade.....	26

Impacto psicológico e social – reflexo na qualidade de vida	28
Morbilidade e Mortalidade	30
Avaliação clínica	31
<u>História pregressa</u>	31
<u>Exame físico</u>	33
<u>Exames complementares de diagnóstico</u>	33
<u>Algoritmo de diagnóstico</u>	35
Tratamento	37
<u>Terapêutica não farmacológica</u>	39
Ingestão de fluidos	39
Abordagem educacional – reforço positivo	39
Abordagem comportamental – treino vesical e esfinteriano	41
Sistemas de alarme	43
<u>Terapêutica farmacológica</u>	46
Agentes hormonais – Desmopressina	46
Antidepressivos tricíclicos – Imipramina	51
Anticolinérgicos – Oxibutinina	53
Outras terapêuticas medicamentosas	55
<u>Outros métodos de tratamento</u>	58
<u>Algoritmo de abordagem terapêutica</u>	60
Seguimento e Avaliação	62
Prognóstico	62
Conclusão	63
Referências bibliográficas	67

Índice de Figuras

Figura 1 – Classificação da incontinência urinária	3
Figura 2 – Classificação da EN	4
Figura 3 – Prevalência em % da EN em grupos de crianças entre os 6 e os 17 anos.....	5
Figura 4 – Fisiopatologia da EN	8
Figura 5 – Etiopatogenia da EN	14
Figura 6 – Mecanismo de continência urinária	15
Figura 7 – Causas orgânicas de EN.....	20
Figura 8 – Impacto psicológico e social da criança com EN	30
Figura 9 – Algoritmo de diagnóstico da EN	36
Figura 10 – Propostas de tratamento para a EN	38
Figura 11 – Calendário da criança com EN – registo de episódios.....	40
Figura 12 – Proposta de abordagem terapêutica na EN monossintomática	61

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Percentagem de continência por idade da população americana	16
Tabela 2 – História familiar de EN	18
Tabela 3 – Características farmacológicas da desmopressina.....	47
Tabela 4 – Características farmacológicas da imipramina.....	52
Tabela 5 – Características farmacológicas da oxibutinina	54
Tabela 6 – Terapêutica não farmacológica no tratamento da EN	56
Tabela 7 – Terapêutica farmacológica no tratamento da EN	57

Introdução

No crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor natural da criança é esperado que a continência urinária, que se entende pelo controlo vesical, seja adquirida por etapas, primeiro a diurna e posteriormente a nocturna, até uma idade limite um tanto ou quanto arbitrária. Assim, é padronizado que a continência urinária diurna seja atingida até aos 4 anos e a nocturna até aos 5 (Butler et al, 2006).

O termo “enurese” deriva do grego e significa “fazer água”. O famoso “xixi na cama” é muitas vezes considerado “natural” no contexto do crescimento e desenvolvimento da criança (Cardozo, 2007). Contudo, a partir de determinada idade, constitui um problema para a criança, afecta a família e é um desafio para os profissionais de saúde (Robson et al, 2005).

Segundo a *International Children’s Continence Society* (ICCS) a EN é considerada o problema urológico pediátrico mais prevalente nos Cuidados de Saúde Primários. Este tema deve ser abordado por iniciativa do próprio profissional de saúde, pois, muitas vezes, é minimizado ou mesmo não valorizado pela própria família que consoante o contexto sociocultural envolvente pode não o considerar patológico. O certo é que o sintoma constitui em si mesmo fonte de stress e causa de diminuição de auto-estima na criança.

A maioria destas incontinências são funcionais, poucos são os casos em que há alterações anatómicas, neurológicas ou endócrinas que justifiquem o sintoma. Quando assim acontece, normalmente trata-se de EN secundária ou EN polissintomática.

A história clínica cuidada, com um bom exame objectivo e, por vezes, acrescida com alguns exames complementares de diagnóstico simples é, na grande maioria das vezes, suficiente para se determinar o diagnóstico causal.

Idealmente, depois de determinada a causa esquematiza-se o tratamento que, na grande maioria das vezes, é médico e inclui medidas farmacológicas e não farmacológicas. O impacto social e o stress psicológico deste problema não devem nunca ser menosprezados. O seguimento destes doentes é importante para acompanhar a evolução do quadro e prevenir a recorrência da situação.

O trabalho proposto pretende fazer uma revisão bibliográfica da epidemiologia, fisiopatologia, causas, clínica, tratamento e evolução da EN na Criança, especialmente da mais prevalente – a monossintomática – apoiada nas mais recentes conclusões e propostas de orientação para o acompanhamento global desta situação. A desvalorização ainda actual da situação, por parte da família, impõe ao clínico uma atenção redobrada para minimizar todas as consequências físicas, psicológicas e sociais que advêm da sua negligência.

Definição e Classificação

Segundo a ICCS a **Incontinência** é a perda involuntária de urina intermitente ou contínua numa idade em que a continência urinária já deveria ter sido adquirida. A perda contínua acontece, por exemplo, nos casos de lesão do esfíncter externo (iatrogénica ou não) ou de ureteres ectópicos. A perda intermitente pode acontecer de dia, de noite, ou em ambos os períodos.

Enurese é a perda intermitente de urina durante a noite, independentemente de haver ou não também sintomas diurnos. Se a perda intermitente ocorre apenas durante o dia denomina-se incontinência diurna e não, como antes, “enurese diurna”.

O termo “**Enurese Nocturna**” é ainda considerado correcto para maior clareza, contrariamente ao termo “Enurese Diurna” obsoleto e que deve ser evitado (Nevéus et al, 2006).

A Figura 1 esquematiza as definições actuais de incontinência urinária.

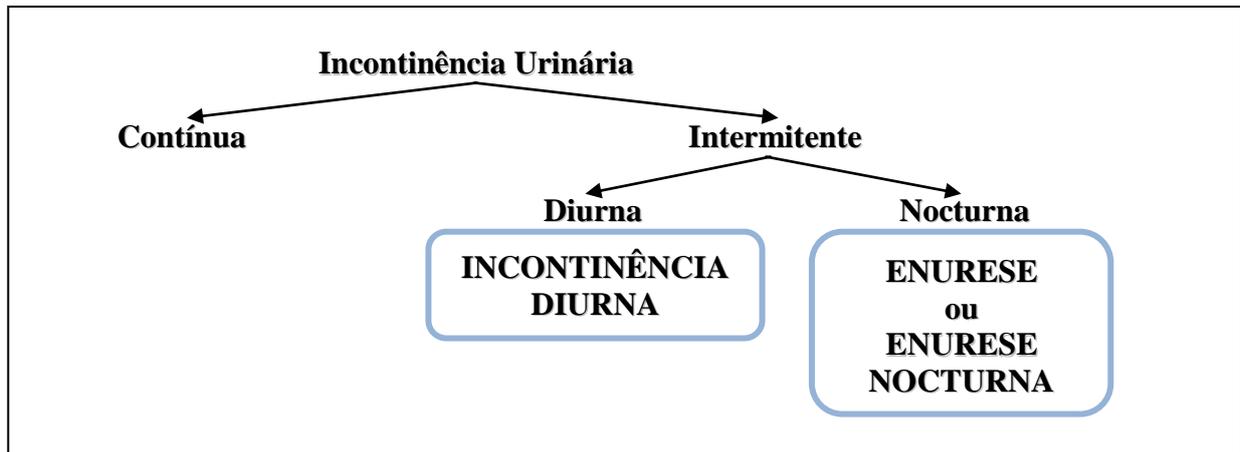


Figura 1 – Classificação da incontinência urinária.

As definições claras de Enurese Nocturna (EN) variam, contudo a EN é usualmente definida como a perda involuntária e repetida de urina durante pelo menos 2 vezes por semana durante 3 meses, em idade em que já seria suposto ter-se obtido controlo vesical permanente (Lottmann & Alova, 2007).

Considera-se que a EN pode ser primária ou secundária. Há EN primária quando a criança nunca chega a ter continência urinária e já ultrapassou a idade em que seria suposto obter o controlo vesical, e considera-se EN secundária quando há perda da continência urinária após período de controlo miccional igual ou superior a 6 meses (Nevéus et al, 2006).

Em termos sintomáticos a EN pode ser classificada em monossintomática, isto é, não está associada a outros sinais ou sintomas, ou polissintomática que se acompanha de outro/os sinais ou sintomas.

A ICSS considera que se deve classificar a EN em monossintomática e não-monossintomática. Assim, quando não se acompanha de outros LUTS (sintomas do tracto urinário inferior) como alterações da frequência miccional, incontinência diurna, urgência, hesitação, esforço, jacto urinário fraco, sensação de esvaziamento incompleto e/ou disúria, fala-se de EN monossintomática. Se a EN se acompanha de outros LUTS fala-se em EN não-monossintomática. A ICSS admite que a obstipação e a encoprese, por exemplo, devem ser consideradas co-morbilidades associadas que não entram nesta classificação (Nevés et al, 2006).

Por questões práticas, e porque é admitido assim em muitos dos artigos aqui referenciados, mantém-se a classificação de EN monossintomática e polissintomática, independentemente do tipo de sinais ou sintomas associados.

Historicamente existem outras classificações como a proposta por Watanabe & Kawauchi (1994), actualmente sem interesse, baseadas no electroencefalograma e na cistometria, que identifica diferentes problemas de excitação do detrusor: tipo I – leves problemas de excitação, tipo II a – distúrbios do despertar, tipo II b – contracções não inibidas do detrusor.

A Figura 2 esquematiza a Classificação de EN.

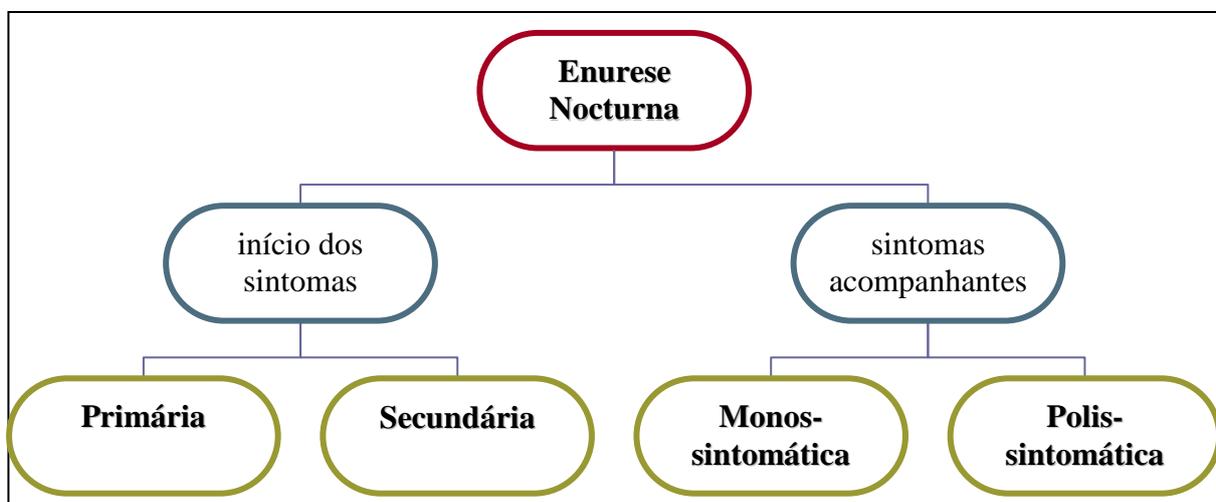


Figura 2 – Classificação da EN.

Epidemiologia

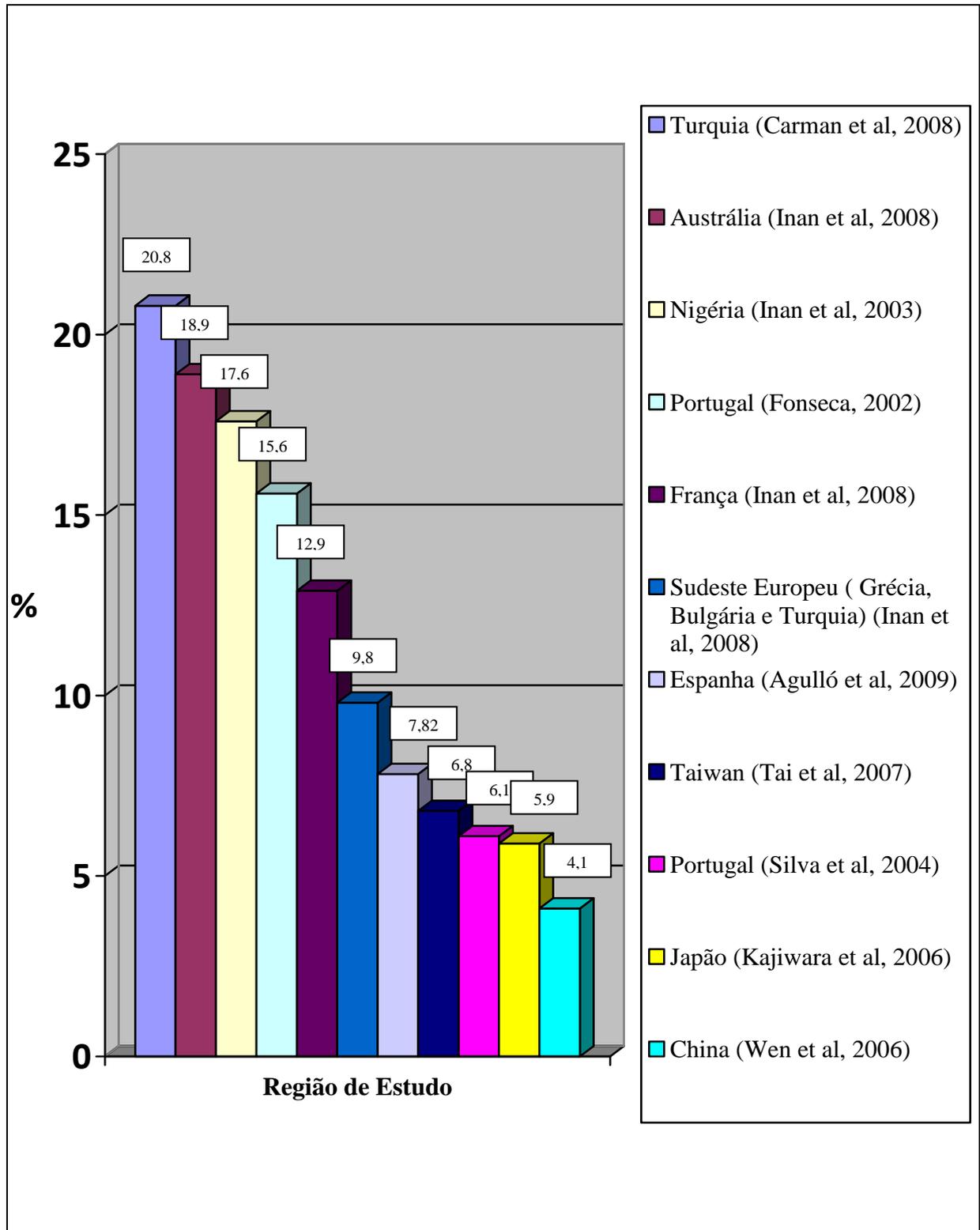


Figura 3 – Prevalência em % da EN em grupos de crianças entre os 6 e os 17 anos.

É espectável que, sendo a EN uma situação relacionada com as expectativas e condutas sociais e com os diferentes significados culturais de enurese, se encontrem diferentes percentagens para a prevalência da EN consoante a população em estudo, conforme mostra a Figura 3.

Dois dos estudos portugueses em crianças do 1º ciclo do ensino básico chegam a conclusões diferentes em termos de prevalência da EN. Assim, no estudo de Fonseca (2002), realizado a 862 crianças a prevalência da EN é de 15,6% (21,1% nos rapazes e 10,3% nas raparigas), no outro, realizado por Silva et al (2004), que envolveu 862 crianças a prevalência da EN é de 6,1%.

De uma maneira geral, aponta-se para que globalmente, em média, a EN afecte 15% das crianças entre os 5-6 anos e 6-10% entre os 6-7anos (Reis & Coelho, 2007).

A EN parece mais frequente no sexo masculino numa relação de 3:2 (Hjalmas et al, 2004 e Inan et al, 2008), apesar de alguns estudos não encontrarem diferenças entre os sexos (Baeyens et al, 2008, Gür et al, 2004). Existe igualmente registo de maior probabilidade de ocorrência quando existe história familiar directa de EN na família da criança: quando ambos os progenitores sofreram de EN a probabilidade da criança vir a ter o mesmo problema é 77% (Thiedke, 2003).

Em termos de resolução, espera-se que a situação se resolva espontaneamente em 15%/ano, pelo que 99% destas crianças resolve o problema da EN até aos 15 anos. Contudo, 1% permanece com o sintoma na idade adulta (Reis & Coelho, 2007).

Num estudo longitudinal antigo que acompanhou 1265 crianças em ambulatório concluiu que a percentagem de crianças com perda de urina nocturna que aos 5 anos ainda não tinham adquirido controlo esfinteriano adequado era de 50-60%; aos 8 anos 3,3% destas crianças mantinham a incontinência nocturna (EN primária), mas, dado os casos de recidiva

ou de EN secundária, a percentagem global de EN aos 8 anos era de 7,4% (Fergusson et al, 1986).

No geral, a prevalência da EN primária é 4 vezes maior que a EN secundária, no entanto, e ao contrário da EN primária, a prevalência da EN secundária, como percentagem de todos os casos de EN, aumenta com a idade (Fergusson et al, 1990).

Butler & Heron (2006) exploraram as diferenças entre a EN monossintomática e EN polissintomática através de um estudo longitudinal por questionário entregue a 14 541 grávidas inglesas com sucessivas avaliações, mais pormenorizadas da criança com 7 ½ anos. Concluem que a relação de prevalência da EN monossintomática para a EN polissintomática é de 2:1.

Fisiopatologia

Primeiramente é importante definir EN como um sintoma e não como uma “doença” em que existe uma origem única e comum em todos os doentes.

A patogenia da EN permanece ainda mal esclarecida (Graham & Levy, 2009), mas acredita-se que se trate de uma disfunção com múltiplos factores envolvidos – neurológicos, anatómicos/urológicos, do sono, genéticos, psicológicos e/ou alterações metabólicas. Contudo, especialmente na EN monossintomática, raramente se encontram estas bases que explicariam o problema. Admite-se também que a patogenia da EN secundária é idêntica à EN primária (Fergusson et al, 1990; Robson, 2008).

Certo é que, como mostra a Figura 4, para que haja EN é imprescindível que haja poliúria nocturna e/ou alteração da capacidade vesical (por inibição dos centros da micção ou hiperactividade do detrusor) e/ou alteração dos mecanismos do despertar durante o sono, condição última considerada essencial.

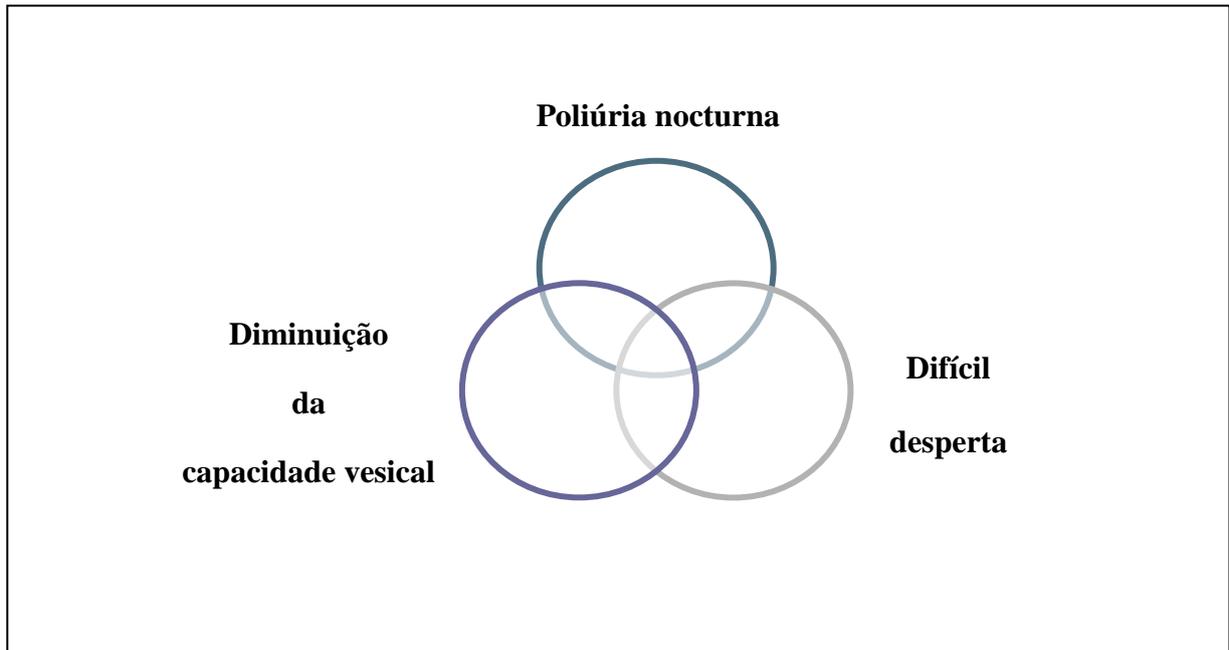


Figura 4 – Fisiopatologia da EN.

Alteração do mecanismo do despertar

O mecanismo do despertar pela sensação de bexiga repleta ou por contracção não inibida do detrusor envolve a integração de várias áreas anatómicas, incluindo o córtex cerebral, o sistema de activação reticular (que controla a profundidade do sono), o locus coeruleus (que inicia o despertar cortical ao estímulo da distensão vesical), o hipotálamo, o centro pontino da micção (que comanda a contracção do detrusor), a medula espinhal e a bexiga. Vários neurotransmissores estão envolvidos, incluindo a noradrenalina, a serotonina e, a já mencionada, arginina-vasopressina.

Como já referido, as alterações do mecanismo do despertar durante o sono são consideradas condição última essencial para a EN. O “sono pesado” é, para os pais das crianças com EN, a causa mais sugerida para explicar o sintoma (Robson, 2008). No entanto, a sua existência ainda não está demonstrada (Nevéus et al, 2000) nem convence, porque crianças não-enuréticas sujeitas a poliúria nocturna induzida também não são capazes de acordar (Hjalmas et al, 2004).

No estudo comparativo entre 344 crianças, 44 enuréticas e 300 não enuréticas, verifica-se uma maior dificuldade nos despertares nocturnos e no acordar matinal no primeiro grupo (Elia et al, 2009).

Dhondt et al (2009), num estudo electromiográfico de crianças com EN com poliúria nocturna vasopressino-dependente ou vasopressina-resistente, constatam para além de um elevado número de movimentos periódicos dos membros durante o sono destas crianças, um aumento do limiar de excitação cortical que não facilita o despertar.

Actualmente sabe-se que os episódios de EN podem ocorrer em qualquer uma das fases do sono e não se encontram diferenças significativas nos padrões de sono das crianças enuréticas comparando-os com as não enuréticas (Graham & Levy, 2009).

Produção nocturna de urina

Um pormenor importante, e que muitas vezes acontece, é a poliúria nocturna em consequência da toma exagerada de líquidos antes da criança se deitar, que aumenta naturalmente a produção de urina. Muitas crianças não bebem líquidos durante o dia, principalmente nos dias em que vão à escola, e depois recuperam as necessidades num período menos favorável, o que pode causar-lhes EN (Robson, 2009).

Outro pormenor é a quantidade de solutos que a criança toma antes de ir para a cama. Durante a noite, o rim é obrigado a processar o excesso de solutos, o que resulta em poliúria nocturna e, conseqüente, possibilidade de EN (Robson, 2008).

O ritmo circadiano de produção de urina é controlado pela excreção da arginina-vasopressina/hormona anti-diurética que controla directamente a absorção de água e pelo peptídeo natriurético auricular (ANP), angiotensina II e aldosterona que controlam a absorção de solutos e indirectamente a absorção de água, o que permite que, numa situação normal e precocemente na infância do indivíduo, a produção nocturna de urina seja inferior à produção diurna (Graham & Levy, 2009).

A quantidade de produção de urina das 24h não parece estar alterada entre as crianças enuréticas, mas há realmente um grupo destas crianças com poliúria nocturna e um subgrupo destas apresentam diminuição da produção da arginina-vasopressina. Porém permanece por explicar, o mecanismo subjacente a esta condição (Nevés et al, 2000 e Hjalmas et al, 2004).

Rittig et al (2008), na avaliação de crianças com EN monossintomática, concluem que todas têm ritmos atenuados de expressão de arginina-vasopressina e que as que respondem bem ao tratamento com desmopressina (análogo exógeno da arginina-vasopressina) têm défices acentuados desta hormona no plasma nas noites com episódios de EN. O estudo enfatiza ainda o valor clínico da estimação da produção urinária nocturna nessas noites antes de seleccionar a modalidade terapêutica.

A distensão da bexiga pode influenciar a secreção nocturna de arginina-vasopressina. Alguns estudos relatam que a secreção desta hormona é aumentada em resposta à repleção vesical e diminui com o esvaziamento da bexiga. Se a secreção da arginina-vasopressina

diminui com o esvaziamento da bexiga, os baixos níveis séricos observados nas noites enuréticas podem ser uma consequência e não uma causa de EN (Robson, 2010).

Guchtenaere et al (2007), pela avaliação de crianças com EN monossintomática e poliúria nocturna resistentes ao tratamento com desmopressina comparativamente com crianças com EN monossintomática sem poliúria nocturna, concluíram que as crianças com poliúria nocturna têm alterações do ritmo circadiano, não só da diurese e da excreção de sódio, mas também da taxa de filtração glomerular e/ou da função tubular, que não pode ser explicado pelo papel primordial da arginina-vasopressina.

Vários estudos demonstraram uma associação entre a resistência ao tratamento com desmopressina e a hiper calciúria, com um aumento da responsividade à desmopressina, aquando da instituição de uma dieta restritiva em cálcio. Contudo, a hiper calciúria não está só relacionada com a nutrição implementada mas também com a absorção intestinal e com a reabsorção nos túbulos renais. Há, no entanto, outros investigadores que não observam diferença significativa entre a calciúria de crianças enuréticas e não enuréticas (Raes et al, 2010).

Raes et al (2010) avaliaram a hiper calciúria (definida como a taxa cálcio/creatinina > a 0,21mg/mg) em crianças enuréticas e a sua associação com os volumes de diurese e osmolaridade urinária. Concluíram que a correlação significativa entre a hiper calciúria, baixa osmolaridade urinária e a poliúria nocturna entre algumas dessas crianças enuréticas sugere que a hiper calciúria é mais uma co-morbilidade do que um factor primário na patogenia da EN.

Outra relação já estudada foi a de Kruse e os seus colaboradores (2009) que investigaram a associação entre a pressão sanguínea nocturna e a produção urinária nocturna de crianças com EN monossintomática, comparativamente com crianças saudáveis e não

enuréticas. A pressão arterial média é significativamente maior nas crianças enuréticas com poliúria nocturna do que nas sem poliúria nocturna e no grupo das crianças não enuréticas. Contudo, não foi observada diferença significativa entre da pressão arterial média nas noites sem episódios de enurese e nas noites com episódios enuréticos.

Diminuição da capacidade vesical - Alteração nocturna dos centros da micção/Hiperactividade do detrussor

Abdelfatah et al (2009) concluem que, para além da baixa expressão de arginina-vasopressina nocturna, as crianças enuréticas com poliúria nocturna apresentam baixa osmolalidade urinária. Porém também referem que estas condições não se apresentam isoladamente, e se associam a défices de excitação.

Há estudos que concluem que a diferença na capacidade vesical entre as crianças enuréticas e não enuréticas é apenas funcional e não anatómica/cistométrica como anteriormente se pensava. Os efeitos inibitórios do sono nos centros da micção poderão explicar a menor capacidade vesical funcional nas crianças enuréticas. Já é mais difícil aceitar que exista nas crianças com EN monossintomática hiperactividade do detrussor. No entanto, a verdade é que algumas destas crianças são tratadas com sucesso com anticolinérgicos ou relaxantes do músculo liso (Nevés et al, 2000).

Van HoecK et al (2007) concluem em estudos urodinâmicos de crianças enuréticas que a EN se deve mais à diminuição de certos reflexos da micção como a inibição do detrussor numa denominada “fase inactiva do ritmo circadiano” – defeito do ritmo circadiano de inibição do detrussor - do que à poliúria nocturna.

Vários estudos atribuem à desmopressina uma acção extra-renal, nomeadamente a nível central, como concluem Iwasaki e os colaboradores (2004) numa experiência laboratorial, em que usaram um modelo animal (rato). Concluíram que a introdução intravenosa ou directamente nos ventrículos cerebrais deste análogo da arginina-vasopressina afectava os neurónios relacionados com a supressão da inibição vesical.

Schulz-Juergensen et al (2007), também evidenciaram a acção central da desmopressina em crianças com EN monossintomática através da restauração da dessensibilização do detrusor nestas crianças em resposta à administração do fármaco.

Segundo o estudo de Mattsson & Lindstrom (1995) a baixa capacidade vesical nocturna nas crianças enuréticas é uma consequência e não uma causa. Apoiam-se na teoria de que a capacidade vesical funcional da urina se correlaciona positivamente com a produção urinária e que o menor volume vesical nocturno pode condicionar a estimulação do detrusor em contacto com menor volume.

Para Bloom et al (1993) a causa da menor capacidade vesical nocturna nas crianças com EN deve-se ao relaxamento do esfíncter uretral externo abaixo do nível crítico durante o sono e conseqüentemente, a contracção do detrusor provoca incontinência urinária.

Etiopatogenia

A EN pode enquadrar-se num infindável número de causas que justificam o atraso na aquisição da continência urinária, ou a perda dessa competência. É, contudo, de salientar, que embora seja importante e muitas vezes determinante para o tratamento adequado encontrar a

etiologia do problema, nem sempre se consegue definir exactamente qual ou quais as causas da EN, devendo então ser classificada como idiopática (Robson, 2010)

Na Figura 5 agrupam-se didacticamente e, em seguida, especificam-se muitas das variáveis propostas para a etiopatogenia da EN.

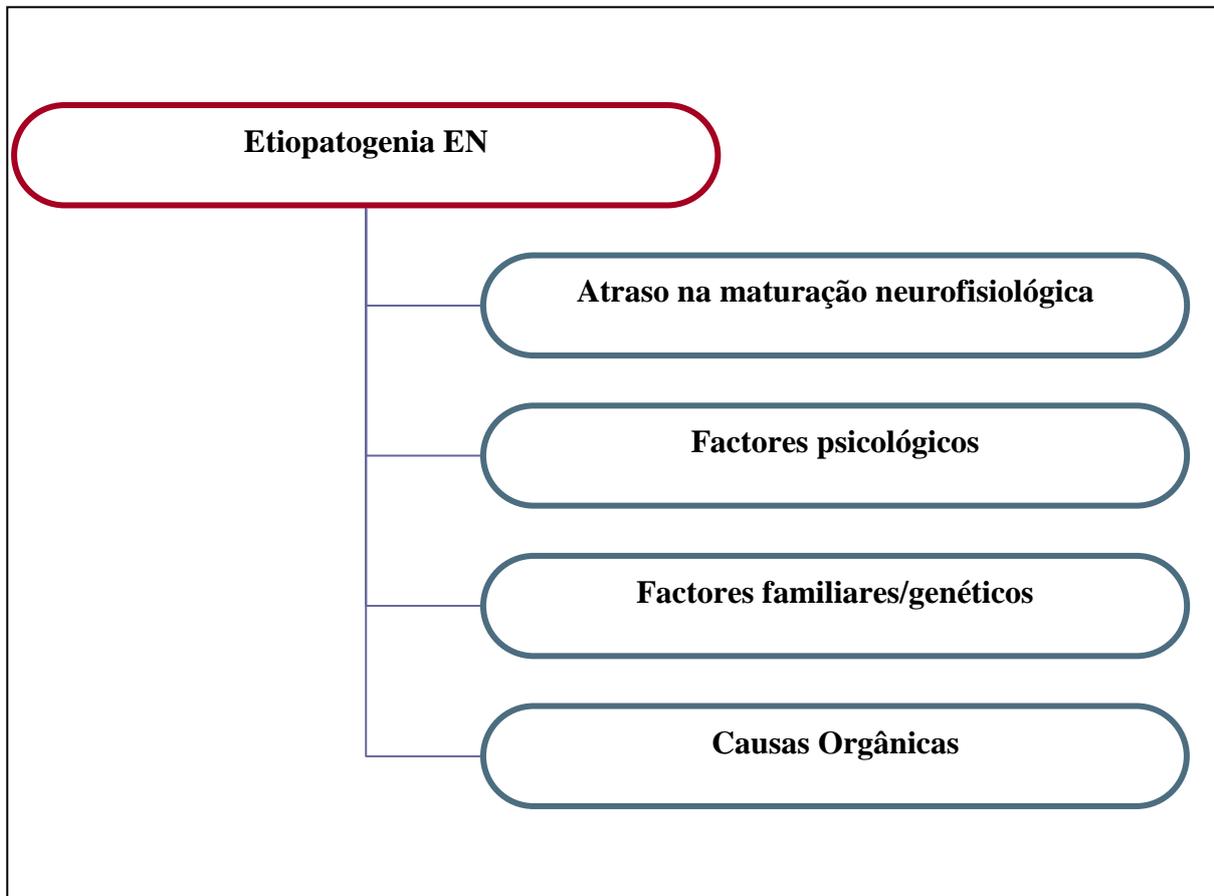
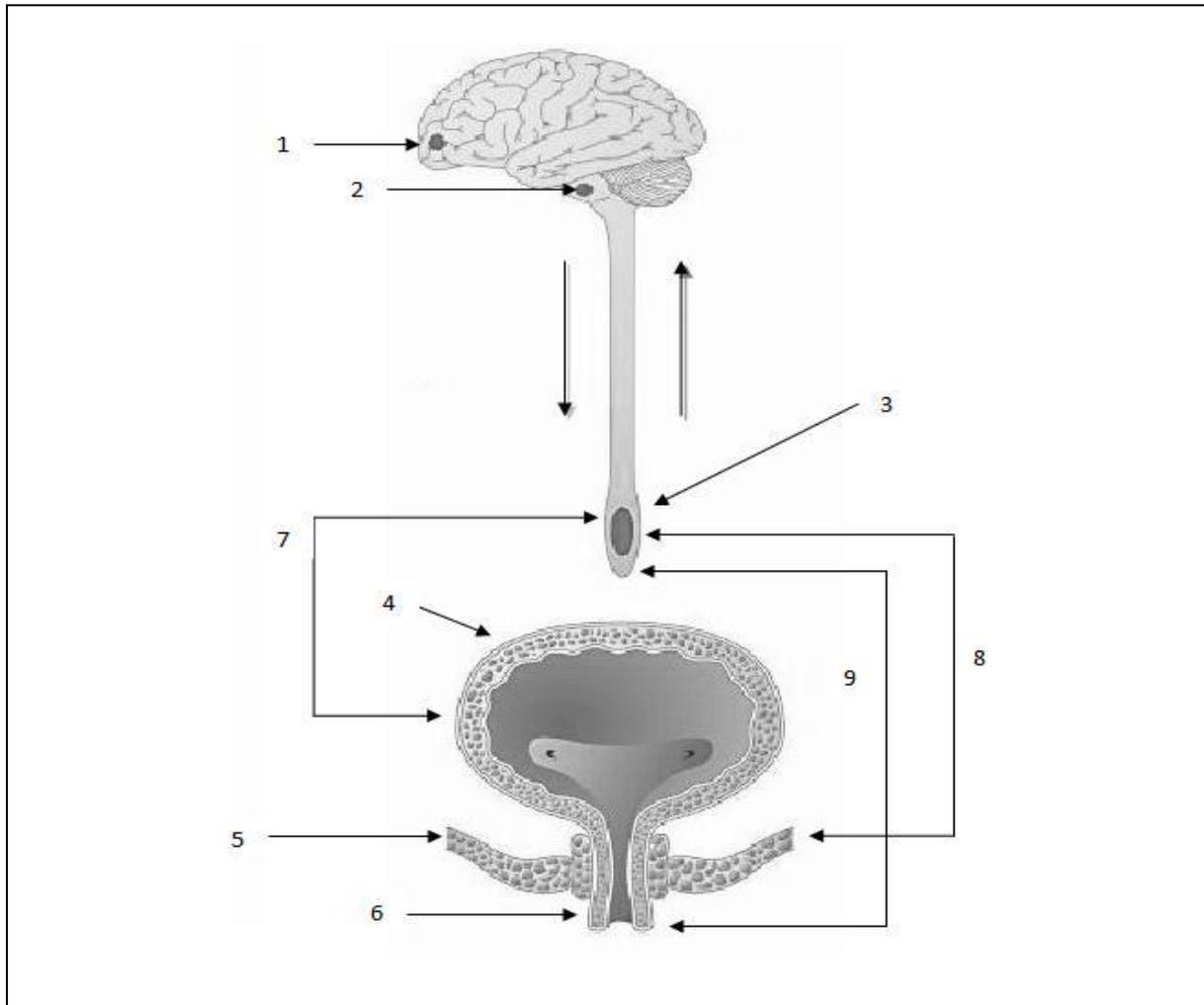


Figura 5 – Etiopatogenia da EN.

Atraso na maturação neurofisiológica

A integração complexa do sistema nervoso autónomo, nervo pudendo, espinhal medula, centro pontino da micção e o córtex cerebral, permite o controlo neurogénico da micção, como mostra a Figura 6.

**Legenda:**

1: córtex cerebral (lobo frontal); 2: centro pontino da micção; 3: medula espinhal (S2-S4); 4: detrusor; 5: pavimento pélvico; 6: esfíncter externo; 7: fibras sensitivas e nervos pélvicos - fibras parassimpáticas; 8 e 9: nervo pudendo - fibras somáticas.

Figura 6 - Mecanismo de continência urinária.

Ao longo do processo de maturação do controlo vesical, a criança passa por um período de transição em que a continência tem um padrão infantil – deve-se à contracção voluntária do esfíncter externo – e não, como acontece no adulto, devido à supressão neurológica do detrusor.

Durante a maturação do sistema nervoso, o acto reflexo que gera a micção no recém-nascido é substituído por um processo de encefalização.

Numa primeira etapa, entre o 1º e 2º ano de vida, a criança fica capaz de indicar o momento eminente da micção. Posteriormente, entre o 3º e o 6º ano de vida a criança vai conseguir o controlo voluntário do esfíncter uretral e o início da micção quando a bexiga tem grau de repleção máximo. Nas crianças mais velhas a micção torna-se então voluntária, qualquer que seja o grau de repleção vesical (Blaivas, 1982). Como mostra a Tabela 1, a continência urinária adquire-se com a idade.

Idade	Continência diurna	Continência nocturna
2	25	10
2,5	85	48
3	98	78

Tabela 1 – Percentagem de continência por idade da população americana (Robson, 2010).

Joinson et al (2007), coloca a hipótese da EN estar associada a défices de maturação do sistema nervoso central, com maior evidência e significância estatística que a associação desses défices de maturação à incontinência diurna.

Atrasos de maturação neurofisiológica responsáveis pela persistência do “padrão infantil” de continência são frequentemente encontrados em crianças com EN primária e monossintomática, supostamente por imaturidade dos centros subcorticais (que recebem estímulos nervosos consoante o estado de preenchimento vesical) que explicam o facto da criança não acordar (Reis & Coelho, 2007). A avaliação urodinâmica destes casos revela

excesso de contracções não inibidas do detrusor e capacidade vesical diminuída de carácter funcional e não anatómico.

Na EN, especialmente na EN monossintomática, não se encontram explicações plausíveis para a situação. Na maioria dos casos trata-se apenas de atraso no desenvolvimento do controlo esfíncteriano vesical que têm correlação com determinados factores preditivos, tais como: história familiar de EN, desenvolvimento neuropsicomotor lentificado e elevado número de horas de sono enquanto lactente (1º ano de vida) (Fergusson et al, 1986).

Bayenes et al (2007) concluíram que a imaturidade cerebral pode ser um mecanismo envolvido na patogenia da EN mas não na sua persistência.

Factores psicológicos

Na grande maioria das situações os problemas psicológicos na criança enurética são consequência e não causa (Hjalmas et al, 2004). Como causa, são mais frequentes na EN secundária e na EN polissintomática (Reis & Coelho, 2007).

Várias situações comuns na vida da criança predispoem a perturbações psicológicas que podem manifestar-se por EN, incluindo o nascimento de um novo irmão, o divórcio ou a separação dos pais, a morte ou abandono de um amigo/familiar, o mau trato e os abusos físicos e psicológicos, ou qualquer outra causa de disfunção social em casa ou na escola (Robson, 2010).

A EN parece mais prevalente nas crianças com défice de atenção/distúrbios de hiperactividade comparativamente à população infantil geral, assim, a EN está presente em 30% dos casos de crianças com estas perturbações psicológicas (Baeyens et al, 2007, Graham & Levy, 2009).

Factores familiares/genéticos

Uma história familiar de EN é encontrada em 75% das crianças com EN (Bayoumi et al, 2006).

Wang et al (2009) concluem que crianças com história familiar de EN tendem a ter sintomas mais severos e com mais frequência disfunções vesicais. A Tabela 2 refere-se à percentagem de EN na história familiar da criança enurética.

Relação de parentesco	% de EN na criança
Gémeos monozigóticos	68%
Gémeos dizigóticos	36%
Pai ou Mãe	44%
Pai + Mãe	77%

Tabela 2 – História familiar de EN (Graham & Levy, 2009).

A idade de resolução da EN nos pais é um valor preditivo da idade de resolução na criança (Reis & Coelho, 2007).

A EN não aparenta ter predisposição racial. Segundo muitos estudos é mais frequente no rapaz e esta frequência aumenta com a idade (Inan et al, 2008). Contudo na avaliação de Gür et al (2004) não há diferença estatisticamente significativa entre os dois sexos.

Vários loci característicos em vários genes (4, 8, 12, 13, 16 e 22) foram já propostos como responsáveis pela EN mas não foi encontrada nenhuma associação específica com alterações no cromossoma sexual (Inan et al, 2008). Geralmente a EN é transmitida de forma autossómica dominante (Robson, 2010).

Estudadas 4 grandes famílias de crianças enuréticas dos Emirados Árabes Unidos através da genotipagem dos cromossomas 12 e 13, já anteriormente referenciados como

“responsáveis” por este sintoma, com especial atenção aos loci 12q13-21 e 13q13-14, em nenhuma das famílias foi encontrada ligação entre a presença de EN na criança e os loci pesquisados, o que indica maior heterogeneidade genética na EN na criança (Bayoumi et al, 2006).

Também a fenotipagem da EN parece ter um padrão heterogéneo. Um estudo de 3 famílias de crianças enuréticas não encontrou dentro da mesma família padrões fenotípicos típicos de EN, ou seja, não existe o perfil familiar de EN (Schaumburg et al, 2008). O mesmo estudo chega à conclusão que os genes responsáveis pela EN nestas famílias não estão directamente relacionados com o facto de se tratar de EN primária ou secundária, EN monossintomática ou polissintomática.

Um estudo que envolveu 411 crianças chinesas com EN primária concluiu que as que têm história familiar de EN têm maior probabilidade de prolongar o problema para a adolescência, ter associados sintomas de incontinência diurna e uma EN mais marcada (Wang et al, 2007).

Foi já sugerido que um defeito na síntese do óxido nítrico poderia explicar uma retenção hidro-natréica diurna e posterior compensação nocturna. Existe já um estudo preliminar turco que põe em evidência um genótipo mais típico na criança enurética que na não enurética responsável pela formação da enzima sintetase do oxido nítrico nos neurónios: genótipo CC (C276T) identificada no cromossoma 12, locus 12q24. Não se encontram diferenças significativas nos genótipos da enzima sintetase do óxido nítrico endotelial. Outros estudos serão obviamente necessários para clarificar não só esta tendência como o mecanismo que poderá estar envolvido nas diferenças de síntese de óxido nítrico evidenciadas nas crianças enuréticas relativamente às não enuréticas (Balat et al, 2007).

Causas orgânicas

As causas orgânicas são sobretudo encontradas na EN secundária e na EN polissintomática (80% de achados anormais na avaliação urodinâmica destas crianças) (Kajiwara et al, 2008). Na EN primária e na EN monossintomática apenas em 1 a 5% dos casos se encontra base orgânica que justifique o sintoma (Reis & Coelho, 2007).

A Figura 7 enumera algumas das causas orgânicas que podem estar na base etiopatológica deste sintoma e em seguida são descritas algumas considerações sobre cada uma destas determinantes.

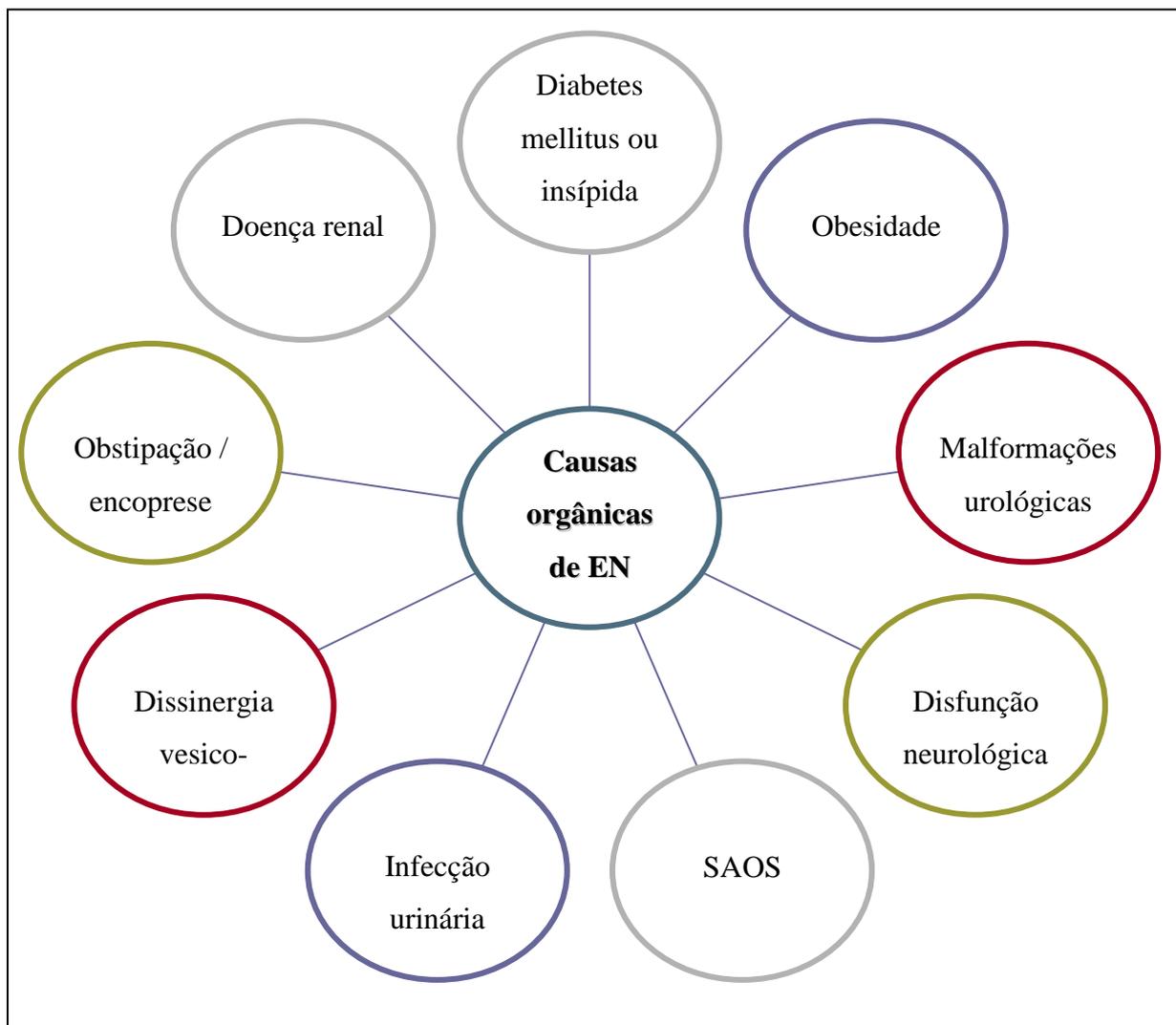


Figura 7 – Causas orgânicas de EN.

Infecção urinária

A cistite é mais frequente no sexo feminino e é uma causa comum de episódios de perdas urinárias involuntárias em qualquer idade e um factor agravante na presença de outras causas, por diminuir a capacidade vesical funcional (Robson, 2008).

Se a cistite (diagnosticado por outras queixas e alterações urinárias) for a única causa destas perdas, elas resolvem com o tratamento antibiótico adequado.

A cistite é mais comum em crianças com bexiga hiperactiva, bexiga neurogénica, obstrução da uretra, uréter ectópico, e diabetes mellitus. Nestas condições e EN pode não resolver completamente com o tratamento antibiótico (Robson, 2010).

Doença renal

A EN pode estar associada a doença renal que pode ser sugerida pelo exame físico. Quando isto acontece, a função renal deve ser avaliada por análises sanguíneas (Grham & Levy, 2009).

Malformações urológicas – obstrução uretral e uréter ectópico

A obstrução uretral pode ser congénita, por exemplo, por válvula na uretra posterior, estenose ou divertículo uretral, ou adquirida devido a uma estenose traumática (após cateterismo ou circuncisão), por corpo estranho ou infecciosa (uretrite purulenta por *Neisseria gonorrhoeae*).

O uréter ectópico é uma anomalia congénita rara. A EN é mais frequente quando esta inserção é distal ao esfíncter uretral externo e é 3-4 vezes mais comum no sexo feminino (Robson, 2010).

Dissinergia vesico-esfincteriana

Dentro das disfunções miccionais, a bexiga hiperactiva é mais comum na idade pré-escolar e no sexo feminino e apresenta-se com um quadro de poliúria, urgência miccional e episódios de incontinência diurna e nocturna. Nestas crianças é típica a posição de cócoras, que constitui uma resposta apreendida na tentativa de suprimir a contracção inesperada do detrussor, pois gera inibição do detrussor pelo reflexo bulbar.

O estudo urodinâmico nestes casos revela contracções do detrussor no início da fase de enchimento.

Os sintomas tendem a melhorar ou resolver com o tempo e são menos comuns após a puberdade. O refluxo vesico-uretérico é mais comum nestas crianças, a cistite e a obstipação também são frequentes e complicam os sintomas (Robson, 2010).

Disfunções neurológicas – bexiga neurogénica

A bexiga neurogénica pode ser consequência de uma lesão a qualquer nível do sistema nervoso, incluindo o córtex cerebral, a medula espinhal ou nervos periféricos.

Estima-se que 37% das crianças com paralisia cerebral sofram de EN por bexiga neurogénica.

Quase todas as crianças com mielomeningocele (espinha bífida) têm EN. A prevalência de anormalidades vesicais é maior nas crianças com espinha bífida lombar ou lombo/sagrada (e menos na espinha bífida sagrada) (Miyazato et al, 2007). Outras anomalias da medula espinal, tais como tumores, síndrome da artéria espinhal anterior, e traumas da medula espinhal, podem causar EN.

A disfunção do esfíncter uretral externo pode desenvolver-se após a cirurgia pélvica, radioterapia, fracturas pélvicas. A agenesia sagrada pode ser associada a uma bexiga neurogénica. Até 5% dos pacientes com atresia anal têm bexiga neurogénica, e a maioria destes pacientes apresentam também anomalias lombo-sagradas (Robson, 2010).

Diabetes mellitus e Diabetes insípida

A EN é mais prevalentes nas crianças com diabetes mellitus tipo 1 que nas crianças sem esta patologia (Geffken et al, 2007).

A EN secundária é uma condição frequentemente associada à diabetes mellitus tipo 1 - na apresentação inaugural está presente em 19% das crianças com menos de 5 anos e em 31% entre os 5 e os 10 anos (Roche et al, 2005). Esta alta prevalência implica atenção do profissional de saúde para este aspecto muitas vezes não inquirido aquando da suspeita/diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1.

Independentemente da presença ou não da EN, o controlo metabólico é o objectivo inicial do tratamento destas crianças. Contudo, muitas delas mantêm a EN independentemente do controlo metabólico da diabetes mellitus tipo 1, o que se explica por provável associação a outro mecanismo patogénico. Estas crianças beneficiam, como todas, de programas

educacionais, treino vesical, alarmes e outras terapêuticas para tratar a EN (Geffken et al, 2007).

A diabetes mellitus pode associar-se também a alterações das vias aferentes sensoriais da bexiga, que podem contribuir para a EN (Robson, 2010).

A diabetes insípida pode ser central (como resultado de um tumor intracraniana, trauma craniano, encefalite ou meningite) ou nefrogénica (por insuficiência renal iatrogénica ou não, hipocaliémia ou hipercalcemia). Ambas são causas raras de EN. Embora a poliúria nocturna seja frequente, nestes casos de EN presume-se que a causa seja um distúrbio de excitação (Robson, 2010).

Obstipação e Encoprese

Existem por vezes associados à EN distúrbios intestinais – obstipação e encoprese - denominada “síndrome de eliminação disfuncional”. Como explicação desta associação é sugerido que por um lado o intestino obstipado (especialmente o cólon sigmoide) possa comprimir a bexiga e os movimentos intestinais durante a noite possam provocar contracções do detrussor, e, por outro, a hiperactividade do detrussor possa ser causa de obstipação. Nestes casos, a resolução da causa resolve a consequência (Nevés et al, 2000).

A obstipação pode causar EN primária e EN secundária e é um factor comum agravante, está frequentemente associada à bexiga neurogénica e é mais comum em pacientes com bexiga hiperactiva (Robson, 2010).

Muitas crianças com EN não possuem um padrão intestinal que se encaixa com as actuais definições de obstipação intestinal, mas têm padrões que não são "vesical-friendly". McGrath et al (2008) concluíram que a prevalência de obstipação é alta nas crianças com EN

e em menos de metade das vezes notada e reportada pelos pais, situação que merece a atenção do clínico dadas as implicações no tratamento desta situação particular.

Síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS)

Stone et al (2008) concluem que existe uma associação entre a EN e os distúrbios do sono, especialmente no sexo feminino, e que há um número significativo de relatos de sonolência diurna nas crianças enuréticas.

Nas crianças os distúrbios do sono, como o SAOS, aparecem muitas vezes relacionados com a EN (Aydin et al, 2008).

Capdevila et al (2008) concluíram que existe uma associação frequente entre o ressonar e a prevalência da EN na criança. Os níveis do peptídeo natriurético cerebral (BNP) estão ainda mais aumentados nos enuréticos com SAOS (por aumento da pressão intratorácica e consequente distensão cardíaca e libertação de BNP). Segundo os autores, a EN é maior nas crianças que dormem em decúbito ventral e nas que têm níveis mais elevados de BNP. Contudo a prevalência da EN não altera com a severidade do distúrbio do sono.

A hipertrofia das adenóides (pico de incidência em crianças com 2-5anos) é a causa mais comum de obstrução faríngea e perturbações da respiração durante o sono (Kara et al, 2002). Daqui se poderia supor que existisse uma correlação entre a hipertrofia das adenóides e a EN. Mas Aydin e os colaboradores (2008) concluíram que esta relação não é estatisticamente significativa. De acordo com Elshreif & Kareemullah (1999), as crianças com SAOS pós adenoidectomia apresentam melhoria sintomatológica da parte respiratória mas não da EN associada.

Para Schutz-Fransson & Kurol (2008), a rápida expansão maxilar por ortodontia tem eficácia no tratamento de crianças com EN resistente à terapêutica de 1ª linha. Para além disso sublinham o facto de se tratar de um tratamento com melhores resultados nas crianças com menos de 10 anos e sem efeitos colaterais, apesar de em alguns casos ser considerado um procedimento desconfortável e doloroso. Apesar do volume respiratório também poder melhorar com o procedimento, os autores não encontram associação estatisticamente significativa entre este aspecto e a cura da EN, porque as crianças não apresentavam alterações das funções respiratórias previamente ao procedimento.

Obesidade

Güven e os colaboradores (2007) correlacionam a obesidade com disfunções miccionais, especialmente a EN, e com a baixa eficácia do tratamento da EN nas crianças obesas. A obesidade pode não estar directamente relacionada com a EN mas cria um ambiente propício ao seu desenvolvimento: a hipertensão, a obstipação causada por dietas desequilibradas típicas de crianças obesas, a discriminação social a que estas crianças estão sujeitas e que condiciona um stress psicológico, leva ao isolamento social e à falta de auto-estima, que são características comprovadamente associadas à EN.

As perturbações do sono podem igualmente ser consequência da obesidade e causa de EN. Barone et al (2009) sugerem que o SAOS deve ser considerado em crianças obesas com EN, especialmente quando apresentam outros sintomas da síndrome ou insucesso no tratamento standard da EN.

O insucesso do tratamento de 1ª linha nos enuréticos obesos pode ser consequência da falta de auto-confiança essencial para a resolução do sintoma e típica nas crianças obesas, e

por outro lado pode sugerir a partilha de uma etiologia específica comum aos dois problemas, por exemplo, anormalidades hormonais, pituitárias ou do sistema nervoso central (Güven et al, 2007).

Concluiu-se assim, que múltiplas são as causas etiológicas propostas para a EN.

Sureshkumar et al (2009) estudaram por questionário aos pais o padrão e as multivariáveis de EN de 2856 crianças.

Definiram EN como qualquer perda de urina involuntária nocturna durante mais de um mês. Das 2856 crianças apenas 18,2% foram consideradas verdadeiramente crianças enuréticas.

Classificaram depois a EN segundo a frequência dos episódios enuréticos em 3 graus de gravidade: leve – 1 a 6 episódios enuréticos/mês; moderada – 7 ou mais episódios de enurese/mês mas não todas as noites; e severa – episódios de enurese todas as noites do mês. Assim, das 18,2% consideradas enuréticas: 12,3% tinha EN leve, 2,5% moderada e 3,6% grave.

Da análise das multivariáveis envolvidas concluíram que a incontinência diurna, a disfunção vesical, a encoprese e o sexo masculino estão estatisticamente associados com a EN severa.

Por outro lado, o stresse psicossocial e a obstipação só estão relacionados com a EN moderada.

Atrasos no crescimento e desenvolvimento das crianças têm uma relação estatisticamente significativa com a EN leve.

Impacto psicológico e social – reflexo na qualidade de vida

As crianças enuréticas têm frequentemente sentimentos de culpa, tornam-se ansiosas, sofrem de diminuição da auto-estima e efeitos nefastos nas relações interpessoais, no aproveitamento escolar e na qualidade de vida em geral

Joinson e os colaboradores (2007) concluem que a EN, com e sem incontinência diurna associada, está relacionada com sintomas psicológicos das crianças relatados pelos pais (ansiedade, medo, tristeza/depressão, déficit de atenção/hiperactividade, comportamento “do contra”, e condutas inapropriadas) e, especialmente a incontinência combinada (nocturna e diurna) conferem risco acrescido destes problemas.

Os relatos das próprias crianças enuréticas (em relação a comportamentos extremistas – vitima/agressor, aproveitamento escolar, auto-estima, socialização e amizade) apresentam significados idênticos, embora estatisticamente menos significativos comparativamente aos relatos dos pais.

Gozmen et al (2008), correlacionaram a pobre qualidade do sono e a EN, e inquirindo a criança sobre a causa que perturba o seu sono concluíram que a “ansiedade” e o “medo” do episódio de EN parecem ser os factores que mais afectam a qualidade do sono e consequentemente o bem-estar da criança.

Ertan et al (2009) concluem pela avaliação Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) – um questionário que avalia a qualidade do sono – que o tempo de latência do sono (quantidade de tempo necessário para adormecer) é maior nas crianças enuréticas que nas não enuréticas da mesma idade, assim como a eficiência do sono é significativamente mais baixa no primeiro grupo.

O grupo aplicou ainda o questionário KIND para inferir o grau da qualidade de vida das crianças enuréticas através da avaliação do bem-estar físico e emocional, auto-estima, relações familiares e socialização.

Por haver uma correlação entre a qualidade do sono e o bem-estar da criança, conclui que indirectamente as crianças enuréticas têm menor bem-estar diurno. Acrescenta ainda que estes parâmetros são mais afectados quanto mais velha é a criança enurética e quanto mais se prolonga no tempo o problema.

Crianças com perturbações de hiperactividade e défices de atenção apresentam com frequência EN e incontinência diurna (Nevés et al, 2000). Por outro lado, há estudos que sugerem que a própria EN pode ser considerada um marcador fenotípico de um subgrupo de crianças com perturbações da atenção (défice/hiperactividade) (Elia et al, 2009).

O reflexo da EN na qualidade do sono e da vida da criança é motivo para começar o tratamento do problema tão breve quanto possível, assim que a criança queira e colabore (Gozmen et al, 2008).

Butler & Heron (2007) estudaram o entendimento que a criança enurética tem sobre o seu problema. Concluíram que a criança o entende como um problema difícil de resolver e com um carácter social marcado especialmente para o sexo feminino.

Jamais o impacto emocional pode ser desvalorizado, dado que em muitos casos há sérios problemas de maus tratos emocionais e físicos associados (Robson, 2010).

Egemen et al (2007) concluem que também a mãe da criança enurética apresentam níveis estatisticamente significativos de stresse com repercussões negativas no seu próprio bem-estar e qualidade de vida, admitindo-se que este problema afecte toda a família.

A Figura 8 resume o impacto psicológico e social da EN na criança.

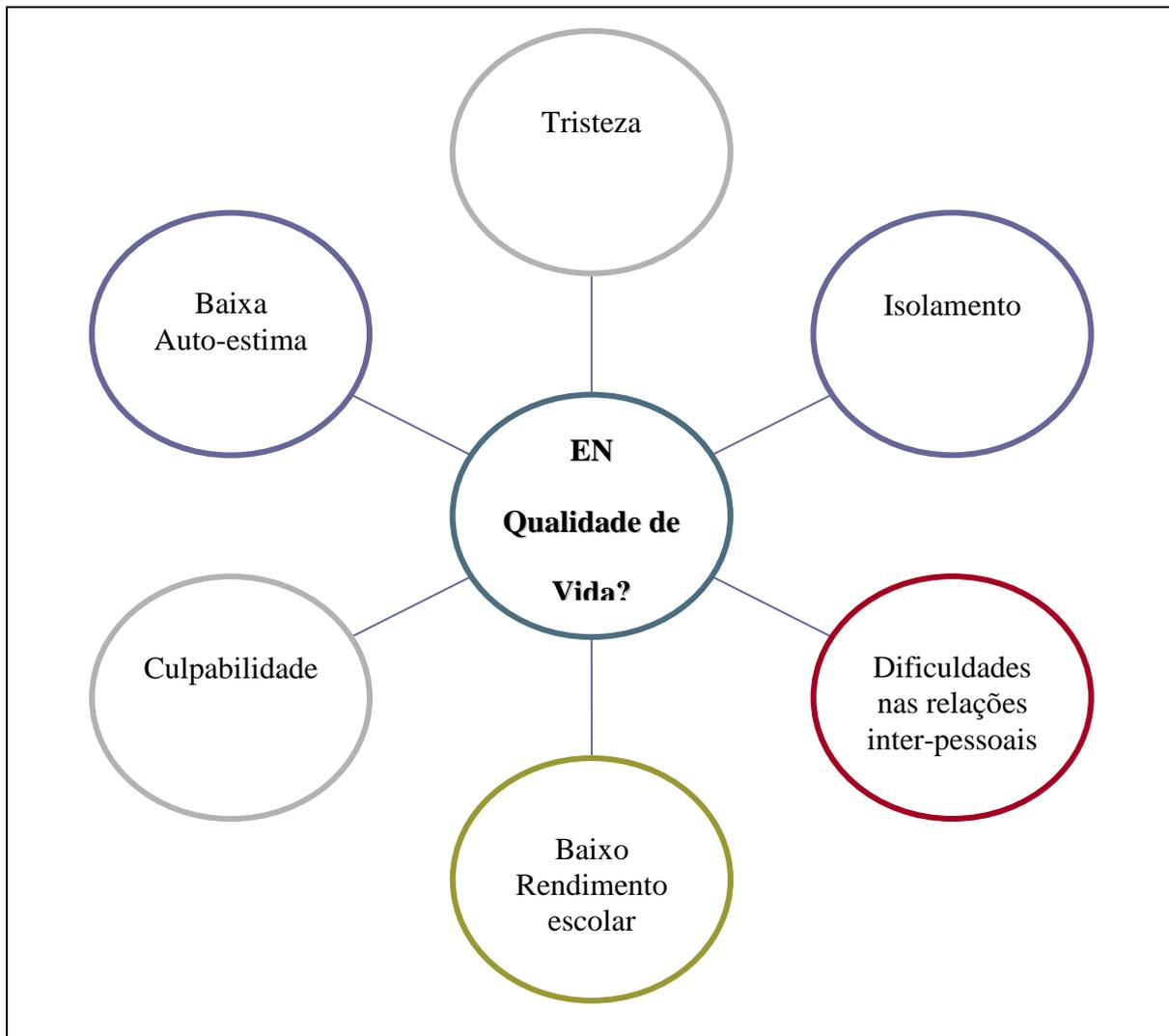


Figura 8 – Impacto psicológico e social da criança com EN.

Morbilidade e mortalidade

Os episódios de EN podem provocar erupções cutâneas irritativas da pele em contacto frequente com a urina (períneo, genitais). Poderia também ocorrer, no extremo, rotura na pele e infecções cutâneas, mas é raríssimo que isto aconteça (Robson, 2010).

O stresse psicológico individual e também familiar é outra das morbilidades também já reconhecidas como consequência da EN.

O enurético não tem directamente risco aumentado de morte. Contudo existem algumas morbilidades que podem ser de tal maneira pejorativas que podem conduzir a situações extremas que colocam a criança em perigo de vida. Assim, como se disse anteriormente, estas crianças são muitas vezes punidas severamente pela família podendo mesmo ser massacradas com abusos físicos graves e criminalmente puníveis.

Avaliação Clínica

A história pregressa, o exame físico e alguns exames complementares de diagnóstico são essenciais na avaliação clínica da criança com EN.

História pregressa

Abordar um assunto destes com a criança e com a família deve ocorrer num ambiente calmo, empático e natural. Deve, mais do que permitir-se, insistir-se para que a criança participe activamente em todo o processo. Como boa prática clínica, a criança deve ser esclarecida, assim como toda a família, sobre todas as dúvidas e receios.

Apesar de na grande maioria das vezes a EN ser benigna e de cura espontânea, o clínico tem sempre que excluir a hipótese de patologia orgânica que possa estar na base deste sintoma.

O aspecto mais importante da investigação é uma história meticulosa, que pode estabelecer o diagnóstico, levar a recomendações de tratamento mais preciso e minimizar a necessidade de exames complementares de diagnóstico invasivos e dispendioso (Robson, 2010).

A abordagem inicial deve caracterizar a EN (primária/secundária, monossintomática/polissintomática), contabilizar o número de episódios enuréticos (por noite e por semana), prestar atenção a repetições de horários e hábitos. Este esquema de descrição dos episódios deve ser mantido durante todo o tratamento (Graham & Levy, 2009).

Na história pregressa é importante registar os métodos de treino esfinteriano e em que período aconteceram.

Relativamente ao problema actual, devem ser registados os hábitos alimentares da criança, especialmente no que respeita ao horário, tipo e quantidade de toma de líquidos (Robson, 2009).

Os hábitos de sono (hora de deitar, número de horas de sono, respiração ruidosa/ressonar, despertares nocturnos, pesadelos, os pais devem fazer uma avaliação subjectiva da profundidade do sono da criança) também devem ser registados.

Muito importante também é excluir outra sintomatologia que pode estar associada a este sintoma: incontinência diurna, urgência miccional, atitudes de retenção (cruzar as coxas, adoptar a posição de cócoras), polaquiúria, poliúria, disúria, urina turva com odor fétido, hematúria, polidipsia, polifagia, obstipação e encoprese (Graham & Levy, 2009).

Por último mas não menos importante é a avaliação emocional e psicológica da criança antes e após a constatação do problema, numa tentativa de encontrar causas e/ou consequências da situação (Robson, 2010). O envolvimento familiar no problema da criança não deve ser descorado e deve também ser registado.

Exame físico

O exame físico deve ser completo e incluir: a medição da pressão arterial, exame neurológico minucioso aos membros inferiores incluindo a avaliação da marcha, força muscular, tónus, sensibilidade, reflexos e respostas plantares, a inspeção e palpação da coluna lombo-sagrada, a palpação das áreas renais e supra-púbica (rins ou bexiga aumentados de tamanho) e a inspeção dos genitais externos (Robson, 2009).

Os achados físicos anormais não são frequentes (Graham & Levy, 2009), mas podem ser encontrados em doentes com obstipação intestinal, bexiga neurogénica, obstrução da uretra, uréter ectópico e SAOS, por exemplo. Um defeito na coluna vertebral, como uma covinha, um tufo de cabelo, ou descoloração da pele, são especialmente suspeitos de disrafismo espinhal quando são acima da fissura anal (Graham & Levy, 2009).

A avaliação do aperto anal ou a capacidade de criança para se colocar em apoio sobre os dedos dos pés é um bom teste da integridade do reflexo espinhal envolvendo o arco S2-S4.

Em algumas situações, é útil observar a micção para avaliar o fluxo urinário, caracterizar o jacto, a dificuldade ou a existência de dor. No sexo feminino o uréter ectópico confere uma humidade local constante por perda persistente de urina.

A observação das tonsilas com a criança acordada e sentada pode não reproduzir o típico do SAOS, é necessário observá-las na posição de decúbito (Robson, 2010).

Exames complementares de diagnóstico

A sumária de urina tipo II é o teste mais importante e deve ser considerado obrigatório na avaliação da criança com EN (Reis & Coelho, 2007).

A presença de leucócitos ou nitritos é típico da cistite, e implica o envio da amostra para culturas e testes de sensibilidade aos antibióticos. Hemácias na urina estão associadas a obstrução uretral ou cistite, por exemplo. Na diabetes mellitus pode existir glicosúria, e a diabetes insípida pode ser excluída se a densidade da 1ª urina da manhã for superior a 1,020.

Análises ao sangue geralmente são desnecessárias, a não ser que haja, ou seja sugerida pelo exame físico, associadamente doença renal (Graham & Levy, 2009).

O estudo da EN primária raramente requer a utilização de exames de imagem. No entanto, quando grave pode-se optar pela ecografia vesical que, como comprova o estudo de Sreedhar et al (2008), é suficiente antes, durante e após o tratamento, na avaliação da evolução e do tratamento aplicado, minimizando assim exames mais invasivos como os estudos urodinâmicos.

Também Tafuro et al (2009), num estudo comparativo entre o uso da ecografia vesical ou do estudo urodinâmico para diagnóstico da EN associada a incontinência diurna chegam à conclusão que o ideal é optar por uma investigação mais conservadora, ou seja, utilizar para diagnóstico e seguimento preferencialmente a ecografia vesical (não invasiva, mais fácil e barata) e só em casos de sintomatologia grave ou refractária ao tratamento optar-se pelo estudo urodinâmico (invasivo e traumático) para excluir disfunções mais severas.

A ecografia renal e vesical (com bexiga vazia e repleta – permite estimar a capacidade vesical) deve ser feita quando existe associada incontinência diurna.

A ureterocistografia miccional deve ser considerada quando na ecografia vesical é notada uma bexiga com parede espessada, o volume residual é notável, existe suspeita de bexiga neurogénica (que neste exame se mostra com configuração em pinha), ou obstrução uretral.

A coluna lombo-sagrada deve ser pesquisada durante este exame na procura de agenesia sagrada ou disrafismo espinhal (Robson, 2010).

A radiografia também pode ser indicada nos casos de SAOS (radiografia lateral do pescoço) e para despiste da espinha bífida (radiografia à coluna) (Miyazato et al, 2007).

A ressonância magnética nuclear (RMN) da coluna vertebral é indicada em qualquer criança com um exame neurológico anormal nomeadamente nos membros inferiores, um defeito visível na coluna lombo-sagrada. Este exame também deve ser considerado na EN associada a incontinência diurna que não melhora com o tratamento clássico, mesmo que os achados neurológicos e radiológicos sejam normais.

Os estudos urodinâmicos e a cistoscopia ajudam a esclarecer o diagnóstico de bexiga neurogénica, obstrução uretral e podem ser aplicados nas disfunções miccionais que não melhoram após 3 meses de terapêutica.

A urofluxometria é um exame simples e não invasivo útil para identificar crianças com bexiga neurogénica e obstrução uretral. Um estudo normal apresenta uma única curva em forma de sino adaptado à idade e à altura. As curvas prolongadas ou interrompidas, picos e taxas de fluxo médio baixas são sugestivas de obstrução uretral ou bexiga neurogénica (Robson, 2010).

Algoritmo de diagnóstico

A Figura 9 propõe um algoritmo de diagnóstico de EN na criança com pontos-chave que ajudam ao raciocínio nesta avaliação.

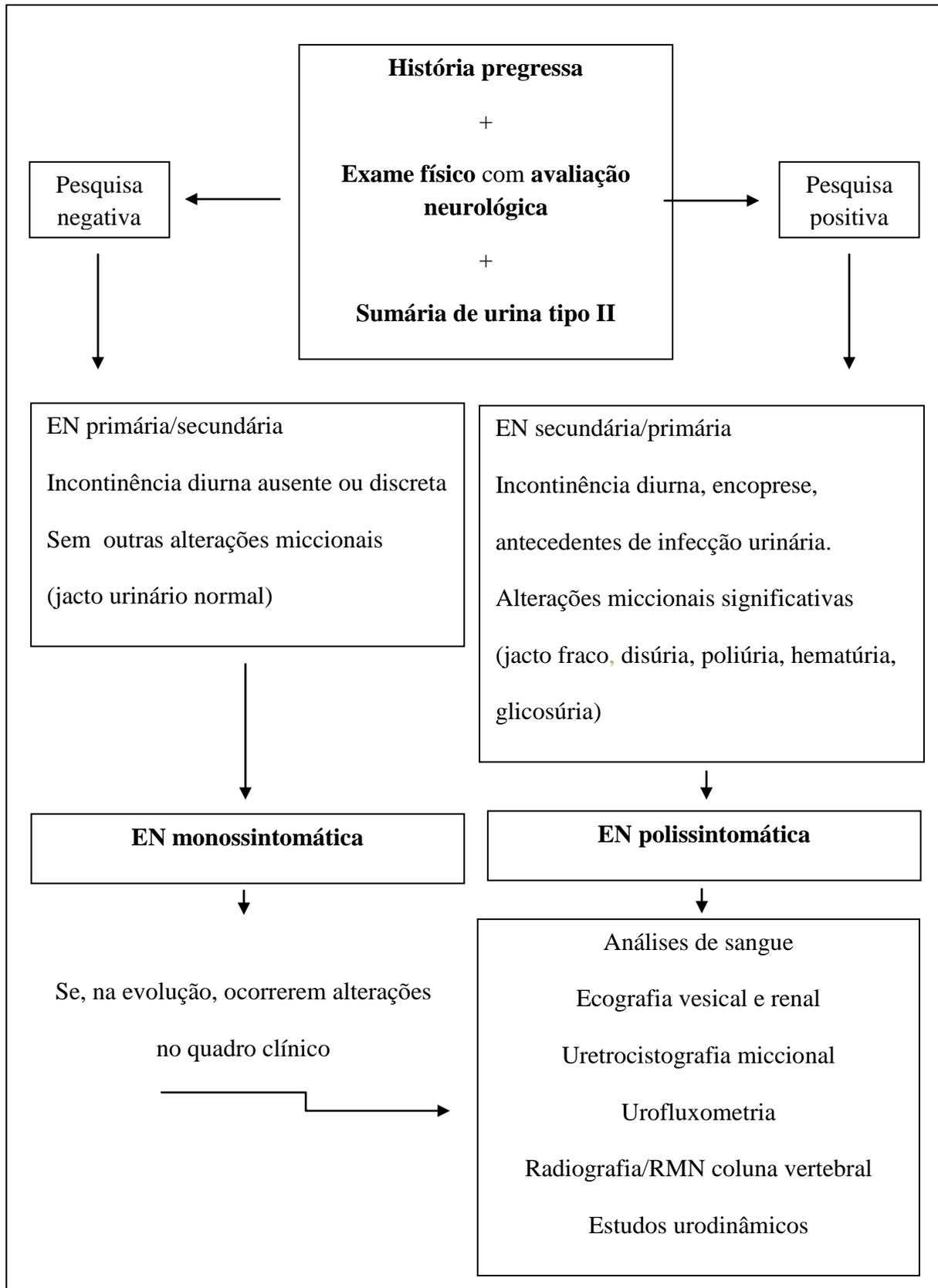


Figura 9 – Algoritmo de diagnóstico da EN na criança.

Tratamento

As terapias para o tratamento da EN estão descritas desde 1550 a.C. e iam desde alterações dietéticas e mudanças comportamentais ao uso de ervas medicinais, rituais culturais (bebida de vinho com testículos de lebres e cérebro), dispositivos mecânicos (*clamps* peneanos) e procedimentos cirúrgicos urológicos (cauteterização uretral) (Culbert & Banez, 2008).

Hoje sabe-se que este sintoma se deve, na grande maioria das situações, à imaturidade do controlo esfíncteriano, é, portanto, benigno e transitório e não justifica, pelo menos inicialmente, de medidas agressivas. Contudo, é importante excluir que se trate de EN polissintomática em que, como se compreende, o tratamento do sintoma requer a resolução do tratamento de base. Estes casos devem ser referenciados aos cuidados diferenciados de pediatria urológica para planeamento terapêutico específico.

Butler & Heron (2006) e Nevés et al (2001) concluem sobre o interesse da distinção da causa subjacente da EN para o sucesso terapêutico.

Van Dommelen e os colaboradores (2009) concluíram que o tratamento de crianças com EN aos 4-5 anos deve ser desencorajado, porque nesta idade esta situação é comum e as crianças não têm ainda interesse em resolvê-la. O “timing” ideal para tratar a EN deve ser baseado na motivação da criança. A criança deve ter responsabilidade activa no tratamento.

As opções terapêuticas da EN monossintomática são descritas em seguida. A escolha deve ser feita pela criança e pela família (Jackson, 2009).

De referir que a taxa de remissão espontânea da EN é à volta de 15%/ano. Alguns casos persistem vindo a afectar aproximadamente 1% dos adultos (Hjalmas et al 2004).

A Figura 10 esquematiza propostas de tratamento da EN.

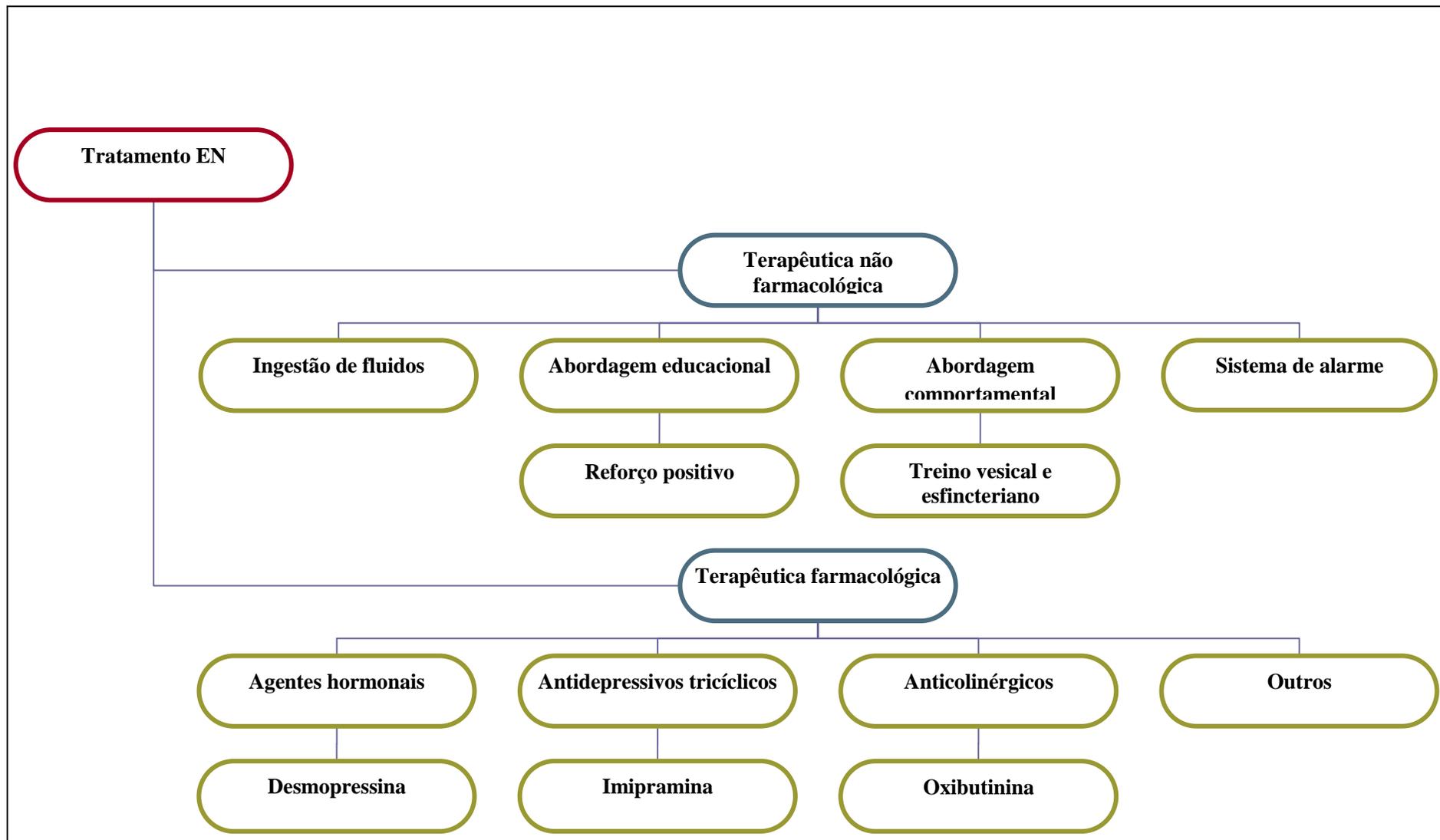


Figura 10 – Propostas de tratamento para a EN.

Terapêutica não farmacológica

Ingestão de fluidos

Relativamente à restrição de fluidos antes da ida para a cama a posição actual é controversa. Por um lado diminui naturalmente a necessidade de esvaziamento vesical, mas, por outro, pode agravar uma capacidade vesical baixa pré-existente e, no extremo, provocar desidratação e desequilíbrios hidro-electrolíticos (Reis & Coelho, 2007). Parece, no entanto, razoável que se evite a ingestão de alimentos com propriedades diuréticas antes de uma noite de sono.

Abordagem educacional - reforço positivo

Informar e formar a criança e a família sobre o seu problema, os métodos de tratamento e os resultados que se pretendem é essencial no processo de cura, assim como aconselhar o reforço positivo nas noites sem episódios de EN. Este tipo de abordagem tem nível de *evidência 2* no sucesso terapêutico da EN, especialmente quando o ensino resulta da abordagem directa com o clínico ao invés de ser através de panfletos ou multimédia (Hjalmas et al 2004).

A utilização de um calendário das noites “secas” e “húmidas”, como o que mostra a Figura 11, pode e deve ser instituído. Por um lado, para poder elogiar as noites “secas” (ou até premiar/recompensar a criança por alcance de metas negociadas consoante a evolução da capacidade da criança) mas nunca para punir as “húmidas”, e, por outro, para o médico poder acompanhar a evolução do problema (Reis & Coelho 2007).

CALENDÁRIO	1ª Semana		2ª Semana		3ª Semana		4ª Semana	
Segunda-feira								
Terça-feira								
Quarta-feira								
Quinta-feira								
Sexta-feira								
Sábado								
Domingo								

Figura 11 – Calendário da criança com EN – registo de episódios

Apesar de se protelar o reforço positivo com o uso de recompensa nas noites sem episódios de EN, Gim et al (2009) sugerem que este método apenas parece ter alguma eficácia a curto-prazo.

Não devem ser encorajadas atitudes de punição ou crítica destrutiva quando ocorrem episódios de EN.

Abordagem comportamental – treino vesical e esfinteriano

As medidas comportamentais podem ser simples (únicas) ou complexas (quando combinam várias atitudes) e devem ser sempre consideradas na primeira abordagem terapêutica (Reis & Coelho, 2007).

O objectivo é manter a criança seca durante toda a noite. Assim, deve criar-se ou manter-se o hábito, se já existente, da criança esvaziar a bexiga antes de se deitar.

Uma das medidas já utilizadas é a criança ser levada pelo adulto ao lugar adequado para urinar enquanto está a dormir. Dommelen et al (2009) sugerem que o colocar a criança a urinar 1,5 a 2 horas após se ter deitado para dormir pode acelerar a resolução do problema. É, contudo, legitimamente argumentado que esta atitude nega à criança a possibilidade de perceber autonomamente as sensações de bexiga cheia e da necessidade de esvaziamento vesical (Reis & Coelho, 2007). Na prática a noite é passivamente “seca” mas não necessariamente porque a criança deixou de ter o sintoma.

Alternativamente, existe a proposta do “acordar agendado” que implica que a criança seja acordada ou acorde com despertador (consoante a idade, desenvolvimento/capacidade da criança) e se dirija ao lugar adequado para urinar em intervalos progressivamente mais alargados até que consiga permanecer a noite toda sem urinar. El-Anany et al (1999) concluem que a criança enurética consegue a continência urinária mais cedo com este tipo de despertar do que com a utilização do alarme de EN em que a criança acorda já a urinar. Contudo há sempre o perigo do sono, por ser quebrado, não ser reparador.

Estudos comparativos associam a aplicação do calendário juntamente com estas medidas a maior taxa de sucesso e menor número de recaídas (Agulló et al, 2009).

O treino vesical e esfinteriano tem como objectivo aumentar a capacidade vesical funcional e melhorar o controlo voluntário da micção. O primeiro objectivo pode ser conseguido incentivando a criança a ingerir maiores quantidades de líquidos durante o dia para que possa ter mais vezes a sensação de bexiga repleta e/ou protelar a micção por períodos cada vez maiores. O segundo consegue-se treinando os músculos do pavimento pélvico e o controlo esfinteriano através da interrupção do jacto urinário por algum tempo e do esvaziamento completo da bexiga. Porém, há estudos comparativos que não encontram diferença estatisticamente significativa entre a aplicação ou não deste treino na resolução da EN (Robson, 2009).

Van Hoeck (2007) e os colaboradores concluem num estudo randomizado de crianças com EN monossintomática que os exercícios de reforço do períneo associados ou não a oxibutinina aumentam a capacidade vesical. No entanto, este aumento não é estatisticamente significativo para a resolução do sintoma, comparando grupos de crianças em que foram aplicados estes exercícios com aquelas tratadas com alarmes. A taxa de resposta é 7% e 73%, respectivamente.

Outra estratégia, que até pode tornar menos pesada a carga familiar do problema, é estimular a criança a participar activamente na mudança da roupa da cama e do corpo quando molhadas, não com carácter punitivo mas como incentivo à responsabilização.

Relativamente às intervenções comportamentais complexas há estudos comparativos de avaliação de eficácia utilizando dois esquemas deste tipo de intervenção: o “treino da cama seca” e o “treino de espectro completo no domicílio” (Reis & Coelho, 2007).

O “treino da cama seca”, desenvolvido ainda na década de 70 em adultos com dificuldades de aprendizagem, consiste no acordar de hora a hora e obrigar o indivíduo a ir até ao local correcto para urinar. Para além disso, qualquer perda de urina obrigava ao “treino de

limpeza” durante 45 minutos – mudança da roupa de corpo e cama – e com “prática positiva” – treinar o movimento de levantar e ir à casa - de - banho 9 vezes.

O “treino de espectro completo no domicílio” numa primeira fase consiste na utilização de um alarme, “treino de limpeza” e exercícios de “treino vesical”; numa fase posterior, depois do tratamento com o alarme ser bem sucedido, inicia-se a “sobre-aprendizagem” que consiste na toma de suplementos líquidos ao deitar, mantendo na mesma o alarme ate que a criança consiga 14 noites secas consecutivas.

Segundo a ICCS, a desmitificação do tema e esclarecimento da criança e família, a correcta ingestão de fluidos, a abordagem educacional e comportamental têm nível IV de evidência clínica (Nevés et al, 2010).

Sistemas de alarme urinário

Os sistemas de alarme utilizados na EN consistem em eléctrodos sensíveis e activados por algumas gotas de urina, ligados a um despertador. Estes alarmes são colocados na roupa interior da criança.

É muito útil que a criança participe na escolha deste método terapêutico e se sinta totalmente responsável pelo seu correcto uso e conseqüente sucesso.

No inicio é de esperar que a criança só desperte com o som do alarme durante ou mesmo após o esvaziamento completo da bexiga. Semanas mais tarde o despertar vai sendo sucessivamente mais rápido e precoce até que é criada uma resposta condicionada que permite à criança acordar antes de iniciar a micção. Esta resposta condicionada é conseguida pela

associação repetida do som do alarme com a sensação de repleção vesical (Reis & Coelho, 2007)

Ikeda et al (2006) concluem que o aumento de despertares espontâneos durante a noite, mesmo sem qualquer perda urinária/ativação do alarme, é relevante para o sucesso terapêutico e suporta um mecanismo, neste caso activo, explicativo da eficácia deste método. No mecanismo proposto neste estudo as noites sem episódios de EN em que não ocorrem despertares são aquisições passivas posteriores ao primeiro mecanismo de aprendizagem activa.

Butler et al (2007) numa amostra pequena (12 crianças) também exploraram o mecanismo potencial da eficácia do alarme no tratamento da EN. Colocaram a hipótese do alarme promover uma redução da produção urinária através do aumento da concentração da urina, permitindo desta maneira que a criança durma toda a noite sem precisar de urinar. Avaliaram a arginina-vasopressina e a osmolalidade urinárias antes e após o tratamento da EN em crianças com mais de 4 episódios de EN por semana. O sucesso foi definido como 14 noites consecutivas sem episódios de EN em 16 semanas – 75% do grupo foi bem sucedido, com 89% a ter noites sem episódios de EN e sem despertares, confirmando que promover a excitabilidade não é provavelmente o principal mecanismo de acção do alarme. Todas as crianças com sucesso terapêutico tinham aumento da osmolalidade urinária após o tratamento com alarme. Porém, só em metade se associava um aumento da arginina-vasopressina urinária. Os autores sugerem, então, que os mecanismos implicados neste sucesso sejam o aumento da produção de arginina-vasopressina que reforça de reabsorção de água.

Com este sistema terapêutico, ao fim de 13-15 semanas (Reis & Coelho, 2007) a criança é finalmente acordada pela sensação de distensão vesical sem necessitar do som do alarme. Deve manter-se a aplicação mais 4 semanas desde o último episódio de EN.

Em termos de resultados, muitos estudos comprovam a alta eficácia do alarme, com taxas de sucesso que variam entre 65-70% e de recaída entre 15-30%. De uma maneira geral, as terapias que incluem a utilização de alarme têm maior taxa de sucesso que aquelas em que não é utilizado (Reis & Coelho, 2007).

Segundo a ICCS este método terapêutico tem nível Ia de evidência clínica (Nevéus et al, 2010).

Em caso de recidiva o uso pode e deve ser reiniciado.

Sugere-se que este sistema seja aplicado quando as técnicas de reforço positivo e as técnicas de treino vesical e esfinteriano não forem suficientes, não sendo contudo dispensáveis mesmo que se adopte a aplicação deste método.

Segundo os resultados do estudo de Tuygun et al (2007) a falha da terapêutica farmacológica prévia com desmopressina não aumenta a taxa de sucesso da terapêutica com alarme nas crianças com EN monossintomática.

Para Van Hoeck e colaboradores (2008), conforme verificado num estudo randomizado, o aumento da capacidade vesical utilizando previamente ao alarme antimuscarínicos, com ou sem exercícios de fortalecimento do períneo, em crianças com EN monossintomático, não afecta a resposta completa ou a taxa de cura conseguida com alarme. Contudo, ao contrário destes tratamentos anteriores, a idade inferior a 8 anos parece ser um factor preditivo de resposta positiva à terapêutica com alarme.

Tuncel et al (2008) concluem, num seguimento de crianças com EN primária e EN monossintomática tratadas com alarmes como primeira linha terapêutica, que este método apresenta uma taxa de aceitabilidade e custo-benefício que explicam esta escolha (na Turquia o custo a 6 meses da desmopressina é 11,5x maior que o do alarme, e o da imipramina é 5x mais). No entanto, registam que o tratamento em 3 meses não é eficaz em todas as crianças

(15 em 62 não beneficiaram do tratamento) e a taxa de recaída é grande (46,8%). Neste caso, muitos recuperam com a utilização do alarme por mais 3 meses (13 dos 22).

Para Tuncel et al (2008) a terapêutica combinada com desmopressina não aumenta a taxa de sucesso conseguida com o alarme isoladamente. Também Özgür et al (2009) chegam a conclusões idênticas, considerando o alarme uma escolha eficiente sem necessidade de gastos maiores com terapêutica farmacológica no tratamento de crianças com EN monossintomática.

Gim et al (2009), num estudo de eficácia do alarme no tratamento da EN ao fim de 12 meses, concluíram igualmente que este é eficaz no tratamento inicial e após recaída. Concluem ainda que existe um perfil destas crianças em que os resultados são melhores: aquelas que não têm sintomas diurnos associados, que estão verdadeiramente dispostos ao uso do alarme e que são do sexo feminino, tal com Cutting et al (2007) já tinham concluído.

Terapêutica farmacológica

Agentes Hormonais - Desmopressina

Tendo por objectivo contrabalançar a ausência ou diminuição da concentração de arginina-vasopressina na criança enurética recorre-se frequentemente ao uso deste fármaco.

A desmopressina activa os receptores V2 da arginina-vasopressina nos túbulos renais aumentando a absorção de água. Este análogo sintético da arginina-vasopressina tem maior efeito anti-diurético por ter duração de acção cinco vezes maior que o composto endógeno – pode ter efeito até 10h após a administração (Akbal et al, 2004).

Kamperis et al (2008) avaliaram os efeitos da desmopressina no balanço de solutos nas crianças com EN monossintomática com poliúria nocturna e resistência à desmopressina.

A desmopressina diminui marcadamente a diurese, minimizando a excreção de sódio, ureia e globalmente de todos os solutos excretados. Concluíram também que o efeito da desmopressina depende maioritariamente da diminuição da excreção de sódio. Este efeito antinatriurético parece só acontecer nos indivíduos enuréticos.

Schulz-Juergensen et al (2007) reafirmam o conceito da fisiopatologia central da EN monossintomática e, num estudo de aferição dos reflexos de inibição e iniciação da micção em crianças enuréticas sob terapêutica com desmopressina concluem que a actuação do fármaco não se limita ao rim mas também actua como neurotransmissor central numa cascata relevante no mecanismo reflexo da micção.

A Tabela 3 resume as características farmacológicas da desmopressina.

Fármaco	Posologia EN	Reacções adversas	Contra-indicações e Precauções	Interacções
Agentes Hormonais				
Desmopressina	<u>Sub-lingual</u> 120-240 µg	Hiponatremia; Vasodilatação periférica com rubor facial;	Hipersensibilidade; Hemofilia; Doença de von Willebrand;	Indometacina; Fludrocortisona; Clorpropamida; Demeclocilina;
	<u>Per os</u> 0,2 a 0,4 mg	Cefaleias; Taquicardia;	Fibrose quística; Epilepsia;	Lítio.
	<u>Intra-nasal</u> 20-40 µg	Retenção hídrica; Gastralgias;	Hipertensão arterial; Enxaqueca; IC;	
	1id Antes de deitar	Náuseas; Vómitos.	condições de retenção hídrica.	

Tabela 3 – Características farmacológicas da desmopressina.¹

Comparativamente, Lottmann et al (2007) verificam que, tanto a forma sub-lingual como a fórmula *per os* são seguras e eficazes. Demonstraram ainda na avaliação de 221

¹ Lottmann et al 2007; Reis & Coelho, 2007; Robson, 2010; Prontuário Terapêutico (INFARMED)

crianças com EN polissintomática entre os 5 e os 15 anos, já a fazerem o tratamento com desmopressina *per os*, que todas as idades aceitam bem a fórmula sub-lingual e só a faixa etária dos 12 aos 15 não prefere esta fórmula, concluindo que a opção por esta via de administração pode facilitar o início precoce do tratamento.

A absorção por via nasal é afectada pela simples presença de secreções nasais, como acontece na constipação ou na rinite alérgica. Raes e os colaboradores (2007) sugerem que a baixa biodisponibilidade da desmopressina em spray nasal é a maior razão para a persistência da poliúria nocturna nas crianças em que foi instituída esta modalidade.

Robson e os colaboradores (2007) analisaram os artigos publicados numa base de dados on-line, no período de Dezembro-1972 a Junho-2005, sobre a segurança da desmopressina oral comparativamente com a desmopressina intranasal nas crianças com EN. Os resultados da análise sugerem que a desmopressina é segura e eficaz e existe um risco diminuído de hiponatremia com a fórmula *per os* comparativamente à intra-nasal. Os autores não recomendam a prescrição da fórmula em spray.

Thumfart et al (2005) mostraram que no tratamento da EN com o spray intranasal, as crianças tinham sério risco de hiponatremia devido à potencial intoxicação pela imprecisão da dose verdadeiramente absorvida.

Kamperis et al (2008) concluíram que as crianças enuréticas respondem bem ao tratamento em laboratório, especulando que teoricamente o que pode justificar esta variabilidade são as diferenças de comportamentos em ambulatório.

Robson et al, 2007 também identificaram os factores de risco potencialmente preveníveis de situações de hiponatremia sob terapêutica com desmopressina: a ingestão de quantidades elevadas de líquidos, administração de dose de fármaco superior à recomendada e

ainda interações com outros fármacos. Concluíram ainda que o risco deste desequilíbrio é maior nas crianças mais pequenas.

Para evitar a hiponatremia, a criança e a família devem ter alguns cuidados na ingestão de líquidos: alguns autores consideram que a criança não deve ingerir mais que 240 ml de fluidos após o jantar e nenhum fluido nas 2 horas que antecedem a hora de deitar (Hjalmas et al, 2004).

Raes et al (2007) e Robson et al (2007) consideram que o défice de resposta pode ser explicado por vários factores: dose sub-ótima, hábitos alimentares e sobretudo a ingestão de fluidos desadequados especialmente após administração do fármaco e a não adesão à terapêutica. Dehoorne et al (2006) frisam que a ingestão aumentada de fluidos mesmo durante o dia pode justificar o insucesso na resposta à desmopressina.

Lottman et al (2009) avaliaram a utilização prolongada (6 meses) de desmopressina em crianças dos 5 aos 17 anos com EN primária, concluindo a efectividade e boa tolerabilidade da terapêutica em todas as idades. Esta condição é explicada pelo reflexo rápido na frequência e magnitude dos sintomas logo no início do tratamento, o que facilita a *compliance* e permite a resposta positiva a longo-prazo.

Relativamente à duração do tratamento, inicialmente considerava-se este fármaco para situações esporádicas, como dormir em casa de amigos, por ter acção rápida e segura no tempo. Actualmente considera-se que o tratamento pode durar de 3 a 6 meses, tendo o cuidado de interromper o medicamento 1 semana a cada 3 meses para avaliar a evolução do problema, assim como se recomenda um desmame gradual até suspensão completa da medicação, o que aumenta a taxa de cura quando associado ao reforço positivo (Hjalmas et al, 2004).

Em termos globais, os resultados dos ensaios feitos registam que 60 a 70% das crianças responde com sucesso a esta terapêutica, reduzindo em 50% o número de noites com episódios de EN (Hjalmas et al, 2004). Segundo Van Herzeele et al (2009), estudos de crianças enuréticas tratadas com desmopressina mostram que em 20 a 30% dos casos as noites episódicas são reduzidas em 90%, em 20 a 40% reduzem 50 a 90% e em 60% reduzem para 50%.

Segundo a ICCS, este fármaco tem nível Ia de evidência clínica no tratamento da EN na criança (Nevés et al, 2010).

Caracteristicamente as crianças que melhoram com este tratamento são as que têm mais que 9 anos, uma EN mais ligeira, 1 episódio por noite e que precisam de doses menores de desmopressina (Kruse et al, 2001).

Nevés et al (2001) e Butler & Heron (2006) concluem que a EN com poliúria nocturna responde ao tratamento com desmopressina, ao contrário da EN por contracções não inibidas do detrusor. A insuficiente resposta à desmopressina é atribuída a vários factores incluindo a diferentes definições de EN, disfunções vesicais subjacentes e às características farmacocinéticas da desmopressina. Consideram, contudo, que tem sido dada pouca importância à fraca adesão ao tratamento como factor explicativo e crucial ao sucesso/insucesso.

Guchtenaere et al (2009) avaliaram a EN monossintomática com poliúria nocturna resistente ou com resposta parcial à desmopressina. Constataram a grande variabilidade individual da duração e do efeito máximo do antidiurético. Concluem que, de uma maneira geral, a desmopressina deve ser administrada pelo menos 1 hora antes da criança se deitar e, especialmente em casos de resistência à terapia deve ser administrada 2 horas antes.

Pacientes que inicialmente respondem à desmopressina e depois deixam de responder devem activar mecanismos para evitar a sobre-hidratação (Raes et al, 2007) ou simplesmente deixam de cumprir a terapêutica. Numa avaliação da adesão ao tratamento com desmopressina *per os* em 723 pacientes, Van Herzeele et al (2009) concluíram que a taxa de cumprimento das regras de medicação decrescia à medida que o tempo passava. Assim, se no início 81 a 91% ingeriam correctamente os comprimidos, ao fim de 3 meses apenas 71% o faziam.

Marschall-Kehrel et al (2009) avaliaram o final da terapêutica com desmopressina. Concluíram que o desmame tem maior taxa de sucesso terapêutico comparativamente à interrupção brusca da toma do medicamento. Claramente as diferenças são significativas, a interrupção abrupta tem uma taxa de resposta de 51% comparativamente a 72% na interrupção gradual. Um mês depois, a taxa de resposta é igualmente maior quando existe interrupção escalada da terapêutica (80% comparativamente a 57% se a interrupção for brusca).

Antidepressivos tricíclicos - Imipramina

Este grupo de medicamentos é considerado terapêutica útil par a EN desde os anos 60, sendo a imipramina o fármaco mais frequentemente utilizada, mesmo desconhecendo-se qual o mecanismo de acção. Parece certo que o efeito anti-enurético não está relacionado com o efeito anti-depressivo, dado que o primeiro é praticamente imediato e com concentrações plasmáticas, em adultos, 3 a 5 vezes inferiores à necessária para obter efeito anti-depressivo (Hjalmas et al, 2004). Já se especulou sobre o mecanismo de acção da imipramina (Hjalmas et al, 2004): o efeito anti-espasmódico e anticolinérgico – com diminuição da actividade do

detrussor e aumento da capacidade vesical. No contexto do sono supõe-se actualmente que este fármaco potencie o despertar e o relaxamento do músculo liso.

O efeito máximo é conseguido na primeira semana de tratamento, devendo aguardar-se 2 semanas para avaliar a eficácia e aplicar eventual ajuste terapêutico.

A duração do tratamento pode estender-se no máximo por 3 meses, incluindo os períodos de titulação e desmame, indicado por reduzir a taxa de recidiva após suspensão (Reis & Coelho, 2007).

A tabela 4 resume as características farmacológicas da imipramina.

Fármaco	Posologia EN	Reacções adversas	Contra-indicações e Precauções	Interacções
Anti-depressivos tricíclicos				
Imipramina	<i>Per os</i> <11A: 25 -50 >11 A: 25-75 mg/kg/dia 2 h antes de deitar ou repartir em 2 doses (a ½ da tarde e antes de deitar); Titulação crescente.	Hipersensibilidade; Sedação; Convulsões; Anticolinérgicos: retenção urinária, quadros confusionais, aumento da pressão intra-ocular, mucosas secas, obstipação; Hipotensão ortostática; Alterações do ritmo cardíaco; Agravamento de diabetes pré-existente.	Doenças cardiovasculares; Hipertiroidismo; Reacções paradoxais.	Simpaticomiméticos; Hormonas tiroideias; Pimozida; Antiarrítmicos; Anti- histamínicos; Anticolinérgicos, Fenotiazinas.

Tabela 4 – Características farmacológicas da imipramina.²

² Reis & Coelho, 2007; Robson, 2010; Prontuário Terapêutico (INFARMED)

A sobredosagem é um risco a considerar dada a gravidade das consequências: hepatotoxicidade, cardiotoxicidade (arritmias cardíacas por bloqueio da condução), hipotensão e mesmo convulsões. Tradicionalmente, a fármaco de escolha nos casos de intoxicação é a fisostigmina.

Nevéus & Tullus (2008) referem que este fármaco tem demonstrada eficácia no tratamento da EN em doentes não seleccionados.

Contudo, dados os efeitos secundários não negligenciáveis desta substância, é apenas utilizada em casos de EN refractária às terapêuticas convencionais (reforço positivo, treino vesical, alarme e desmopressina).

No estudo caso-controlo, o grupo de enuréticos refractários tratados com imipramina apresenta resultados estatisticamente significativos na melhoria da sintomatologia comparativamente ao placebo.

Este fármaco tem nível Ia de evidência clínica no tratamento da EN na criança (Nevéus et al, 2010).

Anticolinérgicos - Oxibutinina

Como anticolinérgico, a oxibutinina reduz ou elimina as contracções não inibidas do detrusor e aumenta a capacidade vesical, pode ser útil em situações de instabilidade vesical como na síndrome de dissinergia vesical e em alguns casos de bexiga neurogénica.

Num estudo de crianças com EN monossintomática (Van Hoeck et al, 2007), o cloridrato de oxibutinina só aumentava a capacidade vesical num valor estatisticamente significativo quando associada aos exercícios de reforço do períneo e não isoladamente.

Quando está implicado um mecanismo de hiperactividade do detrusor – um mecanismo patogénico considerado central na EN refractária, os resultados parecem ser mais favoráveis (Nevés, 2008).

Segundo a ICCS este método tem nível Ib de evidência clínica no tratamento da EN na criança (Nevés et al, 2010).

A tabela 5 resume algumas características farmacológicas da oxibutinina.

Medicamento	Posologia EN	Reacções adversas	Contra-indicações e Precauções	Interacções
Agentes Anticolinérgicos				
Oxibutinina	<i>Per os</i> ≥ 12A: 0,1 mg/kg, sem exceder 5 mg/dose <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content; margin: 0 auto;">1 id</div>	Hipersensibilidade; Xerostomia; Obstipação; Visão turva,; Midríase; Aumento da pressão intra-ocular; Taquicardia; Retenção urinária; Sonolência.	Retenção urinária; Obstrução ou atonia intestinal; Doença inflamatória intestinal; Glaucoma; <i>Miastenia gravis</i> . Febre e exercício físico (diminuição da sudorese)	Fármacos que modifiquem o esvaziamento gástrico; Induz a isoforma CYP3A4 do citocromo P450.

Tabela 5 – Características farmacológicas da oxibutinina.³

Outras terapêuticas medicamentosas

Gelotte & Prior (2009) descrevem que as drogas simpatoconiméticas como a epinefrina (através do aumento do tónus do esfíncter interno) e os AINE's (por estabilizarem

³ Robson, 2010; Prontuário Terapêutico (INFARMED).

o detrussor e diminuïrem a produçãõ de urina), como a indometacina e o diclofenac de sódio, são possíveis opções na terapêutica da EN, porém ainda não aprovados.

Num estudo randomizado de caso-controlo duplamente cego realizado pelos autores durante 14 dias, 380 crianças dos 6 aos 11 anos com EN primária e 8 ou mais episódios enuréticos em 14 dias, tomaram oralmente e à noite consoante o grupo: ibuprofeno, epinefrina, ibuprofeno+epinefrina ou o placebo.

No final concluíram que o grupo tratado com ibuprofeno ou ibuprofeno+epinefrina apresentava resultados significativamente melhores comparativamente ao grupo placebo.

No entanto, esta diferença não era significativa no grupo tratado com epinefrina comparativamente ao placebo.

O grupo ibuprofeno-epinefrina não apresentava melhores resultados que o grupo tratado só com ibuprofeno.

Inferindo-se deste resultado que, dos fármacos utilizados, apenas o ibuprofeno mostrou resultado favorável no tratamento destas crianças.

Os autores acrescentam ainda que as crianças que respondem melhor ao tratamento são aqueles com maiores capacidades vesicais.

As Tabelas 6 e 7 sugerem algumas indicações e cuidados especiais no uso das várias opções terapêuticas expostas anteriormente.

Tratamento da EN	Indicações	Cuidados especiais
Terapêutica não farmacológica		
<p style="text-align: center;"><i>Abordagem educacional - Educação alimentar</i></p> Evitar ingestão de grandes quantidades de líquidos antes de deitar, especialmente aqueles com propriedades diuréticas.	<p style="text-align: center;">Todas as crianças enuréticas.</p>	Agravar uma capacidade vesical baixa pré-existente, desidratação e desequilíbrios hidro-electrolíticos.
<p style="text-align: center;"><i>Abordagem educacional - Reforço positivo</i></p> Abordagem directa com a criança e família, calendário, recompensa pelas noites secas.	<p style="text-align: center;">Todas as crianças enuréticas.</p>	<p style="text-align: center;">Não incentivar atitudes punitivas.</p>
<p style="text-align: center;"><i>Abordagem comportamental - Treino vesical e esfinteriano</i></p> Promover a sensação de repleção vesical, interromper o jacto urinário; incentivar à ajuda na mudança da roupa da cama e do corpo; programas complexos.	<p style="text-align: center;">Todas as crianças enuréticas.</p>	<p style="text-align: center;">Sono não reparador.</p>
<p style="text-align: center;"><i>Sistema de alarme</i></p>	<p style="text-align: center;">Quando as técnicas anteriores não são suficientes, criança motivada e a família cooperante.</p>	<p style="text-align: center;">Avaliar se está a resultar como se pretende e se não está a destabilizar a orgânica familiar.</p>

Tabela 6 – Terapêutica não farmacológica no tratamento da EN.

Tratamento da EN	Indicações	Cuidados especiais
Terapêutica farmacológica		
<p>Desmopressina</p> <p>1ª linha farmacológica</p> <p>Rápida eficácia.</p>	<p>Pontualmente.</p> <p>Medidas não farmacológicas não são suficientes;</p>	<p>Hiponatremia e outros efeitos secundários;</p> <p>Interações medicamentosas;</p> <p>Mecanismo de sobre-hidratação;</p> <p>Tratamento de 3-6 meses com interrupções de 1 semana a cada 3 meses para avaliação de eficácia;</p> <p>Titulação crescente e Desmame gradual.</p>
<p>Imipramina</p>	<p>EN refractária</p>	<p>Efeitos secundários graves;</p> <p>Perigo de sobredosagem;</p> <p>Interações medicamentosas.</p>
<p>Oxibutinina</p>	<p>EN refractária por instabilidade do detrusor e capacidade vesical diminuída.</p>	<p>Efeitos secundários;</p> <p>Interações medicamentosas.</p>

Tabela 7 – Terapêutica farmacológica no tratamento da EN.

Outros métodos de tratamento

Foram já vários os métodos propostos para o tratamento da EN. De seguida, enumeram-se algumas destas sugestões.

Enervação extracorporea magnética

Kang et al (2007) sugerem esta modalidade terapêutica no tratamento da EN monossintomática que não responde à terapêutica farmacológica e/ou ao alarme, apoiados em que a maior causa patofisiológica da EN refractária é a disfunção da capacidade vesical.

Psicoterapia

Pode ter interesse nas situações em que a EN se associa a alterações psicopatológicas graves de base, o que não é o mais frequente.

Hipnoterapia

Apesar de não ser preconizada, há estudos que dão utilidade a esta técnica quando a EN se associa a extrema ansiedade familiar ou factores emocionais precipitantes (Adams & Vohra, 2009).

Acupunctura

O mecanismo deste método no tratamento da EN é desconhecido e raramente é utilizada mas parece ser útil em casos de contracções não inibidas do detrussor.

Bower et al (2005) numa publicação de revisão sistemática do tratamento da EN com este método concluem que existe uma tentativa de demonstrar eficácia do método mas fraca

qualidade metodológica dos estudos para se perceber qual o procedimento exacto que é mais efectivo.

Biofeedback

São técnicas que permitem à criança ter a percepção da actividade de músculos que estão envolvidos na micção.

Através de eléctrodos perianais ou de cateter vesical (que permite encher a bexiga de líquido) que estão conectados a aparelhos que traduzem visualmente a actividade dos músculos, o biofeedback permite que a criança consiga, através da relação imagem - actividade muscular, decifrar sensações de bexiga vazia, em enchimento, distendida e a esvaziar, tentando controlar a micção.

No entanto, os estudos com este método ainda não têm a consistência necessária para que possam ser protocolados (Adams & Vohra, 2009).

Quiropraxia

Van Poecke & Cunliffe (2009) concluem que a actuação do sistema neuro-músculo-esquelético através da quiropraxia apresenta 66% de taxa de resolução num ano no estudo de 33 crianças e adolescentes com EN.

Conforme concluem Adams & Vohra (2009) a medicina integrativa, holística e complementar oferecem uma abordagem não farmacológica ao tratamento da EN, em conjunto ou quando a intervenção convencional falha.

Os autores realçam ainda o facto dos estudos com a acupunctura, a hipnose e o *biofeedback* não evidenciarem efeitos adversos e sugerirem que se tratam de terapias seguras,

apesar de só a segurança da acupuntura já ter sido bem documentada no estudo de White (2004).

Algoritmo de abordagem terapêutica

As medidas educacionais e comportamentais são sempre a primeira atitude a ter perante o problema da EN e o sistema de alarme de urina é, pelo seu potencial de sucesso, o recurso seguinte no tratamento na EN (Robson, 2009).

Também é de acordo geral entre os especialistas que a desmopressina, especialmente pela sua baixa toxicidade, é outra das primeiras opções.

Parece lógico que a associação destas duas terapêuticas seja igualmente uma opção terapêutica, numa segunda etapa. Kamperis et al (2008) comprovam a eficácia desta associação na optimização do sucesso terapêutico.

Salienta-se a referenciação aos Cuidados de Saúde Secundários dos casos de EN polissintomática e de EN refractária ao tratamento de 1ª linha (medidas educacionais e comportamentais, alarmes de urina e desmopressina).

A Figura 12 esquematiza uma estratificação do tratamento da EN monossintomática, aquela que, na maioria dos casos, se resolve nos Cuidados de Saúde Primários.

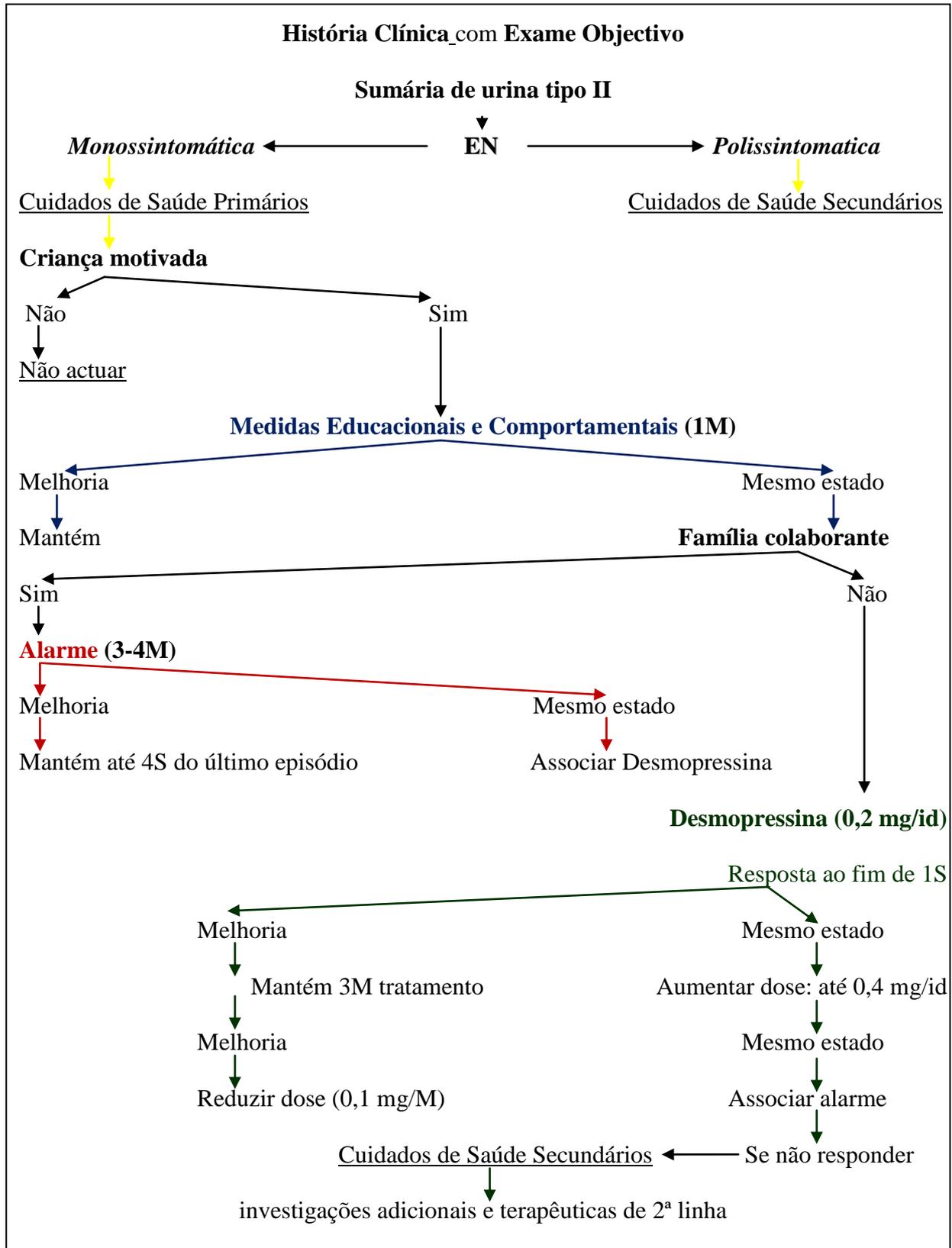


Figura 12 - Proposta de abordagem terapêutica na EN monossintomática.

Seguimento e Avaliação

As crianças enuréticas devem manter um diário para registo dos episódios enuréticos e devem ser reavaliadas mensalmente quanto aos sintomas e quanto às consequências especialmente de auto-estima e sociais que advém do problema. Se houver uma resposta favorável o acompanhamento pode ser cada vez mais espaçado (Robson, 2008).

Em termos de resposta considera-se que há melhoria quando houver redução para 50% do número de noites episódicas (Graham & Levy, 2009). Tendo por base a definição de EN, fala-se em cura se 6 meses após o tratamento não ocorrerem episódios de EN.

Prognóstico

A EN é uma situação benigna com alta probabilidade de cura espontânea, à volta de 15% ao ano. Contudo alguns casos persistem vindo a afectar aproximadamente 1% dos adultos (Hjalmas et al 2004).

As consequências da EN na auto-estima e na socialização da criança geralmente são totalmente revertidas e não deixam sequelas.

O prognóstico é excelente quando a EN secundária é causada pela cistite (resolve com a antibioterapia adequada), uréter ectópico (tratamento cirúrgico) SAOS (adenoidectomia é eficaz na maioria dos casos), diabetes mellitus e diabetes insípida (com terapêutica médica adequada). A EN secundária devida a bexiga hiperactiva geralmente resolve com o tratamento adequado, mas os sintomas diurnos continuam após a puberdade e na idade adulta em até 20% dos casos. Relativamente à EN secundária à bexiga neurogénica o prognóstico depende da causa neurológica subjacente e se existe ou não solução cirúrgica disponível (Robson, 2010).

Conclusão

A EN é um problema multifactorial, podendo englobar disfunções urinárias, distúrbios do sono, psicológicos e predisposições hereditárias na origem do problema (Inan et al, 2008).

É conhecido que a poliúria nocturna, a capacidade vesical diminuída/aumento do limiar de excitação cortical e dificuldades no despertar para urinar são condições precisas para a EN na criança. Contudo, a sua patogenia permanece mal esclarecida.

Desequilíbrio entre o volume de urina nocturna produzida e o tamanho da bexiga é uma etiologia já comprovada no estudo de crianças enuréticas que reflectem pequenas capacidades vesicais máximas e/ou baixos níveis de arginina-vasopressina durante a noite (Jackson, 2007). Por outro lado, também parece certo que as crianças enuréticas têm um despertar difícil, mas não têm necessariamente um sono com registo gráfico diferente (Nevés, 2008).

São necessários mais estudos contemplando os mecanismos de produção e armazenamento de urina e o reflexo miccional durante o sono para se atingirem conclusões mais concretas da patogenia implicada no processo de EN (Nevés, 2009).

Como vários mecanismos podem culminar neste desfecho são necessárias novas estratégias para individualizar as situações.

Vários estudos de caso têm sido feitos numa tentativa de identificar o perfil genético e fenotípico dos indivíduos/famílias enuréticos. Moreno (2007) em comentário ao estudo turco de Balat et al (2007) alerta para a maior relevância do estudo dos haplótipos em relação aos genótipos.

No entanto, a identificação genética não parece ter interesse, já que, em nada influencia a conduta terapêutica.

O ideal seria conseguir prevenir esta situação. A estimulação do desenvolvimento da capacidade de continência na criança e o estabelecimento de rotinas e horários de micção tanto durante o dia como, eventualmente, se necessário, durante a noite possivelmente podem ajudar a prevenir a EN. No entanto, carecem estudos longitudinais que comprovem mecanismos de prevenção da EN.

Como em muitas outras situações, uma meticulosa história clínica, que aborde toda a área de crescimento e desenvolvimento da criança, que caracterize correctamente o sintoma e a sintomatologia física e psicológica acompanhante, e um exame físico completo e cuidado são suficientes para acompanhar correctamente este problema. Instituiu-se também que a sumária de urina tipo II deve ser um exame complementar de diagnóstico feito logo na primeira abordagem.

Tratar a EN constitui actualmente um desafio para o clínico, numa sociedade cada vez mais exigente. Esclarecer correctamente a criança e a família sobre toda a envolvimento do problema é a chave para o sucesso que depende em grande parte da vontade e cooperação de todos. A opção pelos métodos terapêuticos também deve ser feita pela criança e pela família, após discussão de todas as vantagens e desvantagens de cada um deles.

Como considera Jackson (2007), diferentes taxas de sucesso em diferentes tratamentos podem, por um lado, reflectir a heterogeneidade etiofisiopatológica (de uma

maneira geral a eficácia do tratamento comprova o mecanismo responsável pela EN) mas, por outro, como concordam Walle & Laecke (2008), podem ser consequência de uma selecção de um subgrupo de resultados, considerando que os resultados negativos sofrem muitas vezes vieses de publicação e não chegam mesmo a ser publicados. Daí a necessidade de se clarificar toda a estratégia antes de extrapolar os resultados para um contexto global.

Em relação à terapêutica, os alarmes e a desmopressina defendem cada vez mais as suas posições como 1ª linha de terapêutica na EN monossintomática, simultaneamente ou sequencialmente com as medidas educacionais e comportamentais.

Com a toma de desmopressina pode surgir hiponatremia, que é um efeito adverso raro mas grave que deve ser prevenido pela instrução correcta da criança e da família relativamente à ingestão de fluidos.

O tratamento com desmopressina diminui imediatamente a produção nocturna de urina. No entanto, em termos de efectividade, é temporário. Já os alarmes diminuem as noites episódicas lentamente mas o resultado é mais persistente, influenciando o aumento da capacidade vesical.

Nas crianças resistentes a esta terapêutica inicial as opções ainda não são concordantes. A associação de um anticolinérgico à desmopressina é uma opção mas ainda sem definitiva evidência comprovada (Nevés, 2009).

Os antidepressivos tricíclicos têm uma eficácia semelhante à desmopressina, mas não os efeitos sustentados a longo prazo após a suspensão, para além dos efeitos colaterais e do risco de sobredosagem fatal a que estão associados (Reis & Coelho, 2007).

Outros fármacos e outras terapias permanecem ainda carentes de estudos de evidência para serem correctamente protocoladas.

Como também considera Inan et al (2008), pais e educadores devem ser alertados para a estreita relação entre a EN e o baixo aproveitamento escolar, estado emocional débil, transtornos na saúde e dificuldades na socialização da criança. O dano psicológico destas crianças, seja causa ou consequência do problema, não deve nunca ser menosprezado.

Actualmente estima-se que apenas 1/3 a metade das crianças com EN procuram ajuda para tratar o problema (Inan et al, 2008 e Jackson, 2009). Cabe, por isso, ao clínico questionar este aspecto, investigar, tratar e/ou encaminhar para os Cuidados de Saúde Secundários, se assim for necessário, as crianças com EN.

A abordagem da EN está em constante evolução. Nos últimos anos são enumeras as tentativas de caracterizar, explicar e resolver o problema.

Estudos longitudinais sem intervenção terapêutica para procurar saber a história natural do problema não são considerados éticos devido ao stress psicológico que esta situação pode condicionar.

No entanto, é necessário manter os esforços sobretudo para, atendendo à etiofisiopatologia, identificar quais as melhores estratégias de prevenção e tratamento em relação à eficácia e efectividade, ponderando o custo, a taxa de complicações e riscos para a criança.

Assim, a optimização de estratégias para clarificar e perceber a etiofisiopatologia do problema, assim como para o prevenir e tratar, devem ser encorajadas.

Referências Bibliográficas

AbdelFatah D, Shaker H, Ismail M, Ezzat M (2009) Nocturnal polyuria and nocturnal arginine vasopressin (AVP): a key factor in pathophysiology of monosymptomatic nocturnal enuresis. *Neurourol Urodyn* 28: 506-509.

Adams D, Vohra S (2009) Complementary, holistic, and integrative medicine: nocturnal enuresis. *Pediatr Rev* 30: 396-400.

Agulló EM, Cerdá JLR, Pérez LG, Backhaus MR, Oliva FD, Rebollo P, Alsina DGS, Arumi D (2009) Prevalencia de incontinencia urinaria y vejiga hiperactiva en la población española: resultados del estudio EPICC. *Actas Urol Esp* 33: 159-166.

Akbal C, Ekici S, Erkan I, Tekgül S (2004) Intermittent oral desmopressin therapy for monosymptomatic primary nocturnal enuresis. *J Urol* 171: 2603-2606.

Alloussi SH, Mürtz G, Gitzhofer S, Eichel R, Lang C, Madersbacher, Strugala G, Alloussi S (2008) Failure of monotherapy in primary monosymptomatic enuresis: a combined desmopressin and propiverine treatment regimen improves efficacy outcomes. *BJU Int* 103: 1706 – 1712.

Austin PF, Ferguson G, Yan Y, Campigotto MJ, Royer ME, Coplen DE (2008) Combination therapy with desmopressin and an anticholinergic medication for nonresponders to

desmopressin for monosymptomatic nocturnal enuresis: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 122: 1027-1032.

Aydin S, Sanli A, Celebi O, Tasdermir O, Paksoy M, Eken M, Hardal U, Ayduran E (2008) Prevalence of adenoid hypertrophy and nocturnal enuresis in primary school children in Istanbul, Turkey. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 72: 665-668.

Baeyens D, Lierman A, Roeyers H, Hoebeke P, Walle JV (2008) Adherence in children with nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol* 5: 105-109.

Baeyens D, Roeyers H, Naert S, Hoebeke P, Walle JV (2007) The impact of maturation of brainstem inhibition on enuresis: a startle eye blink modification study with 2-year followup. *J Urol* 178: 2621-2625.

Balat A, Alasehirli B, Oguzkan S, Gungor M (2007) Nitric oxide synthase gene polymorphisms in children with primary nocturnal enuresis: a preliminary study. *Ren Fail* 29: 79-83.

Barone JG, Hanson C, DaJusta DG, Gioia K, England SJ, Schneider D (2009) Nocturnal enuresis and overweight are associated with obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 124: e53-e59.

Bayoumi RA, Eapen V, Al-Yahyaee S, Al Barwani HS, Hill RS, Al Gazali L (2006) The genetic basis of inherited primary nocturnal enuresis: a UAE study. *J Psychosom Res* 61: 317-320.

Blaivas, JG (1982) The neurophysiology of micturition: a clinical study of 550 patients. *J Urol* 127: 958-963.

Bloom DA, Seeley WW, Ritchey ML, McGuire EJ (1993) Toilet habits and continence in children: an opportunity sampling in search of normal parameters. *J Urol* 149: 1087-90.

Bower W, Diao M, Tang J, Yeug CK (2005) Acupuncture for nocturnal enuresis in children. A systematic review and exploration of rationale. *Neurourol Urodyn* 24: 267-272.

Butler R, Heron J, Alspac Study Team (2006) Exploring the differences between mono- and polysymptomatic nocturnal enuresis. *Scand J Urol and Nephrol* 40: 313-319.

Butler R, Heron J (2007) An exploration of children's views of bed-wetting at 9 years. *Child Care Health Dev* 34: 65-70.

Butler RJ, Holland P, Gasson S, Norfolk S, Houghton L, Penney M (2007) Exploring potential mechanisms in alarm treatment for primary nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol* 41: 407-413.

Capdevila OS, Crabtree VM, Kheirandish-Gozal L, Gozal D (2008) Increased morning brain natriuretic peptide levels in children with nocturnal enuresis and sleep- disordered breathing: a community-based study. *Pediatrics* 121: e1208-e1214.

Cardozo L (2007) antidiuretic therapy for bladder disorders. *Int J Clin Pract* 61: 1.

Culbert TP, Banez GA (2008) Wetting the bed: integrative approaches to nocturnal enuresis. *Pediatrics* 4: 215-220.

Cutting DA, Pallant JF, Cutting FM (2007) Nocturnal enuresis: application of evidence-based medicine in community practice. *J Paediatr Child Health* 43: 167-172.

Dehoorne JL, Raes AM, Van Laecke E, Hoebeke P, Walle JGV (2006) Desmopressin resistant nocturnal polyuria secondary to increased nocturnal osmotic excretion. *J Urol* 176: 749-753.

Dhondt K, Raes A, Hoebeke P, Van Laecke E, Van Herzeele C, Walle JV (2009) Abnormal sleep architecture and refractory nocturnal enuresis. *The Journal of Urology* 182: 1961-1966.

Egemen A, Akil I, Canda E, Ozyurt BC, Eser E (2007) An evaluation of quality of life of mothers of children with nocturna. *Pediatric Nephrol* 23: 93-98.

El-Anany FG, Maghraby HA, Shaker SE, Abdel-Moneim AM (1999) Primary nocturnal enuresis: a new approach to conditioning treatment. *Urology* 53: 405-408.

Elia J, Takeda T, Deberardinis R, Burke J, Accardo J, Ambrosini PJ, Blum NJ, Brown LW, Lantieri F, Berrettini W, Devoto M, Hakonarson H (2009) Nocturnal enuresis: a suggestive endophenotype marker for a subgroup of inattentive attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr* 155: 239-244.

Ertan P, Yilmaz O, Caglayan M, Sogut A, Aslan S, Yuksel H (2009) Relationship of sleep quality and quality of life in children with monosymptomatic enuresis. *Child Care Health Dev* 35: 469-474.

Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT (1986) Factors related to the age attainment of nocturnal control. *Pediatrics* 78: 884-890.

Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT (1990) Secondary enuresis in a birth cohort of New Zealand children. *Paediatr Perinat Epidemiol* 4: 53-63.

Fonseca CB (2002) Enurese nocturna: prevalência na comunidade. *Rev Port Clin Geral* 18: 155-161.

Geffken GR, Williams LB, Silverstein JH, Monaco L, Rayfield A, Bell SK (2007) Metabolic control and nocturnal enuresis in children with type 1 diabetes. *J Pediatric Nurs* 22: 4-8.

Gelotte CK, Prior MJ, Gu J (2009) A randomized, placebo-controlled, exploratory trial of ibuprofen and pseudoephedrine in the treatment of primary nocturnal enuresis in children. *Clin Pediatr (Phila)* 48: 410-419.

Gim CSY, Lillystone D, Caldwell PHY (2009) Efficacy of the bell and pad alarm therapy for nocturnal enuresis. *J Paediatr Child Health* 45: 405-408.

Gozmen S, Keskin S, Akil I (2008) Enuresis nocturna and sleep quality. *Pediatr Nephrol* 23: 1293-1296.

Graham KM, Levy JB (2009) Enuresis. *Pediatr Rev* 30: 165-173.

Guchtenaere A, Raes A, Walle CV, Hoebeke P, Laecke EV, Donckerwolcke R, Walle JV (2009) Evidence of partial anti-enuretic response related to poor pharmacodynamic effects of desmopressin nasal spray. *J Urol* 181: 302-309.

Guchtenaere A, Walle CV, Van Sintjan P, Raes A, Donckerwolcke R, Van Laecke E (2007) Nocturnal polyuria is related to absent circadian rhythm of glomerular filtration rate. *J Urol* 178: 2626-2629.

Gür E, Turhan P, Can G, Akkus S, Sever L, Güzelöz S, Cifçili S, Arvas A (2004) Enuresis: prevalence, risk factors and urinary pathology among school children in Istanbul, Turkey. *Pediatr Int* 46: 58-63.

Güven A, Giramonti K, Kogan BA (2007) The effect of obesity on treatment efficacy in children with nocturnal enuresis and voiding dysfunction. *J Urol* 178: 1458-1462.

Hjalmas K, Arnold T, Bower W, Caione P, Chiozza LM, Von Gontard A, Han SW, Husman DA, Kawauchi A, Lackgren G, Lottmann H, Mark S, Rittig S, Robson L, Walle JV, Yeung CK (2004) Nocturnal enuresis: an international evidence based management strategy. *J Urol* 171: 2545-2561.

Ikeda K, Koga A, Minami S (2006) Evaluation of a cure process during alarm treatment for nocturnal enuresis. *J Clin Psychol* 62: 1245 – 1257.

Inan M, Tokuc B, Aydiner CY, Aksu B, Oner N, Basaran UN (2008) Personal characteristics of enuretic children: an epidemiological study from south-east Europe. *Urol Int* 81: 47-53.

Iwasaki H, Koyama Y, Tanaka Y, Kawauchi A, Jodo E, Kayama Y, Miki T (2004) Modulation by desmopressin of neuronal activity in the brainstem micturition center. *Urology* 63: 994-998.

Jackson EC (2007) Is lack of bladder inhibition during sleep a mechanism of nocturnal enuresis. *J Pediatr* 151: 559-560.

Jackson EC (2009) Nocturnal enuresis: giving the child a “lift”. *J Pediatr* 154: 636-637.

Joinson C, Heron J, Butler R, Von Gontard A, Butler U (2007) A united kingdom population-based study of intellectual capacities in children with and without soiling, daytime wetting, and bed-wetting. *Pediatrics* 120: e308-e316.

Joinson C, Heron J, Emond A, Butler R (2007) Psychological problems in children with bedwetting and combined (day and night) wetting: a UK population-based study. *J Pediatr Psychol* 32: 605-616.

Kajiwara M, Kato M, Mutaguchi K, Usui T (2008) Overactive bladder in children should be strictly differentiated from monosymptomatic nocturnal enuresis. *Urol Int* 80: 57-61.

Kamperis K, Hagstroem S, Rittig S, Djurhuus JC (2008) Combination of the enuresis alarm and desmopressin: second line treatment for nocturnal enuresis. *J Urol* 179: 1128-1131.

Kamperis K, Rittig S, Radvanska E, Jørgensen KA, Djurhuus JC (2008) The effect of desmopressin on renal water and solute handling in desmopressin resistant monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Urol* 180: 707-714.

Kang SH, Bae JH, Shim KS, Park HS, Cheon J, Lee JG, Yoon DK, Kim JJ, Moon DG (2007) Extracorporeal magnetic innervations therapy in children with refractory monosymptomatic nocturnal enuresis. *Urology* 70: 576-580.

Kara CO, Ergin H, Kocak G, Kilic I, Yurdakul M (2002) Prevalence of tonsillar hypertrophy and associated oropharyngeal symptoms in primary school children in Denizli, Turkey. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 66: 175-179.

Kruse A, Mahler B, Rittig S, Djurhuus JC (2009) Increased nocturnal blood pressure in enuretic children with polyuria. *J Urol* 182: 1954-1960.

Kruse S, Hellström AL, Hanson E, Hjälmas K, Sillén U (2001) Treatment of primary monosymptomatic nocturnal enuresis with desmopressin: predictive factors. *BJU Int* 88: 572-576.

Lottmann H, Baydala L, Eggert P, Klein BM, Evans J, Norgaard JP (2009) Long-term desmopressin response in primary nocturnal enuresis: open-label, multinational study. *Int J Clin Pract* 63: 35-35.

Lottmann H, Froeling F, Alloussi S, El-Radhi AS, Rittig S, Riis A, Persson B,-E (2007) A randomised comparison of oral desmopressin lyophilisate (MELT) and tablet formulations in children and adolescents with primary nocturnal enuresis. *Int J Clin Pract* 61: 1454-1460.

Lottmann HB, Alova I (2007) Primary monosymptomatic nocturnal enuresis in children and adolescents. *Int J Clin Pract Suppl* 155: 8-16.

Marschall-Kehrel D, Harms TW, Enuresis Algorithm of Marschall Survey Group (2009) Structured desmopressin withdrawal improves response and treatment outcome for monosymptomatic enuretic children. *J Urol* 182: 2022-2026.

Mattsson S, Lindstrom S (1995) Diuresis and voiding pattern in healthy schoolchildren. *Br J Urol* 76: 783-789.

McGrath KH, Caldwell PHY, Jones MP (2008) The frequency of constipation in children with nocturnal enuresis: a comparison with parental reporting. *J Paediatr Child Health* 44: 19-27.

Miyazato M, Sugaya K, Nishijima S, Owan T, Ogawa Y (2007) Location of spina bifida occulta and ultrasonographic bladder abnormalities predict the outcome of treatment for primary nocturnal enuresis in children. *Int J Urol* 14: 33-38.

Moreno H (2007) Analysis of heritable components of primary nocturnal enuresis: relevance of haplotypes instead of genotypes. *Ren Fail* 29: 931.

Nevés T (2008) Enuretic sleep: deep, disturbed or just wet? *Pediatr Nephrol* 23: 1201-1202.

Névés T (2008) The dilemmas of refractory nocturnal enuresis. *J Urol* 179: 817-818.

Névés T (2009) Diagnosis and management of nocturnal enuresis. *Curr Opin Pediatr* 21: 199-202.

Névés T, Eggert P, Evans J, Macedo Jr A, Rittig S, Tekgül S, Walle JV, Yeung CK, Robson L (2010) Evaluation and treatment of monosymptomatic enuresis - a standardisation document from the International Children's Continence Society (ICCS). *J Urol* 183: 441-447.

Névés T, Läckren G, Tuvemo T, Hetta J, Hjalmas K, Stenberg A (2000) Enuresis – background and treatment. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 206:1-44.

Névés T, Tullus K (2008) Tolterodine and imipramine in refractory enuresis; a placebo-controlled crossover study. *Pediatr Nephrol* 23: 263-267.

Nevéus T, Tuvemo T, Läckgren G, Stenberg A (2001) Bladder capacity and renal concentrating ability in enuresis: pathogenic implications. *J Urol* 165: 2022-2025.

Nevéus T, Von Gontard A, Hoebeke P, Hjälmås K, Bauer S, Bower W, Jørgensen TM, Rittig S, Walle JV, Yeung CK, Djurhuus JC (2006) The Standardization of Terminology of Lower Urinary Tract Function in Children and Adolescents: Report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 176: 314-324.

Özgür BC, Özgür S, Doğan V, Örün UA (2009) The efficacy of an enuresis alarm in monosymptomatic nocturnal enuresis. *Singapore Med J* 50: 879-880.

Raes A, Dehoorne J, Van Laecke E, Hoebeke P, Walle CV, Vansintjan P, Donckerwolcke R, Walle JV (2007) Partial response to intranasal desmopressin in children with monosymptomatic nocturnal enuresis is related to persistent nocturnal polyuria on wet nights. *J Urol* 178: 1048-1052.

Raes A, Dossche L, Hertegonne N, Nuytemans L, Hoebeke P, Van Laecke E, Donckerwolcke R, Walle JV (2010) Hypercalciuria is related to osmolar excretion in children with nocturnal enuresis. *J Urol* 183: 297-301.

Reis A, Coelho P (2007) Enurese nocturna – orientação pelos Cuidados de Saúde Primários. *Rev Port Clin Geral* 23: 279-288.

Rittig S, Schaumburg HL, Siggaard C, Schmidt F, Djurhuus JC (2008) The circadian defect in plasma vasopressin and urine output is related to desmopressin response and enuresis status in children with nocturnal enuresis. *J Urol* 179: 2389-2395.

Robson WL (2009) Clinical practice. Evaluation and management of enuresis. *N Eng J Med* 360: 1533-4406.

Robson WL, Leung AK, Van Howe R (2005) Primary and secondary nocturnal enuresis: similarities in presentation. *Pediatrics* 115: 956-959.

Robson WLM (2008) Current management of nocturnal enuresis. *Curr Opin Urol* 18: 425-430.

Robson WLM (2010) Enuresis. *eMedicine* Updated article: 1014762.

Robson WLM, Leung AKC, Norgaard JP (2007) The comparative safety of oral versus intranasal desmopressin for the treatment of children with nocturnal enuresis. *J Urol* 178: 24-30.

Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H (2005) Clinical presentation of type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 6: 75-78.

Schaumburg HL, Kapilin U, Blásvaer C, Eiberg H, Von Gontard A, Djurhuus JC, Rittig S (2008) Hereditary phenotypes in nocturnal enuresis. *BJU Int* 102: 816-821.

Schulz-Juergensen S, Rieger M, Schaefer J, Neusuess A, Eggert P (2007) Effect of dDAVP on prepulse inhibition of startle supports a central etiology of primary monosymptomatic enuresis. *J Pediatr* 151: 571-574.

Schutz-Fransson U, Kurol J (2008) Rapid maxillary expansion effects on nocturnal enuresis in children – a follow up study. *Angle Orthod* 78: 201-208.

Silva A, Freitas A, Oliveira P, Machado E (2004) Enurese: prevalência e factores associados em crianças em idade escolar (1º ciclo): estudo epidemiológico. *Acta Pediatr Port* 35: 413-419.

Sreedhar B, Yeung CK, Leung VYF, Chu CW (2008) Ultrasound bladder measurements in children with severe primary nocturnal enuresis: pretreatment and posttreatment evaluation and its correlation with treatment outcome. *J Urol* 179: 1568-1572.

Stone J, Malone PSJ, Atwill D, McGrigor V, Hill CM (2008) Symptoms of sleep-disordered breathing in children with nocturnal enuresis. *J Urol* 4: 197-202.

Sureshkumar P, Jones M, Caldwell PHY, Craig JC (2009) Risk factors for nocturnal enuresis in school-age children. *J Urol* 182: 2893-2899.

Tafuro L, Montaldo P, Lervolino LR, Cioce F, Del Gado R (2009) Ultrasonographic bladder measurements can replace urodynamic study for the diagnosis of non-monosymptomatic nocturnal enuresis. *Bju Int* 105: 108-111.

Thiedke CC (2003) Nocturnal enuresis. *Am Fam Physician* 67: 1499-1506.

Thumfart J, Roehr CC, Kapelari K, Querfeld U, Eggert P, Müller D (2005) Desmopressin associated symptomatic hyponatremic hypervolemia in children. Are there predictive factors? *J Urol* 174 : 294-298.

Tuncel A, Mavituna I, Nalcacioglu V, Terdogan U, Uzun B, Atan A (2008) Long-term follow up of enuretic alarm treatment in enuresis nocturna. *Scand J Urol Nephrol* 42: 449-454.

Tuygun C, Eroglu M, Bakirtas H, Gucuk A, Zengin K, Imamoglu A (2007) Is second-line enuretic alarm therapy after unsuccessful pharmacotherapy superior to first-line therapy in the treatment of monosymptomatic nocturnal enuresis? *Urol Int* 78: 260-263.

Van Dommelen P, Kamphuis M, Van Leerdam FJ, De Wilde JA, Rijpstra A, Campagne AE, Verkerk PH (2009) The short- and long-term effects of simple behavioral interventions for nocturnal enuresis in young children: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 154: 662-666.

Van Herzeele C, Alova I, Evans J, Eggert P, Lottmann H, Nørgaard JP, Walle JV (2009) Poor compliance with primary nocturnal enuresis therapy may contribute to insufficient desmopressin response. *J Urol* 182: 2045-2049.

Van Hoeck K, Bael A, Lax H, Hirche H, Van Dessel E, Van Renthergem D, Van Gool JD (2007) Urine output rate and maximum volume voided in school-age children with and without nocturnal enuresis. *J Pediatr* 151: 575-580

Van Hoeck KJ, Bael A, Lax H, Hirche H, Bernaerts K, Vandermaelen V, Van Gool JD (2008) Improving the cure rate of alarm treatment for monosymptomatic nocturnal enuresis by increasing bladder capacity – a randomized controlled trial in children. *J Urol* 179: 1122-1127.

Van Hoeck KJ, Bael A, Van Dessel E, Van Renthergem D, Bernaerts K, Vandermaelen V, Lax H, Hirche H, Van Gool JD (2007) Do holding exercises or antimuscarinics increase maximum voided volume in monosymptomatic nocturnal enuresis? A randomized controlled trial in children. *J Urol* 178: 2132-2136.

Van Poecke AJ, Cunliffe C (2009) Chiropractic treatment for primary nocturnal enuresis: a case series of 33 consecutive patients. *J Manipulative Physiol Ther* 32: 675-681.

Walle JV, Laecke EV (2008) Pitfalls in studies of children with monosymptomatic nocturnal enuresis. *Pediatr Nephrol* 23: 173-178.

Wang QW, Wen JG, Zhu QH, Zhang GX, Yang K, Wang Y, Zhu ZQ, Li ZZ, Zhang RL, Yang YF, Wei JX (2009) The effect of familial aggregation on the children with primary nocturnal enuresis. *Neurourol Urodyn* 28: 423-426.

Wang QW, Wen JG, Zhang RL, Yang HY, Su J, Liu K, Zhu QH, Zhang P (2007) Family and segregation studies: 411 chinese children with primary nocturnal enuresis. *Pediatr Int* 49: 618-622.

Watanabe H, Kawauchi A (1994) Nocturnal enuresis: social aspects and treatment perspectives in Japan. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 163: 29-38.

White A (2004) A cumulative review of the range and incidence of significant adverse events associated with acupuncture. *Acupunct Med* 22: 122-133.