

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Criança e do Adolescente

Melissa Faria Dutra

**ELETROESTIMULAÇÃO NERVOSA TRANSCUTÂNEA PARASSACRAL
COMBINADA AO ACETATO DE DESMOPRESSINA NO TRATAMENTO DA
ENURESE MONOSSINTOMÁTICA PRIMÁRIA: ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO, CEGO E PLACEBO CONTROLADO**

Belo Horizonte

2024

Melissa Faria Dutra

**ELETROESTIMULAÇÃO NERVOSA TRANSCUTÂNEA PARASSACRAL
COMBINADA AO ACETATO DE DESMOPRESSINA NO TRATAMENTO DA
ENURESE MONOSSINTOMÁTICA PRIMÁRIA: ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO, CEGO E PLACEBO CONTROLADO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora

Linha de pesquisa: Distúrbios dos Rins e do Trato Urinário

Orientadora: Profa. Dra. Flávia Cristina de Carvalho Mrad

Coorientadora: Profa. Dra. Mônica Maria de Almeida Vasconcelos

Belo Horizonte

2024

D978e Dutra, Melissa Faria.
Eletroestimulação Nervosa Transcutânea Parassacral associada ao Acetato de Desmopressina no tratamento da Enurese Primária Monossintomática [recurso eletrônico]: ensaio clínico randomizado, cego e placebo controlado. / Melissa Faria Dutra. - - Belo Horizonte: 2024.
99f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Flávia Cristina de Carvalho Mrad.
Coorientador (a): Mônica Maria de Almeida Vasconcelos.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Enurese. 2. Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea. 3. Criança. 4. Adolescente. 5. Desamino Arginina Vasopressina. 6. Dissertação Acadêmica. I. Mrad, Flávia Cristina de Carvalho. II. Vasconcelos, Mônica Maria de Almeida. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WJ 146



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA - CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE
ATA DE DEFESA DE TESE

Às quatorze horas do dia treze de dezembro de dois mil e vinte e quatro, na sala 526 (sala de Videoconferência do CPG), 5º andar da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizou a defesa de tese da aluna **MELISSA FARIA DUTRA**, número de registro 2021728034, graduada no curso de FISIOTERAPIA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS DA SAÚDE, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde-Saúde da Criança e do Adolescente. A Presidência da sessão coube à Prof. Flávia Cristina de Carvalho Mrad - Orientadora (UFMG). Inicialmente a Presidente após dar conhecimento aos presentes sobre o teor das Normas Regulamentares do trabalho final de Pós-Graduação, fez a apresentação da Comissão Examinadora, assim, constituída pelos Professores Doutores: Flávia Cristina de Carvalho Mrad - Orientadora (UFMG), Marcelo Esteves Chaves Campos (UFMG), Sérgio Veloso Brant Pinheiro (UFMG), Fernanda Saltiel Barbosa Velloso (FCMMG), Rita Pavione Rodrigues Pereira (HC-USP) e Monica Maria de Almeida Vasconcelos - Coorientadora (UFMG). Em seguida a Presidente autorizou a aluna a iniciar a apresentação de seu trabalho final intitulado **"ELETROESTIMULAÇÃO NERVOSA TRANSCUTÂNEA PARASSACRAL ASSOCIADA AO ACETATO DE DESMOPRESSINA NO TRATAMENTO DA ENURESE PRIMÁRIA MONOSSINTOMÁTICA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, CEGO E PLACEBO CONTROLADO"**. Seguiu-se à arguição pela comissão Examinadora, com a respectiva defesa da aluna. Logo após a Comissão reuniu-se sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado da avaliação do trabalho final da aluna e considerou a tese Aprovada. O resultado final foi comunicado publicamente à aluna pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, após lida, será assinada eletronicamente por todos os membros da Comissão Examinadora presente através do SEI (Sistema Eletrônico de Informações) do Governo Federal.

Belo Horizonte, 13 de dezembro de 2024.



Documento assinado eletronicamente por **Monica Maria de Almeida Vasconcelos, Professora do Magistério Superior**, em 18/12/2024, às 17:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Flavia Cristina de Carvalho Mrad, Professora do Magistério Superior**, em 18/12/2024, às 18:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rita Pavione Rodrigues Pereira, Usuário Externo**, em 18/12/2024, às 20:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Esteves Chaves Campos, Usuário Externo**, em 19/12/2024, às 12:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sergio Veloso Brant Pinheiro, Professor do Magistério Superior**, em 20/12/2024, às 08:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fernanda Saltiel Barbosa Velloso, Usuário Externo**, em 15/01/2025, às 08:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3837737** e o código CRC **AC283496**.

DEDICATÓRIA

Ao meu filho, como exemplo de que o estudo é o caminho.

Com amor...

AGRADECIMENTOS

À Ele, que me guia e me ampara em todos os momentos de minha vida.

À minha orientadora, Prof. Flávia Mrad por me ensinar o que é ciência e como fazê-la com tanta ética e zelo. Obrigada pela disponibilidade e pelo incalculável aprendizado.

À minha coorientadora, Prof. Mônica Vasconcelos, que está ao meu lado desde o mestrado, pela disponibilidade, pelo aprendizado e por me trazer tranquilidade e acolhimento. Sem minhas orientadoras esse caminho teria sido bem mais árduo. Agradecimentos eternos a vocês!

Aos meus pais que sempre me fizeram acreditar que o estudo é o caminho, e que me apoiaram incondicionalmente nesta caminhada.

Ao meu filho Pedro por compreender meus momentos ausentes e pelos abraços aconchegantes que têm o poder de me acalmar.

Ao meu marido Clécio Piçarro, por ser minha inspiração e meu ombro amigo para todas as horas.

Aos meus queridos pacientes e suas famílias que confiaram em meu trabalho e que contribuíram para esta pesquisa.

À colega Lidyanne, pela contribuição na coleta de dados na Universidade Federal de Juiz de Fora. Sua parceria foi essencial.

À Dra. Eleonora Lima por todo apoio e por compartilhar comigo sua rica experiência.

À Gláucia, pelo auxílio na triagem dos pacientes e pela escuta acolhedora.

À Mery, que me auxiliou com as análises estatísticas.

Ao Dr. José Murillo Netto e ao Dr. José de Bessa por todo apoio técnico e científico.

Aos integrantes do Ambulatório de Disfunção do Trato Urinário Inferior e de Enurese que contribuem todos os dias para meu crescimento humano e profissional.

Ao Edinho, responsável pela marcação dos pacientes.

À pós-graduação da UFMG por todo apoio. Em especial ao secretário Wilton.

RESUMO

Introdução: Pela *ICCS - International Children's Continence Society* define-se enurese como a perda involuntária de urina durante o sono em crianças com mais de cinco anos de idade. Classifica-se como enurese monossintomática quando não está associada a outros sintomas do trato urinário inferior, e como primária, quando não há períodos de continência superiores a seis meses. Apesar da eficácia do acetato de desmopressina, recaídas e respostas insuficientes são frequentes. Utiliza-se a eletroestimulação nervosa transcutânea parassacral no tratamento de distúrbios do trato urinário inferior e recentemente, mostrou bons resultados na enurese monossintomática. Há tendência da associação de diferentes modalidades de tratamento, mas não existe nenhum estudo que se avalie a associação de desmopressina e eletroestimulação.

Objetivo: Avaliar se a associação do acetato de desmopressina com a eletroestimulação nervosa transcutânea parassacral seria mais eficaz do que o tratamento apenas com desmopressina, em crianças e adolescentes com enurese monossintomática primária. **Métodos:** Estudo prospectivo, randomizado, cego e controlado. Crianças e adolescentes com enurese monossintomática primária foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos: o grupo placebo, com uso acetato de desmopressina e eletroestimulação placebo; e o grupo de intervenção, com uso de desmopressina e eletroestimulação ativa. Ambos os grupos realizaram sessões semanais de eletroterapia de 30 minutos durante 15 semanas. O grupo de intervenção recebeu eletroterapia com frequência de 10 Hz e largura de pulso de 700 μ s. Utilizou-se o calendário de noites secas e molhadas para avaliar a frequência da enurese a curto prazo e seis meses após o fim das intervenções. **Resultados:** Dos 66 participantes, 34 pertenciam ao grupo intervenção e 32 ao grupo placebo. A mediana de idade foi de 10,3 anos e 53,0% eram do sexo masculino. Encontrou-se, pela análise por intenção de tratar, redução significativa na frequência de noites molhadas ($p<0,001$) em ambos os grupos. Entretanto o grupo intervenção mostrou melhora significativa imediatamente após o tratamento com redução de 59.4% na frequência de noites molhadas ($p=0,005$) em comparação ao grupo placebo, com redução de 21.5%. Após seis meses do término do tratamento apenas o grupo intervenção continuou melhorando, com redução de 65.5% das noites molhadas ($p<0,001$). A análise de sobrevivência *Kaplan-Meier* mostrou que a melhora no grupo intervenção se tornou mais pronunciada a partir da 15ª semana (teste *log-rank*, $p=0,01$). **Conclusão:** A eletroestimulação nervosa transcutânea parassacral combinada ao acetato de desmopressina no tratamento da enurese monossintomática primária reduziu significativamente as noites molhadas a curto e a longo prazo.

Palavras-chaves: enurese monossintomática primária; eletroestimulação nervosa transcutânea parassacral; acetato de desmopressina; criança; adolescente.

ABSTRACT

Introduction: According to the International Children's Continence Society - *ICCS*, enuresis is the involuntary loss of urine during sleep in children over 5 years of age. It is classified as monosymptomatic in the absence of lower urinary tract symptoms and as primary when there are no periods of continence exceeding six months. Drug treatment with desmopressin acetate is well-established, but many patients do not respond adequately or experience relapses after its withdrawal. Transcutaneous parasacral nerve electrical stimulation is widely used in the treatment of lower urinary tract disorders and has recently shown good results in monosymptomatic enuresis. The association of different treatment modalities is a trend, but there is no study that evaluated the association of desmopressin and electrotherapy. **Objective:** To evaluate whether the association of desmopressin acetate with transcutaneous parasacral nerve electrical stimulation is more effective than treatment with desmopressin alone in children and adolescents with primary monosymptomatic enuresis. **Methods:** Prospective, controlled, and randomized study, involving children and adolescents between six and 17 years, 11 months and 29 days diagnosed with monosymptomatic enuresis. Participants were divided into a placebo group (desmopressin and placebo electrical stimulation) and an intervention group (desmopressin and electrical stimulation). Both groups performed 15 electrotherapy sessions, once a week, for 30 minutes, frequency parameters of 10 HZ, pulse width of 700 μ s and intensity determined by the patient. The response was assessed at the end of the intervention and 6 months after the end of treatment using the dry nights calendar. **Results:** Of the 66 participants, 34 belonged to the intervention group and 32 to the placebo group. The median age was 10.3 years and 53.0% were male. The intention-to-treat analysis found a significant reduction in the frequency of wet nights ($p < 0.001$) in both groups. However, the intervention group showed a significant improvement immediately after treatment with a 59.4% reduction in the frequency of wet nights ($p = 0.005$) compared to the placebo group, with a 21.5% reduction. Six months after the end of treatment, only the intervention group continued to improve, with a 65.5% reduction in wet nights ($p < 0.001$). The Kaplan-Meier survival analysis showed that the improvement in the intervention group became more pronounced from the 16th week onwards (log-rank test, $p = 0.01$). **Conclusion:** Parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation combined with desmopressin in the treatment of primary monosymptomatic enuresis significantly reduced wet nights in the short and long term.

Keywords: primary monosymptomatic enuresis; parasacral transcutaneous nerve electrostimulation; desmopressin acetate; child; adolescent.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diário vesical e intestinal.....	31
Figura 2. Calendário das noites secas e molhadas.....	32
Figura 3. Diário das fraldas.....	33
Figura 4. Equipamento de eletroestimulação “Dualpex 961”	34
Figura 5. Posição dos eletrodos escapulares e sacrais.....	35
Figura 6. Consulta no Ambulatório de Enurese do HC/UFG.....	37
Quadro 1. Critérios de resultado imediato e após 6 meses da <i>International Children's Continence Society</i>	40
Figura 7. Fluxograma do protocolo de tratamento.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Cálculo do poder de detecção da amostra.....	42
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

ICCS - International Children 's Continence Society

EMP – Enurese monossintomática primária

ENTP – Eletroestimulação nervosa transcutânea parassacral

PEDro - Physiotherapy evidence database

REBEC - Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos

CONSORT - Consolidated standards of reporting trials

HC – Hospital das Clínicas

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

ENT – Eletroestimulação nervosa transcutânea

GP – Grupo placebo

GI – Grupo intervenção

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TALE – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido

TDAH- Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	17
3. OBJETIVOS	27
3.1 Objetivo principal	27
3.2 Objetivo secundário	27
4. MÉTODOS	28
4.1 Artigo de revisão.....	28
4.2 Artigo original.....	29
4.2.1 Desenho do estudo.....	29
4.2.2 Critérios de inclusão.....	29
4.2.3 Critérios de não inclusão.....	29
4.2.4 Instrumentos de avaliação.....	29
4.2.4.1 Diário das vesical e intestinal.....	29
4.2.4.2 Calendário das noites secas e molhadas.....	31
4.2.4.3 Diário das fraldas.....	32
4.2.5 Intervenções.....	33
4.2.5.1 Acetato de desmopressina.....	33
4.2.5.2 Eletroestimulação nervosa transcutânea.....	34
4.2.6 Participantes.....	36
4.2.7 Coleta de dados.....	37
4.2.8 Cálculo amostral.....	42
4.2.9 Aspectos éticos	42
4.2.10 Análise estatística	42
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
5.1 Artigo de revisão.....	46
5.2 Artigo original.....	46
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	79
FINANCIAMENTO	80
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	
DA UFMG.....	81
APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	
DA UFJF	84

APÊNDICE C - TERMO DE ASSENTIMENTO DA UFMG.....	85
APÊNDICE D – TERMO DE ASSENTIMENTO DA UFJF.....	88
ANEXO A – CRITÉRIO DE ROMA IV.....	89
ANEXO B – APROVAÇÃO DA CÂMARA DEPARTAMENTAL DE PEDIATRIA DA FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG	90
ANEXO C – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DA UFMG	92
ANEXO D – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DA UFJF.....	99

1 INTRODUÇÃO

Pela *ICCS - International Children's Continence Society* define-se como enurese a incontinência urinária intermitente durante o sono em crianças com cinco anos ou mais, que é objeto de considerável investigação devido à sua prevalência e impacto na qualidade de vida. É descrita pela ocorrência de episódios de incontinência urinária ao menos uma vez por mês durante três meses consecutivos, excluindo-se causas orgânicas subjacentes.^{1,2} A etiologia é complexa pois envolve uma interação de fatores genéticos, neurobiológicos e comportamentais.¹⁻⁷ Três mecanismos são propostos para explicar a fisiopatologia da enurese, são eles: produção excessiva de urina durante o sono (poliúria noturna); redução da capacidade de armazenamento vesical,^{8,9} e incapacidade de despertar com a plenitude vesical.^{10,11} Sua prevalência varia com a idade, e acomete aproximadamente 15% das crianças aos sete anos de idade e 3% dos adolescentes.^{12,13} Devido à sua característica multifatorial, a enurese parece não ser um fenômeno isolado. Evidências mostram relação significativa entre enurese e várias comorbidades como constipação funcional, distúrbios emocionais, problemas respiratórios, obesidade e transtornos psiquiátricos.¹⁴⁻²⁷

O diagnóstico da enurese requer avaliação criteriosa. A anamnese minuciosa deve utilizar questionários validados pois muitos sintomas podem não ser relatados pelos pacientes ou seus familiares, principalmente aqueles que ocorrem durante o dia. É vital avaliar os hábitos intestinais, a ingestão de líquidos, marcos do desenvolvimento, como o treinamento esfinteriano, e qualquer histórico de infecções do trato urinário inferior. Um exame pediátrico completo é essencial, incluindo medição precisa da pressão arterial. A palpação do abdômen pode ajudar a identificar massas fecais ou bexiga distendida, enquanto a inspeção da região lombossacra pode revelar estigmas cutâneos de disrafismo oculto. Avaliar a marcha, força, tônus e reflexos dos membros inferiores. A genitália e a região perianal também devem ser examinadas, priorizando o conforto da criança e da família. É importante observar qualquer perda urinária e/ou fecal durante o exame. Ainda faz parte da investigação inicial o exame qualitativo de urina e urocultura. A ultrassonografia renal e das vias urinárias não é rigorosamente necessária na enurese monossintomática, sendo obrigatória na enurese não-monossintomática. A diferenciação entre enurese primária e secundária bem como entre enurese monossintomática e não-monossintomática, é essencial para o desenvolvimento de estratégias de tratamento eficazes.^{1,2,5}

Considera-se como opções de tratamento a uroterapia padrão, o alarme de enurese e o acetato de desmopressina. Entretanto, nenhum deles se mostra totalmente eficaz para todos

casos.¹⁻⁶ Para pacientes que não respondem adequadamente a estes tratamentos convencionais, a eletroestimulação nervosa transcutânea parassacral (ENTP) surge como opção promissora, que já se demonstrou ser eficaz na redução da frequência da enurese com poucos efeitos colaterais.^{28,29} Seu mecanismo de ação ainda não está completamente esclarecido, mas acredita-se que a estimulação das aferências sensoriais da segunda vértebra sacral (S2) e terceira vértebra sacral (S3) podem ajudar a regular as contrações involuntárias da bexiga inibindo o centro pontino da micção. Esta interrupção da estimulação excessiva do detrusor leva à restauração da dinâmica da micção.³⁰ Sua utilização no tratamento da bexiga hiperativa está bem estabelecida^{31,32,35,36}, entretanto, no tratamento da enurese monossintomática primária (EMP), existem poucos trabalhos.^{28,29,37,38}

Para os pacientes que não respondem aos tratamentos de primeira linha, torna-se fundamental a busca por outras modalidades de tratamento. Desta forma, o objetivo deste estudo é avaliar a eficácia da combinação do ENTP com o acetato de desmopressina em crianças e adolescentes com EMP. Nossa hipótese é que a terapia combinada ofereça eficácia imediata e duradoura, até 6 meses.

2 REVISÃO DA LITERATURA

De acordo com os critérios da ICCS¹⁻⁴, define-se a enurese por incontinência urinária intermitente que ocorre durante o sono em crianças com cinco anos de idade ou mais, excluindo-se causas orgânicas (uropatias ou neuropatias). Para se diagnosticar a enurese, os episódios de incontinência urinária devem ocorrer ao menos uma vez por mês durante três meses consecutivos. Considera-se como enurese primária aquela em que a criança nunca obteve continência urinária ou esse período foi inferior a seis meses; e enurese secundária quando ocorreu uma recaída após período seco de pelo menos seis meses.¹⁻⁴

A enurese pode ser classificada ainda como enurese não-monossintomática, quando associada a outros sintomas do trato urinário inferior, tais como: urgência miccional, incontinência urinária diurna, manobras de contenção e gotejamento pós-miccional, dentre outros. E classifica-se como enurese monossintomática na ausência desses sintomas.¹⁻⁴ Quanto à frequência dos episódios de perda urinária, considera-se enurese infrequente quando ocorre menos de quatro vezes e frequente quando ocorre quatro ou mais vezes por semana.¹⁻²

A etiologia exata da enurese não está totalmente estabelecida.¹⁻⁶ Provavelmente trata-se de uma condição multifatorial,¹⁻⁶ com componente genético, que pode ser influenciada por comorbidades e imaturidade dos mecanismos de controle da bexiga, do sistema nervoso central e/ou da produção noturna de urina.³⁹⁻⁴² O risco de enurese é de 44% quando um dos pais apresentou enurese na faixa etária pediátrica, 77% quando ambos apresentaram e 15% se nenhum teve a condição.¹¹

Jørgensen *et al.*⁴³ identificaram os primeiros *loci* associados à enurese no genoma. Este estudo revelou 12 genes codificadores de proteínas, incluindo *PRDM13*, *S1M1* e *EDNRB*, que estariam envolvidos nos três mecanismos fisiopatológicos da enurese. Estes mecanismos incluem alterações na função da bexiga, aumento do débito urinário noturno e dificuldade em acordar. As alterações na função da bexiga incluem redução na capacidade da bexiga e hiperatividade noturna do detrusor.⁴³ O aumento do débito urinário noturno deve-se a alterações no ciclo circadiano do hormônio antidiurético, conhecido como poliúria noturna. A dificuldade em acordar refere-se à incapacidade da criança para acordar em resposta às contrações da bexiga ou à sensação de bexiga cheia.^{9,43} Soster *et al.*¹⁰ demonstraram alterações na microestrutura do sono em crianças com enurese, suscitando a hipótese de um limiar de despertar mais elevado neste grupo. Uma revisão sistemática recente também mostrou que as crianças com enurese tendem a dormir de forma diferente das crianças sem enurese, e identificou-se principalmente parassonias, distúrbios respiratórios e sonolência diurna.¹¹

A enurese é uma condição comum e sua prevalência varia conforme a idade e ocorre em aproximadamente 15% das crianças aos sete anos de idade.¹² A prevalência nos adolescentes é de aproximadamente 3%.¹³ É três vezes mais comum no sexo masculino, mas essa diferença tende a diminuir com o avançar da idade.⁴⁴ De acordo com o estudo realizado por Mota *et al.*, 9% das crianças aos seis anos de idade foram diagnosticadas com enurese não-monossintomática, enquanto 1,2% apresentavam enurese monossintomática. Já nas crianças aos 11 anos de idade, a prevalência de enurese não-monossintomática diminuiu para 4,5%, e de monossintomática para 1%. Mais uma vez, o sexo masculino foi o mais afetado por estas condições.⁴⁵

A avaliação de comorbidades é parte obrigatória da abordagem de crianças com enurese e, quando diagnosticadas, devem ser tratadas antes ou concomitantemente.¹⁴

A relação entre enurese e constipação funcional está bem estabelecida, com frequência que varia de 36% a 81,7%.¹⁵ Os distúrbios comportamentais e emocionais são fatores comuns associados a enurese.¹⁷ Verificou-se que entre 20% e 30% das crianças e adolescentes com enurese, também há fatores psicológicos internalizantes (ansiedade, tristeza, depressão) e externalizantes (impulsividade, hiperatividade, transtornos de conduta).¹⁸⁻²⁰ Existe uma prevalência elevada de transtornos do neurodesenvolvimento em crianças com enurese, sendo os mais frequentes o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e o transtorno oppositor desafiador.²¹ A enurese persistente é mais frequente em crianças e adolescentes com TDAH.²² A enurese não-monossintomática é mais comum em crianças e adolescentes com transtornos psiquiátricos.⁴² Além disso, crianças e adolescentes com enurese apresentam baixa autoestima e menor socialização com os colegas, o que pode ser melhorado com tratamento adequado.^{23,24}

Existe possível relação entre enurese e doença obstrutiva das vias aéreas.^{25,26} Fagundes *et al.*¹⁶ demonstraram apneia do sono leve a moderada em 40,2% dos pacientes com enurese.

Enurese é também uma condição prevalente em crianças e adolescentes com diagnóstico de obesidade, em comparação com aqueles com peso adequado para a idade e altura. Entre as possíveis explicações para a maior prevalência de enurese entre crianças e adolescentes obesos estão as frequentes comorbidades, tais como a apneia obstrutiva do sono e o *diabetes mellitus* tipo dois.²⁷

Faz-se necessária a avaliação clínica detalhada e sistemática para se diagnosticar e proporcionar o tratamento adequado para a enurese. É essencial diferenciar entre enurese monossintomática primária ou secundária e determinar se é frequente ou infrequente.^{1,2,5,6} Deve-se utilizar questionários padronizados e validados para detectar sintomas do trato urinário

inferior,^{33,46-48} assim como, comorbidades psicológicas, comportamentais³³ e distúrbios do sono.³⁴ Na avaliação também deve-se obter o diário vesical e intestinal e urinálise.^{1,2,5} Deve-se envolver os pais, os irmãos e a criança no processo de avaliação.¹⁴ E precisa-se consultar fontes confiáveis para garantir a utilização de métodos de avaliação adequados.^{1-6,14}

Realiza-se o diário vesical durante dois dias para avaliar a frequência urinária, o volume urinado, a sensação de urgência miccional, e a ingestão de líquidos.^{1-5,14} Quatro a sete micções por dia são consideradas normais e o volume médio de micção deve situar-se entre 65% e 150% da capacidade vesical esperada para a idade da criança.^{1,2} Para calcular esta capacidade, utiliza-se a fórmula de Koff $(Idade+1) \times 30$.⁴⁹ É importante fornecer orientações claras sobre como preencher o diário vesical para garantir resultados precisos.⁵

Também deve-se solicitar o diário das noites secas e molhadas durante 14 dias consecutivos para registrar a frequência da enurese.^{1-6,14} Para se determinar o volume urinário produzido à noite, é necessário o registro no diário das fraldas. Para preenchê-lo a criança deve dormir de fralda. A soma do peso final da fralda, do volume urinado na primeira micção e de eventuais episódios de noctúria, menos o peso da fralda seca, resultará na diurese noturna. A poliúria noturna é definida como volume de diurese noturna superior a 130% da capacidade vesical estimada.^{1,2}

Para avaliar a constipação, deve-se incluir história cuidadosa dos hábitos intestinais.^{1-6,14} Os critérios de Roma IV⁵⁰ e a Escala de Bristol para a Consistência de Fezes modificada para crianças em português (Brasil)^{51,52} podem ajudar a fazer diagnóstico mais acurado.

Deve-se realizar exame físico completo que inclui: palpação do abdome para detectar sinais de constipação (fezes impactadas no cólon esquerdo e sigmóide palpáveis); avaliação da região genital; avaliação da região lombossacra (deve-se descartar estigmas cutâneos); avaliação da força motora, tônus e reflexos nas pernas para ajudar a excluir possíveis lesões neurogênicas.^{1-6,14}

Ao investigar a enurese não-monossintomática, pode ser necessária a realização de exames complementares para identificar causas subjacentes. Isso pode incluir ultrassonografia renal e do trato urinário, urofluxometria, eletromiografia e urinálise.^{1,2,5,6} No entanto, durante a avaliação inicial da enurese monossintomática, todas as crianças devem submeter-se a exame de urina para excluir infecções do trato urinário, glicosúria e proteinúria.¹⁴ Nesta fase, não são necessários testes diagnósticos adicionais.^{1,2,5,6} Se as crianças apresentarem poliúria e polidipsia, recomenda-se a realização de um teste para a *diabetes insipidus*.⁵ Se houver suspeita de problemas neurológicos ou anatômicos na bexiga, podem ser necessários exames adicionais, como a avaliação urodinâmica.¹⁴

Ao iniciar o tratamento de um paciente com enurese, deve-se descartar fatores subjacentes, como sintomas do trato urinário inferior, constipação e distúrbios comportamentais.¹⁻⁵

O tratamento de primeira linha para a enurese não-monossintomática é uroterapia padrão. Deve-se utilizá-la sempre, mesmo quando for necessário a associação a outras terapias. O objetivo da uroterapia padrão é educar os pacientes sobre a enurese, desmistificar quaisquer ideias erradas sobre a condição e fornecer orientação sobre o desenvolvimento de novos hábitos para aliviar os sintomas. Se os sintomas persistirem, outras opções de tratamento como uso de anticolinérgicos, alfa-bloqueadores, neuromodulação, *biofeedback* e toxina botulínica podem ser adicionadas à uroterapia padrão. É importante notar que esta revisão não abrange o tratamento da enurese não-monossintomática.¹⁻⁶

As opções de tratamento para a enurese monossintomática incluem o alarme de enurese e medicamentos como o acetato de desmopressina e antidepressivos tricíclicos. Também pode-se utilizar combinação destas modalidades.¹⁻⁵ Atualmente, o uso do alarme de enurese e do acetato de desmopressina são os tratamentos de primeira linha para a enurese monossintomática.⁴

O alarme de enurese é um dispositivo que utiliza sensor de umidade posicionado na roupa íntima da criança, ligado a um circuito sonoro e vibratório. Quando a criança molha a cama, o alarme aciona-se, acordando-a e lembrando-a de que deve finalizar a micção no banheiro. Este tratamento comportamental ou de condicionamento é adequado para crianças a partir de sete anos, idade suficiente para sua compreensão e aceitação.¹⁻⁵ É importante notar que os alarmes de enurese são recomendados para crianças com EMP que molham a cama frequentemente e cujos pais estão motivados para auxiliá-las nesse processo. Antes de iniciar o tratamento, é crucial avaliar cuidadosamente a criança e a família e excluir quaisquer problemas comportamentais ou castigos que possam interferir com o sucesso do tratamento.⁵ O alarme de enurese tem uma taxa de sucesso de 50 a 70%, e há baixa probabilidade de causar efeitos adversos. No entanto, existe elevada taxa de descontinuidade.⁵³ Por conseguinte, se faz essencial monitorizar de perto a criança durante o tratamento. Caso a criança não responda bem ao alarme, pode-se adicionar fármacos, como o acetato de desmopressina, ou ainda outros tratamentos.¹⁻⁵

O acetato de desmopressina é um análogo sintético da arginina-vasopressina, um hormônio hipofisário. Reduz o volume de urina ao aumentar a reabsorção de água nos rins, o que reduz o volume de urina produzido e armazenado na bexiga durante o sono.⁵⁴ Embora seja geralmente considerada segura para utilização a longo prazo, pode causar intoxicação hídrica e

hiponatremia, tornando o uso desse medicamento inadequado para pacientes com polidipsia.⁵⁵ Deve-se manter o tratamento inicial por duas a quatro semanas para atingir o efeito máximo. Caso se verifique uma redução na frequência de noites molhadas, o tratamento deve ser continuado durante pelo menos mais três meses. Nos casos em que os sintomas pioram após o início da retirada da medicação, a dose deve ser aumentada novamente e o tratamento mantido por mais três meses.⁵⁶ No entanto, o efeito curativo do tratamento não é duradouro.⁵⁴ A retirada estruturada do acetato de desmopressina deve ser feita se a criança estiver seca na maioria das noites, o que reduz o risco de recaída.⁵⁷ O acetato de desmopressina apresenta taxa de sucesso variável no tratamento de crianças enuréticas. Aproximadamente um terço dos pacientes apresentam melhora significativa, enquanto outro terço apresenta uma resposta moderada e o terço restante não registra qualquer alteração. Entretanto, ocorrem recaídas em até 70% dos casos quando a medicação é interrompida,⁵⁴ especialmente sem a retirada gradual do acetato de desmopressina.⁵⁷

A ENTP é uma modalidade terapêutica amplamente utilizada no tratamento da disfunção do trato urinário inferior, em que falharam as terapias conservadoras de primeira linha.^{31,35} O seu mecanismo de ação ainda não está completamente esclarecido, mas acredita-se que a corrente elétrica afete o neuroeixo em vários níveis. Dentre as teorias propostas sobre seu modo de ação seria a promoção de reorganização de impulsos inibitórios (neurotransmissores ou receptores) na bexiga capaz de reverter ou recuperar a função deste órgão.^{58,59} Acredita-se ainda que o efeito da corrente elétrica conduzida através da inervação aferente sensorial de S2 e S3 possa ativar áreas do córtex, como o giro cingulado anterior e córtex pré-frontal, áreas envolvidas no controle da bexiga, equilibrando a atividade simpática e parassimpática.⁶⁰ Além disso, existe a hipótese que sua utilização durante a infância possibilitaria resultados potencialmente melhores a longo prazo devido a neuroplasticidade dos sistemas nervosos central e periférico.^{59,60,61} Além de sua utilização no tratamento da bexiga hiperativa^{32,35,36} e no tratamento da enurese não-monossintomática,^{31,32} estudos recentes demonstraram sua aplicabilidade no tratamento da enurese monossintomática.^{28,29,37} Ademais, a ENTP apresenta benefício adicional por haver poucos efeitos colaterais e raras contraindicações.

É essencial reconhecer que as crianças e adolescentes com enurese frequentemente apresentam baixa autoestima e redução da qualidade de vida.^{23,24,62} Esta condição também poderia afetar o seu desempenho acadêmico e as interações sociais²³, especialmente se enfrentarem abusos verbais ou físicos por parte dos pais e/ou cuidadores.⁶³ Portanto, é essencial educá-los acerca da enurese como uma condição involuntária e a relevância de seu tratamento.⁶³

REFERÊNCIAS

1. Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: update report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol*. 2014; 191:1863-65. e13.
2. Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2016; 35:471-81.
3. Neveus T, Eggert P, Evans J, Macedo A, Rittig S, Tekgül S, et al. International Children's Continence Society. Evaluation of and treatment for monosymptomatic enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society. *J Urol*. 2010; 183:441-7.
4. Nevéus T, Fonseca E, Franco I, Kawauchi A, Kovacevic L, Nieuwhof-Leppink A, et al. Management and treatment of nocturnal enuresis-an updated standardization document from the International Children's Continence Society. *J Pediatr Urol* 2020; 16:10-19.
5. Bastos JM Netto, Rondon AV, de Lima GRM, Zerati M Filho, Schneider-Monteiro ED, Molina CAF, et al. Brazilian consensus in enuresis-recommendations for clinical practice. *Int Braz J Urol*. 2019; 45:889-900.
6. Harris J, Lipson A, Dos Santos J. Evaluation and management of enuresis in the general paediatric setting. *Paediatr Child Health*. 2023; 28:362-76
7. Rodrigues Pereira RP, Mazzali Pessoa Martins AM, Mendes de Carvalho IT, Kel de Souza LD, Francao P, Gomes CM, et al. Clinical phenotyping of children with nocturnal enuresis: A key classification to improve the approach. *J Pediatr Urol*. 2024;20(3): 384.e1-384.e9.
8. Yeung CK, Sit FK, To LK, Chiu HN, Sihoe JD, Lee E, et al. Reduction in nocturnal functional bladder capacity is a common factor in the pathogenesis of refractory nocturnal enuresis. *BJU Int*. 2002; 90:302-7.
9. Hunsballe JM. Increased delta component in computerized sleep electroencephalographic analysis suggests abnormally deep sleep in primary monosymptomatic nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol*. 2000; 34:294-302.
10. Soster LA, Alves RC, Fagundes SN, Lebl A, Garzon E, Koch VH, et al. Non-REM Sleep Instability in Children with Primary Monosymptomatic Sleep Enuresis. *J Clin Sleep Med*. 2017; 13:1163-170.
11. Fernandes AER, Roveda JRC, Fernandes CR, Silva DF, de Oliveira Guimarães IC, Lima EM et al. Relationship between nocturnal enuresis and sleep in children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(5):1427-38.
12. Graham KM, Levy JB. Enuresis. *Pediatr Rev*. 2009; 30:165-72; quiz 173. Erratum in: *Pediatr Rev*. 2009; 30:369.
13. Bower WF, Moore KH, Shepherd RB, Adams RD. The epidemiology of childhood enuresis in Australia. *Br J Urol*. 1996; 78:602-6.

14. Kuwertz-Bröking E, von Gontard A. Clinical management of nocturnal enuresis. *Pediatr Nephrol.* 2018; 33:1145-54.
15. McGrath KH, Caldwell PH, Jones MP. The frequency of constipation in children with nocturnal enuresis: a comparison with parental reporting. *J Paediatr Child Health.* 2008;44: 19-27.
16. Fagundes SN, Lebl AS, Azevedo Soster L, Sousa e Silva GJ, Silveiras EF, Koch VH. Monosymptomatic nocturnal enuresis in pediatric patients: multidisciplinary assessment and effects of therapeutic intervention. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32:843-851.
17. Van Herzeele C, De Bruyne P, De Bruyne E, Walle JV. Challenging factors for enuresis treatment: Psychological problems and non-adherence. *J Pediatr Urol.* 2015; 11:308-13.
18. Von Gontard A, Baeyens D, Van Hoecke E, Warzak WJ, Bachmann C. Psychological and psychiatric issues in urinary and fecal incontinence. *J Urol.* 2011; 185:1432-6.
19. Von Gontard A, Vrijens D, Selai C, Mosiello G, Panicker J, van Koeveringe G, et al. Are psychological comorbidities important in the aetiology of lower urinary tract dysfunction-ICI-RS 2018? *Neurourol Urodyn.* 2019 ;38: S8-17.
20. Joinson C, Heron J, Emond A, Butler R. Psychological problems in children with bedwetting and combined (day and night) wetting: A UK population-based study. *J Pediatr Psychol.* 2007; 32:605-16.
21. Amiri S, Shafiee-Kandjani AR, Naghinezhad R, Farhang S, Abdi S. Comorbid Psychiatric Disorders in Children and Adolescents with Nocturnal Enuresis. *Urol J.* 2017; 18; 14:2968-72.
22. De Sena Oliveira AC, Athanasio BDS, Mrad FCC, Vasconcelos MMA, Albuquerque MR, Miranda DM, et al. Attention deficit and hyperactivity disorder and nocturnal enuresis co-occurrence in the pediatric population: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol.* 2021; 36:3547-59.
23. Hägglöf B, Andrén O, Bergström E, Marklund L, Wendelius M. Self-esteem in children with nocturnal enuresis and urinary incontinence: improvement of self-esteem after treatment. *Eur Urol.* 1998; 33:16-19.
24. Collis D, Kennedy-Behr A, Kearney L. The impact of bowel and bladder problems on children's quality of life and their parents: a scoping review. *Childcare Health Dev.* 2019; 45:1-14.
25. Kovacevic L, Jurewicz M, Dabaja A, Thomas R, Diaz M, Madgy DN, et al. Enuretic children with obstructive sleep apnea syndrome: should they see otolaryngology first? *J Pediatr Urol.* 2013; 9:145-50.
26. Jeyakumar A, Rahman SI, Armbrrecht ES, Mitchell R. The association between sleep-disordered breathing and enuresis in children. *Laryngoscope.* 2012; 122:1873-7.
27. Weintraub Y, Singer S, Alexander D, Hacham S, Menuchin G, Lubetzky R, et al. Enuresis--an unattended comorbidity of childhood obesity. *Int J Obes (Lond).* 2013; 37:75-8.
28. De Oliveira LF, de Oliveira DM, da Silva de Paula LI, de Figueiredo AA, de Bessa J Jr, de Sá CA, et al. Transcutaneous parasacral electrical neural stimulation in children with primary monosymptomatic enuresis: a prospective randomized clinical trial. *J Urol* 2013; 190:1359-63

29. De Oliveira LF, Silva LID, Franck HHM, Guimarães KG, Cardoso JSS, Ribeiro ACP, et al. Parasacral transcutaneous electrical neural stimulation versus urotherapy in primary monosymptomatic enuresis: A prospective randomized clinical trial. *Neurourol Urodyn*. 2023; 42:1390-6
30. Stepherson RG, Shelly ER: Electrical Stimulation and Biofeedback for Genitourinary Dysfunction. In: *Clinical Electrophysiology: Electrotherapy and Electrophysiologic Testing*, 3^o ed Porto Alegre, Artmed. 2010, pp. 560-66
31. Dos Reis JN, Mello MF, Cabral BH, Mello LF, Saiovici S, Rocha FET. EMG biofeedback or parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation in children with lower urinary tract dysfunction: A prospective and randomized trial. *Neurourol Urodyn* 2019; 38:1588-94.
32. De Paula LIDS, de Oliveira LF, Cruz BP, de Oliveira DM, Miranda LM, de Moraes Ribeiro M, et al. Parasacral transcutaneous electrical neural stimulation (PTENS) once a week for the treatment of overactive bladder in children: A randomized controlled trial. *J Pediatr Urol* 2017; 13:263. e1-e6. Erratum in: *J Pediatr Urol* 2021; 17:e1.
33. Pinto FNCS, de Bessa J Junior, Bastos JM Netto, et al. Validation of the Vancouver Symptom Score Questionnaire for bladder and bowel dysfunction for Brazilian children and adolescents. *Int Braz J Urol*. 2023;49(1):110-122.
34. Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, Romoli M, Innocenzi M, Cortesi F, et al. The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC). Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *J Sleep Res*. 1996; 5:251-61.
35. Gomaa MD, AbdAllah HA, Ismail IY, Wasfy IS, Sherief MH. Outcomes of para-sacral transcutaneous electric nerve stimulation in treatment of primary and refractory overactive bladder among children. *Int Urol Nephrol*. 2024 Aug;56(8):2475-2482. doi: 10.1007/s11255-024-04006-8. Epub 2024 May 13. PMID: 38739240; PMCID: PMC11266246.
36. O'Sullivan H, Kelly G, Toale J, Cascio S. Comparing the outcomes of parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation for the treatment of lower urinary tract dysfunction in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurourol Urodyn*. 2021;40(2):570-581.
37. Abdelhalim NM, Ibrahim MM. A comparative study of transcutaneous interferential electrical stimulation and transcutaneous electrical nerve stimulation on children with primary nocturnal enuresis: a randomized clinical trial. *Int Urol Nephrol* 2019; 52:409-15.
38. Jørgensen CS, Kamperis K, Borch L, Borg B, Rittig S. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in Children with Monosymptomatic Nocturnal Enuresis: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study. *J Urol*. 2017;198(3):687-693.
39. Schaumburg HL, Kapilin U, Blåsvaer C, Eiberg H, von Gontard A, Djurhuus JC, Rittig S. Hereditary phenotypes in nocturnal enuresis. *BJU Int*. 2008; 102:816-21.
40. Nevéus T. Pathogenesis of enuresis: Towards a new understanding. *Int J Urol*. 2017; 24:174-182.
41. Arnell H, Hjälmsås K, Jägervall M, Läckgren G, Stenberg A, Bengtsson B, et al. The genetics of primary nocturnal enuresis: inheritance and suggestion of a second major gene on chromosome 12q. *J Med Genet*. 1997; 34:360-5.
42. Bakwin, H.: *The Genetics of Enuresis*. In: *Bladder Control and Enuresis*. London, William Heinemann Medical Books. 1973.

43. Jørgensen CS, Horsdal HT, Rajagopal VM, Grove J, Als TD, Kamperis K, et al. Identification of genetic loci associated with nocturnal enuresis: a genome-wide association study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021; 5:201-9.
44. Shreeram S, He JP, Kalaydjian A, Brothers S, Merikangas KR. Prevalence of enuresis and its association with attention-deficit/hyperactivity disorder among U.S. children: results from a nationally representative study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 48:35-41.
45. Mota DM, Matijasevich A, Santos IS, Petresco S, Mota LM. Psychiatric disorders in children with enuresis at 6 and 11 years old in a birth cohort. *J Pediatr (Rio J)*. 2020; 96:318-26.
46. Farhat W, Bägli DJ, Capolicchio G, O'Reilly S, Merguerian PA, Khoury A, et al. The dysfunctional voiding scoring system: quantitative standardization of dysfunctional voiding symptoms in children. *J Urol*. 2000; 164:1011-5.
47. Calado AA, Araujo EM, Barroso U Jr, Netto JM, Filho MZ, Macedo A Jr, et al. Cross-cultural adaptation of the dysfunctional voiding score symptom (DVSS) questionnaire for Brazilian children. *Int Braz J Urol*. 2010; 36:458-63.
48. Afshar K, Mirbagheri A, Scott H, MacNeily AE. Development of a symptom score for dysfunctional elimination syndrome. *J Urol*. 2009; 182:1939-43.
49. Koff SA. Estimating bladder capacity in children. *Urology*. 1983;21(3):248.
50. Benninga MA, Nurko S, Faure C, Hyman PE, Roberts ISJ, Schechter NL. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1443-55.
51. Lane MM, Czyzewski DI, Chumpitazi BP, Shulman RJ. Reliability and validity of a modified Bristol Stool Form Scale for children. *J Pediatr*. 2011; 159:437-41. e1.
52. Jozala DR, Oliveira ISF, Ortolan EVP, Oliveira Junior WE, Comes GT, Cassettari VMG, et al. Brazilian Portuguese translation, cross-cultural adaptation and reproducibility assessment of the modified Bristol Stool Form Scale for children. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;95(3):321-327.
53. Caldwell PH, Codarini M, Stewart F, Hahn D, Sureshkumar P. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 5:CD002911.
54. Glazener CM, Evans JH. Desmopressin for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2: CD002112. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;3:CD002112.
55. Vande Walle J, Rittig S, Bauer S, Eggert P, Marschall-Kehrel D, Tekgul S, et al. Practical consensus guidelines for the management of enuresis. *Eur J Pediatr*. 2012; 171:971-83. Erratum in: *Eur J Pediatr*. 2012;171(6):1005. Erratum in: *Eur J Pediatr*. 2013; 172:285.
56. Hjalmas K, Arnold T, Bower W, Caione P, Chiozza LM, von Gontard A, et al. Nocturnal enuresis: an international evidence-based management strategy. *J Urol*. 2004; 171:2545-61.
57. Marschall-Kehrel D, Harms TW; Enuresis Algorithm of Marschall Survey Group. Structured desmopressin withdrawal improves response and treatment outcome for monosymptomatic enuretic children. *J Urol*. 2009;182:2022-6.

58. Bower WF, Yeung CK. A review of non-invasive electro neuromodulation as an intervention for non-neurogenic bladder dysfunction in children. *Neurourol Urodyn* 2004; 23:63e7.
59. Wright AJ, Haddad M. Electroneurostimulation for the management of bladder bowel dysfunction in childhood. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017; 21:67-74.
60. Lindström S, Fall M, Carlsson CA, Erlandson BE. The neurophysiological basis of bladder inhibition in response to intravaginal electrical stimulation. *J Urol*. 1983; 129:405–10.
61. Kuh D, Cardozo L, Hardy R. Urinary incontinence in middle aged women: childhood enuresis and other lifetime risk factors in a British prospective cohort. *J Epidemiol Community Health* 1999; 53:453e8
62. Rangel RA, Seabra CR, Ferrarez CEPF, Soares JL, Choi M, Cotta RG, et al. Quality of life in enuretic children. *Int Braz J Urol*. 2021; 47:535-41.
63. Sá CA, Gusmão Paiva AC, de Menezes MC, de Oliveira LF, Gomes CA, de Figueiredo AA, et al. Increased Risk of Physical Punishment among Enuretic Children with Family History of Enuresis. *J Urol*. 2016; 195:1227-30.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal:

3.1.1 Avaliar a eficácia da combinação terapêutica entre o acetato de desmopressina e a ENTP no tratamento de crianças e adolescentes com EMP, imediatamente após o término do tratamento e seis meses após seu término.

3.2 Objetivo secundário:

3.2.1 Realizar revisão sistemática da literatura sobre a eficácia da ENTP no tratamento da EMP em crianças e adolescentes.

4 MÉTODOS

4.1 Revisão sistemática da literatura

Para avaliar o atual conhecimento acerca da eficácia da ENTP na EMP, foi realizada busca sistemática nas bases de dados *MEDLINE* via *PubMed*, *Web of Science*, *SCOPUS*, *Central Cochrane Library*, and *Physiotherapy Evidence Database (PEDro)* até setembro de 2023.

A revisão sistemática foi registrada no *International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)*¹ sob o número CRD 42021269279. Utilizamos o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews (PRISMA)*² para guiar a revisão sistemática e buscamos os termos "electrical stimulation" AND "monosymptomatic enuresis" OR "bedwetting" AND "children" OR "adolescent".

Os artigos incluídos na revisão foram selecionados após leitura do título, resumo e texto completo. Verificaram-se as referências dos artigos incluídos para identificar possíveis artigos de interesse que não foram selecionados na busca inicial. Foram selecionados apenas ensaios clínicos randomizados sem limites quanto a língua ou data de publicação. Artigos que recrutavam crianças e adolescentes com diagnóstico de enurese que não atendiam aos critérios da *ICCS*³, que utilizavam medicamentos que modificasse a ação do músculo detrusor e/ou do esfíncter externo da uretra, aqueles com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade sem tratamento, incontinência urinária diurna, deficiência intelectual grave, lesão medular, defeitos de fechamento do tubo neural, radiculopatia ou malformações urológicas foram excluídos. Portanto, incluíram-se na revisão sistemática trabalhos com crianças e adolescentes de seis a 17 anos com diagnóstico de EMP conforme os critérios da *ICCS*.³

Dois pesquisadores de forma independente realizaram a busca inicial na literatura e a revisão dos títulos e textos completos dos artigos com potencial para elegibilidade. Diante de qualquer discordância entre eles, um terceiro autor era consultado para tomar a decisão final de inclusão. Os três autores avaliaram o texto completo dos artigos que foram incluídos na seleção final.

A ferramenta *Risk of Bias Tool for Randomized Trials*⁴ e o *Risk of Bias VISualization*⁵ foram usados para analisar o risco de viés e a Escala *PEDro (Physiotherapy Evidence Database)*^{6,7} foi utilizada para avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados.

4.2 Estudo original

4.2.1 Desenho do estudo

Trata-se de ensaio clínico randomizado, cego e placebo controlado. O estudo foi previamente registrado na plataforma virtual Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC)⁸, sob número RBR-4dcjfr7 (UTN: U1111-1272-5194) e está em conformidade com as recomendações do *Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)*⁹.

4.2.2 Critérios de inclusão

- Crianças e adolescentes com idades entre seis e 17 anos, 11 meses e 29 dias com diagnóstico de EMP de acordo com os critérios da ICCS;³
- Pacientes deveriam poder comparecer ao ambulatório uma vez por semana;
- Pacientes que não receberam nenhum tratamento para a EMP seis meses antes do início do estudo;
- Responsáveis e pacientes entre 10 e 17 anos que leram, compreenderam e aceitaram participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) da Universidade Federal de Minas Gerais (APÊNDICE A) e da Universidade Federal de Juiz de Fora (APÊNDICE B) e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE), respectivamente Universidade Federal de Minas Gerais (APÊNDICE C) e da Universidade Federal de Juiz de Fora (APÊNDICE D).

4.2.3 Critérios de não inclusão

- Uso de medicamento que altere a ação do músculo detrusor ou esfíncter uretral externo;
- Uso de marcapasso;
- Presença de polidipsia de qualquer etiologia;
- Diagnóstico de transtorno do déficit de atenção e hiperatividade não tratado;
- Deficiência intelectual grave de qualquer natureza;
- Malformações urogenitais;
- Defeitos de fechamento do tubo neural, agenesia parcial ou total do sacro, síndromes genéticas que acometem sistema nervoso central.

4.2.4 Instrumentos de avaliação

4.2.4.1 Diário vesical e intestinal

O diário vesical e intestinal é recomendado pela ICCS³ para investigação dos

hábitos vesicais e evacuatórios (FIGURA 1). Nele é necessário anotar os horários e volumes urinários e os horários e volumes de líquido ingeridos por 48 horas. Diante dessas informações será possível detectar e intervir em possíveis hábitos inadequados, tais como baixa ingestão hídrica, má distribuição desse líquido ao longo do dia com maior ingestão à noite, longos intervalos entre as micções, além de detectar a capacidade funcional máxima da bexiga. Na investigação intestinal, durante sete dias, são avaliadas a frequência das evacuações e a consistência das fezes. Esta última, utilizando a Escala de Bristol para a Consistência de Fezes Modificada para crianças em português (Brasil) (FIGURA 1). Os tipos 1 e 2 estão mais associados à constipação intestinal funcional.^{10,11} Adicionalmente, utiliza-se os critérios de Roma IV^{12,13} (ANEXO A).

Figura 1 - Diário vesical e intestinal do Ambulatório de Enurese do HC/UFMG
(Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Minas Gerais)

DIÁRIO VESICAL E INTESTINAL																			
Dia		Dia		Dia		Dia		Dia		Dia		Dia				Dia			
Hora do xixi	Hora do xixi	Hora do xixi	Hora do xixi	Hora do xixi	Hora do xixi	Hora do xixi	Hora do xixi	Hora do xixi	Volume do xixi	Hora do líquido	Quantidade e tipo de líquido	Perda	Hora do xixi	Volume do xixi	Hora do líquido	Quantidade e tipo de líquido	Perda		

Escala de Consistência Fecal de Bristol modificada para crianças adaptada por Jozala et al., 2019.¹¹

Dia		Dia		Dia		Dia		Dia		Dia		Dia	
Hora do cocô	Tipo do cocô	Hora do cocô	Tipo do cocô	Hora do cocô	Tipo do cocô	Hora do cocô	Tipo do cocô	Hora do cocô	Tipo do cocô	Hora do cocô	Tipo do cocô	Hora do cocô	Tipo do cocô

1) BOLINHAS BEM DURAS, SEPARADAS UMAS DAS OUTRAS E DIFÍCEIS DE SAIR

2) UMA MASSA DURA COM PELOTAS

3) UMA BANANA MACIA E SUAVE

4) PEDAÇOS MOLES E IRREGULARES, UM COCÔ MOLE

5) COCÔ SEM PEDAÇOS SÓLIDOS, TIPO ÁGUA

Fonte: Jozala et al., 2019.

Fonte: Protocolo do Ambulatório de Enurese do HC/ UFMG

4.2.4.2 Calendário das noites secas e molhadas

Este calendário é recomendado pela ICCS³ para avaliação da frequência da enurese (Figura 2). Ao acordar, a criança deve marcar a nuvem de chuva caso tenha molhado a cama, ou seja, caso tenha tido enurese, e o sol em situação contrária. Este foi o instrumento avaliativo utilizado neste trabalho. Em todas as avaliações se considerou o número de noites molhadas em 14 dias.

Figura 2 - Calendário das noites secas e molhadas do Ambulatório de Enurese do HC/UFMG

Colorir todos os dias ao acordar. O sol, quando não tiver tido perda de urina durante a noite, e a chuva quando tiver.

Nome: _____

DATA	/	/	DATA	/	/	DATA	/	/
								
DATA	/	/	DATA	/	/	DATA	/	/
								
DATA	/	/	DATA	/	/	DATA	/	/
								
DATA	/	/	DATA	/	/	DATA	/	/
								
DATA	/	/	DATA	/	/	DATA	/	/
								

Fonte: Protocolo do Ambulatório de Enurese do Hospital das Clínicas/ UFMG

4.2.4.3 Diário das fraldas

Este é o instrumento recomendado pela ICCS³ para a investigação da poliúria (Figura 3). Deve ser preenchido por uma semana e, para pesar as fraldas, é necessária uma balança de precisão (em gramas) a qual foi emprestada aos participantes. O resultado é determinado pelo peso da fralda ao acordar somado ao volume de urina da primeira micção do dia somado ao volume de urina da madrugada (caso ocorra alguma micção voluntária), menos o peso da fralda

seca, antes de ser colocada na criança [(peso fralda retirada de manhã + volume da primeira micção + volume da micção da madrugada) – peso fralda seca]. Será considerado poliúria quando o balanço final do volume urinário noturno seja maior que 130% da capacidade vesical estimada para a idade da criança.³ Foi solicitada a restrição da ingesta hídrica a noite.

Figura 3 - Diário das fraldas do Ambulatório de Enurese do HC da UFMG

Nome: _____


DIÁRIO DAS FRALDAS


	2º / 3º	3º / 4º	4º / 5º	5º / 6º	6º / Sab	Sab / Dom	Dom / 2º
Data							
Peso inicial (g)							
Peso Final (g)							
Volume micção noturna (ml)							
Volume 1ª micção do dia (ml)							
Balanço final							

Fonte: Protocolo do Ambulatório de Enurese do Hospital das Clínicas/ UFMG

4.2.5 Intervenções

4.2.5.1 Acetato de desmopressina

O acetato de desmopressina, que é um análogo sintético do hormônio arginina-vasopressina, foi distribuído sem custo para todos os participantes na forma de comprimidos orais. Durante a primeira consulta, cada família recebeu um frasco do medicamento e foi orientada quanto à importância de sua administração correta.

Os possíveis efeitos colaterais foram detalhados, destacando que os mais comuns incluem dores de cabeça e vermelhidão facial. Foi explicado que a hiponatremia, embora rara na apresentação em comprimidos, pode ocorrer devido ao efeito antidiurético do medicamento,

que aumenta a reabsorção de água pelos túbulos renais, resultando em diluição osmótica do plasma. Essa condição está frequentemente associada ao consumo excessivo de líquidos (como água, sucos ou refrigerantes) concomitantemente à administração do medicamento. Em casos mais graves, a hiponatremia pode levar à redução acentuada dos níveis de sódio no organismo, potencialmente resultando em convulsões.

As famílias foram instruídas a monitorar possíveis sintomas nos participantes, como dor abdominal, náuseas ou vômitos, e orientadas a entrar em contato imediato por meio de um número de telefone disponibilizado caso esses sinais surgissem.

Também foi enfatizada a importância de restringir a ingestão de líquidos no período noturno, limitando o consumo a 200 ml e evitando qualquer bebida uma hora antes e até oito horas após a administração do medicamento, para minimizar o risco de hiponatremia.

4.2.5.2 Eletroestimulação nervosa transcutânea (ENT)

Para aplicação da ENT, foi utilizado o equipamento de eletroestimulação, modelo 961, da marca Quark® (São Paulo, Brasil), registrado na Anvisa para uso em crianças (número: 80079190022) (Figura 4). O equipamento emite ondas de baixa frequência, fornecendo a sensação de formigamento no local aplicado. A intensidade é controlada pelo próprio participante que deve relatar o nível máximo de intensidade tolerável e confortável. As instituições envolvidas neste estudo possuem o equipamento como patrimônio.

Figura 4 - Equipamento de eletroestimulação Dualpex 961



Fonte: Quark Medical¹

¹Disponível em: <<https://quarkmedical.com.br/loja3039/index.php?route=product/category&path=64>

Para todos os participantes, foi utilizado um par de eletrodos de superfície autoadesivos,

com dimensões de 5 x 5 cm, posicionados na região sacral e outro na região escapular (Figura 5). Antes da aplicação, a pele das regiões foi higienizada com álcool para garantir a condução adequada da corrente, eliminando possíveis barreiras.

A localização precisa do ponto na região sacral foi determinada por palpação. Os polegares foram posicionados nas espinhas ilíacas póstero-superiores para identificar a vértebra S1, permitindo a palpação subsequente das vértebras sacrais S2 e S3. Os eletrodos foram fixados simetricamente e paralelamente à coluna vertebral.¹⁴

Essa localização foi previamente descrita em estudos científicos e é amplamente utilizada na prática clínica por estar próxima das raízes nervosas que innervam a bexiga, o que favorece uma estimulação mais eficaz.¹⁵⁻¹⁷

Figura 5 - Posição dos eletrodos escapulares e sacrais durante atendimento no Ambulatório de Enurese do HC/UFG.



Fonte: própria autora

Foi utilizada uma corrente pulsada, bidirecional e simétrica, com aplicação transcutânea. Os parâmetros da corrente foram: frequência de 10 Hz, duração de pulso de 700µs e duração total da terapia de 30 minutos.¹⁵⁻¹⁸

No grupo placebo, o canal com os eletrodos posicionados sobre a escápula foi ativado brevemente por 30 segundos, apenas para que o paciente percebesse o estímulo inicial;

em seguida, a corrente foi reduzida a zero. O par de eletrodos posicionados na região sacral não foi ativado em momento algum. Já no grupo intervenção, foram utilizados os mesmos parâmetros de estimulação, mas somente o canal com os eletrodos posicionados na região sacral foi ativado. A intensidade da corrente foi ajustada até atingir o limiar sensitivo máximo tolerado por cada participante, sem provocar dor. Durante a sessão, a intensidade foi ajustada, sempre que necessário, para evitar a acomodação sensorial e manter a amplitude máxima da corrente.

Os pacientes foram posicionados em decúbito ventral para facilitar o correto posicionamento dos eletrodos (Figuras 5). Todas as sessões foram conduzidas exclusivamente por dois fisioterapeutas especializados em fisioterapia pélvica pediátrica.

Ambos os grupos participaram de sessões presenciais de eletroterapia, realizadas uma vez por semana, garantindo um contato uniforme entre os participantes e os pesquisadores. Ao todo, foram realizadas 15 sessões de ENTP por participante.

4.2.6 Participantes

A população do estudo foi formada por crianças e adolescentes, com idades entre seis e 17 anos, 11 meses e 29 dias, com o diagnóstico de EMP, encaminhadas ao Ambulatório de Enurese da Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas de Minas Gerais HC/UFGM (Figura 6) e ao Ambulatório de Urologia Pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora HU/UFJF, coparticipante desse estudo na etapa de coleta de dados. Os pacientes foram assistidos por equipe interprofissional composta por pediatra, nefrologista pediátrico, urologista pediátrico, enfermeiro, fisioterapeuta, assistente social e psicólogo.

Figura 6 - Consulta no Ambulatório de Enurese HC/UFMG



Fonte: própria autora

Os participantes foram randomizados em dois grupos, a seguir:

- Grupo placebo (GP): tratados com o acetato de desmopressina diariamente e realizadas sessões 15 sessões de ENT placebo 1 vez por semana de forma presencial.
- Grupo intervenção (GI): tratados com acetato de desmopressina diariamente e realizadas sessões 15 sessões de ENTP 1 vez por semana de forma presencial.

4.2.7 Coleta de dados

A inclusão dos participantes foi realizada entre junho de 2022 e julho de 2024. Todos passaram por uma avaliação clínica criteriosa, seguindo o protocolo assistencial para enurese. Os participantes com diagnóstico de EMP que atenderam aos critérios de inclusão e não inclusão foram convidados a participar do estudo. Após a aceitação, eles foram distribuídos aleatoriamente nos grupos previamente descritos.

O processo de randomização foi realizado por meio de randomização simples, utilizando uma planilha do *Microsoft Excel RAND function* (versão Office 2010). Para garantir o sigilo de alocação, os resultados da randomização foram armazenados em envelopes individuais, selados, numerados e entregues aos participantes no dia da avaliação ou na primeira consulta. Todos os envolvidos no estudo, com exceção dos fisioterapeutas responsáveis pela intervenção,

permaneceram cegos em relação à alocação dos participantes, incluindo os próprios participantes, suas famílias e os avaliadores responsáveis pela análise dos resultados. O calendário de noites secas e molhadas, utilizado como ferramenta avaliativa, era enviado aos avaliadores sem identificação do participante, garantindo a imparcialidade na análise.

Na primeira consulta, além da randomização, os participantes receberam instruções detalhadas sobre o preenchimento dos seguintes instrumentos: o diário vesical e intestinal (Figura 1), o calendário de noites secas e molhadas (Figura 2) e o diário das fraldas (Figura 3). Esses registros deveriam ser realizados em casa. O diário vesical e intestinal e o diário das fraldas foram preenchidos por sete dias antes do início do tratamento, enquanto o calendário de noites secas e molhadas foi atualizado diariamente, antes, durante e após o período de tratamento.

Após 14 dias da primeira consulta, os participantes retornaram ao ambulatório com todos os materiais devidamente preenchidos. Nesse encontro, os fisioterapeutas responsáveis analisaram os diários preenchidos em casa e passaram orientações de hábitos saudáveis, que incluiu:

- Urinar regularmente ao longo do dia (ao acordar, no meio da manhã, antes ou após o almoço, no meio da tarde, no final da tarde e antes de dormir);
- Ingerir líquidos adequadamente durante o dia, priorizando os períodos da manhã e da tarde;
- Reduzir o consumo de líquidos e alimentos ricos em solutos nas três horas que antecedem o horário de dormir;
- Aumentar o consumo de alimentos ricos em fibras;
- Praticar exercícios físicos regularmente.

Os pais foram orientados a não acordar os participantes durante a madrugada para urinar e a cessar o uso de fraldas. Nessa consulta, também foram iniciadas as intervenções com acetato de desmopressina e ENTP. Durante o protocolo, todos os participantes frequentaram o ambulatório semanalmente.

A primeira fase do protocolo foi destinada à titulação da dose do medicamento, com o objetivo de ajustar a dose ideal de acetato de desmopressina para cada participante. A dose inicial foi de 0,2 mg/dia, e os ajustes foram realizados a cada duas semanas, nas 3ª e 5ª sessões. A titulação foi baseada na análise do calendário de noites secas e molhadas. Caso o participante

não apresentasse uma redução superior a 50% nas noites molhadas em relação ao período pré-tratamento, a dose era aumentada em 0,1 mg/dia, sendo mantida por 14 dias até a próxima avaliação.

Na avaliação realizada na 7ª sessão, os participantes que não atingiram a redução >50% das noites molhadas com a dose máxima (0,4 mg/dia) foram classificados como não respondedores e retirados do protocolo por questões éticas. Os demais mantiveram a dose alcançada na 7ª sessão e continuaram o tratamento com sessões semanais de ENTP.

A partir da 12ª sessão, iniciou-se a retirada gradativa do acetato de desmopressina para os participantes que utilizavam a dose máxima de 0,4 mg/dia, reduzindo 0,1 mg por semana. Participantes com dose de 0,3 mg iniciaram a redução na 13ª sessão e, aqueles que mantiveram a dose inicial de 0,2 mg, iniciaram a retirada na 14ª sessão.

Na 15ª sessão, todos os participantes concluíram o protocolo de tratamento, foram orientados a interromper o uso do medicamento a partir deste momento e se realizou a última sessão de ENTP.

Na 16ª sessão, os pacientes já estavam sem medicamento e não realizaram mais a ENTP. Realizou-se apenas a avaliação final imediatamente após a intervenção. Avaliou-se, através do calendário das noites secas e molhadas, o número de noites molhadas.

Houve um total de 18 encontros. No primeiro realizou-se a avaliação clínica, do segundo ao 15º encontro executou-se as intervenções, no 16º realizou-se a avaliação final após a intervenção, e após 6 meses, no último encontro, repetiu-se a avaliação. O fluxograma do protocolo de intervenção está representado na Figura 7.

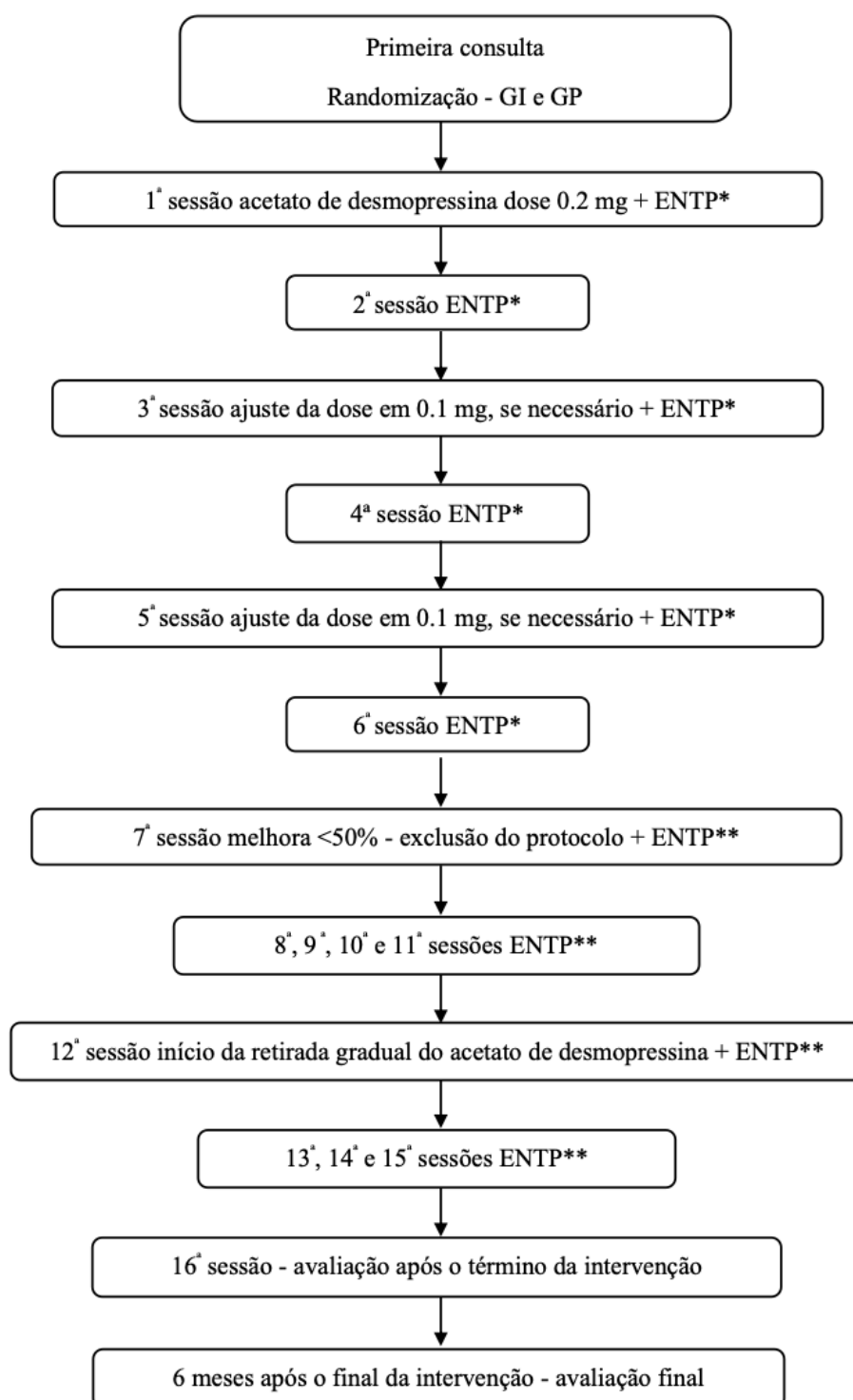
Os resultados foram analisados por avaliadores cegos, considerando a frequência de noites molhadas registrada no calendário de noites secas e molhadas. A análise seguiu os critérios da ICCS^{3,19} para definição dos desfechos (Quadro 1).

Quadro 1 - Critérios de resultado imediato e após 6 meses da *International Children's Continence Society*

Resultados imediatos	Resultados após 6 meses
Sem resposta = redução do número de episódios de enurese <50%.	Recaída = mais de 1 episódio por mês
Resposta parcial = redução do número de episódios de enurese entre 50% e 99%.	Sucesso sustentado = sem recaída em 6 meses. Sucesso completo= sem recaída em 2 anos após a interrupção do tratamento.
Resposta completa = ausência de enurese.	

Fonte: ICCS ^{3,19}

Figura 7 - Fluxograma do protocolo de intervenção



GP grupo placebo; GI grupo intervenção; *ENTP eletroestimulação nervosa transcutânea parassacral: ENTP ativa (GI) e ENTP placebo (GP); **ENTP para os participantes que continuaram no protocolo de estudo.

4.2.8 Cálculo Amostral

O poder de detecção da amostra variou de 78,8% a 96,3%, dependendo do desfecho medido. Esta variação foi notada em termos da redução da frequência de noites molhadas tanto imediatamente após a intervenção como seis meses após o seu término, respectivamente (Tabela 1).

Tabela 1 - Cálculo do poder de detecção da amostra

Desfecho considerado	Tipo de variável	Comparação	Poder
Redução no número de noites molhadas após a intervenção (variável contínua)	Contínua	Placebo x Intervenção (n=32 x n=34)	82,3%
Percentual de melhora após a intervenção (variável categórica)	Categórica	Placebo x Intervenção (n=32 x n=34)	78,8%
Redução no número de noites molhadas após 6 meses (variável contínua)	Contínua	Placebo x Intervenção (n=32 x n=34)	96,3%
Percentual de melhora 6 meses (variável categórica)	Categórica	Placebo x Intervenção (n=32 x n=34)	91,3%

4.2.9 Aspectos éticos

Os responsáveis e os pacientes entre 10 e 17 anos, após leitura, compreensão e concordância em participar do estudo, assinaram o TCLE (APÊNDICES A e B) e TALE, respectivamente (APÊNDICES C e D).

O Projeto de pesquisa foi aprovado pela Câmara Departamental da Pediatria sob parecer número 528/2020 em 22 de junho de 2020 (Anexo B) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE- 35990620.2.0000.5149) como instituição proponente em 10 de dezembro de 2020, sob Parecer número 4.453.428 (Anexo C). Posteriormente, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora (CAAE-35990620.2.3001.5133) como instituição coparticipante em 31 de julho de 2022, sob parecer número 5.553.832 (Anexo D).

4.2.10 Análise estatística

Para caracterização da amostra inicialmente foi feita uma análise descritiva das variáveis numéricas por meio de medidas de tendência central e variabilidade. Essa análise foi

realizada para a amostra total e estratificada por grupo (controle e intervenção). Foram realizadas tabelas de frequências para as variáveis categóricas, apresentando as frequências absolutas e relativas, bem como calculadas as medidas de tendência central (média e mediana) e variabilidade (desvio-padrão, demais quartis, máximo e mínimo) para as variáveis numéricas.¹ Para testar a normalidade das variáveis numéricas utilizou-se o teste de *Kolmogorov-Smirnov* (ANEXO E).²⁰

Na análise dos desfechos considerou-se a análise por intenção de tratar. Nesse tipo de análise são considerados os dados de todos os participantes do estudo independente de terem ou não completado a intervenção. Nesse caso, a análise também incluiu os 21 participantes que não seguiram todo protocolo da intervenção, por não responderem ao tratamento e foram retirados do acompanhamento na 7ª sessão. Dessa forma, os dados do desfecho desses pacientes em sua última sessão foram considerados nas demais avaliações do estudo (ao final, na 16ª sessão e após seis meses de acompanhamento).²¹

Na comparação entre os grupos placebo e intervenção utilizou-se o teste *Mann-Whitney* para as variáveis numéricas, por se tratar de variáveis com distribuição assimétrica (não-normal). Apenas para análise da idade, com distribuição normal, foi utilizado o teste *t-Student*. Na comparação das variáveis categóricas utilizou-se o teste Qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher (no caso das comparações de grupos com baixas frequências). Para comparar o desfecho número de noites molhadas antes e depois da intervenção ou após 6 meses utilizou-se o teste não-paramétrico de *Wilcoxon*.²⁰

Utilizou-se o método de *Kaplan-Meier* para avaliar o tempo até a ocorrência de melhora (parcial ou total). Nessa análise considerou-se como unidades de tempo a 3ª sessão, 5ª sessão, 7ª sessão e 15ª sessão, além da avaliação após 6 meses da intervenção. O método considera todos os participantes incluídos no estudo, mesmo aqueles que não completaram todas as sessões da intervenção, levando em consideração seu tempo de contribuição para o estudo. E para comparação dos grupos placebo e intervenção realizou-se o teste de *log-rank*.²²

Em todas as análises considerou-se um nível de significância de 5% e utilizado o *software* estatístico SPSS versão 21.0. O cálculo do poder de detecção da amostra foi feito por meio do *software* *GPower* versão 3.1.

REFERÊNCIAS

1. Prospero University of York. Centre for Reviews and Dis- semination. International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO). 2015. Available from: <http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>. Accessed 01 September 2021
2. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev*. 2021; 10:89.
3. Nevéus T, Fonseca E, Franco I, Kawauchi A, Kovacevic L, Nieuwhof-Leppink A, et al. Management and treatment of nocturnal enuresis-an updated standardization document from the International Children's Continence Society. *J Pediatr Urol* 2020; 16:10-19.
4. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366: l4898
5. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods*. 202;12(1):55-61.
6. Moseley AM, Herbert RD, Sherrington C, Maher CG. Evidence for physiotherapy practice: a survey of the Physiotherapy Evidence Database (PEDro). *Aust J Physiother*. 2002; 48:43-9.
7. Cashin AG, McAuley JH. Clinimetrics: Physiotherapy Evidence Database (PEDro) Scale. *Journal of Physiotherapy*. 2020; 66:59.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC). Disponível em: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/> acessado em janeiro de 2022.
<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>
9. Cuschieri S. The CONSORT statements. *Saudi J Anaesth*. 2019 Apr;13(Suppl 1): S27-S30. doi: 10.4103/sja.SJA_559_18. PMID: 30930716; PMCID: PMC6398298.
10. Lane MM, Czyzewski DI, Chumpitazi BP, Shulman RJ. Reliability and validity of a modified Bristol Stool Form Scale for children. *J Pediatr*. 2011; 159:437-41. e1.
11. Jozala DR, Oliveira ISF, Ortolan EVP, Oliveira Junior WE, Comes GT, Cassettari VMG, et al. Brazilian Portuguese translation, cross-cultural adaptation and reproducibility assessment of the modified Bristol Stool Form Scale for children. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;95(3):321-327.
12. Zeevenhooven J, Koppen IJ, Benninga MA. The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2017; 20:1-13.
13. Benninga MA, Nurko S, Faure C, Hyman PE, Roberts ISJ, Schechter NL. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterol*. 2016;150(6):1443-55.
- 14.Dombek K, Costa Monteiro LM, Fontes JM, Ramos EG. Immediate effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on urodynamic parameters of children with myelomeningocele. *Neurourol Urodyn*. 2019; 38:2351-2358.
<https://doi.org/10.1002/nau.24155>
- 15.De Paula LIDS, de Oliveira LF, Cruz BP, de Oliveira DM, Miranda LM, de Moraes Ribeiro M, et al. Parasacral transcutaneous electrical neural stimulation (PTENS) once a week for the treatment of overactive bladder in children: A randomized controlled trial. *J Pediatr Urol* 2017; 13:263. e1-e6. Erratum in: *J Pediatr Urol* 2021; 17:e1.

16. De Oliveira LF, de Oliveira DM, da Silva de Paula LI, de Figueiredo AA, de Bessa J Jr, de Sá CA, et al. Transcutaneous parasacral electrical neural stimulation in children with primary monosymptomatic enuresis: a prospective randomized clinical trial. *J Urol* 2013; 190:1359-63
17. De Oliveira LF, Silva LID, Franck HHM, Guimarães KG, Cardoso JSS, Ribeiro ACP, et al. Parasacral transcutaneous electrical neural stimulation versus urotherapy in primary monosymptomatic enuresis: A prospective randomized clinical trial. *Neurourol Urodyn*. 2023; 42:1390-6
18. Lindström S, Fall M, Carlsson CA, Erlandson BE. The neurophysiological basis of bladder inhibition in response to intravaginal electrical stimulation. *J Urol*. 1983; 129:405–10.
19. Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2016; 35:471-81.
20. Pagano, M.; Gauvreau, K. *Princípios de Bioestatística*. São Paulo: Thomson, 2004.
21. Gupta, S. K. Intention-to-treat concept: a review. *Perspectives in Clinical Research* 2011; 2: 109-112.
22. Colosimo, E. A.; Giolo, S. R. *Análise de Sobrevida Aplicada*. São Paulo: Edgard Blucher, 2006.

5 RESULTADO E DISCUSSÃO

Os resultados e as discussões serão apresentados sob forma de dois artigos, o primeiro já publicado.

5.1 Artigo de revisão (A): *The effectiveness of parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation in the treatment of monosymptomatic enuresis in children and adolescents: a systematic review.*

Citação: Dutra MF, de Bessa J Júnior, de Almeida ECL, Lima EM, Vasconcelos MMA, Mrad FCC. *The effectiveness of parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation in the treatment of monosymptomatic enuresis in children and adolescents: a systematic review. Int Braz J Urol.* 2024r;50(2):136-151.

5.2 Artigo original (B): *Parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation combined with desmopressin acetate for treating primary monosymptomatic enuresis: a randomized, placebo-controlled clinical trial.*

A. ARTIGO DE REVISÃO



REVIEW ARTICLE

Vol. 50 (2): 136-151, March - April, 2024
doi: 10.1590/S1677-5538IBJU.2023.0618



The effectiveness of parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation in the treatment of monosymptomatic enuresis in children and adolescents: a systematic review

Melissa Faria Dutra¹, José de Bessa Junior², Emerson Coelho Luiz de Almeida¹, Eleonora Moreira Lima¹, Mônica Maria de Almeida Vasconcelos¹, Flávia Cristina de Carvalho Mrad¹

¹ Departamento de Pediatria, Unidade de Nefrologia Pediátrica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil; ² Departamento de Urologia, Universidade Estadual de Feira de Santana (UFSC), Feira de Santana, BA, Brasil

ABSTRACT

Background: Parasacral Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (PTENS) is a treatment used in enuresis refractory to first-line treatment. This review aimed to evaluate the effectiveness of PTENS in treating monosymptomatic enuresis (MNE) in children and adolescents.

Methods: The study followed the Preferred Reporting Items for Systematic (PRISMA) guidelines. The search was carried out in the following databases: MEDLINE (via PubMed), Web of Science, SCOPUS, Central Cochrane Library and Physiotherapy Evidence Database (PEDro). The selected studies were randomized clinical trials (RCTs). The "Risk of Bias tool for randomized trials" and the "Risk of Bias Visualization" were used to analyze the risk of bias.

Results: Of the 624 studies selected, four RCTs were eligible. Three included 146 children and adolescents aged between six and 16.3 years and used similar PTENS protocols with a frequency of 10 Hz, pulse duration of 700 µs and 20 minutes three times/week. One study enrolled 52 patients aged seven to 14 years used PTENS at home, with a pulse duration of 200 µs and 20 to 60 minutes twice/day. Risk of bias was observed in three studies due to results/ randomization and measurement. Two studies showed a partial response with a reduction in wet nights, one a complete response in 27% of patients, and one showed no improvement.

Conclusion: PTENS reduces wet nights' frequency but does not cure them, except in 27% of patients in one study. Limited RCTs and data heterogeneity are limitations.

ARTICLE INFO

 Flávia Cristina de Carvalho Mrad
<https://orcid.org/0000-0001-5484-2252>

Keywords:

Systematic Review [Publication Type]; Nocturnal Enuresis; Transcutaneous Electric Nerve Stimulation

Int Braz J Urol. 2024; 50: 136-51

Submitted for publication:
December 13, 2023

Accepted after revision:
January 02, 2024

Published as Ahead of Print:
January 30, 2024

INTRODUCTION

Monosymptomatic enuresis (MNE) is a condition defined by the International Children's Continence Society (ICCS) as isolated intermittent urinary incontinence during sleep in children of five years or above, which occurs once a month for three consecutive months and is not caused by any organic factors. If the child has never achieved urinary continence for more than six months, the condition is defined as primary enuresis, and if a relapse occurs after a dry period of at least six months, it is defined as secondary enuresis. Enuresis is considered infrequent if it occurs less than four times a week and frequent if it occurs four or more times a week (1-4). A recent study showed that 9% of six-year-old children had enuresis, with males being more commonly affected. Of this group, 1.2% were diagnosed with MNE (5).

The exact etiology of enuresis is not yet fully understood. It is considered multifactorial (1,2,6-11). One of the main factors involved in the pathophysiology of enuresis are hereditary factors (1,2, 4-6). Jørgensen et al. (12) revealed 12 protein-coding genes, including *PRDM13*, *SIM1* and *EDNRB*, which are particularly interesting because they are involved in the three pathophysiological mechanisms of enuresis: excessive production of nocturnal urine (nocturnal polyuria) due to the altered circadian cycle of antidiuretic hormone, disturbances in the function of bladder (reduction in bladder capacity and nocturnal detrusor overactivity) (12, 13) and inability to wake up when you need to urinate (impaired arousal) (14, 15).

In order to diagnose MNE correctly, it is important to conduct a systematic clinical history along with a thorough physical examination (1, 2, 4, 6, 16). To screen for other lower urinary tract symptoms (17-20), psychological and behavioral comorbidities (21), sleep disorders (22), and constipation (23), standardized and validated questionnaires should be used. Additionally, a bladder and bowel diary, dry night diary, and a urinalysis (which includes a urine dipstick to detect glycosuria and leukocytosis) should be ordered (1, 2, 6, 16). If children experience polyuria and polydipsia, it is recommended to test for diabetes insipidus (6). If there is

suspicion of neurogenic or anatomical problems in the bladder, additional tests such as urodynamic evaluation may be necessary (16).

Treatment options for MNE include urotherapy, enuresis alarm, and medications such as desmopressin acetate (DDAVP), anticholinergics, and tricyclic antidepressants. A combination of these modalities can also be used (1-4, 6). Currently, the first-line treatments for MNE are considered enuresis alarms and DDAVP (4).

The enuresis alarm is a behavioral or conditioning treatment that requires the participation and motivation of both children and their parents (6). Although it has a success rate of 50 to 70%, it also has a high discontinuation rate (24). However, one of its advantages is the low probability of causing adverse effects (1-4, 6).

DDAVP is a synthetic antidiuretic hormone that reduces urine production during the night (25). Although it is generally safe for long-term use, it can cause water intoxication and hyponatremia, which makes it unsuitable for patients with polydipsia (26). DDAVP has a varying success rate in treating enuretic children. About one-third of patients experience significant improvement; another third reports no change, and the remaining third shows moderate results. However, relapses can occur in up to 70% of cases when the medication is interrupted (25), particularly without structured desmopressin withdrawal, which could help to reduce the risk of relapse (27).

It is estimated that approximately one-third of patients with MNE may require additional treatment after first-line interventions. This can be a challenging situation for pediatricians and urologists (28).

Parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation (PTENS) is a treatment modality widely used to manage lower urinary tract dysfunction (LUTD), that failed first-line conservative therapies (29-31). Its mechanism of action in LUTD still needs to be clarified. It is believed that it reorganizes the action or expression of impulses and inhibitory impulses (neurotransmitters or receptors) in the bladder to reverse or recover the organ's function (32, 33). Electric current through the hypogastric nerve activates inhibitory sympathetic neurons and inhibits excitatory parasympathetic neurons (pelvic nerve), promoting central nervous system reor-

ganization and preventing involuntary detrusor muscle contractions (34). Stimulating the sensory afferents S2 and S3 can help regulate involuntary bladder contractions by inhibiting the pontine micturition center. This interruption of excessive detrusor stimulation leads to the restoration of normal micturition reflex. This process, also, causes sensory accommodation by reducing the excitability of ascending sympathetic nerves. (35). Theoretical research suggests that using electrical nerve stimulation during childhood may improve the central and peripheral nervous system's neuroplasticity, leading to potentially better long-term outcomes (36). In addition to its established use in treating overactive bladder, recent randomized clinical trials have demonstrated varying effects of PTENS in treating MNE (29, 37-39). According to Bastos Netto et al. (6) PTENS could be tried in cases where other therapies have failed.

It is essential to understand that children and adolescents with enuresis often have low self-esteem and low quality of life. This medical condition can also negatively impact their academic performance and social life, especially if they are subjected to verbal or physical abuse by their caregivers. Enuresis is typically punished, highlighting the need to educate family members about its involuntary nature and the importance of treatment (40, 41). Thus, finding an effective treatment for children and adolescents with enuresis who do not respond to first-line therapies is crucial. Therefore, this systematic review aims to present the latest literature on the effectiveness of PTENS as a potential treatment option for MNE.

METHODS

The Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA) statement guided this systematic review (42). The review protocol was registered at the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), registration number CRD42021269279 (43).

Eligibility criteria

The PICO (Problem or Population, Interventions, Comparison and Outcome or Result) structure was used

in the development of the search for an answer to the main question of this review: *Is PTENS effective in treating children and adolescents with MNE?* The acronym PICO in this review stands for:

- P (population or problem): children and adolescents between six and 17 years who have been diagnosed with monosymptomatic enuresis according to ICCS criteria.
- I (intervention): transcutaneous electrical stimulation of the parasacral nerve.
- C (comparison): comparison among children and adolescents who received transcutaneous electrical stimulation of the parasacral nerve and those who did not.
- O (outcome or result): the efficacy of the treatment in reducing the number of wet nights. According to the ICCS criteria, treatment success is categorized into three groups: no-response (<50% symptom reduction), partial response (50 to 99%) and complete response (>100%) (1, 2).

Any articles that involved children or adolescents diagnosed with enuresis but who did not meet ICCS criteria, which used medications that alter the action of the detrusor muscle or external urethral sphincter, which suffered from untreated attention deficit hyperactivity disorder, daytime incontinence, intellectual disability, diabetes mellitus, sickle cell disease, spinal cord injury, spina bifida, radiculopathy, or with urological malformations were excluded from this review.

Literature search strategy

A comprehensive bibliographic search was conducted until September 2023 using the following databases: MEDLINE (via PubMed), Web of Science, SCOPUS, Central Cochrane Library, and Physiotherapy Evidence Database (PEDro). The search terms used were "electrical stimulation," "monosymptomatic enuresis," "bedwetting," "children," and "adolescent". Only Randomized Controlled Trials (RCTs) with no date or language limits were included. Reference checking of selected articles was also conducted to identify additional studies.

Data extraction and storage

Two reviewers independently (MFD and FCCM) examined titles and abstracts to select eligible studies

and filter out duplicates. Afterward, they assessed the studies' titles and summaries to determine the relevant articles. When the reviewers encountered disagreement, they retrieved the full text of the article. Controversies were reconsidered and discussed until a consensus was reached. If controversies persisted, a third reviewer (MMAV) was consulted to make the final inclusion decision. All three reviewers evaluated the full text of the articles that were included in the final selection. To organize the information, a data extraction table was used.

The following data were extracted: study identification (first author, year of publication and country); participants (age, gender, sample size); study design; electrical stimulation variables (therapy type, number of participants in each group, home based PTENS or not, follow up, treatment protocol: pulse frequency, pulse width, number of sessions, frequency and duration of sessions, location of electrode); exclusion of polyuria, refractory to other treatments, key findings, inclusion and exclusion criteria, underwent urotherapy and result evaluation criteria.

All eligible studies were cataloged in an online library system, and those that did not meet the inclusion criteria were excluded, and the reasons for exclusion were documented.

Assessment of risk of bias of individual studies

The analysis of the studies' risk of bias included in this review was carried out using the tools "Risk of Bias tool for randomized trials" (RoB 2.0) (44) and "Risk of Bias VISualization (RoBVIS) (45). RoB 2.0 addresses five specific domains: (1) randomization bias; (2) bias from deviations from intended interventions; (3) bias regarding lack of outcome data; (4) bias in outcome measurement; and (5) bias in outcome selection (44). Two reviewers (EC and EML) utilized the tool independently. Discrepancies were resolved through discussion, with a third author (FCCM) acting as a referee when necessary.

Methodological quality

To assess the methodological quality of clinical trials was used the PEDro scale. It assesses 11 items related to the study internal validity (two to nine) and statistical reporting (10 and 11), except for the first one

(eligibility criteria), which is not computed in the total score (46). Scores of this scale range from zero to ten: scores <four indicate poor methodology, between four and seven fair quality, and from seven to ten higher quality (47). The scale was initially applied by two independent reviewers (MFD and FCCM), and in case of any disagreements, a third reviewer (MMAV) was consulted.

RESULTS

Study Selection

A total of 624 studies were selected, with 103 results in MEDLINE (via PubMed), 267 in SCOPUS, 211 in Web of science, 38 in Central Cochrane Library and five in PEDro database. After the first screening, 353 were removed. Then, 100 were excluded based on title, 171 by the summary and eight were eligible to read the full text. One was excluded because of diagnostic criteria monosymptomatic enuresis and electrical stimulation of the posterior tibial nerve and three because other electro stimulation techniques were used. Figure-1 shows the flowchart summarizing the literature search process, following the PRISMA statement (42).

Studies and participants characteristics

This review involved a total of 146 participants with MNE, ranging in age from six to 16.3 years. The intervention group (PTENS) had 92 participants, while the control group (CG) had 54 participants. One study did not have a control group and compared a group of 26 participants using PTENS to another group of 26 participants using transcutaneous interferential electrical stimulation, aged between seven and 14 years (39). Two studies did not have a placebo (37, 39). No statistical difference was found between genders. All studies were published between 2013 and 2023 and were randomized controlled trials (RCTs) (37-39, 48). These studies and participants' characteristics are shown in Table-1.

The study's general characterization is presented in tables to help analyze their methodological quality. Table-2 provides details on the methods used in each study, including inclusion and exclusion criteria and the criteria used to evaluate treatment's effectiveness. Table-3 shows the treatment protocol used by each author,

Figure 1 - Flowchart with the research methodology following PRISMA guidelines.

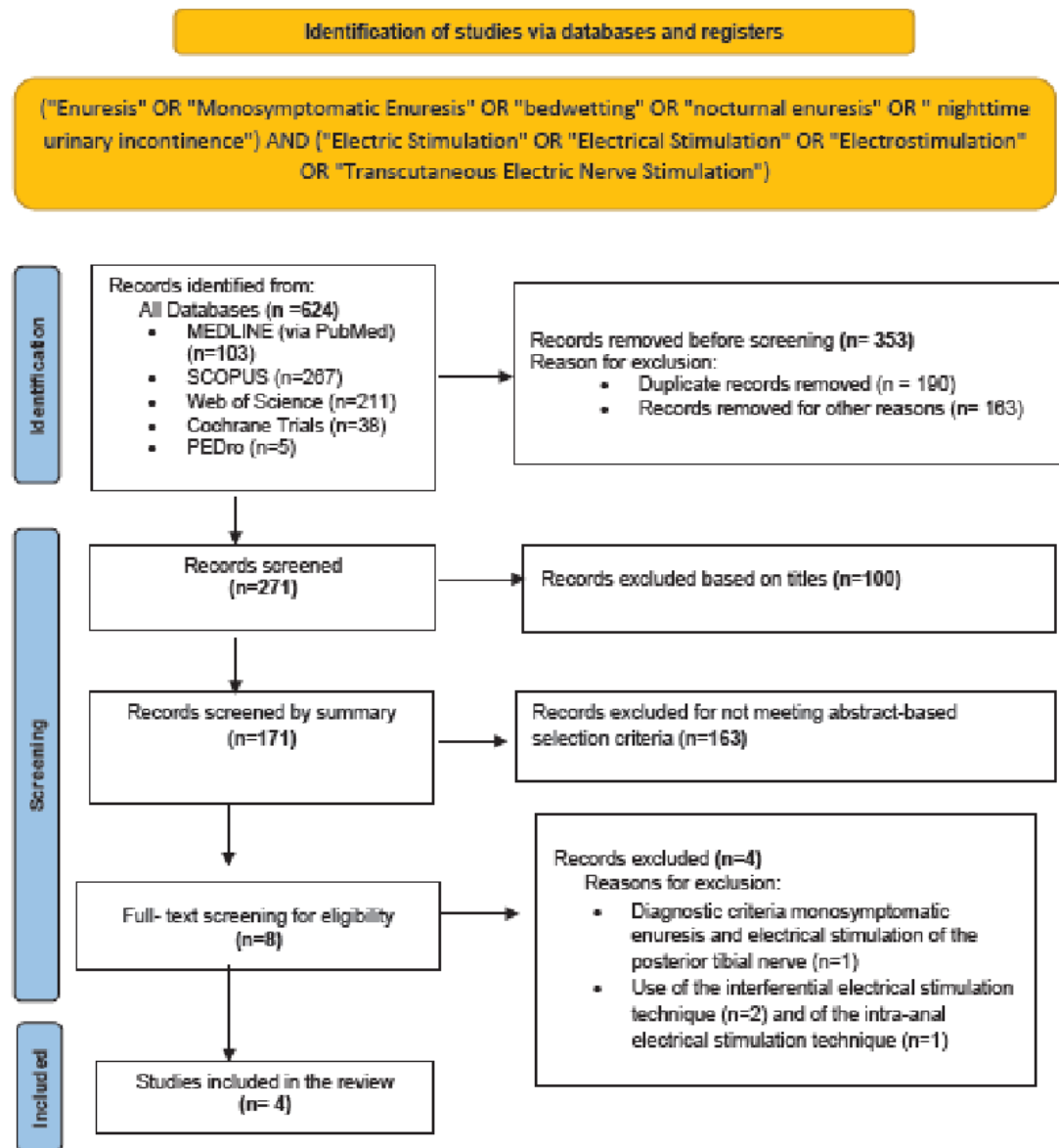


Table 1 - Sociodemographic characteristics of the included studies.

Study	Country	N	Male %	Age years Median interquartile range Mean $\pm$ SD	Study design
de Oliveira et al. 2013 (37)	Brazil	45	CG/CI: 50	CG: 9.9 $\pm$ 2.7 Range: 6.2-16.3 CI: 9.8 $\pm$ 2.9 Range: 6.3-14.1 (p=0.92)	RCT
Jorgensen et al. 2017 (48)	Denmark	47	CG: 74 IG: 88 (p=0.24)	CG: 9.1 $\pm$ 2.0 Range: 6-14 CI: 9.8 $\pm$ 2.2 Range: 6-14 (p=0.23)	RCT Double-Blind
Abdelhalim & Ibrahim, 2020 (39)	Egypt	52	PTENS G: 61.5 IFC G: 65.4 (p=0.77)	PTENS G: 10.9 $\pm$ 2.5 Range: 7-14 IFC G: 10.3 $\pm$ 2.1 Range: 7-14 (p=0.35)	RCT single-blind
Oliveira et al. 2023 (38)	Brazil	28	CG: 33.3 IG: 37	CG: 8.76 $\pm$ 1.91 IG: 9.36 $\pm$ 2.52 (p=0.56) Not described median	RCT

SD = standard deviation; RCT = randomized controlled trial; IG = intervention group; CG = control group; PTENS = parasacral transcutaneous nerve stimulation; TIES = transcutaneous interferential electrical stimulation.

including information on follow-up, PTENS parameters such as pulse duration and frequency, number and duration of sessions, electrode location, and main findings.

Protocol and procedures

The studies used similar PTENS protocols. All of them used the same electrode location (S2/S3 sacral region) and the same frequency (10Hz) (37-39,48). Three studies used the same pulse duration (700 μ s), therapy time (20 minutes), and therapy frequency (three times a week) (37-39). Only Jorgensen et al. (48) used home-based PTENS with a pulse duration of 200 μ s, 60 minutes of application per day and a therapy frequency of twice a day. The total number of sessions varied between ten

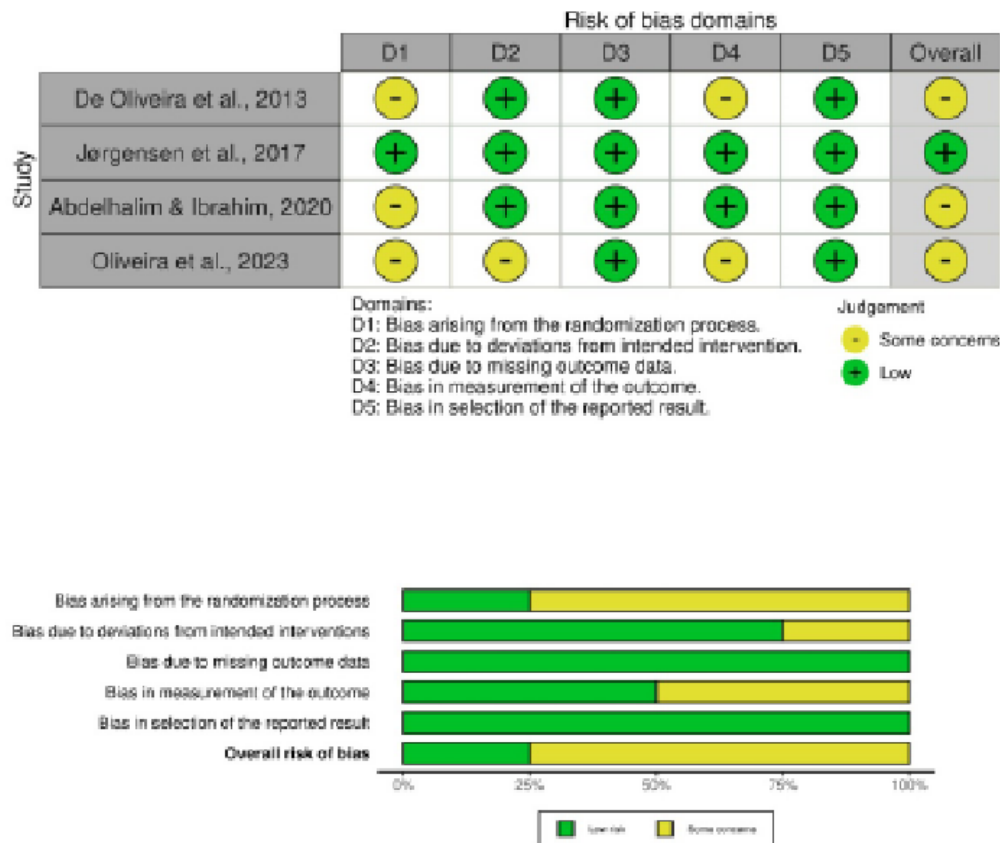
and 140, and the follow-up between 90 days and six months (Table-3).

Two studies used a minimum age of six years as an inclusion criterion (38, 48), one of five years (37) and the others, of seven years (39). All studies excluded patients with non-monosymptomatic enuresis, secondary enuresis, and neurological disease (37-39, 48). One study also excluded a patient with polyuria (48). More details are described in Table-2.

Risk of bias assessment

The risk of bias summary of the four included studies is shown in Figure-2. One study showed low risk of bias in all domains (48), and the other three showed

Figure 2 - Summary and graph of the risk of bias for the included studies based on the Risk of Bias tool for randomized trials -ROB 2.0.



some concerns, mainly arising from randomization and outcome measurement (37-39).

Methodological quality

The evaluation of methodology's quality is explained in detail in Table-4. Two studies received a score of five on the PEDro scale (37, 38) and one a score of seven (39), showing reasonable quality indicating a limited level of evidence regarding the benefits of PTENS in enuresis. Another study was classified as higher quality, with a score of ten (48). The most common methodological flaws were the absence of allocation concealment, blinding of patients, therapists and evaluators, and intention-to-treat analysis.

Main findings

This review assessed the efficacy of PTENS in MNE based on the number of wet nights, according to ICCS criteria, in four selected RCTs (37-39,48). A single study described a complete response to treatment in 27% and 19.8% of patients immediately and six months after the last session, respectively (39).

In a study conducted by de Oliveira et al. (37), children and adolescents with MNE were randomly assigned to two groups. The first group was treated with a standard urotherapy, while the second group was treated with both standard urotherapy and PTENS. The results showed that the second group (IG) had a significant improvement in wet nights of 61.8%, while the

Table 2 - Description of the methods of the included studies.

	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Behavioral therapy	Criteria used for treatment evaluation	N Initial/final
de Oliveira, et al. 2013 (37)	Children older than 6 years diagnosed with primary MNE according to ICCS criteria	Children aged less than 6 years, presence of non-MNE or secondary enuresis, history of treatment for enuresis in the 6 months prior to study entry, and presence of urinary tract infection, neurological, psychiatric, or renal disease.	Yes	A decrease of less than 50% on wet nights determined no response, a decrease of 50% to 89% constituted a partial response, and a decrease of more than 89% indicated a response. To calculate the mean rate of improvement on wet nights for CG and IG, the formula $\%44 \text{ improvement} [(100 \text{ e (wet days after treatment/wet days before treatment)})]$ was used.	45/38
Jorgensen et al. 2017 (48)	Children aged 6 to 14 years diagnosed with primary MNE, with a frequency of at least 3 nights per week and no treatment for nocturnal enuresis 1 week until the start of TENS treatment (2 weeks for enuresis alarm).	Children with nocturnal polyuria (defined as a nighttime urine volume greater than 130% of expected bladder capacity for age), ongoing constipation, and/or fecal incontinence; previous or continuous treatment with PTENS, presence of lower urinary tract infection, neurological or anatomical alterations of the urinary tract, or children undergoing operations on the urinary tract.	Yes	Non-response (less than 50% reduction in wet nights), partial responders (50% to 99% reduction) or complete responders (total dryness).	52/52
Abdelhalim & Ibrahim, 2020 (39)	Children and adolescents aged 7 to 14 years diagnosed MNE according to the ICCS with a history of three nights of nocturnal enuresis every week without any enuresis treatment for at least 1 month before the beginning of the study.	Children with neurological and/or psychological disorders, diagnosed with non-monosymptomatic or secondary enuresis, congenital anomalies, type I diabetes, urinary tract infection, and chronic constipation.	Yes	Non-response (0–49% wet nights reduced), partial response (50–89% wet nights reduced), good response (90% or more wet nights reduced), and full response (100% wet nights reduced); The percentage of progression % equal to $[(\text{number of wet nights pre-treatment}) - (\text{number of wet nights post-treatment})] / (\text{number of wet nights pre-treatment}) \times 100$	59/47
Oliveira et al. 2023 (38)	Children older than 5 years diagnosed with primary MNE and not being treated for enuresis or had any treatment in the past 6 months.	Families who showed no interest in participating in the study, those who had difficulty understanding the study objectives, patients with neurological, psychiatric, renal diseases, non-MNE and/or secondary enuresis.	Yes	Not described	72/45

MNE = monosymptomatic nocturnal enuresis; ICCS = International Children's Continence Society; TENS = transcutaneous electrical nerve stimulation; CG = control group; IG = intervention group.

Table 3 - Descriptive summary of parascratal transcutaneous nerve stimulation data from included studies.

Treatment protocol												
Study	Therapy in IG	IG (N)	CG (n)	Home-based PTENS	Follow-up	Pulse Frequency / Intensity	Pulse width (µs)	Number frequency, and duration of sessions	Location of electrode	Exclude not polyuria	Refactory to other treatments	Key findings
de Oliveira et al. 2019 (37)	PTENS	27	19	No	6 months	10Hz	700	10 sessions 3/ week 20 min	Sacral S2/S3	No	-	Improvement in MNE frequency was significant better in the EG (61.8%), when compared to CG (37.2%). No patient had complete resolution of symptoms. Combination of PTENS and behavioral therapy decreased more the percentage of wet nights compared to behavioral therapy alone.
Jorgensen et al. 2007 (44)	PTENS	24	25	No	10 weeks	10Hz. Intensity was the highest tolerable level up to a maximum of 40mA.	200	140 home sessions 3/ day 40min	Sacral S2/S3	Yes	Yes (33)	No effect of PTENS treatment in participants without nocturnal polyuria, on MNE episodes, no diurnal urine production, or bladder reservoir function.
Abdelmalik & Ibrahim, 2020 (38)	PTENS & TIES No CG	PTENS: 35 TIES: 25	-	No	6 months	PTENS: 10Hz, with current intensity slowly increased to tolerable. TIES: 4000-Hz	700	10 sessions 3/week 20 min	PTENS: Sacral S2/S3 TIES: Bilaterally placed on the pubic skin and the two other electrodes were chronically placed on the contralateral iliacal tuberosity skin areas.	No	-	The MNE frequency episodes reduced significantly and had improvement of quality of life in both groups.
Oliveira et al. 2023 (36)	PTENS	15	13	No	T1: after 20 th session T2: 15 days after treatment T3: 30 days after treatment T4: 60 days after treatment T5: 90 days after treatment	10-Hz	700	20 sessions 3/week 20 min	Sacral S2/S3	No	-	No patient had complete resolution of symptoms. The EG had a progressive reduction in the number of all nights over 90 days of follow-up, while the CG did not maintain the improvement. Combination of PTENS and urotherapy decreased more the percentage of wet nights compared to urotherapy alone.

IG = intervention group; CG = control group; PTENS = parascratal transcutaneous nerve stimulation; TIES = transcutaneous interferential electrical stimulation.

Table 4 - Quality analysis of studies included in the Physiotherapy Evidence Database (PEDro) Scale.

PEDro scale	de Oliveira et al. 2013 (37)	Jorgensen et al. 2017 (48)	Abdelhalim & Ibrahim, 2020 (39)	Oliveira et al. 2023 (38)
1. Eligibility criteria were specified.	Yes	Yes	Yes	Yes
2. Patients were randomly allocated to groups (in a crossover study, they were randomly allocated to groups according to the treatments received)	Yes	Yes	Yes	Yes
3. Allocation concealed	No	Yes	Yes	No
4. Groups were similar at baseline regarding the most important prognostic indicators	Yes	Yes	No	Yes
5. Blinding of all patients	No	Yes	No	No
6. Blinding of all therapists who administered the therapy	No	Yes	No	No
7. Blinding of all assessors who measured at least one key outcome	No	Yes	Yes	No
8. Measures of at least one key outcome obtained from more >85% of the patients initially allocated to groups	Yes	Yes	Yes	Yes
9. All patients for whom outcome measures were available received treatment or sham as allocated or, where this was not the case, data for at least one key outcome were subjected to intention-to-treat analysis	No	Yes	Yes	No
10. Results of between-group statistical comparisons were reported for at least one key outcome	Yes	Yes	Yes	Yes
11. Study provided both point measures and measures of variability for at least one key outcome	Yes	Yes	Yes	Yes
Total score	5	10	7	5

first group (CG) only had an improvement of 37.3% ($p=0.003$). However, no patient in either group achieved complete improvement.

Jørgensen et al. (48) compared children randomized in two groups, both were treated with a standard urotherapy. The IG received home-based PTENS therapy, while the CG received sham home-based PTENS therapy. However, there was no reduction in the number of wet nights, nocturnal urine production or bladder reservoir function characteristics.

In a study conducted by Abdelhalim & Ibrahim (39), two different modes of treatment were compared - PTENS and transcutaneous interferential electrical stimulation. The study found that both modes of treatment led to a significant decrease in the number of wet nights and an improvement in the participants' quality of life. However, the group that received transcutaneous interferential electrical stimulation showed greater immediate and short-term improvements sustained over a more extended period than the PTENS group ($p < 0.05$).

According to the latest study conducted by Oliveira et al. (38), both the CG and IG were given standard urotherapy. However, the IG received an additional treatment of PTENS, while the CG received a placebo version of PTENS. Four evaluations were carried out after the intervention, the first, immediately, after the intervention and the last 90 days later. There was a progressive improvement in the number of dry nights in each evaluation, with a significant improvement in IG comparing the pre-treatment values with the values found after 90 days ($p < 0.00$).

DISCUSSION

This review aimed to answer whether the PTENS is effective in treating MNE in children and adolescents. Although there are few randomized clinical trials available, this review found that PTENS can effectively reduce the number of wet nights per week, but in most cases, it only shows a partial response. The included studies are heterogeneous, making them unsuitable for meta-analysis. Despite the differences, in all the studies, the children in both groups received urotherapy and used the same electrostimu-

lation frequency parameter (10Hz) (37-39). Only one of the articles used different methods, and the therapy was conducted at home (48). Interestingly, this was the only study that found no improvement in any of the outcomes assessed. This outcome prompts us to consider two reflections. Firstly, the significance of the parameters that were used, and secondly, the quality of the technique that was employed.

PTENS has shown promising results in treating other types of LUTD, such as overactive bladder and non-monosymptomatic enuresis (29, 30, 31). Although there is no agreed-upon definition of the optimal parameters to be used, most of the studies utilize the same parameters as those used by de Oliveira et al. (37), Abdelhalim & Ibrahim (39), and Oliveira et al. (38). Furthermore, the technical quality of the intervention carried out by a trained professional is undoubtedly better when compared to the technique of a lay person. In this case, appropriate positioning of electrodes and adjusting the current amplitude to the maximum sensory threshold can improve the therapeutic response. However, Jørgensen et al. (48) did not fully address these two requirements in the study.

Although the exact PTENS' mechanism of action is still unclear, a study conducted by Netto et al. (49) has shown increased connectivity between the anterior cingulate cortex and the dorsolateral prefrontal cortex. This leads to a balance of sympathetic and parasympathetic stimuli in the bladder, promoting central nervous system reorganization and preventing involuntary detrusor muscle contractions, as demonstrated by Lindstrom et al. (50). Considering that one of the tripods in the pathophysiology of enuresis is detrusor hyperactivity, it is expected that PTENS will have a positive effect on at least this causal factor. In a recent meta-analysis, several treatments for overactive bladder in children were compared for their effectiveness and safety. The study found that PTENS was the best therapeutic option for improving maximum urinary volume, followed by urotherapy when compared to antimuscarinics. (51) It is known that as bladder capacity increases, it becomes possible to store more urine, which may be enough to accommodate urine production during sleep without the need to urinate.

It is still being determined whether standard urotherapy should be the first line of treatment for MNE (52). However, it is established that it can be used to treat other types of LUTD. Its effectiveness seems to be related to the greater intensity of treatment (53). In this review, studies that performed PTENS in person had a greater opportunity to reinforce standard urotherapy with frequent contact with the professional, which could be considered a confounding factor.

Two studies have demonstrated that symptoms gradually improve over the course of treatment (37, 38). The first study, conducted by de Oliveira et al. (37), involved only ten sessions, while the second study (38) involved 20 sessions. Both studies found that patients responded positively to treatment. We were unable to find any other clinical trial that investigated the relationship between the number of sessions and the gradual improvement of MNE. However, Veiga et al. (54) conducted a survey to evaluate the effectiveness of PTENS in overactive bladder per session. They observed that improvement occurred gradually, with more significant improvement after the 13th session. The improvement curve continued to increase until the end of the treatment at the 20th session. It was suggested that if treatment continued beyond the 20th session, an increased number of patients would have showed improvement.

A recent systematic review showed that using PTENS to treat enuresis is of no benefit. However, it is worth highlighting that this review included studies with patients who had non-monosymptomatic enuresis (55). In contrast, our review focused only on patients with monosymptomatic enuresis and found that PTENS can effectively reduce the number of wet nights. However, only one of the RTCs (39) showed complete remission in 27% of patients. We believe that the effectiveness of the treatment depends on the parameters used and the correct treatment technique applied by the professional. Effective treatment of enuresis is crucial due to its prevalence and impact on the quality of life of children and their families. (4, 40, 56). Although first-line therapies are well established, they are often ineffective and have high

discontinuation rates (4, 24, 25). Therefore, it is essential to have robust studies that prove the effectiveness of alternative treatments such as PTENS.

It's worth noting that there are certain limitations to this review. Firstly, we only included a few studies due to our strict inclusion criteria, which involved complying with the ICCS guidelines and selecting only randomized controlled trials. Another limitation was the relatively small sample sizes of the studies. Additionally, due to the heterogeneous nature of the data, it was not possible to conduct a meta-analysis.

CONCLUSION

According to the review, PTENS can reduce the occurrence of wet nights in children and adolescents with MNE. However, it is not a complete cure for the condition, except for one study that reported a 27% cure rate among patients. To determine the most effective protocol for this treatment, more high-quality research is needed. Comprehensive evaluation of its effectiveness will require larger samples and more sessions.

ABBREVIATIONS

BVS = Biblioteca virtual em saúde
CG = Control group
DDAVP = Desmopressin acetate
ICCS = International Children's Continence Society
IG = Intervention group
LUTD = Lower urinary tract dysfunction
MNE = Monosymptomatic enuresis
PEDro = Physiotherapy Evidence Database
PICO = Problem or Population, Interventions, Comparison and Outcome
PRISMA = Preferred Reporting Items for Systematic
PROSPERO = International Prospective Register of
Systematic Reviews and Meta-Analyses
PTENS = Parasacral transcutaneous electrical nerve
stimulation
ROB2 = Risk-of-bias in randomized trials
ROBVIS = Risk-of-bias visualization

RTCs = Randomized controlled trials

TIES = Transcutaneous interferential electrical stimulation

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

Prospero registration number: CRD42021269279

FUNDING

National Research Development Council (CNPq). Research Support Foundation of the States of Minas Gerais (Fapemig).

CONFLICT OF INTEREST

None declared.

REFERENCES

1. Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: update report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol.* 2014;191:1863-65.e13.
2. Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2016; 35:471-81.
3. Neveus T, Eggert P, Evans J, Macedo A, Rittig S, Tekgöl S, et al. Evaluation of and treatment for monosymptomatic enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society. *J Urol.* 2010;183:441-7.
4. Neveus T, Fonseca E, Franco I, Kawauchi A, Kovacevic L, Nieuwhof-Leppink A, et al. Management and treatment of nocturnal enuresis-an updated standardization document from the International Children's Continence Society. *J Pediatr Urol.* 2020;16:10-9.
5. Mota DM, Matijasevich A, Santos IS, Petresco S, Mota LM. Psychiatric disorders in children with enuresis at 6 and 11 years old in a birth cohort. *J Pediatr (Rio J).* 2020;96:318-26.
6. Bastos JM Netto, Rondon AV, de Lima GRM, Zerati M Filho, Schneider-Monteiro ED, Molina CAF, et al. Brazilian consensus in enuresis-recommendations for clinical practice. *Int Braz J Urol.* 2019;45:889-900.
7. Harris J, Lipson A, Dos Santos J. Evaluation and management of enuresis in the general paediatric setting. *Paediatr Child Health.* 2023;28:362-76
8. Sun M, Li S, Sun X, Deng Z, Xu Y. Association between winter season and desmopressin treatment efficiency in children with monosymptomatic nocturnal enuresis: a pilot study. *Int Braz J Urol.* 2022;48:275-81.
9. Carvalho TA, Vasconcelos MMA, de Bessa J Júnior, Bastos JM Netto, Dutra MF, et al. Relationship between primary monosymptomatic enuresis and process toilet training: a case-control. *Int Braz J Urol.* 2022;48:944-51.
10. Ribeiro A, Bastos JM Netto, de Figueiredo AA, Cândido TC, Guérlio WB, Zica BO. Enuresis and upper airway obstruction: BNP and ADH hormones behavior before and after airway surgery. *Int Braz J Urol.* 2022;48:937-43.
11. Bastos JM Netto, de Bessa J Junior. Cold weather and primary monosymptomatic enuresis. *Int Braz J Urol.* 2022;48:282-3.
12. Jørgensen CS, Horsdal HT, Rajagopal VM, Grove J, Als TD, Kamperis K, et al. Identification of genetic loci associated with nocturnal enuresis: a genome-wide association study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5:201-9.
13. Yeung CK, Sit FK, To LK, Chiu HN, Sihoe JD, Lee E, et al. Reduction in nocturnal functional bladder capacity is a common factor in the pathogenesis of refractory nocturnal enuresis. *BJU Int.* 2002;90:302-7.
14. Hunsballe JM. Increased delta component in computerized sleep electroencephalographic analysis suggests abnormally deep sleep in primary monosymptomatic nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol.* 2000;34:294-302.
15. Soster LA, Alves RC, Fagundes SN, Lebl A, Garzon E, Koch VH, et al. Non-REM Sleep Instability in Children With Primary Monosymptomatic Sleep Enuresis. *J Clin Sleep Med.* 2017;13:1163-70.

16. Kuwertz-Bröking E, von Gontard A. Clinical management of nocturnal enuresis. *Pediatr Nephrol.* 2018;33:1145-54.
17. Farhat W, Bägli D, Capolicochio G, O'Reilly S, Merguerian PA, Khoury A, et al. The dysfunctional voiding scoring system: quantitative standardization of dysfunctional voiding symptoms in children. *J Urol.* 2000;164(3 Pt 2):1011-5.
18. Calado AA, Araujo EM, Barroso U Jr, Netto JM, Filho MZ, Macedo A Jr, et al. Cross-cultural adaptation of the dysfunctional voiding score symptom (DVSS) questionnaire for Brazilian children. *Int Braz J Urol.* 2010;36:458-63.
19. Afshar K, Mirbagheri A, Scott H, MacNeily AE. Development of a symptom score for dysfunctional elimination syndrome. *J Urol.* 2009;182(4 Suppl):1939-43.
20. Pinto FNCS, de Bessa J Junior, Bastos JM Netto, Dias GCM, Vasconcelos MMA, Lima EM, et al. Validation of the Vancouver Symptom Score Questionnaire for bladder and bowel dysfunction for Brazilian children and adolescents. *Int Braz J Urol.* 2023;49:110-22.
21. Van Hoecke E, Baeyens D, Vanden Bossche H, Hoebeke P, Vande Walle J. Early detection of psychological problems in a population of children with enuresis: construction and validation of the Short Screening Instrument for Psychological Problems in Enuresis. *J Urol.* 2007;178:2611-5.
22. Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, Romoli M, Innocenzi M, Cortesi F, et al. The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC). Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *J Sleep Res.* 1996;5:251-61.
23. Zeevenhooven J, Koppen H, Benninga MA. The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2017;20:1-13.
24. Caldwell PH, Codarini M, Stewart F, Hahn D, Sureshkumar P. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;5:CD002911.
25. Glazener CM, Evans JH. Desmopressin for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD002112. doi: 10.1002/14651858.CD002112. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD002112.
26. Vande Walle J, Rittig S, Bauer S, Eggert P, Marschall-Kehrel D, Tekgul S; American Academy of Pediatrics; European Society for Paediatric Urology; European Society for Paediatric Nephrology; International Children's Continence Society. Practical consensus guidelines for the management of enuresis. *Eur J Pediatr.* 2012;171:971-83. Erratum in: *Eur J Pediatr.* 2012;171(6):1005. Erratum in: *Eur J Pediatr.* 2013;172(2):285.
27. Marschall-Kehrel D, Harms TW; Enuresis Algorithm of Marschall Survey Group. Structured desmopressin withdrawal improves response and treatment outcome for monosymptomatic enuretic children. *J Urol.* 2009;182(4 Suppl):2022-6.
28. Kamperis K, Hagstroem S, Rittig S, Djurhuus JC. Combination of the enuresis alarm and desmopressin: second line treatment for nocturnal enuresis. *J Urol.* 2008;179:1128-31.
29. Dos Reis JN, Mello MF, Cabral BH, Mello LF, Saiovici S, Rocha FET. EMG biofeedback or parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation in children with lower urinary tract dysfunction: A prospective and randomized trial. *Neurourol Urodyn.* 2019;38:1588-94.
30. de Paula LIDS, de Oliveira LF, Cruz BP, de Oliveira DM, Miranda LM, de Moraes Ribeiro M, et al. Parasacral transcutaneous electrical neural stimulation (PTENS) once a week for the treatment of overactive bladder in children: A randomized controlled trial. *J Pediatr Urol.* 2017;13:263.e1-263.e6.
31. Barroso U Jr, Tourinho R, Lordêlo P, Hoebeke P, Chase J. Electrical stimulation for lower urinary tract dysfunction in children: a systematic review of the literature. *Neurourol Urodyn.* 2011;30:1429-36.
32. Bower WF, Yeung CK. A review of non-invasive electro neuromodulation as an intervention for non-neurogenic bladder dysfunction in children. *Neurourol Urodyn.* 2004;23:63-7.
33. Wright AJ, Haddad M. Electroneurostimulation for the management of bladder bowel dysfunction in childhood. *Eur J Paediatr Neurol.* 2017;21:67-74.
34. Lindström S, Fall M, Carlsson CA, Erlandson BE. The neurophysiological basis of bladder inhibition in response to intravaginal electrical stimulation. *J Urol.* 1983;129:405-10.

35. Stephenson RG, Shelly ER: Electrical Stimulation and Biofeedback for Genitourinary Dysfunction. In: *Clinical Electrophysiology: Electrotherapy and Electrophysiologic Testing*, 3rd ed Porto Alegre, Artmed. 2010, pp. 560-66
36. Kuh D, Cardozo L, Hardy R. Urinary incontinence in middle aged women: childhood enuresis and other lifetime risk factors in a British prospective cohort. *J Epidemiol Community Health*. 1999;53:453-6.
37. de Oliveira LF, de Oliveira DM, da Silva de Paula LI, de Figueiredo AA, de Bessa J Jr, de Sá CA, et al. Transcutaneous parasacral electrical neural stimulation in children with primary monosymptomatic enuresis: a prospective randomized clinical trial. *J Urol*. 2013;190:1359-63.
38. Oliveira LF, Silva LID, Franck HHM, Guimarães KG, Cardoso JSS, Ribeiro ACP, et al. Parasacral transcutaneous electrical neural stimulation versus urotherapy in primary monosymptomatic enuresis: A prospective randomized clinical trial. *Neurourol Urodyn*. 2023;42:1390-6.
39. Abdelhalim NM, Ibrahim MM. A comparative study of transcutaneous interferential electrical stimulation and transcutaneous electrical nerve stimulation on children with primary nocturnal enuresis: a randomized clinical trial. *Int Urol Nephrol*. 2020;52:409-15.
40. Rangel RA, Seabra CR, Ferrarez CEPF, Soares JL, Choi M, Cotta RG, et al. Quality of life in enuretic children. *Int Braz J Urol*. 2021;47:535-41.
41. Sá CA, Gusmão Paiva AC, de Menezes MC, de Oliveira LF, Gomes CA, de Figueiredo AA, et al. Increased Risk of Physical Punishment among Enuretic Children with Family History of Enuresis. *J Urol*. 2016;195(4 Pt 2):1227-30.
42. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
43. [No Authors]. University of York. Centre for Reviews and Dissemination. International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO). [Internet]. York: University of York; 2015 2015. Available at: <<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>>. Accessed 01 September 2021.
44. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
45. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods*. 2021;12:55-61.
46. Moseley AM, Herbert RD, Sherrington C, Maher CG. Evidence for physiotherapy practice: a survey of the Physiotherapy Evidence Database (PEDro). *Aust J Physiother*. 2002;48:43-9.
47. Cashin AG, McAuley JH. Clinimetrics: Physiotherapy Evidence Database (PEDro) Scale. *J Physiother*. 2020;66:59.
48. Jørgensen CS, Kamperis K, Borch L, Borg B, Rittig S. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in Children with Monosymptomatic Nocturnal Enuresis: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study. *J Urol*. 2017;198:687-93.
49. Netto JMB, Scheinost D, Onofrey JA, Franco I. Magnetic resonance image connectivity analysis provides evidence of central nervous system mode of action for parasacral transcutaneous electro neural stimulation - A pilot study. *J Pediatr Urol*. 2020;16:536-42.
50. Lindström S, Fall M, Carlsson CA, Erlandson BE. The neurophysiological basis of bladder inhibition in response to intravaginal electrical stimulation. *J Urol*. 1983;129:405-10.
51. Qiu S, Bi S, Lin T, Wu Z, Jiang Q, Geng J, et al. Comparative assessment of efficacy and safety of different treatment for de novo overactive bladder children: A systematic review and network meta-analysis. *Asian J Urol*. 2019;6:330-8.
52. Jørgensen CS, Kamperis K, Walle JV, Rittig S, Raes A, Dossche L. The efficacy of standard urotherapy in the treatment of nocturnal enuresis in children: A systematic review. *J Pediatr Urol*. 2023;19:163-72.
53. Glad Mattsson G, Brännström M, Eldh M, Mattsson S. Voiding school for children with idiopathic urinary incontinence and/or bladder dysfunction. *J Pediatr Urol*. 2010;6:490-5.
54. Veiga ML, Costa EV, Portella I, Nacif A, Martinelli Braga AA, Barroso U Jr. Parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation for overactive bladder in constipated children: The role of constipation. *J Pediatr Urol*. 2016;12:396.e1-396.e6.

55. Toale J, Kelly G, Hajduk P, Cascio S. Assessing the outcomes of parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation (PTENS) in the treatment of enuresis in children: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *NeuroUrol Urodyn*. 2022;41:1659-69.
56. Collis D, Kennedy-Behr A, Kearney L. The impact of bowel and bladder problems on children's quality of life and their parents: A scoping review. *Child Care Health Dev*. 2019;45:1-14.

Correspondence address:***Flávia Cristina de Carvalho Mrad, MD***

Departamento de Pediatria, Unidade de Nefrologia
Pediátrica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal
de Minas Gerais (UFMG)
Avenida Alfredo Balena 190, sala 267,
Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais,
30130-100, Brasil
E-mail: flaviacarvalhomrad@gmail.com

B. ARTIGO ORIGINAL

Parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation combined with desmopressin acetate for treating primary monosymptomatic enuresis: a randomized, blinded, placebo-controlled clinical trial

Melissa Faria Dutra¹,
 Eleonora Moreira Lima,¹
 José Murillo Bastos Netto ^{2,3},
 Lidyanne Ilidia da Silva de Paula²,
 José de Bessa Junior, ²
 Amanda Lima Alves Pereira¹,
 Glaucia Cristina Medeiros Dias¹,
 Mônica Maria de Almeida Vasconcelos,¹
 Flávia Cristina de Carvalho Mrad¹

1.Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Faculty of Medicine- Department of Pediatric Nephrology Unit- Hospital das Clínicas (UFMG), Brazil

2. Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Division of Urology, Department of Surgery, Brazil

3. Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus da Faculdade de Ciências Médicas e Saúde de Juiz de Fora - HMTJ-SUPREMA, Brazil.

4. Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Department of Urology, Brazil

ABSTRACT

Purpose: Approximately one-third of the children with primary monosymptomatic enuresis do not respond to first-line treatment. We investigated the short-term and six-month effectiveness of combining desmopressin acetate with parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation in these children.

Material and Methods: Participants aged six–17 years with primary monosymptomatic enuresis were randomly assigned to receive desmopressin acetate with active or sham parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation. Both groups participated in weekly 30-minute electrotherapy sessions for 15 weeks. The intervention group received electrotherapy at a frequency of 10 Hz and pulse duration of 700 μ s. A dry and wet nights calendar assessed the frequency of wet nights in the short term and six months after the intervention ended.

Results: Of 66 patients, 34 were randomly assigned to the intervention group. The median age was 10.3 years (8.8 – 12), and 53% were male. Intention-to-treat analysis of the results showed a significant reduction in the frequency of wet nights after the interventions ($p < 0.001$) in both groups, with the intervention group demonstrating significant improvement both after the intervention ($p = 0.005$) and after six months ($p < 0.001$) compared to the placebo group. The Kaplan-Meier survival analysis showed

that the improvement in the intervention group became more pronounced from the 15th week onwards (log-rank test, $p < 0.01$).

Conclusions: After 15 weeks of treatment, a combination of desmopressin and parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation significantly reduced the frequency of wet nights in children and adolescents with primary monosymptomatic enuresis. Improvements were still observed six months after the intervention ended.

Keywords: enuresis, transcutaneous nerve stimulation, desmopressin acetate.

Abbreviations and Acronyms

CONSORT= Consolidated Standards of Reporting Trials

ICCS = International Children's Continence Society

IG = Intervention group

PG= Placebo group

PMNE = Primary monosymptomatic enuresis

PTENS = Parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation

RCTs-Randomized and controlled clinical trials

INTRODUCTION

Primary monosymptomatic enuresis (PMNE) is defined as intermittent urinary incontinence that occurs during sleep in children five years or older. This condition is characterized by at least one episode per month lasting at least three months, with no other lower urinary tract symptoms present and no more than six consecutive months of dry periods.^{1,2} Recent studies have identified 12 protein-coding genes, including PRDM13, S1M1, and EDNRB,³ that play a significant role in the three main mechanisms underlying PMNE: nocturnal polyuria, decreased bladder storage capacity, and an increased excitation threshold in the bladder.^{1,2}

Children and adolescents with PMNE may experience embarrassment, anxiety, social isolation, and a high risk of bullying as well as physical and emotional abuse. These factors can negatively impact self-esteem and quality of life.^{4,5} Effective treatment is crucial. First-line treatment includes enuresis alarms and desmopressin acetate.^{1,2} Roughly one-third of patients may not respond to these treatments.⁶ Enuresis alarms have a cure rate of 40% to 70%, but many patients discontinue therapy.⁷ Desmopressin acetate achieves complete response in one-third of cases but has a 70% relapse rate after discontinuation.⁸ This highlights the need for more effective and lasting alternatives,⁹⁻¹¹ such as parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation (PTENS), which shows promise in treating urinary incontinence in children and adolescents.¹²

The PTENS is a non-invasive technique that stimulates the S2 and S3 sensory nerves, believed to activate cortical areas involved in bladder control, potentially leading to neural reconditioning through neuroplasticity mechanisms.^{13,14} A systematic review by Dutra et al. found that PTENS in three

randomized controlled trials (RCTs)¹⁵⁻¹⁷ was associated with a decrease in the frequency of wet nights in patients with primary monosymptomatic nocturnal enuresis (PMNE).¹⁰ However, one of the RCTs in this review that used only PTENS reported no significant benefit over control groups in treating PMNE.¹⁸ More well-designed studies are needed to determine the effectiveness of PTENS for this condition.

In this context, this study aimed to assess the short-term efficacy and six-month effectiveness of combining PTENS with desmopressin acetate for the treatment of children and adolescents with PMNE.

MATERIALS AND METHODS

Study Participants

This study recruited 108 children and adolescents aged six–17 years who were diagnosed with PMNE based on the International Children's Continence Society (ICCS) criteria.^{1,2} The participants were from the Multidisciplinary Outpatient Clinic for Children and Adolescents with Enuresis at the university hospitals of the two participating institutions. To be eligible, patients had to be able to attend the outpatient clinic once a week and have yet to be treated for enuresis six months before the start of the study. Participants who were not included in this study or whose intervention protocols were discontinued were referred for appropriate treatment and evaluation.

Patients on medications affecting the detrusor muscle or external urethral sphincter, those with a pacemaker, polydipsia, untreated attention deficit hyperactivity disorder, severe intellectual disability, central nervous system or spinal cord injuries, and urological malformations were excluded.

Study Design

This randomized, blinded, placebo-controlled clinical trial was conducted from June 2022 to July 2024. The study followed the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT).¹⁹ reporting guidelines (Supplement 1). It was registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials (RBR—4dcjfr7)²⁰ the institutions' Research Ethics Committees approved the study (IRB-approved protocol numbers 4,453,428 and 5,553,832). Legal guardians signed the Informed Consent Form, while participants aged 10–17 years signed the informed consent form.

The randomization process was conducted using Microsoft Excel's RAND function to assign participants to either the placebo group (PG) or intervention group (IG). The results were placed in sealed numbered envelopes to ensure allocation concealment and were distributed to participants during their first appointment. Except for the interventionists, those who assessed the outcomes and analyzed the data were blinded to the allocation after randomization. Emergency disclosure of allocations was permitted in cases of adverse events, to ensure appropriate therapy.

A detailed medical history and physical examination were performed during the first appointment. The participants underwent renal and bladder ultrasonography, urinalysis, and urine

culture. They were instructed to fill out a wet and dry night calendar for 14 days, a bladder and bowel diary, and record the weight of wet sheets or diapers during enuresis episodes and first morning voiding for seven days to assess nocturnal polyuria. This condition is defined as urine production exceeding 130% of the expected bladder capacity (EBC) at night. The EBC for children aged four–12 years was calculated as $30 \times (\text{age in years} + 1)$, whereas it was set at 390 mL for older patients.²¹

The patients returned all the requested data for at least 14 days after the initial consultation. Both eligible groups started the protocol by receiving desmopressin acetate with guidance on its proper use and PTENS therapy (Dualpex 961*Quark@ device). A pulsed, biphasic, and symmetrical current was used in transcutaneous application mode with the following parameters: frequency of 10 Hz, pulse duration of 700µs, maximum but comfortable current amplitude (sensory level) applied for 30 min,²² once a week,²³ for 15 weeks. In both groups, a pair of self-adhesive surface electrodes measuring 5 × 5 cm were fixed in the sacral region of S2-S3 and another in the scapular region. In the IG, only the channel positioned in the sacral region was activated, and in the PG only the scapular electrodes. These were turned on briefly for 30 s, after which the current was reduced to zero. In the IG, the pulse amplitude was adjusted if the current sensation decreased.

The participants in the PG and IG groups received desmopressin acetate free of charge, starting with a daily dose of 0.2 mg. Doses were adjusted based on the *ICCS* criteria: if participants had a reduction of less than 50% on wet nights, they were considered non-responders and the dose was increased by 0.1 mg, up to a maximum of 0.4 mg daily.^{1,2} The intervention protocol was discontinued for those who did not show improvement with the maximum dose, which was reached in the 7th session. Desmopressin acetate should not be continued for more than four weeks if there is no evidence of its effectiveness.² This approach is crucial to meet our ethical responsibility to discontinue ineffective treatments and prioritize patient safety.

Participants who remained in the study completed all 16 sessions and were reassessed.

Desmopressin acetate was gradually discontinued from the 12th session, and in the 15th session, all participants completely stopped receiving medication.

The study intervention protocol is presented in Figure 1.

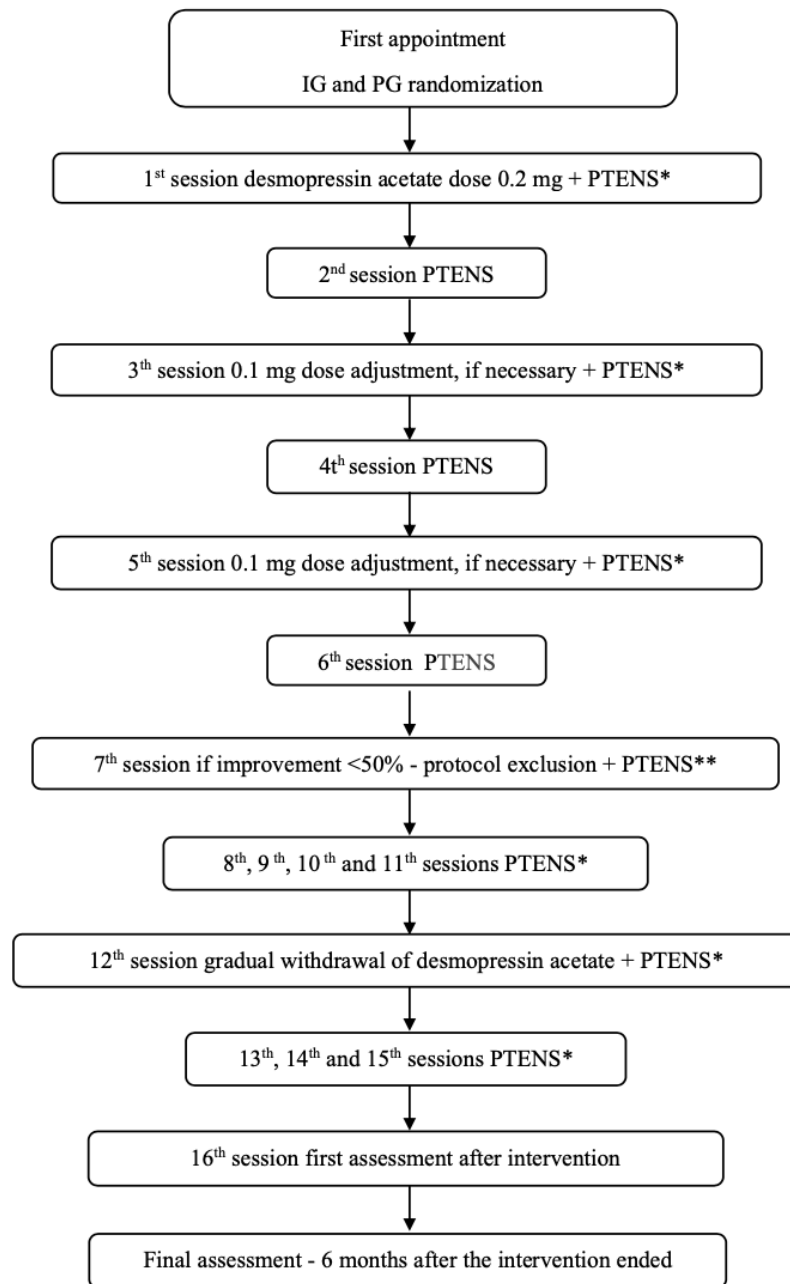


Figure 1. Flowchart of the intervention protocol

PG Placebo group; IG Intervention group; *PTENS parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation: active PTENS (IG) and placebo PTENS (PG); **PTENS for patients who continued in the protocol study

Assessments

Wet and dry night calendars were used to assess the frequency of wet nights over 14 days. Participants completed the questionnaire daily, starting 14 days before treatment, during the 16-week intervention, and six months after the intervention was concluded.

Treatment outcomes were assessed using the *ICCS* criteria.^{1,2} Improvement in enuresis was categorized as less than 50% improvement as no response, 50-99% as partial response, and 100% absence of enuresis as complete response. Continued success was defined as no relapse within six months after the end of treatment.

Final assessments were conducted in the 16th session and again six months after the end of the intervention.

Power Calculations and Statistical Analysis

The sample's detection power ranged from 78.8% to 96.3%, depending on the outcome of the reduction in the frequency of wet nights in the short term and six months after the intervention, respectively.

The primary analysis was intention-to-treat and involved all patients who were randomly assigned.

When comparing the PG and IG, the Mann-Whitney test was used for numerical variables, and the Student's t-test was used to analyze age.

Pearson's chi-square test or Fisher's exact test was used to compare categorical variables. The non-parametric Wilcoxon test was used to compare the frequency of wet nights before and after the interventions and during the six-month follow-up.

Kaplan-Meier survival analysis was used to evaluate the time until improvement occurred. The 3rd, 5th, 7th, 15th was considered time units for analysis. The participants were assessed at the 16th week and at the months follow-up. A log-rank test was used to compare PG and IG.

For all analyses, a p -value < 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics (version 21.0; IBM Corp, Armonk, NY, USA). G*Power version 3.1 was utilized to perform power calculations.

RESULTS

Of the 108 patients, 66 were eligible for the study and randomly assigned to 32 in the PG and 34 in the IG. Among the 42 excluded, six had secondary enuresis, 12 had non-monosymptomatic enuresis, five had spina bifida, four had severe intellectual disabilities, one had cerebral palsy, and 14 declined to participate.

The median age of the participants was 10.3 years (range: 8.8–12 years) and 53% were male, with no statistical differences observed. There were no significant differences in socioeconomic status or nocturnal polyuria between the groups. Of the participants who started the protocol, 68.2% completed

all the 15 sessions. Among those whose participation protocol was discontinued due to no improvement in the 7th session, 46.9% were from the PG, highlighting a significant difference compared with the IG ($p=0.01$). The baseline characteristics of the patients are shown in Table 1.

Table 1. Baseline characteristics participants assigned randomly to placebo and intervention groups.

	Total sample (n=66)	Placebo (n=32)	Intervention (n=34)	p- value
Gender				
Male - n (%)	35 (53.0)	16 (50.0)	19 (55.9)	0.63*
Female – n (%)	31 (47.0)	16 (50.0)	15 (44.1)	
Age				
Média (P25 e P75)	10.3 (8.8 – 12.0)	10.3 (8.8 – 11.9)	10.3 (8.7 – 11.9)	0.87**
IMC				
Magreza – n (%)	4 (6,2%)	2 (6,5%)	2 (5,9%)	0,403***
Eutrofia – n (%)	47 (72,3%)	24 (77,4%)	23 (67,6%)	
Sobrepeso – n (%)	8 (12,3%)	4 (12,9%)	4 (11,8%)	
Obesidade – n (%)	4 (6,2%)	0 (0,0%)	4 (11,8%)	
Obesidade grave – n (%)	2 (3,1%)	1 (3,2%)	1 (2,9%)	
Nocturnal Polyuria (PN)				
No	25 (37.9%)	15 (46.9%)	10 (29.4%)	0.20***
Yes	41 (62.1%)	17 (53.1%)	24 (70.6%)	
Percentage of nights with PN				
Median (P25 e P75)	42.9 (0.0 – 77.7)	42.9 (0.0 – 100.0)	42.9 (0.0 – 72.3)	0.90**

P25 Percentile 25, P75 Percentile 75, PN, nocturnal polyuria, * Chi-square test ** Mann-Whitney test ***, Fisher's exact test, p -value < 0.05 statistically significant

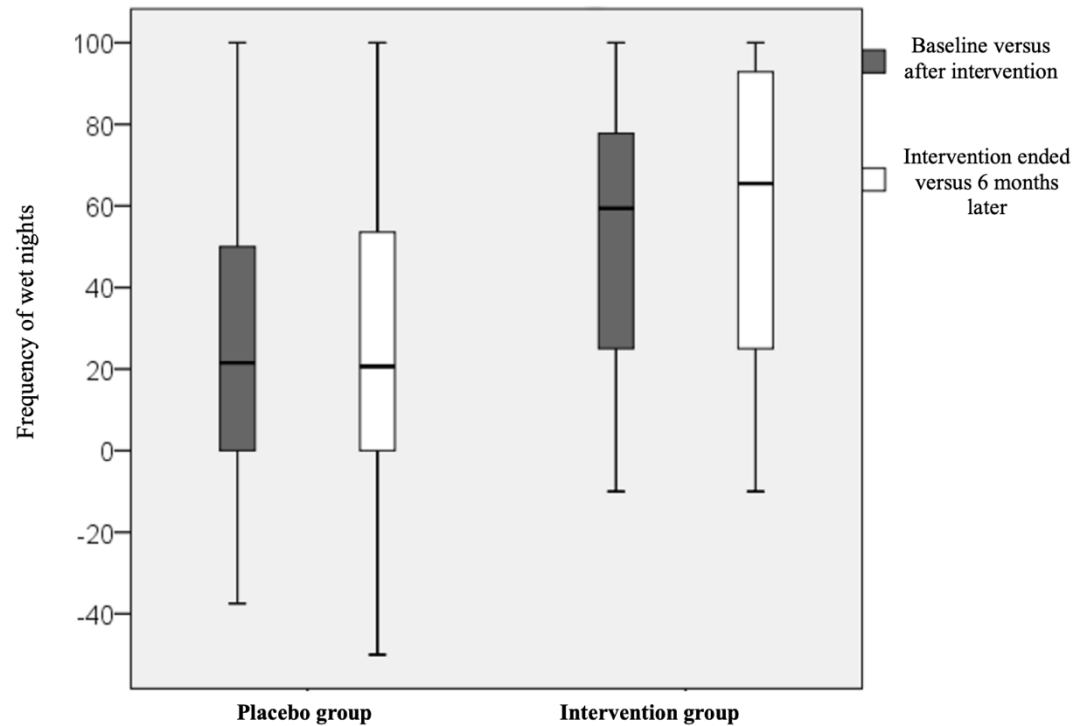


Figure 2. Frequency of wet nights 14 days before and after the interventions

PG and IG significantly improved the frequency of wet nights compared to the start and end ($p=0.001$). When comparing the two groups at the beginning and end of the interventions, the IG demonstrated a significant reduction in the frequency of wet nights, with a decrease of 64.7%. In contrast, PG experienced a reduction of 31.3% ($p = 0.007$). (Table 2 and Figure 2).

At the six-month follow-up, the IG showed a significant decrease in the frequency of wet nights compared with the PG ($p=0.001$). The frequency of wet nights in the IG decreased by 59.4% at the end of the intervention and by 65.5% after six months ($p=0.01$). In contrast, the PG experienced a slight reduction in the frequency of wet nights from 21.5% to 20.6% over the same six-month period ($p = 0.999$). (Table 3 and Figure 2).

Kaplan-Meier analysis indicated that the frequency of wet nights improved earlier in the IG than in the PG, with a significant difference observed after the 15th week (log-rank test $p < 0.01$) (Figure 3).

Table 2. Percentage improvement in the frequency of wet nights after interventions and six months of follow-up.

	Total sample (n=66)	Placebo (n=32)	Intervention (n=34)	<i>p</i> -value
Reduction in the frequency of wet nights after interventions (%)				
Median (P25 and P75)	42.9 (0.0 – 71.7)	21.5 (0.0 – 50.0)	59.4 (24.5 – 78.3)	0.006**
Improvement after interventions n (%)				
No improvement	34 (51.5%)	22 (68.8%)	12 (35.3%)	0.007***
Partial + total improvement	32 (48.5%)	10 (31.3%)	22 (64.7%)	
Partial improvement	26 (39.4%)	7 (21.9%)	19 (55.9%)	
Total improvement	6 (9.1%)	3 (9.4%)	3 (8.8%)	
Reduction in the frequency of wet nights after 6 months (%)				
Median (P25 and P75)	45.5 (0.0 – 83.3)	20.6 (0.0 – 55.4)	65.5 (25.0 – 64.6)	0.001**
Improvement after 6 months n (%)				
No improvement	34 (51.5%)	23 (71.9%)	11 (32.4%)	0.001***
Partial + total improvement	32 (48.5%)	9 (28.1%)	23 (67.6%)	
Partial improvement	21 (31.8%)	6 (18.8%)	15 (44.1%)	
Total improvement	11 (16.7%)	3 (9.4%)	8 (23.5%)	
<i>p</i>-value comparison after intervention versus after 6 months				
	0.080*	0.999*	0.019*	

P 25 Percentile 25; P75 Percentile 75; *Wilcoxon test; **Mann-Whitney test; ***Fisher's exact test; p -value <0.05

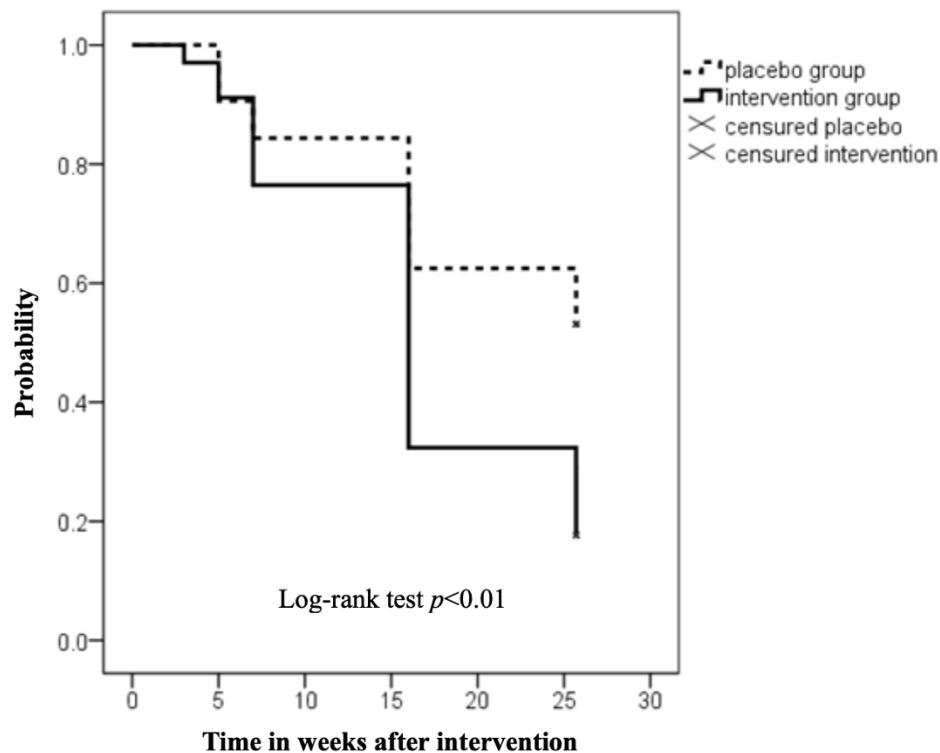


Figure 3. Kaplan-Meier survival analysis estimates in week until the frequency of wet nights reduced in the six months following the intervention

In this randomized controlled trial, no adverse side effects were observed.

DISCUSSION

Approximately one-third of patients with PMNE do not respond to first-line treatment.⁶ Therefore, this study aimed to investigate combination therapy and its potential benefits in managing a common condition in the pediatric population. To our knowledge, this is the first study to combine desmopressin acetate and PTENS under these conditions. After 15 weeks of combined treatment, participants in the IG exhibited a significant decrease in the frequency of wet nights, with an even more significant improvement observed six months after the intervention ended.

In our study, both PG and IG significantly reduced the frequency of wet nights ($p < 0.001$) after the intervention. Similar to our research, two RCTs used PTENS to treat children and adolescents with PMNE. These trials combined PTENS with standard urotherapy and demonstrated a reduction in the frequency of wet nights after interventions, with a statistically significant difference between PG and IG.^{15,17} In one of these studies, the IG underwent ten sessions of PTENS treatment, resulting in a reduction of 61.8% compared to 37.3% in the PG.¹⁵ The other study using PTENS with 20 sessions,

three times a week, showed a progressive decrease in the frequency of wet nights for the IG over 90 days of follow-up.¹⁷

Nonetheless, at the six-month follow-up after the intervention ended, our study found that the IG experienced a 65.5% reduction in the frequency of wet nights. In comparison, the PG showed a 20.6% reduction. This difference was statistically significant ($p=0.001$). Kaplan-Meier survival analysis revealed that the IG experienced improvement sooner than the PG. This difference was more significant between the 15th week and the six-month follow-up, with a statistically significant variance observed (log-rank test, $p < 0.01$). In a study by Abdelhalim and Ibrahim, PTENS and transcutaneous interferential electrical stimulation were compared in patients with PMNE. Both treatments significantly reduced the frequency of wet nights, but transcutaneous interferential electrical stimulation provided longer-lasting short-term results than PTENS.¹⁶ Lordelo et al and Veiga et al demonstrated the effectiveness of PTENS in long-term follow-up in children with overactive bladder and with non-monosymptomatic enuresis respectively.^{22,24} Borch et al found no immediate effect on urodynamic parameters during the use of PTENS. However, after four weeks of treatment with PTENS at home, 61% of the participants showed a significant improvement in urinary incontinence.²⁵ These results suggest that PTENS can affect urinary control by neuromodulation of brain areas. A study by Netto et al. indicated that PTENS significantly impacts the central nervous system. Magnetic resonance imaging confirmed increased connectivity between the anterior cingulate and dorsolateral prefrontal cortex, possibly influencing autonomic balance for bladder control.²⁶

The frequency of PTENS sessions was a critical factor in our study. Currently, we are in the process of defining the most effective treatment protocol. Our study used a once-a-week session frequency based on the study's findings by De Paula et al.²³ In this randomized controlled trial, children with overactive bladder and enuresis showed significant improvement in urinary urgency and enuresis in the evaluation conducted 60 days after the end of treatment ($p=0.03$). These data suggest that weekly sessions of PTENS may be sufficient to achieve the desired results. This is an important point given the difficulty of finding time for physiotherapy sessions in parents' busy routines. Similarly, Veiga et al. conducted a study in children with overactive bladder, comparing the effects of PTENS treatment administered twice a week in one group and three times a week in another group. The results showed no significant differences in symptom improvement between the two groups.²⁴

Our research underscores the need for personalized treatment of PMNE because of its multifactorial nature.²⁷ For children with a suboptimal response to desmopressin, adding PTENS may provide additional therapeutic benefits, potentially minimizing psychosocial impacts such as low self-esteem and bullying.^{4,5} Importantly, this positive response was achieved with only one weekly PTENS session, facilitating treatment adherence.

Although the findings of this study are promising, its limitations must be recognized. Future research should investigate the mechanisms underlying PTENS using neuroimaging and neuropsychological assessments to clarify treatment-related neural changes. Additionally, exploring

variations in PTENS parameters, such as frequency, duration, and intensity, could optimize treatment protocols and maximize outcomes. Furthermore, investigating the long-term effects of PTENS, including the potential benefits of maintenance sessions after the primary intervention period, could yield important insights into preserving the treatment effectiveness over time.

CONCLUSION

After 15 weeks of treatment, a combination of desmopressin and parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation (PTENS) effectively reduced the frequency of wet nights in children and adolescents with primary monosymptomatic enuresis. Improvements were still observed six months after the treatment ended. Longer randomized controlled trials (RCTs) using PTENS are needed to better understand their effectiveness in treating enuresis in this population.

REFERENCES

1. Austin PF, Bauer SB, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2016;35(4):471-481.
2. Nevéus T, Fonseca E, Franco I, et al. Management and treatment of nocturnal enuresis-an updated standardization document from the International Children's Continence Society. *J Pediatr Urol*. 2020;16(1):10-19.
3. Jørgensen CS, Horsdal HT, Rajagopal VM, et al. Identification of genetic loci associated with nocturnal enuresis: a genome-wide association study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(3):201-209.
4. Iscan B, Ozkayın N. Evaluation of health-related quality of life and affecting factors in child with enuresis. *J Pediatr Urol*. 2020;16(2):195.e1-195.e7.
5. Sá CA, Martins de Souza SA, Villela MCBVA, et al. Psychological Intervention with Parents Improves Treatment Results and Reduces Punishment in Children with Enuresis: A Randomized Clinical Trial. *J Urol*. 2021;205(2):570-576.
6. Kamperis K, Hagstroem S, Rittig S, Djurhuus JC. Combination of the enuresis alarm and desmopressin: second line treatment for nocturnal enuresis. *J Urol*. 2008;179(3):1128-1131.
7. Caldwell PH, Codarini M, Stewart F, Hahn D, Sureshkumar P. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5(5):CD002911.
8. Glazener CM, Evans JH. Desmopressin for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD002112.

9. Toale J, Kelly G, Hajduk P, Cascio S. Assessing the outcomes of parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation (PTENS) in the treatment of enuresis in children: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Neurourol Urodyn.* 2022;41(8):1659-1669.
10. Dutra MF, de Bessa J Júnior, de Almeida ECL, Lima EM, Vasconcelos MMA, Mrad FCC. The effectiveness of parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation in the treatment of monosymptomatic enuresis in children and adolescents: a systematic review. *Int Braz J Urol.* 2024;50(2):136-151.
11. Souza TMP, de Lima GS, Pasqualini LB, et al. Electrical nerve stimulation therapy in refractory primary monosymptomatic enuresis - A systematic review. *J Pediatr Urol.* 2021;17(3):295-301.
12. O'Sullivan H, Kelly G, Toale J, Cascio S. Comparing the outcomes of parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation for the treatment of lower urinary tract dysfunction in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurourol Urodyn.* 2021;40(2):570-581.
13. Dasgupta R, Critchley HD, Dolan RJ, Fowler CJ. Changes in brain activity following sacral neuromodulation for urinary retention. *J Urol.* 2005;174(6):2268-2272.
14. Lindström S, Fall M, Carlsson CA, Erlandson BE. The neurophysiological basis of bladder inhibition in response to intravaginal electrical stimulation. *J Urol.* 1983;129(2):405-410.
15. de Oliveira LF, de Oliveira DM, da Silva de Paula LI, et al. Transcutaneous parasacral electrical neural stimulation in children with primary monosymptomatic enuresis: a prospective randomized clinical trial. *J Urol.* 2013;190(4):1359-1363.
16. Abdelhalim NM, Ibrahim MM. A comparative study of transcutaneous interferential electrical stimulation and transcutaneous electrical nerve stimulation on children with primary nocturnal enuresis: a randomized clinical trial. *Int Urol Nephrol.* 2020;52(3):409-415.
17. Oliveira LF, Silva LID, Franck HHM, et al. Parasacral transcutaneous electrical neural stimulation versus urotherapy in primary monosymptomatic enuresis: A prospective randomized clinical trial. *Neurourol Urodyn.* 2023;42(6):1390-1396.
18. Jørgensen CS, Kamperis K, Borch L, Borg B, Rittig S. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in Children with Monosymptomatic Nocturnal Enuresis: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study. *J Urol.* 2017;198(3):687-693.
19. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Trials.* 2010; 11:32.

20. Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC) 2020 Available from <https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-4dcjfr7> Accessed 25 August 2024.
21. Koff SA. Estimating bladder capacity in children. *Urology*. 1983;21(3):248.
22. Lordêlo P, Soares PV, Maciel I, Macedo A Jr, Barroso U Jr. Prospective study of transcutaneous parasacral electrical stimulation for overactive bladder in children: long-term results. *J Urol*. 2009;182(6):2900-2904.
23. de Paula LIDS, de Oliveira LF, Cruz BP, et al. Parasacral transcutaneous electrical neural stimulation (PTENS) once a week for the treatment of overactive bladder in children: A randomized controlled trial. *J Pediatr Urol*. 2017;13(3):263.e1-263.e6. Erratum in: *J Pediatr Urol*. 2021;17(3):e1.
24. Veiga ML, Queiroz AP, Carvalho MC, Braga AA, Sousa AS, Barroso U Jr. Parasacral transcutaneous electrical stimulation for overactive bladder in children: An assessment per session. *J Pediatr Urol*. 2016;12(5): 293.e1-293.e5.
25. Borch L, Rittig S, Kamperis K, Mahler B, Djurhuus JC, Hagstroem S. No immediate effect on urodynamic parameters during transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in children with overactive bladder and daytime incontinence-A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurourol Urodyn*. 2017;36(7):1788-1795.
26. Netto JMB, Scheinost D, Onofrey JA, Franco I. Magnetic resonance image connectivity analysis provides evidence of central nervous system mode of action for parasacral transcutaneous electro neural stimulation - A pilot study. *J Pediatr Urol*. 2020;16(5):536-542.
27. Pereira RPR, Martins AMMP, de Carvalho ITM, et al. Clinical phenotyping of children with nocturnal enuresis: A key classification to improve the approach. *J Pediatr Urol*. 2024;20(3): 384.e1-384.e9.

Supplements

Supplement 1. Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) checklist¹⁹

Supplement 1. Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) checklist¹⁹

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract	1a	Identification as a randomised trial in the title	1
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions	2
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	3
	2b	Specific objectives or hypotheses	3
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	3,4
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	Not applicable
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	4
	4b	Settings and locations where the data were collected	4
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	4,5
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	5
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	Not applicable
Sample size	7a	How sample size was determined	5,6
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	Not applicable
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	4
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	4
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	4
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	4
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	4
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	4,5
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	5,6
CONSORT 2010 checklist			Page 1
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	Not applicable
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	Figure 1
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	Figure 1
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	6
	14b	Why the trial ended or was stopped	6
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	Table 1
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	t
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	Table 2,3 Figures 2,3,4
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	Not applicable
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	6
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group	6
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	8
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	7
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	7-8
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	4
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	Not applicable
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	12

Acknowledgements We sincerely appreciate the invaluable participation of the patients, their families, and the dedicated staff from all the units who contributed to this study.

Data Availability Statement: The data supporting the findings of this study are available from the corresponding author. Data will be made available upon request.

Declarations

Declaration of Conflict of Interest All authors declare that they have no conflicts of interest.

Institution where the research was carried out at Universidade Federal de Minas Gerais and Universidade Federal de Juiz de Fora.

Funding: This study was financed in part by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (number process 140087/2022-2) and Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG).

Ethical Compliance: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Authors' contributions: All the authors contributed to the conception and design of the study. Eleonora Moreira Lima, Flavia Cristina de Carvalho Mrad, José Murillo Bastos Netto, Lidyanne Ilidia da Silva de Paula, Melissa Faria Dutra and Mônica Maria de Almeida Vasconcelos recruited the participants. Lidyanne Ilidia da Silva de Paula and Melissa Faria Dutra carried out PTENS. Flávia Cristina de Carvalho Mrad, José Murillo Bastos Netto, and Mônica Maria de Almeida Vasconcelos were blinded and designated as evaluators and prescribers of desmopressin acetate. Amanda Lima Alves Pereira, Flavia Cristina de Carvalho Mrad, Glaucia Cristina Medeiros Dias, José de Bessa Junior and Melissa Faria Dutra interpreted the data. Flavia Cristina de Carvalho Mrad, Melissa Faria Dutra, and Mônica Maria de Almeida Vasconcelos wrote the first version of the manuscript. All authors contributed to the critical review and approved the final manuscript for submission.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A enurese apresenta fisiopatologia multifatorial e heterogênea, o que explica a dificuldade em estabelecer um tratamento universalmente eficaz. Nesse contexto, o ponto de partida para alcançar abordagens terapêuticas mais assertivas é uma avaliação criteriosa e abrangente do paciente, considerando todos os fatores que possam estar relacionados à condição. Embora os tratamentos de primeira linha, como a monoterapia, sejam eficazes em muitos casos, eles não funcionam para todos. Por isso, a busca por associações terapêuticas tem se mostrado uma tendência promissora, sendo a abordagem interprofissional uma estratégia importante.

Neste estudo, associamos o tratamento médico ao fisioterápico, combinando o uso de acetato de desmopressina à ENTP. Presumimos que a combinação dessas modalidades, com mecanismos de ação distintos e complementares, poderia aumentar as chances de melhor desfecho no tratamento da EMP. O acetato de desmopressina, amplamente reconhecido como terapia de primeira linha, atua reduzindo a produção noturna de urina, enquanto a ENTP, utilizada predominantemente no tratamento da bexiga hiperativa, modula os estímulos aferentes e eferentes da bexiga. Embora os mecanismos de ação da ENTP ainda não estejam completamente elucidados, acredita-se que sua eficácia esteja relacionada à mediação autonômica e central, contribuindo para a restauração de reflexos, sensação e controle vesical voluntário.

A combinação terapêutica investigada neste estudo demonstrou preencher uma lacuna importante observada no tratamento com acetato de desmopressina isoladamente: a alta taxa de recaída após a retirada da medicação. A associação com a ENTP não apenas resultou em eficácia a curto prazo, mas também mostrou manutenção dos resultados positivos após seis meses apenas no grupo de intervenção.

Outro aspecto relevante foi a frequência das sessões de ENTP. Os resultados foram alcançados com apenas uma sessão semanal, o que pode contribuir para uma maior adesão ao tratamento, já que exige menos tempo e reduz os custos envolvidos. Estudos futuros poderiam investigar se o aumento da frequência semanal das sessões geraria resultados ainda melhores ou se a extensão do tratamento por períodos mais longos aumentaria a taxa de sucesso. Além disso, seria interessante avaliar se sessões de manutenção, após o tratamento principal, poderiam desempenhar um papel semelhante.

A área ainda oferece vasto campo para exploração. Pesquisas com avaliações de neuroimagem e neurofisiológicas poderiam esclarecer as alterações neurais associadas à ENTP,

enquanto estudos que variem os parâmetros da técnica — como frequência, duração do pulso e amplitude da corrente — poderiam otimizar os protocolos de tratamento.

Por fim, esperamos que futuros estudos continuem a avançar na busca por tratamentos mais eficazes para reduzir o impacto psicossocial da enurese em crianças e adolescentes ao redor do mundo.

FINANCIAMENTO

Este estudo foi financiado em parte pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento de Pesquisa - CNPq (número do processo: 140087/2022-2) e pela Fundação de Apoio à Pesquisa dos Estados de Minas Gerais (FAPEMIG).

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido da UFMG

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O seu(a) filho(a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa **“Eletroestimulação nervosa transcutânea parassacral combinada à desmopressina na enurese monossintomática: ensaio clínico, cego, randomizado e placebo controlado.”** Neste estudo pretendemos avaliar se o tratamento para a perda de urina quando o seu filho dorme, também conhecida como enurese. Esse tratamento é composto de uma medicação chamada desmopressina que reduz a produção de urina a noite junto com a eletroestimulação nervosa transcutânea que reduz o tempo de cura a curto prazo (após 6 meses) e a longo prazo (após 2 anos do tratamento). Como riscos da pesquisa reconhecemos a não melhora do seu filho (a). Para amenizar tal fato, aquelas crianças ou adolescentes que não obtiverem melhora da com esse tratamento, serão reavaliados pela equipe interdisciplinar do ambulatório de enurese para outros tipos de tratamento. A pesquisa apresenta como benefícios a possibilidade da cura ou da melhora da enurese. Todos os pacientes serão tratados com base em evidências científicas e de modo seguro. Outro benefício será encontrar uma opção de tratamento para enurese que seja segura, eficaz, rápida e duradoura. A eletroestimulação é segura, seu (a) filho(a) poderá sentir um formigamento inicial leve, que poderá ser aumentado em intensidade até o nível que ele(a) tolerar e não sentir desconforto. Em relação a desmopressina, os efeitos colaterais relatados são os seguintes: dor de cabeça, vermelhidão da face, intoxicação pelo uso excessivo de qualquer líquido (água, suco, refrigerante) a noite e com isso diminuição do sal do corpo, que poderá levar a convulsão. Isso é muito raro, pois, a apresentação da desmopressina que será usada é na apresentação de comprimido e essa intoxicação é mais relacionada ao uso do spray. Ressalta-se, novamente, que somente poderá acontecer se seu (a) filho (a) tomar muito líquido a noite. Vamos orientar que seu (a) filho(a) beba somente 200 ml de líquido a noite, não beba nada 1 hora antes e nem 8 horas após o uso da desmopressina. Caso você perceba algo de diferente no seu filho, você deverá ligar para o telefone que foi disponibilizado, para ser orientado. Reconhecemos o risco também do cansaço, desconforto e constrangimento do seu filho (a). Tentaremos reduzir estes riscos com o agendamento para que o seu filho(a) seja atendido mais rapidamente, sem atrasos e com apenas o fisioterapeuta que fará o tratamento com a eletroestimulação ou médico que avaliará se seu filho (a) está melhorando com o tratamento no consultório privado.

Para participar deste estudo o Sr. (a) terá apenas o custo do deslocamento até o ambulatório. Nenhum paciente receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, o Sr.(a) tem assegurado o direito à indenização. O Sr. (a) terá o esclarecimento sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar e a qualquer tempo e sem quaisquer prejuízos, valendo a desistência a partir da data de formalização desta. A sua participação é voluntária, e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o Sr. (a) é atendido (a) pelo pesquisador, que tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados obtidos pela pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou qualquer outro item que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O (a) Sr. (a) não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, na secretaria do Ambulatório no qual será realizada a pesquisa e a outra será fornecida ao Sr. (a). Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão

arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco), na sala da unidade de nefrologia pediátrica no sexto andar do Hospital das Clínicas, e após esse tempo serão armazenados em nuvem (armazenamento virtual). Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resoluções Nº 466/12; 441/11 e a Portaria 2.201 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares), utilizando as informações somente para fins acadêmicos e científicos.

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos, métodos, riscos e benefícios da pesquisa **“Eletroestimulação nervosa transcutânea parassacral combinada à desmopressina na enurese monossintomática: ensaio clínico multicêntrico, cego, randomizado e placebo controlado.”** de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do participante: _____

Declaro que concordo em participar desta pesquisa. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido assinado por mim e pelo pesquisador, que me deu a oportunidade de ler e esclarecer todas as minhas dúvidas.

Nome completo do participante

Data

Assinatura do participante

Pesquisador Responsável: Melissa Faria Dutra

Endereço: Av. Professor Alfredo Balena número 190- Bairro Santa Efigênia

CEP: 30130-100 / Belo Horizonte – MG

Telefones: (31) 3409-9772

E-mail: pedfm@medicina.ufmg.br

Assinatura do pesquisador responsável

Data

Pesquisador Participante: Gláucia Cristina Medeiros Dias

Endereço: Av. Professor Alfredo Balena número 190- Bairro Santa Efigênia

CEP: 30130-100 / Belo Horizonte – MG

Telefones: (31) 3409-9772

E-mail: pedfm@medicina.ufmg.br

Assinatura do pesquisador participante

Data

Pesquisador Participante: Flávia Cristina de Carvalho Mrad

Endereço: Av. Professor Alfredo Balena número 190- Bairro Santa Efigênia

CEP: 30130-100 / Belo Horizonte – MG

Telefones: (31) 3409-9772

E-mail: pedfm@medicina.ufmg.br

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:

COEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG

Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005.

Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901.

E-mail: coep@prpq.ufmg.br. Tel: 34094592.

APÊNDICE B – Termo de consentimento livre e esclarecido da UFJF

	HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do HU-UFJF	
---	---	---

NOME DO SERVIÇO DO PESQUISADOR

Pesquisador Responsável: Flávia Cristina de Carvalho Mrad

Endereço: Rua Pernambuco 1389 Funcionários 801. Belo Horizonte/ Minas Gerais
CEP:30130150 Telefone: 31982562302 E-mail: flaviacarvalhomrad@gmail.com

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Senhor (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa **“Eletroestimulação nervosa transcutânea parassacral associada à desmopressina na enurese monossintomática: ensaio clínico randomizado, cego e placebo controlado.”** Neste estudo pretendemos avaliar se o tratamento conjunto da desmopressina com a eletroestimulação nervosa transcutânea reduz o tempo de cura a curto e a longo prazo (após 6 meses) para o tratamento da perda de urina durante o sono, chamada de enurese. O motivo que nos leva a estudar este tema é baixa eficácia a longo prazo das modalidades de tratamento para a ENMP existentes hoje. Assim, queremos investigar se a associação de duas modalidades potencialmente eficazes poderia contribuir para uma terapia mais adequada e duradoura.

Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos: os participantes serão distribuídos em dois grupos. Essa divisão será feita de forma aleatória, ou seja, não saberemos em qual grupo seu(a) filho(a) poderá entrar. Os dois grupos receberão tratamento medicamentoso e farão sessões semanais de eletroestimulação. Porém, em um dos grupos, a eletroestimulação não será feita para tratar a perda de xixi durante o sono, mas também não fará mal e não vai piorar essas perdas de xixi. Todos os pacientes serão tratados com base em evidências científicas e de modo seguro. A eletroestimulação é feita colando duas plaquinhas autoadesivas sobre a pele, na região das costas. É um tratamento seguro, seu (a) filho(a) poderá sentir um formigamento inicial leve, que poderá ser aumentado em intensidade até o nível que ele(a) tolerar e não sentir desconforto. Ao longo da pesquisa, o Sr. (a) deverá preencher, em sua casa, alguns diários, que serão devidamente explicados pelo pesquisador. Eles ajudarão a avaliar os resultados do tratamento.

Os riscos envolvidos na pesquisa consistem em efeitos colaterais da medicação desmopressina. Podemos destacar os seguintes: dor de cabeça, vermelhidão da face, intoxicação pelo uso excessivo de qualquer líquido (água, suco, refrigerante) a noite e

APÊNDICE C – Termo de assentimento da UFMG

TERMO DE ASSENTIMENTO

Você está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa **“Eletroestimulação nervosa transcutânea parassacral combinada à desmopressina na enurese monossintomática: ensaio clínico, cego, randomizado e placebo controlado.”** Seus pais permitiram que você participe. Neste estudo pretendemos avaliar um tratamento mais eficaz para sua perda de xixi quando você dorme a noite, que chamamos de enurese. Assim, buscaremos um tratamento para que você melhore mais rápido e de forma que você não volte a perder xixi quando dorme a noite. A pesquisa será realizada no Ambulatório São Vicente, anexo ao hospital das Clínicas da UFMG.

Participarão dessa pesquisa, crianças e adolescentes de 6 a 18 anos incompletos. Usaremos uma medicação e um aparelho para ajudar a melhorar a sua perda de xixi quando você dorme a noite. Esse aparelho é para fazer um tratamento chamado de eletroestimulação nervosa transcutânea e será colocado plaquinha adesiva na pele na região das costas, que poderá causar um pouco de formigamento, sem dor ou qualquer desconforto. Também será pedido que você tome um comprimido de um remédio chamado de desmopressina, que vai diminuir a quantidade de xixi que você urina a noite para ajudar no tratamento. Pediremos que você não tome muito líquido à noite e nem 1 hora antes e nem 8 horas após o uso deste remédio. Se você ficar cansado(a), desanimado(a), com vergonha pode falar com a gente para ajudarmos você. Vamos marcar o horário bem certinho para que quando você chegar seja atendido (a) rápido. Somente haverá o médico ou fisioterapeuta no consultório junto com a sua mãe ou o seu pai ou quem levar você durante o atendimento.

Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu, não terá nenhum problema se desistir. Caso aconteça algo errado, você pode nos procurar pelos telefones (31-3409 9772 ou 3307-9445).

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser publicados, mas sem identificar as crianças e adolescentes que participaram da pesquisa. Quando terminarmos a pesquisa divulgaremos os resultados. Se você tiver alguma dúvida, você pode nos perguntar. Nós escrevemos os telefones na parte de cima desse texto.

Eu, _____, aceito participar da pesquisa **“Eletroestimulação nervosa transcutânea parassacral combinada à desmopressina na enurese monossintomática”** Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir que ninguém vai ficar chateado. Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus pais ou

responsáveis. Recebi uma cópia deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.

Nome completo do participante

Data

Assinatura do participante

Pesquisador Responsável: Melissa Faria Dutra

Endereço: Av. Professor Alfredo Balena número 190- Bairro Santa Efigênia

CEP: 30130-100 / Belo Horizonte – MG

Telefones: (31) 3409-9772/ (31) 3307-9445

E-mail: pedfm@medicina.ufmg.br

Assinatura do pesquisador responsável

Data

Pesquisador Participante: Glaucia Medeiros Dias

Endereço: Av. Professor Alfredo Balena número 190- Bairro Santa Efigênia

CEP: 30130-100 / Belo Horizonte – MG

Telefones: (31) 3409-9772/ (31) 3307-9445

E-mail: pedfm@medicina.ufmg.br

Assinatura do pesquisador participante

Data

Pesquisador Participante: Flávia Cristina de Carvalho Mrad

Endereço: Av. Professor Alfredo Balena número 190- Bairro Santa Efigênia

CEP: 30130-100 / Belo Horizonte – MG

Telefones: (31) 3409-9772/ (31) 3307-9445

E-mail: pedfm@medicina.ufmg.br

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:

COEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG

Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005.

Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901.

E-mail: coep@prpq.ufmg.br. Tel: 34094592.

APÊNDICE D – Termo de assentimento da UFJF

	HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do HU-UFJF	
---	---	---

NOME DO SERVIÇO DO PESQUISADOR

Pesquisador Responsável: Flávia Cristina de Carvalho Mrad

Endereço: Rua Pernambuco 1389 Funcionários 801. Belo Horizonte/ Minas Gerais

CEP:30130150 Telefone: 31982562302 E-mail: flaviacarvalhomrad@gmail.com

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Este documento é utilizado pelo participante, quando este for menor de idade ou legalmente incapaz)

Você está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar do estudo **“Eletroestimulação nervosa transcutânea parassacral associada à desmopressina na enurese monossintomática: ensaio clínico randomizado, cego e placebo controlado.”**

Neste estudo pretendemos avaliar se o tratamento conjunto da desmopressina com a eletroestimulação nervosa transcutânea reduz o tempo de cura a curto e a longo prazo (após 6 meses) para o tratamento da perda de urina durante o sono, chamada de enurese. O motivo que nos leva a estudar este tema é baixa eficácia a longo prazo das modalidades de tratamento para a ENMP existentes hoje. Assim, queremos investigar se a associação de duas modalidades potencialmente eficazes poderia contribuir para uma terapia mais adequada e duradoura.

Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos: os participantes serão distribuídos em dois grupos. Essa divisão será feita de forma aleatória, ou seja, não saberemos em qual grupo seu(a) filho(a) poderá entrar. Os dois grupos receberão tratamento medicamentoso e farão sessões semanais de eletroestimulação. Porém, em um dos grupos, a eletroestimulação não será feita para tratar a perda de xixi durante o sono, mas também não fará mal e não vai piorar essas perdas de xixi. Todos os pacientes serão tratados com base em evidências científicas e de modo seguro. A eletroestimulação é feita colando duas plaquinhas autoadesivas sobre a pele, na região das costas. É um tratamento seguro, seu (a) filho(a) poderá sentir um formigamento inicial leve, que poderá ser aumentado em intensidade até o nível que ele(a) tolerar e não sentir desconforto. Ao longo da pesquisa, o Sr. (a) deverá preencher, em sua casa, alguns diários, que serão devidamente explicados pelo pesquisador. Eles ajudarão a avaliar os resultados do tratamento. Os riscos envolvidos na pesquisa consistem em efeitos colaterais da medicação desmopressina. Podemos destacar os seguintes: dor de cabeça, vermelhidão da face, intoxicação pelo uso excessivo de qualquer líquido

Versão Maio 2021

ANEXO A – Critério de Roma IV – versão em português

<i>Critérios diagnósticos para constipação funcional até 4 anos de idade; deve incluir 1 mês de pelo menos 2 dos sintomas seguintes:</i>	<i>Critérios diagnósticos para constipação funcional maiores de 4 anos de idade; deve incluir 2 ou mais dos sintomas seguintes, pelo menos 1x/semana, por pelo menos 1 mês, com critérios insuficientes para o diagnóstico de síndrome do intestino irritável:</i>
2 ou menos evacuações por semana	2 ou menos evacuações por semana
História de retenção fecal excessiva	Pelo menos 1 episódio de incontinência fecal por semana
História de evacuação dolorosa ou difícil	História de postura retentiva ou excessiva retenção fecal voluntária
História de fezes de grande diâmetro	História de evacuação dolorosa ou difícil
Presença de grande massa fecal em reto	Presença de grande massa fecal no reto
<i>Em crianças que tenham completado o treinamento de esfíncter, os critérios adicionais podem ser usados:</i>	História de fezes de grande diâmetro, que podem obstruir o vaso sanitário
Pelo menos 1 episódio/semana de incontinência após a aquisição do controle esfíncteriano	
História de fezes de grande diâmetro que podem obstruir o vaso sanitário	

Fonte: Taniguchi TM et al, 2022.

ANEXO B – Aprovação da câmara departamental de pediatria da faculdade de medicina da UFMG

22/06/2020

SEMUFMG - 0155659 - Parecer



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PARECER Nº 2/2020/MEDICINA-SECPED
PROCESSO Nº 23072.214611/2020-47
ASSUNTO: PARECER 528/2020

Faculdade de Medicina da UFMG - Departamento de Pediatria

Parecer: 528/2020

Pesquisador: Flavia Cristina de Carvalho Mraz

Departamento: Pediatria

Título do Projeto: Eletroestimulação nervosa transcutânea parassacral associada à desmopressina na enurese monossintomática: ensaio clínico, cego, randomizado e placebo controlado.

Mérito:

Trata-se de ensaio clínico, cego, randomizado e placebo controlado que envolve a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e a Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). A pesquisa tem como objetivo avaliar a resposta clínica da eletroestimulação nervosa transcutânea parassacral associada à desmopressina em crianças com enurese monossintomática comparada ao tratamento com a desmopressina.

A enurese noturna é uma condição clínica comum que causa impacto significativo na qualidade de vida das crianças e dos adolescentes. Várias modalidades de tratamento têm sido estudadas, no entanto ainda não há estudos que avaliassem o a eficácia da eletroestimulação nervosa transcutânea parassacral associada à desmopressina.

Os aspectos metodológicos estão bem descritos. O plano de coleta está adequado e os instrumentos a serem utilizados no projeto estão bem apresentados, assim como a descrição dos aspectos estatísticos. Os termos de consentimento livre e esclarecido e o de assentimento foram anexados e estão bem redigidos. Os locais dos estudos serão os ambulatórios de Enurese da Faculdade de Medicina da UFMG e da UFJF.

O financiamento será realizado pelos próprios pesquisadores. Além disso, o projeto será inscrito para solicitação de recursos no Programa Institucional de Auxílio à Pesquisa de Doutorado da UFMG.

22/06/2020

SEI/UFMG - 0155659 - Parecer

O projeto é relevante e viável. Está bem estruturado, com as etapas do estudo descritas em acordo com as recomendações que trata da pesquisa envolvendo seres humanos. Os resultados encontrados poderão auxiliar no tratamento das crianças com enurese monossintomática.

Voto : Aprovado em reunião de Câmara Departamental realizada em 19 de junho de 2020.

Belo Horizonte, 22 de junho de 2020.

PROFA. MÔNICA MARIA DE ALMEIDA VASCONCELOS
Chefe do Departamento de Pediatria



Documento assinado eletronicamente por Monica Maria de Almeida Vasconcelos, Chefe de departamento, em 22/06/2020, às 10:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Humberto Jose Alves, Diretor(a), em 22/06/2020, às 10:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador 0155659 e o código CRC 952F92CB.

ANEXO C – Aprovação do comitê de ética e pesquisa da UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Eletroestimulação nervosa transcutânea parassacral associada à desmopressina na enurese monossintomática: ensaio clínico, cego, randomizado e placebo controlado

Pesquisador: Flavia Cristina de Carvalho Mrad

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 35990620.2.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.328.995

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo clínico, randomizado, cego e controlado com placebo para avaliar a terapia combinada de desmopressina à eletroestimulação nervosa transcutânea parassacral (ENTP). O centro coordenador é a UFMG havendo uma possível participação da UFJF, que não está devidamente esclarecida nos documentos apresentados. Os participantes, todos pacientes pediátricos, irão receber um tratamento convencional (desmopressina) e eletroestimulação transcutânea parassacral (grupo intervenção) ou eletroestimulação na região escapular (grupo placebo). A melhora enurese noturna, sua remissão e permanência de resultados após a retirada da terapia serão avaliados.

Segundo os autores:

A enurese é definida como incontinência urinária durante o sono que ocorre após os 5 anos de idade. A forma mais comum dessa condição é a enurese monossintomática, na qual não coexistem sintomas urinários diurnos. O tratamento com a desmopressina é consagrado, porém não há resposta completa dos sintomas. A eletroestimulação nervosa transcutânea parassacral é bem estabelecida no tratamento das disfunções do trato urinário inferior, e recentemente mostrou bons resultados na enurese monossintomática. A associação de diferentes modalidades de tratamentos

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.328.995

tem sido estudada, porém não há nenhum estudo avaliando a associação destas duas modalidades. **Objetivo:** Avaliar a resposta clínica da eletroestimulação nervosa transcutânea parassacral associada à desmopressina em crianças com enurese monossintomática comparando ao tratamento com a desmopressina. **Material e métodos:** Estudo prospectivo, controlado e randomizado, onde as crianças envolvidas serão divididas em dois grupos: GC (desmopressina e eletroestimulação placebo) e GI (desmopressina e eletroestimulação). Ambos grupos realizarão 10 sessões de eletroterapia, 1 vez por semana, durante 40 minutos, com os seguintes parâmetros: frequência de 10 HZ, largura de pulso de 700 s e intensidade determinada pelo paciente. A melhora da enurese será avaliada por meio do calendário das noites secas e realizada em dois momentos, 4 meses e 8 meses após o término do tratamento.

Critério de Inclusão:

- Crianças e adolescentes com idades entre 6 a 11 anos, 11 meses e 29 dias com diagnóstico de enurese monossintomática
- Crianças e adolescentes com diagnóstico de enurese monossintomática e que os pais ou responsáveis aceitaram participar do estudo, após a leitura, entendimento e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Termo de Assentimento.

Critério de Inclusão do Anexo-A

- 1) Idade de 6 a 11 anos, 11 meses e 29 dias.
- 2) Ausência de malformações urogenitais ou locomotoras (como espinha bífida oculta)
- 3) Ausência de deficiência intelectual de qualquer natureza

Critério de Exclusão:

- Uso de medicação que altere a ação do músculo detrusor ou esfíncter uretral externo
- Uso de marcapasso
- Presença de polidipsia de qualquer etiologia
- Presença de deficiência intelectual moderada a grave de qualquer natureza.
- Famílias que se neguem a comparecer 1 vez por semana ao ambulatório da pesquisa
- Crianças e adolescentes com diagnóstico de enurese monossintomática e que os pais ou responsáveis não aceitaram participar do estudo e/ou não assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Termo de Assentimento.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. Sl 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.328.995

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese:

Crianças com ENM tratadas com desmopressina associada a ENTP apresentariam melhora mais rápida e essa melhora se manteria a longo prazo quando comparadas àquelas tratadas apenas com desmopressina?

Objetivo Primário:

Avaliar o efeito da ENTP associada à desmopressina em crianças com enurese monossintomática.

Objetivo Secundário:

Avaliar o efeito do tratamento após a 16ª sessão e 6 meses após o término do tratamento

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Reconhece-se o possível constrangimento das crianças e adolescentes ao serem questionados sobre a enurese. Sabemos que é um assunto estigmatizante, e que as crianças se sentem envergonhadas e constrangidas. Entretanto, o tema será abordado de forma individual e deixaremos claro que o objetivo da pesquisa é curá-la. E caso haja falha do tratamento proposto, tentaremos outras alternativas fora deste protocolo de pesquisa. Outro risco inerente à pesquisa é a quebra de sigilo. Serão tomadas todas as medidas possíveis a fim de evitá-la. Em relação ao uso da desmopressina, reconhece-se que como todo medicamento, há risco de surgirem reações adversas, porém normalmente são raras. A desmopressina é um medicamento seguro, amplamente utilizado e indicado como primeira linha para o tratamento medicamentoso da enurese. Dentre os riscos com o seu uso, os mais preocupantes são a intoxicação hídrica com hiponatremia dilucional (mais comum com a apresentação em spray) e o uso incorreto da medicação. Para reduzi-los, os pais ou responsáveis serão bem orientados a manter a medicação fora do alcance da criança ou adolescente, sobre a dose e o horário que o medicamento deverá ser administrado. Será explicado sobre o risco da intoxicação hídrica e suas repercussões, incluindo convulsões. Para evitá-lo, a criança ou adolescente não poderá ingerir líquidos 1 hora antes e 8 horas após o uso da desmopressina. Será reforçado ainda, que a ingestão noturna de líquidos não ultrapasse 200 ml. O paciente será acompanhado sistematicamente pela equipe interdisciplinar e no caso de aparecimento de qualquer sinal ou sintoma relacionados ao uso da desmopressina, providências serão imediatamente tomadas. A ENTP possui poucas contra-indicações. Dentre elas

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Adm SI 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.328.995

estão: não aplicação nas regiões das carótidas, sobre lesões cutâneas, em usuários de marcapasso. Os efeitos colaterais são raros e se resumem à vermelhidão ou prurido no local da aplicação.

Benefícios:

O grande benefício deste estudo é que todos os pacientes envolvidos receberão tratamento. Espera-se que os pacientes pertencentes ao grupo de intervenção apresentem a cura da enurese de forma mais rápida e efetiva. Com a melhora da enurese há melhora da qualidade de vida dessas crianças e de suas famílias. Crianças com enurese estão mais predispostas a sofrer diversos tipos de punição, o que afeta diretamente a autoestima. As duas modalidades de tratamentos propostos neste estudo, quando usadas de forma individual, apresentam melhora e poucos efeitos colaterais. A desmopressina foi escolhida por ser o tratamento medicamentoso de primeira linha para enurese e a eletroterapia por ser um método seguro, não-invasivo, não causar dependência, de baixo custo e com raros efeitos colaterais.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto é relevante e pode contribuir para novas terapias para a enurese noturna monossintomática. O projeto encontra-se bem escrito com explicações claras sobre o racional de uso das terapias propostas.

Alguns pontos relativos aos participantes de pesquisa, entretanto, merecem atenção dos pesquisadores. Por exemplo, haverá um grupo placebo, mas essa informação não está presente no TCLE (ver Resolução 466 do CNS, item IV.3-a e IV.4-b). O TCLE menciona que o único gasto dos voluntários será o transporte e tal procedimento não está de acordo com os preceitos éticos da legislação brasileira (ver Resolução 466 do CNS, item IV.3-g e IV.4-c). Outro ponto importante, é que o TCLE precisa listar os procedimentos aos quais os participantes serão submetidos. Nesse sentido, o preenchimento de questionários, embora de risco mínimo, deve também ser informado no TCLE (ver Resolução 466 do CNS, item IV.3-a). Entendemos que a visita de pesquisa terá um tempo de permanência no centro por um tempo mais prolongado que uma visita médica regular (só a eletroestimulação será de 40 minutos). Assim, o tempo de permanência estimado das visitas para a participação no projeto deve ser informado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados:

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. Sl 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.328.995

Folha de Rosto – Adequada

TCLE – Inadequado (ver pendências)

TALE – Inadequado (ver pendências)

Projeto – Inadequado (ver pendências)

CV da investigadora principal – Inadequado

Aprovação do GEP

Aprovação da Câmara do Departamento de Pediatria da UFMG

Diversos anexos com diários dos participantes e questionários de avaliação

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sou favorável pela diligência do projeto para que sejam atendidas as seguintes pendências:

TCLE e TALE – Vários aspectos do TCLE precisam ser ajustados à Res 466, especialmente aos itens IV.3 e IV.4:

- 1- Informar os participantes poderão ser alocados a grupos controles.
- 2- Informar que o participante e seus responsáveis deverão responder questionários e preencher diários em casa, além dos demais procedimentos já listados.
- 3- Informar o tempo de permanência estimado para as visitas.
- 4- Informar que TODOS os gastos pela participação serão reembolsados, inclusive transporte. A Res 466 não permite que os participantes tenham gastos para participar da pesquisa.
- 5- No TALE, rever a linguagem utilizada. Temos como enurese e eletroestimulação nervosa transcutânea podem ser de difícil compreensão para a faixa etária.
- 6- TCLE: completar a frase que indica o período em que os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados.
- 7- TALE: Importante adequar o formato para convite e linguagem apropriada. Deixar clara a quantidade de água limite a ser ingerida antes de dormir, por meio de medidas caseiras. Informar o período em que os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados.

Projeto:

- 1- Esclarecer a estratégia de recrutamento. Não está claro onde e como os participantes serão

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad Sl 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.328.995

recrutados.

2- Esclarecer a participação da UFJF. Não há menção da UFJF no projeto e ela não foi incluída por entidade participante ou co-participante na plataforma Brasil. Entretanto, o Parecer da Câmara do Departamento de Pediatria menciona a UFJF como colaboradora no projeto e os documentos pdf dos TCLEs e TALE, curiosamente, têm menção no título que se referem ao Hospital Universitário da UFJF após o download e abertura dos mesmos em Adobe Reader. Caso a UFJF venha a participar do projeto, ela precisa ser adicionada na plataforma Brasil como entidade participante ou co-participante, dependendo do tipo de participação.

3- O projeto apresenta critérios de inclusão e exclusão, mas eles são um pouco diferentes dos apresentados no Anexo-A. Esclarecer quais serão os critérios de inclusão.

Orçamento

1- Estabelecer orçamento para reembolso de transporte dos participantes.

CV da pesquisadora principal

1- O CV apresentado é um resumo do currículo lattes com última atualização de 2013. Nesse currículo, a Dr. Mrad é professora na universidade SUPREMA. Não fica claro qual o vínculo atual com a UFJF, nem com a UFMG. O currículo online disponível na plataforma lattes esclarece a sequência de vínculos de forma adequada. Mas o CV apresentado precisa ser ajustado.

Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com a Norma Operacional 01/2013, de 30 de setembro de 2013, o CEP aguarda a resposta até 30 (trinta) dias a partir da entrega deste parecer via Plataforma Brasil, para que o pesquisador atenda às pendências. Ao final deste prazo o projeto será arquivado. Solicita-se, ainda, que uma carta resposta seja enviada, via Plataforma Brasil, de forma ordenada, conforme os itens das considerações deste parecer, indicando-se também a localização das possíveis alterações no protocolo, inclusive no TCLE.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1568711.pdf	23/07/2020 08:54:00		Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	23/07/2020 08:51:04	Flavia Cristina de Carvalho Mrad	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad S/N 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.328.995

Parecer Anterior	PARECER_hc.pdf	14/07/2020 17:59:14	MELISSA FARIA DUTRA	Aceito
Parecer Anterior	PARECER_unidadefuncional.pdf	09/07/2020 11:43:20	MELISSA FARIA DUTRA	Aceito
Parecer Anterior	PARECER_camara.pdf	09/07/2020 11:42:50	MELISSA FARIA DUTRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_detalhado.pdf	09/07/2020 11:39:03	MELISSA FARIA DUTRA	Aceito
Outros	Anexo_A.pdf	01/06/2020 20:51:05	MELISSA FARIA DUTRA	Aceito
Outros	Anexo_9.pdf	01/06/2020 20:45:43	MELISSA FARIA DUTRA	Aceito
Outros	Anexo_8.pdf	01/06/2020 20:44:52	MELISSA FARIA DUTRA	Aceito
Outros	Anexo_7.pdf	01/06/2020 20:44:06	MELISSA FARIA DUTRA	Aceito
Outros	Anexo_6.pdf	01/06/2020 20:43:01	MELISSA FARIA DUTRA	Aceito
Outros	Anexo_5.pdf	01/06/2020 20:41:40	MELISSA FARIA DUTRA	Aceito
Outros	Anexo_4.pdf	01/06/2020 20:40:21	MELISSA FARIA DUTRA	Aceito
Outros	Anexo_3.pdf	01/06/2020 20:39:34	MELISSA FARIA DUTRA	Aceito
Outros	Anexo_2.pdf	01/06/2020 20:38:20	MELISSA FARIA DUTRA	Aceito
Outros	Anexo_1.pdf	01/06/2020 20:36:14	MELISSA FARIA DUTRA	Aceito
Outros	Termo_assentimento.pdf	01/06/2020 20:29:18	MELISSA FARIA DUTRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	01/06/2020 20:27:36	MELISSA FARIA DUTRA	Aceito

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



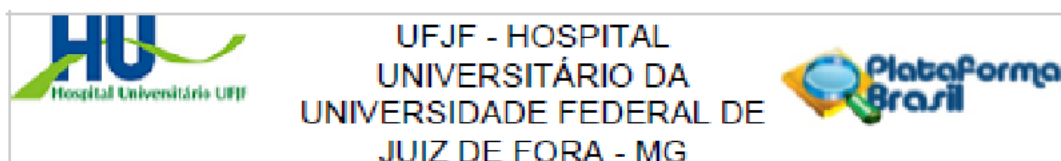
Continuação do Parecer: 4.328.995

BELO HORIZONTE, 08 de Outubro de 2020

Assinado por:

Críssia Carem Paiva Fontainha
(Coordenador(a))

ANEXO D - Aprovação do comitê de ética e pesquisa da UFJF



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Eletroestimulação nervosa transcutânea parassacral associada à desmopressina na enurese monossintomática: ensaio clínico, randomizado, cego e placebo controlado.

Pesquisador: Flavia Cristina de Carvalho Mrad

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 35990620.2.3001.5133

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA UFJF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.726.809

Apresentação do Projeto:

A apresentação da emenda está clara, detalhada e de forma objetiva.

Objetivo da Pesquisa:

Atender pendências relacionadas ao TCLE e TALE.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se aplica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não se aplica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE e TALE apresentados de forma clara, detalhada, de forma objetiva, sendo feitas as devidas correções pertinentes à linguagem e completude de informações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

TCLE e TALE apresentados com as devidas correções pertinentes à linguagem e completude de informações. Não foram identificadas pendências ou inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n

Bairro: Santa Catarina

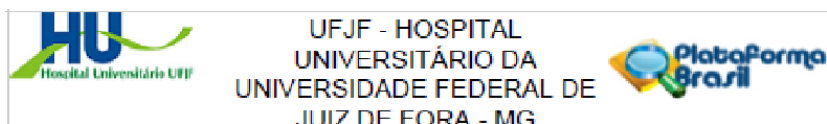
UF: MG

Município: JUIZ DE FORA

CEP: 36.036-110

Telefone: (32)4009-5167

E-mail: cep.hu@ufjf.br



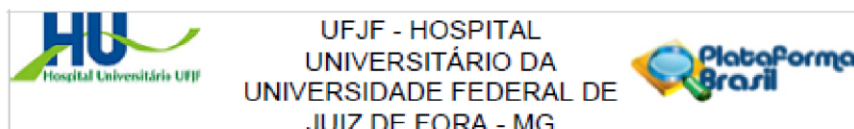
Continuação do Parecer: 5.726.809

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	Respostapendencia.docx	08/09/2022 18:03:03	Flavia Cristina de Carvalho Mrad	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE.doc	08/09/2022 19:02:18	Flavia Cristina de Carvalho Mrad	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	08/09/2022 19:02:02	Flavia Cristina de Carvalho Mrad	Aceito
Outros	EMENDA_.pdf	10/08/2022 13:23:47	Flavia Cristina de Carvalho Mrad	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	10/08/2022 13:17:05	Flavia Cristina de Carvalho Mrad	Aceito
Outros	Carta.pdf	19/10/2020 19:07:53	Flavia Cristina de Carvalho Mrad	Aceito
Parecer Anterior	PARECER_hc.pdf	14/07/2020 17:59:14	MELISSA FARIA DUTRA	Aceito
Parecer Anterior	PARECER_unidadefuncional.pdf	09/07/2020 11:43:20	MELISSA FARIA DUTRA	Aceito
Parecer Anterior	PARECER_camara.pdf	09/07/2020 11:42:50	MELISSA FARIA DUTRA	Aceito
Outros	Anexo_A.pdf	01/08/2020 20:51:05	MELISSA FARIA DUTRA	Aceito
Outros	Anexo_9.pdf	01/08/2020 20:45:43	MELISSA FARIA DUTRA	Aceito
Outros	Anexo_8.pdf	01/08/2020 20:44:52	MELISSA FARIA DUTRA	Aceito
Outros	Anexo_7.pdf	01/08/2020 20:44:06	MELISSA FARIA DUTRA	Aceito
Outros	Anexo_6.pdf	01/08/2020 20:43:01	MELISSA FARIA DUTRA	Aceito
Outros	Anexo_5.pdf	01/08/2020 20:41:40	MELISSA FARIA DUTRA	Aceito
Outros	Anexo_4.pdf	01/08/2020 20:40:21	MELISSA FARIA DUTRA	Aceito
Outros	Anexo_3.pdf	01/08/2020 20:39:34	MELISSA FARIA DUTRA	Aceito
Outros	Anexo_2.pdf	01/08/2020 20:38:20	MELISSA FARIA DUTRA	Aceito
Outros	Anexo_1.pdf	01/08/2020 20:36:14	MELISSA FARIA DUTRA	Aceito

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n
 Bairro: Santa Catarina CEP: 36.036-110
 UF: MG Município: JUIZ DE FORA
 Telefone: (32)4009-5157 E-mail: cep.hu@ufjf.br

Página 02 de 03



Continuação do Parecer: 5.726.809

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JUIZ DE FORA, 27 de Outubro de 2022

Assinado por:
 Leandro Marques de Resende
 (Coordenador(a))