

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE – NÍVEL DOUTORADO

EDUARDA CORREIA MORETTI

COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA E CUSTO-UTILIDADE ENTRE DIFERENTES
OPÇÕES DE TRATAMENTO DA ENURESE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
SOB A PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE BRASILEIRO

Recife

2022

EDUARDA CORREIA MORETTI

**COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA E CUSTO-UTILIDADE ENTRE DIFERENTES
OPÇÕES DE TRATAMENTO DA ENURESE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
SOB A PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE BRASILEIRO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente.

Área de Concentração:

Abordagens Quantitativas em Saúde.

Linha de Pesquisa:

Crescimento e Desenvolvimento.

Orientadora: Prof^ª, Dr^ª. Andrea Lemos Bezerra de Oliveira

Coorientadora: Prof^ª, Dr^ª. Anna Myrna Jaguaribe de Lima

Recife

2022

Bibliotecário: Rodrigo Leopoldino Cavalcanti I, CRB4-1855

M845c Moretti, Eduarda Correia.
 Comparação da eficácia e custo-utilidade entre diferentes opções de tratamento da enurese em crianças e adolescentes sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde brasileiro / Eduarda Correia Moretti. – 2022.
 366 f. : il. ; tab. ; 30 cm.

Orientadora : Andrea Lemos Bezerra de Oliveira.
 Coorientadora : Anna Myrna Jaguaribe de Lima.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências Médicas. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Recife, 2022.

Inclui referências e apêndices.

1. Enurese. 2. Terapêutica. 3. Criança. 4. Adolescente. 5. Análise Custo-Benefício. I. Oliveira, Andrea Lemos Bezerra de (Orientadora). II. Lima, Anna Myrna Jaguaribe de (Coorientadora). III. Título.

618.92 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2022-199)

EDUARDA CORREIA MORETTI

**COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA E CUSTO-UTILIDADE ENTRE DIFERENTES
OPÇÕES DE TRATAMENTO DA ENURESE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
SOB A PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE BRASILEIRO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente.

Área de Concentração:

Abordagens Quantitativas em Saúde.

Linha de Pesquisa:

Crescimento e Desenvolvimento.

Aprovada em: 22 / 04 / 2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Andrea Lemos Bezerra de Oliveira
(Examinadora interna)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof.^a Dr.^a Armele de Fátima Dornelas de Andrade
(Examinadora externa)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof. Dr. Alexander Itria
(Examinador externo)
Universidade Federal de São Carlos - UFSCAR

Prof. Dr. Renato Mantelli Picoli
(Examinador externo)
CERNER ENVIZA

Prof. Dr. Rodrigo Luiz Carregaro
(Examinador externo)
Universidade de Brasília - UnB

AGRADECIMENTOS

Para além do aprendizado intelectual, a elaboração desta tese reafirmou a importância das relações interpessoais estabelecidas e consolidadas com respeito. As dificuldades, principalmente em uma era de desvalorização da educação, são inúmeras, porém jamais seriam superadas sem o apoio de muitos. Portanto, expresso minha imensa gratidão:

À minha orientadora, Andrea Lemos, pela parceria que vem desde o Mestrado. Agradeço a oportunidade de estar sempre aprendendo e sendo lançada a novos desafios durante minha trajetória acadêmica. Agradeço, sobretudo, pela confiança em mim depositada e pelo exemplo ético de pesquisadora que é.

À minha coorientadora, Anna Myrna Jaguaribe, pelo acolhimento e suporte em momentos importantes deste processo. Agradeço a colaboração, a troca de experiências e o cuidado.

Aos meus pais, Dayse Correia e Paulo Moretti, pelo carinho, pela formação pessoal alicerçada no respeito e empatia, e por nunca medirem esforços para proporcionar uma educação de qualidade. Agradeço, em especial, à minha mãe pelo auxílio na formatação deste trabalho.

Aos meus irmãos, Luciana Moretti, Roberto Moretti e Marcela Moretti, e sobrinhos, Téo e Caio, por tornarem os momentos mais leves e as distrações mais frequentes.

Ao meu noivo, Lucas Suassuna, pela companhia, pelo apoio incondicional e por se fazer presente sempre. Agradeço, ainda, pelo incentivo, por me ajudar a achar sinônimos para palavras que não gostaria de repetir no texto e pelas opiniões sobre os rumos do trabalho e frases duvidosas.

Aos meus amigos e amigas, dos mais diversos núcleos e grupos de WhatsApp que não consigo acompanhar. Seria injusto arriscar um agradecimento nominal, entretanto sou muito grata pela amizade, compreensão nos momentos de ausência necessária, incentivo e torcida em cada etapa da minha vida.

Às amigas Alessandra Boaviagem e Leila Barbosa e ao amigo Ivson Bezerra pela parceria intelectual, além da amizade. Agradeço as discussões sobre o trabalho e por toparem encarar a complexidade dos estudos que precisavam de revisores adicionais, especialmente porque a maioria foi conduzida durante as férias ou às vésperas do Natal/Ano Novo. À Ivson, agradeço também pela ajuda na revisão dos artigos em inglês. Agradeço, ainda, à Lorena Melo, amiga acadêmica de longas datas que reside na Alemanha e sempre se empenhou em me ajudar a conseguir artigos ou acessar alguma plataforma inacessível no Brasil.

À Miriam Zago Marcolino, pela disponibilidade e pelo suporte na condução do estudo de avaliação econômica deste trabalho.

Às minhas amigas e sócias da TetraDom, Antonietta Carneiro, Luana Ribeiro e Renata Soraya, pela parceria, compreensão e incentivo.

À minha turma de doutorado, em especial às amigas Gabriela Rossiter, Joice Cândido, Laudilse Souza e Luana Sousa, pela companhia nas disciplinas, trocas de experiências e ajuda mútua. Agradeço, ainda, pela leveza dos momentos compartilhados e pela torcida que sempre será recíproca.

Aos meus (novamente) colegas do Departamento de Anatomia da Universidade Federal de Pernambuco por todo apoio, ensinamentos e parceria durante mais um ciclo de trabalho e muitos momentos de adversidade. Em especial, agradeço à Jaciel Oliveira, Ana Cristina Falcão, Renata Campina, Lucas Aragão, Kássia Oliveira, Gilbero Sousa, Diana Machado e Tatiana Oliveira.

Aos membros da banca avaliadora: Alexander Itria, Armele Dornelas, Renato Picoli e Rodrigo Carregaro pela atenção e disponibilidade em participar do processo e contribuir com o trabalho. Agradeço, principalmente, aos professores Alexander Itria e Rodrigo Carregaro pelo cuidado na leitura do trabalho e pelas contribuições desde a qualificação dos resultados.

Por fim, mas não menos importante, agradeço à Universidade Federal de Pernambuco e ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, em especial à Paulo Nascimento, pelo apoio e disposição em ajudar no que fosse preciso durante todo o período do doutorado.

“Without data you are just another person with an opinion.” (W. Edwards Deming)

RESUMO

Enurese é a perda involuntária e intermitente de urina que ocorre exclusivamente durante o sono e pode prejudicar a qualidade de vida das crianças e adolescentes acometidos. Portanto, é essencial que as estratégias terapêuticas eficazes para o tratamento da enurese sejam conhecidas a fim de dar suporte à tomada de decisão individual, assim como os dados de custo e benefício sob a perspectiva do sistema único de saúde (SUS) para auxiliar a tomada de decisão em relação aos investimentos financeiros. Diante disso, esta tese reuniu quatro estudos com os seguintes objetivos: (1) definir qual termo é o mais apropriado para utilizar de acordo com a nomenclatura anatômica internacional: "nervo tibial posterior" ou "nervo tibial"; (2) conduzir uma overview de revisões sistemáticas sobre opções de tratamento para crianças e/ou adolescentes com enurese; (3) realizar uma *overview* de revisões sistemáticas elaboradas pela Colaboração Cochrane sobre alternativas de tratamento para crianças e/ou adolescentes com enurese); (4) comparar direta e indiretamente diferentes terapias em relação ao sucesso no tratamento da enurese em crianças e adolescentes, classificando-as em ordem de eficácia e estimar a custo-utilidade das intervenções consideradas eficazes, além da razão de custo-utilidade incremental, sob a perspectiva do SUS do Brasil em um horizonte temporal de um ano. O estudo sobre a inconsistência do termo do nervo tibial consistiu em uma busca nas bases de dados Cochrane Library, MEDLINE/PubMed, LILACS, PEDro e Scielo para identificar a frequência de utilização dos termos, além da consulta na Terminologia Anatômica Internacional para verificar o termo mais adequado e uma descrição anatômica do nervo tibial a partir de livros e artigos científicos. As *overviews* de revisões sistemáticas apresentaram métodos semelhantes. Ambas incluíram revisões sistemáticas que abordaram qualquer tipo de intervenção para o tratamento da enurese em crianças/adolescentes e avaliaram o risco de viés por meio da ferramenta *Risk of Bias in Systematic Reviews* (ROBIS) e a qualidade da revisão pela ferramenta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews* (AMSTAR-2). Entretanto, enquanto a primeira *overview* (PROSPERO: CRD42020179602) foi conduzida entre abril/2020 e janeiro/2021 nas bases de dados *Cochrane Library*, PROSPERO, MEDLINE/PubMed, EMBASE, LILACS/BVS, PEDro, SciELO e Google Acadêmico, a *overview* de revisões sistemáticas da Cochrane (PROSPERO: CRD42021279838) utilizou apenas a base de dados *Cochrane Library* e foi realizada entre setembro e dezembro de 2021. A avaliação econômica envolveu cinco etapas: (1) levantamento de evidências confiáveis acerca das terapias para o tratamento da enurese a partir dos resultados das *overviews*; (2) realização da metanálise de rede na plataforma *on-line MetaInsight*; (3) estimativa da probabilidade de cura para crianças e adolescentes que utilizaram

terapias placebo por meio de uma metanálise de braço único conduzida no software R; (4) análise de custo-utilidade por meio da modelagem de uma árvore de decisão realizada no *TreeAge Pro Healthcare*; e (5) análise de sensibilidade do modelo por meio do diagrama de tornado. Os resultados desta tese evidenciaram que o termo “nervo tibial” é o mais adequado. Sobre as opções terapêuticas para enurese em crianças e adolescentes e suas respectivas eficácia e custo-utilidade: a associação entre desmopressina e oxibutinina é a estratégia terapêutica que apresenta maior probabilidade de sucesso no tratamento da enurese em crianças e adolescentes em comparação ao placebo, seguida da terapia combinada entre desmopressina e tolterodina, alarme e neuroestimulação. Ao avaliar a razão de custo-utilidade incremental, a terapia combinada entre desmopressina e tolterodina foi considerada absolutamente dominada. A neuroestimulação, terapia com alarme e terapia combinada entre desmopressina e oxibutinina foram consideradas não dominadas.

Palavras-chave: enurese; terapêutica; criança; adolescente; análise custo-benefício.

ABSTRACT

Enuresis is the involuntary and intermittent loss of urine that occurs exclusively during sleep and it can impair the quality of life of affected children and adolescents. Therefore, it is essential that effective therapeutic strategies for the treatment of enuresis are known to support individual decision-making, as well as cost-benefit data from the perspective of the Unified Health System (SUS) to help decision-making about financial investments. Given the above, this thesis brought together four studies with the following aims: (1) to define which term is the most appropriate to use according to the International Anatomical Terminology: "posterior tibial nerve" or "tibial nerve"; (2) to conduct an overview of systematic reviews about treatment options for children and/or adolescents with enuresis; (3) to provide an overview of Cochrane systematic reviews about treatment alternatives for children and/or adolescents with enuresis; (4) to compare (directly and indirectly) different therapies in terms of success in the treatment of enuresis in children and adolescents, classifying them in order of effectiveness and estimating the cost-utility of interventions considered effective, in addition to the incremental cost-utility ratio, under the perspective of SUS in Brazil in a time horizon of one year. The study on the inconsistency of the tibial nerve term consisted of a search in the Cochrane Library, MEDLINE/PubMed, LILACS, PEDro and Scielo databases to identify the frequency of use of the terms, in addition to consulting the International Anatomical Terminology to verify most appropriate the term and an anatomical description of the tibial nerve from anatomy books and scientific articles. Overviews of systematic reviews showed similar methods. Both included systematic reviews that addressed any type of intervention for the treatment of enuresis in children/adolescents and assessed the risk of bias using the Risk of Bias in Systematic Reviews (ROBIS) tool and the quality of the review using the A MeaSurement Tool to Assess tool. Systematic Reviews (AMSTAR-2). However, while the first overview (PROSPERO: CRD42020179602) was conducted between April/2020 and January/2021 in the Cochrane Library, PROSPERO, MEDLINE/PubMed, EMBASE, LILACS/BVS, PEDro, SciELO and Google Scholar databases, the overview of Cochrane systematic reviews (PROSPERO: CRD42021279838) used only the Cochrane Library database and it was carried out between September and December 2021. The economic evaluation involved five steps: (1) collection of reliable evidence about therapies for the treatment of bedwetting from the results of the overviews; (2) performing the network meta-analysis on the MetaInsight online platform; (3) estimation of the probability of cure for children and adolescents who used placebo therapies through a single-arm meta-analysis conducted in the R software; (4) cost-utility analysis by

modeling a decision tree performed in TreeAge Pro Healthcare; and (5) sensitivity analysis of the model through the tornado diagram. The results of this thesis showed that the term “tibial nerve” is the most appropriate. About therapeutic options for enuresis in children and adolescents and their respective efficacy and cost-utility: the association between desmopressin and oxybutynin is the therapeutic strategy with the highest probability of success in the treatment of enuresis in children and adolescents compared to placebo, followed by combination therapy between desmopressin and tolterodine, alarm and neurostimulation. When evaluating the incremental cost-utility ratio, the combination therapy between desmopressin and tolterodine was considered absolutely dominated. Neurostimulation, alarm therapy, and combination therapy between desmopressin and oxybutynin were considered non-dominated.

Keywords: enuresis; therapeutics; child; adolescent; cost-benefit analysis.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1	DISFUNÇÕES DO TRATO URINÁRIO INFERIOR NA INFÂNCIA	19
2.1.1	Sintomas urinários de acordo com a Sociedade Internacional de Continência em Crianças (ICCS)	19
2.1.2	Condições relacionadas ao trato urinário inferior	21
2.2	ENURESE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES	22
2.2.1	Epidemiologia	23
2.2.2	Fisiopatologia, etiologia e fatores associados	25
2.2.3	Qualidade de vida e repercussões futuras	27
2.2.4	Tratamento	29
2.2.4.1	Terapia não-farmacológica	30
2.2.4.2	Terapia farmacológica	32
2.2.4.3	Desfechos clinicamente importantes no tratamento da enurese	33
2.2.4.4	Tratamento da enurese no Brasil	34
2.3	AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	35
2.4	ANÁLISES ECONÔMICAS EM SAÚDE	36
2.4.1	Análise de custo-utilidade	39
2.4.2	Qualidade de vida nas análises econômicas em saúde	40
2.4.3	Eficácia e efetividade das tecnologias avaliadas	42
2.4.4	Custos em economia da saúde	42
2.4.4.1	Perspectiva da análise	43
2.4.4.2	Horizonte temporal	43
2.4.4.3	Classificação dos custos	43
2.4.5	Modelagem em saúde	45
2.4.5.1	Árvores de decisão	45
2.4.5.2	Modelos de Markov	46
2.4.5.3	Simulações de eventos discretos (SED)	47
2.4.5.4	Modelos dinâmicos	47
2.5	LIMIARES DE CUSTO-EFETIVIDADE	48
2.6	ANÁLISES ECONÔMICAS PRÉVIAS EM UROLOGIA PEDIÁTRICA	49

3	MÉTODOS	50
3.1	INCONSISTÊNCIA DE NOMENCLATURA: NERVO TIBIAL (POSTERIOR?)	50
3.2	ETAPA 1 - EFICÁCIA DAS TECNOLOGIAS NO TRATAMENTO DA ENURESE	51
3.2.1	Intervenções para o tratamento de enurese em crianças e adolescentes: uma overview de revisões sistemáticas	52
3.2.1.1	Bases da dados e estratégias de buscas	52
3.2.1.2	Critérios de elegibilidade	55
3.2.1.3	Processo de seleção dos estudos	57
3.2.1.4	Extração e gerenciamento dos dados	58
3.2.1.5	Certeza da evidência das revisões sistemáticas	60
3.2.1.6	Síntese dos dados	60
3.2.2	Intervenções para o tratamento de enurese em crianças e adolescentes: uma <i>overview</i> de revisões sistemáticas da Cochrane	61
3.2.2.1	Desenho de estudo	61
3.2.2.2	Protocolo, registro e descrição da <i>overview</i>	62
3.2.2.3	Critérios de elegibilidade	62
3.2.2.4	Métodos para identificação dos estudos	64
3.2.2.5	Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas	65
3.2.2.6	Certeza da evidência das revisões sistemáticas	65
3.3	FASE 2 - EFICÁCIA E CUSTO-UTILIDADE DE INTERVEÇÕES PARA O TRATAMENTO DA ENURESE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES SOB A PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE BRASILEIRO	66
3.3.1	Levantamento das evidências científicas sobre tratamento da enurese	67
3.3.2	Metanálise de rede das intervenções terapêuticas para enurese	67
3.3.3	Probabilidade de cura com placebo	65
3.3.4	Árvore de decisão para análise de custo-utilidade	68
3.3.4.1	População, horizonte temporal e perspectiva	68
3.3.4.2	Modelagem	69
3.3.4.3	Quantificação e custeio dos recursos	70
3.3.4.4	Utilidades	72

3.3.5	Análise de sensibilidade do modelo	73
3.3.6	Curva de Aceitabilidade	74
3.3.7	Monitoramento do Horizonte Tecnológico	75
3.4	ASPECTOS ÉTICOS	75
4	RESULTADOS	76
4.1	INCONSISTÊNCIA DE NOMENCLATURA: NERVO TIBIAL (POSTERIOR?)	76
4.2	FASE 1 - EFICÁCIA DAS TECNOLOGIAS NO TRATAMENTO DA ENURESE	81
4.2.1	Intervenções para o tratamento de enurese em crianças e adolescentes: uma <i>overview</i> de revisões sistemáticas	81
4.2.2	Intervenções para enurese em crianças e adolescentes: uma <i>overview</i> de revisões sistemáticas da Cochrane	97
4.3	FASE 2 - EFICÁCIA E CUSTO-UTILIDADE DE INTERVEÇÕES PARA O TRATAMENTO DA ENURESE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES SOB A PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE BRASILEIRO	143
5	DISCUSSÃO	162
5.1	INCONSISTÊNCIA DE NOMENCLATURA: NERVO TIBIAL (POSTERIOR?)	162
5.2	FASE 1 - EFICÁCIA DAS TECNOLOGIAS NO TRATAMENTO DA ENURESE	163
5.2.1	Intervenções para o tratamento de enurese em crianças e adolescentes: uma <i>overview</i> de revisões sistemáticas	163
5.2.2	Intervenções para o tratamento de enurese em crianças e adolescentes: uma <i>overview</i> de revisões sistemáticas da Cochrane	167
5.3	FASE 2 - EFICÁCIA E CUSTO-UTILIDADE DE INTERVEÇÕES PARA O TRATAMENTO DA ENURESE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES SOB A PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE BRASILEIRO	170
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	176
6.1	IMPLICAÇÕES PARA FUTURAS PESQUISAS	177
6.2	IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA	177

REFERÊNCIAS	179
APÊNDICE A – “POSTERIOR TIBIAL NERVE” OR “TIBIAL NERVE”? IMPROVING THE REPORTING IN HEALTH PAPERS	192
APÊNDICE B – <i>SUMMARY OF FINDS</i> RESULTANTES DA AVALIAÇÃO DO SISTEMA GRADE DE CADA COMPARAÇÃO PARA OS DESFECHOS PRIMÁRIOS E SECUNDÁRIOS	199
APÊNDICE C – <i>SUMMARY OF FINDS</i> RESULTANTES DA AVALIAÇÃO DO SISTEMA GRADE DE CADA COMPARAÇÃO PARA OS DESFECHOS DA <i>OVERVIEW</i> DE REVISÕES SISTEMÁTICAS DA COLABORAÇÃO COCHRANE	210
APÊNDICE D – WHAT DO COCHRANE SYSTEMATIC REVIEWS SAY ABOUT INTERVENTIONS FOR ENURESIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS? AN OVERVIEW OF SYSTEMATIC REVIEWS	280

1 INTRODUÇÃO

A enurese é uma condição clínica cuja prevalência na infância pode chegar a 43%. (SHAH et al., 2018). Apesar de muito prevalente, a procura por assistência nos serviços de saúde muitas vezes acontece apenas quando se percebe um impacto negativo na qualidade de vida das crianças acometidas. (BANDEIRA; BARREIRA; MATOS, 2007). Quanto mais avançada a idade da criança ou quanto mais tempo a criança convive com a enurese, maior a interferência negativa na autoestima, na qualidade do sono, nas relações interpessoais e no desempenho escolar. (ISCAN; OZKAYIN, 2020). Ademais, a ocorrência de enurese na infância está relacionada a um maior risco de apresentar noctúria, urgência miccional, enurese e incontinência urinária na vida adulta. (GOESSAERT et al., 2014; FOLDSPANG; MOMMSEN, 1994; OTHMAN et al, 2021). Por isso, defende-se uma maior investigação dessa condição nos exames de rotina para que ocorra uma identificação precoce e o tratamento seja iniciado o mais rápido possível.

Muitas são as alternativas de intervenção para o tratamento da enurese em crianças. Abordagens comportamentais, fisioterapêuticas e medicamentosas podem ser adotadas, porém ainda não se sabe qual terapêutica é mais eficaz. (NEVÉUS et al., 2020).

O Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro disponibiliza atendimentos com médicos especialistas e sessões de fisioterapia, além de alguns medicamentos recomendados que podem ser administrados para o tratamento da enurese em crianças e adolescentes. Segundo o Art. 196 da Constituição Federal Brasileira de 1988, a saúde é reconhecida como “direito de todos e dever do Estado” e deve ser assegurada por meio de políticas que tenham o objetivo de reduzir o risco de doenças e outros agravos. Ademais, de acordo com a Lei 8.080/90, as ações e serviços de saúde devem ser garantidos pelo SUS de maneira universal e igualitária. Entretanto, no Brasil - e no mundo - há uma preocupação eminente em relação à sustentabilidade dos sistemas de saúde, pois não se possui recursos financeiros suficientes para subsidiar todas as intervenções terapêuticas existentes.

Até o momento, nenhuma análise econômica sobre essas estratégias foi publicada sob a perspectiva do sistema de saúde público brasileiro, porém as implicações econômicas da utilização indiscriminada das tecnologias têm um impacto direto no orçamento destinado à saúde. Isso porque, no cenário nacional e mundial, as despesas com saúde estão aumentando devido a aspectos relacionadas ao envelhecimento da população, maus hábitos, aumento do acesso à saúde, consumo excessivo de medicamentos e surgimento de novas e custosas tecnologias para o tratamento de diversas doenças.

O fato do governo proporcionar benefícios em saúde é determinante para que se alcance qualidade na atenção à saúde, entretanto deve-se ter cautela na escolha das tecnologias a serem custeadas para a população. Abordagens que resultam em benefícios pequenos ou nulos, assim como abordagens muito dispendiosas, devem ser seriamente estudadas para que seja feito um investimento equilibrado em termos de eficácia e custo. A Lei 12.401/2011 reforça essa ideia ao estabelecer que a incorporação de tecnologias no SUS deve levar em consideração as evidências científicas de eficácia, além da segurança e custo-efetividade das intervenções.

Sugere-se, então, que não apenas a incorporação, mas também a utilização das tecnologias já incorporadas ao SUS seja guiada por evidências científicas de eficácia, segurança e custo-efetividade. O propósito dessa sugestão baseia-se em auxiliar os sistemas de saúde a melhorar a qualidade da atenção prestada, favorecendo o bem-estar do paciente e a relação de custo-efetividade para que o sistema se aproxime cada vez mais do ideal sustentável. Baseia-se, também, na minimização da ideia de “custo de oportunidade”, de acordo com a qual ao se fazer uma opção por uma tecnologia equivocada, perde-se oportunidade de investir a mesma quantia de dinheiro em estratégias mais benéficas para a população.

É nesse contexto que surge a proposta deste trabalho em relação às alternativas de tratamento para a enurese em crianças e adolescentes. Existem diversas opções de tratamento que vão desde estratégias comportamentais a abordagens fisioterapêuticas e medicamentosas. Cada intervenção possui características particulares que envolvem diferentes níveis de exigência de participação no tratamento (da criança e pais ou cuidadores responsáveis), tempo de terapêutica e efeitos adversos. Além disso, essas estratégias diferem em relação aos custos para o SUS, fato que requer uma avaliação de custo-efetividade para auxiliar o processo de tomada de decisão quanto à utilização dessas tecnologias.

Diante do exposto, esta tese foi conduzida a partir da seguinte pergunta condutora: qual a relação de custo-utilidade entre as diferentes tecnologias consideradas eficazes para o tratamento da enurese em crianças e adolescentes, considerando um horizonte temporal de um ano e a perspectiva do SUS? Ademais, baseou-se na hipótese de que as abordagens não farmacológicas possuem uma melhor relação de custo-utilidade em relação às alternativas medicamentosas, além de menos eventos adversos associados.

O objetivo geral foi determinar a relação de custo-utilidade das tecnologias eficazes para o tratamento de crianças e adolescentes com enurese sob a perspectiva do SUS brasileiro. Como objetivos específicos, foram estabelecidos:

- a) Buscar, avaliar e sintetizar as evidências científicas acerca da eficácia/efetividade das diferentes tecnologias para o tratamento de crianças e adolescentes que apresentam enurese;
- b) Identificar os custos diretos inerentes aos tratamentos identificados como eficazes para crianças e adolescentes que apresentam enurese na perspectiva do SUS.

Ademais, considerando um horizonte temporal de um ano, a perspectiva do SUS e uma população de crianças e adolescentes que apresentam enurese, objetivou-se, ainda, comparar a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) entre as diferentes tecnologias de eficácia identificada nos artigos científicos para o tratamento da enurese.

Para tanto, esta tese, vinculada à linha de pesquisa Crescimento e Desenvolvimento do Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), e encontra-se organizada em seis capítulos: (i) Introdução; (ii) Revisão da literatura; (iii) Métodos; (iv) Resultados; (v) Discussão; (vi) Considerações Finais.

Este é o primeiro capítulo da tese, a **Introdução**. Consta do objeto do estudo, problema de pesquisa e justificativa, além da apresentação da pergunta condutora, hipótese e objetivos.

O segundo capítulo trata-se da **Revisão da Literatura**, que aborda as disfunções do trato urinário inferior na infância, com ênfase na enurese, sua epidemiologia, etiologia, fatores associados, interferência na qualidade de vida e repercussões futuras. Em seguida, apresenta as diversas opções terapêuticas descritas na literatura científica. Após abordar a enurese, o capítulo segue abordando as avaliações econômicas em saúde, especialmente a análise de custo-utilidade e os modelos econômicos em saúde. Por fim, trata dos limiares de custo-efetividade e de análises econômicas prévias em urologia pediátrica.

O terceiro capítulo é o capítulo de **Métodos**, que expõe em detalhes os métodos empregados durante a elaboração deste trabalho. Encontra-se dividido em quatro partes, sendo a primeira referente a um estudo paralelo ao tema da tese, sobre a nomenclatura correta para o nervo tibial; a segunda e a terceira apresentam os métodos para *overviews* de revisões sistemáticas não-Cochrane e Cochrane, respectivamente; e a quarta parte com os métodos da análise econômica proposta.

O capítulo de **Resultados** é o quarto capítulo desta tese. Assim como o capítulo de Métodos, também está dividido em quatro partes, nas quais é apresentando, separadamente, o resultado de cada parte supracitada.

Seguido dos resultados, está o capítulo de **Discussão**, que envolve a interpretação do achado de todas as partes, em separado, confrontando-os com o que já foi publicado na literatura

científica. Por fim, encontra-se o capítulo de **Considerações Finais**, que exhibe as conclusões da tese, assim como as implicações para a prática clínica e para futuras pesquisas científicas.

É importante ressaltar que os resultados obtidos nesta tese deram origem à quatro artigos originais. O primeiro artigo (Apêndice A), intitulado **“Posterior Tibial Nerve” or “Tibial Nerve”? Improving the reporting in health papers**, encontra-se publicado na revista *Neurourology and Urodynamics* (fator de impacto: 2,696). O segundo artigo, intitulado ***Interventions for Enuresis in Children and Adolescents: an Overview of Systematic Reviews***, foi submetido ao periódico *Current Pediatric Reviews* (fator de impacto: 2,15) e encontra-se em processo de avaliação editorial. O terceiro artigo (APÊNDICE D), intitulado ***What do Cochrane systematic reviews say about interventions for enuresis in children and adolescents? An overview of systematic reviews*** foi publicado no periódico *Journal of Pediatric Urology* (fator de impacto: 1,83). O quarto e último artigo, intitulado **Eficácia e custo-utilidade de intervenções para o tratamento da enurese em crianças e adolescentes sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde Brasileiro**, será traduzido e submetido ao periódico *Value in Health* (fator de impacto: 5,725).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DISFUNÇÕES DO TRATO URINÁRIO INFERIOR NA INFÂNCIA

As disfunções do trato urinário inferior (DTUI) na infância são frequentemente motivo de procura médica. Estima-se que os distúrbios miccionais representem cerca de 30 a 40% das consultas ao urologista pediátrico. (BALLEK; McKENNA, 2010). Alterações anatômicas, neurológicas e/ou funcionais podem estar relacionadas às questões miccionais apresentadas pela criança. Quando a DTUI é funcional, não são identificados problemas anatômicos ou neurológicos e os sinais e sintomas que surgem são característicos de um atraso no amadurecimento do controle miccional. Assim, comumente observa-se instabilidade da musculatura detrusora ou problemas de coordenação entre essa musculatura e os esfíncteres uretrais. (SCHAEFFER; DIAMOND, 2014; AUSTIN et al., 2016).

Em 2016, a Sociedade Internacional de Continência em Crianças (ICCS), publicou um relatório atualizado para padronização da terminologia acerca das questões relacionadas à função do trato urinário inferior em crianças e adolescentes. A DTUI é um termo amplo, utilizado para englobar diferentes condições de saúde que podem apresentar sintomas exclusivos ou que se sobrepõem. Nesse documento, a ICCS define diversos sintomas urinários, além do termo “Disfunção da Bexiga e do Intestino”, que representa as condições nas quais existem disfunções tanto na bexiga quanto no intestino. Além disso, pode ser considerada em duas subcategorias: a DTUI e a disfunção intestinal. Assim, quando não há coexistência de uma disfunção intestinal, a utilização apenas do termo “disfunção do trato urinário inferior” é adequada e suficiente. (AUSTIN et al., 2016).

2.1.1 Sintomas urinários de acordo com a Sociedade Internacional de Continência em Crianças (ICCS)

A ICCS definiu os termos utilizados referentes aos principais sintomas urinários e os classificou quanto ao momento de ocorrência: se ocorriam durante a fase de armazenamento ou de esvaziamento da bexiga. Nesse contexto, é importante ressaltar que a terminologia pediátrica para os sintomas do trato urinário inferior é utilizada para crianças com idade superior a cinco anos, pois essa idade é tida como referência pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) e pela Classificação Internacional de Doenças-10 (CID-10). Entretanto, considerando que algumas crianças podem adquirir o controle urinário em idade

menor que cinco anos, deve-se considerar como referência a idade de aquisição da continência a nível individual. (AUSTIN et al., 2016).

Quanto aos sintomas de armazenamento, a ICCS definiu frequência urinária como a quantidade de micções realizadas pela criança durante o dia, da hora que ela acorda até a hora em que ela vai dormir. Determina, então, que a frequência urinária se encontra aumentada quando o número de micções ultrapassa sete e encontra-se diminuída quando menor que quatro. Como sintoma de armazenamento, tem-se, ainda, a incontinência urinária (IU), caracterizada pela perda involuntária de urina, seja contínua ou intermitente, diurna ou durante o sono (enurese). Ademais, a urgência miccional, definida como um desejo imperioso e inadiável de urinar, e a noctúria, que reflete a necessidade de acordar à noite para urinar, também são considerados distúrbios de armazenamento. (AUSTIN et al., 2016).

Como sintomas de esvaziamento, foram definidos: hesitação, esforço ao urinar, fluxo fraco, intermitência e disúria. A hesitação deve ser considerada em situações em que a criança está pronta e com vontade de esvaziar a bexiga, mas apresenta dificuldade para iniciar a micção. Quando a criança precisa realizar um esforço a fim de aumentar a pressão intra-abdominal e facilitar o início e a manutenção da micção, tem-se o sintoma de esforço ao urinar. O fluxo fraco é um termo utilizado para caracterizar um fluxo de urina com força reduzida, enquanto intermitência é um termo utilizado para uma micção que não é contínua, ou seja, que apresenta mais de um momento de início e de parada. Por fim, a ICCS definiu disúria como a sensação de desconforto ou queimação durante o momento da micção. (AUSTIN et al., 2016).

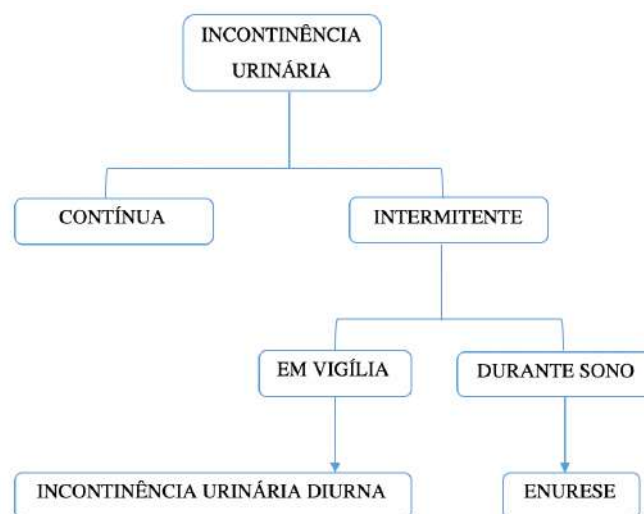
Outros sintomas, não necessariamente relacionados com as fases de armazenamento ou de esvaziamento, mas que também podem sugerir alguma disfunção do trato urinário inferior, foram definidos. Foram consideradas “manobras de contenção” as estratégias claramente visíveis - conscientes ou não - utilizadas a fim de anular ou suprimir a urgência miccional, como ficar na ponta dos pés ou pressionar órgãos genitais, abdome e períneo. A sensação de esvaziamento incompleto é um sintoma no qual a criança apresenta uma sensação de que não conseguiu esvaziar toda a bexiga após a micção, podendo necessitar de uma nova ida ao banheiro para “finalizar o esvaziamento”. Quando, mesmo com esforço persistente, há incapacidade de esvaziar a bexiga, define-se o sintoma de retenção urinária. Ainda nesse relatório, foi definido o sintoma de gotejamento pós-miccional, referente à queixa de gotejamento involuntário após o término da micção e a pulverização do fluxo urinário, que reflete um fluxo urinário sem uniformidade, dividido ou com uma característica de spray, que geralmente está associado a uma obstrução mecânica do fluxo. (AUSTIN et al., 2016).

2.1.2 Condições relacionadas ao trato urinário inferior

A IU e a enurese podem ser consideradas sintomas ou condições clínicas. Para serem consideradas uma condição, devem ocorrer mais de um episódio de perda por mês e devem estar presentes na criança há, pelo menos, três meses. Ademais, ressalta-se a importância da idade de referência da criança, definida em cinco anos, flexível caso a criança tenha adquirido o controle urinário em idade inferior. A IU é considerada contínua quando existe perda de urina de maneira constante (normalmente relacionada a malformações congênitas ou à iatrogenia) e intermitente quando a perda é interrupta, sendo geralmente em quantidade mais discreta. Quando as perdas ocorrem durante o dia, em momentos de vigília, denomina-se incontinência urinária diurna. Sendo exclusivamente durante o sono, recebe o nome de enurese (Figura 1). Entretanto, ressalta-se que a incontinência urinária diurna e a enurese podem estar presentes na mesma criança. (AUSTIN et al., 2016).

A IU pode, ainda, ser classificada em IU de urgência (IUU), IU de esforço (IUE) e IU do riso ou “*giggle incontinência*”. A IUU é caracterizada pela perda incontrolável de urina durante as situações de urgência miccional. Se a perda de urina não ocorre em situações de urgência, mas está associada a um esforço físico que geralmente aumenta a pressão intra-abdominal, como tossir ou espirrar, têm-se a IU de esforço (IUE). Em raros casos, existe a IU em momentos de risada ou imediatamente após o riso. Essa IU é denominada incontinência urinária do riso. (AUSTIN et al., 2016).

Figura 1 - Tipos de incontinência urinária de acordo com a Sociedade Internacional de Continência em Crianças.



Fonte: a autora, 2022. Adaptado de AUSTIN et al., 2016.

Além da IU e enurese, a criança pode apresentar uma condição denominada bexiga hiperativa, a qual é marcada pela presença de urgência urinária na ausência de uma infecção do trato urinário inferior, normalmente associada ao aumento da frequência urinária e à noctúria. Essas crianças geralmente apresentam esses sintomas devido a uma hiperatividade do músculo detrusor da bexiga. (AUSTIN et al., 2016).

Uma condição conhecida como adiamento da micção remete às crianças que frequentemente adiam o momento da micção com auxílio de manobras de contenção urinária. Outro termo clínico definido pela ICCS é bexiga hipoativa, que pode ser utilizado para crianças que necessitam realizar um esforço a fim de aumentar a pressão intra-abdominal para iniciar, manter ou finalizar a micção. (AUSTIN et al., 2016).

A ICCS definiu, ainda, os termos anulação disfuncional, obstrução intravesical, refluxo vaginal, frequência urinária diurna extraordinária e disfunção do colo vesical (dissinergia). A anulação disfuncional refere-se à criança que apresenta uma micção disfuncional, durante a qual frequentemente contrai a musculatura esfíncteriana uretral ou do assoalho pélvico. A obstrução da saída da bexiga está relacionada a uma interrupção (mecânica ou funcional; estática ou fásica) do fluxo urinário no nível da comunicação entre a bexiga e a uretra, bloqueando a passagem de urina durante a micção. O refluxo vaginal, por sua vez, ocorre em apenas meninas que apresentam perda involuntária de urina durante o dia após a micção, sem apresentar outro sintoma do trato urinário inferior associado. A frequência urinária diurna extraordinária é uma condição em que a criança necessita ir ao banheiro para esvaziar a bexiga pelo menos uma vez por hora durante o dia e elimina pequenos volumes de urina, inferiores a 50% da capacidade vesical esperada. Por fim, a disfunção do colo da bexiga é caracterizada por um retardo na abertura do colo da bexiga durante a micção, mesmo com a musculatura detrusora ativa de maneira adequada, implicando em um fluxo urinário reduzido. (AUSTIN et al., 2016).

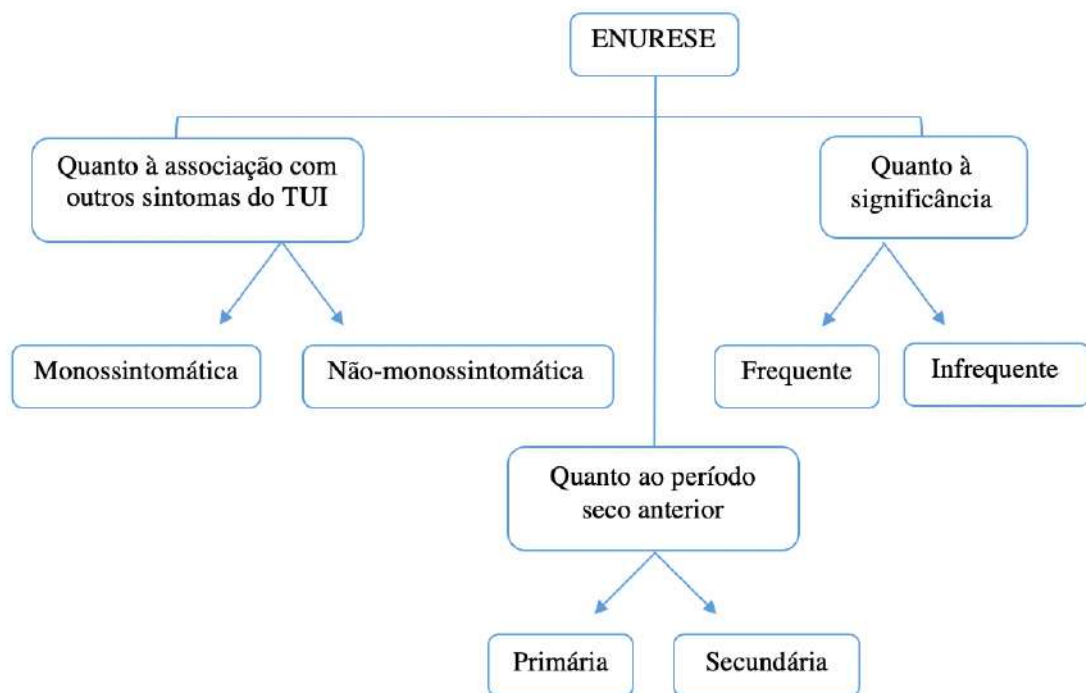
2.2 ENURESE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

A enurese é o termo utilizado para definir a perda involuntária de urina que ocorre exclusivamente durante o sono, podendo caracterizar tanto um sintoma, quanto uma condição. Para ser considerada uma condição, deve ocorrer pelo menos um episódio de enurese por mês durante, no mínimo, três meses. De acordo com a ICCS, a enurese é classificada em monossintomática e não-monossintomática. A enurese monossintomática reflete a perda involuntária de urina durante o sono sem quaisquer outros sintomas do trato urinário inferior

associados, enquanto a não-monossintomática está presente quando há outro sintoma do trato urinário associado à enurese (Figura 2). (AUSTIN et al., 2016).

A ICCS propõe, ainda, que a enurese pode ser subdividida em: (i) primária, quando o período seco imediatamente anterior ao aparecimento da enurese é menor ou igual a seis meses; ou (ii) secundária, quando esse período seco é maior do que seis meses. Ademais, sugere-se que significância da enurese seja mensurada de acordo com a frequência de ocorrência dos episódios. Assim, deve ser considerada frequente quando ocorrem mais de quatro episódios de enurese por semana e infrequente quando o número de episódios é menor que quatro (Figura 2). (AUSTIN et al., 2016).

Figura 2 - Diferentes subgrupos associados à enurese



TUI: trato urinário inferior

Fonte: a autora, 2022.

2.2.1 Epidemiologia

As evidências científicas acerca da prevalência de enurese na infância e adolescência apresentam taxas variáveis no contexto mundial (HELLSTRÖM, 1990; BYRD et al., 1996; KANAHESWARI, 2003; BANDEIRA; BARREIRA; MATOS, 2007; OZDEN et al., 2007; ERDOGAN et al., 2007; SHREERAM et al., 2009; SURESHKUMAR et al., 2009; FOCKEMA

et al., 2012; SRIVASTAVA; SRIVASTAVA; SHINGLA, 2013; MOTA et al., 2015; SARICI et al., 2016; HAMED; YOUSF; HUSSEIN, 2017; SHAH et al., 2018; BILAL et al., 2020; HUANG et al., 2020), uma vez que os estudos possuem amostras de idade variada, além de utilizarem diferentes critérios para definir o diagnóstico e muitas vezes não realizarem a distinção entre as diferentes classificações da enurese (monossintomática e não-monossintomática; primária e secundária; frequente ou infrequente). Diante disso, as prevalências de enurese encontradas nas pesquisas que investigaram apenas crianças variaram entre 3,99% e 43%. (HELLSTRÖM, 1990; BYRD et al., 1996; KANAHESWARI, 2003; BANDEIRA; BARREIRA; MATOS, 2007; OZDEN et al., 2007; ERDOGAN et al., 2007; SHREERAM et al., 2009; SURESHKUMAR et al., 2009; FOCKEMA et al., 2012; SRIVASTAVA; SRIVASTAVA; SHINGLA, 2013; MOTA et al., 2015; HAMED; YOUSF; HUSSEIN, 2016; SARICI et al., 2016; SHAH et al., 2018; BILAL et al., 2020; HUANG et al., 2020). Apesar dessa variação das prevalências, os estudos concordaram quanto a uma maior frequência em crianças do sexo masculino (HELLSTRÖM, 1990; BANDEIRA; BARREIRA; MATOS, 2007; ERDOGAN et al., 2007; SHREERAM et al., 2009; FOCKEMA et al., 2012; MOTA et al., 2015; SARICI et al., 2016) e quanto à diminuição significativa da prevalência com o avançar da idade. (HELLSTRÖM, 1990; BYRD et al., 1996; BANDEIRA; BARREIRA; MATOS, 2007; SHREERAM et al., 2009; FOCKEMA et al., 2012; HAMED; YOUSF; HUSSEIN, 2016).

No Brasil, os dados disponíveis foram publicados em 2015. Esses dados são referentes à coorte de nascimento de 2004, realizada na cidade de Pelotas, no Rio Grande do Sul. Com o objetivo de determinar a prevalência de enurese, sintomas urinários e intestinais, além dos fatores associados, em crianças de sete anos, os autores investigaram uma amostra de 3.602 crianças, das quais 10,6% apresentavam enurese. Quando os dados foram analisados por sexo, foi visto que 11,7% dos meninos tinham enurese, enquanto esse percentual era de 9,3% para as meninas. A enurese tinha característica monossintomática em 9,8% do total de crianças, sendo mais prevalente nos meninos (10,8%) do que nas meninas (8,3%). Ademais, em relação à frequência da perda, do total de crianças, 26,2% tinha episódio de enurese diariamente, sendo característica de uma enurese frequente, enquanto o restante perdia até quatro vezes na semana (enurese infrequente). (MOTA et al., 2015).

2.2.2 Fisiopatologia, etiologia e fatores associados

Apesar de complexa e não totalmente compreendida, entende-se que a fisiopatologia da enurese envolve a capacidade de armazenamento da bexiga. Assim, para que um episódio de enurese ocorra, o armazenamento da bexiga deve ser excedido ou interrompido, ao passo que, de forma inconsciente e enquanto a criança ainda está dormindo, se inicia a fase de esvaziamento durante a qual ocorrem contrações do músculo detrusor da bexiga e relaxamento dos músculos esfíncteres uretrais, o que favorece a saída da urina. (WALKER, 2019; NEVÉUS, 2020; PEDERSEN et al., 2020; DANG; TANG, 2021). Associado a isso, foi descrita uma falta de inibição do reflexo de micção durante o sono, possivelmente por um atraso na maturação do centro pontino da micção. (KUWERTZ-BRÖKING; VON GONTARD, 2018). As crianças enuréticas, apesar de não apresentarem anormalidades relacionadas ao sono, tendem a ter um sono mais profundo e ter mais dificuldade de despertar do que as crianças que não têm enurese. (KUWERTZ-BRÖKING; VON GONTARD, 2018; NEVÉUS, 2020; WALKER, 2019; DANG; TANG, 2021).

Existem diversas hipóteses que buscam explicar a ocorrência da enurese em crianças, dentre elas a poliúria noturna, caracterizada pelo excesso de produção de urina durante a noite. Inicialmente a poliúria foi atribuída a uma alteração no sentido da redução dos níveis do hormônio vasopressina, um hormônio antidiurético, produzido pelo hipotálamo e secretado pela neuro-hipófise. Entretanto, outros fatores também foram identificados como desencadeadores da poliúria noturna por impactar na excreção renal de soluto e água: alterações na manipulação renal de sódio, excesso de excreção de cálcio, alterações hemodinâmicas e interrupção do sono. (PEDERSEN et al., 2020; DANG; TANG, 2021).

A enurese, no entanto, não ocorre apenas em crianças que apresentam poliúria. Aquelas que têm produção de urina normal durante o sono podem apresentar uma hiperatividade detrusora (mais comum em crianças que apresentam enurese não-monossintomática) ou uma capacidade reduzida da bexiga, o que pode contribuir para a ocorrência de episódios de enurese. (WALKER, 2019; NEVÉUS, 2020; PEDERSEN et al., 2020; DANG; TANG, 2021). Podem, ainda, não ter o controle miccional durante o sono por razões que ainda não são bem compreendidas. É comum que o volume da perda de urina seja inferior ao volume de urina durante micções diurnas, o que sugere que exista diferença entre a função diurna e noturna da bexiga. (PEDERSEN et al., 2020). Outras hipóteses que tentam explicar a enurese envolvem questões hereditárias (fatores genéticos ligados aos cromossomos 12 e 13), distúrbios do sono, estresse, distúrbios neurológicos ou psicológicos e atraso na maturação do controle miccional.

(JAIN; BHATT, 2016; SINHA; RAUT, 2016; NEVÉUS, 2020; DANG; TANG, 2021). Ademais, é controversa a influência dos fatores psicológicos, uma vez que podem ser causa ou consequência da enurese. (JAIN; BHATT, 2016; SINHA; RAUT, 2016).

Diante do exposto, a presença de fatores associados à enurese em crianças e adolescentes vem sendo largamente estudada. Estudos mostram que a chance de apresentar enurese é maior entre as crianças mais novas (BYRD et al., 1996; OZDEN et al., 2007; SRIVASTAVA; SRIVASTAVA; SHINGLA, 2013; SARICI et al., 2016), do sexo masculino (BYRD et al., 1996; BANDEIRA; BARREIRA; MATOS, 2007; OZDEN et al., 2007; SURESHKUMAR et al., 2009; SARICI et al., 2016), que apresentam IU diurna (SURESHKUMAR et al., 2009), encoprese (BANDEIRA; BARREIRA; MATOS, 2007; SURESHKUMAR et al., 2009), disfunção vesical/sintomas miccionais (SURESHKUMAR et al., 2009; MOTA et al., 2015) e recorrência de infecção do trato urinário (OZDEN et al., 2007; HAMED; YOUSF; HUSSEIN, 2016). Ainda em relação às características pessoais, foi observado que a enurese era mais comum em crianças que apresentaram baixo peso ao nascer, prematuridade (MOTA et al., 2015), infestação por vermes, constipação intestinal, uso excessivo de cafeína (HAMED; YOUSF; HUSSEIN, 2016), sono profundo (OZDEN et al., 2007; HAMED; YOUSF; HUSSEIN, 2016) e transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (SHREERAM et al., 2009).

Fatores sociais e emocionais também podem estar relacionados. Estudos mostram associação entre enurese na infância e adolescência e estresse emocional (SURESHKUMAR et al., 2009; SRIVASTAVA; SRIVASTAVA; SHINGLA, 2013), preocupações/problemas sociais (ERDOGAN et al., 2007; SURESHKUMAR et al., 2009;) e problemas comportamentais (BYRD et al., 1996; ERDOGAN et al., 2007; HAMED; FAWZY; HAMED, 2021). Ademais, as crianças que vivenciam conflitos familiares, repreensão, baixo desempenho escolar e situações de violência têm uma chance maior de apresentar enurese. (SRIVASTAVA; SRIVASTAVA; SHINGLA, 2013; HAMED; YOUSF; HUSSEIN, 2016).

Nesse contexto, questões familiares estão comumente relacionadas à presença de enurese. Estudos mostram uma escolaridade mais baixa entre mães de crianças enuréticas, além de uma menor condição socioeconômica (MOTA et al., 2015; HAMED; YOUSF; HUSSEIN, 2016). A enurese foi mais comum em crianças de mães adolescentes (MOTA et al., 2015) e em crianças cuja família possuía histórico enurese. (BANDEIRA; BARREIRA; MATOS, 2007; OZDEN et al., 2007; FOCKEMA et al., 2012; SRIVASTAVA; SRIVASTAVA; SHINGLA, 2013; KILICOGLU et al., 2014; SARICI et al., 2016). Além disso, foi verificada uma associação entre um maior número de crianças em casa e um maior número de pessoas

dividindo o quarto e a presença de enurese (OZDEN et al., 2007; MOTA et al., 2015; HAMED; YOUSF; HUSSEIN, 2016).

2.2.3 Qualidade de vida e repercussões futuras

A qualidade de vida das crianças e adolescentes com enurese é uma preocupação eminente. Diversos estudos abordaram esse assunto, mostrando que a enurese afeta negativamente a qualidade de vida na infância e adolescência, assim como a qualidade de vida dos cuidadores próximos (EGEMEN et al., 2008; DAIBS et al., 2010; MEYDAN et al., 2012; WOLFE-CHRISTENSEN et al., 2013; KILICOGLU et al., 2014; ÜÇER, GÜMÜS, 2014; VELOSO et al., 2016; JÖN SON RING et al., 2017; SARI et al., 2018; SAVASER et al., 2018; COLLIS; KENNEDY-BEHR; KEARNEY, 2019; ISCAN; OZKAYIN, 2020). Crianças e adolescentes enuréticos estão frequentemente com o bem-estar emocional, a autoestima e as relações sociais com amigos e familiares prejudicadas (ERDOGAN et al., 2007; RING et al., 2017; SAVASER et al., 2018; ISCAN; OZKAYIN, 2020), além de apresentarem uma pior qualidade do sono, um pior desempenho escolar e maiores questões depressivas quando comparados a crianças e adolescentes que não têm enurese. (ERTAN et al., 2009; ÜÇER; GÜMÜS, 2014; SARICI et a., 2016).

Os maiores incômodos relatados pelas crianças devido à enurese estão relacionados ao impedimento de frequentar “festas do pijama”, viajar de férias (JÖN SON RING et al., 2017) e dormir na casa de amigos (VELOSO et al., 2016). Além disso, incomoda o fato de não poderem permanecer muito tempo na cama após acordarem e a necessidade de tomar banho assim que despertam. (DAIBS et al., 2010). As crianças relatam, ainda, que se sentiriam melhor se não tivessem enurese (RING et al., 2017). O impacto negativo na qualidade de vida é maior nas crianças com idade mais avançada e com enurese há mais tempo. (ERTAN et al., 2009; DAIBS et al., 2010; ÜÇER; GÜMÜS, 2014; JÖN SON RING et al., 2017).

Em relação à qualidade de vida dos pais e cuidadores responsáveis, existe um comprometimento negativo evidenciado em diferentes estudos. (EGEMEN et al., 2008; MEYDAN et al., 2012; KILICOGLU et al., 2014; COLLIS; KENNEDY-BEHR; KEARNEY, 2018). É importante ressaltar que enurese encontra-se muitas vezes relacionada a situações de raiva e punição por parte dos pais/responsáveis, o que pode ser um fator de interferência na qualidade de vida deles. (KILICOGLU et al., 2014). Dois estudos exploraram a relação entre a qualidade de vida de mães com filhos com enurese e mães de filhos que não apresentavam enurese. Os resultados mostraram que as mães de crianças enuréticas apresentaram uma

qualidade de vida inferior (EGEMEN et al., 2008; MEYDAN et al., 2012), indicando também maiores níveis de ansiedade e depressão. (MEYDAN et al., 2012). É possível sugerir, então, que a relação entre mãe e filho pode ser afetada pelo fato da criança apresentar enurese. Um estudo conduzido na Turquia com o objetivo de examinar a influência da enurese no nível de aceitação-rejeição materna e a percepção da criança de aceitação-rejeição reforça essa ideia. Foi visto que as crianças enuréticas percebiam a mãe com comportamentos mais hostis do que a percepção de hostilidade das mães para com seus filhos, o que chama atenção para a necessidade de cuidado e atenção nas relações familiares quando existe casos de enurese em crianças e adolescentes. (YILMAZ; NERGIZ; ÖZLÜ, 2021).

Sobre as repercussões futuras, pode-se afirmar que a relação entre ter tido enurese durante a infância/adolescência e as disfunções miccionais na vida adulta vem sendo estudada há décadas. Os estudos associaram a enurese na infância a um maior risco de, no futuro, apresentar noctúria (GOESSAERT et al., 2014), instabilidade detrusora idiopática (MOORE, RICHMOND, PARYS, 1991), enurese (FOLDSPANG; MOMMSEN, 1994), bexiga hiperativa (OTHMAN et al, 2021) e IU (FOLDSPANG; MOMMSEN, 1994; KUH; CARDOZO; HARDY, 1999; D'ANCONA et al., 2012; PETRANGELI et al., 2014; OTHMAN et al, 2021).

Uma coorte realizada na Inglaterra, Escócia e País de Gales verificou que as mulheres que apresentaram enurese na infância tinham uma chance quase três vezes maior (OR= 2,9; IC95%: 1,3 a 6,9) de apresentar IU grave quando adultas e uma chance 2,7 vezes maior de vivenciar o sintoma de urgência miccional (OR= 2,7; IC95%: 1,3 a 5,6) (KUH; CARDOZO; HARDY, 1999). Ademais, uma coorte retrospectiva realizada por pesquisadores do Estado de São Paulo (Brasil) avaliou 661 pacientes de ambos os sexos e indicou que quem tinha enurese na infância tinha uma chance 2,37 vezes maior de ter IUU do que ter IUE na vida adulta (OR= 2,37; IC95%: 1,43 a 3,92). Quanto à apresentar IUM quando adulto, essa chance foi cerca de 77% maior em comparação à apresentar IUE (OR= 1,77; IC95%: 1,15 a 2,73). (D'ANCONA et al., 2012).

Corroborando os estudos acerca da associação entre enurese e o aparecimento de distúrbios miccionais na vida adulta, uma coorte conduzida na Suécia com dados de 9066 mulheres nulíparas evidenciou maiores ocorrências de disfunções do assoalho pélvico e do trato urinário inferior em mulheres que experimentaram enurese na infância após os 5 anos de idade em comparação às mulheres que não apresentaram enurese. As participantes do estudo tinham de 25 a 64 anos de idade e as análises, ajustadas para idade e índice de massa corporal (IMC), indicaram maiores chances das mulheres com histórico de enurese na infância apresentarem na vida adulta: IU (OR = 2,50; IC95%: 2,12 a 2,94), IU com duração de mais de 10 anos (OR =

3,53; 2,62 a 4,74), IU moderada e grave (OR = 2,55; IC95%: 2,05 a 3,18), IUE (OR = 1,92; IC95%: 1,52 a 2,43), IUU (OR = 2,39; IC95%: 1,73 a 3,28), IUM (OR = 2,63; IC95%: 2,03 a 3,40), bexiga hiperativa (OR = 2,34; IC95%: 2,01 a 2,73), sintomas de prolapso de órgãos pélvicos (OR = 1,82; IC95%: 1,31 a 2,55), incontinência fecal (OR = 1,67; IC95%: 1,38 a 2,01), frequência urinária igual ou maior que 8 vezes (OR = 1,35; IC95%: 1,16 a 1,57), noctúria igual ou maior que 2 (OR = 1,91; IC95%: 1,53 a 2,38) e uma ou mais disfunções do assoalho pélvico (OR = 2,09; IC95%: 1,80 a 2,42). (OTHMAN et al, 2021).

Nesse contexto, ressalta-se que as repercussões não ocorrem apenas na população feminina. Um estudo de caso-controle foi conduzido com uma amostra masculina a fim de verificar associação entre histórico de enurese monossintomática na infância e poliúria noturna na vida adulta. Foi verificado que os homens que apresentaram enurese na infância tinham cerca de oito vezes mais chance de ter poliúria noturna quando adultos (OR= 8,2; IC95%: 2,4 a 28,2) (CIFTCI et al., 2012).

2.2.4 Tratamento

Diversas estratégias são utilizadas pelas crianças com ajuda de seus pais ou cuidadores responsáveis na tentativa de reduzir os episódios de enurese. Relatos apontam que são mais frequentes os atos de acordar a criança durante a noite para urinar e restringir o consumo de água nos momentos que antecedem a dormida. (LEE et al., 2000). Entretanto, apesar dessas preocupações estratégicas, os estudos relatam que a procura por uma assistência guiada por profissional de saúde ainda é muito pequena. (LEE et al., 2000; BANDEIRA; BARREIRA; MATOS, 2007; OZDEN et al., 2007; SHREERAM et al., 2009; SARICI et al., 2016). O tratamento para enurese na infância e adolescência tem uma procura maior quando existe a percepção de impacto negativo na qualidade de vida das crianças e adolescentes enuréticos. (BANDEIRA; BARREIRA; MATOS, 2007).

A ICCS aponta que os principais motivos para procura de tratamento para enurese em crianças e adolescentes estão relacionados à influência negativa em questões psicológicas e sociais. Portanto, recomenda-se que o início do tratamento ocorra antes que a criança ou adolescente seja afetada psicossocialmente. (NEVÉUS et al., 2020).

Um estudo de corte transversal realizado na Turquia identificou que os tratamentos oferecidos para as crianças enuréticas envolviam principalmente medicações, contudo, também era sugerido mudança de hábitos comportamentais (como acordar para esvaziar a bexiga), espera pela maturidade do controle miccional, restrição hídrica e utilização de alarmes. Nesse

contexto, a administração de medicamentos foi a estratégia preferida, enquanto o tratamento com alarmes foi o de menor adesão. (OZDEN et al., 2007). Ressalta-se, então, que para o tratamento da enurese na infância e adolescência, tem-se diferentes opções farmacológicas e não-farmacológicas.

2.2.4.1 Terapia não-farmacológica

As estratégias terapêuticas não-farmacológicas são preferencialmente adotadas como medidas iniciais no tratamento da enurese de crianças e adolescentes devido à baixa ocorrência de efeitos adversos. Dentre as possibilidades, têm-se a uroterapia, o tratamento com alarmes, a neuromodulação e os exercícios que trabalham os músculos do assoalho pélvico. A uroterapia é baseada no tratamento conservador, podendo ser classificada em “terapia padrão” ou “intervenções específicas”. Como elementos-padrão, tem-se a informação e desmistificação da doença, instruções acerca de mudanças comportamentais, conselhos de estilo de vida, registro dos sintomas apresentados e acompanhamento regular da evolução do quadro clínico. Em contrapartida, as intervenções específicas podem envolver o treinamento da musculatura do assoalho pélvico, terapia comportamental cognitiva e psicoterapia. (AUSTIN et al., 2016).

Os conselhos de estilo de vida devem incluir o esvaziamento regular da bexiga durante o dia, antes de deitar e ao acordar. Caso as crianças tenham a preferência de sentar para urinar, devem ser instruídas quanto a melhor postura de permanência durante a micção de forma que o relaxamento da musculatura do assoalho pélvico seja favorecido. Ademais, a ingestão de líquido à noite pode ser minimizada quando nitidamente benéfica, porém pode ser estimulada durante o dia. Deve-se, também, deixar claro aos pais ou cuidadores responsáveis que o hábito de acordar a criança à noite para urinar é uma estratégia possível, entretanto pode ajudar a criança apenas na noite em que foi acordada, sem repercussões para noites futuras. Deve-se esclarecer, ainda, que não é recomendado culpar as crianças pelos episódios de enurese e que as crianças devem participar da decisão sobre utilizar ou não protetores noturnos, como fraldas descartáveis. (NEVÉUS et al., 2020).

Uma alternativa não-farmacológica bastante difundida é tratamento com alarme, que se baseia na utilização de um dispositivo que emite um sinal sensorial (sonoro ou vibratório) quando há um episódio de perda urinária a fim de auxiliar a criança a despertar e procurar um local adequado para finalizar a micção. Em seguida, o alarme deve ser reconectado. Por tanto, essa abordagem muitas vezes requer um acompanhamento dos pais ou cuidadores responsáveis.

(DE SOUZA et al., 2015; AUSTIN et al., 2016; JAIN; BHATT, 2016; TELES; LORDÊLO, 2016; NEVÉUS et al., 2020).

Estudos apontam que o alarme pode ser eficaz no tratamento da enurese, além de apresentar baixo risco de ocorrência de efeitos adversos associados. (CALDWELL et al., 2020). Entretanto, a adoção da terapia com alarme requer algumas particularidades, como: (i) famílias bem informadas e motivadas; (ii) demonstração da utilização do dispositivo de alarme para as crianças e seus cuidadores responsáveis; (iii) uso do alarme diariamente e continuamente durante o sono; (iv) acompanhamento do profissional de saúde envolvido no tratamento para dar suporte durante o período inicial de adaptação (primeiras três semanas); (v) acompanhamento do profissional de saúde envolvido no tratamento para orientar interromper a terapia em casos em que não há nenhum sinal de melhora dos episódios de enurese após seis semanas do seu início ou para orientar continuar o tratamento quando há melhora dos sintomas até que a criança alcance 14 noites secas. (NEVÉUS et al., 2020).

Outras alternativas para o tratamento da enurese na infância e adolescência são a neuromodulação e os exercícios para treinamento da musculatura do assoalho pélvico, estratégias bastante utilizadas por fisioterapeutas. Entende-se por neuromodulação a terapia que busca modular a atividade nervosa por meio da estimulação elétrica central e/ou periférica ou por meio de agentes químicos específicos. (FRANCO et al., 2013; AUSTIN et al., 2016). Recomenda-se que a estimulação elétrica seja realizada por meio de eletrodos transcutâneos não invasivos, localizados em regiões associadas ao nervo pudendo, diretamente sobre os dermatômos de S2-S3 ou na região suprapúbica, com o objetivo de inibir o músculo detrusor da bexiga. (FRANCO et al., 2013). Os estudos que envolveram essa abordagem para o tratamento da enurese de crianças defendem a neuromodulação como uma estratégia possivelmente eficaz, uma vez que reduz significativamente o número de episódios de enurese, além de ser segura e bem tolerada. (LORDÊLO et al., 2010; DE OLIVEIRA et al., 2013; RAHEEM et al., 2013; KAJBAFZADEH et al., 2015).

Quanto aos exercícios direcionados para os músculos do assoalho pélvico, sua utilização baseia-se no reflexo inibidor períneo-detrusor. Desencadeado quando há contração voluntária da musculatura do assoalho pélvico, esse reflexo inibe as contrações involuntárias da musculatura detrusora da bexiga, reduzindo o desejo miccional. (SHAFIK, SHAFIK, 2003). Entretanto, as evidências ainda são escassas e controversas sobre a eficácia desses exercícios no tratamento da enurese de crianças. (VAN KAMPEN et al., 2009; CAMPOS et al., 2013).

Por fim, a acupuntura também é uma das opções para o tratamento não farmacológico de crianças e adolescentes que apresentam enurese. A abordagem da acupuntura baseia-se na

estimulação de pontos capazes de influenciar os centros de micção e o sistema nervoso parassimpático associado ao trato urinário. Assim, há uma redução da contração do músculo detrusor da bexiga por meio da supressão de reflexos espinais e supraespinais que levam à contração da musculatura detrusora. (LV et al., 2015).

2.2.4.2 Terapia farmacológica

A terapia farmacológica refere-se a qualquer tipo de terapia que seja baseada na administração de drogas. (AUSTIN et al., 2016). São muitas as opções de medicamentos utilizados no tratamento de crianças e adolescentes que apresentam enurese. Nesse contexto, destacam-se a desmopressina, as drogas anticolinérgicas e antidepressivos tricíclicos.

A desmopressina é indicada com o objetivo de reduzir a produção de urina à noite, pois atua semelhante ao hormônio vasopressina, aumentando a reabsorção de água nos ductos coletores, o que resulta em uma produção de urina em menor volume e maior concentração (JAIN; BHATT, 2015; GASTHUYS et al., 2020). É bastante utilizada como terapia para crianças e adolescentes enuréticos e pode ser administrada via nasal ou oral (0,2 mg – 0,4 mg). O pico da substância no organismo ocorre de 40 a 70 minutos, quando administrado via nasal, e em cerca de 60 minutos, quando via oral. Por tanto, sua administração deve ser realizada uma hora antes da criança/adolescente deitar para dormir. A desmopressina é recomendada para crianças que apresentam poliúria noturna e função normal do reservatório da bexiga, além daquelas que não responderam ao tratamento com alarme ou que rejeitaram tal tratamento. Ademais, recomenda-se restrição hídrica à noite (máximo de 200 ml) devido ao risco de intoxicação hídrica com hiponatremia e convulsões, sendo, portanto, não recomendado às crianças que possuem polidipsia. (JAIN; BHATT, 2015; DE SOUZA et al., 2015; NEVÉUS et al., 2020). Os demais efeitos adversos do uso da desmopressina são raros e envolvem principalmente náusea, dor de cabeça, desconforto abdominal e epistaxe. (JAI; BHATT, 2015; NEVÉUS et al., 2020). Em relação aos resultados do uso da desmopressina, estima-se que 1/3 das crianças apresente uma resposta completa, enquanto 1/3 apresente uma resposta parcial e 1/3 não experimente benefício (NEVÉUS et al., 2020). Essa medicação pode ser administrada em longo prazo sem riscos importantes (NEVÉUS et al., 2020), entretanto há uma redução de sua eficácia com o uso prolongado. (DE SOUZA et al., 2015). Além disso, recomenda-se que caso não seja identificado um benefício da desmopressina, sua utilização não deve ultrapassar 1 a 2 semanas. (NEVÉUS et al., 2020).

As drogas anticolinérgicas podem ser utilizadas na infância e adolescência por

apresentarem níveis aceitáveis de eficácia e segurança. São exemplos a oxibutinina, tolterodina e propiverina. Esses medicamentos geralmente são considerados como tratamentos de segunda linha, quando há falha da terapia padrão e são administrados devido a sua ação de inibição da hiperatividade da musculatura detrusora da bexiga. As doses de cada medicamento comumente utilizadas são 5 mg de oxibutinina, 2 mg de tolterodina e 0,4 mg/kg de propiverina, sendo todas as administrações realizadas antes da criança deitar para dormir. A eficácia da terapia anticolinérgica é vista em cerca de 40% das crianças, porém muitas vezes é identificada a necessidade de associá-la à desmopressina. Em relação às drogas anticolinérgicas, é importante ressaltar que seus possíveis efeitos adversos são constipação intestinal, maior concentração residual de urina após a micção (o que pode repercutir em um aumento do risco de infecção do trato urinário) e a diminuição da secreção salivar. (DE SOUZA et al., 2015; NEVÉUS et al., 2020).

A imipramina é o principal antidepressivo tricíclico com indicação para crianças com pelo menos seis anos de idade. Possui um efeito que altera mecanismos de excitação e de sono, além de ações anticolinérgicas. A dosagem para administração dessa droga é de 25 mg a 50 mg. Ademais, seu uso também deve ocorrer uma hora antes da criança dormir. (DE SOUZA et al., 2015; NEVÉUS et al., 2020). Ainda sobre a imipramina, até 50% das crianças/adolescentes tratados respondem ao medicamento (NEVÉUS et al., 2020), entretanto foram identificadas taxas elevadas de recidiva após interrupção de sua utilização (DE SOUZA et al., 2015) e importantes efeitos adversos. (NEVÉUS et al., 2020). A cardiotoxicidade da droga e seu uso em excesso, que pode ser fatal, são as maiores preocupações, porém também pode interferir no humor, causar náusea e insônia, o que faz com que a imipramina seja considerada uma terapêutica de terceira linha. (NEVÉUS et al., 2020). A imipramina é o antidepressivo tricíclico mais estudado e utilizado na prática clínica, entretanto, pode-se destacar também o cloridrato de amitriptilina, pertencente à mesma classe. (CALDWELL; SURESHKUMAR; WONG, 2016).

2.2.4.3 Desfechos clinicamente importantes no tratamento da enurese

De acordo com a ICCS, para que seja possível interpretar os resultados das terapias, é necessário que se saiba sobre as características dos sintomas antes e após o tratamento - se possível, em curto, médio e longo prazo. Considera-se, então, que para o início do tratamento, uma redução dos sintomas menor que 50% é encarada como “não-resposta” à terapêutica, assim como uma redução dos sintomas entre 50% e 99% é avaliada como uma “resposta parcial” e

uma redução de 100% dos sintomas reflete uma “resposta completa”. No contexto em longo prazo, se o sintoma ocorrer mais de uma vez por mês, considera-se uma “recaída”. O “sucesso continuado” é definido pela não ocorrência de recidiva em seis meses após finalizado o tratamento, enquanto o “sucesso total” é marcado pela ausência de recidiva durante um período de dois anos após cessação do tratamento. (AUSTIN et al., 2016).

2.2.4.4 Tratamento da enurese no Brasil

Baseado em evidências científicas e considerando a eficácia, segurança, efetividade e custo efetividade das tecnologias, o Ministério da Saúde do Brasil elabora e disponibiliza documentos, denominados Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Os PCDT estão disponíveis no seguinte endereço eletrônico: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt> e apresentam critérios diagnósticos para determinadas condições clínicas, além de recomendações relacionadas ao tratamento destas. Ademais, expõe como os gestores do SUS podem alcançar o controle clínico, acompanhamento e averiguação dos resultados obtidos com as tecnologias recomendadas. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022). Existem PCDT para variadas condições, como asma, doença celíaca, epilepsia, fibrose cística, glaucoma, hipoparatiroidismo, ovários policísticos e tabagismo. Entretanto, não existe ainda PCDT que aborde enurese.

Buscas em importantes bases de dados em saúde (MEDLINE/PubMed, Cochrane Library, LILACS e PEDro), realizadas em fevereiro de 2022, evidenciaram apenas um artigo científico acerca do tratamento da enurese no Brasil. Trata-se do Consenso Brasileiro em Enurese, publicado em 2019. (NETTO et al., 2019). Por iniciativa da equipe de Urologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Urologia, este documento foi elaborado por um grupo de urologistas pediátricos especialistas no tratamento de disfunção miccional e enurese. Para tanto, os membros do painel foram orientados a buscar evidências científicas nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e Cochrane Library, revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos randomizados. Em seguida, cada membro recebeu um tópico para desenvolver e, ao final do processo, todos revisaram o que foi redigido. (NETTO et al., 2019).

Como resultado do consenso entre os especialistas, o painel recomendou que as orientações da uroterapia sejam sempre oferecidas como primeira linha de tratamento para crianças com enurese, independente de ser monossintomática ou não-monossintomática. Ademais, apontou que a associação da uroterapia com outras modalidades terapêuticas poderia aumentar o sucesso do tratamento. O consenso também recomendou o uso do alarme crianças

com enurese monossintomática, quando o número de episódios de enurese fosse alto e quando os pais ou responsáveis estiverem motivados em seguir o tratamento. Caso a criança não responda ao tratamento de maneira satisfatória, o painel recomendou a adição de medicamentos, como a desmopressina. De acordo com os especialistas do painel, a desmopressina é recomendada como tratamento de primeira linha para todas as crianças com poliúria noturna, além daquelas que o uso do alarme não é adequado. Ainda sobre a desmopressina, ressaltou que, embora raro, uma alta ingestão de líquidos associada à desmopressina pode levar à ocorrência de eventos adversos, como hiponatremia e intoxicação hídrica. O consenso abordou também a utilização de anticolinérgicos e apontou que seu uso deve acontecer apenas em casos em que o sucesso no tratamento não foi alcançado com a desmopressina e o alarme, e em pacientes que apresentam bexiga hiperativa. A imipramina e outros antidepressivos tricíclicos também foram explorados neste documento e a recomendação de uso foi específica para as crianças que falharam em outro tratamento. Por fim, os painelistas não recomendaram tratamento alternativo, com exceção da eletroneuroestimulação. Eles apontaram que esta opção terapêutica poderia ser tentada no caso de falha em outras terapias. (NETTO et al., 2019).

2.3 AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Entende-se por “tecnologias em saúde” qualquer intervenção que possa ser utilizada para favorecer um estado de saúde, seja na promoção, prevenção, diagnóstico, reabilitação ou tratamento de doenças. Nesse sentido, as tecnologias em saúde podem englobar fármacos, vacinas, equipamentos, dispositivos e procedimentos técnicos, clínicos ou cirúrgicos, testes diagnósticos, programas e protocolos assistenciais, sistemas de informação e de suporte, bem como os sistemas organizacionais e educacionais que visam a assistência à saúde da população. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; ELIAS, 2013; TOMA et al., 2017).

De acordo com a Rede Internacional de Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (INAHTA - *International Network of Agencies in Health Technology Assessment*), o termo “avaliação de tecnologias em saúde” (ATS) é definido como a avaliação realizada de maneira sistemática acerca das propriedades, efeitos ou influências das tecnologias de cuidados em saúde. (INAHTA, 2014). A ATS é multidisciplinar e deve responder à pergunta: “a tecnologia funciona, é útil, e vale a pena do ponto de vista sanitário, social, ético e econômico?”. (TOMA et al., 2017). Ressalta-se que a ATS tem como objetivo principal dar suporte às decisões relativas à presença das tecnologias nos sistemas de saúde, sejam elas nacionais,

regionais ou locais. O processo de decisão que envolve as tecnologias em saúde pode abranger questões de aquisição, financiamento ou utilização adequada das tecnologias, bem como o desinvestimento em alternativas ineficazes ou obsoletas. (INAHTA, 2014; SANDERS et al., 2016).

Para que alcance seu propósito principal, a ATS deve fornecer dados específicos acerca das possíveis estratégias em saúde. Informações quanto às vantagens (benefícios), desvantagens (riscos), incertezas e custos das tecnologias devem ser apresentadas para subsidiar as decisões em saúde. A ATS é, então, o resultado de uma busca sistemática na literatura que visa identificar a melhor evidência de eficácia ou efetividade disponível acerca de uma tecnologia e dos custos associados a ela. (TOMA et al., 2017). A obtenção dessas informações fundamentais é realizada por meio dos estudos que podem atentar para as seguintes questões: eficácia, precisão e utilidade de testes diagnósticos, segurança, efetividade, custo-efetividade, custo-utilidade, custo-benefício, custo-minimização, impacto orçamentário, equidade, ética, aspectos legais, logística macroeconomia e meio ambiente. (ELIAS, 2013).

2.4 ANÁLISES ECONÔMICAS EM SAÚDE

A ATS engloba as análises econômicas em saúde. Essas análises consistem em técnicas comparativas entre duas ou mais tecnologias para um mesmo estado de saúde e compreendem, essencialmente, as implicações positivas e negativas da intervenção na saúde dos indivíduos e os custos envolvidos. (DRUMMOND et al., 2015). Os estudos de avaliação econômica em saúde podem ser classificados em parciais ou completos de acordo com os itens incluídos nas análises. São consideradas análises econômicas parciais quando os estudos consideram apenas a descrição ou análise dos desfechos em saúde e dos custos de maneira isolada, sem realizar uma comparação de ambos os custos e consequências das tecnologias para o estado de saúde em questão, como os estudos de impacto orçamentário. Em contrapartida, a avaliação econômica completa, também denominada total, é aquela que utiliza de uma comparação entre os custos das tecnologias e suas consequências para o estado de saúde, como apresentado no Quadro 1. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; DRUMMOND et al., 2015).

Existem quatro tipos de análises econômicas completas: as análises de custo-minimização, custo-efetividade, custo-utilidade e custo-benefício. As análises de custo-minimização são as mais simples. Elas consideram que as alternativas em avaliação são equivalentes em termos de consequências para o estado de saúde e, portanto, são utilizadas a fim de comparar os custos das alternativas e determinar qual a tecnologia menos custosa por

meio de um cálculo de diferença de custo. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; DRUMMOND et al., 2015; SILVA; SILVA; PEREIRA, 2016a; RIBEIRO et al., 2016).

Quadro 1 - Classificação das Análises Econômicas em Saúde

Análise de Custos e Consequências				
		Não	Sim	
Comparação entre alternativa	Não	Apenas custo: Descrição de custos	Apenas consequência: Descrição de resultados	Descrição de custos e resultados
	Sim	Avaliação de eficácia ou efetividade	Análise de custos	Custo-minimização Custo-efetividade Custo-utilidade Custo-benefício

Em destaque (negrito) as análises econômicas consideradas completas.

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014.

Os estudos de custo-efetividade são responsáveis por medir os desfechos em saúde em unidades naturais de benefício clínico, considerados críticos e importantes para o paciente, como anos de vida salvos e número de eventos maléficos evitados. Para cada tecnologia pode ser calculada a razão de custo-efetividade (RCE), que representa a divisão do custo de um tratamento pela efetividade deste tratamento, resultando em um valor expresso em unidades de custo por benefício clínico. Quando relacionam as diferentes intervenções avaliadas, as análises de custo-efetividade comparam tanto o impacto das tecnologias (em unidades naturais), quanto o custo das intervenções por meio de uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI), a qual é determinada pela seguinte fórmula (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; DRUMMOND et al., 2015; SILVA; SILVA; PEREIRA, 2016a; SANDERS et al., 2016; RIBEIRO et al., 2016):

$$RCEI = \frac{\text{CUSTO tratamento A} - \text{CUSTO tratamento B}}{\text{EFETIVIDADE tratamento A} - \text{EFETIVIDADE tratamento B}}$$

Outro tipo de análise econômica é o estudo de custo-utilidade, no qual também são comparados, entre as tecnologias, os desfechos em saúde e os custos. Entretanto, os desfechos são baseados em anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ). Bastante difundido na língua inglesa como *quality adjusted life years* (QALY), são determinados por índices de utilidade dos

possíveis estados de saúde, visando ponderar os anos de sobrevida. Apesar da utilização reduzida e controversa, esses desfechos também podem ser dados em anos de vida ajustados por incapacidade (AVAI), do inglês *disability-adjusted life years* (DALY). Para cada tecnologia avaliada nesse tipo de estudo, pode ser calculada a razão de custo-utilidade (RCU), representada pela divisão do custo de uma intervenção pela sua utilidade, resultando em um valor expresso em unidade de custo pela medida de utilidade (QALY ou DALY). O resultado das comparações entre tecnologias também é dado em por uma razão, semelhante à RCEI: a razão de custo-utilidade incremental (RCUI). Entretanto, na RCUI os valores de efetividade são dados em QALY ou DALY. (ANDERSON; PHILLIPS, 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; DRUMMOND et al., 2015; SILVA; SILVA; PEREIRA, 2016a; DEVLIN; LORGELLY; 2017; RIBEIRO et al., 2016).

Por fim, os estudos de custo-benefício são aqueles que realizam uma conversão dos desfechos em saúde em valores monetários. Assim, é possível afirmar que são análises que comparam os custos das tecnologias em avaliação e as consequências da utilização dessas tecnologias em unidades monetárias, como resultado econômico das intervenções. Diante de comparações exclusivamente monetárias, o resultado desse tipo de estudo é dado em benefício financeiro líquido. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; DRUMMOND et al., 2015; SILVA; SILVA; PEREIRA, 2016a; SANDERS et al., 2016; RIBEIRO et al., 2016). O Quadro 2 apresenta as principais características dos tipos de análises econômicas completas.

Quadro 2 - Principais características das análises econômicas completas.

Tipo de Análise	Medida de Custos	Medida de Desfecho	Medida de Resultado
Custo-Minimização	Valor monetário	Nenhuma	R\$
Custo-Efetividade	Valor monetário	Medida clínica	R\$/medida de desfecho
Custo-Utilidade	Valor monetário	QALY	R\$/QALY
Custo-Benefício	Valor monetário	Valor monetário	R\$ líquido

QALY: *quality adjusted life years*; R\$: real (moeda brasileira).

Fonte: Adaptado de MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; DRUMMOND et al., 2015; e RIBEIRO et al., 2016.

2.4.1 Análise de custo-utilidade

As análises de custo-utilidade são consideradas variantes dos estudos de custo-efetividade e destacam-se por utilizar como desfechos os QALY ou DALY. Esse tipo de análise é utilizada, essencialmente, quando as intervenções em avaliação não têm impacto direto na sobrevida dos indivíduos, mas na sua qualidade de vida. Assim, os estudos de custo-utilidade buscam identificar a “melhor” intervenção dentre as tecnologias avaliadas, ponderando mortalidade com qualidade de vida, por meio da comparação dos custos da intervenção e do impacto da intervenção agregando mortalidade e morbidade, considerando a qualidade de vida. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; DRUMMOND et al., 2015; SILVA; SILVA; PEREIRA, 2016a; OGDEN, 2017; RIBEIRO et al., 2016).

Os valores dos desfechos são dados em “utilidades” dos estados de saúde, também difundida na língua inglesa como *utilities*. As utilidades variam de 1,0 (considerado um estado de saúde perfeita) a 0,0 (equivalente à morte), podendo chegar a valores negativos, os quais correspondem a estados de saúde estimados como piores que a morte (SASSI, 2006; ANDERSON; PHILLIPS, 2014; DEVLIN; LORGELLY, 2017). Após definidas as utilidades, elas são multiplicadas pela sobrevida permitida por cada opção de tratamento em comparação (OGDEN, 2017). Os resultados dos estudos de custo-utilidade são dados em “valor monetário / QALY ou DALY” e são obtidos por meio do cálculo da RCU e RCUI, esta última calculada a partir da fórmula a seguir (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; DRUMMOND et al., 2015; SILVA; SILVA; PEREIRA, 2016a; RIBEIRO et al., 2016):

$$RCUI = \frac{\text{CUSTO tratamento A} - \text{CUSTO tratamento B}}{\text{UTILIDADE tratamento A} - \text{UTILIDADE tratamento B}}$$

Este tipo de estudo possui a vantagem de permitir a realização de estudos que envolvam estados de saúde nos quais os desfechos em saúde estão relacionados à qualidade de vida dos indivíduos. Também é vantajoso por permitir a avaliação de intervenções que influenciam na morbimortalidade dos indivíduos e a comparação das análises de tecnologias entre diferentes condições clínicas e países. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; DRUMMOND et al., 2015; SILVA; SILVA; PEREIRA, 2016a; RIBEIRO et al., 2016). Apesar dessas vantagens, deve-se trabalhar com cautela, pois a utilidade muitas vezes é considerada uma medida imprecisa quando comparada às unidades naturais dos estudos de custo-efetividade (NUIJTEN; DUBOIS, 2011). Ademais, deve-se atentar às fontes dos valores de utilidades. É preferível que sejam

utilizados instrumentos e dados validados a nível nacional e que, para um mesmo modelo, as utilidades sejam calculadas utilizando o mesmo método, pois as alternativas existentes são bastante diferentes e, por isso, geram respostas diferentes e dificilmente comparáveis. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; RIBEIRO et al., 2016).

2.4.2 Qualidade de vida nas análises econômicas em saúde

Nos estudos clínicos, a avaliação da qualidade de vida pode ser realizada por meio de questionários padronizados - genéricos ou específicos para os estados de saúde - que envolvem diferentes domínios da vida. Nos estudos de avaliação econômica, as medidas de qualidade de vida devem refletir medidas de utilidade. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). O conceito de utilidade na área da saúde é derivado da teoria da utilidade, estabelecida no campo da economia, a qual considera o comportamento das pessoas ao realizarem escolhas em momentos de incerteza. (TORRANCE, 1976; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; RIBEIRO et al., 2016).

As medidas de utilidade representam a qualidade de vida de um indivíduo em um determinado estado de saúde, incorporando os valores e preferências dos pacientes e/ou da sociedade à análise. Diferentemente da maioria dos questionários de qualidade de vida utilizados nas pesquisas clínicas, os valores de utilidades não são apresentados em domínios, mas na forma um escore único, que comumente varia entre 1,0 (um) e 0,0 (zero), mas que pode chegar a valores negativos. (SASSI, 2006; ANDERSON; PHILLIPS, 2014; DEVLIN; LORGELLY, 2017). Ademais, ressalta-se que essas medidas de utilidade possuem uma propriedade intervalar, garantindo que as mudanças numéricas nos escores representem a mesma mudança em qualquer cenário. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; DRUMMOND et al., 2015). Com a utilidade de um determinado estado de saúde, é possível multiplicá-la pelos anos de vida vividos nesse estado e obter, assim, os QALYs. (DEVLIN; LORGELLY, 2017; OGDEN, 2017). A partir da obtenção desses dados, existe a possibilidade de calcular, também, os QALYs ganhos em um determinado tempo devido a utilização de uma tecnologia. Esse cálculo é feito por meio da comparação entre os valores de QALYs decorrentes do estado de saúde que não recebe qualquer intervenção e os valores QALYs como consequência do uso da tecnologia. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; RIBEIRO et al., 2016).

A medição dos valores de utilidade pode ser realizada por dois métodos distintos: os métodos diretos e os métodos indiretos. Os métodos diretos são aqueles que utilizam questionários nos quais o respondente avalia um determinado estado de saúde, fornecendo um valor que representa o valor da utilidade, sem necessidade de transformação. Por outro lado, os

métodos indiretos são aqueles instrumentos cujos escores devem ser traduzidos, por meio de uma equação, e transformados em valores que variam de zero a um. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; RIBEIRO et al., 2016; DEVLIN, LORGELLY, 2017).

As medidas de utilidade diretas de aferição mais utilizadas são: (i) *Standard Gamble* (GM), cuja base conceitual deriva da teoria da decisão e é fundamentada nas escolhas que o indivíduo faz quando está diante de cenários alternativos de incerteza; (ii) *Time Trade-Off* (TTO), no qual o indivíduo também necessita realizar escolhas, entretanto essas escolhas são em relação a cenários alternativos de certeza, de modo que o respondente é questionado sobre quanto tempo de vida estaria disposto a abrir mão por um estado de saúde perfeita; (iii) *Personal Trade-Off*, que envolve, nas decisões, não apenas o paciente, mas outros indivíduos; e a (iv) Escala Visual Analógica (EVA). A utilização da EVA envolve a determinação do valor do estado de saúde do indivíduo diretamente em uma escala visual graduada, entretanto essa abordagem é considerada de baixa estabilidade e confiabilidade (intra e interobservador). (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; RIBEIRO et al., 2016).

Os métodos diretos são mais complexos, custosos e demorados, e, portanto, mais difíceis de utilizar na prática. Diante disso, os métodos indiretos surgem como uma alternativa de medição, pois transformam as respostas de um instrumento de aferição (questionário) em índices de utilidade, por meio de algoritmos previamente validados para este fim (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Os principais questionários pertencentes aos métodos indiretos são: (i) *Quality of Well Being* (QWB) (KAPLAN; ANDERSON, 1996); (ii) *Health Utility Index* (HUI) (FURLONG et al., 2001); e (iii) EQ-5D (THE EUROQOL GROUP, 1990), que possui um questionário alternativo direcionado para crianças: o EQ-5D-Y (WILLE et al., 2010); e o (iv) SF-6D (BRAZIER; ROBERTS; DEVERILL, 2002), derivado do SF-36. Nesse contexto de mensurações que refletem as preferências individuais, ressalta-se que a cultura na qual os indivíduos estão inseridos pode interferir diretamente nos valores avaliados. Por isso, recomenda-se que cada país possua uma tabela de valores relativos às medidas de utilidade para que os algoritmos sejam estabelecidos. No que se refere ao Brasil, o país já possui um estudo realizado para estimação dos valores por meio do instrumento SF-6D. (CRUZ et al., 2011).

Ainda quanto aos métodos indiretos, existe também a possibilidade de traduzir os escores de instrumentos genéricos, como o SF-36 e o EuroQoL, em índices de utilidade por meio de equações que realizam a transformação dos escores em utilidades que variam de zero a um. (HTANALYZE, 2021).

2.4.3 Eficácia e efetividade das tecnologias avaliadas

Ambos os termos eficácia e efetividade podem ser utilizados para indicar os benefícios das intervenções em saúde, entretanto deve-se ter cautela na utilização desses conceitos. Eficácia está relacionada ao retorno positivo à saúde de um indivíduo devido à administração de uma tecnologia em condições “ideais”, ou seja, em situações nas quais é possível ter um certo controle sobre pacientes, terapeutas envolvidos, intervenções propostas e infraestrutura, como ocorre na maioria dos ensaios clínicos. (KIM, 2013). Entretanto, em condições reais de vida, não é possível conseguir todo esse controle. Por isso, apesar dos resultados dos estudos de eficácia serem bons para auxiliar em uma estimativa de como as intervenções funcionariam na realidade, é preferível a utilização de estudos que verificam a efetividade. Por definição, a efetividade reflete os efeitos favoráveis de uma intervenção, alcançados em condições sustentáveis de vida real, nas quais não existe um ambiente controlado. O ensaio clínico pragmático é o principal estudo que fornece resultados de efetividade. (KIM, 2013).

Para a realização dos estudos de avaliação econômica em saúde, é primordial que sejam obtidos os dados de eficácia e/ou efetividade das intervenções a serem avaliadas para que as probabilidades de ocorrência dos desfechos em saúde possam ser estimadas. As estimativas podem ser determinadas por dados primários – por meio da realização de ensaios clínicos – ou por dados secundários, obtidos na literatura. Recomenda-se, então, que os dados secundários sejam adquiridos de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e/ou pragmáticos, de preferência com metanálise. Na ausência dessas revisões, deve-se priorizar os ensaios clínicos randomizados e/ou pragmáticos, e, se possível, conduzir a elaboração de uma revisão sistemática. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Além das estimativas de eficácia e/ou efetividade das tecnologias, é de extrema importância considerar a probabilidade de ocorrência dos efeitos adversos das intervenções quando clinicamente e/ou economicamente importantes, pois estes podem influenciar nos desfechos em saúde e, conseqüentemente, na recomendação das tecnologias avaliadas. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

2.4.4 Custos em economia da saúde

Os custos na área da economia em saúde estão relacionados a todos os recursos utilizados durante o suporte de cuidados à saúde. Portanto, para que seja possível determiná-los, é essencial que sejam definidos a perspectiva de análise e o horizonte temporal.

2.4.4.1 Perspectiva da análise

A perspectiva da análise econômica em saúde reflete sob qual ponto de vista o estudo será realizado, isto é, quem é a parte interessada no estudo, responsável por arcar com os gastos. Assim, a definição da perspectiva do estudo é crucial para a identificação dos custos, pois essa escolha refletirá em quais custos serão incluídos na análise. As principais perspectivas sob as quais os estudos são realizados são: (i) o sistema público de saúde, cuja a principal característica é a inclusão apenas dos gastos do sistema, como medicamentos, consultas e procedimentos; (ii) seguradora de saúde, que é semelhante ao sistema público, porém considera apenas os gastos da seguradora; (iii) paciente/família, que inclui os gastos dos pacientes, como as despesas com deslocamento, custos não cobertos por seguros de saúde, perda de produtividade e morte prematura; e sob a ótica da (iv) sociedade como um todo, a qual engloba tanto os gastos do sistema, como os gastos dos pacientes. (RUSSELL et al., 1996; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; SANDERS et al., 2016; SILVA; SILVA; PEREIRA, 2016b; RIBEIRO et al., 2016).

2.4.4.2 Horizonte temporal

O horizonte temporal é uma importante questão a ser determinada nos estudos de avaliação econômica em saúde. Compreende o período de tempo de ocorrência da análise dos custos e deve ser longo o suficiente para que todos os desfechos em saúde e custos relevantes possam ser computados e para que as diferenças entre as alternativas de intervenção sejam detectadas. Ele varia de acordo com a doença em questão na análise e seus desfechos, podendo, assim, ser definido com um curto, médio e/ou longo prazo. Idealmente, os estudos devem abordar um horizonte temporal “*lifetime*”, que considera todo o tempo de vida dos indivíduos, ou um período satisfatório para que as repercussões a longo prazo sejam compreendidas. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; DRUMMOND et al., 2015; SILVA; SILVA; PEREIRA, 2016b; RIBEIRO et al., 2016).

2.4.4.3 Classificação dos custos

A análise dos custos em saúde compreende a identificação, mensuração e valoração de todos os recursos utilizados necessários para alcançar os desfechos em saúde. Dessa forma, para determinar os custos, é necessário, inicialmente, definir a perspectiva do estudo. Posteriormente, deve-se escolher as melhores fontes de informações, para, então, descrever os

componentes de custos a serem incluídos na avaliação, identificar os custos representativos da perspectiva escolhida e estimar os intervalos de confiança para os custos incluídos. É importante, ainda, ressaltar que os custos são estimados no momento de condução do estudo, entretanto como a análise segue um horizonte temporal, faz-se necessária a aplicação de uma taxa de desconto aos custos e aos desfechos de saúde. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; SILVA; SILVA; PEREIRA, 2016b; RIBEIRO et al., 2016).

Os custos principais são os considerados diretos, indiretos e intangíveis. Os custos diretos são aqueles diretamente relacionados ao processo assistencial da tecnologia em questão, devem estar incluídos nas análises econômicas quando a perspectiva de análise for o SUS e podem ser definidos como médico-hospitalares e não médico-hospitalares. Os custos médico-hospitalares, relativos ao ambiente médico-hospitalar, incluem gastos com recursos como taxas, internação hospitalar, consultas médicas, fármacos e cirurgias. Em contrapartida, os custos não médico-hospitalares compreendem questões externas, como transporte de pacientes e/ou cuidadores, dietas específicas e serviços de assistência social. (RASCATI, 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; DRUMMOND et al., 2015; SILVA; SILVA; PEREIRA, 2016b; RIBEIRO et al., 2016).

Os custos indiretos, por outro lado, estão relacionados às perdas para a sociedade resultantes da doença ou de seu tratamento e são mais importantes quando a perspectiva de estudo é a perspectiva do paciente/família ou da sociedade como um todo, ou seja, quando a perspectiva de análise for social. Muitas vezes esses custos indiretos estão associados à perda de produtividade, seja temporária ou definitiva, ou ao aumento das despesas para manter a produtividade. Estão associados, ainda, à perda de tempo do paciente para os momentos de trabalho e lazer e às questões de morbidade e mortalidade resultantes da doença avaliada. (RASCATI, 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; DRUMMOND et al., 2015; SILVA; SILVA; PEREIRA, 2016b; RIBEIRO et al., 2016).

Por fim, os custos intangíveis são os mais difíceis de mensurar, pois estão relacionados à perda da qualidade de vida devido ao estado de saúde e são influenciados pela percepção do indivíduo sobre seu estado de saúde. São consideradas questões emocionais, sociais e físicas, como o sofrimento, ansiedade, isolamento social, fadiga e dor dos pacientes e de seus familiares. Por terem um caráter controverso em relação a sua mensuração e valoração, não é recomendável que os custos intangíveis sejam incluídos nas análises econômicas cuja perspectiva de análise seja o SUS (RASCATI, 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; SILVA; SILVA; PEREIRA, 2016b; RIBEIRO et al., 2016).

2.4.5 Modelagem em saúde

A modelagem em saúde pode ser definida como uma construção matemática de representação simples e abrangente da complexidade do mundo real e é frequentemente utilizada como alternativa quando não é possível associar ensaios clínicos a análises econômicas. Ademais, seu uso é defendido pois utilizam informações oriundas de diferentes fontes e seus resultados podem ser extrapolados na forma de estimativas futuras. A técnica de modelagem é considerada uma ferramenta analítica, a qual baseia-se na probabilidade de pacientes hipotéticos transitarem por diferentes estados de saúde durante um horizonte temporal, o que acarreta eventos clínicos e econômicos. (BUXTON, 1997; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; SOÁREZ; SOARES; NOVAES, 2014; SILVA; SILVA; PEREIRA, 2016c; RIBEIRO et al., 2016).

A presença ou a ausência de modelagem em uma análise econômica sugere uma outra classificação aos estudos de avaliação econômica em saúde. São consideradas avaliações econômicas empíricas aquelas que utilizam apenas dados primários relativos aos recursos consumidos e às consequências em saúde resultantes da administração de tecnologias. Quando os dados advêm de diferentes fontes primárias - ou secundárias - e são incorporados a modelos hipotéticos com o objetivo de fornecer estimativas mais próximas das verdadeiras relações de custo-efetividade - ou custo-utilidade - e das incertezas dos valores, têm-se uma avaliação econômica baseada em modelagem computadorizada. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Os principais modelos utilizados nas avaliações econômicas baseadas em modelagem computadorizada são: as árvores de decisão, os modelos de Markov (também denominados modelos de estados transicionais), as simulações de eventos discretos (SED) e os modelos dinâmicos (também chamados de modelos de transmissão dinâmica). Dos quatro tipos de modelagem apresentados, as árvores de decisão e os modelos de Markov são os mais comumente empregados nos estudos de avaliação econômica. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; SOÁREZ; SOARES; NOVAES, 2014; SILVA; SILVA; PEREIRA, 2016c; RIBEIRO et al., 2016).

2.4.5.1 Árvores de decisão

As árvores de decisão são os modelos de decisão mais simples, indicadas para análises de horizontes temporais curtos. Sua principal característica é a modelagem de situações clínicas pouco complexas e lineares, com eventos em saúde ocorrendo uma única vez. Em uma árvore

de decisão são utilizadas ferramentas gráficas para apontar as possibilidades de desfechos em saúde que os pacientes teriam se estivessem participando das intervenções avaliadas no modelo. Ademais, são incluídas as probabilidades de ocorrência de cada desfecho, assim como os custos envolvidos. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; SOÁREZ; SOARES; NOVAES, 2014; SILVA; SILVA; PEREIRA, 2016c; RIBEIRO et al., 2016).

2.4.5.2 Modelos de Markov

Os modelos de Markov são utilizados com o objetivo de representar processos mais complexos, com taxas de transição entre diferentes estados de saúde determinadas por probabilidades durante um horizonte temporal mais longo. Para isso, são considerados os possíveis estados de saúde que um paciente pode apresentar (de maneira exaustiva e mutuamente exclusiva), as transições entre os estados de saúde, a duração dos ciclos do modelo, os valores relacionados a cada estado de saúde, os testes realizados no início de cada ciclo para determinar as transições e a condição de término. Os ciclos de Markov são resultado da divisão do horizonte temporal em diversos períodos de tempo de igual duração e que possuem um significado clínico importante para a doença em questão no modelo. A cada ciclo, os pacientes estarão em diferentes estados de saúde – podendo haver recorrência dos eventos em saúde – e a transição entre esses estados é determinada por probabilidades previamente definidas e constantes ao longo do tempo. Nesse contexto, ressalta-se que os pacientes só podem realizar uma única transição entre os estados de saúde por ciclo de Markov. (SATO; ZOUAIN, 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; SOÁREZ; SOARES; NOVAES, 2014; RIBEIRO et al., 2016; SILVA; SILVA; PEREIRA, 2016c).

Dois métodos distintos podem ser utilizados na construção de um modelo de Markov: a simulação de coortes e a microsimulação (ou simulação de Monte Carlo de primeira-ordem). As análises de coortes são amplamente difundidas na literatura e são a técnica mais simples dentre as opções de modelos de Markov. Trata-se de um método determinístico, que usa as probabilidades de ocorrência dos desfechos para seguir a coorte durante seus ciclos e que não permite que eventos ocorridos em ciclos anteriores afetem eventos em ciclos futuros. Por outro lado, a microsimulação é uma técnica mais complexa e, portanto, resulta em um modelo mais robusto e poderoso. Nesse tipo de modelagem, muitos ensaios são rodados randomicamente e cada paciente possui uma trajetória individual entre os ciclos do modelo, sempre por influência das probabilidades. Diante do exposto, destaca-se a principal diferença entre os dois métodos: a simulação de coortes modela um grupo de indivíduos em uma coorte hipotética fechada, cujas

probabilidades são aplicadas ao todo, enquanto a microssimulação trabalha com modelos que consideram os participantes em nível individual. (SATO; ZOUAIN, 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; SOÁREZ; SOARES; NOVAES, 2014; SILVA; SILVA; PEREIRA, 2016c; RIBEIRO et al., 2016).

2.4.5.3 Simulações de eventos discretos (SED)

As SED possuem como características principais a presença de entidades, que geralmente refletem a população-alvo do estudo e possuem características específicas (atributos), sofrem consequências em saúde, geram despesas por meio do consumo de recursos e podem entrar em filas por um período de tempo na ausência dos recursos necessários. Ademais, outro conceito importante nas SED é a possibilidade de interação entre entidades que podem competir pelos mesmos recursos finitos. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; SOÁREZ; SOARES; NOVAES, 2014; RIBEIRO et al., 2016; SILVA; SILVA; PEREIRA, 2016c).

Diferentemente dos modelos de Markov que utilizam ciclos durante o horizonte temporal, a modelagem do tipo SED ocorre em um período de tempo contínuo permitindo a ocorrência de eventos em saúde a qualquer momento. Por isso, trata-se de um modelo de grande valia para situações em nível individual, nas quais os pacientes possuem muitas características importantes, correm diferentes riscos competitivos e podem sofrer múltiplos eventos no decorrer do tempo. Além disso, é um método interessante para ser usado em cenários com restrição de recursos. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; SOÁREZ; SOARES; NOVAES, 2014; RIBEIRO et al., 2016; SILVA; SILVA; PEREIRA, 2016c).

2.4.5.4 Modelos dinâmicos

Os modelos dinâmicos podem ser determinísticos ou estocásticos, baseados em coortes ou individuais, mas, independente disso, possuem a característica de permitir situações em que interações entre grupos influenciam os resultados. Por isso, são amplamente utilizados quando se avalia intervenções para o controle de doenças infecciosas. Nessa modelagem são consideradas as externalidades da doença em questão, que se traduz nos efeitos diretos e indiretos da interação entre os grupos, além do número básico de reprodução que retrata a disseminação da doença na população. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; SOÁREZ; SOARES; NOVAES, 2014; RIBEIRO et al., 2016; SILVA; SILVA; PEREIRA, 2016c).

2.5 LIMIARES DE CUSTO-EFETIVIDADE

Os limiares de custo-efetividade norteiam a incorporação de tecnologias em saúde, pois podem ajudar a maximizar os investimentos em saúde diante do orçamento disponível. Refletem um valor considerado aceitável, que corresponde à razão entre o custo (em unidade monetária) e uma medida de ganho em saúde, como o QALY. Esse valor é, então, tido como parâmetro para analisar os resultados dos estudos de avaliação econômica - dados em RCEI ou RCUI - e auxiliar a decisão pela incorporação da intervenção quando abaixo do limiar. (MARSEILLE et al., 2014; ROBINSON et al., 2016; SOÁREZ; NOAVES, 2017)

A Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2001, publicou uma recomendação acerca do limiar de custo-efetividade que foi bastante difundida. Essa publicação aponta que o limiar deve basear-se no Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* de cada país e na estimativa do valor econômico de um ano de vida saudável. Assim, não foi determinado um valor fixo, mas a OMS sugeriu que as tecnologias fossem consideradas custo-efetivas se custassem até três vezes o PIB *per capita* do país por AVAI. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001). Contudo, atualmente acredita-se que essa recomendação é limitada, pois mesmo que uma intervenção esteja dentro do limiar, não necessariamente representa um bom investimento. Ademais, esse limiar de três vezes o PIB *per capita* foi definido baseado apenas em suposições de disposição a pagar e é alcançado com facilidade, sem considerar a especificidade de cada país. (MARSEILLE et al., 2014; BERTRAM et al., 2016).

Diante do exposto e acreditando que outras questões como impacto orçamentário, acessibilidade e viabilidade também devem ser consideradas, a OMS retirou a recomendação do limiar de custo-efetividade estabelecido em três vezes o PIB *per capita*, reconhecendo que sua utilização como único critério para decisões em saúde é equivocada. Além disso, a OMS também sugeriu que todos os países desenvolvessem um processo específico, consistente, justo e transparente para a tomada de decisão em saúde. (BERTRAM et al., 2016).

Alguns países possuem um limiar de custo-efetividade explícito, como é o caso da Tailândia, que defende de 1,0 a 1,5 do PIB *per capita* por QALY (THAVORNCHAROENSAP et al., 2013), da Irlanda, que estabeleceu € 45.000 por QALY (IRISH PHARMACEUTICAL HEALTHCARE ASSOCIATION, 2012) e do Reino Unido, que indicou £ 20mil – £ 30mil por QALY (SCHWARZER et al., 2015). A Holanda também possui um limiar de custo-efetividade explícito, porém este varia com a gravidade da doença. Para doenças menos graves o limiar é de € 20.000 por QALY, enquanto que para doenças de gravidade intermediária esse limiar é de € 50.000 por QALY e para doenças mais graves, adota-se um limiar de € 80.000 por QALY.

(ZWAAP et al., 2015). Outros países, como Austrália, Canadá, Suécia e Estados Unidos da América (EUA) possuem um limiar implícito, sendo na Austrália A\$ 50.000 e no Canadá, Suécia e EUA US\$ 50.000 por QALY ou ano de vida. (SCHWARZER et al., 2015). No Brasil não existe um valor explícito determinado para o limiar em questão, porém o Ministério da Saúde recomenda que cada situação seja analisada de forma individual e específica, considerando o orçamento disponível e incluindo o valor de um a três vezes o PIB *per capita* do Brasil por QALY nas curvas de aceitabilidade de custo-efetividade. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; SCHWARZER et al., 2015).

2.6 ANÁLISES ECONÔMICAS PRÉVIAS EM UROLOGIA PEDIÁTRICA

Acerca das análises econômicas prévias envolvendo temas na área de urologia pediátrica, foi encontrada apenas uma análise de custo-utilidade sobre a utilização de alarmes e intervenções medicamentosas para o tratamento da enurese de crianças na perspectiva do Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido. Publicada em 2010 pelo *National Clinical Guideline Centre*, a análise foi realizada por meio de um modelo de Markov, no qual os pacientes foram seguidos por um horizonte temporal de 13 anos, sendo todos os pacientes acompanhados partir dos 7 anos de idade. Os autores concluíram que a opção mais custo-efetiva para o tratamento inicial é a opção de condicionamento com a utilização apenas do alarme, seguida da utilização do alarme combinado à desmopressina para os casos em que o alarme não apresente um resultado satisfatório. Ademais, nas situações em que essa combinação não é suficiente, também pode ser custo-efetivo adicionar um anticolinérgico. Em uma condição de impossibilidade de iniciar a terapia com o alarme, foi recomendado como opção custo-efetiva de tratamento inicial o uso da desmopressina isolada, seguido da combinação com um anticolinérgico, caso a desmopressina sozinha não apresente efeito completo. (NATIONAL CLINICAL GUIDELINE CENTRE, 2010).

3 MÉTODOS

Trata-se de um estudo de avaliação econômica em saúde que analisou a custo-utilidade das tecnologias disponíveis para o tratamento de enurese em crianças sob a perspectiva do SUS. Para tanto, foram necessárias duas etapas.

A **ETAPA 1** ocorreu entre Julho/2019 e Dezembro/2021 e compreendeu a compilação das evidências científicas relacionadas aos efeitos das alternativas farmacológicas e não farmacológicas disponíveis para o tratamento da enurese em crianças e/ou adolescentes, sendo realizadas duas *overviews* de revisões sistemáticas. Em seguida, em Janeiro/2022 foi iniciada e finalizada a **ETAPA 2**, que consistiu em uma análise de custo-utilidade das tecnologias identificadas como eficazes para o tratamento da enurese em crianças e adolescentes sob a perspectiva do SUS.

Em concomitante à primeira fase do trabalho, foi observada uma inconsistência acerca da nomenclatura anatômica de uma estrutura corporal que poderia estar envolvida com o tratamento de crianças enuréticas por meio da neuromodulação: o nervo tibial. Foi verificado que dois termos diferentes eram comumente utilizados para se referirem à mesma estrutura. Esses termos são “nervo tibial” e “nervo tibial posterior”. Assim, um estudo sobre o termo mais correto a ser utilizado, de acordo com a Terminologia Anatômica Internacional, foi conduzido (entre Julho/2019 e Agosto/2019) e incorporado à tese.

3.1 INCONSISTÊNCIA DE NOMENCLATURA: NERVO TIBIAL (POSTERIOR?)

Foi realizada uma revisão com objetivo de definir qual termo é o mais apropriado para utilizar de acordo com a nomenclatura anatômica internacional: “nervo tibial posterior” ou “nervo tibial”. Ademais, objetivou-se descrever as características anatômicas do nervo, assim como discutir a importância da padronização da nomenclatura.

Realizado no período de julho a agosto de 2019, em parceria com o departamento de morfologia da Universidade Federal da Paraíba, o estudo compreendeu três fases. A primeira fase consistiu em uma busca nas principais bases de dados em saúde, acessadas em Julho/2019. Com o objetivo de determinar quantos artigos apresentavam os termos “nervo tibial posterior” e “nervo tibial” em seu título. As bases de dados Cochrane Library, MEDLINE/PubMed, LILACS, PEDro e Scielo foram consultadas. Para realização da busca, foram utilizados exatamente os termos “nervo tibial posterior” e “nervo tibial” e suas respectivas traduções para o inglês (“*posterior tibial nerve*” e “*tibial nerve*”) quando as bases admitiam apenas buscas na

língua inglesa e, quando possível, a busca foi realizada com a especificidade das palavras estarem presentes no título. Nenhuma restrição de período de publicação ou de idioma foi considerada.

A segunda fase compreendeu a identificação do termo correto de acordo com a nomenclatura anatômica vigente. Para isso, a Terminologia Anatômica Internacional mais atualizada foi consultada. Primeiramente foi consultada a versão brasileira da Terminologia Anatômica Internacional, vinculada ao Comitê Federativo de Terminologia Anatômica e publicada pela editora Manole em 2001 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANATOMIA, 2001). Em seguida, para confirmar a padronização do termo para o nervo, foi consultada a versão on-line da Terminologia Anatômica Internacional, disponível no site da Federação Internacional de Associações Anatomistas no seguinte endereço eletrônico: www.unifr.ch/ifaa. Nessa consulta, foi utilizado número de identificação da estrutura, indicado na versão brasileira. Durante essa fase, os nomes de estruturas com os termos “tibial posterior” também foram identificados na terminologia.

Por fim, a terceira fase teve como objetivo descrever as características anatômicas do nervo em questão, assim como seu trajeto no corpo, visando fornecer uma descrição detalhada a estudantes, pesquisadores e clínicos que possam precisar de informações sobre o nervo. Para tanto, os principais artigos científicos e livros foram consultados (DATTA, 2009; MOORE; DALLEY; AGUR, 2013; STANDRING, 2015; ANBUMANI; THAMARAI; ANTHONY, 2015; UNIVERSITY OF LEICESTER, 2019).

3.2 ETAPA 1 - EFICÁCIA DAS TECNOLOGIAS NO TRATAMENTO DA ENURESE

Com objetivo de investigar a eficácia das tecnologias disponíveis para o tratamento da enurese em crianças e adolescentes, duas *overviews* de revisões sistemáticas foram planejadas durante esta fase. Existe uma *overview* de revisões sistemáticas acerca dos possíveis tratamentos para a enurese em crianças, publicada no ano de 2010 (MATHEW, 2010), entretanto diversas revisões sistemáticas de ensaios clínicos que abordaram intervenções para tratar enurese foram publicadas após esse ano. Assim, entendeu-se que uma nova proposta de *overview* de revisões sistemáticas poderia trazer novas e importantes contribuições para auxiliar a tomada de decisão quanto ao tratamento da enurese em crianças e adolescentes.

Inicialmente, foi elaborado um protocolo, registrado no PROSPERO sob o número CRD42020179602 (MORETTI et al., 2020a), visando o desenvolvimento de uma única *overview*. Entretanto, devido aos critérios de elegibilidade estabelecidos no protocolo,

relacionados à faixa etária da população a ser estudada, as revisões sistemáticas da Cochrane que abordavam a temática pretendida não foram incluídas. Diante disso, uma vez que as revisões sistemáticas da Cochrane são mundialmente reconhecidas por sua qualidade metodológica, uma nova *overview* apenas com o objetivo de incluir revisões sistemáticas da Cochrane foi idealizada e submetida ao PROSPERO sob o número CRD42021279838. (MORETTI et al., 2021)

3.2.1 Intervenções para o tratamento de enurese em crianças e adolescentes: uma *overview* de revisões sistemáticas

Trata-se de uma *overview* de revisões sistemáticas sobre intervenções para enurese em crianças e adolescentes, cujo protocolo foi previamente registrado no PROSPERO (CRD42020179602). Foi desenvolvida em duas fases, entre os meses de abril/2020 e janeiro/2021. A primeira fase envolveu a busca, identificação e mapeamento de todas as revisões sistemáticas disponíveis de ensaios clínicos randomizados (RCT) que investigaram qualquer tipo de intervenção para enurese pediátrica. Além disso, foi feita uma avaliação do risco de viés das evidências das revisões encontradas. Em seguida, durante a segunda fase, foi realizada uma síntese dos resultados das revisões sistemáticas, por tipo de intervenção e de acordo com os resultados clinicamente relevantes encontrados nas evidências.

O processo de descrição desta *overview* seguiu as recomendações do Manual Cochrane para *Overviews* de Revisões Sistemáticas e os itens do *Preferred Reporting Items for Overviews of systematic reviews*, incluindo o *checklist* piloto para danos (PRIO-harms). (BOUGIOUKAS, 2018).

3.2.1.1 Bases da dados e estratégias de buscas

As primeiras buscas por revisões sistemáticas foram conduzidas em 15 de abril/2020. Em seguida, as buscas foram atualizadas em 30 de dezembro de 2020. Como fonte de pesquisa, foram utilizadas as seguintes bases de dados: *Cochrane Library*, PROSPERO (www.crd.york.ac.uk/prospero), MEDLINE/PubMed, EMBASE, LILACS/BVS, *Evidence Database Physiotherapy* (PEDro), *Scientific Online Electronic Library* (SciELO) and Google Acadêmico.

As estratégias de busca envolveram termos relacionados à enurese, crianças, adolescentes e revisões sistemáticas. Os operadores booleanos “AND” e “OR” foram usados

para associar os termos de busca e as estratégias de busca completas para cada base de dados estão apresentadas na tabela 1. Ademais, é importante ressaltar que a lista de referências das revisões sistemáticas incluídas também foi consultada a fim de identificar outros potenciais estudos elegíveis para serem incluídos na *overview*.

Tabela 1 - Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados *Cochrane Library*, PROSPERO, MEDLINE/PubMed, EMBASE, LILACS/BVS, PEDro, SciELO e Google Acadêmico em 30 de dezembro de 2020.

continua	
Base de dados	Estratégias de busca
<i>Cochrane Library</i>	#1 Adolescent OR child* OR adolescent* OR paediatric* OR pediatric* OR teen* #2 MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees #3 MeSH descriptor: [Child] explode all trees #4 #1 OR #2 OR #3 #5 MeSH descriptor: [Enuresis] explode all trees #6 MeSH descriptor: [Nocturnal Enuresis] explode all trees #7 Enuresis OR "bed-wetting" OR "bedwetting" OR "night-time urinary incontinence" OR "night-time wetting" OR "nighttime urinary incontinence" OR "nighttime wetting" OR "nocturnal enuresis" #8 #5 OR #6 OR #7 #9 #4 AND #8
PROSPERO	("child" OR "children" OR "adolescent" OR "teenager") AND ("enuresis" OR "enuresis ureterica" OR "ureter enuresis" OR "enuresis therapy" OR "nocturnal enuresis" OR "bed-wetting" OR "bedwetting" OR "enuresis nocturna" OR "night-time urinary incontinence" OR "night-time wetting" OR "nighttime urinary incontinence" OR "nighttime wetting" OR "nocturnal enuresis") AND (Review_Completed_published):RS

Tabela 1 - Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados Cochrane Library, PROSPERO, MEDLINE/PubMed, EMBASE, LILACS/BVS, PEDro, SciELO e Google Acadêmico em 30 de dezembro de 2020.

continuação	
Base de dados	Estratégias de busca
MEDLINE/PubMed	(Enuresis[mh] OR Enuresis[tiab] OR "bed-wetting"[tiab] OR "bedwetting"[tiab] OR "night-time urinary incontinence"[tiab] OR "night-time wetting"[tiab] OR "nighttime urinary incontinence"[tiab] OR "nighttime wetting"[tiab] OR "nocturnal enuresis"[tiab]) AND (Adolescent[mh] OR Child[mh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR paediatric*[tiab] OR pediatric*[ti] OR teen*[tiab]) Adicionalmente, foi utilizado o filtro de tipo de estudo para revisão sistemática.
EMBASE	('child'/exp OR 'child' OR 'children' OR 'adolescent'/exp OR 'adolescent' OR 'teenager') AND ('enuresis'/exp OR 'enuresis' OR 'enuresis ureterica' OR 'ureter enuresis' OR 'enuresis therapy'/exp OR 'nocturnal enuresis'/exp OR 'bed-wetting' OR 'bedwetting' OR 'enuresis nocturna' OR 'night-time urinary incontinence' OR 'night-time wetting' OR 'nighttime urinary incontinence' OR 'nighttime wetting' OR 'nocturnal enuresis') AND ('systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review (topic)' OR 'systematic reviews' OR 'systematic reviews as topic' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis' OR 'meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis (topic)' OR 'meta-analysis as topic' OR 'metaanalyses' OR 'systematic literature review')
LILACS/BVS	(mh:Adolescent OR mh:Child OR tw:child* OR tw:adolescent* OR tw:paediatric* OR tw:pediatric* OR tw:crianca OR tw:nino* OR tw:infant* OR tw:teen*) AND (tw: enurese OR mh:enurese OR tw:Enuresia OR tw:Enuresis OR Tw:"Incontinência Urinária Noturna" OR tw:"Micção Involuntária Noturna" OR tw:"Micção Noturna Involuntária" OR tw:"Micção durante o Sono" OR tw:"bed-wetting" OR tw:"bedwetting" OR tw:"night-time urinary incontinence" OR tw:"night-time wetting" OR tw:"nighttime urinary incontinence" OR tw:"nighttime wetting" OR tw:"nocturnal enuresis" OR "Incontinencia Urinaria Nocturna" OR tw:"Micción Involuntaria Nocturna" OR tw:"Micción Nocturna Involuntaria" OR tw:"Mojar la Cama" OR tw:"Orinarse durante el Sueño" OR tw:"Orinarse en la Cama") Adicionalmente, foi utilizado o filtro de tipo de estudo para revisão sistemática.

Tabela 1 - Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados Cochrane Library, PROSPERO, MEDLINE/PubMed, EMBASE, LILACS/BVS, PEDro, SciELO e Google Acadêmico em 30 de dezembro de 2020.

		conclusão
Base de dados	Estratégias de busca	
PEDro	#1 enuresis systematic review #2 bed-wetting systematic review #3 bedwetting systematic review #4 night-time urinary incontinence systematic review #5 night-time wetting systematic review #6 nighttime urinary incontinence systematic review #7 nighttime wetting systematic review	
SciELO	("child" OR "children" OR "adolescent" OR "teenager") AND ("enuresis" OR "enuresis ureterica" OR "ureter enuresis" OR "enuresis therapy" OR "nocturnal enuresis" OR "bed-wetting" OR "bedwetting" OR "enuresis nocturna" OR "night-time urinary incontinence" OR "night-time wetting" OR "nighttime urinary incontinence" OR "nighttime wetting" OR "nocturnal enuresis") AND ("systematic review" OR "meta-analysis")	
Scholar Google	allintitle: ("enuresis" OR "nocturnal enuresis" OR "bed-wetting" OR "bedwetting" OR "night-time urinary incontinence" OR "night-time wetting" OR "nighttime urinary incontinence" OR "nighttime wetting") AND ("systematic review" OR "meta-analysis")	

Fonte: a autora, 2022.

3.2.1.2 Critérios de elegibilidade

População

Foram consideradas elegíveis para inclusão nesta *overview*, revisões sistemáticas que envolveram estudos com população de crianças e adolescentes de ambos os sexos e com idade superior a 5 anos. Os participantes deveriam ter diagnóstico de enurese, segundo a definição dos autores, independentemente do contexto ou país onde a pesquisa foi realizada. Entretanto, devido à dificuldade de diferenciação entre enurese monossintomática e não monossintomática

nos estudos, ambos os tipos de enurese foram incluídos. Ademais, foi estabelecido que as revisões cuja população estudada apresentava doença associada ou enurese por qualquer tipo de doença neurológica ou causa orgânica seriam excluídas.

Intervenção

Em relação às intervenções, foram incluídas revisões envolvendo qualquer tipo de intervenção - farmacológica ou não farmacológica - para o tratamento da enurese em crianças e / ou adolescentes.

Comparação

Foram incluídas revisões sistemáticas que compararam as intervenções para enurese com qualquer outro grupo controle, seja tratamento ativo, placebo ou não ativo (como uma lista de espera).

Desfechos

Os desfechos foram determinados de acordo com as definições da ICCS para o sucesso do tratamento. (AUSTIN et al., 2016). Assim, as taxas de resposta completa, resposta parcial e não resposta à terapia ao final do tratamento e o número médio de noites por semana durante as quais ocorreram episódios de enurese ao final do tratamento foram considerados como desfechos primários.

Em 2016, a ICCS publicou um documento definindo que, em relação à enurese, uma redução dos sintomas entre 50% e 99% é considerada uma “resposta parcial”, enquanto uma redução de 100% dos sintomas representa uma “resposta completa”. (AUSTIN et al., 2016). Portanto, esses foram os desfechos definidos para serem estudados nesta *overview*. No entanto, durante o processo de elaboração da *overview*, foi identificado que algumas revisões sistemáticas utilizavam definições anteriores da ICCS, que consideravam uma resposta parcial quando os sintomas reduziam entre 50% e 89%, uma resposta completa $\geq 90\%$ e uma resposta “full” com 100% de melhora dos sintomas. (AUSTIN et al., 2014). Assim, ao contrário do que constava do protocolo registrado na plataforma do PROSPERO, as definições anteriores e novas foram aceitas para a descrição dos resultados.

Como desfechos secundários, foram consideradas as taxas de recidiva, sucesso continuado (após seis meses de tratamento) e sucesso total (após dois anos do término do tratamento), além da qualidade de vida e efeitos adversos.

Tipos de revisões

Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia de qualquer tratamento para enurese em crianças e/ou adolescentes foram incluídas. Revisões que também incluíam ensaios clínicos quasi-randomizados também foram consideradas para inclusão, desde que tivessem realizado a análise dos resultados dos ensaios clínicos randomizados separadamente.

Para serem incluídas, as revisões deveriam ter objetivos definidos, critérios adequados para estudos, estratégia de busca adequada (mínimo de dois bancos de dados), resultados de estudos resumidos, avaliação da qualidade metodológica (risco de viés) dos estudos incluídos e características detalhadas dos estudos incluídos, tais como população, intervenções e resultados.

É importante ressaltar que muitas revisões sistemáticas possuem atualizações. Nesse cenário, apenas a versão publicada mais recente de cada revisão foi considerada para inclusão. Ademais, não houve restrição de idioma, nem de período de publicação das revisões.

3.2.1.3 Processo de seleção dos estudos

A avaliação dos critérios de elegibilidade para inclusão de revisões sistemáticas nesta *overview* foi realizada por dois pesquisadores independentes (E.M. e A. B.). Primeiramente, foram retirados os registros duplicados e as revisões encontradas foram analisadas quanto ao título e resumo, a fim de identificar possíveis estudos a serem incluídos. Em caso de dúvidas, foi feita uma avaliação do texto completo para garantir a inclusão ou exclusão adequada. O texto completo das revisões consideradas potencialmente elegíveis para inclusão também foi lido para confirmação da triagem inicial. Em caso de divergência entre os dois avaliadores, foi solicitada a opinião de um terceiro revisor (I.B.S.).

3.2.1.4 Extração e gerenciamento dos dados

Uma ficha de extração de dados padronizada foi elaborada para que os dados das revisões sistemáticas fossem coletados e armazenados pelos dois pesquisadores (E.M. e A.B.) de forma independente. Esses dados incluíam o título da revisão, o sobrenome do primeiro autor, o ano de publicação, o país onde o estudo foi realizado, o desenho do estudo, os objetivos, a avaliação do risco de viés, o número de ensaios clínicos incluídos e o número total de participantes, descrição da intervenção e controle, incluindo os protocolos utilizados com dados sobre número, frequência e duração das sessões, e os desfechos estudados com seus respectivos instrumentos de avaliação e resultados. Além disso, foram extraídas informações descritivas sobre os dados de aceitabilidade, satisfação, efeitos adversos e análise econômica, quando disponíveis.

Após a extração dos dados, os pesquisadores (E.M. e A.B.) também realizaram de forma independente a avaliação de risco do viés das revisões incluídas por meio da ferramenta *Risk of Bias in Systematic Reviews* - ROBIS (WHITING et al., 2016) e avaliação da qualidade da revisão por meio da *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews* - AMSTAR-2 (SHEA et al., 2017). As duas foram utilizadas pois são consideradas complementares: a ROBIS avalia o risco de viés e AMSTAR-2 a qualidade da revisão. Apesar de possuírem algumas questões semelhantes, também apresentam alguns construtos distintos. A ferramenta ROBIS é a única que avalia a adequação e restrições dos critérios de elegibilidade, a inclusão de todos os estudos necessários para análise e a aderência ao plano de análise predefinido. Por outro lado, AMSTAR-2 é a única que compreende a explicação da seleção dos desenhos dos estudos para inclusão, o relato dos estudos excluídos (com justificativa), as fontes primárias de financiamento dos estudos e a divulgação dos autores sobre potenciais conflitos de interesse. (SWIERZ et al., 2021).

A ROBIS é composta por três fases: avaliação da relevância da revisão sistemática para a questão do estudo, identificação de possíveis preocupações em relação ao processo de revisão e um julgamento do risco de viés. Assim, foi exposta uma tabela com a avaliação dos domínios do ROBIS de cada revisão sistemática incluída. Foi considerada uma revisão sistemática com metanálise de baixo risco de viés aquela que apresentou um baixo risco de viés para os três primeiros domínios da ferramenta ROBIS: especificação dos critérios de elegibilidade dos estudos (domínio 1), métodos utilizados para identificar e/ou selecionar os estudos (domínio 2) e métodos utilizados para coletar os dados e avaliar os estudos (domínio 3). (WHITING et al., 2016).

A AMSTAR-2 compreende uma avaliação detalhada de revisões sistemáticas que envolvem ensaios clínicos randomizados ou não randomizados, ou ambos. Contém 16 itens dispostos em um checklist e para cada item há quatro opções de resposta: (i) “sim”, caso a revisão contemple claramente o critério; (ii) “não”, caso não contemple; (iii) Parcialmente sim; e (iv) Parcialmente não. Nesse contexto, cada resposta “sim” corresponde a um resultado positivo. Entretanto, AMSTAR-2 não tem o objetivo de gerar uma pontuação final, apenas objetiva ajudar na identificação de revisão sistemática de alta qualidade. Os autores apontam como domínios críticos da AMSTAR-2:

- a) Protocolo registrado antes do início da revisão (item 2);
- b) Adequação da pesquisa bibliográfica (item 4);
- c) Justificativa para excluir estudos individuais (item 7);
- d) Risco de viés de estudos individuais avaliados na revisão (item 9);
- e) Adequação dos métodos meta-analíticos (item 11);
- f) Consideração do risco de viés ao interpretar os resultados da revisão (item 13);
- g) Avaliação da presença e provável impacto do viés de publicação (item 15).

Diante disso, a confiança nos resultados da revisão pode ser classificada em:

- a) Alta: quando apresenta nenhuma ou apenas uma fraqueza de um domínio não crítico. A revisão sistemática apresenta uma análise precisa e resumo abrangente dos resultados dos estudos disponíveis que tratam da questão de interesse;
- b) Moderada: quando há mais de uma fraqueza não crítica*: a revisão sistemática possui mais de uma fraqueza, mas sem falhas em relação aos domínios críticos. Pode fornecer um resumo preciso dos resultados dos estudos disponíveis que foram incluídos na revisão;
- c) Baixa: quando identificada uma falha em um domínio crítico com ou sem pontos fracos não críticos: a revisão tem uma falha crítica e pode não fornecer um resumo preciso e abrangente dos estudos disponíveis que abordam a questão de interesse;
- d) Criticamente baixa: quando é identificada mais de uma falha crítica, com ou sem pontos fracos não críticos: a revisão não deve ser invocada para fornecer um resumo abrangente dos estudos disponíveis.

*Várias fraquezas não críticas podem diminuir a confiança na revisão e pode ser apropriado passar a avaliação geral de moderada para baixa.

A avaliação do AMSTAR-2 foi feita por meio de um formulário eletrônico disponível no website https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php, que já fornece um resultado para a avaliação da revisão após finalizada.

3.2.1.5 Certeza da evidência das revisões sistemáticas

Dois revisores (E.M. e I.B.S.) independentes avaliaram a certeza da evidência utilizando o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). As tabelas do GRADE, denominadas “*Summary of Finds*”, foram usadas para indicar a certeza das evidências para as principais comparações. Caso a revisão não apresentasse esse tipo de análise de acordo com o GRADE, a avaliação era realizada pelos dois pesquisadores independentes, utilizando o software GRADEpro em sua versão online (GRADEpro, 2021).

3.2.1.6 Síntese dos dados

Uma abordagem descritiva foi realizada por meio de texto e tabelas para resumir os dados. Para a magnitude do efeito dos tratamentos, foram considerados o odds ratio (OR), o risco relativo (RR) e o número necessário para tratar (NNT) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) para variáveis dicotômicas. Para variáveis contínuas, foi utilizada a diferença média (DM) e o IC95%.

Os dados para cada comparação encontrada na literatura foram organizados por desfecho. Além do número de tentativas e do tamanho do efeito do tratamento e seu respectivo IC95%, foram apresentados a classificação GRADE e ícones gráficos que indicam a direção das estimativas do efeito (Quadro 3). Essa forma de apresentação de dados foi baseada na *overview* de revisões sistemáticas da Colaboração Cochrane sobre intervenções para a prevenção do diabetes mellitus gestacional, publicada em 2020. (GRIFFITH et al, 2020).

Por fim, também foi organizado um *gap map* por desfecho, a fim de identificar as lacunas de pesquisa para cada comparação encontrada nas revisões sistemáticas incluídas, além de fornecer um resumo das evidências e sua qualidade.

Quadro 3 – Ícones gráficos e suas respectivas interpretações em relação à confiabilidade da evidência para o tratamento da enurese em crianças e adolescentes.

Ícone	Interpretação
	Evidência de benefício: moderada ou alta qualidade de evidência; o intervalo de confiança da magnitude do efeito do tratamento não cruza a linha da nulidade.
	Evidência de malefício: moderada ou alta qualidade de evidência; o intervalo de confiança da magnitude do efeito do tratamento não cruza a linha da nulidade.
	Evidência de nenhum efeito ou equivalência: moderada ou alta qualidade de evidência; o intervalo de confiança da magnitude do efeito do tratamento é estreito e cruza a linha da nulidade.
	Possível benefício: baixa qualidade de evidência de benefício ou moderada/alta qualidade de evidência com intervalo de confiança da magnitude do efeito do tratamento amplo e cruzando a linha da nulidade.
	Possível malefício: baixa qualidade de evidência de malefício ou moderada/alta qualidade de evidência com intervalo de confiança da magnitude do efeito do tratamento amplo e cruzando a linha da nulidade.
	Benefício ou malefício desconhecido: baixa qualidade de evidência com amplo intervalo de confiança da magnitude do efeito do tratamento cruzando a linha da nulidade; ou qualidade de evidência muito baixa.

Fonte: a autora, 2022. Adaptado de: GRIFFITH et al., 2020.

3.2.2 Intervenções para o tratamento de enurese em crianças e adolescentes: uma *overview* de revisões sistemáticas da Cochrane

3.2.2.1 Desenho de estudo

Trata-se de uma *overview* de revisões sistemáticas publicadas pela Colaboração Cochrane com o objetivo de realizar um levantamento das opções de tratamento para crianças e/ou adolescentes enuréticos, assim como avaliar o risco de viés das revisões encontradas. Objetivou-se, ainda, compilar os resultados encontrados e realizar uma síntese dos desfechos críticos e importantes para uma criança/adolescente com enurese por meio de uma análise descritiva. Como objetivo secundário, pretendeu-se, ainda, identificar as lacunas nas evidências atuais, que auxiliarão na indicação das perspectivas para estudos futuros.

Esta *overview* foi realizada em duas fases. Na primeira fase todo o processo de busca, identificação e mapeamento de todas as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados disponíveis na *Cochrane Library* sobre a temática em questão foi analisado, além da avaliação da qualidade da evidência encontrada. Em seguida, foi conduzida a segunda fase da *overview*, durante a qual houve a síntese dos resultados das revisões sistemáticas incluídas, organizada por desfechos clinicamente importantes e tipo de intervenção.

3.2.2.2 Protocolo, registro e descrição da *overview*

O protocolo desta *overview* seguiu os itens estabelecidos pelo *Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols* (PRISMA-P) (MOHER et al., 2015) e foi registrado no PROSPERO (CRD42021279838) antes do início das buscas.

O processo de descrição desta *overview* seguiu as recomendações do *Preferred Reporting Items for Overviews of systematic reviews*, incluindo o *checklist* piloto para danos (PRIO-harms) (BOUGIOUKAS, 2018) e o capítulo V do *Handbook* da Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções sobre *Overviews* de revisões, versão 6.2. (POLLOCK et al., 2021).

3.2.2.3 Critérios de elegibilidade

População

Foram incluídas nesta *overview*, as revisões sistemáticas da Cochrane que envolveram a população de crianças e/ou adolescentes de ambos os sexos e com diagnóstico de enurese, segundo a definição dos autores. Ademais, visto que muitos artigos e revisões sistemáticas não apresentaram dados de acordo com o tipo de enurese, as revisões que investigarem enurese, independente de monossintomática e/ou não-monossintomática, foram incluídas.

Não participaram desta revisão os estudos cuja população possuisse alguma doença associada à enurese ou apresente enurese devido a qualquer tipo de doença neurológica ou causa orgânica.

Intervenção

Para serem incluídas nesta *overview*, as revisões sistemáticas deveriam envolver estudos que avaliaram qualquer tipo de intervenção – farmacológica ou não farmacológica – para o tratamento da enurese em crianças e adolescentes.

Comparação

Foram incluídas as revisões sistemáticas que compararem intervenções com qualquer outro grupo controle (tratamento ativo, inativo ou placebo).

Desfechos

A definição dos desfechos seguiu as determinações da ICCS para o sucesso do tratamento. Foram, então, considerados como desfechos primários as taxas de resposta completa, parcial e de não-resposta à terapia após o tratamento e o número médio de noites em que ocorreram episódios de enurese por semana ao final do tratamento. (AUSTIN et al., 2014; AUSTIN et al., 2016).

As taxas de recaída, sucesso continuado (após seis meses de tratamento) e sucesso total (depois de dois anos de tratamento encerrado), além da qualidade de vida e dos efeitos adversos, se disponíveis, foram considerados desfechos secundários.

Tipos de revisões

Foram elegíveis para inclusão as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados elaboradas apenas pela Colaboração Cochrane. Estas deveriam abordar qualquer tratamento para enurese na infância e/ou adolescência. Revisões que incluíssem ensaios clínicos quase-randomizados ou não randomizados também foram consideradas para inclusão, desde que tenham realizado as análises dos ensaios clínicos randomizados separadamente.

Ademais, visto que as revisões sistemáticas podem possuir atualizações, é importante destacar que apenas a versão mais recente publicada de cada revisão foi incluída.

3.2.2.4 Métodos para identificação dos estudos

Fontes de informação e estratégias de busca

As buscas pelas revisões sistemáticas foram conduzidas apenas na base de dados *Cochrane Library*, sendo a data da última busca realizada em 21 de setembro de 2021. Para tanto, foram utilizados termos relacionados à enurese infantil, incluindo os indexados no *Medical Subject Headings* (MeSH) e seus respectivos sinônimos. A estratégia de busca envolveu a utilização dos operadores booleanos "AND" e "OR", sem restrição de idioma ou período de publicação, como consta a seguir:

- #1 MeSH descriptor: [Child] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees
- #3 Adolescent OR child* OR adolescent* OR paediatric* OR pediatric* OR teen*
- #4 #1 OR #2 OR #3
- #5 MeSH descriptor: [Enuresis] explode all trees
- #6 MeSH descriptor: [Nocturnal Enuresis] explode all trees
- #7 Enuresis OR "bed-wetting" OR "bedwetting" OR "night-time urinary incontinence" OR "night-time wetting" OR "nighttime urinary incontinence" OR "nighttime wetting" OR "nocturnal enuresis"
- #8 #5 OR #6 OR #7
- #9 #4 AND #8

Além disso, as referências das revisões incluídas também foram conferidas com o objetivo de identificar outras possíveis revisões que possam ser incluídas nesta *overview*.

Coleta e análise dos dados

Seleção dos estudos

A avaliação dos critérios de elegibilidade para inclusão das revisões sistemáticas nesta *overview* foi realizada por dois pesquisadores independentes (E.M. e L. B.). E um primeiro momento, foi feita uma triagem inicial por meio de uma análise do título e resumo das revisões encontradas por meio do aplicativo da web Rayyan, disponível no seguinte endereço eletrônico: <https://www.rayyan.ai>. Em seguida, foi feita a leitura do texto completo das revisões

identificadas na triagem inicial como potencialmente elegíveis para inclusão nesta *overview*. Não houve discordância entre os dois avaliadores.

Extração e processamento de dados

Um formulário de extração de dados padronizado foi elaborado para que os dados das revisões sistemáticas fossem coletados e armazenados pelos dois pesquisadores de forma independente. Esses dados incluíram informações acerca do título do artigo, sobrenome do primeiro autor, ano de publicação, país dos autores, tipos de estudos incluídos nas revisões, os objetivos, avaliação do risco de viés, número de ensaios clínicos incluídos e número total de participantes, descrição da intervenção e do controle, incluindo os protocolos utilizados com dados de número, frequência e duração das sessões, e os desfechos estudados com seus respectivos instrumentos de avaliação e resultados. Além disso, se disponíveis, também foram extraídas informações descritivas sobre dados de aceitabilidade, satisfação, efeitos adversos e análises econômicas.

3.2.2.5 Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas

Após extração dos dados, os pesquisadores (E.M. e L. B.) também realizaram, independentemente, a avaliação do risco de viés das revisões incluídas por meio da ferramenta ROBIS (WHITING et al., 2016) e a avaliação da qualidade da revisão pela ferramenta AMSTAR-2 (SHEA et al., 2017), ambas já descritas no item 3.2.1.4 deste documento.

3.2.2.6 Certeza da evidência das revisões sistemáticas

Os mesmos dois revisores (E.M. e L.B.) avaliaram de forma independente a certeza relacionada à evidência por meio do sistema GRADE (BALSHEM et al., 2011). Foram utilizadas as tabelas “*Summary of Finds*” do sistema GRADE de cada revisão incluída (se constasse nas revisões) para indicar a qualidade das evidências para as principais comparações. Caso a revisão não apresentasse o “*Summary of Finds*” de acordo com o GRADE, essa avaliação era conduzida independentemente pelos dois revisores usando o *software* GRADEpro (GRADEpro, 2021). Para avaliar o risco de viés nos estudos, foi considerada a avaliação apresentada pelos autores nas revisões incluídas. Além disso, para avaliação da imprecisão relacionada ao tamanho ideal da amostra, foram utilizados para o cálculo amostral o *software*

G*Power Software (versão 3.1.9.6) e a calculadora da *The University of British Columbia*, disponível no seguinte endereço eletrônico: <https://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/b2>.

Nos casos em que existam revisões que abordavam as mesmas intervenções e desfechos, foi avaliada a consistência entre os resultados e a qualidade metodológica das revisões. Se fosse identificada inconsistência, era escolhido o dado da revisão sistemática melhor avaliada por meio das ferramentas ROBIS e AMSTAR-2.

Síntese de dados

Foi realizada uma abordagem descritiva por meio de texto e tabelas para resumir os dados. Para o tamanho do efeito dos tratamentos foram considerados o OR e RR, e seus respectivos IC95% para variáveis dicotômicas. Para variáveis contínuas foi utilizada a diferença de média (ou diferença de média padronizada, se fossem utilizados instrumentos de avaliação diferentes) e o IC95% correspondente.

O compilado dos resultados das comparações entre intervenções identificadas nas revisões sistemáticas foi apresentado em um quadro contendo informações acerca do número de estudos, tamanho do efeito do tratamento, qualidade da evidência de acordo com o GRADE e ícones gráficos que indicam a direção das estimativas de efeito (Quadro 3). Ademais, um *gap map* também foi elaborado por desfecho com o objetivo de deixar claro quais as lacunas acerca do tema que ainda precisam ser estudadas.

3.3 FASE 2 - EFICÁCIA E CUSTO-UTILIDADE DE INTERVENÇÕES PARA O TRATAMENTO DA ENURESE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES SOB A PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE BRASILEIRO

Esta etapa teve como objetivo comparar direta e indiretamente diferentes terapias para o tratamento da enurese, classificando-as em ordem de eficácia, para, em seguida, estimar a custo-utilidade das intervenções eficazes, além da razão de custo-utilidade incremental, sob a perspectiva do SUS do Brasil.

Inicialmente foi idealizado um estudo de avaliação econômica baseado na modelagem multiestado de Markov, no qual seria realizada uma análise de custo-utilidade acerca das tecnologias eficazes para o tratamento da enurese em crianças e adolescentes. Entretanto, os dados que refletiam estimativas de efeitos confiáveis foram escassos e considerados insuficientes para alimentar o modelo de Markov pensado. Diante disso, um modelo mais

simples de árvore de decisão foi escolhido para conduzir avaliação econômica de custo-utilidade das intervenções eficazes.

Preparada em janeiro de 2022, esta etapa da tese compreende sete fases: (1) levantamento de evidências confiáveis acerca das terapias para o tratamento da enurese; (2) realização da metanálise de rede; (3) estimativa da probabilidade de cura para crianças e adolescentes que utilizaram terapias placebo; (4) análise de custo-utilidade por meio da modelagem de uma árvore de decisão; (5) análise de sensibilidade do modelo; (6) análise de aceitabilidade das intervenções por meio da curva de aceitabilidade; e (7) monitoramento do horizonte tecnológico (MHT).

3.3.1 Levantamento das evidências científicas sobre tratamento da enurese

A partir do resultado das duas *overviews* de revisões sistemáticas (Cochrane e não-Cochrane) sobre quaisquer intervenções para o tratamento da enurese em crianças e adolescentes elaboradas na primeira fase desta tese, foram levantados os dados de eficácia e certeza no tamanho de efeito das intervenções. Uma vez que a certeza nas estimativas de efeito apresentadas pelos estudos, incluídos nas revisões, foi avaliada por meio do sistema GRADE (BALSHEM et al., 2011), foi determinado que só participariam da metanálise de rede e do modelo os dados de moderada e de alta certeza. Estes foram, então, selecionados para a fase seguinte: a elaboração da metanálise de rede.

3.3.2 Metanálise de rede das intervenções terapêuticas para enurese

Uma metanálise de rede foi elaborada com objetivo de obter dados comparativos (diretos e indiretos) sobre a eficácia das alternativas terapêuticas de certeza moderada ou alta, identificadas durante a fase anterior de levantamento evidências científicas. Isso porque os dados de eficácia só poderiam ser utilizados na elaboração da árvore de decisão se fossem obtidos a partir de um comparador controle comum.

A metanálise foi conduzida na plataforma *on-line MetaInsight*, gratuitamente acessível por meio do seguinte endereço eletrônico: <https://crsu.shinyapps.io/metainsight/>. (OWEN et al., 2019). De acordo com os dados disponíveis, foi determinado como desfecho da metanálise de rede o “sucesso do tratamento”, que corresponde a um desfecho dicotômico de melhora dos sintomas $\geq 90\%$. Para tanto, foram utilizados os dados de número de eventos e amostra total dos braços de comparação dos estudos que estudaram esse desfecho e compunham as

estimativas de moderada certeza das revisões sistemáticas incluídas nas *overviews*. A metanálise de rede foi elaborada considerando o risco relativo (RR) como medida de estimativa de efeito, os dados dos grupos placebo como referência de controle e um modelo de efeito aleatório. Ademais, ressalta-se que algumas comparações de certeza moderada não possuíam um braço comparador comum. Assim, para que fosse possível viabilizar a metanálise de rede, foram adicionados dados de uma comparação de baixa certeza entre terapia por alarme e placebo, oriunda de uma revisão sistemática da Cochrane. (CALDWELL et al., 2020).

3.3.3 Probabilidade de cura com placebo

Uma vez estabelecidas as comparações diretas e indiretas entre as terapias por meio da metanálise de rede, seguiu-se para a estimativa da probabilidade de cura para crianças e adolescentes que utilizaram terapias placebo. Os dados do placebo foram estimados para serem utilizados no braço “sem tratamento” da árvore de decisão.

Para tanto, foram utilizados os dados dos grupos placebo dos estudos incluídos na metanálise de rede. Esses dados foram agrupados em uma metanálise de braço único conduzida no *software* estatístico R (versão 3.6.1 para Mac) na interface RStudio (versão 1.4.1106 para Mac) e o resultado da estimativa do modelo de efeitos aleatórios foi adotado.

3.3.4 Árvore de decisão para análise de custo-utilidade

Os dados da metanálise de rede e da metanálise de braço único foram utilizados para as estimativas de probabilidade de cura/sucesso no tratamento na modelagem da árvore de decisão, elaborada no *software TreeAge Pro Healthcare 2022 R1.0*, com o objetivo de estimar a custo-utilidade das intervenções e a razão de custo-utilidade incremental entre elas, considerando um braço sem tratamento (com os dados dos grupos placebo) como referência.

3.3.4.1 População, horizonte temporal e perspectiva

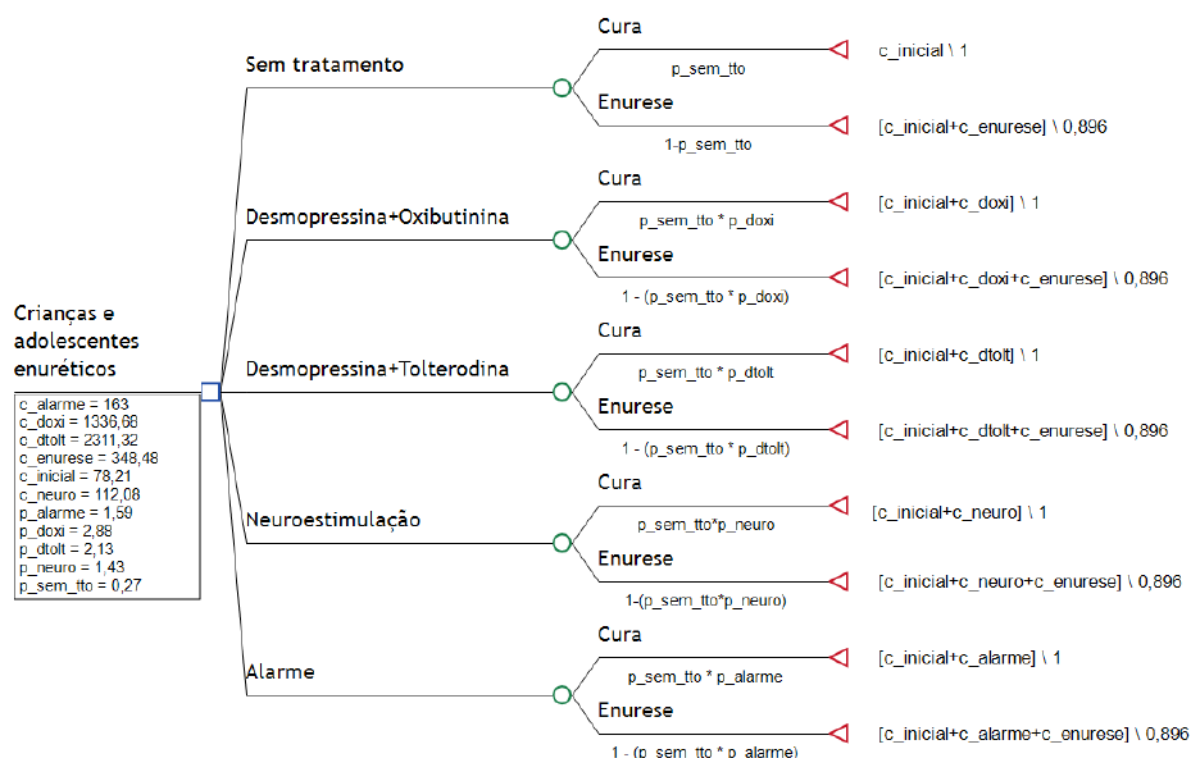
Para esse modelo, a população-alvo foi de crianças (com idade superior a 5 anos) e adolescentes com enurese, sendo considerado um horizonte temporal de um ano e a perspectiva utilizada foi a do SUS brasileiro. As intervenções escolhidas para participar da modelagem foram as superiores ao placebo na metanálise de rede.

3.3.4.2 Modelagem

Uma coorte hipotética de crianças e adolescentes enuréticos entraram no modelo. No início do modelo, todos os pacientes estavam no estado de que representa a presença de enurese. Como padrão, passando por uma consulta com um médico especialista, que dá orientações e prescreve exames específicos (análise de caracteres físicos, elementos e sedimentos da urina, antibiograma, dosagem de glicose, dosagem de ureia, dosagem de creatinina, eletroforese de hemoglobina, dosagem de hormônio tireoestimulante – TSH e ultrassonografia de aparelho urinário), com uma consulta de retorno, sendo esses custos considerados comuns em todos os braços terapêuticos do modelo. Em seguida, podem, pelos próximos três meses, não receber tratamento ativo, visto que há uma taxa de cura espontânea, ou ser tratado por meio das seguintes opções: desmopressina associada à oxibutinina, desmopressina associada à tolterodina, neuroestimulação ou terapia com alarme.

A passagem em cada braço terapêutico do modelo está associada a uma chance de ter sucesso no tratamento (cura) ou de permanecer com enurese. A permanência com enurese, entretanto, acarreta novos exames (ressonância magnética de abdome inferior, uretrocistografia e avaliação urodinâmica completa) e custos. No modelo, foi assumido que os pacientes passam pela consulta e exames iniciais, recebem a terapia por três meses e passam o restante da modelagem no mesmo estado de saúde, com seus encargos de exames e custos associados (Figura 3).

Figura 3 - Estrutura do modelo da árvore de decisão acerca da custo-utilidade das estratégias terapêuticas para enurese em crianças e adolescentes.



Legenda: c_{alarme} : custo do alarme; c_{doxi} : custo da desmopressina associada à oxibutinina; c_{dtolt} : custo da desmopressina associada à tolterodina; c_{enurese} : custo de permanecer com enurese; c_{inicial} : custo da abordagem inicial; c_{neuro} : custo da neuroestimulação; p_{alarme} : probabilidade de sucesso no tratamento com alarme; p_{doxi} : probabilidade de sucesso no tratamento com desmopressina associada à oxibutinina; p_{dtolt} : probabilidade de sucesso no tratamento com desmopressina associada à tolterodina; p_{neuro} : probabilidade de sucesso no tratamento com neuroestimulação; $p_{\text{sem_tto}}$: probabilidade de cura sem tratamento.

Fonte: a autora, 2022.

Por ser uma análise de custo-utilidade, as medidas de custo foram estimadas em valor monetário, considerando a moeda corrente oficial do Brasil - o Real (R\$), enquanto as medidas de desfechos foram indicadas por meio de QALY. Ademais, as estratégias de tratamento foram comparadas utilizando a RCUI, que resulta em um valor dado em R\$/QALY.

3.3.4.3 Quantificação e custeio dos recursos

A estimativa da quantificação e dos custos incluídos na análise envolveu todos os custos diretos associados ao cuidado prestado pelo SUS, sendo o sistema público de saúde considerado comprador - quando as tecnologias em questão fossem os medicamentos - e considerado

prestador de serviço quando consideradas as consultas médicas, exames e os atendimentos de fisioterapia.

Para estimar os valores de cada intervenção foram consultados, em 5 de janeiro de 2022, o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP), a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e o Banco de Preços em Saúde (BPS) do Ministério da Saúde para os medicamentos que não constavam na CMED.

O SIGTAP foi utilizado para identificar os custos de consultas ao médico especialista (R\$10), sessões de fisioterapia (R\$4,67) e os valores dos exames específicos: análise de caracteres físicos, elementos e sedimentos da urina (R\$3,70), antibiograma (R\$4,98), dosagem de glicose (R\$1,85), dosagem de ureia (R\$1,85), dosagem de creatinina (R\$1,85), eletroforese de hemoglobina (R\$5,41), eletroforese de hemoglobina (R\$), dosagem de hormônio tireoestimulante – TSH (R\$8,96), ultrassonografia de aparelho urinário (R\$24,20), ressonância magnética de abdome inferior (R\$268,75), uretrocistografia (R\$52,11) e avaliação urodinâmica completa (R\$7,62).

Para a desmopressina, o valor foi retirado da CMED foi com o Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) de 18%, aplicado na maioria dos estados brasileiros, o que corresponde a R\$150,90 por frasco de 2,5 ml (25 doses de 10 mcg). Adotando o protocolo de Rashed e colaboradores (2013), que utilizaram 20 mcg de desmopressina por dia, para três meses (90 dias), seriam necessários 8 frascos, resultando em um custo de R\$1.207,20.

Os valores para oxibutinina (R\$32,37/frasco) e tolterodina (R\$12,268/cápsula) não estavam disponíveis diretamente na CMED, então foram retirados do BPS, sendo considerado o valor CMED regulado via BPS. O frasco de oxibutinina possui 120 ml e para o tratamento de enurese foram consideradas uma dose diária de 5 ml (CHUA et al., 2016; PAN SONG et al., 2018). Assim, para um tratamento de 90 dias, foi considerada a necessidade de 4 frascos, resultando em um valor de R\$129,48. A combinação entre desmopressina e oxibutinina representa, então, um custo total de R\$1.466,16. Para tolterodina, os estudos mostram a utilização de uma dose diária de 2 mg a 4 mg (CHUA et al., 2016; PAN SONG et al., 2018). Foi considerado o valor de uma cápsula ao dia, por 90 dias, totalizando R\$1.104,12 apenas de tolterodina e R\$2.311,32 o valor da terapia combinada entre desmopressina e tolterodina.

Para a terapia de neuroestimulação, foi considerado o preço da sessão de fisioterapia e assumido a ocorrência de duas sessões semanais pelo período de três meses. Assim, foram consideradas 24 sessões a um valor total de R\$112,80. Ademais, uma vez que o alarme urinário não é oferecido pelo SUS, o custo do alarme foi estimado a partir de uma média de preço entre

diferentes marcas de alarme (*Modo-King, KKcare, Ajcoflt e F-Star*) disponíveis em websites de vendas. Portanto, para o modelo, foi utilizado o valor de R\$163,00.

3.3.4.4 Utilidades

Os valores de utilidades são importantes para estimar a qualidade de vida relacionada à saúde, entretanto não existem estudos que forneçam esses dados para a população brasileira de crianças e adolescentes com enurese. Logo, foram adotados os valores utilizados na avaliação econômica de intervenções utilizadas no tratamento da enurese em crianças, realizada sob perspectiva do sistema nacional de saúde do Reino Unido pelo *National Clinical Guidelines Centre*. (NATIONAL CLINICAL GUIDELINE CENTRE, 2010). O grupo responsável por essa análise econômica utilizou um método baseado em preferências e desenvolvido para ser utilizado com crianças, o *Health Utilities Index Mark 2* (HUI2), para fazer suposições sobre a qualidade de vida relacionada à saúde das crianças com enurese. Esse instrumento é composto por sete dimensões - sensação, mobilidade, emoção, cognição, autocuidado, dor e fertilidade (opcional e não considerada na análise) - com níveis de respostas que variam de "funcionamento normal para a idade" a "deficiência extrema". (HEALTH UTILITIES GROUP, 2018)

Diante disso, algumas pontuações para o HUI2 foram estimadas para uma criança com enurese, considerando que a condição afeta as dimensões de emoção, que engloba irritabilidade, raiva, ansiedade e depressão, e autocuidado. O autocuidado, por sua vez, envolve questões como comer, tomar banho, vestir-se e ir ao banheiro normalmente para a idade. (NATIONAL CLINICAL GUIDELINE CENTRE, 2010; HEALTH UTILITIES GROUP, 2018). Assim, os possíveis estados de HUI2 e pesos de utilidades associados à enurese em crianças encontram-se no Quadro 4.

As suposições quanto aos valores de utilidades foram, então, comparadas aos valores de utilidades para outras condições clínicas na infância, determinados em diferentes estudos, e foi estabelecido um peso de utilidade de 0,896 para crianças que apresentam enurese, correspondente ao estado de saúde C, descrito no Quadro 4. Diante disso, o QALY ganho por não apresentar enurese é de 0,104 ($1,00 - 0,896 = 0,104$). (NATIONAL CLINICAL GUIDELINE CENTRE, 2010).

Quadro 4 - Possíveis estados de *Health Utilities Index Mark 2* (HUI2) e seus respectivos pesos de utilidades para crianças enuréticas.

	Estados de Saúde – HUI2	Pesos das utilidades
A	Normal em todas as dimensões*	1,000
	Normal em todas as dimensões*, exceto:	
B	Ocasionalmente insatisfeito, com raiva, irritável, ansioso, deprimido ou sofrendo "terrores noturnos"	0,926
C	Ocasionalmente insatisfeito, com raiva, irritável, ansioso, deprimido ou sofrendo "terrores noturnos"	
E	Comer, banhar-se, vestir-se ou usar o vaso sanitário de forma independente com dificuldade	0,896
D	Comer, banhar-se, vestir-se ou usar o vaso sanitário de forma independente com dificuldade	0,968
E	Frequentemente insatisfeito, com raiva, irritável, ansioso, deprimido ou sofrendo "terrores noturnos"	0,799
F	Frequentemente insatisfeito, com raiva, irritável, ansioso, deprimido ou sofrendo "terrores noturnos"	
E	Comer, banhar-se, vestir-se ou usar o vaso sanitário de forma independente com dificuldade	0,773

*seis HUI2 dimensões: sensação, mobilidade, emoção, cognição, autocuidado e dor.

Fonte: traduzido de NATIONAL CLINICAL GUIDELINE CENTRE, 2010.

3.3.5 Análise de sensibilidade do modelo

Após modelagem, foi conduzida uma análise de sensibilidade determinística por meio do Diagrama de Tornado no *TreeAge Pro Healthcare* para todas as variáveis do modelo, considerando os extremos dos intervalos de confiança a 95% (IC95%) das estimativas de efeito dadas pela metanálise de rede e pela metanálise de braço único.

Em relação aos preços das terapias, uma variação de 20% para mais e para menos foi aplicada ao custo de permanecer com enurese e aos custos das associações entre desmopressina e oxibutinina, e desmopressina e tolterodina. O preço mínimo e máximo do alarme foram determinados pela pesquisa de mercado realizada, enquanto o valor mínimo para a terapia de neuroestimulação foi determinado pela variação de protocolos que consideram também uma sessão semanal por três meses e o máximo pelo acréscimo de 20% ao valor do modelo. Ademais, o valor mínimo do custo inicial foi determinado pela retirada do valor do exame de

ultrassonografia do aparelho urinário e o máximo também estabelecido pelo acréscimo de 20% ao valor do modelo. Os valores do modelo, assim como os valores mínimos e máximos usados na análise de sensibilidade, de todas as variáveis estão presentes no Quadro 5.

Quadro 5 - Dados de cada variável utilizados no modelo de árvore de decisão e na análise de sensibilidade acerca da custo-utilidade das opções terapêuticas para enurese em crianças e adolescentes sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde brasileiro.

Variável	Valor do modelo	Valor mínimo	Valor máximo
Probabilidade de cura sem tratamento	0,27	0,07	0,63
Probabilidade de cura com desmopressina associada à oxibutinina	2,88	1,65	5,04
Probabilidade de cura com desmopressina associada à tolterodina	2,13	1,13	4,02
Probabilidade de cura com neuroestimulação	1,43	1,04	1,96
Probabilidade de cura com alarme	1,59	1,14	2,23
Custo inicial (R\$)	78,21	54,01	95,85
Custo da desmopressina associada à oxibutinina (R\$)	1.336,68	1.069,34	1.604,02
Custo da desmopressina associada à tolterodina (R\$)	2.311,32	1.849,06	2.773,58
Custo da neuroestimulação (R\$)	112,08	56,04	134,50
Custo do alarme (R\$)	163	127	263
Custo de permanecer com enurese	348,48	278,78	418,18

Fonte: a autora, 2022.

O Diagrama de Tornado foi utilizado para representar o impacto univariado determinístico de cada parâmetro do modelo. Diante disso, os valores mínimos e máximos das variáveis apontadas como maiores impactantes foram testados no modelo a fim de verificar qualquer impacto no resultado final da estimativa de custo-efetividade para cada terapia. Adicionalmente, também foi gerado um modelo considerando o valor mínimo do custo inicial de R\$10, correspondendo apenas a uma consulta ao especialista, sem exames complementares ou consulta de volta, e um modelo considerando R\$10 a mais no custo do alarme, correspondendo a uma consulta de acompanhamento, engajamento e ajustes no uso da terapia com alarme, como recomenda a ICCS (NEVÉUS et al., 2020).

3.3.6 Curva de Aceitabilidade

Também no *software TreeAge Pro Healthcare*, considerando os resultados do modelo, foi gerada uma curva de aceitabilidade de custo-efetividade a partir de uma análise

probabilística de Monte Carlo com 1.000 simulações. Para tanto, R\$122.064 foi determinado como o valor máximo de disposição a pagar na apresentação gráfica do resultado desta análise, uma vez que é equivalente a três vezes o PIB *per capita* do Brasil em 2021 (R\$40.688). (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2022).

3.3.7 Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Nesta última etapa da análise econômica foi conduzido um MHT, que envolveu uma investigação para identificação de registros de tecnologias novas ou emergentes para o tratamento da enurese em crianças e adolescentes com possibilidade de incorporação ao sistema de saúde. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Para tanto, a base de dados *ClinicalTrials.gov* foi consultada em 12 de março de 2022, por meio da seguinte estratégia de busca: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Enuresis | Child | Phase 3, 4.

Para o MHT foram considerados ensaios clínicos nas fases 3 ou 4 cujo registro no *ClinicalTrials.gov* indicasse que havia sido testada ou que estava em teste uma nova ou emergente tecnologia. Em seguida, foram consultadas a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) a fim de verificar a existência de registro e condição regulatória da tecnologia identificada durante a busca no *ClinicalTrials.gov*.

3.4 ASPECTOS ÉTICOS

O presente trabalho de doutorado utilizou apenas dados secundários, já publicados e disponíveis para consulta pública. Portanto, não houve necessidade de submissão da proposta ao Comitê de Ética em Pesquisa.

4 RESULTADOS

Esta tese resultou em quatro artigos originais e estes serão apresentados em seções distintas. O artigo inicial, já publicado, traz resultados acerca da nomenclatura mais adequada para mencionar o nervo tibial. Os dois artigos seguintes são *overviews* de revisões sistemáticas acerca dos tratamentos para enurese em crianças e adolescentes, enquanto o artigo final traz uma avaliação de custo-utilidade das tecnologias que apresentaram evidências científicas favoráveis a sua utilização em crianças e adolescentes enuréticos sob a perspectiva do SUS brasileiro em um horizonte temporal de um ano.

4.1 INCONSISTÊNCIA DE NOMENCLATURA: NERVO TIBIAL (POSTERIOR?)

Fase I: Busca nas bases de dados

A busca realizada no MEDLINE/Pubmed identificou um total de 301 artigos com o termo "nervo tibial posterior" no título, sendo 59 dos últimos cinco anos. O uso do termo "nervo tibial" no título foi observado em 608 artigos, sendo 161 dos últimos cinco anos. Nota-se, então, que o termo "nervo tibial" é cerca de duas vezes mais utilizado do que o termo "nervo tibial posterior", embora a utilização desses dois termos permaneça alta.

Durante a busca na LILACS, foram encontrados 25 registros com "nervo tibial posterior" no título e 623 artigos utilizando o termo "nervo tibial". Na base de dados PEDro foram encontrados 13 artigos cujo título apresentava o termo "nervo tibial posterior", enquanto 17 artigos apresentavam o termo "nervo tibial". O Scielo apresentou 5 registros de trabalhos com "nervo tibial posterior" no título e 13 trabalhos com título "nervo tibial". A *Cochrane Library* mostrou que 91 estudos utilizaram "nervo tibial posterior", enquanto 153 estudos utilizaram "nervo tibial", ambos no título. Não foram encontradas revisões sistemáticas da Colaboração Cochrane com esses termos no título, entretanto foram identificadas três revisões sistemáticas com o termo "nervo tibial posterior" no resumo e no texto principal. A mesma foi encontrada com o termo "nervo tibial". Esse fato chama a atenção para uma possível e provável maior utilização desses dois termos para além do título.

Fase II: Terminologia Anatômica Internacional

A Terminologia Anatômica Internacional foi aprovada pelas Associações de Anatomia do mundo e é a versão oficial desde 1998. A versão brasileira, publicada em 2001, foi traduzida

pela Comissão de Terminologia Anatômica da Sociedade Brasileira de Anatomia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANATOMIA, 2001). Começa com uma seção de anatomia geral, depois é dividida por sistemas corporais. Assim, é possível acessar a seção sobre sistema nervoso, que possui a nomenclatura sobre estruturas do sistema nervoso central e periférico. Os termos estão organizados em três colunas: primeiro, o número de identificação da estrutura; segundo, o termo latino; e terceiro, o termo português. Na página 169 é possível encontrar os termos relacionados aos ramos do nervo isquiático, sendo um deles o nervo tibial. O número de identificação do nervo tibial é A14.2.07.058 e, claramente, não há adição da palavra "posterior" para se referir a esse nervo. (Figura 4).

Figura 4 - Parte da versão brasileira da Terminologia Anatômica Internacional, página 169, na qual é possível identificar o número de identificação e o termo em latim e português referente ao nervo tibial.

A14.2.07.046	N. ischiadicus	Nervo isquiático
A14.2.07.047	N. fibularis communis; N. peroneus communis	Nervo fibular comum
A14.2.07.048	N. cutaneus surae lateralis	Nervo cutâneo sural lateral
A14.2.07.049	R. communicans fibularis; R. communicans peroneus	Ramo fibular comunicante
A14.2.07.050	N. fibularis superficialis; N. peroneus superficialis	Nervo fibular superficial
A14.2.07.051	Rr. musculares	Ramos musculares
A14.2.07.052	N. cutaneus dorsalis medialis	Nervo cutâneo dorsal medial
A14.2.07.053	N. cutaneus dorsalis intermedius	Nervo cutâneo dorsal intermédio
A14.2.07.054	Nn. digitales dorsales pedis	Nervos digitais dorsais do pé
A14.2.07.055	N. fibularis profundus; N. peroneus profundus	Nervo fibular profundo
A14.2.07.056	Rr. musculares	Ramos musculares
A14.2.07.057	Nn. digitales dorsales pedis	Nervos digitais dorsais do pé
A14.2.07.058	N. tibialis	Nervo tibial
A14.2.07.059	Rr. musculares	Ramos musculares
A14.2.07.060	N. interosseus cruris	Nervo interósseo da perna
A14.2.07.061	N. cutaneus surae medialis	Nervo cutâneo sural medial
A14.2.07.062	N. suralis	Nervo sural
A14.2.07.063	N. cutaneus dorsalis lateralis	Nervo cutâneo dorsal lateral

Fonte: MORETTI, 2020b.

Para confirmar esse achado, a versão online da Terminologia Anatômica Internacional foi acessada pelo número de identificação do termo "nervo tibial". O mesmo termo em latim foi encontrado: n. tibial. Além disso, o termo equivalente em inglês era apenas "nervo tibial", sem adição da palavra "posterior" (Figura 5).

Figura 5 - Página da Terminologia Anatômica Internacional sobre o nervo tibial – versão online, na qual é possível identificar o número de identificação (código TA) e o termo em latim e em inglês sobre o nervo tibial. Disponível em: www.unifr.ch/ifaa.

TA98 Entity Page, English,



n. tibialis

SECTION	Item or Ref ID	Value or text
IDENTIFICATION		
	TA code	A14.2.07.058
	Entity ID number	THA:6742
	Type of entity	Material entity
LANGUAGE		
	TA98 Latin preferred term	n. tibialis
	TA98 English equivalent	tibial nerve
PROPERTIES		
	 Bilaterality	This entity has left and right instances.
TA98 Hierarchy		
A01.0.00.000		corpus humanum
A14.0.00.000		systema nervosum
A14.2.00.001		pars peripherica
A14.2.02.001		nervi spinales
A14.2.06.001		nervi sacrococcygei [S1-S5, Co]
A14.2.06.002		rami posteriores
A14.2.06.007		rami anteriores
A14.2.07.027		plexus sacralis
A14.2.07.046		n. ischiadicus
A14.2.07.058		n. tibialis
A14.2.07.059		rr. musculares
A14.2.07.060		n. interosseus cruris
A14.2.07.061		n. cutaneus medialis surae
A14.2.07.062		n. suralis
A14.2.07.063		n. cutaneus dorsalis lateralis
A14.2.07.064		rr. calcanei laterales
A14.2.07.065		rr. calcanei mediales
A14.2.07.066		n. plantaris medialis
A14.2.07.067		nn. digitales plantares communes
A14.2.07.068		nn. digitales plantares proprii
A14.2.07.069		n. plantaris lateralis
A14.2.07.070		r. superficialis
A14.2.07.071		nn. digitales plantares communes
A14.2.07.072		nn. digitales plantares proprii
A14.2.07.073		r. profundus

Date: 29.01.2013

Fonte: MORETTI, 2020b.

Em relação às estruturas anatômicas que contêm em seus respectivos nomes as palavras "tibial posterior", é importante saber que durante uma busca na versão online da Terminologia Anatômica Internacional foram encontradas apenas as seguintes estruturas: artéria tibial posterior, linfonodo tibial posterior, artéria recorrente tibial posterior e veias tibiais posteriores (INTERNATIONAL FEDERATION OF ASSOCIATIONS OF ANATOMISTS, 2010). (Figura 6).

Figura 6 - Página da Terminologia Anatômica Internacional – versão online, na qual é possível identificar o número de identificação (código TA) e o termo em latim e em inglês sobre as estruturas que contêm “tibial posterior” no nome. Disponível em: www.unifr.ch/ifaa.



English index

human body

TA Code	Key word	English term
A12.2.07.097	posterior	posterior temporal branches
A12.3.05.204	posterior	posterior temporal diploic vein
A14.1.08.675	posterior	posterior thalamic radiation
A14.1.09.543	posterior	posterior thalamic radiation
A14.1.02.135	posterior	posterior thoracic nucleus
A12.2.16.055	posterior	posterior tibial artery
A13.3.05.015	posterior	posterior tibial node
A12.2.16.044	posterior	posterior tibial recurrent artery
A12.3.11.032	posterior	posterior tibial veins
A03.6.05.004	posterior	posterior tibiofibular ligament
A03.6.10.007	posterior	posterior tibiotalar part
A14.1.09.142	posterior	posterior transverse temporal gyrus
A01.2.02.009	posterior	posterior triangle

Fonte: MORETTI, 2020b.

Fase III: Anatomia do nervo tibial

O nervo tibial é uma parte do nervo isquiático, e este é o maior nervo do corpo. É a continuação da parte principal do plexo sacral. Os ramos do plexo lombossacral convergem na borda inferior do músculo piriforme para formar o nervo isquiático, achatado e espesso com aproximadamente 2cm de largura (MOORE; DALLEY; AGUR, 2013). O nervo isquiático corresponde à estrutura mais lateral que emerge através do forame isquiático maior, inferiormente ao músculo piriforme. O nervo e vasos glúteos inferiores, o nervo pudendo e os

vasos pudendos internos são mediais a ele. O nervo isquiático está inferolateralmente sob o glúteo máximo, entre o trocanter maior do fêmur e a tuberosidade isquiática do osso do quadril. O nervo repousa sobre o ísquio e passa posteriormente aos músculos obturador interno, quadrado femoral e adutor magno. O nervo isquiático é tão grande que recebe um ramo nomeado da artéria glútea inferior, a artéria para o nervo isquiático (MOORE; DALLEY; AGUR, 2013; STRANDING, 2015).

O nervo isquiático consiste em dois componentes: o componente tibial e o fibular comum. Enquanto o componente tibial é originado das divisões anteriores dos ramos anteriores dos nervos espinhais de L4 a S3, o componente fibular comum tem origem das divisões posteriores dos ramos anteriores dos nervos espinhais L4 a S2 (ANBUMANI; THAMARAI; ANTHONY, 2015).

O nervo isquiático não supre estruturas na região glútea. Ele supre os músculos posteriores da coxa, todos os músculos da perna e do pé e a pele da maior parte da perna e do pé. Também fornece os ramos articulares para todas as articulações do membro inferior (MOORE; DALLEY; AGUR, 2013). No ângulo superior da fossa poplíteia, o nervo isquiático se divide em nervos tibial e fibular comum (DATTA, 2009).

O nervo tibial é o principal nervo periférico do membro inferior humano. Possui diversas funções motoras e cutâneas na perna e no pé. Seu território de inervação sensorial é a pele da face póstero-lateral da perna, face lateral do pé e planta do pé. Já seu território de inervação motora é o compartimento posterior da perna e a maioria dos músculos intrínsecos do pé (UNIVERSITY OF LEICESTER, 2019).

Como dito anteriormente, o nervo tibial é um ramo do nervo isquiático e surge no ápice da fossa poplíteia, emitindo alguns ramos para os músculos do compartimento posterior superficial da perna. O nervo tibial ainda contribui para a formação do nervo sural, responsável pela inervação do compartimento posterolateral da perna (STRANDING, 2015). No pé, o nervo passa posteriormente e inferiormente ao maléolo medial da tíbia através de uma estrutura conhecida como túnel do tarso. Dentro desse túnel, ramos emergem do nervo tibial para fornecer inervação cutânea do calcanhar. Imediatamente distal ao túnel do tarso, o nervo tibial termina dividindo-se em ramos sensitivos, que inervam a planta do pé (UNIVERSITY OF LEICESTER, 2019).

O compartimento posterior da perna é inervado pelo nervo tibial e dividido em compartimento profundo e superficial, no profundo estão os músculos poplíteo, flexor longo do hálux, flexor longo dos dedos e tibial posterior, enquanto no superficial estão os músculos plantar, sóleo e gastrocnêmio. A parte sensitiva do nervo tibial supre toda a planta do pé por

meio de três ramos: calcâneo medial, plantar medial e plantar lateral (MOORE; DALLEY; AGUR, 2013).

Esses resultados acerca da inconsistência da nomenclatura anatômica adequada para se referir ao nervo tibial encontram-se no artigo intitulado “*Posterior Tibial Nerve*” or “*Tibial Nerve*”? *Improving the reporting in health papers*, publicado na revista científica *Neuourology and Urodynamics* (MORETTI et al., 2020b) e disponível no Apêndice A.

4.2 FASE 1 - EFICÁCIA DAS TECNOLOGIAS NO TRATAMENTO DA ENURESE

4.2.1 Intervenções para o tratamento de enurese em crianças e adolescentes: uma *overview* de revisões sistemáticas

A busca nas bases de dados resultou em um total de 337 artigos encontrados. Após a remoção dos estudos duplicados e verificação dos critérios de elegibilidade, sete revisões sistemáticas foram incluídas nesta *overview*. (CUI et al., 2019; CHUA et al., 2017; BEURET et al., 2019; SONG et al., 2019; ZHOU et al., 2015; PENG et al., 2018; CHUA et al., 2016). Os detalhes do processo de seleção dos artigos podem ser encontrados no fluxograma mostrado na Figura 7. Ele foi preparado baseado nas recomendações do *Preferred Reporting Items for Overviews of systematic reviews including harms pilot checklist* (PRIO-harms). (BOUGIOUKAS et al., 2018).

DESCRIÇÃO DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS

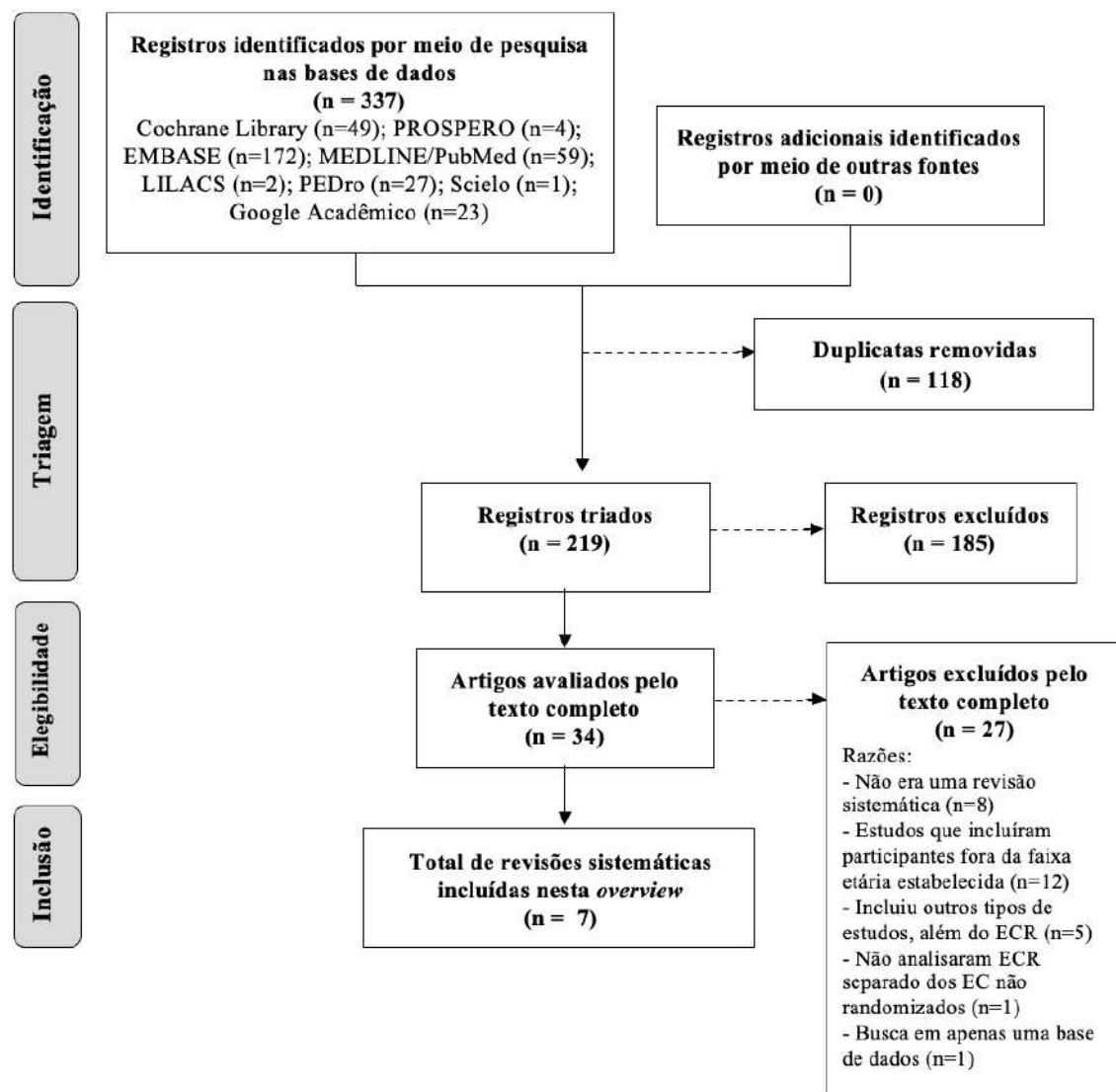
As sete revisões sistemáticas incluídas foram conduzidas na China (ZHOU et al., 2015; SONG et al., 2019; CUI et al., 2019), Suíça (BEURET et al., 2019), Taiwan (CHUA et al., 2016; PENG et al., 2018) e Canadá (CHUA et al., 2017), entre os anos de 2015 e 2019. Essas revisões incluíram um total de 63 estudos envolvendo 5.428 crianças/adolescentes e exploraram as seguintes comparações:

- a) Estimulação elétrica *versus* placebo (CUI et al., 2019);
- b) Neuroestimulação *versus* controle (CHUA et al., 2017);
- c) Tratamentos conservadores *versus* tratamentos farmacêuticos (BEURET et al., 2019);

- d) Desmopressina *versus* terapia com alarme *versus* desmopressina associada à terapia com alarme *versus* desmopressina associada a um anticolinérgico (SONG et al., 2019);
- e) Terapia de alarme *versus* desmopressina (ZHOU et al., 2015; PENG et al., 2018);
- f) Desmopressina *versus* desmopressina associada a um anticolinérgico (CHUA et al., 2016).

Cinco revisões sistemáticas mencionaram os efeitos adversos das intervenções estudadas (CHUA et al., 2017; SONG et al., 2019; ZHOU et al., 2015; PENG et al., 2018; CHUA et al., 2016), porém nenhuma apresentou dados sobre aceitabilidade e satisfação em relação às terapias investigadas, nem dados de análise econômica. Informações detalhadas sobre os estudos incluídos e os efeitos adversos relatados por cada estudo são mostrados na Tabela 2.

Figura 7 - Fluxograma das etapas desta *overview* de revisões sistemáticas realizada entre abril e dezembro de 2020, com base nas recomendações do *Preferred Reporting Items for Overviews of systematic reviews including harms pilot checklist*.



Fonte: a autora, 2022.

Tabela 2 - Principais características das revisões sistemáticas incluídas após a última busca nas bases de dados realizada em 30 de dezembro de 2020.

continua

Primeiro autor, ano	Última busca	Nº de estudos incluídos (Nº de participantes)	Intervenção	Comparação	Desfechos avaliados	Efeitos adversos
Zhou, 2015	Junho, 2014	11 ECR (1019 participantes)	Terapia com Alame	Desmopressin therapy	Redução do número de episódios de enurese, taxa de recaída, adesão e segurança	<u>Terapia com alarme</u> : principais relacionados a falhas no trabalho e interferência no sono de outros membros da família, poucos casos (n=2) relataram ansiedade ou pânico. <u>Desmopressina</u> : pressão arterial elevada (n=1), cefaleia (n=1), hiponatremia (n=1) e epistaxe (n=1); tudo normalizado após a descontinuação da droga.
Chua, 2016	Abril, 2015	4 ECR (412 participantes)	Terapia combinada: desmopressina e anticolinérgico	Desmopressina	Taxa de resposta imediata ao tratamento em 1 mês pós-tratamento e eventos adversos	<u>Desmopressina</u> : dor de cabeça grave (n=3)

Tabela 2 - Principais características das revisões sistemáticas incluídas após a última busca nas bases de dados realizada em 30 de dezembro de 2020.

continuação

Primeiro autor, ano	Última busca	Nº de estudos incluídos (Nº de participantes)	Intervenção	Comparação	Desfechos avaliados	Efeitos adversos
Chua, 2017	Agosto, 2016	7 ECR (292 participantes)	Neurostimulação	Grupos controle	Resposta ao tratamento conforme definido pela ICCS, redução no número médio de noites em que ocorreram episódios de enurese por semana e eventos adversos	<u>Neurostimulação</u> : dor anal grave e diarreia (n=12)
Pan Song, 2018	Março, 2018	18 ECR (1946 participantes)	Desmopressina	Terapia com alarme, desmopressina associada à terapia com alarme e desmopressina associada a um anticolinérgico (tolterodina, oxibutinina ou propiverina)	Taxa de resposta completa, taxa de sucesso, número médio de noites em que ocorreram episódios de enurese por semana, taxa de recaída e eventos adversos	<u>Desmopressina</u> : disúria, urgência miccional, apendicite e erupção cutânea (n=5) <u>Desmopressina dose de 240 mg para não respondentes</u> : náuseas, letargia e fraqueza dos membros inferiores (n=não especificado) <u>Alarme</u> : ansiedade (n=1)

Tabela 2 - Principais características das revisões sistemáticas incluídas após a última busca nas bases de dados realizada em 30 de dezembro de 2020.

continua

Primeiro autor, ano	Última busca	Nº de estudos incluídos (Nº de participantes)	Intervenção	Comparação	Desfechos avaliados	Efeitos adversos
Peng, 2018	Abril, 2017	15 ECR (1502 participantes)	Terapia com alarme	Desmopressina	Taxa de resposta total, taxa de resposta, taxa de resposta parcial, taxa de recaída e eventos adversos	<u>Alarme</u> : alarmes falsos (n=21), alarme não funcionou (n=5), alarme não acordou a criança (n=15), outros membros da família acordaram (n=15), dor abdominal e dificuldade miccional (n=1), ansiedade grave (n=1). <u>Desmopressina</u> : desconforto nasal (n=5), sangramento nasal ocasional (n=1), gosto ruim na garganta (n=2), cefaleia (n=3), casos graves de disúria e urgência miccional (n=1), apendicite (improvável relacionado à medicação, n=1), erupção cutânea (não relacionada, n=1), hiponatremia assintomática temporária (n=4)

Tabela 2 - Principais características das revisões sistemáticas incluídas após a última busca nas bases de dados realizada em 30 de dezembro de 2020.

conclusão						
Primeiro autor, ano	Última busca	Nº de estudos incluídos (Nº de participantes)	Intervenção	Comparação	Desfechos avaliados	Efeitos adversos
Cui, 2019	Fevereiro, 2019	4 ECR (171 participantes)	Estimulação elétrica	Placebo	Volume miccional máximo, noites em que ocorreram episódios de enurese por semana, número de pacientes com resposta clínica, capacidade vesical	Não avaliado
Beuret, 2019	Setembro, 2018	4 ECR (438 participantes)	Tratamentos conservadores (tratamentos comportamentais terapia com alarme, recomendações relacionadas à dieta)	Desmopressina	Número de noites em que ocorreram episódios de enurese por semana, redução percentual no número de noites em que ocorreram episódios de enurese durante a duração do tratamento e taxa de recaída	Não avaliado

ECR: ensaio clínico randomizado; ICCS: Sociedade Internacional de Continência em Crianças

Fonte: a autora, 2022.

QUALIDADE METODOLÓGICA DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS

De acordo com a avaliação de risco de viés realizada por meio da ferramenta ROBIS, três revisões sistemáticas foram classificadas como de baixo risco de viés (CHUA et al., 2017; ZHOU et al., 2015; CHUA et al., 2016), enquanto as demais como apresentaram alto risco de viés. (CUI et al., 2019; BEURET et al., 2019; SONG et al., 2019; PENG et al., 2018). Mais detalhes sobre o resultado da avaliação de cada domínio do ROBIS para cada revisão são mostrado na Tabela 3.

A avaliação da qualidade das revisões sistemáticas utilizando a ferramenta AMSTAR-2 identificou quatro revisões de qualidade moderada (CUI et al., 2019; CHUA et al., 2017; ZHOU et al., 2015; CHUA et al., 2016), duas de baixa qualidade (SONG et al., 2019; PENG et al., 2018) e apenas uma de qualidade criticamente baixa. (BEURET et al., 2019). O resultado da avaliação de cada item do AMSTAR-2 para as revisões incluídas nesta *overview* encontra-se na Tabela 4.

EFEITOS DAS INTERVENÇÕES

Todas as comparações encontradas nas revisões sistemáticas incluídas e seus respectivos tamanhos de efeito e qualidade da evidência são organizadas por desfecho primário (Quadro 6) e desfecho secundário (Quadro 7). Um *gap map* foi criado cruzando cada comparação com cada resultado para destacar as lacunas da pesquisa, que são mostradas em cinza no Quadro 8. Ademais, as tabelas de “*summary of finds*” resultantes da avaliação do GRADE para cada comparação entre os desfechos apresentados nos Quadros 6 e 7 encontram-se disponíveis em detalhes no Apêndice B.

Tabela 3 - Resultado da avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas incluídas realizada por meio da ferramenta ROBIS

Revisão (1º autor, ano)	Fase 2				Fase 3
	1. Critérios de elegibilidade do estudo	2. Identificação e seleção de estudos	3. Coleta de dados e avaliação do estudo	4. Síntese e achados	Risco de viés na revisão
Zhou, 2015					
Chua, 2016					
Chua, 2017					
Pan Song, 2018					
Peng, 2018					
Cui, 2019					
Beuret, 2019					

 = baixo risco;  = alto risco

Fonte: a autora, 2022.

Tabela 4 - Resultado da avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas realizada por meio da ferramenta AMSTAR-2, por domínio e classificação final.

Itens do AMSTAR-2	1º autor, Ano						
	Zhou, 2015	Chua, 2016	Chua, 2017	Pan Song, 2018	Peng, 2018	Cui, 2019	Beuret, 2019
1. Componentes do PICO nas questões de pesquisa e critérios de inclusão?	S	S	S	S	S	S	S
2. Os métodos de revisão foram estabelecidos previamente? Desvios do protocolo?	N	S	S	N	N	N	N
3. Seleção de desenhos de estudo para inclusão na revisão?	S	S	S	S	S	S	S
4. Estratégia de busca abrangente?	PS	PS	PS	PS	PS	PS	N
5. Seleção de estudo em duplicata?	S	S	S	N	S	S	S
6. Extração de dados em duplicata?	S	S	S	S	S	S	N
7. Lista de estudos excluídos e justificativa?	N	N	N	N	N	N	N
8. Descreve os estudos incluídos com detalhes adequados?	PS	S	S	S	S	S	S
9. Técnica satisfatória para avaliar o risco de viés em estudos individuais?	S	S	S	S	S	PS	N
10. Relatório sobre as fontes de financiamento dos estudos incluídos?	N	N	N	N	N	N	N
11. Metanálise: métodos adequados?	S	S	S	S	S	S	N/A
12. Metanálise: potencial impacto do risco de viés nos resultados?	N	N	N	N	N	N	N/A
13. Considera o risco de viés ao interpretar/discutir os resultados?	S	S	S	N	N	S	N
14. Explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade?	N	S	S	N	S	S	N
15. Investigação adequada sobre viés de publicação e discussão sobre isso?	N	S	S	S	S	S	N/A
16. Relata quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse?	N	S	S	S	S	N	S
Classificação final: qualidade da revisão sistemática	Moderada	Moderada	Moderada	Baixa	Baixa	Moderada	Criticamente Baixa

S = Sim; PS = Parcialmente Sim; N = No; N/A = Não Aplicável

Fonte: a autora, 2022.

Quadro 6 - Resumo dos efeitos das intervenções nos desfechos primários relacionados à enurese em crianças e adolescentes e suas respectivas avaliações relacionadas à certeza no tamanho do efeito por meio do sistema GRADE.

continua

Intervenção	Comparação	Nº de estudos	Tamanho do efeito (IC95%)	GRADE (certeza)	Efeito na enurese
Desfecho: sucesso do tratamento após o tratamento (≥ 90% de taxa de resposta)					
Terapia combinada: Desmopressina e anticolinérgico	Desmopressina	4 ECR (Chua, 2016)	RR = 1,89 (1,34 a 2,68)	Moderada	
Neurostimulação	Grupos Controle	5 ECR (Chua, 2017)	RR = 2,79 (1,54 a 5,06) NNT = 4	Moderada	
Terapia com Alarme	Desmopressina	9 ECR (Peng, 2018)	OR = 1,16 (0,8 a 1,66)	Muito Baixa	
Desfecho: sucesso do tratamento após o tratamento (≥ 50% de taxa de resposta)					
Neurostimulação	Grupos Controle	7 ECR (Chua, 2017)	RR = 2,20 (1,66 a 2,90) NNT = 3	Moderada	
Terapia com Alarme	Desmopressina	12 ECR (Peng, 2018)	OR = 0,97 (0,73 a 1,30) (AIT)	Muito baixa	
Estimulação elétrica	Placebo	4 ECR (Cui, 2019)	OR = 26,88 (11,16 a 64,74)	Moderada	
Desfecho: sucesso do tratamento após o tratamento (resposta completa)					
Desmopressin	Terapia com Alarme	8 ECR (Pan Song, 2018)	OR = 1,35 (0,92 a 1,97)	Muito Baixa	
Desmopressina associada à Terapia com Alarme	Desmopressina	3 ECR (Pan Song, 2018)	OR = 2,01 (1,13 a 3,58)	Muito Baixa	
Desmopressina associada à Terapia com Alarme	Terapia com Alarme	5 ECR (Pan Song, 2018)	OR = 1,78 (0,70 a 4,49)	Muito Baixa	

Quadro 6 - Resumo dos efeitos das intervenções nos desfechos primários relacionados à enurese em crianças e adolescentes e suas respectivas avaliações relacionadas à certeza no tamanho do efeito por meio do sistema GRADE.

continuação

Intervenção	Comparação	Nº de estudos	Tamanho do efeito (IC95%)	GRADE (certeza)	Efeito na enurese
Desmopressina associada a um anticolinérgico	Desmopressina	5 ECR (Pan Song, 2018)	OR = 2,9 (2,02 a 4,18)	Moderada	
Desmopressina associada a um anticolinérgico	Terapia com Alarme	Baseado em uma metanálise de rede com 15 ECR (Pan Song, 2018)	OR = 2,7 (1,1 a 6,6)	Muito Baixa	
Desmopressina associada a um anticolinérgico	Desmopressina associada à Terapia com Alarme	Baseado em uma metanálise de rede com 15 ECR (Pan Song, 2018)	OR = 1,6 (0,65 a 4,1)	Muito Baixa	
Desfecho: episódios de enurese por semana após o tratamento					
Neurostimulação	Grupos Controle	4 ECR (Chua, 2017)	DM = -1,95 (-2,84 a -1,07)	Moderada	
Desmopressina	Terapia com Alarme	2 ECR (Pan Song, 2018)	DM = 1,02 (0,64 a 1,41)	Muito Baixa	
Desmopressina associada à Terapia com Alarme	Desmopressina	1 ECR (Pan Song, 2018)	DM = -1,24 (-1,69 a -0,79)	Muito Baixa	
Desmopressina associada à Terapia com Alarme	Terapia com Alarme	2 ECR (Pan Song, 2018)	DM = -0,56 (-1,58 a 0,46)	Muito Baixa	
Desmopressina associada a um anticolinérgico	Desmopressina	2 ECR (Pan Song, 2018)	DM = -0,43 (-0,71 a -0,14)	Moderada	

Quadro 6 - Resumo dos efeitos das intervenções nos desfechos primários relacionados à enurese em crianças e adolescentes e suas respectivas avaliações relacionadas à certeza no tamanho do efeito por meio do sistema GRADE

conclusão

Intervenção	Comparação	Nº de estudos	Tamanho do efeito (IC95%)	GRADE (certeza)	Efeito na enurese
Estimulação elétrica	Placebo	4 ECR (Cui, 2019)	DM = -0,7 (-0,89 a -0,51)	Moderada	

AIT: análise por intenção de tratar; DM: diferença de média; ECR: ensaio clínico randomizado; IC95%: intervalo de confiança de 95%; NNT: número necessário para tratar; OR: Odds Ratio; RR: Risco Relativo

Fonte: a autora, 2022.

Quadro 7 - Resumo dos efeitos das intervenções nos desfechos secundários relacionados à enurese em crianças e adolescentes e suas respectivas avaliações relacionadas à certeza no tamanho do efeito por meio do sistema GRADE.

continua

Intervenção	Comparação	Nº de estudos	Tamanho do efeito (IC95%)	GRADE (certeza)	Efeito na enurese
Desfecho: taxas de recaída					
Desmopressina	Terapia com Alarme	7 ECR (Pan Song, 2018)	OR= 3,77 (2,10 a 6,75)	Baixa	
Desmopressina associada à Terapia com Alarme	Desmopressina	3 ECR (Pan Song, 2018)	OR = 0,39 (0,16 a 0,98)	Muito Baixa	
Desmopressina associada a um anticolinérgico	Desmopressina	1 ECR (Pan Song, 2018)	RR = 0,63 (0,25 a 1,56)	Muito Baixa	
Desmopressina associada à Terapia com Alarme	Terapia com Alarme	4 ECR (Pan Song, 2018)	OR = 2,15 (0,85 a 5,42)	Muito Baixa	
Desmopressina associada a um anticolinérgico	Terapia com Alarme	Baseado em uma metanálise de rede com 12 ECR (Pan Song, 2018)	OR = 5,3 (0,37 a 110)	Muito Baixa	
Desmopressina associada a um anticolinérgico	Desmopressina associada à Terapia com Alarme	Baseado em uma metanálise de rede com 12 ECR (Pan Song, 2018)	OR = 2,0 (0,08 a 47,0)	Muito Baixa	
Desfecho: taxas de recaída de crianças com resposta parcial					
Terapia com Alarme	Desmopressina	5 ECR (Zhou, 2015)	RR = 0,28 (0,11 a 0,71)	Muito Baixa	
Desfecho: taxas de recaída de crianças com resposta completa					
Terapia com Alarme	Desmopressina	3 ECR (Zhou, 2015)	RR = 0.17 (0.06 a 0.47)	Baixa	

Quadro 7 - Resumo dos efeitos das intervenções nos desfechos secundários relacionados à enurese em crianças e adolescentes e suas respectivas avaliações relacionadas à certeza no tamanho do efeito por meio do sistema GRADE.

conclusão

Intervenção	Comparação	Nº de estudos	Tamanho do efeito (IC95%)	GRADE (certeza)	Efeito na enurese
Desfecho: sucesso continuado (após seis meses)					
		Nenhuma revisão sistemática avaliou esse desfecho.			
Desfecho: sucesso continuado (após dois anos)					
		Nenhuma revisão sistemática avaliou esse desfecho.			
Desfecho: qualidade de vida					
		Nenhuma revisão sistemática avaliou esse desfecho.			

ECR: ensaio clínico randomizado; IC95%: intervalo de confiança de 95%; OR: Odds Ratio; RR: Risco Relativo

Fonte: a autora, 2022.

Quadro 8 - *Gap map* que resume a certeza na evidência com base na abordagem GRADE para cada comparação por desfecho.

Comparação: Intervenção vs. Controle	Resposta parcial (50-99%) após o tratamento	Resposta completa (100%) após o tratamento	Episódios de enurese por semana após o tratamento	Taxas de recaída	Sucesso continuado (após seis meses e após dois anos)	Qualidade de vida	Efeitos adversos
Terapia com Alarme vs. Desmopressina		⊕○○○ MUITO BAIXA		⊕○○○ MUITO BAIXA			Apresentados
Desmopressina vs. Terapia com Alarme		⊕○○○ MUITO BAIXA	⊕○○○ MUITO BAIXA	⊕⊕○○ BAIXA			Apresentados
Desmopressina associada à Terapia com Alarme vs. Desmopressina		⊕○○○ MUITO BAIXA	⊕○○○ MUITO BAIXA	⊕○○○ MUITO BAIXA			Apresentados
Desmopressina associada à Terapia com Alarme vs. Terapia com Alarme		⊕○○○ MUITO BAIXA	⊕○○○ MUITO BAIXA	⊕○○○ MUITO BAIXA			Apresentados
Desmopressina associada a um anticolinérgico vs. Desmopressina		⊕⊕⊕○ MODERADA	⊕⊕⊕○ MODERADA	⊕○○○ MUITO BAIXA			Apresentados
Desmopressina associada a um anticolinérgico vs. Terapia com Alarme		⊕○○○ MUITO BAIXA		⊕○○○ MUITO BAIXA			Apresentados
Desmopressina associada a um anticolinérgico vs. Desmopressina associada à Terapia com Alarme		⊕○○○ MUITO BAIXA		⊕○○○ MUITO BAIXA			Apresentados
Estimulação elétrica vs. Placebo			⊕⊕⊕○ MODERADA				
Neuroestimulação vs. Grupos Controle			⊕⊕⊕○ MODERADA				Apresentados

Fonte: a autora, 2022.

Os resultados desta *overview* de revisões sistemáticas que abordaram alternativas de tratamento para enurese em crianças e adolescentes foram organizados em forma de artigo, intitulado “***INTERVENTIONS FOR ENURESIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: AN OVERVIEW OF SYSTEMATIC REVIEWS***”. Esse artigo foi submetido ao periódico *Current Pediatric Reviews* e encontra-se em processo de avaliação editorial.

4.2.2 Intervenções para enurese em crianças e adolescentes: uma *overview* de revisões sistemáticas da Cochrane

Um total de 49 revisões sistemáticas foram encontradas por meio da busca na *Cochrane Library*. Após a análise dos títulos e resumos, sete revisões sistemáticas foram selecionadas para leitura do texto completo. Todas tiveram sua elegibilidade confirmada e foram incluídas nesta *overview*. (GLAZENER; EVANS, 2002; GLAZENER; EVANS; PETO, 2004; HUANG et al., 2011; DESHPANDE; CALDWELL; SURESHKUMAR, 2012; CALDWELL; NANKIVELL; SURESHKUMAR, 2013; CALDWELL; SURESHKUMAR; WONG, 2016; CALDWELL et al., 2020).

PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS

Todas as revisões sistemáticas foram realizadas pelo grupo Editorial de Incontinência da Cochrane (*Cochrane Incontinence Group*) entre os anos de 2002 e 2020 (GLAZENER; EVANS, 2002; GLAZENER; EVANS; PETO, 2004; HUANG et al., 2011; DESHPANDE; CALDWELL; SURESHKUMAR, 2012; CALDWELL; NANKIVELL; SURESHKUMAR, 2013; CALDWELL; SURESHKUMAR; WONG, 2016; CALDWELL et al., 2020) e as seguintes intervenções para enurese pediátrica foram investigadas:

- a) Desmopressina (GLAZENER; EVANS, 2002);
- b) Intervenções comportamentais e educacionais complexas (treinamento de cama seca; treinamento em casa de espectro completo; programa de três etapas: tranquilização dos pais, treinamento de retenção da bexiga e despertar usando um despertador, e envolvimento dos pais; modificações comportamentais: ajuste de dieta e líquidos, horários de micção, micção dupla, ir ao banheiro na hora de dormir, despertador uma vez à noite, treinamento do assoalho pélvico, modificações ambientais, mudanças nas atitudes dos pais, melhora da autoestima e autocuidado;

- e métodos de entrega de informações educativas às famílias) (GLAZENER; EVANS; PETO, 2004);
- c) Intervenções complementares e diversas (hipnose; psicoterapia ou aconselhamento ou tratamento cognitivo; acupuntura; quiropraxia; dieta ou alimentação restrita; faradização; ervas medicinais) (HUANG et al., 2011);
 - d) Medicamentos (exceto desmopressina e tricíclicos), como anticolinérgicos, anti-inflamatórios não esteroides, psicoativos (incluindo estimulantes e hipnóticos) e outros (hidroclorotiazida, metilfenidato, efedrina ou pseudoefedrina, metedrina, propantelina, diciclomina, furosemida, propantelina) (DESHPANDE; CALDWELL; SURESHKUMAR, 2012);
 - e) Intervenções comportamentais simples (restrição de líquidos; levantamento; despertar; sistemas de recompensa; treinamento da bexiga) (CALDWELL; NANKIVELL; SURESHKUMAR, 2013);
 - f) Tricíclicos (imipramina; amitriptilina; clomipramina; desipramina; nortriptilina; trimipramina) e medicamentos relacionados (mianserina; viloxazina) (CALDWELL; SURESHKUMAR; WONG, 2016);
 - g) Intervenções de alarme (CALDWELL et al., 2020).

As sete revisões sistemáticas (GLAZENER; EVANS, 2002; GLAZENER; EVANS; PETO, 2004; HUANG et al., 2011; DESHPANDE; CALDWELL; SURESHKUMAR, 2012; CALDWELL; NANKIVELL; SURESHKUMAR, 2013; CALDWELL; SURESHKUMAR; WONG, 2016; CALDWELL et al., 2020) envolveram um total de 283 ensaios clínicos randomizados e 21.093 crianças/adolescentes. Todas as revisões mostraram dados de eventos adversos, entretanto nenhuma trouxe dados sobre a aceitabilidade ou análises econômicas das intervenções. Apenas duas revisões (GLAZENER; EVANS; PETO, 2004; CALDWELL et al., 2020) apresentaram dados de satisfação da intervenção, mas esses dados vieram de apenas um estudo incluído em cada revisão (KEATING JR et al., 1983; CALDWELL et al., 2015). A Tabela 5 apresenta as principais características das revisões sistemáticas incluídas nesta *overview*.

Tabela 5 - Principais características das revisões sistemáticas incluídas após a última busca na Cochrane Library em 18 de novembro de 2021.

continua

1º Autor, Ano	Última Busca	Nº de estudos incluídos (Nº participantes)	Objetivo da revisão	Intervenções	Comparações	Desfechos avaliados
Glazener, 2002/2010	10 de maio, 2006	47 ECR (3448 children)	Determinar os efeitos da desmopressina no tratamento de crianças com enurese noturna.	Desmopressina	Sem tratamento ativo, outros tipos de medicamentos e intervenções de alarme ou comportamentais, isoladamente ou em combinação com desmopressina	Número médio de noites com episódio de enurese por semana durante o tratamento; número de crianças que não conseguiram atingir 14 noites secas consecutivas durante o tratamento; número médio de noites com episódio de enurese por semana quando as crianças foram acompanhadas após o término do tratamento; número de crianças que falharam durante o tratamento e/ou recidivaram após o término do tratamento; e efeitos adversos.
Glazener, 2004/2010	20 de março, 2008	18 ECR (1174 children)	Determinar os efeitos de intervenções comportamentais ou educacionais complexas para o tratamento de crianças com enurese noturna.	Intervenções comportamentais e educacionais complexas	Controles sem tratamento ou lista de espera, alarmes, treinamento para iniciar (exercícios musculares do esfíncter e treinamento da bexiga), imipramina, desmopressina, treinamento muscular do assoalho pélvico e terapia ou aconselhamento motivacional	Alteração no número médio de noites com episódio de enurese por semana durante o tratamento; número de participantes que não conseguiram atingir 14 noites secas consecutivas; número médio de noites com episódio de enurese por semana quando os participantes foram acompanhados após o término do tratamento; número que não atingiu 14 noites secas consecutivas ou recaiu posteriormente; e eventos adversos.

Tabela 5 - Principais características das revisões sistemáticas incluídas após a última busca na Cochrane Library em 18 de novembro de 2021.

continuação

1º Autor, Ano	Última Busca	Nº de estudos incluídos (Nº participantes)	Objetivo da revisão	Intervenções	Comparações	Desfechos avaliados
Huang, 2011	26 de junho, 2010	24 ECR (2334 children)	Determinar os efeitos de tratamentos complementares e diversos em crianças com enurese noturna.	Intervenções complementares e diversas	Controle de lista de espera, placebo ou tratamento simulado; alarme (<i>pad and bell bed alarm</i>); intervenção comportamental simples (sistema de recompensa); desmopressina; imipramina; piracetam; outras drogas (uma mistura de meclofenoxato, orizanol e tiamina); Detector Mozes (alarme que fornece choques elétricos ao molhar)	NÃO CURADO: número de crianças que não atingiram 14 noites secas consecutivas durante o tratamento; NÃO MELHOROU: número de crianças que não reduziram o número de noites com episódio de enurese durante o tratamento; Número médio de noites com episódio de enurese por semana durante o tratamento; FALHA OU RECIDIVA: número de crianças que falharam durante o tratamento e/ou recidivaram após o sucesso inicial; Número médio de noites com episódio de enurese por semana quando as crianças foram acompanhadas após a interrupção do tratamento; e efeitos adversos.

Tabela 5 - Principais características das revisões sistemáticas incluídas após a última busca na Cochrane Library em 18 de novembro de 2021.
continuação

1º Autor, Ano	Última Busca	Nº de estudos incluídos (Nº participantes)	Objetivo da revisão	Intervenções	Comparações	Desfechos avaliados
Deshpande, 2012	15 de dezembro, 2011	40 ECR (2440 children)	Determinar os efeitos de medicamentos (exceto desmopressina ou tricíclicos) no tratamento de crianças com enurese noturna.	Medicamentos (exceto desmopressina ou tricíclicos)	Desmopressina, drogas tricíclicas ou relacionadas e outras intervenções como tratamento de alarme, despertar aleatório e <i>star charts</i>	Número médio de noites com episódio de enurese por semana durante o tratamento; número de crianças que não atingiram 14 noites secas consecutivas durante o tratamento; número médio de noites com episódio de enurese por semana quando as crianças foram acompanhadas após a interrupção do tratamento; número de crianças com falha ou recidiva após a interrupção do tratamento (durante o acompanhamento); e efeitos adversos.
Caldwell, 2013	15 de dezembro, 2011	16 ECR (1643 children)	Determinar os efeitos de intervenções comportamentais simples em crianças com enurese noturna.	Intervenção comportamental simples	Sem tratamento ativo, outras intervenções comportamentais e medicamentos (sozinhos ou em combinação)	Número médio de noites com episódio de enurese por semana no final do tratamento; número de crianças que não conseguiram atingir 14 noites secas consecutivas ao final do tratamento; número médio de noites com episódio de enurese por semana no acompanhamento após a interrupção do tratamento; número de crianças que não conseguiram atingir 14 noites secas consecutivas durante o tratamento ou recaídas no acompanhamento após a interrupção do tratamento, ou ambos; e eventos adversos.

Tabela 5 - Principais características das revisões sistemáticas incluídas após a última busca na Cochrane Library em 18 de novembro de 2021.

							conclusão
1º Autor, Ano	Última Busca	Nº de estudos incluídos (Nº participantes)	Objetivo da revisão	Intervenções	Comparações	Desfechos avaliados	
Caldwell, 2016	30 de novembro, 2015	64 ECR (4071 children)	Avaliar os efeitos de drogas tricíclicas e afins em comparação com outras intervenções para o tratamento de crianças com enurese noturna.	Tricíclico ou um medicamento relacionado	Placebo, diferentes doses dos mesmos tricíclicos, outros tricíclicos ou medicamentos relacionados com tricíclicos, outros medicamentos, intervenções comportamentais, combinações de outros tratamentos e terapias complementares e diversas	Número médio de noites com episódio de enurese por semana (no final do tratamento; número de participantes que não conseguiram atingir 14 noites secas consecutivas até o final do tratamento; número médio de noites com episódio de enurese por semana quando os participantes foram acompanhados após o término do tratamento; número que não conseguiu atingir 14 noites secas consecutivas ou subsequentemente recidivando após a interrupção do tratamento; e efeitos adversos.	
Caldwell, 2020	25 de Junho, 2018	74 ECR (5983 children)	Avaliar os efeitos dos alarmes de enurese no tratamento da enurese em crianças.	Alarme de enurese	Alarmes de controle (não funcionais) ou nenhum tratamento, medicamento placebo, outros tipos de alarme, outras intervenções comportamentais, medicamentos, tratamentos diversos e outras intervenções	Número médio de noites com episódios de enurese por semana no final do tratamento; proporção de crianças que atingem 14 noites secas consecutivas ao final do tratamento; número médio de noites com episódios de enurese por semana no acompanhamento após a interrupção do tratamento; proporção de crianças secas no seguimento (crianças mantendo 14 noites consecutivas secas após a interrupção do tratamento); proporção de crianças com eventos adversos.	

ECR: Ensaio Clínico Randomizado

Fonte: a autora, 2022.

QUALIDADE DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS

De acordo com a avaliação de risco de viés realizada por meio da ferramenta ROBIS, todas as revisões sistemáticas incluídas nesta visão geral foram classificadas como de baixo risco de viés (GLAZENER; EVANS, 2002; GLAZENER; EVANS; PETO, 2004; HUANG et al., 2011; DESHPANDE; CALDWELL; SURESHKUMAR, 2012; CALDWELL; NANKIVELL; SURESHKUMAR, 2013; CALDWELL; SURESHKUMAR; WONG, 2016; CALDWELL et al., 2020). Os detalhes sobre a classificação de cada domínio da ferramenta ROBIS para cada revisão são encontrados na Tabela 6.

A avaliação da qualidade da revisão, feita por meio da ferramenta AMSTAR-2, evidenciou que as três revisões sistemáticas mais recentes sobre intervenções de alarme (CALDWELL et al., 2020), tricíclicos ou medicamento relacionado (CALDWELL; SURESHKUMAR; WONG, 2016) e intervenções comportamentais simples (CALDWELL; NANKIVELL; SURESHKUMAR, 2013) foram classificadas como revisões de alta qualidade. Já a revisão sistemática sobre medicamentos (exceto desmopressina ou tricíclicos) (DESHPANDE; CALDWELL; SURESHKUMAR, 2012) foi classificada como revisão de qualidade moderada, enquanto as três revisões sistemáticas mais antigas sobre intervenções complementares e diversas (HUANG et al., 2011), intervenções comportamentais e educacionais complexas (GLAZENER; EVANS; PETO, 2004) e desmopressina (GLAZENER; EVANS, 2002) foram consideradas revisões com qualidade criticamente baixa. A Tabela 7 mostra detalhadamente os resultados dos domínios avaliados da AMSTAR-2 em cada revisão sistemática.

Tabela 6 - Resultado da avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas da Cochrane, realizada por meio da ferramenta ROBIS.

Revisão (1º Autor, ano)	Fase 2				Fase 3
	1. Critérios de elegibilidade do estudo	2. Identificação e seleção de estudos	3. Coleta de dados e avaliação do estudo	4. Síntese e achados	Risco de viés na revisão
Caldwell, 2020	😊	😊	😊	😊	😊
Caldwell, 2016	😊	😊	😊	😊	😊
Caldwell, 2013	😊	😊	😊	😊	😊
Deshpande, 2012	😊	😊	😊	😊	😊
Huang, 2011	😊	😊	😊	😞	😊
Glazener, 2004/2010	😊	😊	😊	😊	😊
Glazener, 2002/2010	😊	😊	😊	😞	😊

😊 = baixo risco; 😞 = alto risco.

Fonte: a autora, 2022.

Tabela 7 - Resultado da avaliação da qualidade das revisões sistemáticas da Cochrane, realizada por meio da ferramenta AMSTAR-2.

Itens do AMSTAR-2	1 st Author, Year						
	Caldwell, 2020	Caldwell, 2016	Caldwell, 2013	Deshpande, 2012	Huang, 2011	Glazener, 2004/2010	Glazener, 2002/2010
1. Componentes do PICO nas questões de pesquisa e critérios de inclusão?	S	S	S	S	S	S	S
2. Os métodos de revisão foram estabelecidos previamente? Desvios do protocolo?	S	S	S	S	S	S	S
3. Seleção de desenhos de estudo para inclusão na revisão?	S	S	S	S	S	S	S
4. Estratégia de busca abrangente?	S	S	S	S	S	S	PS
5. Seleção de estudo em duplicata?	S	S	S	S	S	S	N
6. Extração de dados em duplicata?	S	S	S	S	S	S	S
7. Lista de estudos excluídos e justificativa?	S	S	S	S	S	S	S
8. Descreve os estudos incluídos com detalhes adequados?	S	S	S	S	S	S	S
9. Técnica satisfatória para avaliar o risco de viés em estudos individuais?	S	S	S	S	S	S	S
10. Relatório sobre as fontes de financiamento dos estudos incluídos?	S	N	N	N	N	N	N
11. Metanálise: métodos adequados?	S	S	S	S	N	N	N
12. Metanálise: potencial impacto do risco de viés nos resultados?	S	S	S	S	S	S	S
13. Considera o risco de viés ao interpretar/discutir os resultados?	S	S	S	S	S	S	S
14. Explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade?	S	S	S	N	N	N	N
15. Investigação adequada sobre viés de publicação e discussão sobre isso?	S	S	S	S	N	N	N
16. Relata quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse?	S	S	S	S	S	S	S
Classificação final: qualidade da revisão sistemática	Alta	Alta	Alta	Moderada	Criticamente baixa	Criticamente baixa	Criticamente baixa

S = Sim ; PS = Parcialmente Sim; N = Não

Fonte: a autora, 2022.

EFEITO DAS INTERVENÇÕES PARA ENURESE

Evidências de certeza moderada mostraram que não há diferença entre alarme com palavra-código e alarme convencional para os seguintes desfechos: resposta completa à terapia após o tratamento, proporção de crianças que atingem 14 noites secas consecutivas após o tratamento e efeitos adversos. Também baseado em certeza moderada, os estudos não mostraram diferença entre a terapia com alarme e a utilização da desmopressina para uma resposta completa à terapia após o tratamento. (CALDWELL et al., 2020). Entretanto, o uso do alarme está relacionado a um menor risco de efeitos adversos em comparação ao uso da desmopressina. As demais comparações para os desfechos estudados possuem uma certeza considerada baixa ou muito baixa. Maiores detalhes dos desfechos, comparações, tamanho do efeito e avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE são apresentados no Quadro 9. Ademais, as lacunas de pesquisa acerca do tratamento da enurese encontram-se expostas em cinza, no *gap map* do Quadro 10. Como dados complementares, encontram-se disponíveis no Apêndice C as tabelas de “*summary of finds*” resultantes da avaliação do GRADE para cada desfecho e comparação explorado nesta *overview*.

A revisão sistemática sobre alarmes para enurese foi a única que mostrou uma análise separada entre crianças e adolescentes com enurese monossintomática ou não monossintomática, mas apenas para a comparação entre alarme e droga placebo (resultado: “números atingindo 14 noites secas”). (CALDWELL et al., 2020). No entanto, o resultado (favorecendo o alarme, baseado na baixa certeza) não foi muito diferente entre os subgrupos. Para o subgrupo enurese monossintomática, foi encontrado um risco relativo de 1,52 (IC95%: 1,03 a 2,24) e para o subgrupo enurese não monossintomática, o risco relativo foi igual a 1,72 (IC95%: 1,02 a 2,91). (CALDWELL et al., 2020).

Quadro 9 - Efeito das intervenções dos desfechos episódios de enurese por semana ao final do tratamento, resposta completa à terapia após o tratamento, proporção de crianças que atingiram 14 noites consecutivas sem episódios de enurese ao final do tratamento, não resposta à terapia após o tratamento e eventos adversos dos tratamentos para enurese em crianças e adolescentes.

continua

Intervenção	Comparação	Nº de estudos (Nº participantes)	Tamanho do efeito (IC95%)	GRADE (certeza)	Efeito na enurese
Desfecho: episódios de enurese por semana ao final do tratamento					
Alarme	Nenhum tratamento ou controle	4 ECR (127 participantes)	DM = 2,68 (0,78 a 4,59)	Baixa	?
Alarme	Placebo	1 ECR (47 participantes)	DM = 0,96 (-0,41 a 2,32)	Muito Baixa	?
Alarme Imediato	Alarme atrasado	1 ECR (36 participantes)	DM = 2,5 (1,01 a 3,99)	Muito Baixa	?
Alarme	Sinal duplo	1 ECR (30 participantes)	DM = 0,68 (-0,87 a 2,23)	Muito Baixa	?
Alarme	Outras intervenções comportamentais	3 ECR (95 participantes)	DM = 0,81 (-0,38 a 2,01)	Baixa	?
Alarme	Desmopressina	4 ECR (285 participantes)	DM = 0,64 (-0,49 a 1,77)	Baixa	?
Alarme	Tricíclicos	1 ECR (29 participantes)	DM = 1,13 (-0,48 a 2,74)	Muito Baixa	?
Alarme	Terapia cognitivo-comportamental	1 ECR (33 participantes)	DM = -0,20 (-3,05 a 2,65)	Muito Baixa	?
Alarme + treinamento da bexiga	Treinamento da bexiga	1 ECR (22 participantes)	DM = 2,35 (0,5 a 4,2)	Muito Baixa	?

Quadro 9 - Efeito das intervenções dos desfechos episódios de enurese por semana ao final do tratamento, resposta completa à terapia após o tratamento, proporção de crianças que atingiram 14 noites consecutivas sem episódios de enurese ao final do tratamento, não resposta à terapia após o tratamento e eventos adversos dos tratamentos para enurese em crianças e adolescentes.

continuação

Intervenção	Comparação	Nº de estudos (Nº participantes)	Tamanho do efeito (IC95%)	GRADE (certeza)	Efeito na enurese
Alarme + desmopressina	Desmopressina	2 ECR (156 participantes)	DM = 0,88 (0,38 a 1,38)	Baixa	
Imipramina	Placebo	4 ECR (347 participantes)	DM = 0,95 (0,5 a 1,4)	Muito Baixa	
Imipramina	Desmopressina	3 ECR (300 participantes)	DM = - 0,11 (-0,62 a 0,41)	Muito Baixa	
Imipramina + oxibutinina	Imipramina	1 ECR (63 participantes)	DM = 2,1 (1,21 a 2,99)	Muito Baixa	
Amitriptilina	Desmopressina	1 ECR (31 participantes)	DM = 1,4 (0,12 a 2,68)	Muito Baixa	
Amitriptilina + desmopressina	Amitriptilina	1 ECR (28 participantes)	DM = 0 (-1,64 a 1,64)	Muito Baixa	
Treinamento da bexiga	Treinamento de Cama Seca (intervenção complexa com alarme)	1 ECR (22 participantes)	DM= -1,1 (-3,42 a 1,22)	Muito Baixa	
Treinamento da bexiga	Controle (lista de espera + recompensa)	1 ECR (21 participantes)	DM = 1,9 (0,13 a 3,67)	Muito Baixa	
Recompensa	Controle (lista de espera)	1 ECR (30 participantes)	DM = 4,63 (2,85 a 6,41)	Baixa	
Treinamento da bexiga	Treinamento de Cama Seca (intervenção complexa)	1 ECR (22 participantes)	DM = -1,85 (-3,7 a 0)	Muito Baixa	
Recompensa	Terapia cognitiva	1 ECR (32 participantes)	DM = -0,77 (-1,83 a 0,29)	Muito Baixa	
Acordar	Placebo	1 ECR (32 participantes)	DM = 0,99 (-0,56 a 2,54)	Muito Baixa	

Quadro 9 - Efeito das intervenções dos desfechos episódios de enurese por semana ao final do tratamento, resposta completa à terapia após o tratamento, proporção de crianças que atingiram 14 noites consecutivas sem episódios de enurese ao final do tratamento, não resposta à terapia após o tratamento e eventos adversos dos tratamentos para enurese em crianças e adolescentes.

continuação

Intervenção	Comparação	Nº de estudos (Nº participantes)	Tamanho do efeito (IC95%)	GRADE (certeza)	Efeito na enurese
Treinamento da bexiga	Desmopressina	1 ECR (114 participantes)	DM = 0,1 (-0,2 a 0,4)	Muito Baixa	
Fenmetrazina	Placebo	1 ECR (20 participantes)	DM = 1 (-0,52 a 2,52)	Muito Baixa	
Supositório de indometacina	Placebo	2 ECR (92 participantes)	DM = 3,09 (1,96 a 4,23)	Baixa	
Diclofenaco sódico	Placebo	1 ECR (40 participantes)	DM = 4,21 (2,66 a 5,76)	Baixa	
Diazepam	Placebo	1 ECR (50 participantes)	DM = 4,87 (3,9 a 6,25)	Baixa	
Ibuprofeno	Placebo	1 ECR (151 participantes)	DM = 0,4 (-0,21 a 1,01)	Baixa	
Pseudoefedrina	Placebo	1 ECR (145 participantes)	DM = -0,1 (-0,71 a 0,51)	Baixa	
Ibuprofeno + pseudoefedrina	Placebo	1 ECR (153 participantes)	DM = 0,8 (0,12 a 1,48)	Baixa	
Tolterodina	Placebo	1 ECR (39 participantes)	DM = 0,7 (-0,61 a 2,01)	Muito Baixa	
Brometo de butil escopolamina	Placebo	1 ECR (28 participantes)	DM = 0,2 (-1,16 a 1,56)	Muito Baixa	
Meprobamato + hidroxizina	Imipramina	1 ECR (25 participantes)	DM = - 4,6 (-5,96 a -3,24)	Baixa	
Sulfato de efedrina	Imipramina	1 ECR (36 participantes)	DM = - 2,05 (-3,08 a -1,02)	Baixa	
Supositório de indometacina	Desmopressina (gotas nasais)	1 ECR (60 participantes)	DM = - 1,45 (-2,37 a -0,53)	Muito Baixa	
Oxibutinina	Pseudoefedrina	1 ECR (20 participantes)	DM = -0,75 (-2,45 a 0,95)	Muito Baixa	
Oxibutinina	Indometacina	1 ECR (18 participantes)	DM = 0,2 (-1,62 a 2,02)	Muito Baixa	

Quadro 9 - Efeito das intervenções dos desfechos episódios de enurese por semana ao final do tratamento, resposta completa à terapia após o tratamento, proporção de crianças que atingiram 14 noites consecutivas sem episódios de enurese ao final do tratamento, não resposta à terapia após o tratamento e eventos adversos dos tratamentos para enurese em crianças e adolescentes.

continuação

Intervenção	Comparação	Nº de estudos (Nº participantes)	Tamanho do efeito (IC95%)	GRADE (certeza)	Efeito na enurese
Oxibutinina	Diciclomina	1 ECR (58 participantes)	DM = 5,7 (5,06 a 6,34)	Baixa	
Pseudoefedrina	Indometacina	1 ECR (20 participantes)	DM = 0,95 (-0,77 a 2,67)	Muito Baixa	
Desmopressina + Oxibutinina	Desmopressina	1 ECR (97 participantes)	DM = -1,3 (-3,3 a 0,7)	Muito Baixa	
Desmopressina + Oxibutinina	Imipramina	1 ECR (96 participantes)	DM = 5,6 (2,8 a 8,4)	Baixa	
Oxibutinina	Imipramina	1 ECR (55 participantes)	DM = 1 (0,02 a 1,98)	Muito Baixa	
Oxibutinina	Oxibutinina + imipramina	1 ECR (60 participantes)	DM = -1,1 (-1,93 a -0,27)	Muito Baixa	
Oxibutinina + imipramina	Imipramina	1 ECR (63 participantes)	DM = 2,1 (1,21 a 2,99)	Baixa	
Tolterodina	Imipramina	1 ECR (50 participantes)	DM = -2,6 (-5,12 a -0,08)	Muito Baixa	
Brometo de butil escopolamina	Imipramina	1 ECR (28 participantes)	DM = -1,07 (-2,23 a -0,09)	Muito Baixa	
Desmopressina (10 mcg)	Placebo	2 ECR (54 participantes)	DM = -0,09 (-1,27 a 1,1)	Muito Baixa	
Desmopressina (20 mcg)	Placebo	1 ECR (22 participantes)	DM = -0,54 (-2,23 a 1,15)	Muito Baixa	
Desmopressina (10 mcg)	Desmopressina (20 mcg)	1 ECR (20 participantes)	DM = -0,1 (-2,05 a 1,85)	Muito Baixa	
Desmopressina	Imipramina	1 ECR (36 participantes)	DM = -0,2 (-1,6 a 1,2)	Muito Baixa	
Desmopressina + psicologia + treinamento de controle de retenção	Desmopressina	1 ECR (146 participantes)	DM = 2,1 (1,53 a 2,67)	Baixa	

Quadro 9 - Efeito das intervenções dos desfechos episódios de enurese por semana ao final do tratamento, resposta completa à terapia após o tratamento, proporção de crianças que atingiram 14 noites consecutivas sem episódios de enurese ao final do tratamento, não resposta à terapia após o tratamento e eventos adversos dos tratamentos para enurese em crianças e adolescentes.

continuação

Intervenção	Comparação	Nº de estudos (Nº participantes)	Tamanho do efeito (IC95%)	GRADE (certeza)	Efeito na enurese
Desmopressina + psicologia + treinamento de controle de retenção	Placebo + psicologia + treinamento de controle de retenção	1 ECR (144 participantes)	DM = 0,4 (-0,21 a 1,01)	Muito Baixa	
Desfecho: resposta completa à terapia após o tratamento					
Alarme	Nenhum tratamento ou controle	10 ECR (366 participantes)	RR = 9,67 (4,74 a 19,76)	Baixa	
Alarme tipo “Bell and pad”	Alarme corporal	1 ECR (40 participantes)	RR = 0,91 (0,50 a 1,64)	Muito Baixa	
Alarme padrão	Alarme intermitente	2 ECR (59 participantes)	RR = 0,70 (0,37 a 1,35)	Muito Baixa	
Alarme intermitente	Alarme atrasado	1 ECR (26 participantes)	RR = 3,0 (0,74 a 12,21)	Muito Baixa	
Alarme	Sinal duplo	2 ECR (48 participantes)	RR = 0,93 (0,56 a 1,53)	Muito Baixa	
Alarme tipo “Bell and pad”	Alarme de choque elétrico	1 ECR (24 participantes)	RR = 1,17 (0,56 a 2,45)	Muito Baixa	
Alarme alto	Alarme silencioso	2 ECR (40 participantes)	RR = 0,90 (0,47 a 1,71)	Muito Baixa	
Alarme com palavra-código	Alarme de controle	1 ECR (353 participantes)	RR = 0,91 (0,79 a 1,05)	Moderada	
Alarme	Outras intervenções comportamentais	3 ECR (89 participantes)	RR = 1,39 (0,81 a 2,41)	Baixa	
Alarme	Desmopressina	5 ECR (565 participantes)	RR = 1,30 (0,92 a 1,84)	Moderada	
Alarme	Tricíclicos	1 ECR (24 participantes)	RR = 11,00 (0,67 a 179,29)	Muito Baixa	

Quadro 9 - Efeito das intervenções dos desfechos episódios de enurese por semana ao final do tratamento, resposta completa à terapia após o tratamento, proporção de crianças que atingiram 14 noites consecutivas sem episódios de enurese ao final do tratamento, não resposta à terapia após o tratamento e eventos adversos dos tratamentos para enurese em crianças e adolescentes.

continuação

Intervenção	Comparação	Nº de estudos (Nº participantes)	Tamanho do efeito (IC95%)	GRADE (certeza)	Efeito na enurese
Alarme	Terapia cognitivo-comportamental	1 ECR (33 participantes)	RR = 0,48 (0,25 a 0,92)	Muito Baixa	
Alarme	Hipnoterapia	1 ECR (96 participantes)	RR = 3,00 (1,18 a 7,60)	Muito Baixa	
Alarme + Treinamento de Cama Seca	Treinamento de Cama Seca	1 ECR (80 participantes)	RR = 0,56 (0,15 a 2,12)	Baixa	
Alarme + desmopressina	Desmopressina	2 ECR (161 participantes)	RR = 2,32 (1,26 a 4,29)	Baixa	
Desfecho: proporção de crianças que atingiram 14 noites sem consecutivas sem episódios de enurese ao final do tratamento					
Alarme	Sem tratamento ou controle	18 ECR (827 participantes)	RR = 7,23 (1,4 a 37,33)	Baixa	
Alarme	Placebo	2 ECR (181 participantes)	RR = 1,59 (1,16 a 2,17)	Baixa	
Alarme tipo “Bell and pad”	Alarme corporal	1 ECR (40 participantes)	RR = 1,00 (0,67 a 1,50)	Muito Baixa	
Alarme padrão	Alarme intermitente	3 ECR (86 participantes)	RR = 1,06 (0,82 a 1,36)	Muito Baixa	
Alarme intermitente	Alarme atrasado	2 ECR (62 participantes)	RR = 1,88 (0,97 a 3,63)	Muito Baixa	
Alarme	Sinal duplo	3 ECR (78 participantes)	RR = 0,94 (0,79 a 1,13)	Muito Baixa	
Alarme tipo “Bell and pad”	Alarme de choque elétrico	1 ECR (24 participantes)	RR = 1,00 (0,79 a 1,27)	Muito Baixa	
Alarme alto	Alarme silencioso	2 ECR (40 participantes)	RR = 1,33 (0,89 a 1,99)	Muito Baixa	

Quadro 9 - Efeito das intervenções dos desfechos episódios de enurese por semana ao final do tratamento, resposta completa à terapia após o tratamento, proporção de crianças que atingiram 14 noites consecutivas sem episódios de enurese ao final do tratamento, não resposta à terapia após o tratamento e eventos adversos dos tratamentos para enurese em crianças e adolescentes.

continuação

Intervenção	Comparação	Nº de estudos (Nº participantes)	Tamanho do efeito (IC95%)	GRADE (certeza)	Efeito na enurese
Alarme de áudio	Alarme vibratório	1 ECR (47 participantes)	RR = 0,68 (0,45 a 1,01)	Muito Baixa	
Alarme com palavra-código	Alarme de controle	1 ECR (353 participantes)	RR = 1,11 (0,97 a 1,27)	Moderada	
Alarme	Outras intervenções comportamentais	6 ECR (179 participantes)	RR = 1,77 (0,98 a 3,19)	Baixa	
Alarme	Desmopressina	12 ECR (1168 participantes)	RR = 1,12 (0,93 a 1,36)	Baixa	
Alarme	Tricíclicos	3 ECR (208 participantes)	RR = 2,05 (1,33 a 3,17)	Muito Baixa	
Alarme	Terapia cognitivo-comportamental	1 ECR (33 participantes)	RR = 0,48 (0,25 a 0,92)	Muito Baixa	
Alarme	Psicoterapia	2 ECR (116 participantes)	RR = 3,62 (1,38 a 9,50)	Muito Baixa	
Alarme	Hipnoterapia	1 ECR (96 participantes)	RR = 3,00 (1,41 a 6,39)	Muito Baixa	
Alarme	Dieta restrita	1 ECR (150 participantes)	RR = 23,00 (3,19 a 165,98)	Muito Baixa	
Alarme + Treinamento da bexiga	Treinamento da bexiga	1 ECR (22 participantes)	RR = 3,00 (0,73 a 12,27)	Muito Baixa	
Alarme + Treinamento de Cama Seca	Treinamento de Cama Seca	1 ECR (80 participantes)	RR = 3,79 (1,85 a 7,77)	Baixa	
Alarme + desmopressina	Desmopressina	5 ECR (359 participantes)	RR = 1,32 (1,08 a 1,62)	Baixa	

Quadro 9 - Efeito das intervenções dos desfechos episódios de enurese por semana ao final do tratamento, resposta completa à terapia após o tratamento, proporção de crianças que atingiram 14 noites consecutivas sem episódios de enurese ao final do tratamento, não resposta à terapia após o tratamento e eventos adversos dos tratamentos para enurese em crianças e adolescentes.

continuação

Intervenção	Comparação	Nº de estudos (Nº participantes)	Tamanho do efeito (IC95%)	GRADE (certeza)	Efeito na enurese
Desfecho: não resposta à terapia após o tratamento (proporção de crianças que NÃO atingiram 14 noites secas consecutivas do final do tratamento)					
Imipramina	Placebo	12 ECR (831 participantes)	RR = 0,74 (0,61 a 0,90)	Muito Baixa	
Amitriptilina	Placebo	2 ECR (98 participantes)	RR = 0,83 (0,72 a 0,97)	Baixa	
Imipramina	Desmopressina	4 ECR (222 participantes)	RR = 0,88 (0,64 a 1,20)	Muito Baixa	
Imipramina	Desmopressina + Oxibutinina	1 ECR (45 participantes)	RR = 2,39 (1,35 a 4,25)	Muito Baixa	
Imipramina	Alarme	1 ECR (24 participantes)	RR = 4,00 (1,06 a 15,08)	Muito Baixa	
Imipramina	Alarme (detector Mozes)	2 ECR (184 participantes)	RR = 1,28 (1,07 a 1,53)	Muito Baixa	
Imipramina	Terapia em 3 passos (tranquilização, treinamento de controle de retenção + despertar, envolvimento dos pais)	1 ECR (72 participantes)	RR = 1,83 (1,08 a 3,12)	Baixa	
Imipramina	Terapia em 3 passos + motivação/acon selhamento + educação	1 ECR (132 participantes)	RR = 3,91 (2,30 a 6,66)	Baixa	
Imipramina + Oxibutinina	Placebo	1 ECR (47 participantes)	RR = 0,43 (0,23 a 0,78)	Moderada	

Quadro 9 - Efeito das intervenções dos desfechos episódios de enurese por semana ao final do tratamento, resposta completa à terapia após o tratamento, proporção de crianças que atingiram 14 noites consecutivas sem episódios de enurese ao final do tratamento, não resposta à terapia após o tratamento e eventos adversos dos tratamentos para enurese em crianças e adolescentes.

continuação

Intervenção	Comparação	Nº de estudos (Nº participantes)	Tamanho do efeito (IC95%)	GRADE (certeza)	Efeito na enurese
Treinamento vesical	Controle (lista de espera + recompensa)	1 ECR (21 participantes)	RR = 0,85 (0,63 a 1,15)	Muito Baixa	?
Recompensa + levantar	Controle (<i>play</i>)	1 ECR (20 participantes)	RR = 0,22 (0,06 to 0,78)	Muito Baixa	?
Recompensa	Controle (lista de espera)	2 ECR (325 participantes)	RR = 0.84 (0.73 to 0.95)	Muito Baixa	?
Levantar (sem senha)	Controle	1 ECR (287 participantes)	RR = 0.79 (0.68 to 0.92)	Muito Baixa	?
Levantar (com senha)	Controle	1 ECR (284 participantes)	RR = 0.92 (0.81 to 1.05)	Muito Baixa	?
Treinamento vesical	Treinamento de Cama Seca (intervenção complexa)	1 ECR (22 participantes)	RR = 1.67 (0.85 to 3.26)	Muito Baixa	?
Recompensa	Terapia cognitiva	1 ECR (40 participantes)	RR = 2.8 (1.24 to 6.3)	Muito Baixa	?
Acordar ligado a se molhar com urina	Acordar em uma hora determinada	1 ECR (125 participantes)	RR = 0.79 (0.5 to 1.22)	Muito Baixa	?
Levantar (sem senha)	Levantar (com senha)	1 ECR (283 participantes)	RR = 0.86 (0.74 to 1.02)	Muito Baixa	?
Levantar (sem senha)	Recompensa	1 ECR (286 participantes)	RR = 0.93 (0.78 to 1.1)	Muito Baixa	?
Levantar (com senha)	Recompensa	1 ECR (286 participantes)	RR = 1.07 (0.92 to 1.25)	Muito Baixa	?
Acordar	Placebo	1 ECR (32 participantes)	RR = 1.22 (0.91 to 1.64)	Muito Baixa	?

Quadro 9 - Efeito das intervenções dos desfechos episódios de enurese por semana ao final do tratamento, resposta completa à terapia após o tratamento, proporção de crianças que atingiram 14 noites consecutivas sem episódios de enurese ao final do tratamento, não resposta à terapia após o tratamento e eventos adversos dos tratamentos para enurese em crianças e adolescentes.

continuação

Intervenção	Comparação	Nº de estudos (Nº participantes)	Tamanho do efeito (IC95%)	GRADE (certeza)	Efeito na enurese
Acordar + recompensa + placebo	Amitriptilina	1 ECR (40 participantes)	RR = 2.83 (1.42 to 5.67)	Muito Baixa	?
Acordar + recompensa + placebo	Acordar + recompensa + Amitriptilina	1 ECR (40 participantes)	RR = 1.55 (1 to 2.39)	Muito Baixa	?
Treinamento vesical	Desmopressina	1 ECR (114 participantes)	RR = 1.25 (0.97 to 1.62)	Muito Baixa	?
Treinamento vesical + placebo	Oxibutinina	1 ECR (59 participantes)	RR = 1.11 (0.95 to 1.3)	Muito Baixa	?
Treinamento vesical + placebo	Placebo	1 ECR (59 participantes)	RR = 0.97 (0.88 to 1.06)	Muito Baixa	?
Treinamento vesical + placebo	Treinamento vesical + oxibutinina	1 ECR (59 participantes)	RR = 1.07 (0.93 to 1.23)	Muito Baixa	?
Clorprotixeno	Placebo	1 ECR (90 participantes)	RR = 0.95 (0.85 to 1.07)	Muito Baixa	?
Supositório de indometacina	Placebo	1 ECR (38 participantes)	RR = 0.36 (0.16 to 0.79)	Muito Baixa	?
Diclofenaco	Placebo	3 ECR (124 participantes)	RR = 0.62 (0.34 to 1.13)	Muito Baixa	?
Meprobamato	Placebo	1 ECR (67 participantes)	RR = 1.11 (0.92 to 1.35)	Muito Baixa	?
Cloreto de hidroxizina	Placebo	1 ECR (80 participantes)	RR = 0.83 (0.7 to 0.97)	Muito Baixa	?
Cloridrato de metilfenidato	Placebo	1 ECR (83 participantes)	RR = 0.79 (0.67 to 0.94)	Muito Baixa	?
Sulfato de atropina + sulfato de efedrina	Placebo	1 ECR (50 participantes)	RR = 1 (0.71 to 1.41)	Muito Baixa	?

Quadro 9 - Efeito das intervenções dos desfechos episódios de enurese por semana ao final do tratamento, resposta completa à terapia após o tratamento, proporção de crianças que atingiram 14 noites consecutivas sem episódios de enurese ao final do tratamento, não resposta à terapia após o tratamento e eventos adversos dos tratamentos para enurese em crianças e adolescentes.

continuação

Intervenção	Comparação	Nº de estudos (Nº participantes)	Tamanho do efeito (IC95%)	GRADE (certeza)	Efeito na enurese
Clordiazepóxido + amitriptilina	Placebo	1 ECR (215 participantes)	RR = 0.98 (0.95 to 1.01)	Muito Baixa	
Piracetam	Placebo	1 ECR (22 participantes)	RR = 1.38 (0.91 to 2.11)	Muito Baixa	
Propantelina	Placebo	2 ECR (226 participantes) Wallace 1969 Leys 1956	RR = 0.99 (0.95 to 1.05)	Muito Baixa	
Oxibutinina	Placebo	1 ECR (39 participantes)	RR = 0.8 (0.52 to 1.24)	Muito Baixa	
Diazepam	Placebo	1 ECR (50 participantes)	RR = 0.22 (0.11 to 0.46)	Muito Baixa	
Propantelina	Placebo	1 ECR (15 participantes)	RR = 1.33 (0.15 to 11.64)	Muito Baixa	
Atomoxetina	Placebo	1 ECR (83 participantes)	RR = 0.81 (0.7 to 0.95)	Muito Baixa	
Hidroclorotiazida	Placebo	1 ECR (64 participantes)	RR = 0.94 (0.84 to 1.04)	Muito Baixa	
LA tolterodina + desmopressina	Placebo + desmopressina	1 ECR (34 participantes)	RR = 0.89 (0.7 to 1.13)	Muito Baixa	
Mesterolona	Placebo	1 ECR (30 participantes)	RR = 0.32 (0.17 to 0.62)	Muito Baixa	
Tolterodina	Placebo	1 ECR (50 participantes)	RR = 1 (0,93 a 1,08)	Muito Baixa	
Oxibutinina + alarme	Placebo + alarme	1 ECR (55 participantes)	RR = 0,96 (0,56 a 1,65)	Muito Baixa	
Oxibutinina + exercícios de retenção + alarme	Placebo + exercícios de retenção + alarme	1 ECR (54 participantes)	RR = 1,01 (0,58 a 1,75)	Muito Baixa	

Quadro 9 - Efeito das intervenções dos desfechos episódios de enurese por semana ao final do tratamento, resposta completa à terapia após o tratamento, proporção de crianças que atingiram 14 noites consecutivas sem episódios de enurese ao final do tratamento, não resposta à terapia após o tratamento e eventos adversos dos tratamentos para enurese em crianças e adolescentes.

continuação

Intervenção	Comparação	Nº de estudos (Nº participantes)	Tamanho do efeito (IC95%)	GRADE (certeza)	Efeito na enurese
Meprobamato + hidroxizina	Imipramina	1 ECR (25 participantes)	RR = 1,67 (1,04 a 2,69)	Muito Baixa	
Cloreto de hidroxizina	Cloridrato de metilfenidato	1 ECR (85 participantes)	RR = 1,04 (0,84 a 1,3)	Muito Baixa	
Triclofos	Efedrina	1 ECR (56 participantes)	RR= 0,93 (0,8 a 1,07)	Muito Baixa	
Diclofenac	Desmopressina (gotas nasais)	1 ECR (62 participantes)	RR = 1,94 (1,13 a 3,33)	Muito Baixa	
Oxibutinina	Imipramina	2 ECR (85 participantes)	RR = 0,98 (0,76 a 1,26)	Muito Baixa	
Oxibutinina	Imipramina + oxibutinina	2 ECR (90 participantes)	RR = 1,46 (1,06 a 2,01)	Muito Baixa	
Propantelina	Propantelina + fenobarbitona	1 ECR (150 participantes)	RR = 1,09 (0,96 a 1,24)	Muito Baixa	
Tolterodina	Imipramina	1 ECR (50 participantes)	RR = 1,24 (1,01 a 1,53)	Muito Baixa	
Desmopressina + Oxibutinina	Imipramina	1 ECR (96 participantes)	RR = 0,6 (0,44 a 0,8)	Baixa	
Desmopressina + Oxibutinina	Desmopressina	1 ECR (97 participantes)	RR = 0,82 (0,58 a 1,16)	Muito Baixa	
Diclofenac	Imipramina	1 ECR (36 participantes)	RR = 1,03 (0,81 a 1,3)	Muito Baixa	
Diclofenac	Diclofenac + imipramina	1 ECR (50 participantes)	RR = 1,17 (0,92 a 1,5)	Muito Baixa	
Anfetamina	Alarme	1 ECR (33 participantes)	RR = 2,2 (1,12 a 4,29)	Muito Baixa	
Metedrina + alarme	Alarme	1 ECR (18 participantes)	RR = 0,14 (0,01 a 2,2)	Muito Baixa	
Piracetam	Play + terapia de suporte	1 ECR (33 participantes)	RR = 1,67 (1,01 a 2,75)	Muito Baixa	

Quadro 9 - Efeito das intervenções dos desfechos episódios de enurese por semana ao final do tratamento, resposta completa à terapia após o tratamento, proporção de crianças que atingiram 14 noites consecutivas sem episódios de enurese ao final do tratamento, não resposta à terapia após o tratamento e eventos adversos dos tratamentos para enurese em crianças e adolescentes.

continuação

Intervenção	Comparação	Nº de estudos (Nº participantes)	Tamanho do efeito (IC95%)	GRADE (certeza)	Efeito na enurese
Piracetam	Piracetam + <i>play</i> + terapia de suporte	1 ECR (30 participantes)	RR = 2,67 (1,18 a 6,03)	Muito Baixa	?
Oxibutinina	Acupressão	1 ECR (24 participantes)	RR = 0,7 (0,41 a 1,2)	Muito Baixa	?
Tolterodine + desmopressin	Desmopressina	1 ECR (34 participantes)	RR = 0,89 (0,7 a 1,13)	Muito Baixa	?
Oxibutinina + desmopressina	Desmopressina	1 ECR (97 participantes)	RR = 0,91 (0,63 a 1,31)	Muito Baixa	?
Oxibutinina + imipramina	Imipramina	2 ECR (101 participantes)	RR = 0,68 (0,5 a 0,92)	Muito Baixa	?
Anticolinérgico + desmopressina	Desmopressina	2 ECR (131 participantes)	RR = 0,9 (0,7 a 1,16)	Muito Baixa	?
Desfecho: não resposta à terapia após o tratamento (proporção de crianças que falharam ou recaíram após a conclusão do tratamento)					
Recompensa	Terapia cognitiva	1 ECR (32 participantes)	RR = 3,43 (1,11 a 10,59)	Muito Baixa	?
Acordar ligado a se molhar com urina	Acordar em uma hora determinada	1 ECR (125 participantes)	RR = 1,06 (0,79 a 1,44)	Muito Baixa	?
Acordar + recompensa + placebo	Amitriptilina	1 ECR (40 participantes)	RR = 1,5 (0,9 a 2,49)	Muito Baixa	?
Acordar + recompensa + placebo	Acordar + recompensa + Amitriptilina	1 ECR (40 participantes)	RR = 1 (0,7 a 1,43)	Muito Baixa	?
Restrição de líquidos e evitar punição	Imipramina	1 ECR (40 participantes)	RR = 2 (1,12 a 3,57)	Muito Baixa	?

Quadro 9 - Efeito das intervenções dos desfechos episódios de enurese por semana ao final do tratamento, resposta completa à terapia após o tratamento, proporção de crianças que atingiram 14 noites consecutivas sem episódios de enurese ao final do tratamento, não resposta à terapia após o tratamento e eventos adversos dos tratamentos para enurese em crianças e adolescentes.

continuação

Intervenção	Comparação	Nº de estudos (Nº participantes)	Tamanho do efeito (IC95%)	GRADE (certeza)	Efeito na enurese
Restrição de líquidos e evitar punição	Restrição de líquidos e evitar punição + imipramina	1 ECR (40 participantes)	RR = 8 (2,11 a 30,34)	Muito Baixa	
Treinamento da bexiga	Desmopressina	1 ECR (114 participantes)	RR = 0,92 (0,81 a 1,05)	Muito Baixa	
Sulfato de atropina + sulfato de efedrina	Placebo	1 ECR (50 participantes)	RR = 0,92 (0,8 a 1,06)	Muito Baixa	
Clordiazepóxido + amitriptilina	Placebo	1 ECR (200 participantes)	RR = 1 (0,97 a 1,03)	Muito Baixa	
Oxibutinina	Placebo	1 ECR (23 participantes)	RR = 1,13 (0,79 a 1,62)	Muito Baixa	
Mesterolone	Placebo	1 ECR (30 participantes)	RR = 0,77 (0,58 a 1,03)	Muito Baixa	
Oxibutinina + alarme	Placebo + alarme	1 ECR (52 participantes)	RR = 1,44 (0,75 a 2,78)	Muito Baixa	
Oxibutinina + exercícios de retenção + alarme	Placebo + exercícios de retenção + alarme	1 ECR (50 participantes)	RR = 1,1 (0,61 a 1,98)	Muito Baixa	
Oxibutinina + imipramina	Imipramina	2 ECR (85 participantes)	RR = 0,48 (0,31 a 0,74)	Muito Baixa	
Treinamento da Cama Seca (alarme + terapeuta em casa)	Controle	1 ECR (40 participantes)	RR = 0,27 (0,13 a 0,55)	Baixa	

Quadro 9 - Efeito das intervenções dos desfechos episódios de enurese por semana ao final do tratamento, resposta completa à terapia após o tratamento, proporção de crianças que atingiram 14 noites consecutivas sem episódios de enurese ao final do tratamento, não resposta à terapia após o tratamento e eventos adversos dos tratamentos para enurese em crianças e adolescentes.

continuação

Intervenção	Comparação	Nº de estudos (Nº participantes)	Tamanho do efeito (IC95%)	GRADE (certeza)	Efeito na enurese
Treinamento da Cama Seca (alarme + terapeuta no hospital)	Controle	1 ECR (40 participantes)	RR = 0,32 (0,17 a 0,6)	Baixa	
Treinamento da Cama Seca (alarme + parentes como terapeutas em casa)	Controle	1 ECR (40 participantes)	RR = 0,22 (0,1 a 0,5)	Baixa	
Treinamento de Cama Seca com alarme	Controle	1 ECR (80 participantes)	RR = 0,26 (0,17 a 0,4)	Baixa	
Treinamento em casa de espectro completo + alarme	Controle	1 ECR (24 participantes)	RR = 0,41 (0,21 a 0,79)	Muito Baixa	
Treinamento de Cama Seca sem alarme	Controle	1 ECR (40 participantes)	RR = 0,85 (0,7 a 1,05)	Muito Baixa	
Treinamento de Cama Seca sem alarme	Alarme	1 ECR (40 participantes)	RR = 1,7 (1,06 a 2,73)	Muito Baixa	
Treinamento de Cama Seca sem alarme	Treinamento de Cama Seca + alarme	2 ECR (100 participantes)	RR = 2,81 (1,8 a 4,38)	Muito Baixa	

Quadro 9 - Efeito das intervenções dos desfechos episódios de enurese por semana ao final do tratamento, resposta completa à terapia após o tratamento, proporção de crianças que atingiram 14 noites consecutivas sem episódios de enurese ao final do tratamento, não resposta à terapia após o tratamento e eventos adversos dos tratamentos para enurese em crianças e adolescentes.

continuação

Intervenção	Comparação	Nº de estudos (Nº participantes)	Tamanho do efeito (IC95%)	GRADE (certeza)	Efeito na enurese
Treinamento de controle de retenção + despertar + segurança dos pais	Mesmo + aconselhamento + reforço educacional	1 ECR (132 participantes)	RR = 2,07 (1,16 a 3,72)	Muito Baixa	
Dry Bed Training + alarm	Alarme	3 ECR (152 participantes)	RR = 0,71 (0,35 a 1,44)	Muito Baixa	
Treinamento em casa de espectro completo + alarme	Alarme	1 ECR (25 participantes)	RR = 0,77 (0,32 a 1,87)	Muito Baixa	
Treinamento em casa de espectro completo + alarme	Alarme + treinamento de controle de retenção	1 ECR (26 participantes)	RR = 0,83 (0,34 a 2,06)	Muito Baixa	
3 etapas (treinamento de controle de retenção + despertar + segurança dos pais)	Imipramina	1 ECR (72 participantes)	RR = 0,58 (0,36 a 0,93)	Muito Baixa	
3 etapas (treinamento de controle de retenção + despertar + segurança dos pais) + aconselhamento + reforço educacional	Imipramina	1 ECR (132 participantes)	RR = 0,27 (0,16 a 0,43)	Baixa	

Quadro 9 - Efeito das intervenções dos desfechos episódios de enurese por semana ao final do tratamento, resposta completa à terapia após o tratamento, proporção de crianças que atingiram 14 noites consecutivas sem episódios de enurese ao final do tratamento, não resposta à terapia após o tratamento e eventos adversos dos tratamentos para enurese em crianças e adolescentes.

continuação

Intervenção	Comparação	Nº de estudos (Nº participantes)	Tamanho do efeito (IC95%)	GRADE (certeza)	Efeito na enurese
Informações sobre enurese em CD-rom interativo	Controle sem tratamento	1 ECR (183 participantes)	RR = 1,06 (0,91 a 1,24)	Muito Baixa	
Informações escritas sobre enurese	Controle sem tratamento	1 ECR (162 participantes)	RR = 0,92 (0,77 a 1,11)	Muito Baixa	
Informações sobre enurese em CD-rom interativo	Informações escritas sobre enurese	1 ECR (195 participantes)	RR = 1,15 (0,97 a 1,36)	Muito Baixa	
Desmopressina	Desmopressina + amitriptilina	1 ECR (31 participantes)	RR = 1,08 (0,9 a 1,3)	Baixa	
Desmopressina	Treinamento de controle de retenção	1 ECR (114 participantes)	RR = 1,09 (0,96 a 1,24)	Muito Baixa	
Desmopressina + psicologia + treinamento de controle de retenção	Desmopressina	1 ECR (146 participantes)	RR = 0,98 (0,91 a 1,06)	Muito Baixa	
Desmopressina + psicologia + treinamento de controle de retenção	Placebo + psicologia + treinamento de controle de retenção	1 ECR (145 participantes)	RR = 1,02 (0,94 a 1,12)	Muito Baixa	
Desmopressina	Acupuntura a laser	1 ECR (40 participantes)	RR = 0,71 (0,27 a 1,88)	Muito Baixa	

Quadro 9 - Efeito das intervenções dos desfechos episódios de enurese por semana ao final do tratamento, resposta completa à terapia após o tratamento, proporção de crianças que atingiram 14 noites consecutivas sem episódios de enurese ao final do tratamento, não resposta à terapia após o tratamento e eventos adversos dos tratamentos para enurese em crianças e adolescentes.

conclusão

Intervenção	Comparação	Nº de estudos (Nº participantes)	Tamanho do efeito (IC95%)	GRADE (certeza)	Efeito na enurese
Desfecho: efeitos adversos					
alarme tipo “Bell and pad”	Alarme de choque elétrico	1 ECR (36 participantes)	No adverse events for the bell and pad alarm group. For electric shock alarm: 3/12 children received corrosive skin burns and 2/12 children discontinued treatment due to fear.	-	-
Alarme de palavra-código	Alarme controle	1 ECR (353 participantes)	RR = 1,34 (0,75 a 2,38)	Moderada	
Alarme	Desmopressina	5 ECR (565 participantes)	RR = 0,38 (0,20 a 0,71)	Moderada	

DM: Diferença de Média; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; IC95%: Intervalo de confiança de 95%; RR: Risco Relativo; OR: Odds Ratio.

Fonte: a autora, 2022.

Quadro 10 - *Gap map* sobre a certeza das evidências com base no sistema GRADE para cada comparação por desfecho definido pela Sociedade Internacional de Continência em Crianças

continua

Comparação: Intervenção vs. Controle	Resposta parcial (50-99%) no final do tratamento	Resposta completa (100%) no final do tratamento	Episódios de enurese por semana no final do tratamento	Não resposta à terapia após o tratamento	Sucesso contínuo (após seis meses e após dois anos)	Qualidade de vida
Alarme vs. Nenhum tratamento ou controle		⊕⊕○○ BAIXA	⊕⊕○○ BAIXA			
Alarme vs. Placebo		⊕⊕○○ BAIXA	⊕○○○ MUITO BAIXA			
Alarme imediato vs. Alarme atrasado		⊕○○○ MUITO BAIXA	⊕○○○ MUITO BAIXA			
Alarme vs. Sinal duplo		⊕○○○ MUITO BAIXA	⊕○○○ MUITO BAIXA			
Alarme vs. Outras intervenções comportamentais			⊕⊕○○ BAIXA			
Alarme vs. Desmopressina		⊕⊕⊕○ MODERADA	⊕⊕○○ BAIXA			
Alarme vs. Tricíclicos		⊕○○○ MUITO BAIXA	⊕○○○ MUITO BAIXA			
Alarme vs. Terapia cognitivo-comportamental		⊕○○○ MUITO BAIXA	⊕○○○ MUITO BAIXA			
Alarme + treinamento vesical vs. Treinamento vesical		⊕○○○ MUITO BAIXA	⊕○○○ MUITO BAIXA			

Quadro 10 - *Gap map sobre a certeza das evidências com base no sistema GRADE para cada comparação por desfecho definido pela Sociedade Internacional de Continência em Crianças*

continuação

Comparação: Intervenção vs. Controle	Resposta parcial (50-99%) no final do tratamento	Resposta completa (100%) no final do tratamento	Episódios de enurese por semana no final do tratamento	Não resposta à terapia após o tratamento	Sucesso contínuo (após seis meses e após dois anos)	Qualidade de vida
Alarme + desmopressina vs. Desmopressina		⊕⊕○○ BAIXA	⊕⊕○○ BAIXA			
Imipramina vs. Placebo			⊕○○○ MUITO BAIXA	⊕○○○ MUITO BAIXA		
Imipramina vs. Desmopressina			⊕○○○ MUITO BAIXA	⊕○○○ MUITO BAIXA		
Imipramina + oxibutinina vs. Imipramina			⊕○○○ MUITO BAIXA			
Amitriptilina vs. Desmopressina			⊕○○○ MUITO BAIXA			
Amitriptilina + Desmopressina vs. Amitriptilina			⊕○○○ MUITO BAIXA			
Treinamento vesical vs. Treinamento de cama seca (intervenção complexa com alarme)			⊕○○○ MUITO BAIXA			
Treinamento vesical vs. Controle (lista de espera + recompensa)			⊕○○○ MUITO BAIXA	⊕○○○ MUITO BAIXA		
Recompensa vs. Controle (lista de espera)			⊕⊕○○ BAIXA	⊕○○○ MUITO BAIXA		

Quadro 10 - *Gap map sobre a certeza das evidências com base no sistema GRADE para cada comparação por desfecho definido pela Sociedade Internacional de Continência em Crianças*

continuação

Comparação: Intervenção vs. Controle	Resposta parcial (50-99%) no final do tratamento	Resposta completa (100%) no final do tratamento	Episódios de enurese por semana no final do tratamento	Não resposta à terapia após o tratamento	Sucesso contínuo (após seis meses e após dois anos)	Qualidade de vida
Treinamento vesical vs. Treinamento de cama seca (intervenção complexa)			⊕○○○ MUITO BAIXA	⊕○○○ MUITO BAIXA		
Recompensa vs. Terapia cognitiva			⊕○○○ MUITO BAIXA	⊕○○○ MUITO BAIXA		
Acordar vs. Placebo			⊕○○○ MUITO BAIXA	⊕○○○ MUITO BAIXA		
Treinamento vesical vs. Desmopressina			⊕○○○ MUITO BAIXA	⊕○○○ MUITO BAIXA		
Fenmetrazina vs. Placebo			⊕○○○ MUITO BAIXA			
Supositório de indometacina vs. Placebo			⊕⊕○○ BAIXA	⊕○○○ MUITO BAIXA		
Diclofenaco sódico vs. Placebo			⊕⊕○○ BAIXA			
Diazepam vs. Placebo			⊕⊕○○ BAIXA			
Ibuprofeno vs. Placebo			⊕⊕○○ BAIXA			

Quadro 10 - *Gap map sobre a certeza das evidências com base no sistema GRADE para cada comparação por desfecho definido pela Sociedade Internacional de Continência em Crianças*

continuação

Comparação: Intervenção vs. Controle	Resposta parcial (50-99%) no final do tratamento	Resposta completa (100%) no final do tratamento	Episódios de enurese por semana no final do tratamento	Não resposta à terapia após o tratamento	Sucesso contínuo (após seis meses e após dois anos)	Qualidade de vida
Pseudoefedrina vs. Placebo			⊕⊕○○ BAIXA			
Ibuprofeno + Pseudoefedrina vs. Placebo			⊕⊕○○ BAIXA			
Tolterodina vs. Placebo			⊕○○○ MUITO BAIXA	⊕○○○ MUITO BAIXA		
Brometo de butila de escopolamina vs. Placebo			⊕○○○ MUITO BAIXA			
Meprobamato + hidroxizina vs. Imipramina			⊕⊕○○ BAIXA	⊕○○○ MUITO BAIXA		
Sulfato de efedrina vs. Imipramina			⊕⊕○○ BAIXA			
Supositório de indometacina vs. Desmopressina (gotas nasais)			⊕○○○ MUITO BAIXA			
Oxibutinina vs. Pseudoefedrina			⊕○○○ MUITO BAIXA			
Oxibutinina vs. Indometacina			⊕○○○ MUITO BAIXA			

Quadro 10 - *Gap map sobre a certeza das evidências com base no sistema GRADE para cada comparação por desfecho definido pela Sociedade Internacional de Continência em Crianças*

continuação

Comparação: Intervenção vs. Controle	Resposta parcial (50-99%) no final do tratamento	Resposta completa (100%) no final do tratamento	Episódios de enurese por semana no final do tratamento	Não resposta à terapia após o tratamento	Sucesso contínuo (após seis meses e após dois anos)	Qualidade de vida
Oxibutinina vs. Dicyclomina			⊕⊕○○ BAIXA			
Pseudoefedrina vs. Indometacina			⊕○○○ MUITO BAIXA			
Desmopressina + Oxibutinina vs. Desmopressina			⊕○○○ MUITO BAIXA	⊕○○○ MUITO BAIXA		
Desmopressina + Oxibutinina vs. Imipramina			⊕⊕○○ BAIXA	⊕⊕○○ BAIXA		
Oxibutinina vs. Imipramina			⊕○○○ MUITO BAIXA			
Oxibutinina vs. Oxibutinina + imipramina			⊕○○○ MUITO BAIXA			
Oxibutinina + imipramina vs. Imipramina			⊕⊕○○ BAIXA	⊕○○○ MUITO BAIXA		
Tolterodina vs. Imipramina			⊕○○○ MUITO BAIXA	⊕○○○ MUITO BAIXA		
Brometo de butila de escopolamina vs. Imipramina			⊕○○○ MUITO BAIXA			

Quadro 10 - *Gap map sobre a certeza das evidências com base no sistema GRADE para cada comparação por desfecho definido pela Sociedade Internacional de Continência em Crianças*

continuação

Comparação: Intervenção vs. Controle	Resposta parcial (50-99%) no final do tratamento	Resposta completa (100%) no final do tratamento	Episódios de enurese por semana no final do tratamento	Não resposta à terapia após o tratamento	Sucesso contínuo (após seis meses e após dois anos)	Qualidade de vida
Desmopressina (10 mg) vs. Placebo			⊕○○○ MUITO BAIXA			
Desmopressina (20 mg) vs. Placebo			⊕○○○ MUITO BAIXA			
Desmopressina (10 mg) vs. Desmopressina (20 mg)			⊕○○○ MUITO BAIXA			
Desmopressin vs. Imipramine			⊕○○○ MUITO BAIXA			
Desmopressina + psicologia + treinamento de controle de retenção vs. Desmopressina			⊕⊕○○ BAIXA			
Desmopressina + psicologia + treinamento de controle de retenção vs. Placebo + psicologia + treinamento de controle de retenção			⊕○○○ MUITO BAIXA			
Alarme tipo “ <i>Bell and pad</i> ” vs. Alarme corporal		⊕○○○ MUITO BAIXA				
Alarme padrão vs. Alarme intermitente		⊕○○○ MUITO BAIXA				
Alarme tipo “ <i>Bell and pad</i> ” vs. Alarme de choque elétrico		⊕○○○ MUITO BAIXA				

Quadro 10 - *Gap map sobre a certeza das evidências com base no sistema GRADE para cada comparação por desfecho definido pela Sociedade Internacional de Continência em Crianças*

continuação

Comparação: Intervenção vs. Controle	Resposta parcial (50-99%) no final do tratamento	Resposta completa (100%) no final do tratamento	Episódios de enurese por semana no final do tratamento	Não resposta à terapia após o tratamento	Sucesso contínuo (após seis meses e após dois anos)	Qualidade de vida
Alarme alto vs. Alarme silencioso		⊕○○○ MUITO BAIXA				
Alarme de palavra-código vs. Alarme controle		⊕⊕⊕○ MODERADA				
Alarme vs. Outras intervenções comportamentais		⊕⊕○○ BAIXA				
Alarme vs. Hipnoterapia		⊕○○○ MUITO BAIXA				
Alarme + treinamento de cama seca vs. Treinamento de cama seca		⊕⊕○○ BAIXA				
Alarme de áudio vs. Alarme vibratório		⊕○○○ MUITO BAIXA				
Alarme vs. Psicoterapia		⊕○○○ MUITO BAIXA				
Alarme vs. Dieta restrita		⊕○○○ MUITO BAIXA				
Amitriptilina vs. Placebo				⊕⊕○○ BAIXA		

Quadro 10 - *Gap map* sobre a certeza das evidências com base no sistema GRADE para cada comparação por desfecho definido pela Sociedade Internacional de Continência em Crianças

continuação

Comparação: Intervenção vs. Controle	Resposta parcial (50-99%) no final do tratamento	Resposta completa (100%) no final do tratamento	Episódios de enurese por semana no final do tratamento	Não resposta à terapia após o tratamento	Sucesso contínuo (após seis meses e após dois anos)	Qualidade de vida
Imipramina vs. Alarme				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Imipramina vs. Alarme (detector Mozes)				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Imipramina vs. Terapia em 3 passos (tranquilização, treinamento de controle de retenção + despertar, envolvimento dos pais)				⊕⊕○○ BAIXA		
Imipramina vs. Terapia em 3 passos + motivação/aconselhamento + educação				⊕⊕○○ BAIXA		
Imipramina + Oxybutynina vs. Placebo				⊕⊕⊕○ MODERADA		
Recompensa + levantar vs. Controle (<i>play</i>)				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Levantar (sem senha) vs. Controle				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Levantar (com senha) vs. Controle				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Acordar ligado a se molhar com urina vs. Acordar em uma hora determinada				⊕○○○ MUITO BAIXA		

Quadro 10 - *Gap map* sobre a certeza das evidências com base no sistema GRADE para cada comparação por desfecho definido pela Sociedade Internacional de Continência em Crianças

continuação

Comparação: Intervenção vs. Controle	Resposta parcial (50-99%) no final do tratamento	Resposta completa (100%) no final do tratamento	Episódios de enurese por semana no final do tratamento	Não resposta à terapia após o tratamento	Sucesso contínuo (após seis meses e após dois anos)	Qualidade de vida
Levantar (sem senha) vs. Levantar (com senha)				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Levantar (sem senha) vs. Recompensa				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Levantar (com senha) vs. Recompensa				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Acordar + recompensa + placebo vs. Amitriptilina				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Acordar + recompensa + placebo vs. Acordar + recompensa + Amitriptilina				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Treinamento vesical + placebo vs. Oxibutinina				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Treinamento vesical + placebo vs. Placebo				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Treinamento vesical + placebo vs. Treinamento vesical + oxibutinina				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Clorprotixina vs. Placebo				⊕○○○ MUITO BAIXA		

Quadro 10 - *Gap map sobre a certeza das evidências com base no sistema GRADE para cada comparação por desfecho definido pela Sociedade Internacional de Continência em Crianças*

continuação

Comparação: Intervenção vs. Controle	Resposta parcial (50-99%) no final do tratamento	Resposta completa (100%) no final do tratamento	Episódios de enurese por semana no final do tratamento	Não resposta à terapia após o tratamento	Sucesso contínuo (após seis meses e após dois anos)	Qualidade de vida
Diclofenac vs. Placebo				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Meprobamato vs. Placebo				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Cloreto de hidroxizina vs. Placebo				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Cloridrato de metilfenidato vs. Placebo				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Sulfato de atropina + sulfato de efedrina vs. Placebo				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Clordiazepóxido + amitriptilina vs. Placebo				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Piracetam vs. Placebo				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Propantelina vs. Placebo				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Oxibutinina vs. Placebo				⊕○○○ MUITO BAIXA		

Quadro 10 - *Gap map* sobre a certeza das evidências com base no sistema GRADE para cada comparação por desfecho definido pela Sociedade Internacional de Continência em Crianças

continuação

Comparação: Intervenção vs. Controle	Resposta parcial (50-99%) no final do tratamento	Resposta completa (100%) no final do tratamento	Episódios de enurese por semana no final do tratamento	Não resposta à terapia após o tratamento	Sucesso contínuo (após seis meses e após dois anos)	Qualidade de vida
Diazepam vs. Placebo				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Atomoxetina vs. Placebo				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Hidroclorotiazida vs. Placebo				⊕○○○ MUITO BAIXA		
LA tolterodina + desmopressina vs. Placebo + desmopressina				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Mesterolona vs. Placebo				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Oxibutinina + alarme vs. Placebo + alarme				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Oxibutinina + exercícios de retenção + alarme Vs. Placebo + exercícios de retenção + alarme				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Cloreto de hidroxizina vs. Cloridrato de metilfenidato				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Triclofos vs. Efedrina				⊕○○○ MUITO BAIXA		

Quadro 10 - *Gap map* sobre a certeza das evidências com base no sistema GRADE para cada comparação por desfecho definido pela Sociedade Internacional de Continência em Crianças

continuação

Comparação: Intervenção vs. Controle	Resposta parcial (50-99%) no final do tratamento	Resposta completa (100%) no final do tratamento	Episódios de enurese por semana no final do tratamento	Não resposta à terapia após o tratamento	Sucesso contínuo (após seis meses e após dois anos)	Qualidade de vida
Diclofenac vs. Desmopressina (gotas nasais)				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Oxibutinina vs. Imipramina				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Oxibutinina vs. Imipramina + Oxibutinina				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Propantelina vs. Propantelina + Fenobarbitona				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Diclofenac vs. Imipramina				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Diclofenac vs. Diclofenac + imipramina				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Anfetamina vs. Alarme				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Metedrina + alarme vs. Alarme				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Piracetam vs. Play + terapia de suporte				⊕○○○ MUITO BAIXA		

Quadro 10 - *Gap map sobre a certeza das evidências com base no sistema GRADE para cada comparação por desfecho definido pela Sociedade Internacional de Continência em Crianças*

continuação

Comparação: Intervenção vs. Controle	Resposta parcial (50-99%) no final do tratamento	Resposta completa (100%) no final do tratamento	Episódios de enurese por semana no final do tratamento	Não resposta à terapia após o tratamento	Sucesso contínuo (após seis meses e após dois anos)	Qualidade de vida
Piracetam vs. Piracetam + <i>play</i> + terapia de suporte				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Oxibutinina vs. Acupressão				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Tolterodina + desmopressina vs. Desmopressina				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Oxibutinina + desmopressina vs. Desmopressina				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Anticolinérgico + desmopressina vs. Desmopressina				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Restrição de líquidos e evitar punição vs. Imipramina				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Restrição de líquidos e evitar punição vs. Restrição de líquidos e evitar punição + imipramina				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Treinamento de cama seca (alarme + terapeuta em casa) vs. Controle				⊕⊕○○ BAIXA		

Quadro 10 - *Gap map sobre a certeza das evidências com base no sistema GRADE para cada comparação por desfecho definido pela Sociedade Internacional de Continência em Crianças*

continuação

Comparação: Intervenção vs. Controle	Resposta parcial (50-99%) no final do tratamento	Resposta completa (100%) no final do tratamento	Episódios de enurese por semana no final do tratamento	Não resposta à terapia após o tratamento	Sucesso contínuo (após seis meses e após dois anos)	Qualidade de vida
Treinamento de cama seca (alarme + terapeuta no hospital) vs. Controle				⊕⊕○○ BAIXA		
Treinamento de cama seca (alarme + parentes como terapeutas em casa) vs. Controle				⊕⊕○○ BAIXA		
Treinamento de cama seca com alarme vs. Controle				⊕⊕○○ BAIXA		
FSHT with alarm vs. Controle				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Treinamento de cama seca sem alarme vs. Controle				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Treinamento de cama seca sem alarme vs. Alarme				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Treinamento de cama seca sem alarme vs. Treinamento de cama seca com alarme				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Treinamento de controle de retenção + despertar + segurança dos pais vs. ame + counselling + educational reinforcement				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Treinamento de cama seca com alarme vs. Alarme				⊕○○○ MUITO BAIXA		

Quadro 10 - *Gap map* sobre a certeza das evidências com base no sistema GRADE para cada comparação por desfecho definido pela Sociedade Internacional de Continência em Crianças

continuação

Comparação: Intervenção vs. Controle	Resposta parcial (50-99%) no final do tratamento	Resposta completa (100%) no final do tratamento	Episódios de enurese por semana no final do tratamento	Não resposta à terapia após o tratamento	Sucesso contínuo (após seis meses e após dois anos)	Qualidade de vida
Treinamento em casa de espectro completo + alarme vs. Alarme				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Treinamento em casa de espectro completo + alarme vs. Alarme + Treinamento de controle de retenção				⊕○○○ MUITO BAIXA		
3 passos (treinamento de controle de retenção + despertar + segurança dos pais) vs. Imipramina				⊕○○○ MUITO BAIXA		
3 passos (treinamento de controle de retenção + despertar + tranquilidade dos pais) + aconselhamento + reforço educacional vs. Imipramina				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Informações sobre enurese em CD-rom interativo vs. Controle sem tratamento				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Informações escritas sobre enurese vs. Controle sem tratamento				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Informações sobre enurese em CD-rom interativo vs. Informações escritas sobre enurese				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Desmopressina vs. Desmopressina + Amitriptilina				⊕⊕○○ BAIXA		

Quadro 10 - *Gap map sobre a certeza das evidências com base no sistema GRADE para cada comparação por desfecho definido pela Sociedade Internacional de Continência em Crianças*

conclusão

Comparação: Intervenção vs. Controle	Resposta parcial (50-99%) no final do tratamento	Resposta completa (100%) no final do tratamento	Episódios de enurese por semana no final do tratamento	Não resposta à terapia após o tratamento	Sucesso contínuo (após seis meses e após dois anos)	Qualidade de vida
Desmopressina vs. Treinamento de controle de retenção				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Desmopressina + psicologia + Treinamento de controle de retenção vs. Desmopressina				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Desmopressina + psicologia + Treinamento de controle de retenção vs. Placebo + psicologia + Treinamento de controle de retenção				⊕○○○ MUITO BAIXA		
Desmopressina vs. Acupuntura a laser				⊕○○○ MUITO BAIXA		

Fonte: a autora, 2022.

EVENTOS ADVERSOS DAS INTERVENÇÕES

Em relação aos eventos adversos das terapias estudadas nas revisões sistemáticas incluídas nesta *overview*, os seguintes relatos foram expostos:

- a) Para desmopressina: anorexia, gosto ruim, dor de cabeça, dor de estômago, desconforto nasal (como coceira nasal), hemorragias nasais, erupção cutânea/dermatite/edema, edema palpebral, distúrbios da visão, vômitos, hipertensão e outros problemas menores (GLAZENER; EVANS, 2002; HUANG et al., 2011; CALDWELL; NANKIVELL; SURESHKUMAR, 2013);
- b) Para treinamento de cama seca: considerado impraticável (GLAZENER; EVANS; PETO, 2004);
- c) Para piracetam: dor de cabeça e náusea (HUANG et al., 2011; DESHPANDE; CALDWELL; SURESHKUMAR, 2012);
- d) Para quiropraxia: dor de cabeça, torcicolo e dor na coluna lombar (HUANG et al., 2011);
- e) Para dieta restritiva: agressividade (HUANG et al., 2011);
- f) Para ervas medicinais chinesas: falta de apetite ou boca seca (HUANG et al., 2011);
- g) Para supositório de indometacina: queimação retal leve (DESHPANDE; CALDWELL; SURESHKUMAR, 2012);
- h) Para imipramina: tontura, boca seca, dores de cabeça, náusea, dor abdominal, fadiga, constipação, suor e insônia leve (HUANG et al., 2011);
- i) Para ibuprofeno-pseudoefedrina, pseudoefedrina e ibuprofeno: cefaleia, infecção, dor abdominal, febre, aumento da tosse, alteração do paladar, vômitos, diarreia e gastroenterite (DESHPANDE; CALDWELL; SURESHKUMAR, 2012);
- j) Para mistura de atropina e efedrina: boca seca, insônia, visão turva, tontura, constipação, nervosismo e rubor (DESHPANDE; CALDWELL; SURESHKUMAR, 2012);
- k) Para oxibutinina: distúrbios visuais, xerostomia, distúrbios digestivos, boca seca, náusea, vertigem, epistaxe, rubor, dificuldade miccional, taquicardia (DESHPANDE; CALDWELL; SURESHKUMAR, 2012) e dores de cabeça (CALDWELL; NANKIVELL; SURESHKUMAR, 2013);
- l) Para tolterodina: leve mudança de humor (DESHPANDE; CALDWELL; SURESHKUMAR, 2012);

- m) Para anfetaminas: insônia e inquietação (DESHPANDE; CALDWELL; SURESHKUMAR, 2012);
- n) Para clorprotixina: sonolência (DESHPANDE; CALDWELL; SURESHKUMAR, 2012);
- o) Para meprobamato, hidroxizina ou imipramina: sensação de queimação (DESHPANDE; CALDWELL; SURESHKUMAR, 2012);
- p) Para diazepam: sonolência e ataxia (DESHPANDE; CALDWELL; SURESHKUMAR, 2012);
- q) Para diciclomina: taquicardia e cefaleia (não grave) (DESHPANDE; CALDWELL; SURESHKUMAR, 2012);
- r) Para indometacina: irritação gastrointestinal (DESHPANDE; CALDWELL; SURESHKUMAR, 2012);
- s) Para propantelina: dor de cabeça e boca seca (DESHPANDE; CALDWELL; SURESHKUMAR, 2012);
- t) Para propantelina mais fenobarbitona: dor de cabeça, boca seca e erupção cutânea (DESHPANDE; CALDWELL; SURESHKUMAR, 2012);
- u) Para atomoxetina: aumento da frequência cardíaca, dores de cabeça, náuseas, diminuição do apetite, gastroenterite, insônia, irritabilidade e pirexia (DESHPANDE; CALDWELL; SURESHKUMAR, 2012);
- v) Para amitriptilina: sonolência (CALDWELL; NANKIVELL; SURESHKUMAR, 2013);
- w) Para intervenção comportamental simples: Nenhum efeito adverso relatado. No entanto, a alta taxa de abandono estava relacionada ao insucesso do tratamento (motivos: era muito exigente, ou causava conflitos familiares ou problemas emocionais, ou não funcionava) (CALDWELL; NANKIVELL; SURESHKUMAR, 2013);
- x) Para tricíclicos: boca seca, náuseas, diminuição do apetite, distúrbios do sono, erupções cutâneas, dores de cabeça, sudorese, fadiga, mau humor, tremores, leve alteração de humor, insônia, palpitações (DESHPANDE; CALDWELL; SURESHKUMAR, 2012), convulsões, efeitos no coração, fígado e sangue, como baixa contagem de glóbulos brancos. (CALDWELL; SURESHKUMAR; WONG, 2016). Pode ser grave, principalmente em situações de overdose (CALDWELL; SURESHKUMAR; WONG, 2016);

- y) Para alarme: considerado perturbador. (GLAZENER; EVANS; PETO, 2004). Além disso, foram relatados não acordar a criança, tocar sem urinar, acordar outras pessoas, causar desconforto, assustar a criança e ser muito difícil de usar. (CALDWELL et al., 2020).

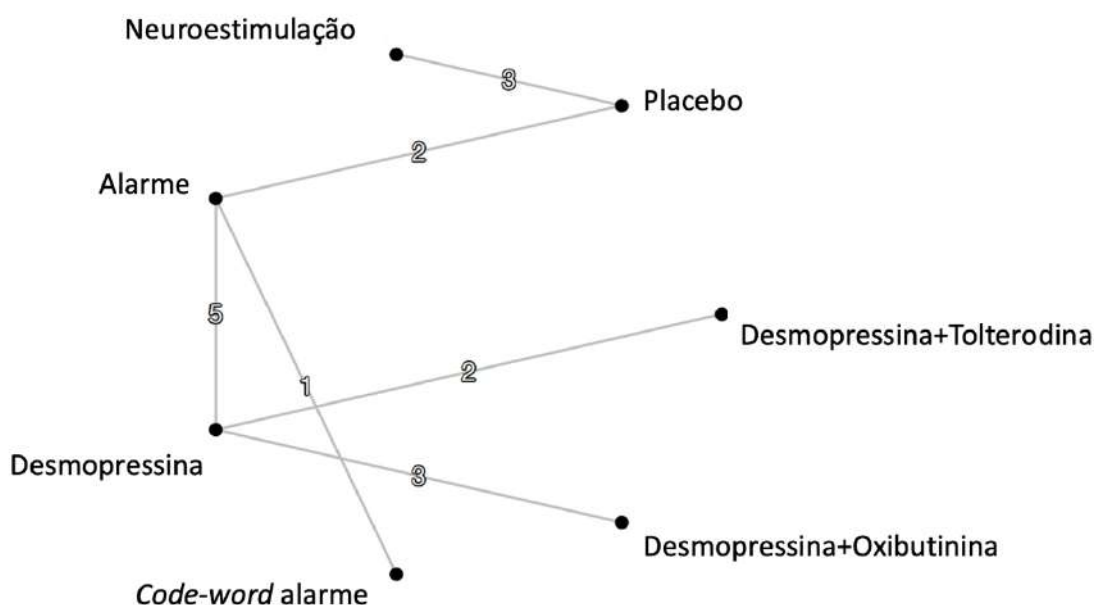
Os resultados desta *overview* de revisões sistemáticas da Colaboração Cochrane acerca das opções terapêuticas para enurese em crianças e adolescentes foram reunidos em um artigo, intitulado ***“WHAT DO COCHRANE SYSTEMATIC REVIEWS SAY ABOUT INTERVENTIONS FOR ENURESIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS? AN OVERVIEW OF SYSTEMATIC REVIEWS”***. Esse artigo foi publicado no periódico *Journal of Pediatric Urology* e está apresentado no Apêndice D.

4.3 FASE 2 - EFICÁCIA E CUSTO-UTILIDADE DE INTERVENÇÕES PARA O TRATAMENTO DA ENURESE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES SOB A PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE BRASILEIRO

Inicialmente, o levantamento das evidências (de acordo com as *overview* de revisões sistemáticas realizadas) resultou na identificação das seguintes comparações com estimativas de efeito de moderada certeza de evidência de acordo com o GRADE para o desfecho “sucesso do tratamento” ($\geq 90\%$ de melhora dos sintomas): (i) desmopressina associada a um anticolinérgico vs. desmopressina (4 ECR; RR = 1,89; IC95% 1,34 a 2,68) [6]; (ii) neuroestimulação vs. grupos controles (uroterapia ou placebo) (5 ECR; RR = 2,79; IC95%: 1.54 a 5.06)[8]; (iii) eletroestimulação vs. placebo (4 ECR; OR = 26,88; IC95%: 11.16 a 64.74); (iv) *code-word* alarme vs. alarme convencional (1 ECR; RR = 0,91; IC95%: 0,79 a 1,05) [10]; e (v) alarme vs. desmopressina (4 ECR; RR = 1,30; IC95%: 0,92 a 1,84) [10].

A metanálise envolveu, então, dados das comparações diretas entre neuroestimulação e placebo, alarme e placebo, alarme e *code-word* alarme, alarme e desmopressina, desmopressina e desmopressina associada à oxibutinina, e desmopressina e desmopressina associada à tolterodina, como mostra a Figura 8. Os resultados das comparações diretas e indiretas evidenciou uma maior superioridade da desmopressina associada à oxibutinina em relação ao placebo. Em seguida, em ordem de magnitude do efeito, também foram superiores ao placebo: desmopressina associada à tolterodina, alarme e neuroestimulação (Tabela 8).

Figura 8 - Representação das comparações diretas da metanálise de rede das intervenções para o tratamento da enurese em crianças e adolescentes.



Fonte: a autora, 2022.

Tabela 8 - Efeitos relativos dos tratamentos para enurese em crianças e adolescentes, em ordem de eficácia em comparação ao placebo

Desmopressina +Oxibutinina	.	.	.	.	.	.
1,35 (0,74 a 2,83)	Desmopressina +Tolterodina	.	.	.	.	.
1,81 (1,16 a 2,83)	1,34 (0,78 a 2,30)	Alarme	.	.	.	.
2,02 (1,06 a 3,84)	1,49 (0,73 a 3,03)	1,11 (0,70 a 1,77)	Neuroestimulação	.	.	.
1,99 (1,21 a 3,28)	1,47 (0,82 a 2,63)	1,10 (0,88 a 1,37)	0,99 (0,59 a 1,64)	Code-word Alarme	.	.
2,21 (1,52 a 3,20)	1,63 (1,01 a 2,63)	1,22 (0,95 a 1,57)	1,09 (0,65 a 1,85)	1,11 (0,80 a 1,55)	Desmopressina	.
2,88 (1,65 a 5,04)	2,13 (1,13 a 4,02)	1,59 (1,14 a 2,23)	1,43 (1,04 a 1,96)	1,45 (0,97 a 2,16)	1,31 (0,86 a 1,98)	Placebo

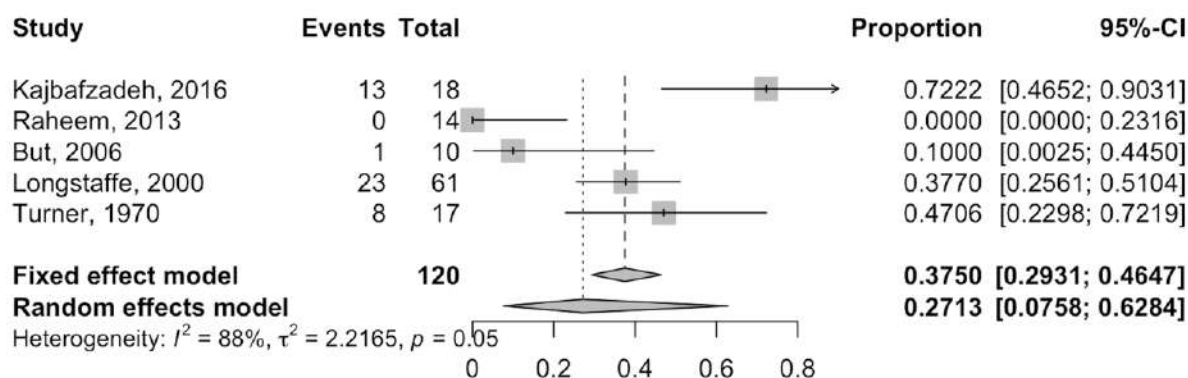
Nota: Resultado apresentado como risco relativo e intervalo de confiança de 95% para “sucesso do tratamento” da terapia na coluna versus terapia na linha.

Fonte: a autora, 2022.

Os efeitos dos tratamentos em relação ao placebo foram utilizados na modelagem da árvore de decisão, juntamente com a probabilidade de 27% para cura para crianças e

adolescentes que utilizaram terapias placebo, estimada em metanálise de braço único (Figura 9).

Figura 9 - Metanálise de braço único da estimativa de cura da enurese de crianças e adolescente apenas dos grupos placebos dos estudos incluídos na metanálise de rede.



Fonte: a autora, 2022.

A estimativa de custo-utilidade de acordo com a árvore de decisão modelada apontou a terapia combinada entre desmopressina e tolterodina como absolutamente dominada. Ademais, a utilização da neuroestimulação apresentou uma utilidade incremental (UI) de 0,012 e um custo incremental (CI) de R\$71,62 em relação ao braço sem tratamento, com razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$5.931,68/QALY. A utilização do alarme em relação à neuroestimulação apresentou uma UI de 0,004 e um CI de R\$35,87 (RCUI = R\$7.982,92/QALY), enquanto a associação entre desmopressina e oxibutinina mostrou uma UI de 0,036 e um CI de R\$1052,30 em relação ao alarme (RCUI = R\$29.050,56/QALY) (Tabela 9; Figura 10).

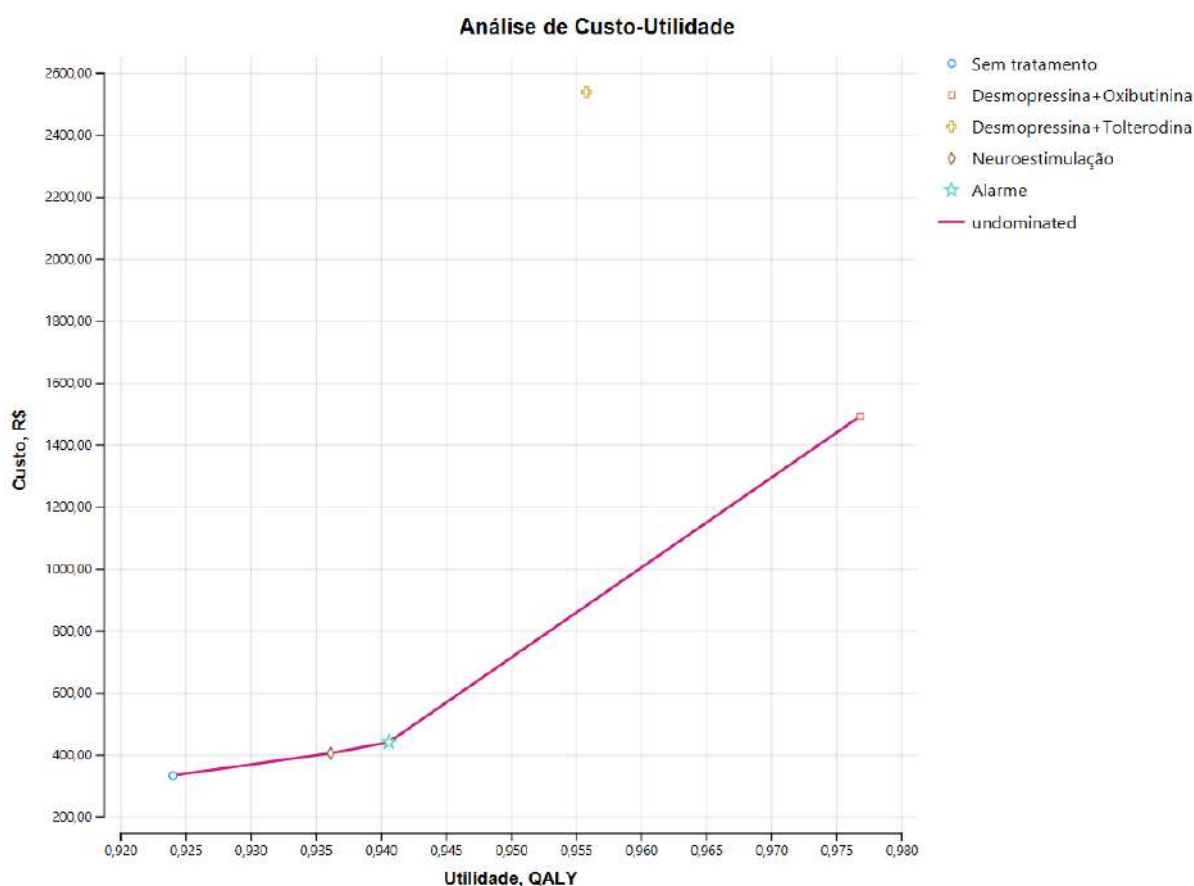
Tabela 9 - Valores de custo, custo incremental, utilidade, utilidade incremental e RCI entre as estratégias incluídas na árvore de decisão para o tratamento da enurese em crianças e adolescentes.

Estratégia	Custo (R\$)	CI	Utilidade (QALY)	UI	RCUI CI/UI	Categoria
Sem tratamento	332,60		0,924			Não dominada
Neuroestimulação	404,22	71,62	0,936	0,012	5931,68	Não dominada
Alarme	440,09	35,87	0,941	0,004	7982,92	Não dominada
Desmopressina + Oxibutinina	1492,39	1052,30	0,977	0,036	29050,56	Não dominada
Desmopressina + Tolterodina	2537,60	1045,21	0,956	-0,021	-49629,97	Absolutamente dominada

R\$: reais; CI: custo incremental; UI: utilidade incremental; RCUI: razão de custo utilidade incremental; QALY: *quality adjusted life Years*

Fonte: a autora, 2022.

Figura 10 - Análise de custo-utilidade das estratégias terapêuticas para o tratamento da enurese em crianças e adolescentes, considerando um horizonte temporal de um ano e a perspectiva do Sistema Único de Saúde brasileiro.



QALY: *quality adjusted life years*; R\$: real (moeda brasileira)

Fonte: a autora, 2022.

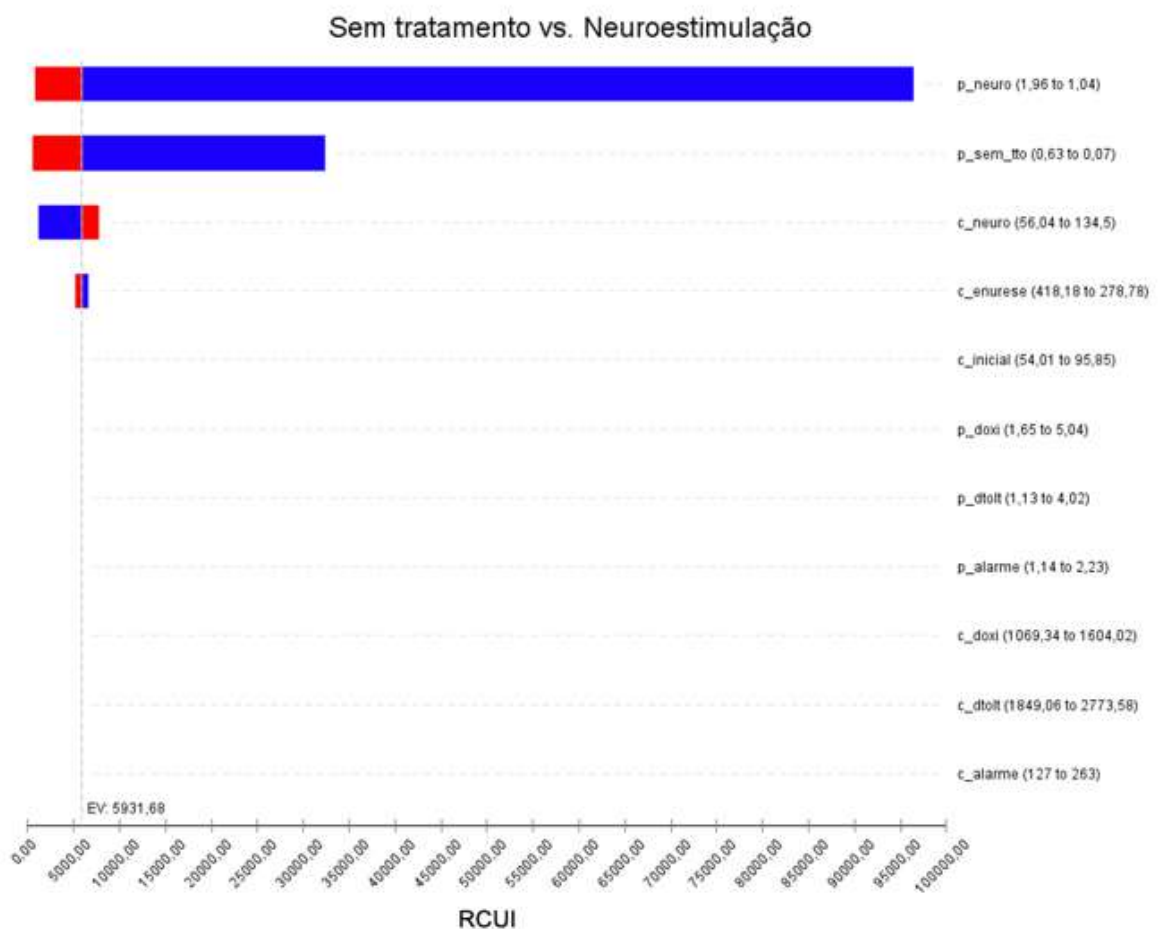
Por fim, a análise de sensibilidade evidenciou que o modelo era sensível principalmente à variação da probabilidade de cura das estratégias terapêuticas, representada pelos extremos dos respectivos IC95%, e ao custo das terapias quando comparada a neuroestimulação com o alarme (Figura 11). Diante disso, as análises de custo-utilidade dos modelos foram realizadas novamente, considerando o valor mínimo e máximo das variáveis que refletiam a probabilidade de cura. Como resultado, não foram vistas diferenças em relação às terapias dominadas e não dominadas quando foram considerados os valores mínimo e máximo da probabilidade de cura do braço sem tratamento, e o valor mínimo da probabilidade de cura do braço de utilização da terapia combinada entre desmopressina e tolterodina. Também não foi vista diferença quando o valor do custo inicial foi considerado R\$10, nem quando foi acrescentado R\$10 ao valor do alarme pela consulta de acompanhamento do processo terapêutico.

Quando considerado o valor mínimo da probabilidade de cura do braço de utilização da terapia combinada entre desmopressina e oxibutinina, esta alternativa terapêutica passou a ser dominada por dominância estendida pela combinação entre desmopressina e tolterodina, que passa a ser não dominada (Figura 12, A). Porém quando considerado o valor máximo da probabilidade de cura do braço de utilização da terapia combinada entre desmopressina e oxibutinina, a combinação entre desmopressina e tolterodina continua sendo absolutamente dominada, enquanto a neuroestimulação e o alarme passam a ser terapias dominadas por dominância estendida (Figura 12, B). Quando considerado o valor máximo da probabilidade de cura do braço da terapia combinada entre desmopressina e tolterodina, esta passa a ser não dominada, enquanto a associação entre desmopressina e oxibutinina passa a ser dominada por dominância estendida (Figura 12,C). Em relação às probabilidades de cura com a neuroestimulação, quando considerado o valor mínimo, esta intervenção passa a ser absolutamente dominada (Figura 12,D), enquanto quando considerado o valor máximo, a terapia com alarme passa a ser absolutamente dominada (Figura 12,E). Mudança semelhante acontece quando as variações relacionadas à probabilidade de cura da utilização do alarme foram consideradas no modelo. Quando inserido o valor mínimo, esta terapia foi tida como absolutamente dominada (Figura 12, F), enquanto quando inserido o valor máximo, a neuroestimulação passa a ser absolutamente dominada (Figura 12, G).

Ao considerar os valores mínimo e máximo do custo das terapias de neuroestimulação e alarme, foi verificada uma alternância na classificação dessas terapias no modelo. Quando considerado o custo mínimo do alarme, a neuroestimulação foi considerada dominada por dominância estendida (Figura 12,H), porém quando considerado o custo máximo, o passou a ser uma terapia dominada por dominância estendida (Figura 12,I). Considerando o custo mínimo da neuroestimulação, não houve alteração nos resultados modelo com os valores médios. Entretanto, quando considerado o valor máximo do custo, a neuroestimulação foi considerada dominada por dominância estendida (Figura 12,J).

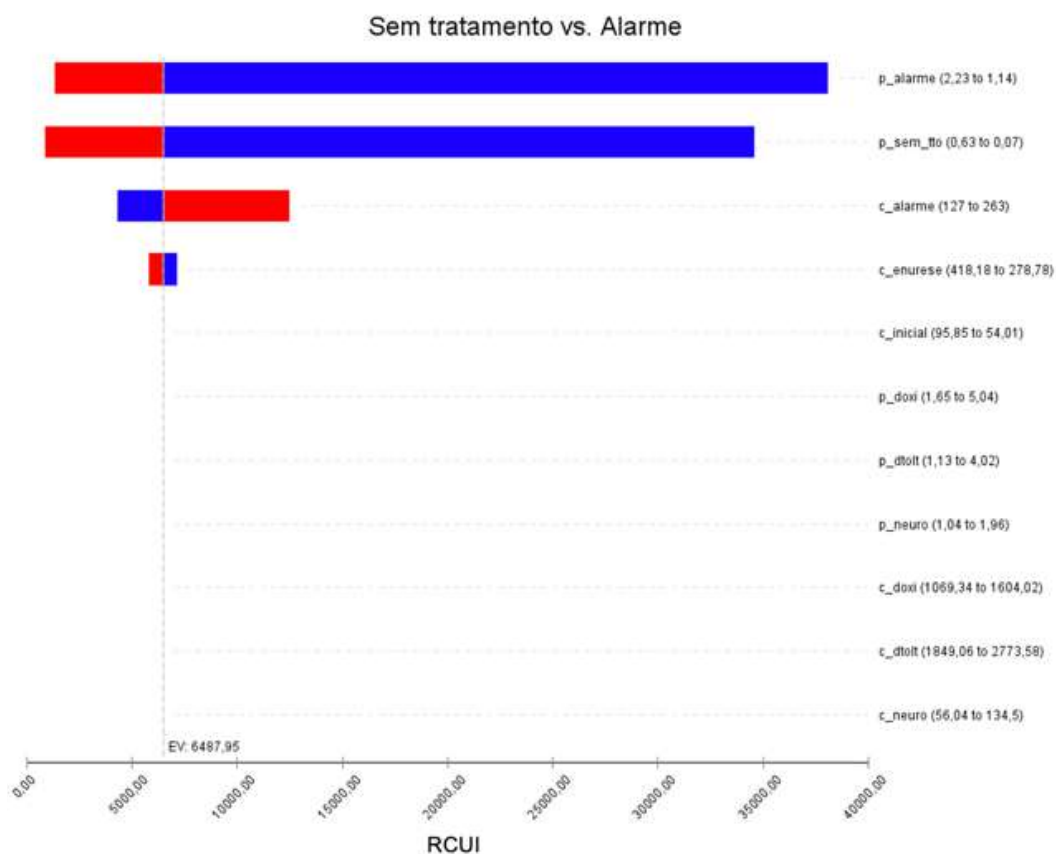
Figura 11 - Análise de sensibilidade por meio do diagrama de tornado em relação à variação das razões de custo-utilidade incremental relativas aos tratamentos para enurese incluídos na árvore de decisão. (A) comparação entre o braço sem tratamento e neuroestimulação; (B) comparação entre o braço sem tratamento e alarme; (C) comparação entre o braço sem tratamento e desmopressina associada à oxibutinina; (D) comparação entre o braço sem tratamento e desmopressina associada à tolterodina; (E) comparação entre neuroestimulação e alarme; (F) comparação entre desmopressina associada à oxibutinina e neuroestimulação; (G) comparação entre desmopressina associada à oxibutinina e alarme; (H) comparação entre desmopressina associada à oxibutinina e desmopressina associada à tolterodina; (I) comparação entre desmopressina associada à tolterodina e neuroestimulação; (J) comparação entre desmopressina associada à tolterodina e alarme.

(A)



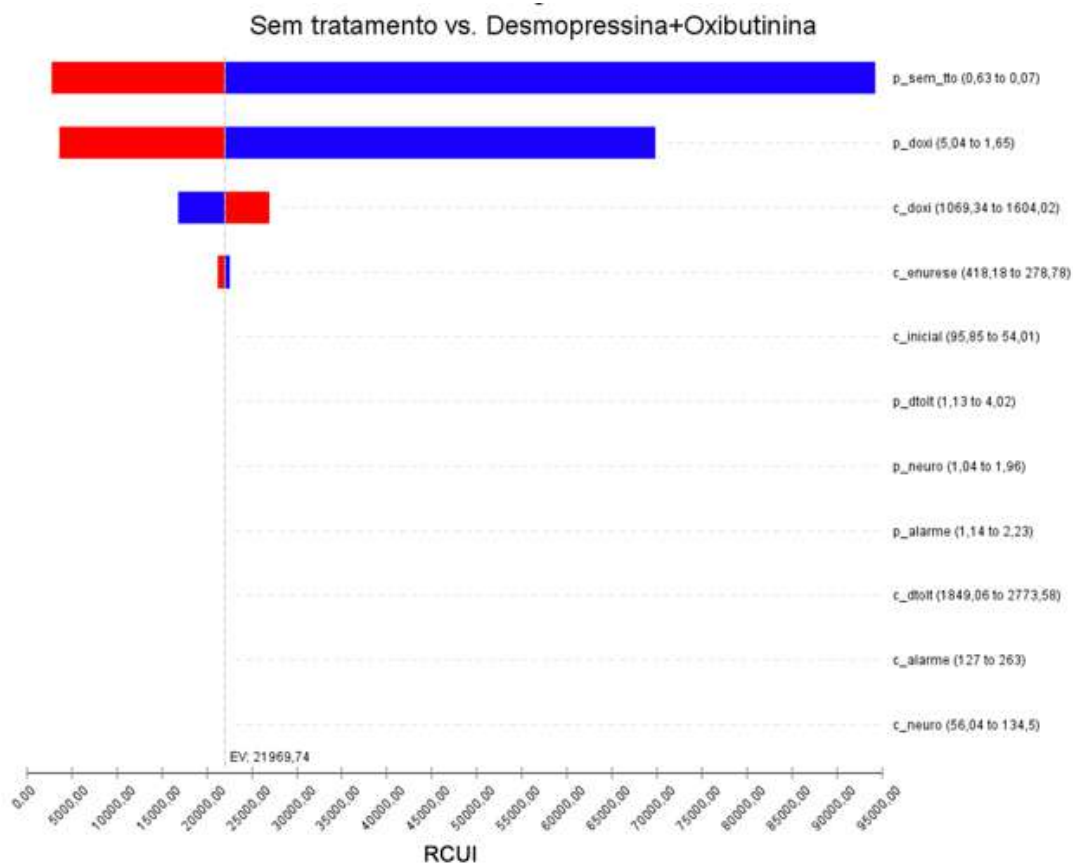
Fonte: a autora, 2022.

(B)



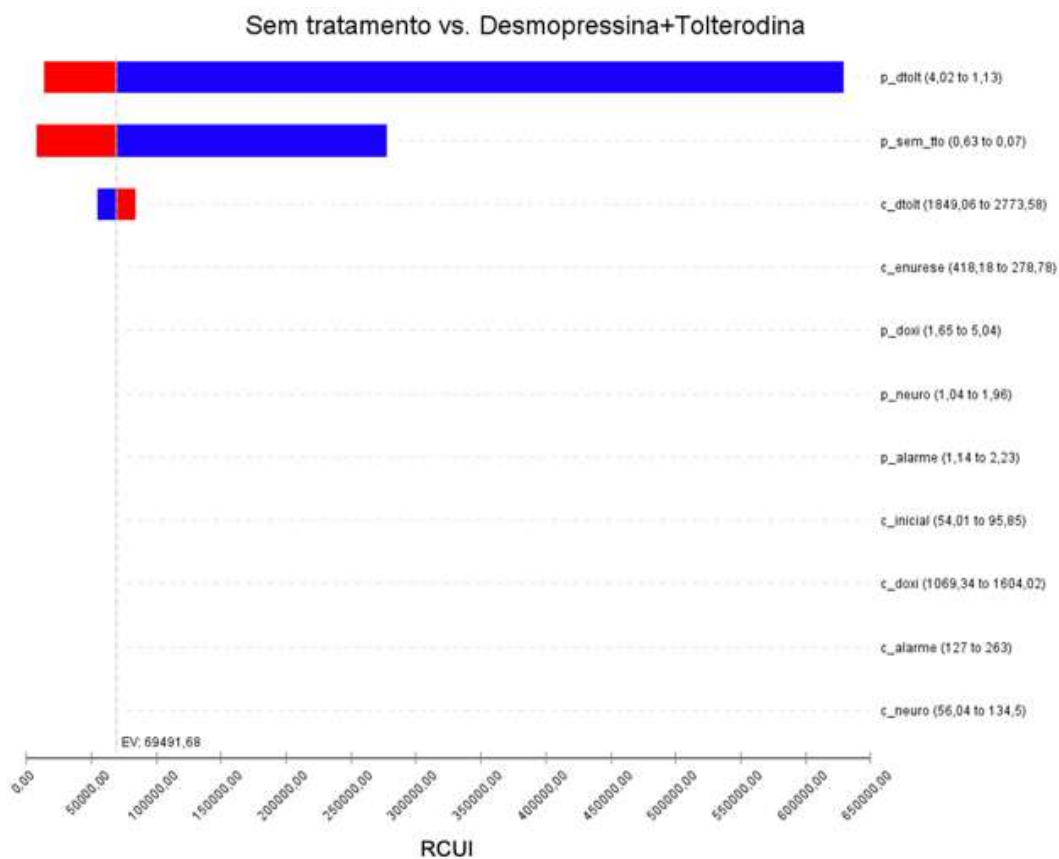
Fonte: a autora, 2022.

(C)



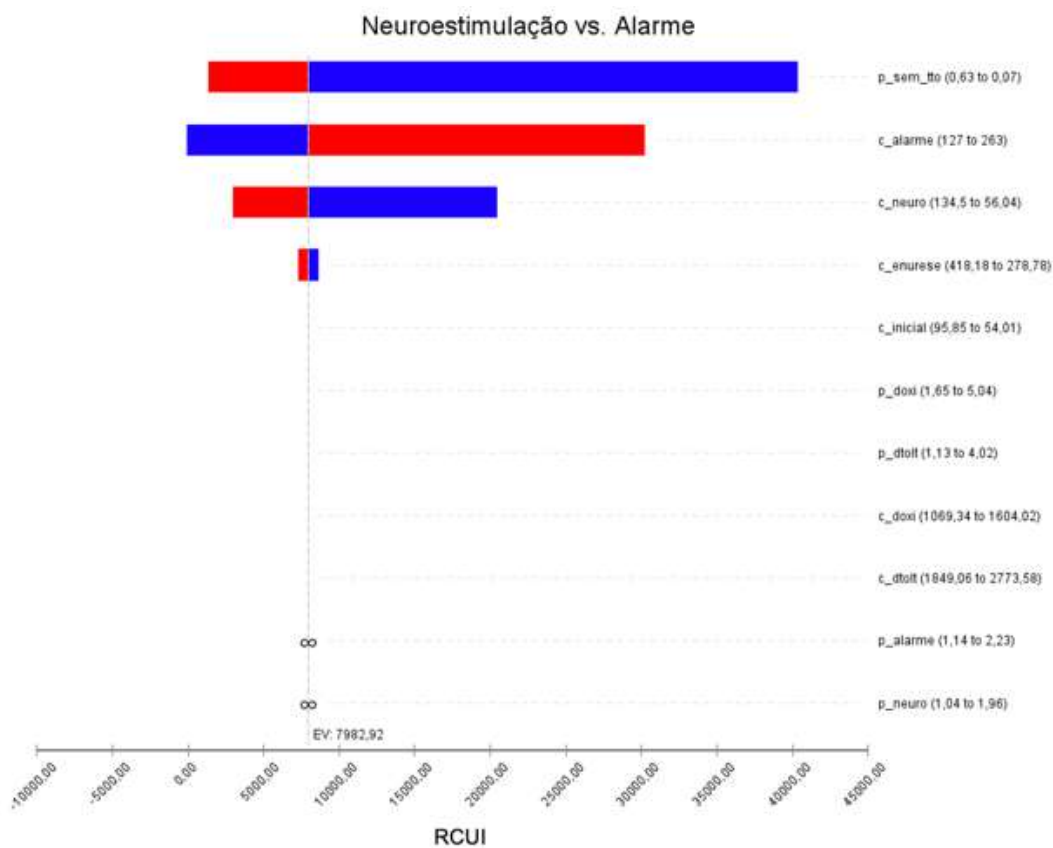
Fonte: a autora, 2022.

(D)



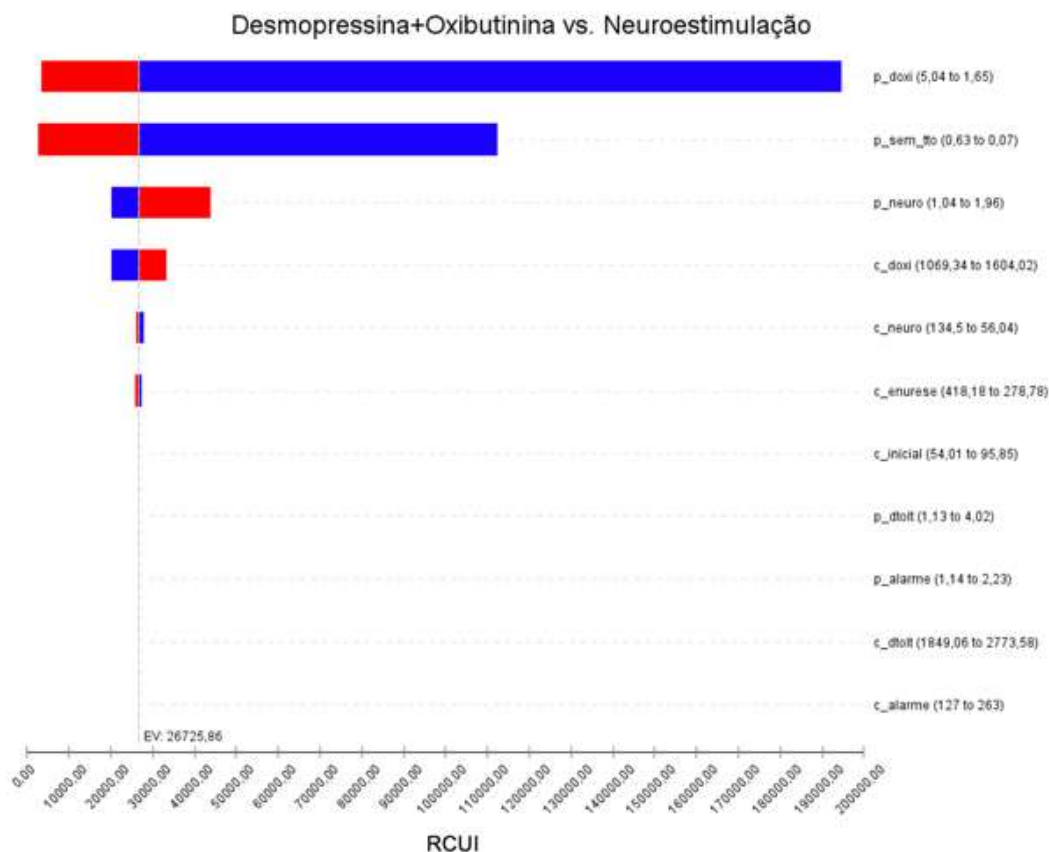
Fonte: a autora, 2022.

(E)



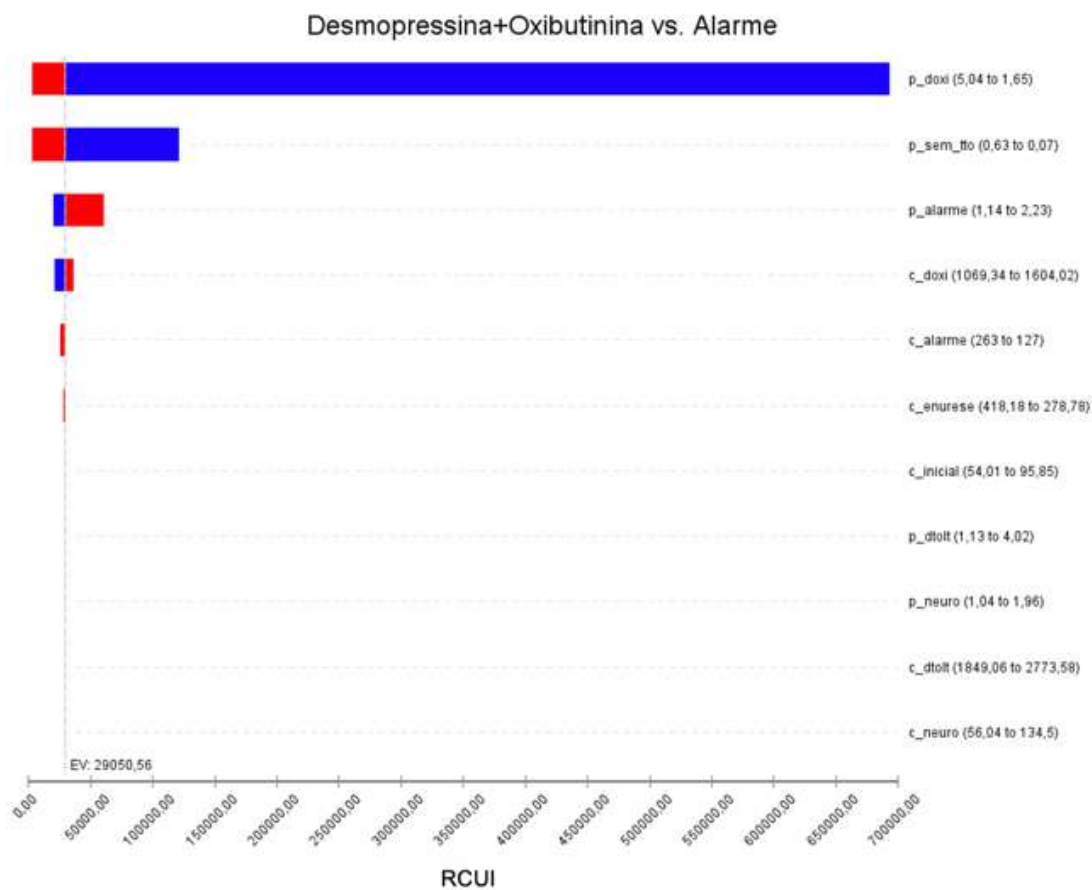
Fonte: a autora, 2022.

(F)



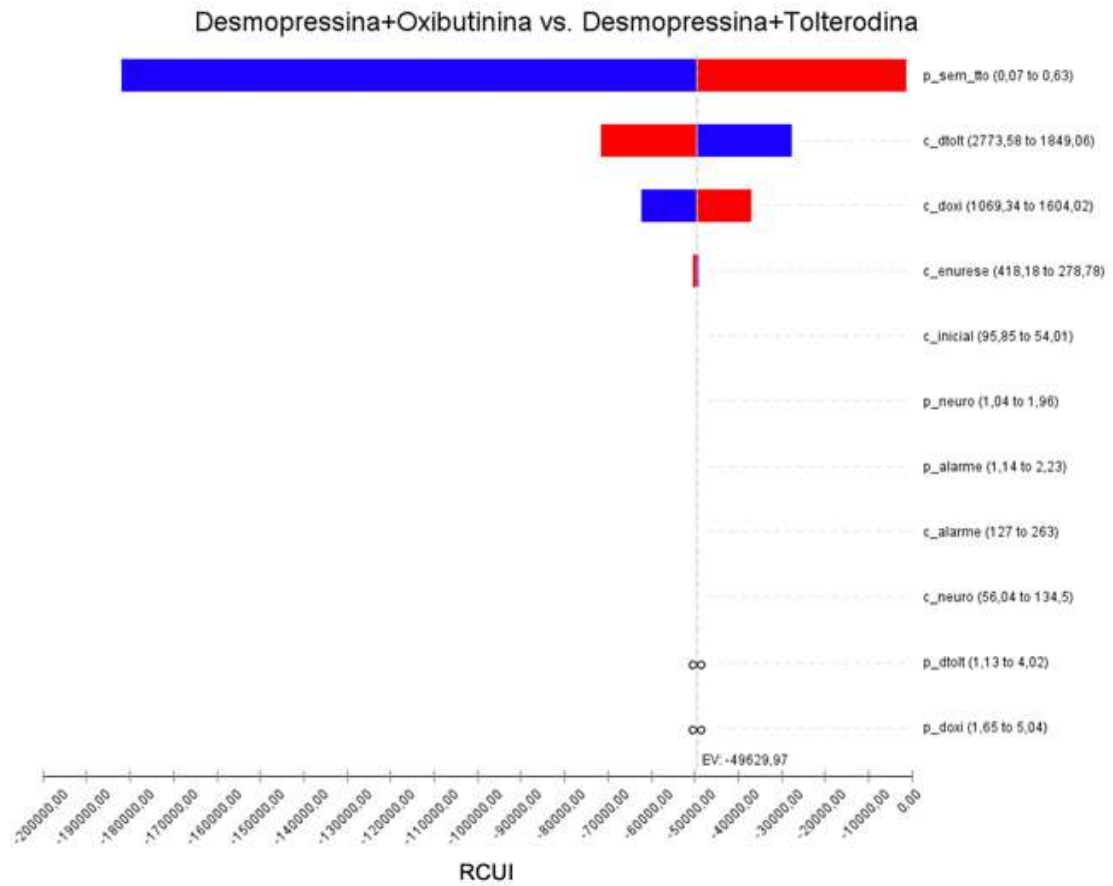
Fonte: a autora, 2022.

(G)



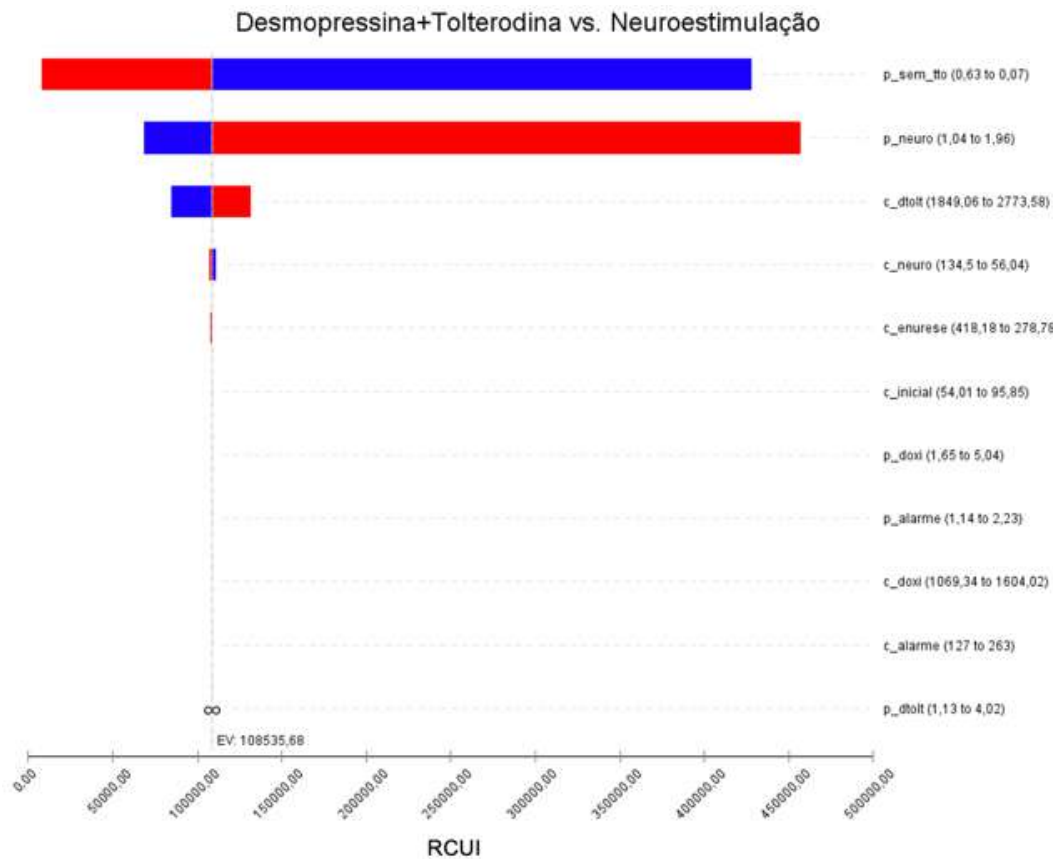
Fonte: a autora, 2022.

(H)



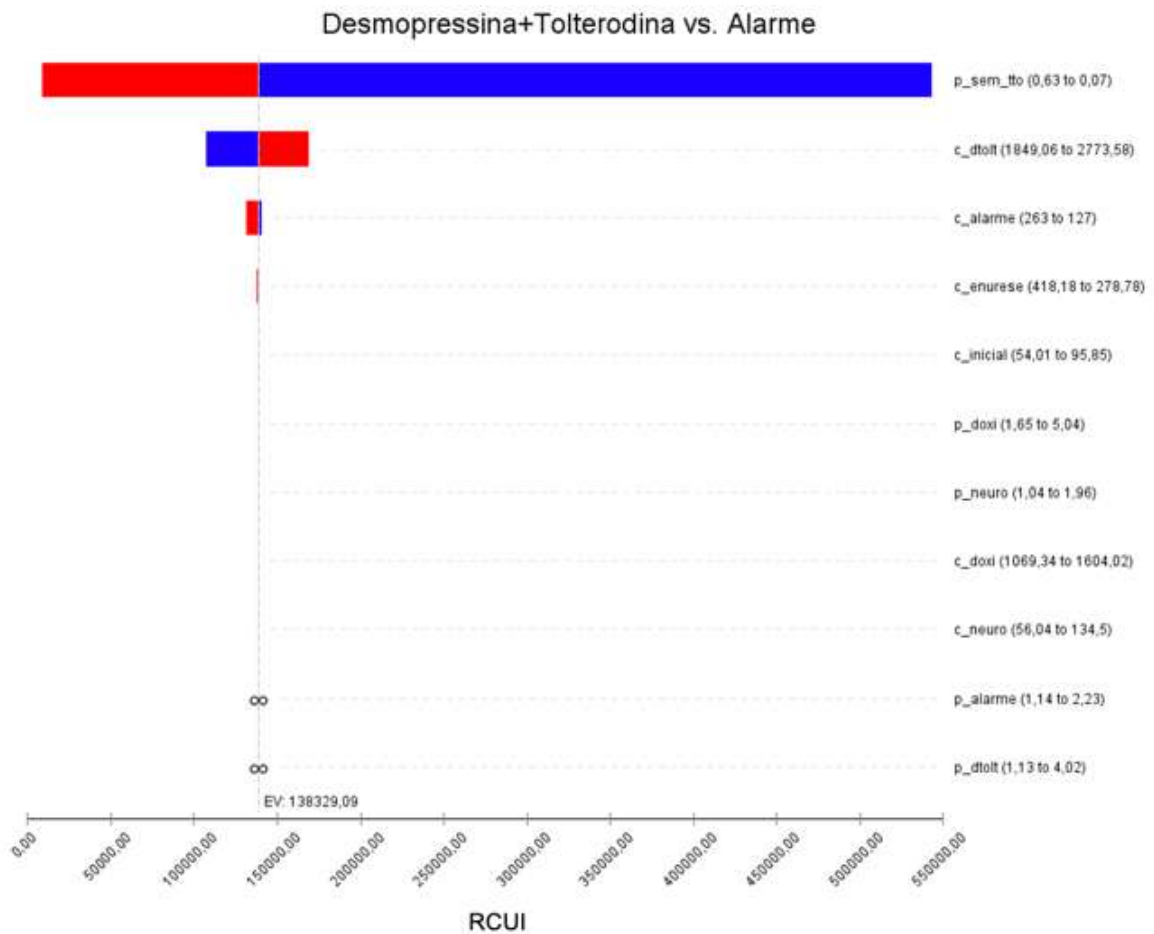
Fonte: a autora, 2022.

(I)



Fonte: a autora, 2022.

(J)

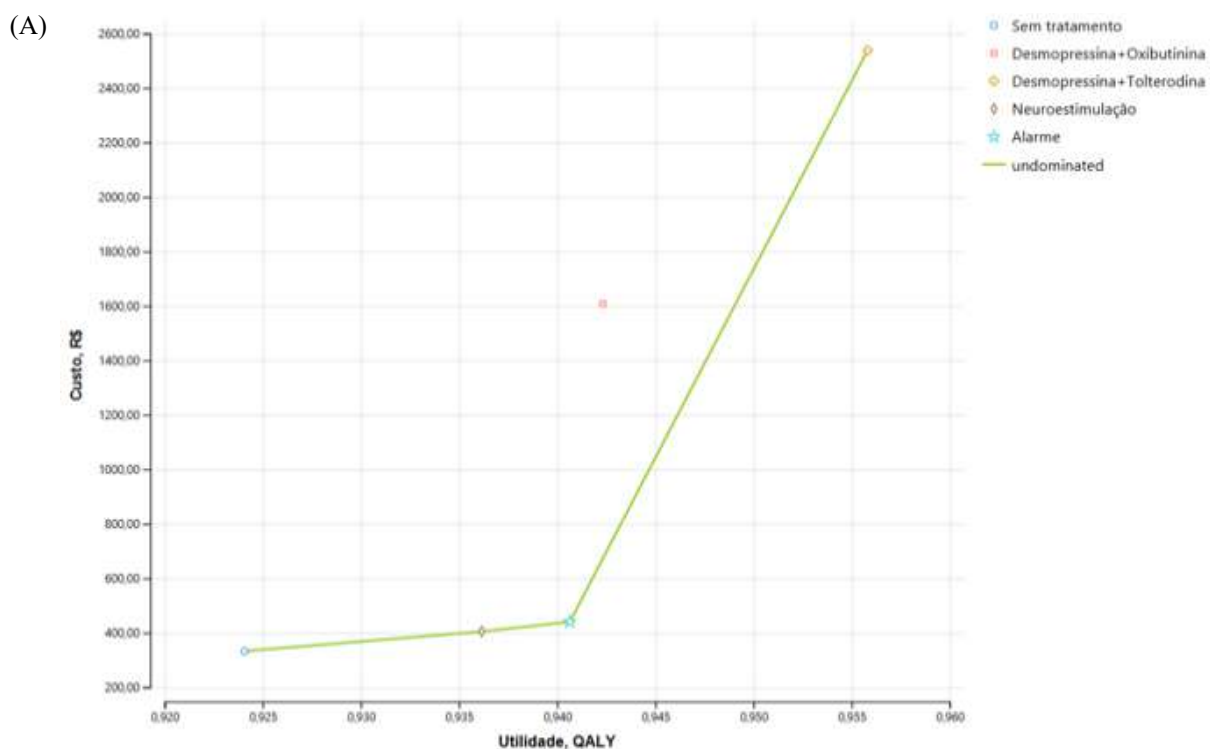


Legenda: c_alarm: custo do alarme; c_doxi: custo da desmopressina associada à oxibutinina; c_dtolt: custo da desmopressina associada à tolterodina; c_enurese: custo de permanecer com enurese; c_inicial: custo da abordagem inicial; c_neuro: custo da neuroestimulação; p_alarm: probabilidade de sucesso no tratamento com alarme; p_doxi: probabilidade de sucesso no tratamento com desmopressina associada à oxibutinina; p_tolt: probabilidade de sucesso no tratamento com desmopressina associada à tolterodina; p_neuro: probabilidade de sucesso no tratamento com neuroestimulação; p_sem_tto: probabilidade de cura sem tratamento; RCUI: razão de custo-utilidade incremental.

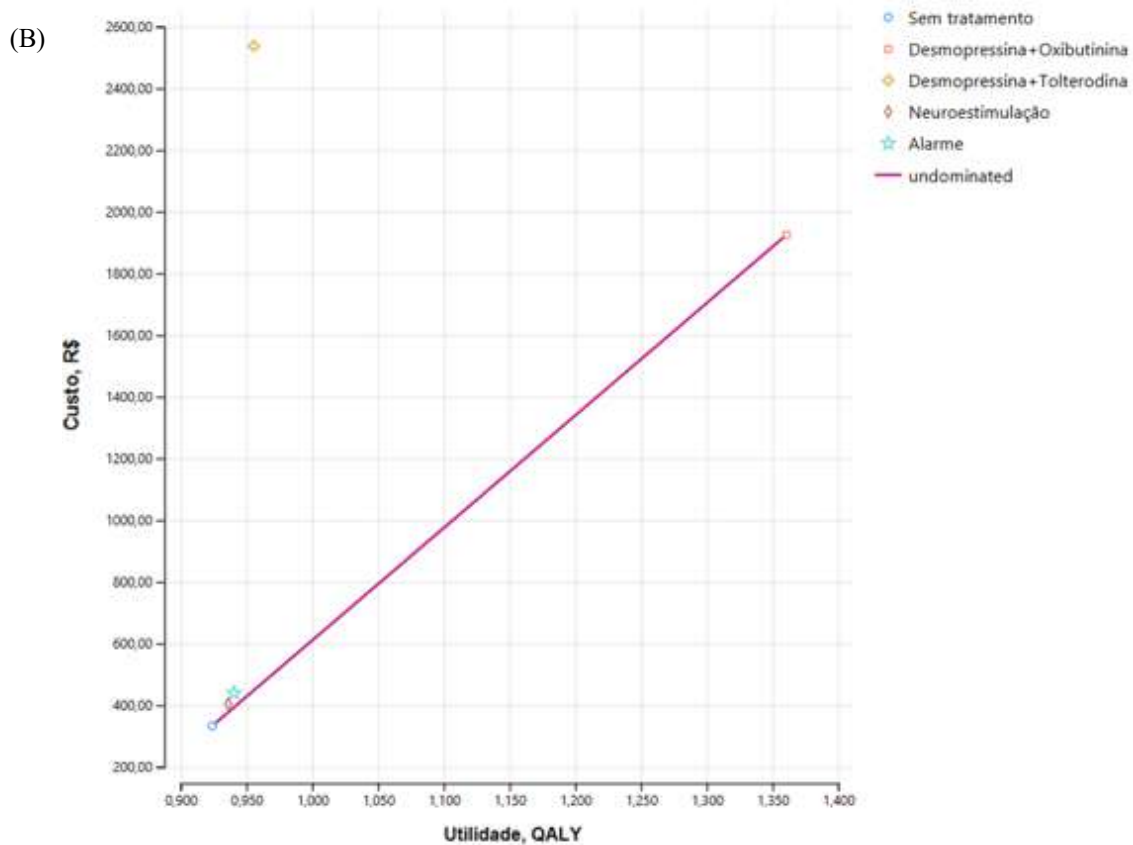
Fonte: a autora, 2022.

Figura 12 - Análise de custo-utilidade das estratégias terapêuticas para o tratamento da enurese em crianças e adolescentes, considerando um horizonte temporal de um ano, a perspectiva do Sistema Único de Saúde brasileiro e os valores mínimos e máximos das variáveis que mais impactam o modelo.

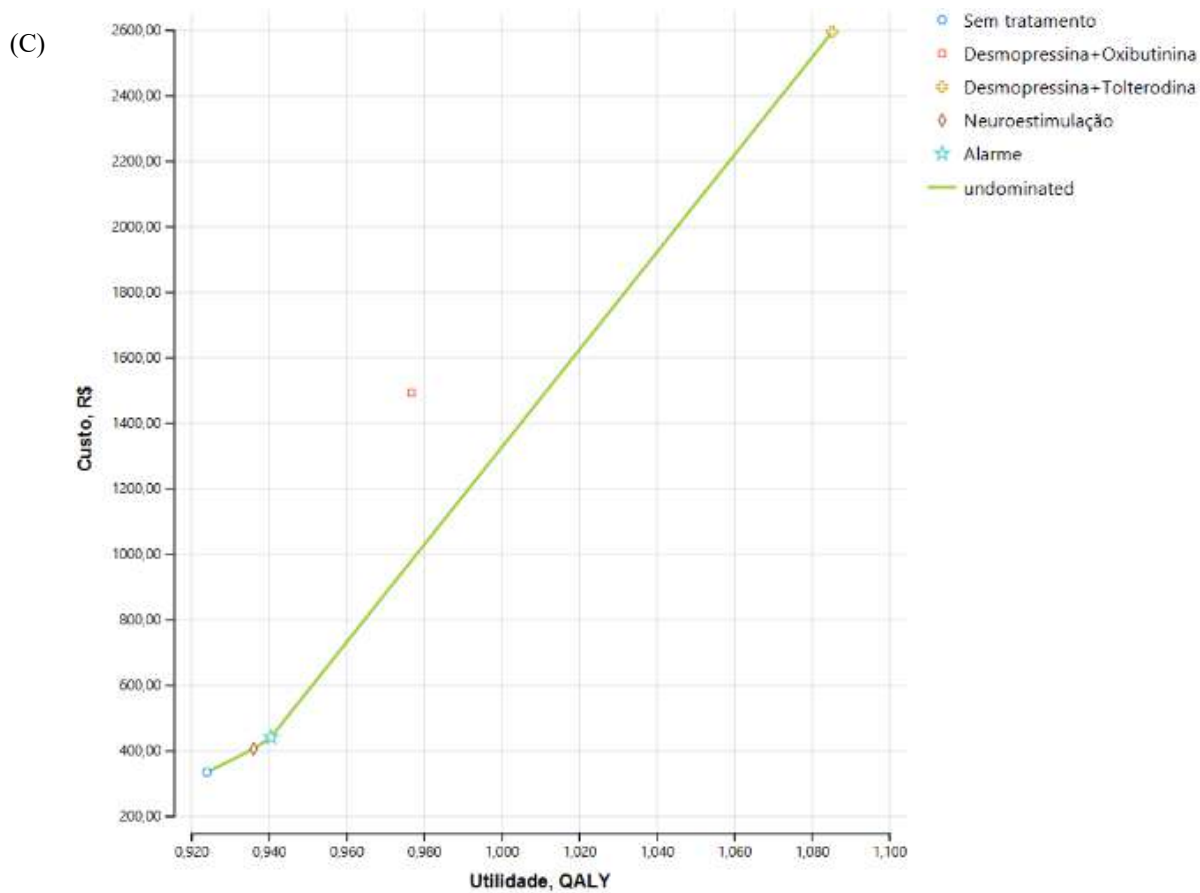
(A) análise considerando o valor mínimo da probabilidade de cura do braço da terapia combinada entre desmopressina e oxibutinina; (B) análise considerando o valor máximo da probabilidade de cura do braço de utilização da terapia combinada entre desmopressina e oxibutinina; (C) análise considerando o valor máximo da probabilidade de cura do braço da terapia combinada entre desmopressina e tolterodina; (D) análise considerando o valor mínimo da probabilidade de cura da neuroestimulação; (E) análise considerando o valor máximo da probabilidade de cura da neuroestimulação; (F) análise considerando o valor mínimo da probabilidade de cura do uso do alarme; (G) análise considerando o valor máximo da probabilidade de cura do uso do alarme; (H) análise considerando o custo mínimo do alarme; (I) análise considerando o custo máximo do alarme; (J) análise considerando o custo máximo da neuroestimulação.



Fonte: a autora, 2022.



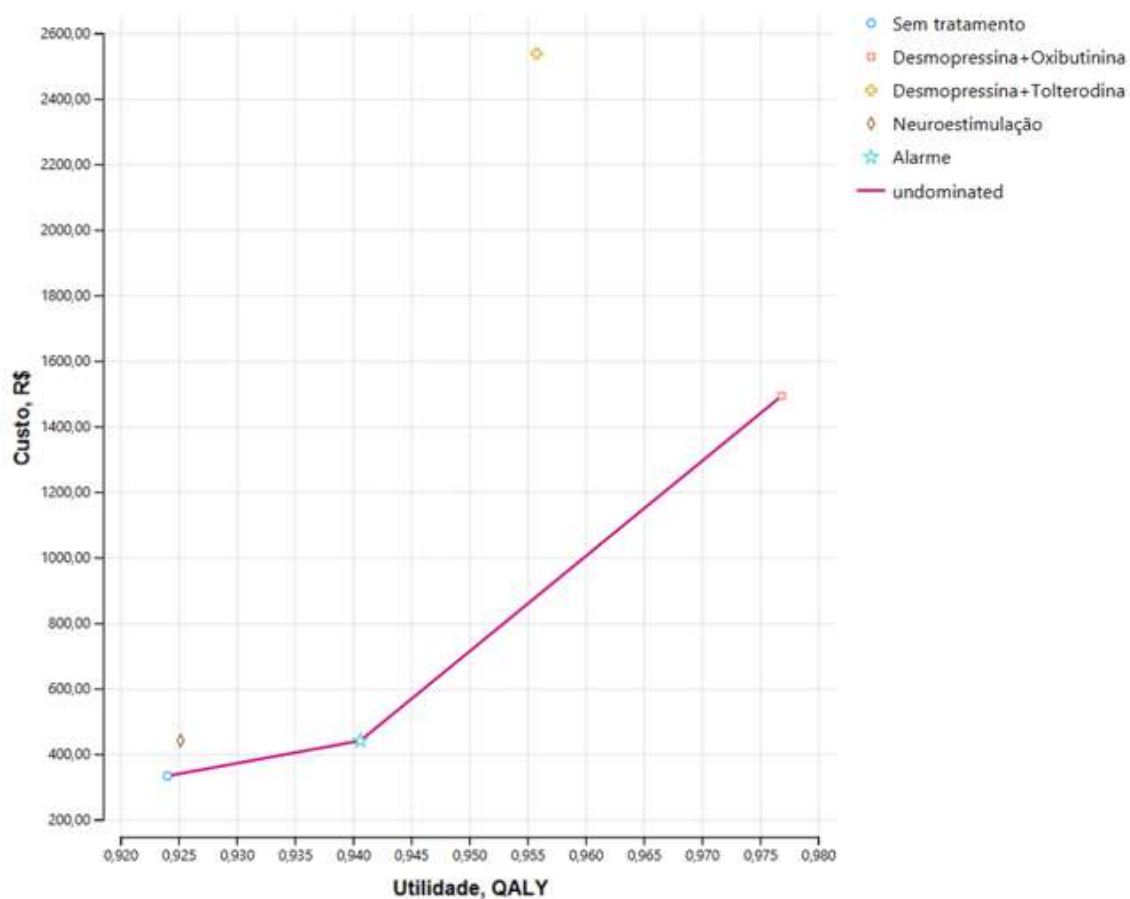
Fonte: a autora, 2022.



Fonte: a autora, 2022.

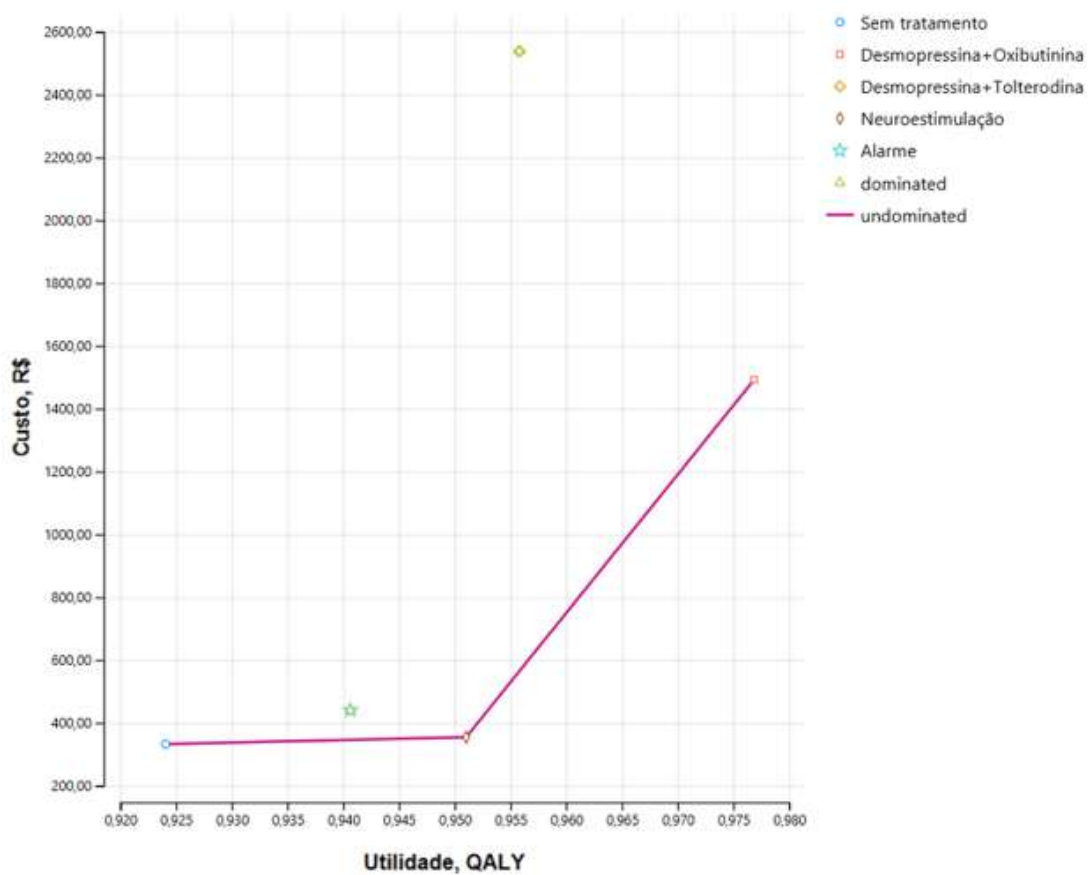
(D)

\

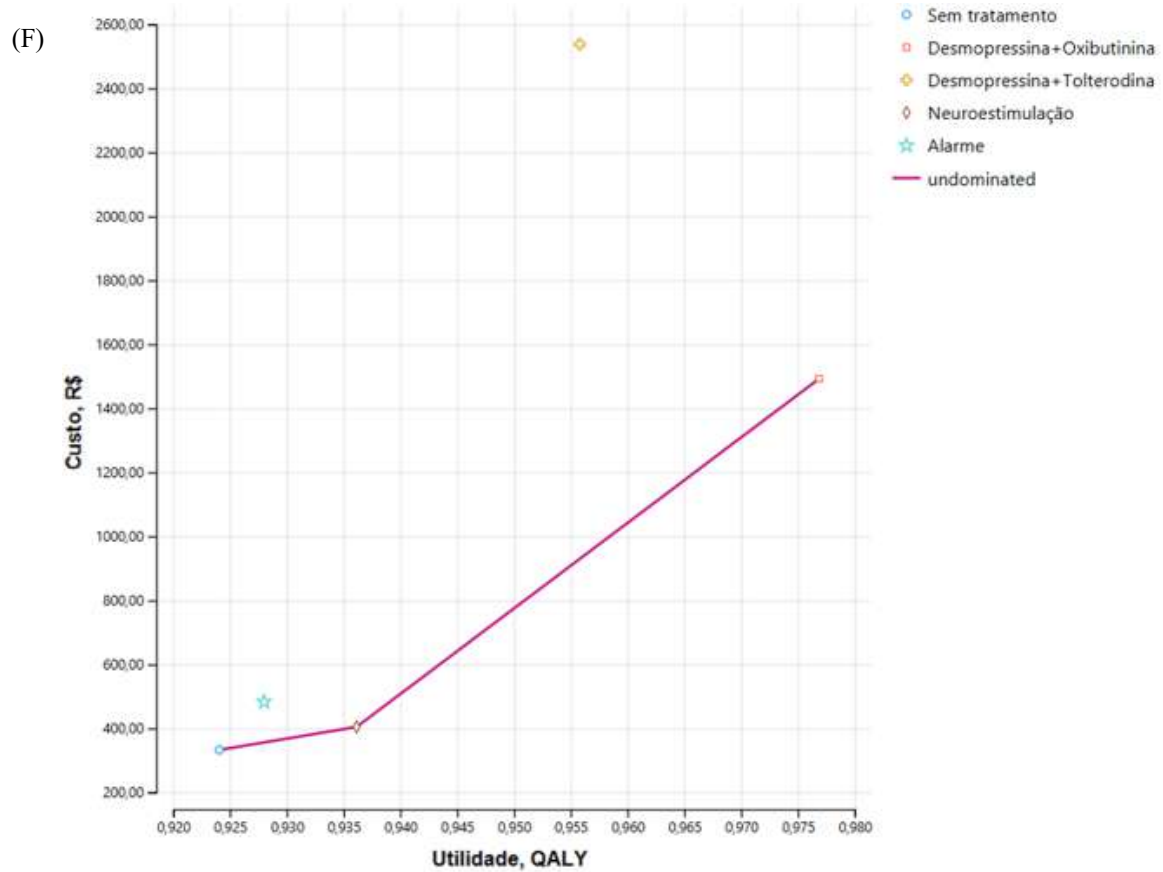


Fonte: a autora, 2022.

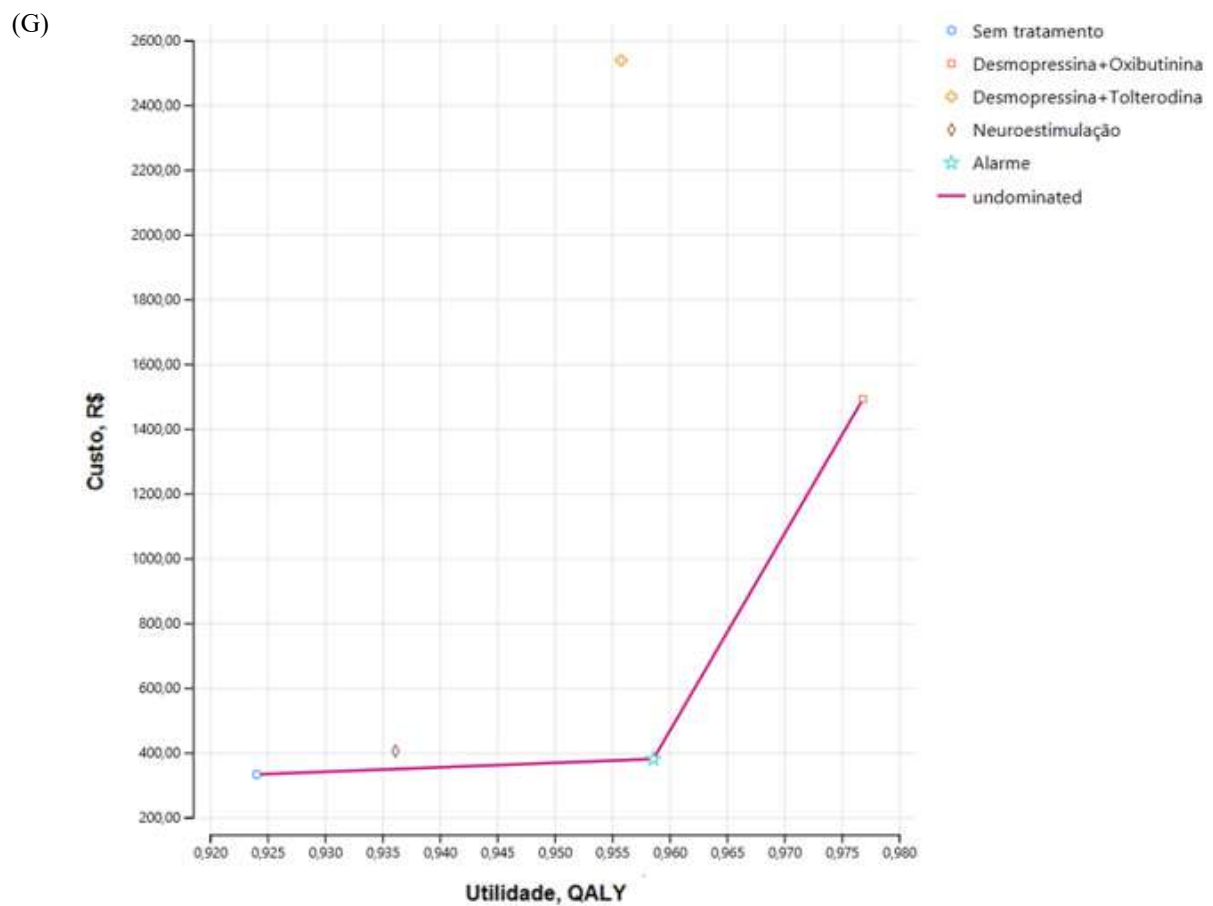
(E)



Fonte: a autora, 2022.

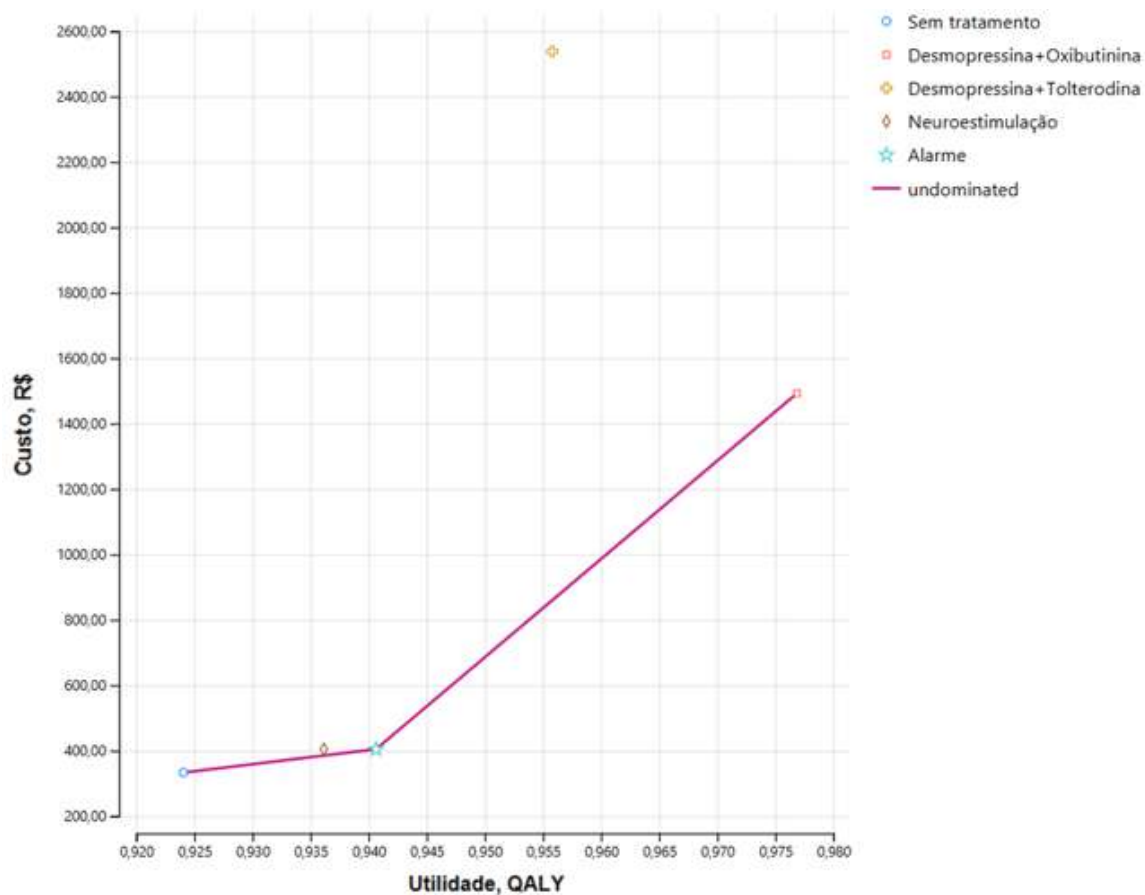


Fonte: a autora, 2022.



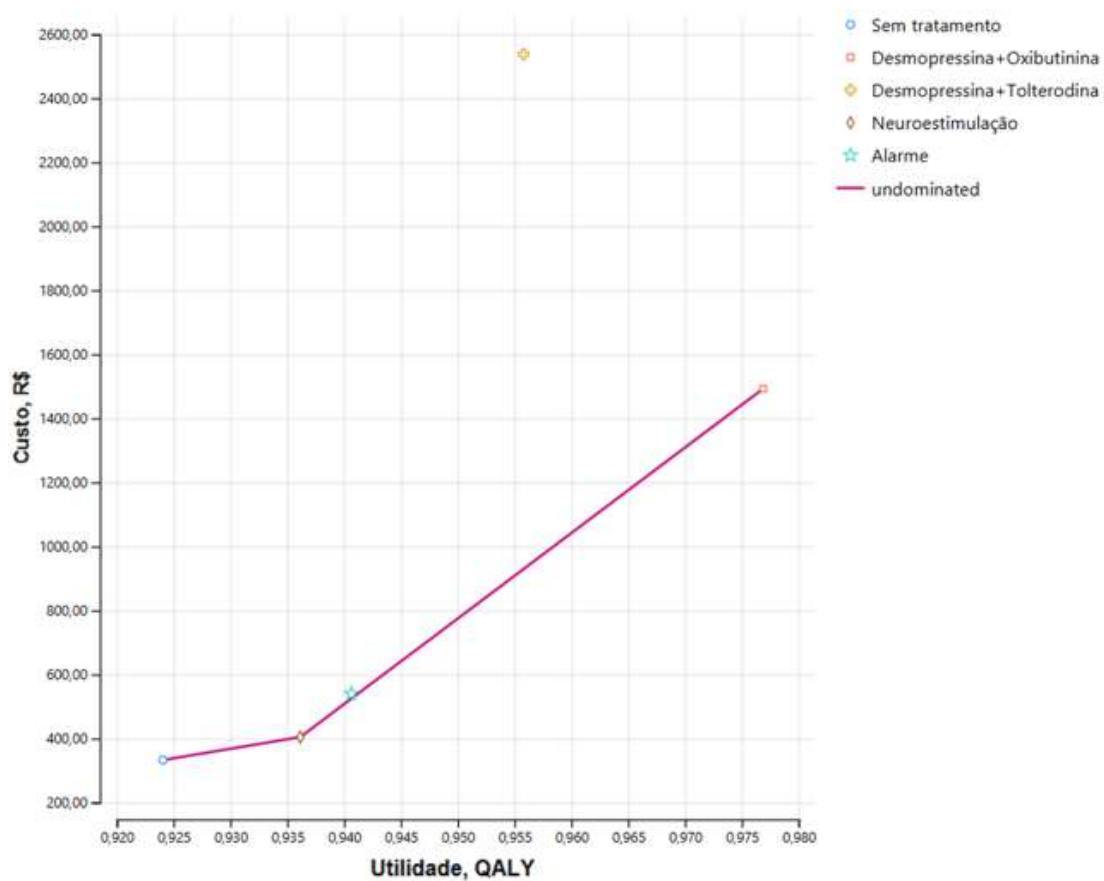
Fonte: a autora, 2022.

(H)

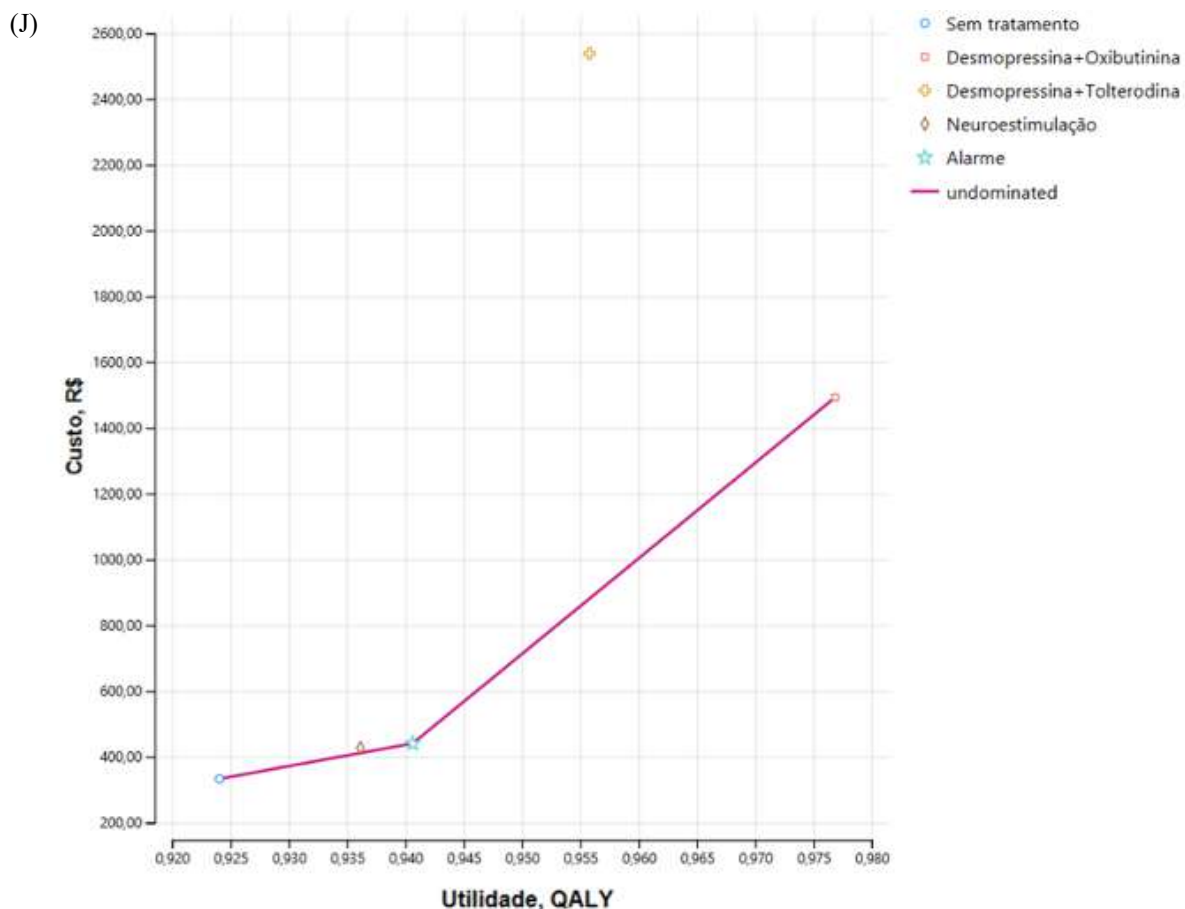


Fonte: a autora, 2022.

(I)



Fonte: a autora, 2022.

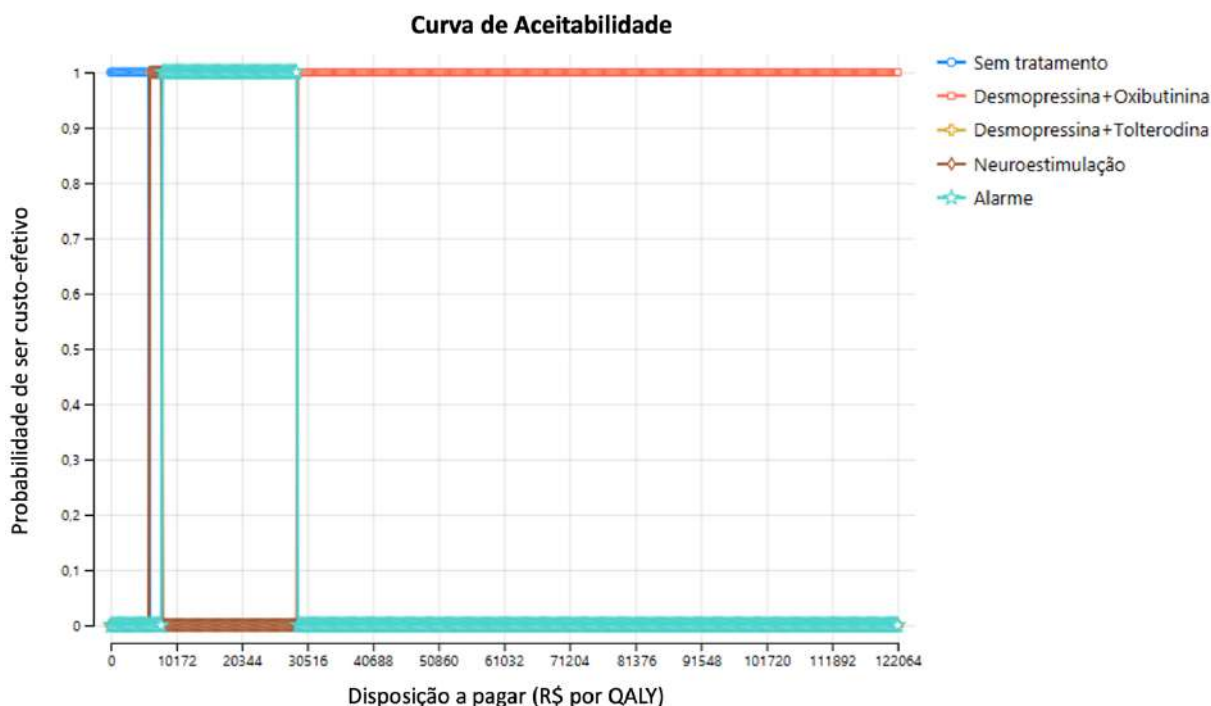


Legenda: QALY: *quality adjusted life years*; R\$: real (moeda brasileira); *undominated*: não dominada

Fonte: a autora, 2022.

A curva de aceitabilidade das tecnologias incluídas no modelo encontra-se apresentada na Figura 13. A partir desta, é possível perceber que a terapêutica mais custo-efetiva depende do quanto se está disposto a pagar por QALY. Se o limiar de disposição a pagar alcançar estiver entre R\$6.103,20 e R\$7.812,096, a neuroestimulação é considerada a opção mais custo-efetiva. Abaixo desses valores, manter o paciente sem tratamento é considerada a estratégia mais custo-efetiva. Entre R\$8.056,224 e R\$28.207,104, o alarme é considerado mais custo-efetivo. Porém, a partir de R\$29.051,232 a terapia combinada entre desmopressina e oxibutinina passa a ser mais custo-efetiva até o limiar de disposição a pagar equivalente a três vezes o PIB *per capita* do Brasil (R\$122.064).

Figura 13 – Curva de aceitabilidade referente à probabilidade das tecnologias para o tratamento da enurese em crianças e adolescentes serem custo-efetivas com base no PIB *per capita* do Brasil em 2021.



Fonte: a autora, 2022.

Por fim, a busca no *ClinicalTrials.gov* durante o processo de MHT resultou em 27 registros, dos quais apenas um registro de ensaio clínico randomizado de fase 3 (NCT04676139) envolvia uma tecnologia potencial para o tratamento da enurese em crianças e adolescentes. Trata-se de um ensaio clínico em andamento (fase de recrutamento) sobre a droga fluoxetina, da classe terapêutica dos antidepressivos, cujo mecanismo de ação está relacionado à inibição seletiva da recaptação da serotonina (ISRS). O registro encontrado indica que o objetivo do estudo é “determinar se existe um papel para os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, a fluoxetina, como terapia no tratamento da enurese noturna monossintomática primária refratária em crianças e se há efeitos colaterais envolvidos”.

As consultas na Anvisa, EMA e FDA evidenciaram registro da fluoxetina nas três entidades, porém nenhum dos registros destinava-se ao tratamento da enurese em crianças e adolescentes. Tanto na Anvisa, quanto na EMA e FDA, a indicação terapêutica está relacionada principalmente ao tratamento da depressão, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), bulimia nervosa, transtorno do pânico (apenas FDA) e transtorno disfórico pré-menstrual (apenas Anvisa).

Os resultados desta análise econômica foram organizados em forma de artigo, intitulado **“EFICÁCIA E CUSTO-UTILIDADE DE INTERVENÇÕES PARA O TRATAMENTO DA ENURESE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES SOB A PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE BRASILEIRO”**. Esse artigo será traduzido e submetido ao periódico *Value in Health*.

5 DISCUSSÃO

Assim como os resultados, a discussão está apresentada em diferentes seções, referentes às fases de elaboração do trabalho e seus respectivos artigos originais.

5.1 INCONSISTÊNCIA DE NOMENCLATURA: NERVO TIBIAL (POSTERIOR?)

Os resultados mostraram que o termo correto de acordo com a Terminologia Anatômica Internacional é "nervo tibial". No entanto, as buscas em bancos de dados de saúde revelaram que, embora o termo "nervo tibial" seja mais comumente usado (cerca de duas vezes mais citado), o termo "nervo tibial posterior" continua sendo amplamente utilizado em artigos científicos. O uso desses dois termos torna-se um problema porque anatomicamente o "nervo tibial posterior" não existe. Há apenas o “nervo tibial”, que é um ramo do nervo isquiático.

O grande número de artigos que utilizam o termo inadequado "nervo tibial posterior" é preocupante. Como o nervo não consta nos livros e atlas de anatomia atuais, se os leitores tiverem dúvidas sobre a estrutura, não poderão encontrá-lo nos principais locais de consulta. Poucos registros deste termo foram encontrados pelos autores em livros de anatomia, mas todos em livros muito antigos, como: "Atlas e Livro-texto de Anatomia Topográfica e Aplicada" dos autores Oskar Schultze e George D. Stewart (ano de publicação: 1905) (SCHULTZE, 1905); “Atlas de anatomia humana aplicada (topográfica) para estudantes e profissionais” publicado pelos autores Karl Heinrich Von Bardeleben e Ernst Heinrich Philipp August Haeckel em 1906 (VON BARDELEBEN; HAECKEL, 1906); e “*Les nerfs en schémas: anatomie et physiopathologie*”, publicado em 1925 pelos autores A. Pitres e L. Testut (PITRES; TESTUT, 1925).

Diante disso, é notório que pode haver prejuízo educacional quando se utilizam nomenclaturas inadequadas em livros, artigos e salas de aula onde são explorados temas relacionados à saúde. A importância de acompanhar a Terminologia Anatômica Internacional está relacionada ao processo de ensino e aprendizagem e à prática científica. O uso de termos diferentes para uma mesma estrutura pode dificultar o aprendizado do aluno e a comunicação entre professores e alunos. Assim, é preciso estar atento no processo de ensino e aprendizagem das disciplinas relacionadas à saúde, principalmente na área urológica, na qual a neuromodulação do nervo tibial é frequentemente mencionada.

A inconsistência no uso desses termos pode resultar em mal-entendidos e erros na redação científica. Portanto, além do impacto educacional, também é importante destacar os

possíveis problemas epidemiológicos. Como a epidemiologia é a ciência que estuda a doença e sua distribuição, causas, fatores associados e métodos de controle (NATURE, 2018), o uso inadequado do termo "nervo tibial posterior" pode influenciar negativamente o estudo das condições clínicas que envolvem o nervo tibial. Essas condições podem, então, ser pouco estudadas, mal descritas e subestimadas, o que, conseqüentemente, repercute na busca de causas, fatores associados e estratégias de controle.

Como uma cascata de reações, o déficit educacional e epidemiológico do uso do termo "nervo tibial posterior" pode interferir diretamente na leitura e interpretação de artigos científicos envolvendo o nervo tibial e isso pode prejudicar a prática clínica baseada em evidências, que leva em consideração as evidências científicas, experiência do profissional de saúde e valores e preferências do paciente (CHMIELEWSKI, 2020). Deste modo, é pertinente defender a importância de uma padronização dos termos utilizados nos artigos científicos e na prática clínica.

Ressalta-se, nesse contexto, que a Terminologia Anatômica Internacional é o documento de referência para identificar os termos corretos a serem utilizados e que qualquer termo que não esteja nesta terminologia é considerado errado. Portanto, o termo "nervo tibial posterior" é inadequado e não deve ser usado. De acordo com o Terminologia Anatômica Internacional, as estruturas que possuem "tibial posterior" no nome são apenas: artéria tibial posterior, linfonodo tibial posterior, artéria recorrente tibial posterior e veias tibiais posteriores. O uso das palavras "tibial posterior" deve ser, então, restrito para esses termos (INTERNATIONAL FEDERATION OF ASSOCIATIONS OF ANATOMISTS, 2010).

5.2 FASE 1 - EFICÁCIA DAS TECNOLOGIAS NO TRATAMENTO DA ENURESE

5.2.1 Intervenções para o tratamento de enurese em crianças e adolescentes: uma *overview* de revisões sistemáticas

Esta *overview* incluiu sete revisões sistemáticas que abordaram intervenções farmacológicas e não farmacológicas para o tratamento da enurese em crianças e adolescentes. Segundo a avaliação realizada por meio da ferramenta ROBIS, três revisões foram classificadas como revisões com baixo risco de viés (CHUA et al., 2017; ZHOU et al., 2015; CHUA et al., 2016), enquanto as demais foram apresentaram alto risco de viés. (CUI et al., 2019; BEURET et al., 2019; SONG et al., 2019; PENG et al., 2018). Quanto à avaliação da qualidade da revisão por meio da ferramenta AMSTAR-2, quatro revisões sistemáticas foram consideradas de

qualidade moderada (CUI et al., 2019; CHUA et al., 2017; ZHOU et al., 2015; CHUA et al., 2016), duas de baixa qualidade (SONG et al., 2019; PENG et al., 2018) e apenas uma de qualidade criticamente baixa. (BEURET et al., 2019)

Baseado em evidências de certeza muito baixa, revisões sistemáticas comparando alarme e desmopressina não mostraram diferença entre as intervenções para o sucesso do tratamento no final da terapia (taxa de resposta $\geq 90\%$, taxa de resposta $\geq 50\%$ e taxa de resposta total). Além disso, os efeitos dos estudos comparando desmopressina e alarme para episódios de enurese por semana no final do tratamento são incertos porque a certeza das evidências também é muito baixa. (SONG et al., 2019; PENG et al., 2018). Corroborando esses dados, uma revisão sistemática Cochrane sobre intervenções de alarme para enurese em crianças também não mostrou diferença entre alarme e desmopressina em desfechos que refletem melhora da enurese. (CALDWELL et al., 2020). Embora não tenham sido observadas diferenças, essas estratégias terapêuticas atuam de forma diferente. Enquanto a desmopressina tem função antidiurética através do aumento da reabsorção de água pelos rins, semelhante ao hormônio vasopressina (GASTHUYS et al., 2020), o sinal de alarme sensorial ajuda a condicionar a criança a acordar quando há um episódio de perda urinária e procurar um local adequado para terminar a micção. (NEVÉUS et al., 2020).

A revisão sistemática que abordou a utilização da desmopressina associada à terapia com alarme e sua comparação com desmopressina em monoterapia mostrou, com base em evidências de certeza muito baixa, que crianças em uso de desmopressina associada à terapia com alarme tinham duas vezes mais chances de ter uma resposta completa ao tratamento. Também foi demonstrado possível redução de episódios de enurese por semana devido a essa terapia combinada. (SONG et al., 2019). Corroborando esses resultados, uma revisão elaborada pela Colaboração Cochrane (CALDWELL et al., 2020) também identificou superioridade na associação entre desmopressina e alarme para ambos os desfechos. No entanto, com base na baixa certeza das evidências, verificou-se que o risco de resposta completa ao tratamento era apenas 32% maior. Além disso, o número de crianças que permanecem sem enurese após o tratamento foi maior (RR=2,33). (CALDWELL et al., 2020). A mesma superioridade, entretanto, não é evidente na comparação entre desmopressina associada à terapia com alarme e terapia com alarme isolada. Apesar de um efeito incerto e limitado devido à certeza muito baixa das evidências, os estudos não mostraram diferença entre essas terapias. (SONG et al., 2019).

A desmopressina também foi estudada em associação com anticolinérgicos, pois existe a hipótese de que essa combinação pode potencializar os resultados do tratamento da enurese,

uma vez que os anticolinérgicos atuam aumentando a capacidade vesical e reduzindo a hiperatividade do músculo detrusor da bexiga. A comparação entre desmopressina associada a um agente anticolinérgico e desmopressina revelou, com certeza moderada, que o uso da terapia combinada aumenta o risco em 89% de sucesso no final do tratamento (taxa de resposta $\geq 90\%$). (CHUA et al., 2016). Considerando o desfecho resposta completa (100%) no final do tratamento, essa terapia combinada aumenta a chance de uma resposta completa em cerca de 2,9 vezes. No entanto, nenhuma diferença clinicamente relevante foi identificada em relação ao número de episódios de enurese por semana ao final do tratamento. Essa estimativa foi obtida por meio de uma revisão sistemática de alto risco de viés e baixa qualidade, portanto, pode não representar os resultados compilados dos estudos disponíveis. (SONG et al., 2019). É importante enfatizar que as evidências ainda são incertas e limitadas ao comparar a terapia combinada de desmopressina associada a um anticolinérgico com a terapia com alarme isolada ou com desmopressina associada à terapia com alarme porque a certeza da evidência é muito baixa. (SONG et al., 2019).

Como alternativa não farmacológica, a neuroestimulação para o tratamento da enurese, surge com a proposta de modular os impulsos nervosos que afetam o trato urinário inferior. Para o desfecho de sucesso do tratamento após o tratamento com uma taxa de resposta $\geq 90\%$, há uma certeza moderada de que o uso da neuromodulação aumenta o risco de sucesso do tratamento em 2,79 vezes e estima-se que a cada 4 indivíduos tratados, um será beneficiado. Além disso, o risco de resposta ao tratamento com uma taxa de resposta $\geq 50\%$ é 2,2 vezes maior quando a neuromodulação é comparada ao controle. Para esse desfecho, estima-se que a cada 3 indivíduos tratados, um será beneficiado. (CHUA et al., 2017). Também foi observado efeito relevante do tratamento favorecendo a neuroestimulação em comparação a grupos controle para o desfecho episódios de enurese por semana após o tratamento, com diferença de quase dois episódios por semana (-1,95). Essa estimativa vem de uma revisão sistemática com baixo risco de viés e qualidade moderada, portanto, trata-se de uma estimativa confiável dos resultados. Como a imaturidade do controle da micção pelo sistema nervoso é um fator que pode estar associado à enurese (SINHA; RAUT, 2016), é plausível que o estímulo gerado pela neuromodulação possa melhorar a função do esfíncter externo da uretra (GAD et al., 2016) e, assim, ajudar a manter continência durante o sono.

A eletroestimulação também vem sendo estudada como opção não farmacológica para o tratamento da enurese em crianças pois seu estímulo pode favorecer a contração dos músculos do assoalho pélvico, a tensão uretral e a capacidade vesical. (DE OLIVEIRA et al., 2013). Nesse

sentido, com base em evidências de certeza moderada, é provável que o uso de eletroestimulação forneça uma chance de resposta ao tratamento (taxa de resposta $\geq 50\%$) 26,88 vezes maior em relação ao placebo. (CUI et al., 2019). Melhora no desfecho episódios de enurese por semana no fim do tratamento também foi identificado, porém não foi clinicamente relevante. (CUI et al., 2019).

Em relação aos desfechos secundários, foi identificado uma possível desvantagem da desmopressina para o desfecho taxas de recaída. Baseado em uma baixa certeza de evidência, temos confiança limitada de que o uso de desmopressina aumenta a chance de recaída em 3,77 vezes em comparação ao uso do alarme. (CUI et al., 2019). Devido a uma certeza de evidência muito baixa de acordo com o GRADE, associada a um alto risco de viés e baixa qualidade da revisão sistemática, o efeito sobre as taxas de recaída ainda é incerto para as seguintes comparações: desmopressina associada à terapia com alarme *versus* desmopressina, desmopressina associada a um agente anticolinérgico *versus* desmopressina, desmopressina associada à terapia com alarme *versus* alarme, desmopressina associada a um agente anticolinérgico *versus* alarme, desmopressina associada a um agente anticolinérgico *versus* desmopressina associada à terapia com alarme. (CUI et al., 2019).

Nenhuma revisão sistemática apresentou dados relacionados ao sucesso contínuo (após seis meses e após dois anos) e qualidade de vida. Também é possível notar que nenhum estudo apresentou os dados de resposta parcial de acordo com a definição mais recente da ICCS. (AUSTIN et al., 2016) Além disso, apesar de haver várias evidências que avaliaram o desfecho resposta completa após o tratamento, a maioria é de uma certeza muito baixa de acordo com a avaliação do GRADE. Portanto, ainda temos muita incerteza sobre esse resultado. O mesmo é válido para o desfecho taxas de recaída, que apresenta apenas evidências de certeza baixa ou muito baixa. Para o desfecho relacionado ao número de episódios de enurese por semana após o tratamento, há estimativas menos incertas, mas algumas comparações ainda carecem de maiores investigações. Por fim, é possível verificar uma lacuna sobre os efeitos adversos da eletroestimulação.

Para a tomada de decisão na prática clínica, as evidências científicas devem ser integradas à experiência do terapeuta e aos valores e preferências dos pacientes. (TENNY; VARACALLO, 2020). Considerando as evidências, além de observar as estimativas de efeitos mencionadas, os possíveis efeitos adversos das intervenções devem ser considerados. Nesse contexto, foram relatados os seguintes efeitos adversos relacionados ao uso do alarme: alarmes falsos, alarme que não funcionou, alarme que não acordou a criança, outros familiares acordaram, dor abdominal e dificuldade para urinar e ansiedade ou pânico intensos. (SONG et

al., 2019; ZHOU et al., 2015; PENG et al., 2018). Para desmopressina, foram identificados: hipertensão, cefaleia intensa, hiponatremia, epistaxe, casos graves de disúria e urgência urinária, apendicite, erupção cutânea, desconforto nasal, sangramento nasal ocasional e gosto desagradável na garganta. (SONG et al., 2019; ZHOU et al., 2015; PENG et al., 2018; CHUA et al., 2016). Ademais, para neuroestimulação, efeitos adversos de dor anal intensa e diarreia foram relatados. (CHUA et al., 2017). Nenhuma revisão sistemática incluída nesta visão geral calculou o risco de eventos adversos entre as intervenções. No entanto, uma revisão elaborada pela Colaboração Cochrane sugeriu que a terapia com alarme reduz o risco de um evento adverso em 62% em comparação ao uso de desmopressina (IC95%: 29% a 80%). (CALDWELL et al., 2020).

Por fim, deve-se ressaltar que foi feito um grande esforço para evitar viés nesta *overview*, desde o registro do protocolo sem restrições injustificadas no PROSPERO até o processo de seleção, extração de dados e avaliação das revisões por dois pesquisadores independentes. Entretanto, como limitação, é possível citar a ausência das revisões da Cochrane, que certamente trariam informações relevantes. No entanto, essas revisões estavam fora dos critérios de elegibilidade estabelecidos no protocolo registrado no PROSPERO, pois incluíam estudos com crianças menores de 5 anos. Assim, a inclusão dessas revisões poderia introduzir um viés e comprometer os resultados encontrados. Além disso, é necessário pontuar que não houve atualização das revisões sistemáticas incluídas nesta *overview*, o que ser considerado uma limitação.

Outra limitação que deve ser explícita é a impossibilidade de fazer análises separadas para subgrupos de crianças e adolescentes com enurese monossintomática e não monossintomática, pois a maioria dos estudos incluídos nas revisões encontradas não fizeram essa separação. Por isso, as revisões não conseguiram apresentar os resultados separadamente e não foi possível realizar essa análise de subgrupo na presente *overview*.

5.2.2 Intervenções para o tratamento de enurese em crianças e adolescentes: uma *overview* de revisões sistemáticas da Cochrane

Após busca na *Cochrane Library*, foram identificadas sete revisões sistemáticas sobre intervenções para enurese em crianças e adolescentes desenvolvidas pela Colaboração Cochrane. (GLAZENER; EVANS, 2002; GLAZENER; EVANS; PETO, 2004; HUANG et al., 2011; DESHPANDE; CALDWELL; SURESHKUMAR, 2012; CALDWELL; NANKIVELL; SURESHKUMAR, 2013; CALDWELL; SURESHKUMAR; WONG, 2016; CALDWELL et

al., 2020). De acordo com a avaliação de risco de viés realizada com ferramenta ROBIS, todas as revisões foram classificadas como de baixo risco de viés. No entanto, de acordo com a avaliação de qualidade, feita por meio da AMSTAR-2, as três revisões sistemáticas mais antigas foram classificadas como de qualidade criticamente baixa (GLAZENER; EVANS, 2002; GLAZENER; EVANS; PETO, 2004; HUANG et al., 2011), uma revisão foi de qualidade moderada (DESHPANDE; CALDWELL; SURESHKUMAR, 2012), e as três revisões sistemáticas mais recentes foram classificadas como de alta qualidade. (CALDWELL; NANKIVELL; SURESHKUMAR, 2013; CALDWELL; SURESHKUMAR; WONG, 2016; CALDWELL et al., 2020).

Na avaliação metodológica de revisões sistemáticas, espera-se que um baixo risco de viés esteja relacionado à alta qualidade, no entanto, deve-se considerar que os instrumentos que avaliam o risco de viés e a qualidade da revisão possuem alguns construtos diferentes. A ferramenta ROBIS é a única que avalia a adequação e as restrições dos critérios de elegibilidade, a inclusão de todos os estudos necessários para análise e a aderência a um plano de análise predefinido. Por outro lado, a AMSTAR-2 é a única que engloba a explicação sobre os tipos de estudo selecionados para inclusão, o relato dos estudos excluídos (com justificativa), as fontes primárias de financiamento dos estudos e a divulgação de potenciais conflitos de interesse pelos autores (SWIERZ et al., 2021).

Em relação aos efeitos das intervenções, evidências de certeza moderada mostraram que não há diferença entre o uso de alarme com palavra-código e o uso de alarme convencional para uma resposta completa à terapia após o tratamento, para a proporção de crianças que não atingiram 14 noites secas consecutivas após o tratamento e para o aparecimento de efeitos adversos. (CALDWELL et al., 2020). Também baseado em uma certeza moderada, não há diferença quanto à resposta completa à terapia após o tratamento quando o uso do alarme foi comparado ao uso da desmopressina. No entanto, o uso do alarme reduz cerca de 62% do risco de eventos adversos em comparação com o uso da desmopressina (RR = 0,38; IC 95%: 0,20 a 0,71). (CALDWELL et al., 2020). Além disso, o uso da desmopressina foi relacionado a eventos adversos mais graves, como anorexia, hemorragias nasais, distúrbios da visão, vômitos e hipertensão (GLAZENER; EVANS, 2002; HUANG et al., 2011; CALDWELL; NANKIVELL; SURESHKUMAR, 2013) em comparação ao alarme, cujo uso foi associado a questões como falha em acordar a criança ou alarme falso, desconforto, assustar a criança e dificuldade de usar. (CALDWELL et al., 2020).

De acordo com o sistema GRADE, a interpretação para evidências com certeza moderada é que o efeito real deve estar próximo do efeito estimado, mas com possibilidade de

ser diferente. (BALSHEM et al., 2011). Nesse nicho de efeitos de intervenções com certeza moderada, ainda é possível destacar que a associação entre imipramina e oxibutinina reduz o risco de não resposta ao tratamento (proporção de crianças que não atingiram 14 noites secas consecutivas após o tratamento) cerca de 57% em comparação ao placebo (RR = 0,43; IC 95%: 0,23 a 0,78). (CALDWELL; SURESHKUMAR; WONG, 2016). A imipramina é o principal antidepressivo tricíclico utilizado para tratar a enurese em crianças com idade mínima de seis anos. Seu efeito está relacionado à alteração dos mecanismos de excitação e de sono, além de ações anticolinérgicas na bexiga. A oxibutinina também é uma droga anticolinérgica que atua na bexiga. Fármacos com ação anticolinérgica são administrados no tratamento da enurese devido à sua ação de inibição da hiperatividade do músculo detrusor da bexiga. (NEVÉUS et al., 2020). Portanto, a associação entre imipramina e oxibutinina pode potencializar a redução das contrações vesicais e aumentar sua capacidade funcional, reduzindo assim o risco de não resposta à terapia após o tratamento.

Em relação às demais intervenções farmacológicas e não farmacológicas abordadas pelas revisões sistemáticas incluídas, a maioria dos efeitos observados para os desfechos críticos foi baseada em evidências de baixa ou muito baixa certeza de acordo com a avaliação do GRADE. Isso significa que a confiança na estimativa do efeito é limitada ou muito pequena, e o efeito real pode ser substancialmente diferente. (BALSHEM et al., 2011). A classificação GRADE dessas intervenções foi influenciada pelo alto risco de viés dos estudos, pois a maioria deles falhou principalmente em aspectos relacionados à randomização, sigilo de alocação e mascaramento dos avaliadores de desfechos, o que pode distorcer - geralmente superestimar - o tamanho do efeito do tratamento. (ODGAARD-JENSEN et al., 2011; VIERA; BANGDIWALA, 2007). Essa classificação GRADE também foi influenciada pelo tamanho do efeito impreciso e pelo pequeno tamanho da amostra da maioria dos estudos. (GUYATT et al., 2011). Portanto, qualquer sugestão sobre o benefício ou malefício relacionado a essas intervenções é incerta. Além disso, o *gap map* mostrou que ainda existem muitas lacunas relacionadas aos desfechos clínicos definidos pela ICCS, o que impossibilitou mais análises sobre as intervenções para enurese.

Por fim, deve-se enfatizar que esta *overview* seguiu o *Handbook* da Cochrane (Capítulo V: *Overview* de Revisões) (POLLOCK et al., 2021) e seu protocolo foi registrado no PROSPERO, sem restrições injustificadas, a fim de minimizar possíveis vieses durante o processo de preparação da *overview*. Contudo, é possível apontar como limitação geral a impossibilidade de fazer análises separadas entre crianças com enurese monossintomática e não monossintomática. Isso não foi possível porque nem os estudos incluídos nas revisões

sistemáticas, nem as próprias revisões sistemáticas realizaram essa análise separada. Na verdade, apenas a revisão sobre alarmes para enurese mostrou essa análise de subgrupo entre os tipos de enurese para a comparação entre alarme e droga placebo (desfecho: "números atingindo 14 noites secas de análise"). (CALDWELL et al., 2020). O resultado (favorecendo o alarme, baseado em uma baixa certeza) não foi tão diferente entre os subgrupos. Para o subgrupo de enurese monossintomática, foi encontrado um risco relativo de 1,52 (IC95%: 1,03 a 2,24) e para o subgrupo de enurese não monossintomática, o risco relativo foi igual a 1,72 (IC95%: 1,02 a 2,91). (CALDWELL et al., 2020). Diante do exposto, analisar as respostas ao tratamento da enurese considerando a enurese monossintomática e não monossintomática como uma entidade única pode não ser o ideal, mas é o que é possível com os ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas publicados até o momento.

5.3 FASE 2 - EFICÁCIA E CUSTO-UTILIDADE DE INTERVENÇÕES PARA O TRATAMENTO DA ENURESE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES SOB A PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE BRASILEIRO

Baseado em uma certeza de evidência moderada, o levantamento das evidências científicas por meio de duas *overview* de revisões sistemáticas acerca do tratamento da enurese em crianças e adolescentes indicou que para o desfecho “sucesso do tratamento”, considerando $\geq 90\%$ de melhora dos sintomas, a associação da desmopressina com um agente anticolinérgico foi superior ao uso da desmopressina isolada, e a neuroestimulação foi superior a grupos controles. Não houve diferença entre alarme convencional e *code-word* alarme, nem entre alarme e desmopressina. (CHUA et al., 2016; SONG et al., 2019; CHUA et al., 2017; CUI et al., 2019; CALDWELL et al., 2020). Quando as terapias foram comparadas direta ou indiretamente com um grupo placebo, a metanálise de rede evidenciou que foram superiores ao placebo, em ordem de magnitude do efeito: desmopressina associada à oxibutinina, desmopressina associada à tolterodina, alarme e neuroestimulação.

A desmopressina atua de maneira semelhante ao hormônio vasopressina, estimulando a reabsorção de água nos ductos coletores, o que implica em uma menor produção de urina. (JAIN; BHATT, 2016; GASTHUYS et al., 2020). Já os anticolinérgicos atuam inibindo a hiperatividade da musculatura detrusora da bexiga. (NEVÉUS et al., 2020). Sendo a oxibutinina e tolterodina opções anticolinérgicas, a associação entre essas drogas e a desmopressina possuem efeitos complementares que podem contribuir com o sucesso no tratamento da enurese. Entretanto, além da eficácia, deve-se considerar que os medicamentos possuem uma

gama maior de efeitos adversos possíveis em comparação à terapia por alarme e a neuroestimulação.

Para desmopressina há relatos de anorexia, sensação de gosto ruim, dor de cabeça, dor de estômago, desconforto nasal, sangramento nasal, erupção cutânea/dermatite/edema, edema palpebral, distúrbios visuais, vômitos, hipertensão e outros problemas menores. (GLAZENER; EVANS, 2004; GLAZENER; EVANS; PETO, 2004; HUANG et al., 2011). Em relação à oxibutinina foram relatados distúrbios visuais, xerostomia, distúrbios digestivos, boca seca, náusea, vertigem, epistaxe, rubor, dificuldade miccional, taquicardia (DESHPANDE; CALDWELL; SURESHKUMAR, 2012) e dores de cabeça. (CALDWELL; NANKIVELL; SURESHKUMAR, 2013). Entretanto, para a tolterodina, os estudos apontam apenas ligeira mudança de humor. Já a terapia por alarme, os relatos envolvem principalmente o alarme ser considerado disruptivo. (GLAZENER; EVANS; PETO, 2004) Além disso, foram relatadas falhas em acordar a criança, tocar sem urinar, acordar outras pessoas, causar desconforto, assustar a criança e ser muito difícil de usar. (CALDWELL et al., 2020). Por fim, para neuroestimulação, foram relatados efeitos adversos de dor anal intensa e diarreia. (CHUA et al., 2017). Além dos relatos, estima-se, baseado em uma certeza de evidência moderada, que o tratamento com alarme apresente um risco cerca de 62% menor de ocorrência de efeitos adversos em comparação ao tratamento com desmopressina (RR= 0.38; IC95%: 0,20 a 0,71). (CALDWELL et al., 2020).

As evidências científicas acerca da eficácia e eventos adversos das terapias devem auxiliar a tomada de decisão na prática clínica, juntamente com a experiência do terapeuta e os valores e preferências do paciente. (TENNY; VARACALLO, 2020). Entretanto, quando se considera a perspectiva do sistema público de saúde como financiador ou prestador de serviços em saúde, deve-se também ponderar os custos envolvidos devido às restrições orçamentárias existentes. As decisões em relação aos investimentos em saúde são complexas, porém quando consideradas as evidências de eficácia e custos, os investimentos nas estratégias terapêuticas podem resultar em maiores ganhos para a população. (SILVA; SILVA; PEREIRA, 2016).

Nesse contexto, a presente análise de custo-utilidade das terapias para o tratamento da enurese em crianças e adolescentes em um horizonte temporal de um ano indicou que a terapia que associa desmopressina e tolterodina foi considerada absolutamente dominada, pois possui maior custo e menor utilidade em comparação às outras intervenções incluídas no modelo. Como terapias superiores ao placebo e não dominadas, foram apontadas a neuroestimulação com uma RCUI de R\$5.931,68/QALY e, em seguida, a terapia com alarme com uma RCUI de R\$7.982,92/QALY em relação à neuroestimulação. Por fim, a associação entre desmopressina

e oxibutinina com uma RCUI de R\$29.050,56/QALY em relação ao alarme. Entretanto, destaca-se que nessa perspectiva os custos e utilidades relacionadas aos efeitos adversos de cada opção terapêutica não foram consideradas. Uma vez que as terapias medicamentosas apresentam uma maior quantidade e probabilidade de ocorrência de efeitos adversos associados, estima-se que os custos dessas terapias podem ser ainda maiores, enquanto as utilidades podem ser menores em caso de ocorrência de eventos adversos. Portanto, é importante que esses custos sejam mapeados em estudos futuros e considerados na tomada de decisão.

Em 2013 o Instituto de Saúde, ligado ao Centro de Tecnologias de Saúde para o SUS-SP, divulgou um breve comunicado científico que sintetizava evidências científicas sobre o tratamento de enurese em crianças com cinco anos ou mais. Nesse documento foram analisados o cloridrato de imipramina, o acetato de desmopressina e o cloridrato de oxibutinina, além de intervenções sobre o comportamento e do condicionamento por alarme. Como resultado, apontou que a terapia por alarme apresentava uma eficácia superior ao tratamento por meio dos fármacos, além de recomendar a avaliação da incorporação do alarme para tratamento de enurese em crianças com idade maior ou igual a cinco anos frente à CONITEC. (BERUSSA; TOMA; BONFIM, 2013). O presente estudo, ao comparar a custo-utilidade das tecnologias no tratamento da enurese por meio da árvore de decisão, evidenciou a terapia com alarme como uma estratégia não dominada e, portanto, reforça a sugestão do Instituto de Saúde em relação à possibilidade de incorporação do alarme ao SUS.

Uma análise de custo-utilidade prévia sobre utilização de alarmes e intervenções medicamentosas para o tratamento da enurese de crianças foi realizada sob a perspectiva do Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido. Essa análise foi realizada por meio de um modelo de Markov, no qual os pacientes foram acompanhados a partir dos sete anos de idade por um horizonte temporal de 13 anos. Os resultados indicaram a terapia por alarme como a opção mais custo-efetiva, seguida do alarme associado à desmopressina, caso o alarme isolado não apresentasse um resultado satisfatório. Ademais, também foi sugerida a adição de um anticolinérgico caso a associação entre alarme e desmopressina não fosse suficiente. (NATIONAL CLINICAL GUIDELINE CENTRE, 2010). Os modelos de multiestado de Markov são importantes na simulação de eventos complexos em um horizonte temporal mais longo. (RIBEIRO et al., 2016). O presente estudo, apesar de utilizar uma perspectiva, horizonte temporal e tipo de modelagem distinta da modelagem utilizada pelo grupo que desenvolveu a análise sob a perspectiva do Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido, trouxe resultados que corroboram o com os resultados do modelo de Markov ao considerar a terapia com alarme como

uma alternativa custo-efetiva. Entretanto, ressalta-se que no presente modelo também foi considerada a neuroestimulação, não incluída na análise do Reino Unido.

Das tecnologias consideradas na árvore de decisão para estimar a custo-utilidade e as RCUI, apenas o alarme não é disponibilizado pelo SUS. As evidências científicas atuais indicam, então, que o alarme pode ser considerado para avaliação pela CONITEC para incorporação no sistema de saúde brasileiro por ser uma terapia não dominada na avaliação econômica realizada. Além da sugestão de incorporação, os resultados obtidos neste estudo se encaixam no contexto dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), disponibilizados pelo Ministério da Saúde. Os PCDT se propõem a expor recomendações para gestores do SUS acerca de critérios diagnósticos e tratamentos para as condições clínicas, além de mecanismos de controle clínico, acompanhamento e averiguação dos resultados terapêuticos. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022). Assim, apesar de ainda não existir PCDT para enurese em crianças e adolescentes, as terapias consideradas não dominadas na análise de custo-utilidade podem ser consideradas na elaboração de uma futura PCDT.

A terapia não dominada mais custo-efetiva, no entanto, deve ser analisada no contexto do valor que o governo brasileiro está disposto a pagar por QALY ganho. Contudo, o Brasil ainda não possui um limiar de disposição a pagar consolidado. (POLANCZYK, 2021). O presente estudo apresentou uma curva de aceitabilidade para que fossem identificadas as estratégias custo-efetivas em possíveis cenários de disposição a pagar por QALY, baseado no PIB *per capita* do Brasil em 2021 (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2022), uma vez que a OMS sugeriu o PIB *per capita* do país como parâmetro para determinação do limiar de disposição a pagar (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001). Assim, em um cenário onde o limiar de disposição a pagar seja o valor de uma, duas ou três vezes PIB *per capita*, a terapia combinada entre desmopressina e oxibutinina seria considerada a mais custo-efetiva. Entretanto, pode-se também considerar um cenário já presente em alguns relatórios da CONITEC, no qual os limiares foram considerados em três níveis: (1) baixo, quando o limiar está abaixo de R\$20.000; (2) médio, quando o limiar está entre R\$25.000 e R\$70.000; e (3) alto, quando o limiar é acima de R\$70.000. (POLANCZYK, 2021). Nesse contexto, considerando um limiar de nível baixo, a depender do valor, poderiam ser consideradas custo-efetivas a neuroestimulação e a terapia com alarme. Quando se tem como parâmetro um limiar médio, a depender do valor, podem ser custo-efetivas a terapia com alarme e a terapia combinada entre desmopressina e oxibutinina. Considerando um limiar alto, a estratégia mais custo-efetiva seria a terapia medicamentosa combinada (desmopressina e oxibutinina). Entretanto, é importante ressaltar que o custo com o alarme é um custo pontual,

enquanto os custos relacionados à neuroestimulação e terapia medicamentosa combinada podem se estender em uma situação de mundo real, caso haja necessidade de um maior tempo de duração em comparação ao que foi proposto nesta modelagem baseada nos protocolos dos estudos publicados.

Ao realizar o MHT, evidenciou-se a condução de um ensaio clínico randomizado de fase 3, ainda em fase de recrutamento, que se propõe a investigar a eficácia da fluoxetina no tratamento da enurese monossintomática em uma amostra de 100 crianças e adolescentes que falharam em outras tentativas terapêuticas. Entretanto, ainda não foram divulgados resultados preliminares do estudo e sua previsão de término é para dezembro de 2022. Não há registros de indicação terapêutica da fluoxetina para o tratamento da enurese na Anvisa, EMA e FDA, sendo a fluoxetina, portanto, considerada uma tecnologia emergente. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Este medicamento é um antidepressivo inibidor seletivo da receptação da serotonina que pode influenciar no aumento da vasopressina plasmática, um hormônio com efeitos antiurético e vasoconstrictor. (MESAROS, 1993). Porém, está associado a vários efeitos adversos, como dor de cabeça, insônia, náusea, cardiotoxicidade, distonia, reações alérgicas e repercussões hematológicas. (MESSIHA, 1993). Pesquisas nas bases de dados MEDLINE/PubMed, LILACS, *Cochrane Library* e Google Acadêmico em busca de evidências sobre a utilização de fluoxetina no tratamento da enurese foram conduzidas em 13 de março de 2022 e resultaram apenas em uma carta ao editor que relatava um caso de cura da enurese após utilização da fluoxetina em um adolescente de 15 anos. (MESAROS, 1993).

Por fim, é importante mencionar as limitações do presente estudo. Ressalta-se, então, que a utilização de dados secundários pode ser considerada um ponto de atenção, uma vez que não é possível ter o controle da qualidade na condução dos estudos e coleta dos dados. Ademais, não foram identificados dados de utilidade nacionais para enurese, sendo utilizados valores do Reino Unido, que podem não representar a qualidade de vida e preferência de brasileiros. Adicionalmente, assumiu-se que uma criança sem enurese apresenta utilidade completa, não sendo considerado outros motivos contextuais para redução da qualidade de vida na infância. A análise de sensibilidade revelou que o modelo apresentado é sensível principalmente à imprecisão das probabilidades de cura das estratégias terapêuticas estudadas, o que representa outra limitação presente estudo e sugere a realizações de novos estudos com rigor metodológico e amostra suficiente para tentar minimizar essa questão. Por falta de dados suficientes para uma modelagem de Markov, foi conduzida uma modelagem do tipo árvore de decisão para a análise econômica e limitou-se a um horizonte temporal de um ano, sem alternâncias nos estados de saúde, desconsiderando a possibilidade de recorrência da enurese. Além disso, o braço de

comparação denominado “sem tratamento” correspondeu aos dados de grupos placebos, podendo não representar a expectativa de cura na população brasileira.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Terminologia Anatômica Internacional deve ser o documento de referência para utilização dos termos relacionados a estruturas corporais. Assim, apesar do termo “nervo tibial posterior” ainda ser amplamente utilizado em artigos científicos, este é considerado antigo e inadequado, sendo o termo “nervo tibial” o indicado anatomicamente para se referir ao nervo em questão.

A *overview* de revisões sistemáticas desenvolvidas por grupos que não pertenciam à Colaboração Cochrane evidenciaram que há uma certeza moderada de que o uso de desmopressina associada a um anticolinérgico aumenta a chance de resposta completa e de resposta ao tratamento com melhora $\geq 90\%$ dos sintomas em comparação ao uso de desmopressina isolada. Baseado em evidências de certeza moderada, o uso da neuroestimulação aumenta o risco de respostas ao tratamento com melhora $\geq 50\%$ e $\geq 90\%$ dos sintomas em relação ao grupo controle. Similarmente, a estimulação elétrica é superior ao placebo em relação à chance de resposta ao tratamento com melhora $\geq 50\%$ dos sintomas. Ademais, há relevância clínica na redução do número de episódios de enurese por semana quando a neuroestimulação é utilizada em comparação com os grupos controle. Não foi encontrada diferença entre o uso de alarmes e desmopressina, mas se sugere a possibilidade de maiores taxas de recaída em crianças e adolescentes em uso de desmopressina.

A *overview* de revisões sistemáticas da Cochrane apontou que há moderada certeza de que a associação entre imipramina e oxibutinina é melhor do que placebo para reduzir o risco de crianças que não atingem 14 noites consecutivas sem episódios de enurese ao final do tratamento. Também com base em uma certeza moderada, não foi encontrada diferença entre alarme de palavra-código e alarme convencional para uma resposta completa à terapia após o tratamento, proporção de crianças que atingiram 14 noites consecutivas sem episódios de enurese do final do tratamento e efeitos adversos. Também não foi encontrada diferença entre alarme e desmopressina para uma resposta completa à terapia após o tratamento, porém, o uso de alarme foi associado a um menor risco de efeitos adversos em relação à desmopressina.

O estudo de eficácia e avaliação econômica das opções terapêuticas para enurese em crianças e adolescentes evidenciou que a associação entre desmopressina e oxibutinina é a estratégia terapêutica que apresenta maior probabilidade de sucesso no tratamento da enurese em crianças e adolescentes em comparação ao placebo (RR = 2,88; IC95%: 1,65 a 5,04), seguida da terapia combinada entre desmopressina e tolterodina (RR = 2,13; IC95%: 1,13 a

4,02), alarme (RR = 1,59; IC95%: 1,14 a 2,23) e neuroestimulação (RR = 1,43; IC95%: 1,04 a 1,96). Entretanto, ao avaliar a custo-utilidade das intervenções, foi identificado que a estratégia que envolvia a terapia combinada entre desmopressina e tolterodina foi considerada absolutamente dominada. A neuroestimulação, terapia com alarme e terapia combinada entre desmopressina e oxibutinina foram consideradas não dominadas, com os respectivos valores de razão de custo utilidade incremental: R\$5.931,68/QALY, R\$7.982,92/QALY e R\$29.050,56/QALY. A depender do limiar de disposição a pagar, tem-se uma diferente estratégia terapêutica como mais custo-efetiva. Entretanto, uma vez que o alarme representa um custo pontual e possui menos eventos adversos associados, pode ser considerado uma tecnologia com potencial para ser mais custo-efetiva no contexto do mundo real sob a perspectiva do SUS.

6.1 IMPLICAÇÕES PARA FUTURAS PESQUISAS

Como perspectivas para estudos futuros, recomenda-se que os desfechos definidos pela ICCS, como resposta parcial (50-99% de melhora dos sintomas), sucesso contínuo (após seis meses e após dois anos) e qualidade de vida, sejam abordados em ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas. Além disso, os ensaios clínicos randomizados devem ser conduzidos com um maior rigor metodológico e uma maior amostra, pois a maioria das evidências é baixa ou muito baixa certeza de acordo com a avaliação GRADE e as estimativas de tamanho de efeito, em sua maioria, são imprecisas. Pesquisas futuras são encorajadas a estudar crianças com enurese monossintomática e não monossintomática separadamente. Incentiva-se, ainda, a avaliação dos desfechos resposta completa (100% de melhora dos sintomas) e taxas de recaída.

Ainda sobre futuras pesquisas, sugere-se um estudo de impacto orçamentário e a elaboração de um documento de acordo com os requisitos da CONITEC para que seja avaliada a possibilidade da incorporação do alarme para o tratamento da enurese em crianças e adolescentes no SUS.

6.2 IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA

Para a prática clínica, recomenda-se cautela para intervenções cujas estimativas de efeito sejam imprecisas ou baseadas em evidências de certeza baixa ou muito baixa. Ademais, a fim de otimizar a tomada de decisão, sugere-se que, além da experiência profissional para identificar o melhor tratamento baseado na avaliação das características da enurese apresentada

pelo paciente, os terapeutas também considerem o tamanho de efeito dos tratamentos para enurese (e sua respectiva certeza) associado à mínima diferença importante, valores e preferências do paciente, contexto social em que o paciente está inserido e possíveis eventos adversos.

Ainda em um cenário prático clínico, os resultados obtidos nesta tese podem contribuir para a elaboração de um PCDT que envolva o tratamento da enurese em crianças e adolescentes.

REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION et al. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)**. American Psychiatric Pub, 2013.

ANBUMANI, T.L.; THAMARAI, S. A.; ANTHONY, A. S. Sciatic nerve and its variations: An anatomical study. **International Journal of Anatomy and Research**, v. 3, n. 2, p. 1121-27, 2015.

ANDERSON, Pippa; PHILLIPS, Ceri J. What is QALY? **Hayward Medical Communications**. 2014. Disponível em: https://www.whatisseries.co.uk/wp-content/uploads/woocommerce_uploads/2020/04/What-is-QALY.pdf . Acesso em: 06/10/2021.

AUSTIN, Paul F. 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. **The Journal of urology**, v. 191, n. 6, p. 1863-1865. e13, 2014.

AUSTIN, Paul F. 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. **Neurourology and urodynamics**, v. 35, n. 4, p. 471-481, 2016.

BALLEK, Nathaniel K.; MCKENNA, Patrick H. Lower urinary tract dysfunction in childhood. **The Urologic clinics of North America**, v. 37, n. 2, p. 215-228, 2010.

BALSHEM, Howard et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. **Journal of clinical epidemiology**, v. 64, n. 4, p. 401-406, 2011.

BANDEIRA, A.; BARREIRA, J.; MATOS, P. Prevalência da enurese noturna em crianças em idade escolar na zona Norte de Portugal. **Nascer e Crescer**, n. 16 (2), p. 65-69, 2007.

BERTRAM, Melanie Y. et al. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 94, n. 12, p. 925, 2016.

BERSUSA, Ana Aparecida Sanches; TOMA, Tereza Setsuko; BONFIM, José Ruben de Alcântara. Síntese de provas científicas sobre tratamento de enurese noturna em crianças com 5 anos de idade ou mais: comunicado técnico científico. São Paulo: Instituto de Saúde, 2013. 12p. Disponível em: https://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/pdfs/pdfs-em-geral/sintese_de_provas_cientificas_sobre_tratamento_de_enurese_noturna_em_crianças_com_5_anos_de_idade_ou_mais.pdf

BEURET, Elena; THÜRLER, Marion; BERTUIT, Jeanne. Intérêt des traitements conservateurs dans le cas d'énurésie nocturne comparés aux traitements pharmaceutiques– Revue de la littérature. **Kinésithérapie, la revue**, v. 19, n. 216, p. 2-9, 2019.

BILAL, Muhammad et al. Prevalence of Nocturnal Enuresis Among Children Dwelling in Rural Areas of Sindh. **Cureus**, v. 12, n. 8, 2020.

BOUGIOUKAS, Konstantinos I. et al. Preferred reporting items for overviews of systematic reviews including harms checklist: a pilot tool to be used for balanced reporting of benefits and harms. **Journal of clinical epidemiology**, v. 93, p. 9-24, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica**. 2. ed. Brasília (DF), 2014.

BRAZIER, J.; ROBERTS, J.; DEVERILL, M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. **Journal of Health Economics**, Philadelphia, v. 21, n. 2, p. 271-292, 2002.

BUXTON, M. J. et al. Modelling in economic evaluation: an unavoidable fact of life. **Health Economics**, Hoboken, v. 6, n. 3, p. 217-227, May/Jun. 1997.

BYRD, Robert S. et al. Bed-wetting in US children: epidemiology and related behavior problems. **Pediatrics**, v. 98, n. 3, p. 414-419, 1996.

CALDWELL, Patrina HY; NANKIVELL, Gail; SURESHKUMAR, Premala. Simple behavioural interventions for nocturnal enuresis in children. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 7, 2013.

CALDWELL, Patrina HY et al. A randomised controlled trial of a code-word enuresis alarm. **Archives of Disease in Childhood**, v. 101, n. 4, p. 326-331, 2015.

CALDWELL, Patrina HY; SURESHKUMAR, Premala; WONG, Wicky CF. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, 2016.

CALDWELL, Patrina HY et al. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 5, 2020.

CAMPOS, Renata Martins et al. **Estudo comparativo, prospectivo, randomizado e entre urotherapy e ao tratamento farmacológico de crianças com incontinência urinária**. Einstein (São Paulo), v. 11, n. 2, p. 203-208, 2013. Disponível em: <http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/2694-203-208_port.pdf>

CHMIELEWSKI, Piotr Paweł. New Terminologia Anatomica highlights the importance of clinical anatomy. **Folia morphologica**, v. 79, n. 1, p. 15-20, 2020.

CHUA, Michael E. et al. Neurostimulation Therapy for Pediatric Primary Enuresis: A Meta-analysis. **Urology**, v. 106, p. 183-187, 2017.

CHUA, Michael E. et al. Immediate 1-month efficacy of desmopressin and anticholinergic combination therapy versus desmopressin monotherapy in the treatment of pediatric enuresis: A meta-analysis. **Journal of pediatric urology**, v. 12, n. 3, p. 156. e1-156. e9, 2016.

CIFTCI, Halil et al. The relations between enuresis in childhood and nocturnal polyuria syndrome in adult life. **International neurourology journal**, v. 16, n. 1, p. 37, 2012.

COLLIS, Dianne; KENNEDY-BEHR, Ann; KEARNEY, Lauren. The impact of bowel and bladder problems on children's quality of life and their parents: A scoping review. **Child: care, health and development**, v. 45, n. 1, p. 1-14, 2019.

CRUZ, L. N. et al. Estimating the SF-6D value set for a population-based sample of Brazilians. **Value in Health**, Edinburgh, v. 14, n. 5, p. S108-114, 2011. Suppl.

CUI, Huanqin et al. The efficacy of electrical stimulation in treating children with nocturnal enuresis: A systematic review and meta-analysis. **Neurourology and Urodynamics**, v. 38, n. 8, p. 2288-2295, 2019.

DANG, Jiawen; TANG, Zhanghua. Pathogenesis and brain functional imaging in nocturnal enuresis: A review. **Experimental Biology and Medicine**, v. 246, n. 13, p. 1483-1490, 2021.

DATTA, AK. **Gluteal region. Essentials of Human Anatomy, Superior and Inferior Extremities**. Kolkata: Kolkata Current Books International. p. 88-189, 2009.

D'ANCONA, Carlos Arturo Levi et al. Childhood enuresis is a risk factor for bladder dysfunction in adult life? **Neurorology and urodynamics**, v. 31, n. 5, p. 634-636, 2012.

DAIBS, Yasmin Spaolonzi et al. Enurese: impacto em crianças e adolescentes e a tolerância dos pais. **Interação em Psicologia**, v. 14, n. 2, 2010.

DE OLIVEIRA, Liliana Fajardo et al. Transcutaneous parasacral electrical neural stimulation in children with primary monosymptomatic enuresis: a prospective randomized clinical trial. **The Journal of urology**, v. 190, n. 4, p. 1359-1363, 2013.

DE SOUZA, Guilherme Medeiros et al. Tratamento farmacológico da enurese noturna na infância: uma revisão de literatura. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v. 4, n. 1, 2015.

DESHPANDE, Aniruddh V.; CALDWELL, Patrina HY; SURESHKUMAR, Premala. Drugs for nocturnal enuresis in children (other than desmopressin and tricyclics). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 12, 2012.

DEVLIN, Nancy J; LORGELLY, Paula K. QALYs as a measure of value in cancer. **Journal of Cancer Policy**, London: 2017. 19-25.
Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v19n10/1413-8123-csc-19-10-4209.pdf>>.

DRUMMOND, Michael F. et al. **Methods for the economic evaluation of health care programmes**. Oxford university press, 2015.

EGEMEN, Ayten et al. An evaluation of quality of life of mothers of children with enuresis nocturna. **Pediatric Nephrology**, v. 23, n. 1, p. 93-98, 2008.

ELIAS, Flávia Tavares Silva. A importância da Avaliação de Tecnologias para o Sistema Único de Saúde. **BIS. Boletim do Instituto de Saúde (Impresso)**, v. 14, n. 2, p. 143-150, 2013.

ERDOGAN, A. et al. Prevalence and behavioral correlates of enuresis in preschool children. **European Psychiatry**, v. 22, p. S325-S326, 2007.

ERTAN, P. et al. Relationship of sleep quality and quality of life in children with monosymptomatic enuresis. **Child: care, health and development**, v. 35, n. 4, p. 469-474, 2009.

FOCKEMA, Margaret W. et al. Enuresis in South African children: prevalence, associated factors and parental perception of treatment. **BJU international**, v. 110, n. 11c, p. E1114-E1120, 2012.

FOLDSPANG, Anders; MOMMSEN, Søren. Adult female urinary incontinence and childhood bedwetting. **The Journal of urology**, v. 152, n. 1, p. 85-88, 1994.

FORSYTHE, W. I.; REDMOND, A. Enuresis and spontaneous cure rate: study of 1129 enuretics. **Archives of disease in childhood**, v. 49, n. 4, p. 259-263, 1974.

FRANCO, Israel et al. Evaluation and treatment of nonmonosymptomatic nocturnal enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society. **Journal of pediatric urology**, v. 9, n. 2, p. 234-243, 2013.

FURLONG, W. J. et al. The Health Utilities Index (HUI) system for assessing health-related quality of life in clinical studies. **Annals of Medicine**, London, v. 33, p. 375-384, 2001.

GAD, Parag N. et al. Neuromodulation of the neural circuits controlling the lower urinary tract. **Experimental Neurology**, v. 285, p. 182-189, 2016.

GASTHUYS, Elke et al. Pediatric pharmacology of desmopressin in children with enuresis: A comprehensive review. **Pediatric Drugs**, v. 22, n. 4, p. 369-383, 2020.

GLAZENER, Cathryn MA; EVANS, Jonathan HC. Desmopressin for nocturnal enuresis in children. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2002.

GLAZENER, Cathryn MA; EVANS, Jonathan HC; PETO, Rachel E. Complex behavioural and educational interventions for nocturnal enuresis in children. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, 2004.

GOESSAERT, An-Sofie et al. Long-term followup of children with nocturnal enuresis: increased frequency of nocturia in adulthood. **The Journal of urology**, v. 191, n. 6, p. 1866-1871, 2014.

GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Disponível em: gradepro.org.

GRIFFITH, Rebecca J. et al. Interventions to prevent women from developing gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane Reviews. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 6, 2020.

GUYATT, Gordon H. et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. **Journal of clinical epidemiology**, v. 64, n. 12, p. 1283-1293, 2011.

HAMED, Ahmed; YOUSF, Fouad; HUSSEIN, Mohamed M. Prevalence of nocturnal enuresis and related risk factors in school-age children in Egypt: an epidemiological study. **World journal of urology**, v. 35, n. 3, p. 459-465, 2017.

HAMED, Sherifa Ahmed; FAWZY, Mohamed; HAMED, Enas Ahmed. Behavioral problems in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis. **Comprehensive Psychiatry**, v. 104, p. 152208, 2021.

HEALTH UTILITIES GROUP, 2019. Disponível em: <<http://www.healthutilities.com>>

HELLSTRÖM, A.-L. et al. Micturition habits and incontinence in 7-year-old Swedish school entrants. **European journal of pediatrics**, v. 149, n. 6, p. 434-437, 1990.

HTANALYSE - Economia e Gestão em Saúde. **IV Curso Introductório de Avaliações Econômicas em Saúde**. Porto Alegre: 24 e 25 de agosto, 2018.

HUANG, Tao et al. Complementary and miscellaneous interventions for nocturnal enuresis in children. **Cochrane database of systematic reviews**, n. 12, 2011.

HUANG, Hui-Mei et al. Prevalence and risk factors of nocturnal enuresis among children ages 5–12 years in Xi'an, China: a cross-sectional study. **BMC pediatrics**, v. 20, n. 1, p. 1-8, 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE), 2022. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/33067-pib-cresce-4-6-em-2021-e-fecha-o-ano-em-r-8-7-trilhoes>. Acesso em: 13 de março de 2022.

INAHTA. **The Influence of Health Technology Assessment**: a conceptual paper. Apr. 2014.

INTERNATIONAL FEDERATION OF ASSOCIATIONS OF ANATOMISTS. Anatomical Terminology (FIPAT) | IFAA. 2010. Disponível em: <https://www.ifaa.net/committees/anatomical-terminology-fipat/>. Acesso em: 25 de setembro de 2019.

IRISH PHARMACEUTICAL HEALTHCARE ASSOCIATION; Health Service Executive. Framework agreement between the Irish Pharmaceutical Healthcare Association Ltd and the Department of Health and the Health Service Executive on the supply terms, conditions and prices of medicines. Dublin: Irish Pharmaceutical Healthcare Association/Health Service Executive; 2012. [1]
[SEP]

ISCAN, Burcin; OZKAYIN, Nese. Evaluation of health-related quality of life and affecting factors in child with enuresis. **Journal of pediatric urology**, v. 16, n. 2, p. 195. e1-195. e7, 2020.

JAIN, Shikha; BHATT, Girish Chandra. Advances in the management of primary monosymptomatic nocturnal enuresis in children. **Paediatrics and international child health**, v. 36, n. 1, p. 7-14, 2016.

JÖN SON RING, Ingrid et al. Nocturnal enuresis impaired children's quality of life and friendships. **Acta Paediatrica**, v. 106, n. 5, p. 806-811, 2017.

KAJBAFZADEH, Abdol-Mohammad et al. Efficacy of transcutaneous interferential electrical stimulation in treatment of children with primary nocturnal enuresis: a randomized clinical trial. **Pediatric Nephrology**, v. 30, n. 7, p. 1139-1145, 2015.

KANAHESWARI, Y. Epidemiology of childhood nocturnal enuresis in Malaysia. **Journal of paediatrics and child health**, v. 39, n. 2, p. 118-123, 2003.

KAPLAN, R.; ANDERSON, J. P. The general health policy model: an integrated approach. In: SPILKER, B. (Ed.). **Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials**. 2. ed. Philadelphia: Lippincot-Raven Press, 1996.

KEATING JR, Joseph C. et al. Dry bed training without a urine alarm: Lack of effect of setting and therapist contact with child. **Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry**, v. 14, n. 2, p. 109-115, 1983.

KILICOGLU, A. G. et al. Impact of enuresis nocturna on health-related quality of life in children and their mothers. **Journal of pediatric urology**, v. 10, n. 6, p. 1261-1266, 2014.

KIM, Soo Young. **Efficacy versus effectiveness**. **Korean journal of family medicine**, v. 34, n. 4, p. 227-227, 2013.

KUH, Diana; CARDOZO, Linda; HARDY, Rebecca. Urinary incontinence in middle aged women: childhood enuresis and other lifetime risk factors in a British prospective cohort. **Journal of Epidemiology & Community Health**, v. 53, n. 8, p. 453-458, 1999.

KUWERTZ-BRÖKING, Eberhard; VON GONTARD, Alexander. Clinical management of nocturnal enuresis. **Pediatric Nephrology**, v. 33, n. 7, p. 1145-1154, 2018.

LEE, S. D. et al. An epidemiological study of enuresis in Korean children. **BJU international**, v. 85, n. 7, p. 869-873, 2000.

LORDÊLO, Patrícia et al. Treatment of non-monosymptomatic nocturnal enuresis by transcutaneous parasacral electrical nerve stimulation. **Journal of pediatric urology**, v. 6, n. 5, p. 486-489, 2010.

LV, Zheng-tao et al. Efficacy of acupuncture in children with nocturnal enuresis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2015, 2015.

MARSEILLE, Elliot et al. Thresholds for the cost–effectiveness of interventions: alternative approaches. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 93, p. 118-124, 2014.

MATHEW, Joseph L. Evidence-based management of nocturnal enuresis: an overview of systematic reviews. **Indian pediatrics**, v. 47, n. 9, p. 777-780, 2010.

MESAROS, John D. Fluoxetine for primary enuresis. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 32, n. 4, p. 877-878, 1993.

MESSIHA, F. S. Fluoxetine: adverse effects and drug-drug interactions. **Journal of Toxicology: Clinical Toxicology**, v. 31, n. 4, p. 603-630, 1993.

MEYDAN, Evrim Aksanlı et al. The quality of life of mothers of children with monosymptomatic enuresis nocturna. **International urology and nephrology**, v. 44, n. 3, p. 655-659, 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Hospital Alemão Oswaldo Cruz. **Monitoramento do horizonte tecnológico no Brasil: avanços e desafios**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Banco de Preço em Saúde do Ministério da Saúde** Disponível em: <[http:// http://bps.saude.gov.br/login.jsf](http://http://bps.saude.gov.br/login.jsf)>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS**. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – PCDT**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>> Acesso em: 24 de janeiro de 2022.

MOHER, David et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. **Systematic reviews**, v. 4, n. 1, p. 1-9, 2015.

MOORE, Kate H.; RICHMOND, D. H.; PARYS, B. T. Sex distribution of adult idiopathic detrusor instability in relation to childhood bedwetting. **British journal of urology**, v. 68, n. 5, p. 479-482, 1991.

MOORE, K.L.; DALLEY, A.F.; AGUR, A.M.R. **Clinically Oriented Anatomy**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013:1168.

MORETTI, Eduarda; BOAVIAGEM, Alessandra; LEMOS, Andrea; DE LIMA, Anna Myrna Jaguaribe; SILVA, Ivson. Effectiveness of interventions for enuresis in children and adolescents: an overview of systematic reviews. **PROSPERO**, CRD42020179602; 2020a. Disponível em: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020179602

MORETTI, Eduarda; DA SILVA, Ivson Bezerra; BOAVIAGEM, Alessandra; BARBOSA, Leila; DE LIMA, Anna Myrna Jaguaribe; LEMOS, Andrea. “Posterior Tibial Nerve” or “Tibial Nerve”? Improving the reporting in health papers. **Neurourology and urodynamics**, v. 39, n. 2, p. 847-853, 2020b.

MORETTI, Eduarda; BARBOSA, Leila; DA SILVA, Ivson Bezerra; DE LIMA, Anna Myrna Jaguaribe; LEMOS, Andrea. Interventions for enuresis in children and adolescents: an overview of Cochrane systematic reviews. **PROSPERO**, CRD42021279838; 2021.

Disponível em:

https://www.crd.york.ac.uk/prosperto/display_record.php?ID=CRD42021279838

MOTA, Denise M. et al. Prevalence of enuresis and urinary symptoms at age 7 years in the 2004 birth cohort from Pelotas, Brazil. **Jornal de pediatria**, v. 91, n. 1, p. 52-58, 2015.

NATIONAL CLINICAL GUIDELINE CENTRE (UK). Nocturnal Enuresis: The Management of Bedwetting in Children and Young People. London: Royal College of Physicians (UK); 2010. (NICE Clinical Guidelines, No. 111.) Appendix G, Cost-effectiveness analysis of intervention sequences for the treatment of bedwetting.

NATURE. Epidemiology is a science of high importance. **Nature Communications**, v. 9, p. 1703-04, 2018. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04243-3>

NETTO, José Murillo B. et al. Brazilian consensus in enuresis—recomendations for clinical practice. **International braz j urol**, v. 45, p. 889-900, 2019.

NEVÉUS, Tryggve et al. Management and treatment of nocturnal enuresis—an updated standardization document from the International Children's Continence Society. **Journal of pediatric urology**, v. 16, n. 1, p. 10-19, 2020.

NUIJTEN, Mark JC; DUBOIS, Dominique J. Cost-utility analysis: current methodological issues and future perspectives. **Frontiers in pharmacology**, v. 2, p. 29, 2011.

ODGAARD-JENSEN, Jan et al. Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. **Cochrane database of systematic reviews**, n. 4, 2011.

OGDEN, Joy. QALYs and their role in the NICE decision-making process. **Prescriber**, v. 28, n. 4, p. 41-43, 2017.

OTHMAN, Jwan Al-Mukhtar et al. Childhood nocturnal enuresis—a marker for pelvic floor disorders and urinary tract symptoms in women? **International urogynecology journal**, v. 32, p. 359-365, 2021.

OWEN, Rhiannon K. et al. MetaInsight: An interactive web-based tool for analyzing, interrogating, and visualizing network meta-analyses using R-shiny and netmeta. **Research synthesis methods**, v. 10, n. 4, p. 569-581, 2019.

OZDEN, Cuneyt et al. Prevalence and associated factors of enuresis in Turkish children. **International braz j urol**, v. 33, n. 2, p. 216-222, 2007.

PEDERSEN, Malthe J. et al. The role of sleep in the pathophysiology of nocturnal enuresis. **Sleep medicine reviews**, v. 49, p. 101228, 2020.

PENG, Carol Chiung-Hui et al. Systematic review and meta-analysis of alarm versus desmopressin therapy for pediatric monosymptomatic enuresis. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 1-10, 2018.

PETRANGELI, F. et al. A 20-year study of persistence of lower urinary tract symptoms and urinary incontinence in young women treated in childhood. **Journal of pediatric urology**, v. 10, n. 3, p. 441-445, 2014.

PHILLIPS, Ceri. **What is QALY?** Disponível em:
<www.bandolier.org.uk/painres/download/whatis/QALY.pdf>.

PITRES, Albert; TESTUT, Léo. **Les nerfs en schémas: anatomie et physiopathologie**. Librairie Octave Doin, 1925.

POLANCZYK, Carisi A. EXPERIÊNCIAS INTERNACIONAIS EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE: IMPLICAÇÕES PARA O BRASIL. **Instituto de Estudos de Saúde Suplementar**. 2021.

POLLOCK, M; FERNANDES, RM; BECKER, LA; PIEPER, D; HARTLING L. Chapter V: Overviews of Reviews. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

RAHEEM, Ali Abdel et al. Role of posterior tibial nerve stimulation in the treatment of refractory monosymptomatic nocturnal enuresis: a pilot study. **The Journal of urology**, v. 189, n. 4, p. 1514-1518, 2013.

RASCATI, K. L. **Introdução à farmacoeconomia**. Trad. de Cristina Bazan, Rodrigo Lopes Sardenberg e Christiane de Brito Andrei. Porto Alegre: Artmed, 2010. 280p.

RASHED, Fahimeh Kazemi et al. Does combination therapy with desmopressin and tolterodine improve the treatment outcomes of patients with monosymptomatic nocturnal enuresis? A randomized clinical controlled trial. **International Scholarly Research Notices Urology**, v. 2013, 2013.

RIBEIRO, Rodrigo Antonini et al. Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil. **Jornal brasileiro de economia da saúde**, v. 8, n. 3, p. 174-184, 2016.

ROBINSON, Lisa A. et al. Understanding and improving the one and three times GDP per capita cost-effectiveness thresholds. **Health policy and planning**, v. 32, n. 1, p. 141-145, 2016.

ROBSON, W. L. M.; LEUNG, A. K. C.; NORGAARD, Jens Peter. The comparative safety of oral versus intranasal desmopressin for the treatment of children with nocturnal enuresis. **The Journal of urology**, v. 178, n. 1, p. 24-30, 2007.

RUSSELL, Louise B. et al. The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine. **Jama**, v. 276, n. 14, p. 1172-1177, 1996.

RUTTER, Michael et al. **Multi-axial classification of child and adolescent psychiatric disorders: the ICD-10 classification of mental and behavioural disorders in children and adolescents**. Cambridge University Press, 2008.

SANDERS, Gillian D. et al. **Recommendations for conduct, methodological practices, and reporting of cost-effectiveness analyses**: second panel on cost-effectiveness in health and medicine. *Jama*, 2016. Disponível em: <http://eprints.whiterose.ac.uk/105455/1/jsc160017_1.pdf>.

SANTOS, Vania Cristina Canuto. **Avaliação econômica de tecnologias em saúde e limite de custo-efetividade**. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/AVE-LimiteCE_VaniaCristinaCanutoSantos.pdf>

SARI, Vanny Fitriana et al. Relationship between Enuresis and Children's Quality of Life. In: **International Seminar on Public Health and Education 2018 (ISPHE 2018)**. Atlantis Press, 2018.

SARICI, Hasmet et al. Prevalence of nocturnal enuresis and its influence on quality of life in school-aged children. **Journal of pediatric urology**, v. 12, n. 3, p. 159. e1-159. e6, 2016.

SASSI, Franco. Calculating QALYs, comparing QALY and DALY calculations. **Health policy and planning**, v. 21, n. 5, p. 402-408, 2006.

SATO, Renato Cesar; ZOUAIN, Désirée Moraes. Markov Models in health care. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 3, p. 376-379, 2010.

SAVASER, Sevim; KIZILKAYA BEJI, Nezihe; ASLAN, Ergul; GOZEN, Duygu. The Prevalence of Diurnal Urinary Incontinence and Enuresis and Quality of Life: Sample of School. **Urology Journal**, v. 15, n. 4, p. 173-179, 2018.

SCHAEFFER, A. J.; DIAMOND, D. A. Pediatric urinary incontinence: Classification, evaluation, and management. **African Journal of Urology**, v. 20, n. 1, p. 1-13, 2014.

SCHULTZE, Oskar. **Atlas and textbook of topographic and applied anatomy**. WB Saunders & Company, 1905.

SCHWARZER, Ruth et al. Systematic overview of cost-effectiveness thresholds in ten countries across four continents. **Journal of comparative effectiveness research**, v. 4, n. 5, p. 485-504, 2015.

SHAFIK, Ahmed; SHAFIK, Ismail A. Overactive bladder inhibition in response to pelvic floor muscle exercises. **World journal of urology**, v. 20, n. 6, p. 374-377, 2003.

SHAH, Sameena et al. Frequency and features of nocturnal enuresis in Pakistani children aged 5 to 16 years based on ICCS criteria: a multi-center cross-sectional study from Karachi, Pakistan. **BMC family practice**, v. 19, n. 1, p. 1-9, 2018.

SHEA, Beverley J. et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. **BMJ**, v. 358, 2017.

SHREERAM, Srirangam et al. Prevalence of enuresis and its association with attention-

deficit/hyperactivity disorder among US children: results from a nationally representative study. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 48, n. 1, p. 35-41, 2009.

SILVA, Everton Nunes da; SILVA, Marcus Tolentino; PEREIRA, Maurício Gomes. **Estudos de avaliação econômica em saúde: definição e aplicabilidade aos sistemas e serviços de saúde**. Brasília, DF: Epidemiologia e Serviços de Saúde, 2016. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/0f40/938b01f80ae6065e370f72c18ec1a812c6b6.pdf>>.

SILVA, Everton Nunes da; SILVA, Marcus Tolentino; PEREIRA, Maurício Gomes. **Identificação, mensuração e valoração de custos em saúde**. Brasília, DF: Epidemiologia e Serviços de Saúde, 2016. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ress/v25n2/2237-9622-ress-25-02-00437.pdf>>.

SILVA, Everton Nunes da; SILVA, Marcus Tolentino; PEREIRA, Maurício Gomes. **Modelos analíticos em estudos de avaliação econômica**. Brasília, DF: Epidemiologia e Serviços de Saúde, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/ress/v25n4/2237-9622-ress-25-04-00855.pdf>.

SINHA, Rajiv; RAUT, Sumantra. Management of nocturnal enuresis-myths and facts. **World journal of nephrology**, v. 5, n. 4, p. 328, 2016.

SOÁREZ, Patricia Coelho De; NOVAES, Hillegonda Maria Dutilh. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, p. e00040717, 2017.

SOÁREZ, Patricia Coelho de; SOARES, Marta Oliveira; NOVAES, Hillegonda Maria Dutilh. Modelos de decisão para avaliações econômicas de tecnologia em saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 10, p. 4209-4222, 2014. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v19n10/1413-8123-csc-19-10-4209.pdf>>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANATOMIA. **Terminologia Anatômica Internacional**. Brasil: Manole, 2001.

SONG, Pan et al. Comparison of desmopressin, alarm, desmopressin plus alarm, and desmopressin plus anticholinergic agents in the management of paediatric monosymptomatic nocturnal enuresis: a network meta-analysis. **BJU International**, v. 123, n. 3, p. 388-400, 2019.

SRIVASTAVA, Shitanshu; SRIVASTAVA, K. L.; SHINGLA, Shivam. Prevalence of monosymptomatic nocturnal enuresis and its correlates in school going children of Lucknow. **The Indian Journal of Pediatrics**, v. 80, n. 6, p. 488-491, 2013.

STRANDING, S. **Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice**. London, UK: Elsevier; 2015.

SURESHKUMAR, Premala et al. Risk factors for nocturnal enuresis in school-age children. **The Journal of urology**, v. 182, n. 6, p. 2893-2899, 2009.

SWIERZ, Mateusz J. et al. Similarities, reliability and gaps in assessing the quality of conduct of systematic reviews using AMSTAR-2 and ROBIS: systematic survey of nutrition reviews. **BMC medical research methodology**, v. 21, n. 1, p. 1-10, 2021.

TELES, Alcina; LORDÊLO, Patrícia. **Alarm for the Treatment of Enuresis: Review of Treatment Types and Treatment Efficacy**. 2016. Disponível em: <
<https://pdfs.semanticscholar.org/a077/f5c55597e954fab042e6aee9e73115684a84.pdf>>

TENNY, Steven; VARACALLO, Matthew. Evidence based medicine. **Treasure Island: StatPearls Publishing**, 2020.

THAVORNCHAROENSAP, Montarat et al. Estimating the willingness to pay for a quality-adjusted life year in Thailand: does the context of health gain matter? **ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR**, v. 5, p. 29, 2013.

THE EUROQOL GROUP. EuroQol-a new facility for the measurement of health- related quality of life. **Health Policy**, Philadelphia, v. 16, p. 199-208, 1990.

TOMA, Tereza Setsuko et al. Avaliação de tecnologias de saúde & políticas informadas por evidências. In: **Avaliação de tecnologias de saúde & políticas informadas por evidências**. 2017.

TORRANCE, G. W. Toward a utility theory foundation for health status index models. **Health Services Research**, Chicago, v. 11, n. 4, p. 349-369, 1976.

ÜÇER, Oktay; GÜMÜŞ, Bilal. Quantifying subjective assessment of sleep quality, quality of life and depressed mood in children with enuresis. **World journal of urology**, v. 32, n. 1, p. 239-243, 2014.

UNIVERSITY OF LEICESTER. The Tibial Nerve-Course-Motor-Sensory-TeachMeAnatomy. Disponível em: <https://teachmeanatomy.info/lower-limb/nerves/tibial-nerve/>. Acesso em: September 25, 2019.

VAN KAMPEN, Marijke et al. Influence of pelvic floor muscle exercises on full spectrum therapy for nocturnal enuresis. **The Journal of urology**, v. 182, n. 4, p. 2067-2071, 2009.

VELOSO, Lorena Andrade et al. Qualidade de vida, nível cognitivo e desempenho escolar em crianças portadoras de distúrbio funcional do trato urinário inferior. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 38, n. 2, p. 234-244, 2016.

VIERA, Anthony J.; BANGDIWALA, Shrikant I. Eliminating bias in randomized controlled trials: importance of allocation concealment and masking. **FAMILY MEDICINE-KANSAS CITY-**, v. 39, n. 2, p. 132, 2007.

VON BARDELEBEN, Karl Heinrich; HAECKEL, Ernst Heinrich Philipp August. **Atlas of applied (topographical) human anatomy for students and practioners c. 1**. Rebman, 1906.

WALKER, Robin A. Nocturnal enuresis. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v. 46, n. 2, p. 243-248, 2019.

WHITING, Penny et al. ROBIS: a new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. **Journal of clinical epidemiology**, v. 69, p. 225-234, 2016.

WILLE, Nora et al. Development of the EQ-5D-Y: a child-friendly version of the EQ-5D. **Quality of life research**, v. 19, n. 6, p. 875-886, 2010.

WOLFE-CHRISTENSEN, Cortney et al. Lower Health Related Quality of Life and Psychosocial Difficulties in Children with Monosymptomatic Nocturnal Enuresis—Is Snoring a Marker of Severity?. **The Journal of urology**, v. 190, n. 4S, p. 1501-1504, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva: World Health Organization; 2001.

YILMAZ, Songül; NERGİZ, Meryem Erat; ÖZLÜ, Sare Gülfem. Effect of enuresis on perceived parental acceptance-rejection in children. **Turkish Archives of Pediatrics**, v. 56, n. 1, p. 62, 2021.

ZHOU, Weiran et al. Meta analysis of the alarm treatment and desmopressin in the treatment of primary nocturnal enuresis in children. **Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics**, v. 30, n. 24, p. 1898-1904, 2015.

ZWAAP, J. et al. Kosteneffectiviteit in de praktijk. **Zorginstituut Nederland**, 2015.

APÊNDICE A – “POSTERIOR TIBIAL NERVE” OR “TIBIAL NERVE”? IMPROVING THE REPORTING IN HEALTH PAPERS

Received: 26 September 2019 | Accepted: 24 November 2019

DOI: 10.1002/nau.24250

SOUNDING BOARD



“Posterior Tibial Nerve” or “Tibial Nerve”? Improving the reporting in health papers

Eduarda Moretti¹ | Ivson Bezerra da Silva^{2,3} | Alessandra Boaviagem¹ |
Leila Barbosa¹ | Anna Myrna Jaguaribe de Lima^{3,4,5} | Andrea Lemos^{1,6}

¹Department of Physical Therapy, The Federal University of Pernambuco, Recife (PE), Brazil

²Department of Morphology, Federal University of Paraíba, João Pessoa (PB), Brazil

³The University of São Paulo, São Paulo, Brazil

⁴The University of Sydney, Sydney, Australia

⁵Department of Animal Morphology and Physiology, The Federal Rural University of Pernambuco, Recife (PE), Brazil

⁶Institute of Integral Medicine Fernando Figueira (IMIP), Recife, Brazil

Correspondence

Eduarda Moretti, Physical Therapy Department, Federal University of Pernambuco, Av. Professor Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife, Pernambuco, 50670-901 Brazil.
Email: fteduardamoretti@gmail.com

Abstract

Aims: The primary objective of this study is to identify which term is the most appropriate to use according to anatomical nomenclature: “posterior tibial nerve” or “tibial nerve.” Furthermore, this paper intends to show how the use of these terms in papers indexed in important health databases is numerous and to describe the anatomical characteristics of such nerve, to improve future scientific publications.

Methods: This is a descriptive study about the importance of standardizing the use of the terms “posterior tibial nerve” and “tibial nerve” and its anatomy. It comprises three phases: the first is a search in the main databases to identify the use of the terms “posterior tibial nerve” and “tibial nerve.” The second phase refers to the consultation of international anatomical terminology to identify the most appropriate term to refer to the nerve, while the third phase is related to the study of the anatomy of this nerve.

Results: The term “tibial nerve” is more commonly used, but the use of the term “posterior tibial nerve” is still very substantial. According to international anatomical terminology, the correct term is “tibial nerve,” which is a branch of the sciatic nerve.

Conclusions: “Tibial nerve” is the term standardized by international anatomical terminology. The use of terms in accordance with Terminologia Anatomica is important to facilitate the process of teaching and learning, as well as to improve the reporting and interpretation of papers regarding health, and the evidence-based clinical practice.

KEYWORDS

anatomy, electric stimulation therapy, evidence-based practice, urology

1 | INTRODUCTION

The importance of using the correct terms goes beyond describing structures in anatomy lessons and papers. Faced with a worldwide movement to encourage research and evidence-based clinical practice,¹ the use of appropriate and standardized terms is essential for the correct

interpretation and application of the methods used in the studies. Urological rehabilitation has the neuromodulation as an approach option to reach the detrusor muscle, located in the bladder wall.^{2–6} Several studies have shown the use of the electrical stimulation approach for urinary conditions, mainly overactive bladder, neurogenic bladder dysfunction, urinary urge incontinence, and enuresis

in adults and pediatrics patients.³⁻¹¹ However, it is important to highlight that there is a nomenclature conflict regarding one of the detrusor access paths.

The inconsistency of the use of terms in the literature can be observed in documents prepared by the International Children's Continence Society (ICCS) and by the International Continence Society (ICS). According to the ICCS, the electrical nerve stimulation can be done by "transcutaneous, intravesical, endoanal, anogenital, posterior tibial nerve, and sacral nerve implantation."⁵ In this context, the transcutaneous electrical nerve stimulation stands out due to its noninvasive characteristic. The ICS showed that the electrical stimulus to reach the nerves (cutaneous and/or peripheral motor nerves) can be applied in the following body regions: suprapubic, perineal or sacral, or other external sites (such as tibial nerve), or it can be used intravaginal or intra-anal plug electrodes.⁶

This led to a discussion about the exact names and definitions for the terms used by the ICCS and ICS. While the ICCS mentioned "posterior tibial nerve,"⁵ the ICS writes "tibial nerve."⁶ In addition, the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recently published (2019) a guideline about the management of urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women and used the term "posterior tibial nerve."¹² This specific inconsistency is not only observed between the NICE and these continence societies. Thus, it should be considered for discussion, since there is a standard anatomical nomenclature. This nomenclature is a result of a task force that the German Anatomy Society began in 1887, faced with a need to standardize the terms used to describe human body structures. A list of terms was made and approved in 1895 as Basle Nomina Anatomica. After that, the Nomina Anatomica was successively updated to maintain a standardized and current terminology, being the last update done in 1997.¹³

Therefore, the primary objective of this study is to identify the correct term to use according to anatomical nomenclature. Furthermore, this paper intends to show how the use of these terms in papers indexed in important health databases is numerous and to describe the anatomical characteristics of such nerve, to improve future scientific publications.

2 | MATERIALS AND METHODS

This is a descriptive study about the importance of standardizing the use of the terms "posterior tibial nerve" and "tibial nerve" and its anatomy. It was a result of a partnership between health professionals (physical therapists) and professors who work with lower urinary tract

dysfunctions in patients of different ages and anatomy professors of the Federal Universities of Pernambuco and Paraíba-Brazil. Conducted during the period from July to August/2019, it comprises three phases, which are described in the following.

The first phase is about a search in health databases. The databases MEDLINE/PubMed, LILACS, PEDro, Scielo, and Cochrane library were accessed in July/2019 to determine how many articles have the terms "posterior tibial nerve" and "tibial nerve" in their title. These exact terms were used, specifically in the title of the studies. No restrictions of publication period and language were considered.

The second phase is related to identify the correct term according to the current anatomical nomenclature. To do so, the most up-to-date international anatomical terminology was consulted. The Brazilian edition is linked to the Federative Committee on Anatomical Terminology and it was published by the Manole publisher in 2001.¹⁴ Since 2010, the Terminologia Anatomica (TA) is available in the terminology website of International Federation of Associations of Anatomists in the following electronic address: www.unifr.ch/ifaa. Thus, in addition to the Brazilian version, the online version was also consulted by the structure identification number to confirm the standardized term for the nerve. During this phase, the names of structures with the terms "posterior tibial" were also identified in the TA.

Then, the third phase is to describe the anatomical characteristics and pathway of the nerve that is being studied to help researchers and clinicians who use or will use techniques that involve it. For that matter, the main anatomy books and articles were consulted.¹⁵⁻¹⁹

3 | RESULTS

3.1 | Phase I: database searches

The search conducted in MEDLINE/PubMed identified a total of 301 papers with the term "posterior tibial nerve" in the title (59 of the last 5 years). About the MEDLINE/PubMed, the use of the term "tibial nerve" in the title was observed in 608 papers (161 of the last 5 years). It is notary that the term "tibial nerve" is about twice more used than the term "posterior tibial nerve," even though the utilization of these two terms remains high.

During the search in LILACS, 25 records with "posterior tibial nerve" were found as well as 623 papers using the term "tibial nerve" in the title. In the PEDro database, 13 papers whose title had the term "posterior tibial nerve" were found, as well as 17 papers with the term "tibial nerve". The Scielo showed five records of papers with

"posterior tibial nerve" in the title and 13 papers which title had "tibial nerve". The Cochrane library showed 91 trials with "posterior tibial nerve" and 153 trials that used the term "tibial nerve," both in the title. There was no Cochrane systematic review with these terms in the title, but there was three systematic reviews with the term "posterior tibial nerve" in the abstract and in the main text. The same was found with the term "tibial nerve". This fact draws our attention to the possible and probable greater use of these two terms in published articles. So, it is a concern that goes beyond the title.

3.2 | Phase II: international anatomical terminology

The international anatomical terminology was approved by the Anatomy Associations around the world and it is the official version since 1998. The Brazilian version, published in 2001, was translated by the anatomical terminology commission of the Brazilian Society of Anatomy.¹⁴ It begins with a general anatomy section, then it is divided by corporal systems. Thus, it is possible to access the section about the nervous system, which has the nomenclature about structures of the central and peripheral nervous system. The terms are organized in three columns: first, the identification number of the structure; second, the Latin term; and third, the Portuguese term. On page 169 it is possible to find the terms related to the branches of the sciatic nerve, one of them the tibial nerve. The identification number for the tibial nerve is A14.2.07.058 and, clearly, there is no addition of the word "posterior" to refer to this nerve (Figure 1).

To confirm this finding, the online version of the TA was accessed by the identification number of the term "tibial nerve." The same term in Latin was found: Nervus tibialis. Moreover, the equivalent term in English was "tibial nerve," without the word "posterior" (Figure 2).

Regarding the structures with the words "posterior tibial," it is important to know that during a search in the online version of international anatomical terminology only structures that currently have these words in the name were found: posterior tibial artery, posterior tibial node, posterior tibial recurrent artery, and posterior tibial veins²⁰ (Figure 3).

3.3 | Phase III: tibial nerve anatomy

The tibial nerve is a part of the sciatic nerve, and this is the largest nerve in the body. It is the continuation of the main part of the sacral plexus. The rami from lumbosacral plexus converge at the inferior border of piriformis muscle to form the sciatic nerve, a thick, flattened band approximately 2 cm wide.¹⁵ The sciatic nerve corresponds to the most lateral structure emerging through the greater sciatic foramen inferior to the piriformis muscle. The inferior gluteal nerve and vessels, the pudendal nerve, and the internal pudendal vessels are medial to it. Sciatic nerve runs inferolaterally under the gluteus maximus, midway between the greater trochanter and ischial tuberosity. The nerve rests on the ischium and then passes posterior to the obturator internus, quadratus femoris, and adductor magnus muscles. The sciatic nerve is so large that it receives a named branch of the inferior gluteal artery, the artery to the sciatic nerve.^{15,16}

FIGURE 1 A part of the Brazilian version of the international anatomical terminology, page 169, in which is possible to identify the identification number and the Latin and Portuguese term about the tibial nerve

A14.2.07.046	N. Ischiadicus	Nervo isquiático
A14.2.07.047	N. fibularis communis; N. peroneus communis	Nervo fibular comum
A14.2.07.048	N. cutaneus surae lateralis	Nervo cutâneo sural lateral
A14.2.07.049	R. communicans fibularis; R. communicans peroneus	Ramo fibular comunicante
A14.2.07.050	N. fibularis superficialis; N. peroneus superficialis	Nervo fibular superficial
A14.2.07.051	Rr. musculares	Ramos musculares
A14.2.07.052	N. cutaneus dorsalis medialis	Nervo cutâneo dorsal medial
A14.2.07.053	N. cutaneus dorsalis intermedius	Nervo cutâneo dorsal intermediário
A14.2.07.054	Nn. digitales dorsales pedis	Nervos digitais dorsais do pé
A14.2.07.055	N. fibularis profundus; N. peroneus profundus	Nervo fibular profundo
A14.2.07.056	Rr. musculares	Ramos musculares
A14.2.07.057	Nn. digitales dorsales pedis	Nervos digitais dorsais do pé
A14.2.07.058	N. tibialis	Nervo tibial
A14.2.07.059	Rr. musculares	Ramos musculares
A14.2.07.060	N. interosseus cruris	Nervo interosseo da perna
A14.2.07.061	N. cutaneus surae medialis	Nervo cutâneo sural medial
A14.2.07.062	N. suralis	Nervo sural
A14.2.07.063	N. cutaneus dorsalis lateralis	Nervo cutâneo dorsal lateral

4 | WILEY *Journal of Neurology and Neurodynamics* MORETTI ET AL.

TA98 Entity Page, English, 

n. tibialis

SECTION	Item or Ref ID	Value or text
IDENTIFICATION		
TA code	A14.2.07.058	
Entity ID number	THA:6742	
Type of entity	Material entity	
LANGUAGE		
TA98 Latin preferred term	n. tibialis	
TA98 English equivalent	tibial nerve	
PROPERTIES		
 Bilaterality	This entity has left and right instances.	
TA98 Hierarchy		
A01.0.00.000	corpus humanum	
A14.0.00.000	systema nervosum	
A14.2.00.001	pars peripherica	
A14.2.02.001	nervi spinales	
A14.2.06.001	nervi sacrococcygei [S1-S5, Co]	
A14.2.06.002	rami posteriores	
A14.2.06.007	rami anteriores	
A14.2.07.027	plexus sacralis	
A14.2.07.046	n. ischiadicus	
A14.2.07.058	n. tibialis	
A14.2.07.059	rr. musculares	
A14.2.07.060	n. interosseus cruris	
A14.2.07.061	n. cutaneus medialis surae	
A14.2.07.062	n. suralis	
A14.2.07.063	n. cutaneus dorsalis lateralis	
A14.2.07.064	rr. calcanei laterales	
A14.2.07.065	rr. calcanei mediales	
A14.2.07.066	n. plantaris medialis	
A14.2.07.067	nn. digitales plantares communes	
A14.2.07.068	nn. digitales plantares proprii	
A14.2.07.069	n. plantaris lateralis	
A14.2.07.070	r. superficialis	
A14.2.07.071	nn. digitales plantares communes	
A14.2.07.072	nn. digitales plantares proprii	
A14.2.07.073	r. profundus	

Date: 29.01.2013

FIGURE 2 Page about Nervus tibialis of the international anatomical terminology—online version, in which is possible to identify the identification number (TA code) and the Latin and English term about the tibial nerve. Available at: www.unifr.ch/ifaa. TA, terminologia anatomica

Sciatic nerve consisting of two components namely the tibial and common fibular component, the tibial component is from anterior (preaxial) divisions of the anterior rami of L4 to S3 spinal nerves, the common fibular component is from posterior (postaxial) divisions of the anterior rami of L4 to S2 spinal nerves.¹⁷

The sciatic nerve supplies no structures in the gluteal region. It supplies the posterior thigh muscles, all leg and foot muscles, and the skin of most of the leg and the foot. It also supplies the articular branches to all joints of the lower limb.¹⁵ At the superior angle of the popliteal fossa, the sciatic nerve divides into tibial and common fibular nerves.¹⁸

The tibial nerve is a major peripheral nerve of the human lower limb. It has several motor and cutaneous

functions in the leg and foot. Its territory of sensory innervation is the skin of the posterolateral side of the leg, lateral side of the foot and the sole of the foot, already its territory of motor innervation is the posterior compartment of the leg and the majority of the intrinsic foot muscles.¹⁹

As previously stated, the tibial nerve is a branch of the sciatic nerve, and arises at the apex of the popliteal fossa, giving off some branches to muscles in the superficial posterior compartment of the leg. The tibial nerve still contributes to the sural nerve formation, which is responsible for the innervation of the posterolateral compartment of the leg.¹⁶ At the foot, the nerve passes posteriorly and inferiorly to the medial malleolus through a structure known as the tarsal tunnel. Within this

English Index

human body

TA Code	Key word	English term
A12.2.07.097	posterior	posterior temporal branches
A12.3.05.204	posterior	posterior temporal diploic vein
A14.1.08.675	posterior	posterior thalamic radiation
A14.1.09.543	posterior	posterior thalamic radiation
A14.1.02.135	posterior	posterior thoracic nucleus
A12.2.16.055	posterior	posterior tibial artery
A13.3.05.015	posterior	posterior tibial node
A12.2.16.044	posterior	posterior tibial recurrent artery
A12.3.11.032	posterior	posterior tibial veins
A03.6.05.004	posterior	posterior tibiofibular ligament
A03.6.10.007	posterior	posterior tibiotalar part
A14.1.09.142	posterior	posterior transverse temporal gyrus
A01.2.02.009	posterior	posterior triangle

FIGURE 3 Page of the international anatomical terminology—online version, in which is possible to identify the identification number (TA code) and the Latin and English term about the structures that contain “posterior tibial” in the name. Available at: www.unifr.ch/ifaa. TA, terminologia anatomica

tunnel, branches arise from the tibial nerve to provide cutaneous heel innervation. Immediately distal to the tarsal tunnel, the tibial nerve ends by dividing into sensory branches, which innervate the sole of the foot.¹⁹

The posterior compartment of the leg is innervated by tibial nerve and divided into a deep and superficial compartment, in the deep are the popliteus, flexor hallucis longus, flexor digitorum longus, and tibialis posterior muscles and in the superficial are the plantaris, soleus, and gastrocnemius muscles. The sensory part of tibial nerve supplies all the sole of the foot via three branches, medial calcaneal, medial plantar, and lateral plantar.¹⁵

4 | DISCUSSION

The results showed that the correct term according to International Anatomical Terminology is “tibial nerve.” However, the searches in health databases revealed that although the term “tibial nerve” is more commonly used (about twice as often cited), the term “posterior tibial nerve” remains widely used in scientific papers. The use of these two terms becomes a problem because anatomically the “posterior tibial nerve” does not exist. There is only the “tibial nerve,” which is a branch of the sciatic nerve.

A large number of articles that use the inappropriate term “posterior tibial nerve” is worrying. Since the nerve is not in current anatomy books and atlases, if the readers had questions about the structure, they will not be able to find it in the main consultation places. Few records of this term were found by the authors in anatomy books, but all in very old books, like: “Atlas and Textbook of

Topographic and Applied Anatomy” by the authors Oskar Schultze and George D. Stewart (year of publication: 1905)²¹; “Atlas of applied (topographical) human anatomy for students and practitioners” published by the authors Von Bardeleben and Haeckel in 1906²²; and “Les nerfs en schémas: anatomie et physiopathologie”, published in 1925 by the authors Pitres and Testut.²³

Therefore, it is notorious that educational impairment can occur when inappropriate nomenclatures are used in health-related books, articles, and classrooms. The importance of following the TA is related to the process of teaching and learning, and scientific practice. The use of different terms for the same structure can difficult the student learning and the communication between professors and students. So, it is necessary to be attentive in the process of teaching and learning of health-related subjects, especially in the urological, in which tibial nerve neuromodulation is often mentioned.

Inconsistency in the use of these terms may result in misunderstandings and mistakes in scientific writing. Thus, besides the educational impact, it is also important to highlight the possible epidemiological problems. Since epidemiology is the science that studies disease and its distribution, causes, associated factors and control methods,²⁴ the use of the inappropriate term “posterior tibial nerve” may negatively influence the study of clinical conditions involving the tibial nerve. Thus, these conditions may be poorly studied, poorly described, and underestimated, which consequently has repercussions on the search for causes, associated factors, and control strategies.

As a cascade of reactions, the educational and epidemiological deficit of the use of the term “posterior tibial nerve” may directly interfere on reading and interpretation

of scientific articles involving the tibial nerve and this may impair evidence-based clinical practice which is supported by the scientific evidence, the health professional's experience and patient's values and preferences.²⁵ Thus, it is pertinent to defend the importance of standardization of the terms used in scientific articles and clinical practice.

In this context, it is emphasized that the international anatomical terminology is the reference document for identifying the correct terms to be used and that any term that is not in this terminology is considered wrong. Therefore, the term "posterior tibial nerve" is inappropriate and should not be used. According to the TA, the structures that have "posterior tibial" in the name are posterior tibial artery, posterior tibial node, posterior tibial recurrent artery, and posterior tibial veins. Thus, the use of the words "posterior tibial" should be restricted for these terms.²⁰

5 | CONCLUSION

The term "posterior tibial nerve" is still widely used in scientific papers, but it is an old and inappropriate term. According to international anatomical terminology, which values standardization, uniformity, and consistency of terms, it is more appropriate to use the term "tibial nerve." Moreover, it is emphasized that the importance of using terms in accordance with TA is related to facilitating the process of teaching and learning in health, as well as improving the reporting and interpretation of health papers, and the evidence-based clinical practice. In the face of what was found, it is clear that the posterior tibial nerve does not exist, and the correct form is just the tibial nerve.

ACKNOWLEDGMENT

The institution at which the work was performed: Federal University of Pernambuco

ORCID

Eduarda Moretti  <http://orcid.org/0000-0002-3994-8689>
 Andrea Lemos  <http://orcid.org/0000-0003-0631-0512>

REFERENCES

- Anderson CA. Evidence-based practice. *Assistive Technology Service Delivery: A Practical Guide for Disability and Employment Professionals*. Academic Press; 2019:189-201.
- Van Balken MR, Vandoninck V, Gisolf KW, et al. Posterior tibial nerve stimulation as neuromodulative treatment of lower urinary tract dysfunction. *J Urol*. 2001;166(3):914-918.
- Slovak M, Chapple CR, Barker AT. Non-invasive transcutaneous electrical stimulation in the treatment of overactive bladder. *Asian J Urol*. 2015;2(2):92-101.
- 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.
- Chang SJ, Van Laecke E, Bauer SB, et al. Treatment of daytime urinary incontinence: a standardization document from the International Children's Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2017;36(1):43-50.
- Bo K, Frawley HC, Haylen BT, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for the conservative and nonpharmacological management of female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J*. 2016;28(2):191-213.
- Franco I, Von Gontard A, De Gennaro M. Evaluation and treatment of nonmonosymptomatic nocturnal enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society. *J Pediatr Urol*. 2013;9(2):234-243.
- Patidar N, Mittal V, Kumar M, Sureka SK, Arora S, Ansari MS. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in pediatric overactive bladder: a preliminary report. *J Pediatr Urol*. 2015;11(6):351-e1.
- Booth J, Connelly L, Dickson S, Duncan F, Lawrence M. The effectiveness of transcutaneous tibial nerve stimulation (TTNS) for adults with overactive bladder syndrome: a systematic review. *Neurourol Urodyn*. 2018;37(2):528-541.
- Barroso U, Viterbo W, Bittencour J, Farias T, Lordêlo P. Posterior tibial nerve stimulation vs parasacral transcutaneous neuromodulation for overactive bladder in children. *J Urol*. 2013;190(2):673-677.
- Lordêlo P, Teles A, Veiga ML, Correia LC, Barroso U. Transcutaneous electrical nerve stimulation in children with overactive bladder: a randomized clinical trial. *J Urol*. 2010;184(2):683-689.
- National Guideline Alliance (UK). *Urinary Incontinence and Pelvic Organ Prolapse in Women: Management*. No. 123. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2019:73. NICE Guideline.
- Lamy R, Dantas AM. Nomenclatura anatômica em oftalmologia. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71(3):446-458.
- Sociedade Brasileira de Anatomia. *Terminologia Anatômica Internacional*. Brasil: Manole; 2001.
- Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. *Clinically Oriented Anatomy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013:1168.
- Stranding S. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. London, UK: Elsevier; 2015:1562.
- Anbumani TL, Thamarai SA, Anthony AS. Sciatic nerve and its variations: an anatomical study. *Int J Anat Res*. 2015;3(2):1121-1127.
- Datta AK. Gluteal region. *Essentials of Human Anatomy, Superior and Inferior Extremities*. Kolkata: Kolkata Current Books International; 2009:188-189.
- TeachMe Anatomy-University of Leicester. The Tibial Nerve-Course-Motor-Sensory-TeachMeAnatomy. <https://teachmeanatomy.info/lower-limb/nerves/tibial-nerve/>. Accessed September 25, 2019.

20. International Federation of Associations of Anatomists. Anatomical Terminology (FIPAT) | IFAA. 2010. <https://www.ifaa.net/committees/anatomical-terminology-fipat/>. Accessed September 25, 2019.
21. Schultze OMS. *Atlas and Textbook of Topographic and Applied Anatomy*. WB Saunders & Co.; 1905:189.
22. Von bardeleben KH, Haeckel EHPA. *Atlas of Applied (topographical) Human Anatomy for Students and Practitioners*. London: Rebman limited; 1906. New York, Rebman Company.
23. Pitres A, Testut L. Les nerfs en schémas: anatomie et physiopathologie. *O. Doïn*. 1925;11:430-433.
24. Nature. Epidemiology is a science of high importance. *Nat Commun*. 2018;9(1):1703.
25. Chmielewski PP. New terminologia anatomica highlights the importance of clinical anatomy. *Folia Morphol*. 2019.

How to cite this article: Moretti E, da Silva IB, Boaviagem A, Barbosa L, de Lima AMJ, Lemos A. "Posterior Tibial Nerve" or "Tibial Nerve"? Improving the reporting in health papers. *Neurourology and Urodynamics*. 2019;1–7. <https://doi.org/10.1002/nau.24250>

APÊNDICE B – SUMMARY OF FINDS RESULTANTES DA AVALIAÇÃO DO SISTEMA GRADE DE CADA COMPARAÇÃO PARA OS DESFECHOS PRIMÁRIOS E SECUNDÁRIOS

Question: Desmopressin and anticholinergic compared to Desmopressin monotherapy for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Desmopressin and anticholinergic	Desmopressin monotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Treatment success at the end of treatment (> or = 90% response rate) (Chua, 2016)												
4	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none			RR 1.89 (1.34 to 2.68)	2 fewer per 1.000 (from 3 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
Treatment success at the end of treatment (complete response) (Pan Song, 2018)												
5	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious	not serious	none			OR 2.90 (2.02 to 4.18)	3 fewer per 1.000 (from 4 fewer to 2 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
Enuresis episodes per week at the end of treatment (Pang Song, 2018) (Scale from: 0 to 7)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^c	none			-	MD 0.43 days lower (0.71 lower to 0.14 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
Relapse rates (Pan Song, 2018)												
1	randomised trials	very serious ^d	not serious	not serious	very serious ^e	none			RR 0.63 (0.25 to 1.56)	1 fewer per 1.000 (from 2 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio; MD: Mean difference

Explanations

a. The allocation concealment is unclear in most of the included studies. In half of the studies, randomization is also unclear. Moreover, one of the studies that clearly contributes to the results has a high risk of bias for blinding of participants/personnel and outcome assessment. Final decision: we rated down one level (serious) for study limitation.

b. The allocation concealment and blinding of outcome assessment are unclear in most of the included studies. Moreover, in some studies, randomization and blinding of participants/personnel are also unclear. Final decision: we rated down one level (serious) for study limitation.

c. The total (cumulative) sample size is not large. Final decision: we rate down one level (serious) for imprecision.

- d. The randomization, allocation concealment and blinding of participants/personnel and outcome assessment are unclear. Final decision: we rated down two level (very serious) for study limitation.
- e. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Neurostimulation compared to Control groups for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Neurostimulation	Control groups	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Treatment success at the end of treatment (> or = 90% response rate) (Chua, 2017)												
7	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none			RR 2.79 (1.54 to 5.06)	3 fewer per 1.000 (from 5 fewer to 2 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
Treatment success at the end of treatment (> or = 50% response) (Chua, 2017)												
5	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none			RR 2.20 (1.66 to 2.90)	2 fewer per 1.000 (from 3 fewer to 2 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
Enuresis episodes per week at the end of treatment (Chua, 2017) (Scale from: 0 to 7)												
4	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious	not serious	none			-	MD 1.95 episodes lower (2.84 lower to 1.07 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

Explanations

- a. Most studies probably did not blind the evaluators. In addition, randomization, concealment of allocation and masking of participants is unclear or it has not occurred in some studies. Final decision: we rated down one level (serious) for study limitations.
 b. Just half of the studies presented low risk of bias related to sequence generation and allocation concealment. Moreover, 75% of studies showed satisfactory blinding of participants and assessor. Final decision: we rated one level (serious) for study limitation.

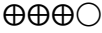
Question: Electrical stimulation compared to Placebo for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							Nº of patients		Effect		Certainty	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Electrical stimulation	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Treatment success at the end of treatment (> or = 50% response) (Cui, 2019)

4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none			OR 26.88 (11.16 to 64.74)	27 fewer per 1.000 (from 65 fewer to 11 fewer)	 MODERATE	
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	--	-------------------------------------	--	---	--

Enuresis episodes per week at the end of treatment (Cui, 2019) (Scale from: 0 to 7)

4	randomised trials	not serious	serious ^b	not serious	not serious	none			-	MD 0.7 episodes per week lower (0.89 lower to 0.51 lower)	 MODERATE	
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	--	--	---	---	---	--

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; MD: Mean difference

Explanations

a. The confidence interval is very large. Final decision: we rated down one level (serious) for imprecision.

b. The test and the heterogeneity index suggest high heterogeneity between studies, although all studies favor electrical stimulation. Final decision: we rated down one level (serious) for inconsistency.

Question: Alarm compared to Desmopressin for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Alarm	Desmopressin	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Treatment success at the end of treatment (> or = 50% response) (Peng, 2018)

12	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none			OR 0.97 (0.73 to 1.30)	1 fewer per 1.000 (from 1 fewer to 1 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	
----	-------------------	---------------------------	-------------	-------------	---------------------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	--

Relapse rates (Peng, 2018)

10	randomised trials	very serious ^a	serious ^c	not serious	not serious	none			OR 0.25 (0.12 to 0.50)	0 fewer per 1.000 (from 1 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	
----	-------------------	---------------------------	----------------------	-------------	-------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	--

Relapse rates of children with partial response (Zhou, 2015)

5	randomised trials	very serious ^d	serious ^a	not serious	not serious	none			RR 0.28 (0.11 to 0.71)	0 fewer per 1.000 (from 1 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	
---	-------------------	---------------------------	----------------------	-------------	-------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	--

Relapse rates of children with complete response (Zhou, 2015)

3	randomised trials	serious ^f	not serious	not serious	serious ^g	none			RR 0.17 (0.06 to 0.47)	0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW	
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	-------------	--

Treatment success at the end of treatment (> ou = 90% response rate) (Peng, 2018)

9	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none			OR 1.16 (0.80 to 1.66)	1 fewer per 1.000 (from 2 fewer to 1 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	
---	-------------------	---------------------------	-------------	-------------	---------------------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	--

Treatment success at the end of treatment (complete response) (Peng, 2018)

3	randomised trials	serious ^h	serious ^c	not serious	very serious ^b	none			RR 1.43 (0.49 to 4.12)	1 fewer per 1.000 (from 4 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	
---	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	---------------------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	--

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio

Explanations

- a. No study has blinded patients/personnel and outcome assessment. In addition, some studies have failed to randomize and to allocation concealment correctly. Attrition bias and reporting bias were also identified in some studies. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
- b. The effect size is very imprecise and the confidence interval crosses the nullity line. Final decision: we rated down two levels (very serious) for imprecision.
- c. The heterogeneity index suggests substantial heterogeneity. Final decision: we rated down one level (serious) for inconsistency.
- d. No study performed blinding correctly. Furthermore, randomization and allocation concealment are unclear in most studies that evaluated this outcome. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
- e. The heterogeneity test and the heterogeneity index suggest substantial heterogeneity between studies. Final decision: we rated down one level (serious) for inconsistency.
- f. No study performed blinding correctly. Furthermore, allocation concealment is unclear in only one study that evaluated this outcome. Final decision: we rated down one level (serious) for study limitation.
- g. The confidence interval of the effect size is large. However, it does not cross the nullity line. Final decision: we rated down one level (serious) for imprecision.
- h. No study has blinded patients/personnel and outcome assessment. Final decision: we rated down one level (serious) for study limitation.

Question: Desmopressin compared to Alarm for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Desmopressin	Alarm	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Treatment success at the end of treatment (complete response) (Pang Song, 2018)												
8	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none ^c			OR 1.35 (0.92 to 1.97)	1 fewer per 1.000 (from 2 fewer to 1 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	
Enuresis episodes per week at the end of treatment (Pang Song, 2018)												
2	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	serious ^d	none			-	MD 1.02 episodes higher (0.64 higher to 1.41 higher)	⊕○○○ VERY LOW	
Relapse rates (Pan Song, 2018)												
7	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	not serious	none			OR 3.77 (2.10 to 6.75)	4 fewer per 1.000 (from 7 fewer to 2 fewer)	⊕⊕○○ LOW	

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; MD: Mean difference

Explanations

- a. The blinding of the participants/personnel and the blinding of the outcome assessment has not been done or it is unclear. Moreover, randomization and allocation concealment in most studies that assessed this outcome are also unclear. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
- b. The confidence interval of the effect size is not too large, but it crosses the nullity line. Final decision: we rated down two levels (very serious) for imprecision.
- c. The funnel plot suggest possible publication bias.
- d. The confidence interval of the effect size does not cross the nullity line, but it is inaccurate and its extremes would possibly change the choice in relation to therapy.. Final decision: we rated down one level (serious) for imprecision.

Question: Desmopressin plus alarm compared to Desmopressin for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Desmopressin plus alarm	Desmopressin	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Treatment success at the end of treatment (complete response) (Pan Song, 2018)												
3	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none			OR 2.01 (1.13 to 3.58)	2 fewer per 1.000 (from 4 fewer to 1 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	
Enuresis episodes per week at the end of treatment (Pang Song, 2018) (Scale from: 0 to 7)												
1	randomised trials	very serious ^c	not serious	not serious	serious ^d	none			-	MD 1.02 episodes higher (1.69 lower to 0.79 lower)	⊕○○○ VERY LOW	
Relapse rates (Pan Song, 2018)												
3	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none			OR 0.39 (0.16 to 0.98)	0 fewer per 1.000 (from 1 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; MD: Mean difference

Explanations

- a. High or unclear risk of bias was identified for blinding participants/personnel and outcome assessment, randomization and allocation concealment in most studies. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
- b. The confidence interval of effect size does not cross the nullity line, but it is too large. Final decision: we rated down one level (serious) for imprecision.
- c. Blinding of participants/personnel and blinding of outcome assessment were not done. The randomization is unclear and there is high risk of attrition bias. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
- d. The confidence interval does not cross the nullity line, but its extreme values can change the decision regarding therapy. Final decision: we rated down one level (serious) for imprecision.

Question: Desmopressin plus alarm compared to Alarm for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Desmopressin plus alarm	Alarm	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Treatment success at the end of treatment (complete response) (Pan Song, 2018)												
5	randomised trials	very serious ^a	very serious ^b	not serious	very serious ^c	none			OR 1.78 (0.70 to 4.49)	2 fewer per 1.000 (from 4 fewer to 1 fewer)	 VERY LOW	
Enuresis episodes per week at the end of treatment (Pan Song, 2018)												
2	randomised trials	very serious ^a	very serious ^b	not serious	very serious ^c	none			-	MD 0.56 episodes lower (1.58 lower to 0.46 higher)	 VERY LOW	
Relapse rates (Pan Song, 2018)												
4	randomised trials	very serious ^a	serious ^d	not serious	very serious ^c	none			OR 2.15 (0.85 to 5.42)	2 fewer per 1.000 (from 5 fewer to 1 fewer)	 VERY LOW	

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; MD: Mean difference

Explanations

- There is a high or unclear risk of bias related to blinding participants/personnel and outcome assessment. Furthermore, randomization and allocation concealment is unclear in most studies. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
- The heterogeneity test and the heterogeneity index suggest substantial heterogeneity. Final decision: we rated two levels (very serious) for inconsistency.
- The confidence interval of the effect size is too large and it crosses the nullity line. Final decision: we rated down two levels (very serious) for imprecision.
- The heterogeneity test did not indicate heterogeneity, however the heterogeneity index suggests moderate heterogeneity. Final decision: we rated one level (serious) for inconsistency.

Question: Desmopressin plus anticholinergic agent compared to Alarm for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Desmopressin plus anticholinergic agent	Alarm	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Treatment success at the end of treatment (complete response) (Pan Song, 2018)

15	randomised trials	very serious ^a	serious ^b	serious ^c	serious ^d	none			OR 2.7 (1.1 to 6.6)	3 fewer per 1.000 (from 7 fewer to 1 fewer)	 VERY LOW	
----	-------------------	---------------------------	----------------------	----------------------	----------------------	------	--	--	-------------------------------	---	---	--

Relapse rates (Pang Song, 2018)

12	randomised trials	very serious ^a	serious ^b	serious ^c	very serious ^e	none			OR 5.30 (0.37 to 110.00)	5 fewer per 1.000 (from 110 fewer to 0 fewer)	 VERY LOW	
----	-------------------	---------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------	--	--	------------------------------------	---	---	--

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Explanations

- a. There is a high or unclear risk of bias related to blinding participants/personnel and outcome assessment. Furthermore, randomization and allocation concealment is unclear in most studies. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
- b. There are no data about the heterogeneity test, nor about the heterogeneity index. However, there is clinical heterogeneity between studies. Final decision: we rated down one level (serious) for inconsistency.
- c. The effect size and its confidence interval were estimated indirectly, using a network meta-analysis. Final decision: we rated down one level (serious) for indirectness.
- d. The confidence interval of effect size is too large, but it did not cross the nullity line. Final decision: we rated down one level (serious) for imprecision.
- e. The confidence interval of effect size is too large and it crosses the nullity line. Final decision: we rated down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Desmopressin plus anticholinergic agent compared to Desmopressin plus alarm for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Desmopressin plus anticholinergic agent	Desmopressin plus alarm	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Treatment success at the end of treatment (complete response) (Pang Song, 2018)

15	randomised trials	very serious ^a	serious ^b	serious ^c	very serious ^d	none			OR 1.60 (0.65 to 4.10)	2 fewer per 1.000 (from 4 fewer to 1 fewer)	 VERY LOW	
----	-------------------	---------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------	--	--	----------------------------------	---	---	--

Relapse rates (Pang Song, 2018)

12	randomised trials	very serious ^a	serious ^b	serious ^c	very serious ^d	none			OR 2.00 (0.08 to 47.00)	2 fewer per 1.000 (from 47 fewer to 0 fewer)	 VERY LOW	
----	-------------------	---------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------	--	--	-----------------------------------	--	---	--

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Explanations

- a. There is a high or unclear risk of bias related to blinding participants/personnel and outcome assessment. Furthermore, randomization and allocation concealment is unclear in most studies. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
- b. There are no data about the heterogeneity test, nor about the heterogeneity index. However, there is clinical heterogeneity between studies. Final decision: we rated down one level (serious) for inconsistency.
- c. The effect size and its confidence interval were estimated indirectly, using a network meta-analysis. Final decision: we rated down one level (serious) for indirectness.
- d. The confidence interval of effect size is too large and it crosses the nullity line. Final decision: we rated down two levels (very serious) for imprecision.

APÊNDICE C – *SUMMARY OF FINDS* RESULTANTES DA AVALIAÇÃO DO SISTEMA GRADE DE CADA COMPARAÇÃO PARA OS DESFECHOS DA *OVERVIEW* DE REVISÕES SISTEMÁTICAS DA COLABORAÇÃO COCHRANE

GRADE for Overview of Cochrane Systematic Reviews

Question: Bladder training compared to Dry Bed Training (complex intervention with alarm) for enuresis in children and adolescents → conferir no gpower a sample size

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bladder training	Dry Bed Training (complex intervention with alarm)	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Bennett 1985)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	12	10	-	MD 1.1 lower (3.42 lower to 1.22 higher)	⊕○○○ Very low	

CI: confidence interval; MD: mean difference

Explanations

- a. Randomization and reporting bias are unclear. Allocation concealment and blinding of participants/personnel and outcome assessor did not occur. Attrition bias was also identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
- b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Bladder training compared to Control (wait list + reward) for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bladder training	Control (wait list + reward)	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Bennett, 1985)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	12	9	-	MD 1.9 higher (0.13 higher to 3.67 higher)	⊕○○○ Very low	
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^c	none	10/12 (83.3%)	9/9 (100.0%)	RR 0.85 (0.63 to 1.15)	150 fewer per 1.000 (from 370 fewer to 150 more)	⊕○○○ Very low	

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization and reporting bias are unclear. Allocation concealment and blinding of participants/personnel and outcome assessor did not occur. Attrition bias was also identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome is wide. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Reward compared to Control (wait list) for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Reward	Control (wait list)	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Ronen, 1995)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	14	16	-	MD 0 4.63 (2.85 higher to 6.41 higher)	⊕⊕○○ Low	
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Ronen, 1995; Van Dommelen, 2009)												
1	randomised trials	very serious ^b	not serious	not serious	serious ^c	none	111/163 (68.1%)	132/162 (81.5%)	RR 0.84 (0.73 to 0.95)	130 fewer per 1.000 (from 220 fewer to 41 fewer)	⊕○○○ Very low	

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization, allocation concealment and blinding of participants/personnel and outcome assessor did not occur. Attrition bias and reporting bias were also identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
- b. The studies have high or unclear risk of bias for randomization, allocation concealment and blinding of participants/personnel and outcome assessor, attrition bias and reporting bias. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
- c. The total (cumulative) sample size is not large enough. Final decision: we rate down one level (serious) for imprecision.

Question: Bladder training compared to Dry Bed Training (complex intervention) for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bladder training	Dry Bed Training (complex intervention)	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Bennett, 1985)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	12	10	-	MD 1.85 lower (3.7 lower to 0)	⊕○○○ Very low	
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Bennett, 1985)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^c	none	10/12 (83.3%)	5/10 (50.0%)	RR 1.67 (0.85 to 3.26)	335 more per 1.000 (from 75 fewer to 1.000 more)	⊕○○○ Very low	

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization and reporting bias are unclear. Allocation concealment and blinding of participants/personnel and outcome assessor did not occur. Attrition bias was also identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
- b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome touches the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.
- c. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Reward compared to Cognitive therapy for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Reward	Cognitive therapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Ronen, 1995)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	14	18	-	MD 0.77 lower (1.83 lower to 0.29 higher)	⊕○○○ Very low	
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Ronen, 1995)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	14/20 (70.0%)	5/20 (25.0%)	RR 2.80 (1.24 to 6.30)	450 more per 1.000 (from 60 more to 1.000 more)	⊕○○○ Very low	
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (Ronen, 1995)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^d	none	8/14 (57.1%)	3/18 (16.7%)	RR 3.43 (1.11 to 10.59)	405 more per 1.000 (from 18 more to 1.000 more)	⊕○○○ Very low	

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization, allocation concealment and blinding of participants/personnel and outcome assessor did not occur. Attrition bias and reporting bias were also identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
 b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.
 c. The confidence interval for this outcome is wide. Final decision: we rate down one level (serious) for imprecision.
 d. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome is wide. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Waking compared to Placebo for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Waking	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Turner, 1970)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	15	17	-	MD 0.99 higher (0.56 lower to 2.54 higher)	⊕○○○ Very low	
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Turner, 1970)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	14/15 (93.3%)	13/17 (76.5%)	RR 1.22 (0.91 to 1.64)	168 more per 1.000 (from 69 fewer to 489 more)	⊕○○○ Very low	

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization and blinding of personnel are unclear. Allocation concealment and blinding of participants and outcome assessor did not occur. Attrition bias and reporting bias were also identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
 b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Bladder training compared to Desmopressin for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bladder training	Desmopressin	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Hamano, 2000)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	60	54	-	MD 0.1 higher (0.2 lower to 0.4 higher)	 Very low	
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Hamano, 2000)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	46/60 (76.7%)	33/54 (61.1%)	RR 1.25 (0.97 to 1.62)	153 more per 1.000 (from 18 fewer to 379 more)	 Very low	
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (Hamano, 2000)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	51/60 (85.0%)	50/54 (92.6%)	RR 0.92 (0.81 to 1.05)	74 fewer per 1.000 (from 176 fewer to 46 more)	 Very low	

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization, allocation concealment and blinding of personnel are unclear. Blinding of participants and outcome assessor did not occur. Attrition bias and reporting bias were also identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
 b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Reward + lifting compared to Control (play) for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Reward + lifting	Control (play)	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Fava, 1981)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	2/10 (20.0%)	9/10 (90.0%)	RR 0.22 (0.06 to 0.78)	702 fewer per 1,000 (from 846 fewer to 198 fewer)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization, allocation concealment, blinding of personnel and reporting bias are unclear. Blinding of participants and outcome assessor did not occur. Attrition bias was also identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The confidence interval for this outcome is wide. Final decision: we rate down one level (serious) for imprecision.

Question: Lifting (without password) compared to Control for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Lifting (without password)	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Van Dommelen, 2009)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	90/143 (62.9%)	114/144 (79.2%)	RR 0.79 (0.68 to 0.92)	166 fewer per 1,000 (from 253 fewer to 63 fewer)	⊕ ◯ ◯ ◯ Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Allocation concealment, blinding of participants and attrition bias are unclear. Randomization and blinding of study personnel and outcome assessor did not occur. Reporting bias was also identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The confidence interval for this outcome is wide. Final decision: we rate down one level (serious) for imprecision.

Question: Lifting (with password) compared to Control for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Lifting (with password)	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Van Dommelen, 2009)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	102/140 (72.9%)	114/144 (79.2%)	RR 0.92 (0.81 to 1.05)	63 fewer per 1.000 (from 150 fewer to 40 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Allocation concealment, blinding of participants and attrition bias are unclear. Randomization and blinding of study personnel and outcome assessor did not occur. Reporting bias was also identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Lifting (without password) compared to Lifting with password for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Lifting (without password)	Lifting with password	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Van Dommelen, 2009)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	90/143 (62.9%)	102/140 (72.9%)	RR 0.86 (0.74 to 1.02)	102 fewer per 1.000 (from 189 fewer to 15 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Allocation concealment, blinding of participants and attrition bias are unclear. Randomization and blinding of study personnel and outcome assessor did not occur. Reporting bias was also identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Lifting (without password) compared to Reward for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Lifting (without password)	Reward	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Van Dommelen, 2009)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	90/143 (62.9%)	97/143 (67.8%)	RR 0.93 (0.78 to 1.10)	47 fewer per 1.000 (from 149 fewer to 68 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Allocation concealment, blinding of participants and attrition bias are unclear. Randomization and blinding of study personnel and outcome assessor did not occur. Reporting bias was also identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Lifting (with password) compared to Reward for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Lifting (with password)	Reward	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Van Dommelen, 2009)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	102/140 (72.9%)	97/143 (67.8%)	RR 1.07 (0.92 to 1.25)	47 more per 1.000 (from 54 fewer to 170 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Allocation concealment, blinding of participants and attrition bias are unclear. Randomization and blinding of study personnel and outcome assessor did not occur. Reporting bias was also identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Waking linked to wetting compared to Waking at set time for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Waking linked to wetting	Waking at set time	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (El-Anany 1999)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	24/70 (34.3%)	24/55 (43.6%)	RR 0.79 (0.50 to 1.22)	92 fewer per 1.000 (from 218 fewer to 96 more)	 Very low	
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (El-Anany 1999)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	42/70 (60.0%)	31/55 (56.4%)	RR 1.06 (0.79 to 1.44)	34 more per 1.000 (from 118 fewer to 248 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization, allocation concealment, blinding of study personnel and reporting bias are unclear. Blinding of participants and outcome assessor did not occur. Attrition bias was also identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
- b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Waking + reward + placebo compared to Amitriptyline for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Waking + reward + placebo	Amitriptyline	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Mehrotra 1980)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	17/20 (85.0%)	6/20 (30.0%)	RR 2.83 (1.42 to 5.67)	549 more per 1.000 (from 126 more to 1.000 more)	⊕○○○ Very low	
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (Mehrotra 1980)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^c	none	15/20 (75.0%)	10/20 (50.0%)	RR 1.50 (0.90 to 2.49)	250 more per 1.000 (from 50 fewer to 745 more)	⊕○○○ Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization, allocation concealment and blinding of study personnel are unclear. Blinding of participants and outcome assessor did not occur. Attrition bias was also identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
 b. The confidence interval for this outcome is wide. Final decision: we rate down one level (serious) for imprecision.
 c. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Waking + reward + placebo compared to waking + reward + amitriptyline for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Waking + reward + placebo	waking + reward + amitriptyline	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Mehrotra 1980)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	17/20 (85.0%)	11/20 (55.0%)	RR 1.55 (1.00 to 2.39)	303 more per 1.000 (from 0 fewer to 765 more)	 Very low	
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (Mehrotra 1980)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^c	none	15/20 (75.0%)	15/20 (75.0%)	RR 1.00 (0.70 to 1.43)	0 fewer per 1.000 (from 225 fewer to 322 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization, allocation concealment and blinding of study personnel are unclear. Blinding of participants and outcome assessor did not occur. Attrition bias was also identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome touches the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.
c. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Bladder training + placebo compared to Oxybutynin for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bladder training + placebo	Oxybutynin	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Van Hoeck 2007)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	28/29 (96.6%)	26/30 (86.7%)	RR 1.11 (0.95 to 1.30)	95 more per 1.000 (from 43 fewer to 260 more)	⊕○○○ Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization, allocation concealment, blinding of study personnel and reporting bias are unclear. Blinding of participants and outcome assessor did not occur. Attrition bias was also identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Bladder training + placebo compared to Placebo for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bladder training + placebo	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Van Hoeck 2007)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	28/29 (96.6%)	30/30 (100.0%)	RR 0.97 (0.88 to 1.06)	30 fewer per 1.000 (from 120 fewer to 60 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization, allocation concealment, blinding of study personnel and reporting bias are unclear. Blinding of participants and outcome assessor did not occur. Attrition bias was also identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down one level (serious) for imprecision.

Question: Bladder training + placebo compared to Bladder training + oxybutynin for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bladder training + placebo	Bladder training + oxybutynin	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Van Hoeck 2007)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	28/29 (96.6%)	27/30 (90.0%)	RR 1.07 (0.93 to 1.23)	63 more per 1.000 (from 63 fewer to 207 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization, allocation concealment, blinding of study personnel and reporting bias are unclear. Blinding of participants and outcome assessor did not occur. Attrition bias was also identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Fluid restriction and avoidance of punishment compared to Imipramine for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Fluid restriction and avoidance of punishment	Imipramine	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (Bhatia 1990)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	16/20 (80.0%)	8/20 (40.0%)	RR 2.00 (1.20 to 3.57)	400 more per 1.000 (from 80 more to 1.000 more)	⊕ ○ ○ ○ Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization, allocation concealment and reporting bias are unclear. Blinding of participants/study personnel and outcome assessor did not occur. Attrition bias was also identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome is wide. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Fluid restriction and avoidance of punishment compared to Fluid restriction and avoidance of punishment + imipramine for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Fluid restriction and avoidance of punishment	Fluid restriction and avoidance of punishment + imipramine	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (Bhatia 1990)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	16/20 (80.0%)	2/20 (10.0%)	RR 8.00 (2.11 to 30.34)	700 more per 1.000 (from 111 more to 1.000 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization, allocation concealment and reporting bias are unclear. Blinding of participants/study personnel and outcome assessor did not occur. Attrition bias was also identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down one level (serious) for imprecision.

Question: Phenmetrazine compared to Placebo for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Phenmetrazine	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Harrington 1960#)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	10	10	-	MD 1 higher (0.52 lower to 2.52 higher)	 Very low	

CI: confidence interval; MD: mean difference

Explanations

- a. Randomization, allocation concealment, blinding of outcome assessors and reporting bias are unclear. Attrition bias was identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome is wide. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Indomethacin suppository compared to Placebo for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Indomethacin suppository	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Al-Waili 1989#; Sener 1998)												
2	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	48	44	-	MD 3.09 higher (1.96 higher to 4.23 higher)	 Low	
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Al-Waili 1989#)												
1	randomised trials	very serious ^b	not serious	not serious	serious ^c	none	5/19 (26.3%)	14/19 (73.7%)	RR 0.36 (0.16 to 0.79)	472 fewer per 1,000 (from 619 fewer to 155 fewer)	 Very low	

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization, allocation concealment, blinding of participants, care givers and outcome assessor, attrition bias and reporting bias are unclear or high risk of bias. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. Randomization, allocation concealment, blinding of participants, care givers and outcome assessor, attrition bias and reporting bias are unclear. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
c. The confidence interval for this outcome is wide. Final decision: we rate down one level (serious) for imprecision.

Question: Diclofenac sodium compared to Placebo for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Diclofenac sodium	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Al-Waili 1986#)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	20	20	-	MD 4.21 higher (2.66 higher to 5.76 higher)	⊕ ⊕ ○ ○ Low	

CI: confidence interval; MD: mean difference

Explanations

a. Randomization, allocation concealment, blinding of participants, care givers and outcome assessor, attrition bias and reporting bias are unclear. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.

Question: Diazepam compared to Placebo for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Diazepam	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Kline 1968)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	28	22	-	MD 4.87 higher (3.49 higher to 6.25 higher)	⊕⊕○○ Low	
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Kline 1968)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	6/28 (21.4%)	21/22 (95.5%)	RR 0.22 (0.11 to 0.46)	745 fewer per 1,000 (from 850 fewer to 515 fewer)	⊕○○○ Very low	

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization, allocation concealment and blinding of outcome assessor are unclear. Blinding of care givers did not occur. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
 b. The confidence interval for this outcome is wide. Final decision: we rate down one level (serious) for imprecision.

Question: Ibuprofen compared to Placebo for enuresis for children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ibuprofen	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Gelotte 2009)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	72	79	-	MD 0.4 higher (0.21 lower to 1.01 higher)	 Low	

CI: confidence interval; MD: mean difference

Explanations

a. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Ibuprofen + pseudoephedrine compared to Placebo for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ibuprofen + pseudoephedrine	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Gelotte 2009)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	74	79	-	MD 0.8 higher (0.12 higher to 1.48 higher)	 Low	

CI: confidence interval; MD: mean difference

Explanations

a. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome is wide. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Pseudoephedrine compared to Placebo for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pseudoephedrine	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Gelotte 2009)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	66	79	-	MD 0.1 lower (0.71 lower to 0.51 higher)	 Low	

CI: confidence interval; MD: mean difference

Explanations

a. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Tolterodine compared to Placebo for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tolterodine	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Neveus 2008#)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	25	14	-	MD 0.7 higher (0.61 lower to 2.01 higher)	⊕○○○ Very low	
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Neveus 2008#)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	25/25 (100.0%)	25/25 (100.0%)	RR 1.00 (0.93 to 1.08)	0 fewer per 1.000 (from 70 fewer to 80 more)	⊕○○○ Very low	

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization, allocation concealment and blinding of participants, care givers and outcome assessor are unclear. Reporting bias was identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
 b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Scopolamine butyl bromide compared to Placebo for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Scopolamine butyl bromide	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Korczyń 1979#)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	14	14	-	MD 0.2 higher (1.16 lower to 1.56 higher)	 Very low	

CI: confidence interval; MD: mean difference

Explanations

a. Randomization, allocation concealment and blinding of participants, care givers and outcome assessor are unclear. Attrition and reporting bias were identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.

b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Scopolamine butyl bromide compared to Imipramine for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Scopolamine butyl bromide	Imipramine	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Korczyn 1979#)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	14	14	-	MD 1.07 lower (2.23 lower to 0.9 lower)	 Very low	

CI: confidence interval; MD: mean difference

Explanations

a. Randomization, allocation concealment and blinding of participants, care givers and outcome assessor are unclear. Attrition and reporting bias were identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.

b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome is wide. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Indomethacin suppository compared to desmopressin (nasal drops) for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Indomethacin suppository	desmopressin (nasal drops)	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Sener 1998)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	29	31	-	MD 1.45 lower (2.37 lower to 0.53 lower)	 Very low	

CI: confidence interval; MD: mean difference

Explanations

- a. Randomization, allocation concealment, blinding of outcome assessor, attrition bias and reporting bias are unclear. Blinding of participants and care givers did not occur. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
- b. The confidence interval for this outcome is wide. Final decision: we rate down one level (serious) for imprecision.

Question: Tolterodine compared to Imipramine for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tolterodine	Imipramine	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Neveus 2008#)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	25	25	-	MD 2.6 lower (5.12 lower to 0.08 lower)	⊕○○○ Very low	
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Neveus 2008#)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	25/25 (100.0%)	20/25 (80.0%)	RR 1.24 (1.01 to 1.53)	192 more per 1.000 (from 8 more to 424 more)	⊕○○○ Very low	

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization, allocation concealment and blinding of participants, care givers and outcome assessor are unclear. Reporting bias was identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome is wide. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.
c. The confidence interval for this outcome is wide. Final decision: we rate down one level (serious) for imprecision.

Question: Meprobamate + hydroxyzine compared to Imipramine for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Meprobamate + hydroxyzine	Imipramine	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Ingle 1968)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	13	12	-	MD 4.6 lower (5.96 lower to 3.24 lower)	⊕⊕○○ Low	
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Ingle 1968)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	13/13 (100.0%)	7/12 (58.3%)	RR 1.67 (1.04 to 2.69)	391 more per 1,000 (from 23 more to 986 more)	⊕○○○ Very low	

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

- a. Allocation concealment, blinding of participants, care givers and outcome assessor are unclear. Randomization did not occur. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
 b. The confidence interval for this outcome is wide. Final decision: we rate down one level (serious) for imprecision.

Question: Ephedrine sulphate compared to Imipramine for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ephedrine sulphate	Imipramine	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Kunin 1970#)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	18	18	-	MD 2.05 higher (1.02 higher to 3.08 higher)	⊕⊕○○ Low	

CI: confidence interval; MD: mean difference

Explanations

a. Randomization, blinding of participants, care givers and outcome assessor, attrition bias and reporting bias are unclear. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.

Question: Oxybutinin compared to Pseudoephedrine for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Oxybutinin	Pseudoephedrine	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Varan 1996)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	9	11	-	MD 0.75 lower (2.45 lower to 0.95 higher)	 Very low	

CI: confidence interval; MD: mean difference

Explanations

- a. Randomization, blinding of participants, care givers and outcome assessor, and reporting bias are unclear. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
 b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Oxybutinin compared to Indomethacin for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Oxybutinin	Indomethacin	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Varan 1996)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	9	9	-	MD 0.2 higher (1.62 lower to 2.02 higher)	⊕ ○ ○ ○ Very low	

CI: confidence interval; MD: mean difference

Explanations

- a. Randomization, blinding of participants, care givers and outcome assessor, and reporting bias are unclear. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
 b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Pseudoephedrine compared to Indomethacin for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pseudoephedrine	Indomethacin	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Varan 1996)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	11	9	-	MD 0.95 higher (0.77 lower to 2.67 higher)	 Very low	

CI: confidence interval; MD: mean difference

Explanations

- a. Randomization, blinding of participants, care givers and outcome assessor, and reporting bias are unclear. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Oxybutinin compared to Dicyclomine for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Oxybutinin	Dicyclomine	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Marconi 1985)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	29	29	-	MD 5.7 higher (5.06 higher to 6.34 higher)	 Low	

CI: confidence interval; MD: mean difference

Explanations

- a. Randomization, allocation concealment and blinding of participants, care givers and outcome assessor are unclear. Attrition and reporting bias were identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.

Question: Desmopressin + oxybutynin compared to Desmopressin for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Desmopressin + oxybutynin	Desmopressin	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Lee 2005)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	48	49	-	MD 1.3 lower (3.3 lower to 0.7 higher)	 Very low	
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Lee 2005)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	25/48 (52.1%)	31/49 (63.3%)	RR 0.82 (0.58 to 1.16)	114 fewer per 1.000 (from 266 fewer to 101 more)	 Very low	

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization, allocation concealment and blinding of participants, care givers and outcome assessor are unclear. Attrition and reporting bias were identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Desmopressin + oxybutynin compared to Imipramine for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Desmopressin + oxybutynin	Imipramine	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Lee 2005)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	48	48	-	MD 5.6 higher (2.8 higher to 8.4 higher)	Low	
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Lee 2005)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	25/48 (52.1%)	42/48 (87.5%)	RR 0.60 (0.44 to 0.80)	350 fewer per 1.000 (from 490 fewer to 175 fewer)	Low	

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

a. Randomization, allocation concealment and blinding of participants, care givers and outcome assessor are unclear. Attrition and reporting bias were identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.

Question: Oxybutynin + desmopressin compared to Desmopressin for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Oxybutynin + desmopressin	Desmopressin	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Lee 2005)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	25/48 (52.1%)	28/49 (57.1%)	RR 0.91 (0.63 to 1.31)	51 fewer per 1.000 (from 211 fewer to 177 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

a. Randomization, allocation concealment and blinding of participants, care givers and outcome assessor are unclear. Attrition and reporting bias were identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.

b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Oxybutynin compared to Imipramine for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Oxybutynin	Imipramine	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Esmaeili 2008)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	26	29	-	MD 1 higher (0.02 higher to 1.98 higher)	⊕○○○ Very low	
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Tahmaz 2000; Esmaeili 2008)												
2	randomised trials	very serious ^c	not serious	not serious	very serious ^d	none	30/42 (71.4%)	32/43 (74.4%)	RR 0.98 (0.76 to 1.26)	15 fewer per 1.000 (from 179 fewer to 193 more)	⊕○○○ Very low	

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

- a. Allocation concealment, blinding of participants, care givers and outcome assessor are unclear. Randomization did not occur. Attrition and reporting bias were also identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
- b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome is wide. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.
- c. Randomization, allocation concealment, blinding of participants, care givers and outcome assessor, attrition bias and reporting bias are unclear or high risk of bias. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
- d. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Oxybutynin compared to Oxybutynin + imipramine for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Oxybutynin	Oxybutynin + imipramine	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Esmaeili 2008)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	26	34	-	MD 1.1 lower (1.93 lower to 0.27 lower)	⊕○○○ Very low	
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Tahmaz 2000; Esmaeili 2008)												
2	randomised trials	very serious ^c	not serious	not serious	very serious ^b	none	30/42 (71.4%)	28/58 (48.3%)	RR 1.46 (1.06 to 2.01)	222 more per 1,000 (from 29 more to 488 more)	⊕○○○ Very low	

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

- a. Allocation concealment, blinding of participants, care givers and outcome assessor are unclear. Randomization did not occur. Attrition and reporting bias were also identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
- b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome is wide. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.
- c. Randomization, allocation concealment, blinding of participants, care givers and outcome assessor, attrition bias and reporting bias are unclear or high risk of bias. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.

Question: Oxybutynin + imipramine compared to Imipramine for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Oxybutynin + imipramine	Imipramine	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Esmaeili 2008)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	34	29	-	MD 2.1 higher (1.21 higher to 2.99 higher)	 Low	
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Tahmaz 2000; Esmaeili 2008)												
2	randomised trials	very serious ^b	not serious	not serious	very serious ^c	none	28/58 (48.3%)	32/43 (74.4%)	RR 0.68 (0.50 to 0.92)	238 fewer per 1.000 (from 372 fewer to 60 fewer)	 Very low	
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (Tahmaz 2000; Esmaeili 2008)												
2	randomised trials	very serious ^b	not serious	not serious	serious ^d	none	16/51 (31.4%)	23/34 (67.6%)	RR 0.48 (0.31 to 0.74)	352 fewer per 1.000 (from 467 fewer to 176 fewer)	 Very low	

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

- a. Allocation concealment, blinding of participants, care givers and outcome assessor are unclear. Randomization did not occur. Attrition and reporting bias were also identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
- b. Randomization, allocation concealment, blinding of participants, care givers and outcome assessor, attrition bias and reporting bias are unclear or high risk of bias. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
- c. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome is wide. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.
- d. The confidence interval for this outcome is wide. Final decision: we rate down one level (serious) for imprecision.

Question: Chlorprotixine compared to Placebo for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Chlorprotixine	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Guessing 1968#)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	41/45 (91.1%)	43/45 (95.6%)	RR 0.95 (0.85 to 1.07)	48 fewer per 1.000 (from 143 fewer to 67 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

a. Randomization, allocation concealment, blinding of participants, care givers and outcome assessor, and reporting bias are unclear. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.

b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Meprobamate compared to Placebo for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Meprobamate	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Breger 1961)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	31/34 (91.2%)	27/33 (81.8%)	RR 1.11 (0.92 to 1.35)	90 more per 1.000 (from 65 fewer to 286 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

a. Randomization, allocation concealment, blinding of outcome assessor and reporting bias are unclear. Attrition bias was identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.

b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Hydroxyzine chloride compared to Placebo for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Hydroxyzine chloride	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Breger 1962)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	33/41 (80.5%)	38/39 (97.4%)	RR 0.83 (0.70 to 0.97)	166 fewer per 1.000 (from 292 fewer to 29 fewer)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

a. Randomization, allocation concealment, blinding of participants and outcome assessor, and reporting bias are unclear. Attrition bias was identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.

b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome is wide. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Methylphenidate hydrochloride compared to Placebo for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Methylphenidate hydrochloride	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Breger 1962)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	34/44 (77.3%)	38/39 (97.4%)	RR 0.79 (0.67 to 0.94)	205 fewer per 1.000 (from 322 fewer to 58 fewer)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

a. Randomization, allocation concealment, blinding of participants and outcome assessor, and reporting bias are unclear. Attrition bias was identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.

b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome is wide. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Hydroxyzine chloride compared to Methylphenidate hydrochloride for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Hydroxyzine chloride	Methylphenidate hydrochloride	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Breger 1962)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	33/41 (80.5%)	34/44 (77.3%)	RR 1.04 (0.84 to 1.30)	31 more per 1.000 (from 124 fewer to 232 more)	⊕○○○ Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

a. Randomization, allocation concealment, blinding of participants and outcome assessor, and reporting bias are unclear. Attrition bias was identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.

b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Atropine sulphate + ephedrine sulphate compared to Placebo for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Atropine sulphate + ephedrine sulphate	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Dubow 1966)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	18/25 (72.0%)	18/25 (72.0%)	RR 1.00 (0.71 to 1.41)	0 fewer per 1.000 (from 209 fewer to 295 more)	 Very low	
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (Dubow 1966)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	23/25 (92.0%)	25/25 (100.0%)	RR 0.92 (0.80 to 1.06)	80 fewer per 1.000 (from 200 fewer to 60 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization, allocation concealment, blinding of care givers and outcome assessor, and reporting bias are unclear. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
 b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.
 c. The confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down one level (serious) for imprecision.

Question: Chlordiazepoxide + amitriptyline compared to Placebo for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Chlordiazepoxide + amitriptyline	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Forsythe 1972)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	109/111 (98.2%)	104/104 (100.0%)	RR 0.98 (0.95 to 1.01)	20 fewer per 1.000 (from 50 fewer to 10 more)	⊕○○○ Very low	
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (Forsythe 1972)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^c	none	103/104 (99.0%)	95/96 (99.0%)	RR 1.00 (0.97 to 1.03)	0 fewer per 1.000 (from 30 fewer to 30 more)	⊕○○○ Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization, allocation concealment, blinding of participants, care givers and outcome assessor, attrition bias and reporting bias are unclear. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
 b. The confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down one level (serious) for imprecision.
 c. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Oxybutinin compared to Placebo for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Oxybutinin	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Tahmaz 2000)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	10/16 (62.5%)	18/23 (78.3%)	RR 0.80 (0.52 to 1.24)	157 fewer per 1.000 (from 376 fewer to 188 more)	⊕○○○ Very low	
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (Tahmaz 2000)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	8/9 (88.9%)	11/14 (78.6%)	RR 1.13 (0.79 to 1.62)	102 more per 1.000 (from 165 fewer to 487 more)	⊕○○○ Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization, allocation concealment, blinding of participants, care givers and outcome assessor, attrition bias and reporting bias are unclear. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
 b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Piracetam compared to Placebo for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Piracetam	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Khosroshahi 1989)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	16/18 (88.9%)	9/14 (64.3%)	RR 1.38 (0.91 to 2.11)	244 more per 1,000 (from 58 fewer to 714 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

a. Randomization and allocation concealment are unclear. Blinding of participants, care givers and outcome assessor did not occur. Attrition bias were also identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.

b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Piracetam compared to Play + supportive therapy for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Piracetam	Play + supportive therapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Khosroshahi 1989)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	16/18 (88.9%)	8/15 (53.3%)	RR 1.67 (1.01 to 2.75)	357 more per 1,000 (from 5 more to 933 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

a. Randomization and allocation concealment are unclear. Blinding of participants, care givers and outcome assessor did not occur. Attrition bias were also identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.

b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Piracetam compared to Piracetam + play + supportive therapy for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Piracetam	Piracetam + play + supportive therapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Khosroshahi 1989)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	16/18 (88.9%)	4/12 (33.3%)	RR 2.67 (1.18 to 6.03)	557 more per 1.000 (from 60 more to 1.000 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization and allocation concealment are unclear. Blinding of participants, care givers and outcome assessor did not occur. Attrition bias were also identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The confidence interval for this outcome is wide. Final decision: we rate down one level (serious) for imprecision.

Question: Propantheline compared to Placebo for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Propantheline	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Mayon-White 1956)												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	2/9 (22.2%)	1/6 (16.7%)	RR 1.33 (0.15 to 11.64)	55 more per 1.000 (from 142 fewer to 1.000 more)	⊕○○○ Very low	
proportion of children achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Mayon-White 1956)												
2	randomised trials	serious ^c	not serious	not serious	very serious ^b	none	104/111 (93.7%)	109/115 (94.8%)	RR 0.99 (0.95 to 1.05)	9 fewer per 1.000 (from 47 fewer to 47 more)	⊕○○○ Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

a. Randomization did not occur. Blinding of care givers and outcome assessor are unclear. Final decision: we rated down one level (serious) for study limitation.

b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

c. Randomization did not occur in the study that contributed the most (70.88%) to the final result and allocation concealment is unclear. In the other study, randomization, allocation concealment and blinding of caregivers and outcome are unclear and reporting bias was identified. Final decision: we rated down one level (serious) for study limitation.

Question: Propantheline compared to Propantheline + phenobarbitone for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Propantheline	Propantheline + phenobarbitone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Wallace 1969)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	71/78 (91.0%)	60/72 (83.3%)	RR 1.09 (0.96 to 1.24)	75 more per 1.000 (from 33 fewer to 200 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization, allocation concealment and blinding of caregivers and outcome are unclear. Reporting bias was identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
 b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Atomoxetine compared to Placebo for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Atomoxetine	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Sumner 2006)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	34/42 (81.0%)	41/41 (100.0%)	RR 0.81 (0.70 to 0.95)	190 fewer per 1,000 (from 300 fewer to 50 fewer)	⊕ ○ ○ ○ Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization, allocation concealment, blinding of participants, care givers and outcome assessor are unclear. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
 b. The confidence interval for this outcome is wide. Final decision: we rate down one level (serious) for imprecision.

Question: Hychlorthiazide compared to Placebo for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Hychlorthiazide	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Alawwa 2010#)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	30/32 (93.8%)	32/32 (100.0%)	RR 0.94 (0.84 to 1.04)	60 fewer per 1.000 (from 160 fewer to 40 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization, allocation concealment and blinding of participants, caregivers and outcome are unclear. Reporting bias was identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: LA tolterodine + Desmopressin compared to Placebo + Desmopressin for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	LA tolterodine + Desmopressin	Placebo + Desmopressin	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Austin 2008)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	15/18 (83.3%)	15/16 (93.8%)	RR 0.89 (0.70 to 1.13)	103 fewer per 1.000 (from 281 fewer to 122 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization did not occur. Allocation concealment and blinding of outcome are unclear. Reporting bias was also identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.
Question: Tolterodine + desmopressin compared to Desmopressin for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tolterodine + desmopressin	Desmopressin	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Austin 2008)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	15/18 (83.3%)	15/16 (93.8%)	RR 0.89 (0.70 to 1.13)	103 fewer per 1.000 (from 281 fewer to 122 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization did not occur. Allocation concealment and blinding of outcome assessor are unclear. Reporting bias was also identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Anticholinergic + desmopressin compared to Desmopressin for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Anticholinergic + desmopressin	Desmopressin	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Lee 2005; Austin 2008)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	40/66 (60.6%)	43/65 (66.2%)	RR 0.90 (0.70 to 1.16)	66 fewer per 1.000 (from 198 fewer to 106 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization, allocation concealment, blinding of participants, care givers and outcome assessor, attrition bias and reporting bias are unclear or high risk of bias. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Mesterolone compared to Placebo for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Mesterolone	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (el-Sadr 1990a)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	6/20 (30.0%)	10/10 (100.0%)	RR 0.32 (0.17 to 0.62)	680 fewer per 1.000 (from 830 fewer to 380 fewer)	⊕○○○ Very low	
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (el-Sadr 1990a)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^c	none	15/20 (75.0%)	10/10 (100.0%)	RR 0.77 (0.58 to 1.03)	230 fewer per 1.000 (from 420 fewer to 30 more)	⊕○○○ Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization, allocation concealment, blinding of care givers and outcome assessor are unclear. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The confidence interval for this outcome is wide. Final decision: we rate down one level (serious) for imprecision.
c. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Oxybutynin + alarm compared to Placebo + alarm for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Oxybutynin + alarm	Placebo + alarm	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Van Hoeck 2008)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	13/27 (48.1%)	14/28 (50.0%)	RR 0.96 (0.56 to 1.65)	20 fewer per 1.000 (from 220 fewer to 325 more)	⊕○○○ Very low	
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (Van Hoeck 2008)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	13/26 (50.0%)	9/26 (34.6%)	RR 1.44 (0.75 to 2.78)	152 more per 1.000 (from 87 fewer to 616 more)	⊕○○○ Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Allocation concealment and blinding of participants and caregivers did not occur. Randomization and blinding of outcome assessors are unclear. Randomization did not occur. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Oxybutynin + holding exercises + alarm compared to Placebo + holding exercises + alarm for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Oxybutynin + holding exercises + alarm	Placebo + holding exercises + alarm	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Van Hoeck 2008)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	14/29 (48.3%)	12/25 (48.0%)	RR 1.01 (0.58 to 1.75)	5 more per 1.000 (from 202 fewer to 360 more)	 Very low	
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (Van Hoeck 2008)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	14/28 (50.0%)	10/22 (45.5%)	RR 1.10 (0.61 to 1.98)	45 more per 1.000 (from 177 fewer to 445 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Allocation concealment and blinding of participants and caregivers did not occur. Randomization and blinding of outcome assessors are unclear. Randomization did not occur. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Diclofenac compared to Desmopressin (nose drops) for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Diclofenac	Desmopressin (nose drops)	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Natochin 2000)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	20/30 (66.7%)	11/32 (34.4%)	RR 1.94 (1.13 to 3.33)	323 more per 1.000 (from 45 more to 801 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

a. Randomization and blinding and blinding of participants, caregivers and outcome assessors did not occur. Moreover, allocation concealment is unclear. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.

b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome is wide. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Diclofenac compared to Imipramine for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Diclofenac	Imipramine	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Batislam 1995)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	18/20 (90.0%)	14/16 (87.5%)	RR 1.03 (0.81 to 1.30)	26 more per 1.000 (from 166 fewer to 263 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

a. Randomization, allocation concealment, blinding of participants, care givers and outcome assessor, attrition bias and reporting bias are unclear. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.

b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Diclofenac compared to Diclofenac + imipramine for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Diclofenac	Diclofenac + imipramine	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Batislam 1995)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	18/20 (90.0%)	23/30 (76.7%)	RR 1.17 (0.92 to 1.50)	130 more per 1.000 (from 61 fewer to 383 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization, allocation concealment, blinding of participants, care givers and outcome assessor, attrition bias and reporting bias are unclear. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Diclofenac compared to Placebo for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Diclofenac	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Al-Waili 1986#; Batislam 1995; Natchin 2000)												
3	randomised trials	very serious ^a	serious ^b	not serious	serious ^c	none	43/70 (61.4%)	51/54 (94.4%)	RR 0.62 (0.34 to 1.13)	359 fewer per 1.000 (from 623 fewer to 123 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization, allocation concealment, blinding of participants, care givers and outcome assessor, attrition bias and reporting bias are unclear or high risk of bias. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The test and the heterogeneity index suggest high heterogeneity between studies. Two studies favor diclofenac and one study touches the nullity line. Final decision: we rated down one level (serious) for inconsistency.
c. The confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down one level (serious) for imprecision.

Question: Amphetamine compared to Alarm for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Amphetamine	Alarm	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Forrester 1964)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	14/17 (82.4%)	6/16 (37.5%)	RR 2.20 (1.12 to 4.29)	450 more per 1.000 (from 45 more to 1.000 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Allocation concealment and blinding of outcome assessors did not occur. Reporting bias was identified. Moreover, attrition bias and blinding of participants and caregivers are unclear. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome is wide. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Methedrine + alarm compared to Alarm for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Methedrine + alarm	Alarm	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Kennedy 1968)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	0/8 (0.0%)	4/10 (40.0%)	RR 0.14 (0.01 to 2.20)	344 fewer per 1.000 (from 396 fewer to 480 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization did not occur and reporting bias was identified. Moreover, allocation concealment and blinding of outcome assessors, participants and caregivers are unclear. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Oxybutynin compared to Accupressure for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Oxybutynin	Accupressure	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (Yukse 2003)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	7/12 (58.3%)	10/12 (83.3%)	RR 0.70 (0.41 to 1.20)	250 fewer per 1.000 (from 492 fewer to 167 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Blinding of participants and caregivers did not occur. Moreover, randomization, allocation concealment, blinding of outcome assessors and reporting bias are unclear. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Triclofos compared to Ephedrine for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Triclofos	Ephedrine	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment (GP Research Gp 1970#)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	25/28 (89.3%)	27/28 (96.4%)	RR 0.93 (0.80 to 1.07)	67 fewer per 1.000 (from 193 fewer to 68 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Randomization, allocation concealment, blinding of participants, care givers and outcome assessor are unclear. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.
Question: DBT (alarm + therapist at home) compared to Control for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	DBT (alarm + therapist at home)	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (Bollard 1981)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	5/20 (25.0%)	20/20 (100.0%)	RR 0.27 (0.13 to 0.55)	730 fewer per 1.000 (from 870 fewer to 450 fewer)	 Low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

a. No information about randomization, concealment of allocation and blinding, and reporting bias was identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.

Question: DBT (alarm + therapist in hospital) compared to Control for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	DBT (alarm + therapist in hospital)	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (Bollard 1981)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	6/20 (30.0%)	20/20 (100.0%)	RR 0.32 (0.17 to 0.60)	680 fewer per 1.000 (from 830 fewer to 400 fewer)	 Low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

a. No information about randomization, concealment of allocation and blinding, and reporting bias was identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.

Question: DBT (alarm + parents as therapists at home) compared to Control for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	DBT (alarm + parents as therapists at home)	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (Bollard 1981)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	4/20 (20.0%)	20/20 (100.0%)	RR 0.22 (0.10 to 0.50)	780 fewer per 1,000 (from 900 fewer to 500 fewer)	 Low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

a. No information about randomization, concealment of allocation and blinding, and reporting bias was identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.

Question: DBT with alarm compared to Control for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	DBT with alarm	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (Bollard 1981)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	15/60 (25.0%)	20/20 (100.0%)	RR 0.26 (0.17 to 0.40)	740 fewer per 1,000 (from 830 fewer to 600 fewer)	 Low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

a. No information about randomization, concealment of allocation and blinding, and reporting bias was identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.

Question: DBT without alarm compared to Control for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	DBT without alarm	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (Bollard 1981)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	17/20 (85.0%)	20/20 (100.0%)	RR 0.85 (0.70 to 1.05)	150 fewer per 1.000 (from 300 fewer to 50 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. No information about randomization, concealment of allocation and blinding, and reporting bias was identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: DBT (no alarm) compared to Alarm for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	DBT (no alarm)	Alarm	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (Bollard 1981)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	17/20 (85.0%)	10/20 (50.0%)	RR 1.70 (1.06 to 2.73)	350 more per 1.000 (from 30 more to 865 more)	⊕ ◯◯◯◯ Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. No information about randomization, concealment of allocation and blinding, and reporting bias was identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome is wide. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: FSHT with alarm compared to Control for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	FSHT with alarm	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (Houts 1986)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	5/13 (38.5%)	11/11 (100.0%)	RR 0.41 (0.21 to 0.79)	590 fewer per 1.000 (from 790 fewer to 210 fewer)	⊕ ◯ ◯ ◯ Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

a. No information about randomization, concealment of allocation and blinding. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.

b. The confidence interval for this outcome crosses is wide. Final decision: we rate down one level (serious) for imprecision.

Question: FSHT + alarm compared to Alarm for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	FSHT + alarm	Alarm	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (Houts 1986)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	5/13 (38.5%)	6/12 (50.0%)	RR 0.77 (0.32 to 1.87)	115 fewer per 1.000 (from 340 fewer to 435 more)	⊕ ◯ ◯ ◯ Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

a. No information about randomization, concealment of allocation and blinding. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.

b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: FSHT + alarm compared to alarm + retention control training for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	FSHT + alarm	alarm + retention control training	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (Houts 1986)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	5/13 (38.5%)	6/13 (46.2%)	RR 0.83 (0.34 to 2.06)	78 fewer per 1.000 (from 305 fewer to 489 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. No information about randomization, concealment of allocation and blinding. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Retention control training + wakening + parental reassurance compared to Same + counselling + educational reinforcement for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Retention control training + wakening + parental reassurance	Same + counselling + educational reinforcement	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (lester 1991)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	14/36 (38.9%)	18/96 (18.8%)	RR 2.07 (1.16 to 3.72)	201 more per 1.000 (from 30 more to 510 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. No information about randomization, concealment of allocation and blinding. Moreover, the study failed to give details about baseline wetting before the trial. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcomes is wide. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: 3-step (retention control training + wakening + parental reassurance) compared to Imipramine for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	3-step (retention control training + wakening + parental reassurance)	Imipramine	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (lester 1991)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	14/36 (38.9%)	24/36 (66.7%)	RR 0.58 (0.36 to 0.93)	280 fewer per 1.000 (from 427 fewer to 47 fewer)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. No information about randomization, concealment of allocation and blinding. Moreover, the study failed to give details about baseline wetting before the trial. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcomes is wide. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: 3-step (RCT+ wakening + parental reassurance) + counselling + educational reinforcement compared to Imipramine for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	3-step (RCT+ wakening + parental reassurance) + counselling + educational reinforcement	Imipramine	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (lester 1991)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	17/96 (17.7%)	24/36 (66.7%)	RR 0.27 (0.16 to 0.43)	487 fewer per 1.000 (from 560 fewer to 380 fewer)	 Low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

a. No information about randomization, concealment of allocation and blinding. Moreover, the study failed to give details about baseline wetting before the trial. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.

Question: Enuresis information on interactive CD-rom compared to No treatment control for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							Nº of patients		Effect		Certainty	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Enuresis information on interactive CD-rom	No treatment control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (Redsell 2003)												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	87/108 (80.6%)	57/75 (76.0%)	RR 1.06 (0.91 to 1.24)	46 more per 1.000 (from 68 fewer to 182 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. No information about blinding and children were not comparable at baseline on some or all factors. Final decision: we rated down one level (serious) for study limitation.
 b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Written enuresis information compared to no treatment control for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Written enuresis information	no treatment control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (Redsell 2003)												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	61/87 (70.1%)	57/75 (76.0%)	RR 0.92 (0.77 to 1.11)	61 fewer per 1.000 (from 175 fewer to 84 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. No information about blinding and children were not comparable at baseline on some or all factors. Final decision: we rated down one level (serious) for study limitation.
 b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Enuresis information on interactive CD-rom compared to Written enuresis information for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Enuresis information on interactive CD-rom	Written enuresis information	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (Redsell 2003)												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	87/108 (80.6%)	61/87 (70.1%)	RR 1.15 (0.97 to 1.36)	105 more per 1.000 (from 21 fewer to 252 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. No information about blinding and children were not comparable at baseline on some or all factors. Final decision: we rated down one level (serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: DBT (no alarm) compared to DBT + alarm for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	DBT (no alarm)	DBT + alarm	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (Bollard 1981; Bollard 1982b)												
2	randomised trials	very serious ^a	serious ^b	not serious	serious ^c	none	21/30 (70.0%)	18/70 (25.7%)	RR 2.81 (1.80 to 4.38)	465 more per 1.000 (from 206 more to 869 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. No information (or unclear information) about randomization, concealment of allocation and blinding. Moreover, reporting bias was identified. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. The test and the heterogeneity index suggest heterogeneity between studies. One study touches the nullity line and the other did not. Final decision: we rated down one level (serious) for inconsistency.
c. The confidence interval for this outcome is wide. Final decision: we rate down one level (serious) for imprecision.

Question: DBT + alarm compared to Alarm for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	DBT + alarm	Alarm	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (Bollard 1981; Butler 1990; Nawaz 2002)												
3	randomised trials	very serious ^a	serious ^b	not serious	very serious ^c	none	37/96 (38.5%)	33/56 (58.9%)	RR 0.71 (0.35 to 1.44)	171 fewer per 1.000 (from 383 fewer to 259 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. No information or inadequate method for randomization, concealment of allocation and blinding. Reporting bias was identified in one study. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
b. There is no overlaps of confidence interval of the three studies. Two studies touch the nullity line and the other did not. Final decision: we rated down one level (serious) for inconsistency.
c. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Desmopressin (20mcg) compared to Placebo for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Desmopressin (20mcg)	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Kjoller 1984)												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	10	12	-	MD 0.54 lower (2.23 lower to 1.15 higher)	 Very low	

CI: confidence interval; MD: mean difference

Explanations

- a. No information (or unclear information) about randomization and concealment of allocation. Final decision: we rated down one level (serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.
Question: Desmopressin (10mcg) compared to Placebo for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Desmopressin (10mcg)	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Aladjem 1982; Kjoller 1984)												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	25	29	-	MD 0.09 lower (1.27 lower to 1.1 higher)	⊕○○○ Very low	

CI: confidence interval; MD: mean difference

Explanations

- a. No information (or unclear information) about randomization and concealment of allocation. Final decision: we rated down one level (serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Desmopressin (10 mcg) compared to Desmopressin (20 mcg) for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Desmopressin (10 mcg)	Desmopressin (20 mcg)	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Kjoller 1984)												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	10	10	-	MD 0.1 lower (2.05 lower to 1.85 higher)	⊕○○○ Very low	

CI: confidence interval; MD: mean difference

Explanations

- a. No information (or unclear information) about randomization and concealment of allocation. Final decision: we rated down one level (serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Desmopressin compared to Imipramine for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Desmopressin	Imipramine	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Holt 1986)												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	17	19	-	MD 0.2 lower (1.6 lower to 1.2 higher)	 Very low	

CI: confidence interval; MD: mean difference

Explanations

- a. No information (or unclear information) about randomization and concealment of allocation. Final decision: we rated down one level (serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Desmopressin + psychology + retention control training compared to Desmopressin alone for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Desmopressin + psychology + retention control training	Desmopressin alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Kahan 1998)												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	70	76	-	MD 2.1 higher (1.53 higher to 2.67 higher)	 Low	
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (Kahan 1998)												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^c	none	66/70 (94.3%)	73/76 (96.1%)	RR 0.98 (0.91 to 1.06)	19 fewer per 1.000 (from 86 fewer to 58 more)	 Very low	

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

- a. No information (or unclear information) about randomization and concealment of allocation. Final decision: we rated down one level (serious) for study limitation.
 b. The confidence interval for this outcome is wide. Final decision: we rate one level (serious) for imprecision.
 c. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Desmopressin + psychology + retention control training compared to Placebo + psychology + retention control training for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Desmopressin + psychology + retention control training	Placebo + psychology + retention control training	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
enuresis episodes per week at the end of treatment (Kahan 1998)												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	70	74	-	MD 0.4 SD higher (0.21 higher to 1.01 higher)	⊕○○○ Very low	
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (Kahan 1998)												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^c	none	66/70 (94.3%)	69/75 (92.0%)	RR 1.02 (0.94 to 1.12)	18 more per 1.000 (from 55 fewer to 110 more)	⊕○○○ Very low	

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

- a. No information (or unclear information) about randomization and concealment of allocation. Final decision: we rated down one level (serious) for study limitation.
b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome is wide. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.
c. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Desmopressin compared to Desmopressin + amitriptyline for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Desmopressin	Desmopressin + amitriptyline	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (Burke 1995)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	17/17 (100.0%)	13/14 (92.9%)	RR 1.08 (0.90 to 1.13)	74 more per 1.000 (from 93 fewer to 121 more)	 Low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

a. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Desmopressin compared to Retention control training for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Desmopressin	Retention control training	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (Hamano 2000)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	50/54 (92.6%)	51/60 (85.0%)	RR 1.09 (0.96 to 1.24)	77 more per 1.000 (from 34 fewer to 204 more)	 Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

a. No information or inadequate method for randomization, concealment of allocation and blinding. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.

b. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

Question: Desmopressin compared to Laser acupuncture for enuresis in children and adolescents

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Desmopressin	Laser acupuncture	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
proportion of children failed or relapsed after completion of treatment (Radmayr 2001)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	serious ^b	very serious ^c	none	5/20 (25.0%)	7/20 (35.0%)	RR 0.71 (0.27 to 1.88)	102 fewer per 1,000 (from 256 fewer to 308 more)	⊕ ○ ○ ○ Very low	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. No information or inadequate method for randomization, concealment of allocation and blinding. Final decision: we rated down two levels (very serious) for study limitation.
 b. The study failed to exclude children with organic (physical) causes for their enuresis. Final decision: we rated down one level (serious) for indirectness.
 c. The total (cumulative) sample size is not large and the confidence interval for this outcome crosses the line of nullity. Final decision: we rate down two levels (very serious) for imprecision.

APÊNDICE D – WHAT DO COCHRANE SYSTEMATIC REVIEWS SAY ABOUT INTERVENTIONS FOR ENURESIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS? AN OVERVIEW OF SYSTEMATIC REVIEWS

Journal Pre-proof

What do cochrane systematic reviews say about interventions for enuresis in children and adolescents? an overview of systematic reviews



Eduarda Moretti, MD, Physical Therapist and Master in Physiotherapy by the Federal University of Pernambuco. Doctoral student, Leila Barbosa, PhD, Physical Therapist and PhD in Child and Adolescent Health by Federal University of Pernambuco. Professor, Ivson Bezerra da Silva, PhD, Physical Therapist and PhD in Morphofunctional Science by the University of Sao Paulo. Professor, Anna Myrna Jaguaribe de Lima, PhD, Physical Therapist, PhD in Sciences (Endocrinology) from the University of São Paulo (Brazil) and Post-Doctorate in Sciences Exercise, Professor, Andrea Lemos, PhD, Physical Therapist and PhD in Maternal and Child Health by the Institute of Integral Medicine Fernando Figueira (IMIP). Professor

PII: S1477-5131(22)00210-8

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2022.05.012>

Reference: JPUROL 4254

To appear in: *Journal of Pediatric Urology*

Received Date: 31 January 2022

Revised Date: 6 April 2022

Accepted Date: 12 May 2022

Please cite this article as: Moretti E, Barbosa L, Bezerra da Silva I, Jaguaribe de Lima AM, Lemos A, What do cochrane systematic reviews say about interventions for enuresis in children and adolescents? an overview of systematic reviews, *Journal of Pediatric Urology*, <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2022.05.012>.

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

WHAT DO COCHRANE SYSTEMATIC REVIEWS SAY ABOUT INTERVENTIONS FOR ENURESIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS? AN OVERVIEW OF SYSTEMATIC REVIEWS

Eduarda Moretti, MD^a, Leila Barbosa, PhD^b,
Ivson Bezerra da Silva, PhD^c, Anna Myrna Jaguaribe de Lima, PhD^d,
Andrea Lemos, PhD^e

Affiliations:

^aPhysical Therapist and Master in Physiotherapy by the Federal University of Pernambuco. Doctoral student, Postgraduate Program in Child and Adolescent Health, Federal University of Pernambuco - Recife (PE), Brazil. ORCID: 0000-0002-3994-8689. E-mail: fteduardamoretti@gmail.com

^bPhysical Therapist and PhD in Child and Adolescent Health by Federal University of Pernambuco. Professor at the Department of Physical Therapy, Federal University of Pernambuco. - Recife (PE), Brazil. ORCID: 0000-0002-2105-5049. E-mail: leilabarbosa.fisio@gmail.com

^cPhysical Therapist and PhD in Morphofunctional Science by the University of Sao Paulo. Professor at the Department of Morphology, Federal University of Paraiba - João Pessoa (PB), Brazil. ORCID: 0000-0002-0095-9671. E-mail: ivsonbs@hotmail.com

^dPhysical Therapist, PhD in Sciences (Endocrinology) from the University of São Paulo (Brazil) and Post-Doctorate in Sciences Exercise by the University of Sydney. Professor at the Federal Rural University of Pernambuco - Recife (PE), Brazil. ORCID: 0000-0002-4224-4009. E-mail: annamyrna@uol.com.br

^ePhysical Therapist and PhD in Maternal and Child Health by the Institute of Integral Medicine Fernando Figueira (IMIP). Professor at the Department of Physical Therapy, Federal University of Pernambuco. - Recife (PE), Brazil. ORCID: 0000-0003-0631-0512. E-mail: andrealemos4@gmail.com

Institution or service with which the work is associated: Federal University of Pernambuco, Recife – Pernambuco, Brazil.

Corresponding author:

Eduarda Moretti – fteduardamoretti@gmail.com

Address: Physical Therapy Department - Av. Professor Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife – Pernambuco, Brazil. Postal code: 50670-901

Telephone number: +55 81 2126-8490

Declarations of interest: none

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Journal Pre-proof

1 **WHAT DO COCHRANE SYSTEMATIC REVIEWS SAY ABOUT**
2 **INTERVENTIONS FOR ENURESIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS? AN**
3 **OVERVIEW OF SYSTEMATIC REVIEWS**

4
5 **SUMMARY**
6

7 **Objective:** to conduct an overview of Cochrane systematic reviews about treatment
8 alternatives for children and/or adolescents with enuresis. **Sources:** an overview of
9 Cochrane systematic reviews about interventions for enuresis in children/adolescents was
10 developed between September/2021 and December/2021. The protocol was registered on
11 PROSPERO and the search was conducted only in the Cochrane Library database without
12 any restriction. Reviews involving any type of intervention for the treatment of enuresis
13 in children/adolescents were included. The risk of bias was assessed using Risk of Bias
14 in Systematic Reviews (ROBIS) and the quality of reviews was assessed using A
15 Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR-2). **Summary of the**
16 **findings:** seven systematic reviews were identified. Based on the ROBIS assessment, all
17 reviews were classified as low risk of bias. According to the AMSTAR-2 assessment, the
18 three oldest systematic reviews were rated as critically low quality, one review was
19 moderate quality, and the three most recent systematic reviews were rated as high quality.
20 No difference was shown between alarm and desmopressin for a complete response to
21 therapy after treatment (RR=1.30; 95%CI: 0.92 to 1.84), but alarm use is related to a
22 lower risk of adverse events (RR=0.38; 95%CI: 0.20 to 0.71). There is a moderate
23 certainty that the association between imipramine and oxybutynin is better than placebo
24 to reduce the risk of children who do not achieve 14 consecutive dry nights after treatment
25 (RR=0.43; 95%CI: 0.23 to 0.78). **Conclusions:** There is no difference between alarm and

26 desmopressin for enuresis treatment. However, alarm therapy had fewer adverse events
27 than desmopressin. Moreover, combination therapy between imipramine and oxybutynin
28 is better than placebo.

29

30 **KEYWORDS.** Child; Pelvic Floor Disorders; Enuresis; Therapeutics.

31

32

33 INTRODUCTION

34 Enuresis is defined by International Children's Continence Society (ICCS) as
35 involuntary and intermittent loss of urine while sleeping. Enuresis can be
36 monosymptomatic when no symptoms are related to the lower urinary tract or bladder
37 symptoms. However, if these associated symptoms are found the non-
38 monosymptomatic enuresis occurs.[1] Enuresis prevalence can reach 43%[2] depending
39 on age and enuresis type, and its repercussions can affect the quality of life of
40 children/adolescents as well as their caregivers. [3,4] Moreover, studies showed women
41 who had childhood enuresis have more chance to present pelvic floor disorders like
42 urinary incontinence, overactive bladder, pelvic organs prolapse and fecal incontinence,
43 [5] and men have more chance to present nocturnal polyuria in adult life. [6]

44 The search for enuresis treatment should be for people from 5 years old.
45 Nevertheless, considering that some children can acquire urinary control earlier, the age
46 of acquisition of continence at the individual level should be considered as a reference.
47 [1] The main reasons for seeking treatment for enuresis in children and adolescents are
48 related to the negative influence on psychological and social issues. Therefore, the
49 treatment should be started before the child or adolescent is psychosocially affected. [7]
50 For non-monosymptomatic enuresis, the associated urinary symptoms are also reasons
51 for treatment searching. [1]

52 Enuresis treatment can involve pharmacological and non-pharmacological
53 approaches. [7] Mathematical estimates of the benefit and harm risk from high-quality
54 surveys of population samples should be used to aid individual treatment clinical
55 decision-making. [8] In this context, systematic reviews are conducted to judiciously
56 gather scientific evidence to answer a specific research question. Overviews of

57 systematic reviews are developed to compile results of different systematic reviews
58 (often on a broader topic) aiming to assist the decision-making process. [9]

59 About systematic reviews, there are Cochrane and non-Cochrane reviews.
60 Cochrane Collaboration is a reference in the elaboration of systematic reviews and its
61 reviews are known to have high methodological rigor and quality. [10] Cochrane
62 reviews feature more comprehensive searches, more information sources, and shorter
63 median time from search to publication than non-Cochrane reviews. [11] Furthermore,
64 non-Cochrane systematic reviews tend to differ from their published protocol without
65 explanation[12] and to show larger effect sizes with less precision than Cochrane
66 reviews. [13] So, given the clear advantage of Cochrane systematic reviews, this study
67 aims to conduct an overview of Cochrane systematic reviews about treatment
68 alternatives for children and/or adolescents with enuresis. The study hypothesis is that
69 pharmacological therapies have greater efficacy in the enuresis treatment, however
70 these therapeutics are also related to greater adverse effects than non-pharmacological
71 strategies.

73 MATERIAL AND METHODS

74
75 This is an overview of systematic reviews published by the Cochrane
76 Collaboration about treatment options for enuretic children and/or adolescents. It was
77 carried out between September and December/2021 and its protocol was registered in
78 the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO:
79 CRD42021279838).

80

81 DATA SOURCE AND SEARCH STRATEGY

82

83 The search for Cochrane systematic reviews was conducted only in the
84 Cochrane Library database on November 18th, 2021, with no language or publication
85 date restriction. For this purpose, terms related to childhood enuresis were used,
86 including those indexed in the Medical Subject Headings (MeSH) and their respective
87 synonyms. The search strategy involved the use of Boolean operators "AND" and "OR",
88 and it was presented in Supplementary Material A. In addition, the references of the
89 included revisions were also checked to identify other possible revisions that could be
90 included in this overview.

91

92 ELIGIBILITY CRITERIA

93 *Population*

94 This overview included Cochrane systematic reviews involving the population
95 of children and/or adolescents of both sexes and diagnosed with enuresis, as defined by
96 the authors. Furthermore, since many articles and systematic reviews do not present
97 data according to the type of enuresis, reviews that investigate enuresis, regardless of
98 monosymptomatic and/or non-monosymptomatic, were included.

99 Studies whose population has any disease associated with enuresis or presents
100 enuresis due to any type of neurological disease or organic cause were excluded from
101 this review.

102

103 *Intervention*

104 Cochrane systematic reviews which involved studies that evaluated the efficacy
105 of any type of intervention for the treatment of enuresis in children /adolescents were
106 included in this overview.

107

108 ***Comparison***

109 Cochrane systematic reviews comparing interventions with any other control
110 group (active, inactive, or placebo treatment) were included.

111

112 ***Outcomes***

113 The definition of outcomes followed ICCS determinations for treatment success.
114 The rates of complete, partial, and non-response to therapy after treatment and the mean
115 number of nights in which enuresis episodes occurred per week at the end of treatment
116 were considered as primary outcomes. Relapse rates, continued success (after six
117 months of treatment), and total success (after two years of treatment ended), as well as
118 the quality of life, adverse effects and economic analysis data, if available, were
119 considered secondary outcomes. [1]

120 In addition to these outcomes, the protocol registered in PROSPERO provided
121 that if any other outcomes were identified in the included reviews and the authors
122 consider it clinical, critical, and important for the population in question, it would also
123 be addressed. Therefore, the outcome "Proportion of children achieving 14 consecutive
124 dry nights of the end of the treatment" was also addressed in this overview.

125 Regarding the outcomes, it is important to emphasize that the outcomes
126 "proportion of children dry at follow-up" defined as children maintaining 14
127 consecutive dry nights after stopping treatment, and "proportion of children achieving
128 14 consecutive dry nights of the end of the treatment" found in some reviews were
129 analyzed and considered equivalent to "complete response" indicated by ICCS.
130 Moreover, the outcome "proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry
131 nights of the end of the treatment" was considered as "non-response to therapy after

132 treatment". The outcome "proportion of children failed or relapsed after completion of
133 treatment" was also considered as "non-response to therapy after treatment" because it
134 was not possible to extract relapsed rates without failed data.

135

136 **Types of reviews**

137 Systematic reviews of randomized clinical trials prepared only by the Cochrane
138 Collaboration were eligible for inclusion. Reviews that included quasi-randomized or
139 non-randomized clinical trials were also included, provided they performed the analyzes
140 of the randomized clinical trials separately.

141 Furthermore, as systematic reviews may have updates, it is important to note that
142 only the most recent published version of each review was included.

143

144

145 **DATA SELECTION AND EXTRACTION**

146

147 The evaluation of eligibility criteria for inclusion of systematic reviews in this
148 overview was carried out by two independent researchers (E.M. and L.B.). Firstly, an
149 initial screening was done through an analysis of the title and abstract of the reviews
150 found in the Cochrane Library search. Then, the full text of the reviews identified in the
151 initial screening as potentially eligible for inclusion in this overview was read to
152 confirm the inclusion.

153 A standardized data extraction form was designed so that data from systematic
154 reviews were collected and stored by the two researchers independently. These data
155 included information about the paper title, first author's last name, year of publication,
156 country of authors, types of studies included in reviews, objectives, risk of bias

157 assessment, number of clinical trials included and the total number of participants,
 158 description of the intervention and control, and the outcomes studied with its respective
 159 assessment tool and results. In addition, descriptive information on acceptability,
 160 satisfaction, adverse effects, and economic analysis data were also extracted (when
 161 available).

162

163 RISK OF BIAS ASSESSMENT, QUALITY, AND CERTAINTY OF EVIDENCE

164

165 After extracting the data, the researchers (E.M. and L.B.) also independently
 166 performed the risk of bias assessment of included reviews using the tool Risk of Bias in
 167 Systematic Reviews (ROBIS) [14] and the quality assessment using A Measurement
 168 Tool to Assess Systematic Reviews, version 2 (AMSTAR-2). [15] The AMSTAR-2
 169 analysis was done on the Amstar website (https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php),
 170 which provides a result.

171 The same two reviewers (E.M. and L.B.) independently assessed the uncertainty
 172 related to the evidence by the GRADE system. [16] The “Summary of Finds” tables of
 173 the GRADE system of each included review were used (if presented in the reviews) to
 174 indicate the quality of evidence for the main comparisons. When the review did not
 175 provide the “Summary of Finds” according to GRADE, this assessment was conducted
 176 independently by the two reviewers using GRADEpro software. [17]

177 The GRADE approach classifies the certainty in estimating the effect of the
 178 outcomes addressed in the studies as high, moderate, low, or very low. It considers the
 179 study design, risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, and other
 180 considerations as publication bias. [16] To assess the risk of bias in the studies, the
 181 assessment presented by the authors in the included reviews was considered.

182 Furthermore, for imprecision, the G*Power Software (version 3.1.9.6) and the web
183 calculator by The University of British Columbia available on the
184 website <https://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/b2.html> were used to perform the
185 optimal information size criterion.

186 Moreover, when there were reviews that address the same interventions and
187 outcomes, the data from the newest and best evaluated (by ROBIS and AMSTAR-2)
188 systematic review were chosen.

189 DATA SYNTHESIS

190 A descriptive approach was performed using text and tables to summarize the
191 data. For the treatment effect size, the odds ratio (OR) and relative risk (RR), and its
192 respective 95% confidence intervals (95%CI) for dichotomous variables were
193 considered. For continuous variables, mean difference (MD) and the corresponding
194 95%CI were used. Furthermore, the mean difference data for the outcome enuresis
195 episodes per week at the end of treatment were adjusted for the formula: mean of the
196 control group minus mean of the treated group.

197 The compilation of the results of the comparisons between interventions
198 identified in the systematic reviews was presented in a table containing information
199 about the number of studies, size of the treatment effect, quality of evidence according
200 to the GRADE, and graphic icons[18] that indicate the direction of the effect estimates
201 (Figure 1). Furthermore, a gap map was also presented by the outcome to clarify which
202 gaps about the topic still need to be studied.

203 RESULTS

204

205 The Cochrane Library search resulted in 49 records of systematic reviews. After
 206 analyzing the titles and abstracts, seven systematic reviews were selected to read the full
 207 text and these seven[19-25] were included in this overview. Details about selection
 208 process can be found in the flow diagram shown in Supplementary Material B.

209

210 MAIN CHARACTERISTICS OF THE INCLUDED SYSTEMATIC REVIEWS

211

212 All systematic reviews were conducted by the Editorial group "Cochrane
 213 Incontinence Group" between the years 2002 and 2020[19-25] and the following
 214 interventions for pediatric enuresis were explored:

- 215 • Desmopressin[19];
- 216 • Complex behavioral and educational interventions (dry bed training; full
 217 spectrum home training; 3-step program: reassurance to parents, bladder
 218 retention training and wakening using an alarm clock, and parental involvement;
 219 behavioral modifications: dietary and fluid adjustment, voiding schedules,
 220 double voiding, bedtime toileting, alarm clock once at night, pelvic floor
 221 training, environmental modifications, changes in parents' attitudes,
 222 improvement of self-esteem and self-care; and methods of delivery of
 223 educational information to families) [20];
- 224 • Complementary and miscellaneous interventions (hypnosis; psychotherapy or
 225 counseling or cognitive treatment; acupuncture; chiropractic; diet or restricted
 226 food; faradization; medicinal herbs) [21];
- 227 • Drugs (other than desmopressin and tricyclics), such as anticholinergics, non-
 228 steroidal anti-inflammatory drugs, psychoactive drugs (including stimulants and
 229 hypnotics) and others (hydrochlorothiazide, methylphenidate, ephedrine or

- 230 pseudoephedrine, methedrine, propantheline, dicyclomine, furosemide,
 231 propantheline) [22];
- 232 • Simple behavioral interventions (fluid restriction; lifting; wakening; reward
 233 systems; bladder training) [23];
 - 234 • Tricyclic (imipramine; amitriptyline; clomipramine; desipramine; nortriptyline;
 235 trimipramine) and related drugs (mianserin; viloxazine) [24];
 - 236 • Alarm interventions[25].

237

238 The seven systematic reviews[19-25] involved a total of 283 trials and 21,093
 239 children. All reviews showed adverse events data, but none brought data about the
 240 acceptability or economic issues of interventions. Only two reviews[20,25] presented
 241 intervention satisfaction data, but these data came from only one included study in each
 242 review. More details about the included systematic reviews are presented in Table A.

243

244 QUALITY OF INCLUDED SYSTEMIC REVIEWS

245 According to the ROBIS assessment, all the systematic reviews included in this
 246 overview were classified as low risk of bias[19-25]. More details about ROBIS tool
 247 domains assessed for each review are found in Supplementary Material C.

248 When the quality of review assessment was done based on the AMSTAR-2 tool,
 249 the three most recent systematic reviews about alarm interventions[25], tricyclics or a
 250 related drug[24], and simple behavioral intervention[23] were rated as high-quality
 251 reviews. The systematic review about drugs (other than desmopressin or tricyclics) [22]
 252 was classified as a moderate quality review. The three oldest systematic reviews about
 253 complementary and miscellaneous interventions[21], complex behavioral and
 254 educational interventions[20], and desmopressin[19] were considered as critically low-

quality reviews. Supplementary Material D shows the domains evaluated in each systematic review in detail.

EFFECTS OF INTERVENTIONS

Evidence of moderate certainty showed that there is no difference between code-word alarm and control alarm for a complete response to therapy after treatment, proportion of children achieving 14 consecutive dry nights at the end of the treatment, and adverse effects. Also based on moderate certainty, studies also showed no difference between alarm and desmopressin for a complete response to therapy after treatment. [25] However, alarm use is related to a lower risk of adverse effects than desmopressin use. The other comparisons for the studied outcomes have a certainty classified as low or very low. More details about outcomes, comparisons, effect size, and certainty based on the GRADE system are presented in Table B. Furthermore, the enuresis research gaps for important outcomes are presented in gray in Table C.

The systematic review about alarms for enuresis was the only one that showed a separated analysis between children and adolescents with monosymptomatic or non-monosymptomatic enuresis, but just for the comparison between alarm and placebo drug (outcome: "numbers achieving 14 dry nights"). [25] However, the result (favoring the alarm, based on low certainty) was not very different between subgroups. For the monosymptomatic enuresis subgroup, a relative risk of 1.52 (95%CI: 1.03 to 2.24) was found, and for the non-monosymptomatic enuresis subgroup, the relative risk was equal to 1.72 (95%CI: 1.02 to 2.91). [25]

ADVERSE EFFECTS OF INTERVENTIONS

280 Regarding adverse events of the studied therapies in systematic reviews, the
 281 following was reported:

- 282 • For desmopressin: anorexia, bad taste, headache, stomachache, nasal discomfort
 283 (such as nasal itch), nosebleeds, rash/dermatitis/edema, eyelid edema, sight
 284 disturbance, vomiting, hypertension, and other minor problems[19,21,23]
- 285 • For dry bed training (DBT): it was considered impractical[20]
- 286 • For piracetam: headache and nausea[21,22]
- 287 • For chiropractic: headache, stiff neck, and lumbar spine pain[21]
- 288 • For restrictive diet: aggressiveness[21]
- 289 • For Chinese medicinal herbs: poor appetite or dry mouth[21]
- 290 • For indomethacin suppository: mild rectal burning in one trial[22]
- 291 • For imipramine: dizziness, dry mouth, headaches, nausea, abdominal pain,
 292 fatigue, constipation, sweat, and mild insomnia[21]
- 293 • For ibuprofen-pseudoephedrine, pseudoephedrine, and ibuprofen: headache,
 294 infection, abdominal pain, fever, cough increased, taste perversion, vomiting,
 295 diarrhea, and gastroenteritis[22]
- 296 • For atropine and ephedrine mixture: dry mouth, insomnia, blurred vision,
 297 dizziness, constipation, nervousness, and flushing[22]
- 298 • For oxybutynin: visual disturbances, xerostomia, digestive disturbances, dry
 299 mouth, nausea, vertigo, epistaxis, flushing, voiding difficulty, tachycardia[22]
 300 and headaches[23]
- 301 • For tolterodine: slight mood change[22]
- 302 • For amphetamine: sleeplessness and restlessness[22]
- 303 • For chlorprotixine: drowsiness[22]
- 304 • For meprobamate, hydroxyzine or imipramine: burning sensation[22]

- 305 • For diazepam: drowsiness and ataxia[22]
- 306 • For dicyclomine: tachycardia and headache (not serious) [22]
- 307 • For indomethacin: gastrointestinal irritation[22]
- 308 • For propantheline: headache and dry mouth[22]
- 309 • For propantheline plus phenobarbitone: headache, dry mouth, and skin rash[22]
- 310 • For atomoxetine: increased heart rate, headaches, nausea, decreased appetite,
- 311 gastroenteritis, insomnia, irritability, and pyrexia[22]
- 312 • For amitriptyline: drowsiness[23]
- 313 • For simple behavioral intervention: No reported adverse effects. However, the
- 314 high dropout rate was related to the failure of the treatment (reasons: it was too
- 315 demanding, or it caused family conflicts or emotional problems, or it did not
- 316 work) [23]
- 317 • For tricyclics: dry mouth, nausea, decreased appetite, sleep disturbance, rash,
- 318 headaches, sweating, fatigue, sullenness, tremor, slight mood change, insomnia,
- 319 palpitations[22], seizures, effects on the heart, liver, and blood, such as low
- 320 white cell counts. [24] It can be serious especially in situations of overdose[24]
- 321 • For alarm: it was considered disruptive. [20] Moreover, failure to wake the
- 322 child, ringing without urination, waking others, causing discomfort, frightening
- 323 the child, and being too difficult to use has been reported. [25]

324

325 **DISCUSSION**

326 Seven systematic reviews developed by the Cochrane Collaboration about
 327 interventions for enuresis in children and adolescents were identified. [19-25] Based on
 328 the ROBIS assessment, all reviews were classified as low risk of bias. However,
 329 according to the AMSTAR-2 assessment, the three oldest systematic reviews were rated

330 as critically low quality, [19-21] one review was moderate quality, [22] and the three
 331 most recent systematic reviews were rated as high quality. [23-25]

332 In the methodological assessment of systematic reviews, it is expected that a low
 333 risk of bias is related to high quality, but it should be considered that risk of bias and
 334 quality assessment tools have some different constructs. For instance, the ROBIS tool is
 335 the only one that assesses appropriateness and restrictions of eligibility criteria, the
 336 inclusion of all necessary studies for analysis, and the adherence to the predefined plan
 337 of analysis. On the other hand, AMSTAR-2 is the only one that comprises explaining
 338 the selection of study designs for inclusion, the report of excluded studies (with
 339 justification), the primary studies sources of funding, and authors' disclosure of
 340 potential conflict of interest. [26]

341 Regarding interventions effects, evidence of moderate certainty showed that
 342 there is no difference between the use of code-word alarm and the use of control alarm
 343 for a complete response to therapy after treatment, for the proportion of children
 344 achieving not 14 consecutive dry nights of the end of the treatment and for the
 345 appearance of adverse effects. [25] There is also no difference regarding complete
 346 response to therapy after treatment when the use of the alarm was compared to the use
 347 of desmopressin (based on moderate certainty). However, the use of the alarm reduces
 348 about 62% of the risk of adverse events compared to the use of desmopressin ($RR =$
 349 0.38 ; $95\%CI: 0.20$ to 0.71). [25] Furthermore, desmopressin use was related to more
 350 serious adverse events such as anorexia, nosebleeds, sight disturbance, vomiting, and
 351 hypertension[19,21,23] than alarm, which use was associated to failure to wake the
 352 child or ringing without urination, discomfort, frighten the child and difficult to use.
 353 [25]

354 According to the GRADE approach, the interpretation for evidences with
355 moderate certainty is that the real effect should be close to the estimated effect, but with
356 a possibility of being different. [16] In this niche of effects of interventions with
357 moderate certainty, it is still possible to highlight that the association between
358 imipramine and oxybutynin reduces the risk of non-response to treatment (proportion of
359 children who not achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment) about
360 57% compared to placebo (RR = 0.43; 95%CI: 0.23 to 0.78). [24] Imipramine is the
361 main tricyclic antidepressant used to treat enuresis in children aged at least six years. Its
362 effect is related to the alteration of excitation and sleep mechanisms, in addition to
363 anticholinergic actions in the bladder. Oxybutynin is also an anticholinergic drug that
364 acts on the bladder. Drugs with anticholinergic action are administered in enuresis
365 treatment due to their action of inhibiting the overactivity of the bladder detrusor
366 muscle. [27] Therefore, the association between imipramine and oxybutynin can
367 potentialize the reduction of bladder contractions and increase its functional capacity,
368 thus reducing the risk of non-response to therapy after treatment.

369 Regarding the other pharmacological and non-pharmacological interventions
370 addressed by the included systematic reviews, most of the effects observed for the
371 critical outcomes were based on evidence of low or very low certainty according to the
372 GRADE approach. It means that certainty in the effect estimate is limited or very little,
373 and the real effect may be substantially different. [16] The GRADE classification of
374 these interventions was influenced by the high risk of bias of the studies since most of
375 them failed mainly in aspects related to randomization, allocation concealment, and
376 blinding of outcome assessors, which may distort (usually overestimate) the effect size.
377 [28,29] This GRADE classification was also influenced by the imprecise effect size and
378 small sample size of most of the studies. [30] Therefore, any suggestion regarding the

379 benefit or harm of these interventions is uncertain. In addition, the gap map showed a
380 lot of gaps related to unstudied clinical outcomes according to ICCS for comparisons
381 presented in the systematic reviews, which made it impossible to do more analysis
382 regarding interventions for enuresis.

383 Finally, it must be emphasized that this overview followed the Cochrane
384 Handbook (Chapter V: Overviews of Reviews) [31] and its protocol was registered in
385 PROSPERO without unwarranted restrictions to minimize potential biases during the
386 process of overview preparation. However, it is possible to indicate as overview
387 limitation the impossibility to do separated analysis between children with
388 monosymptomatic and non-monosymptomatic enuresis. It was not done because neither
389 the studies included in the reviews, nor the systematic reviews performed this separate
390 analysis. The systematic review about alarms for enuresis was the only one that showed
391 this subgroup analysis, but the results were not different between them. [25] Given the
392 above, analyzing the responses to the treatment of enuresis considering
393 monosymptomatic and non-monosymptomatic enuresis as a single entity may not be
394 ideal, but it is what is possible to do with the randomized clinical trials and systematic
395 reviews published so far. The same for primary and secondary enuresis. Although most
396 studies included only children and adolescents with primary enuresis, it was also not
397 possible to carry out a separate analysis in relation to secondary enuresis because the
398 systematic reviews did not do it.

399 As perspectives for future studies, it is suggested that the outcomes according to
400 what is defined by the ICCS are addressed in randomized clinical trials and systematic
401 reviews. Moreover, since most of the evidence is rated as low or very low according to
402 the GRADE approach, greater attention to methodology is recommended. Future

researches are also encouraged to make separate analyses from children with monosymptomatic and non-monosymptomatic enuresis.

For clinical practice, caution is recommended for interventions whose effect estimates are imprecise or based on low or very low certainty. Furthermore, it is recommended that the effect size be interpreted associated with the minimal important difference and that the values and preferences of patients, in addition to adverse effects, should be always considered in decision-making.

CONCLUSIONS

According to Cochrane systematic reviews, there is moderate certainty that the association between imipramine and oxybutynin is better than placebo to reduce the risk of children who do not achieve 14 consecutive dry nights of the end of the treatment. Also based on moderate certainty, no difference was found between code-word alarm and control alarm for a complete response to therapy after treatment, the proportion of children achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment, and adverse effects. No difference was also found between alarm and desmopressin for a complete response to therapy after treatment, however, the alarm use was associated to a lower risk of adverse effects compared to desmopressin.

Declarations of interest: none

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

428 REFERENCES

429

430 [1] Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P, Rittig S, Walle JV,
 431 von Gontard A, Wright A, Yang SS, Nevéus T. The standardization of terminology of
 432 lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the
 433 standardization committee of the International Children's Continence Society.
 434 *NeurouroUrodyn*. 2016;35(4):471-81. doi: 10.1002/nau.22751.

435

436 [2] Shah S, Jafri RZ, Mobin K, et al. Frequency and features of nocturnal enuresis in
 437 Pakistani children aged 5 to 16 years based on ICCS criteria: a multi-center cross-
 438 sectional study from Karachi, Pakistan. *BMC Fam Pract*. 2018;19(1):198.
 439 doi:10.1186/s12875-018-0876-5

440

441 [3] Iscan B, Ozkaym N. Evaluation of health-related quality of life and affecting factors
 442 in child with enuresis. *J Pediatr Urol*. 2020;16(2):195.e1-195.e7.
 443 doi:10.1016/j.jpuro.2019.12.018.

444

445 [4] Collis D, Kennedy-Behr A, Kearney L. The impact of bowel and bladder problems
 446 on children's quality of life and their parents: A scoping review. *Child Care Health Dev*.
 447 2019;45(1):1-14. doi:10.1111/cch.12620

448

449 [5] Othman JA, Åkervall S, Molin M, Gyhagen M. Childhood nocturnal enuresis-a
 450 marker for pelvic floor disorders and urinary tract symptoms in women?. *Int*
 451 *Urogynecol J*. 2021;32(2):359-365. doi:10.1007/s00192-020-04345-x

452

- 453 [6] Ciftci H, Savas M, Altunkol A, Oncel H, Yeni E, Verit A. The Relations between
 454 Enuresis in Childhood and Nocturnal Polyuria Syndrome in Adult Life. *IntNeurol J*.
 455 2012;16(1):37-40. doi:10.5213/inj.2012.16.1.37
 456
- 457 [7] Nevés T, Fonseca E, Franco I, et al. Management and treatment of nocturnal
 458 enuresis-an updated standardization document from the International Children's
 459 Continence Society. *J Pediatr Urol*. 2020;16(1):10-19. doi:10.1016/j.jpuro.2019.12.020
 460
- 461 [8] Greenhalgh T. How to read a paper: the basics of evidence-based medicine and
 462 healthcare. John Wiley & Sons. 2019.
 463
- 464 [9] Chandler J, Cumpston M, Thomas J, Higgins JPT, Deeks JJ, Clarke MJ. Chapter I:
 465 Introduction. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ,
 466 Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of*
 467 *Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Available
 468 from www.training.cochrane.org/handbook.
 469
- 470 [10] Goldkuhle M, Narayan VM, Weigl A, Dahm P, Skoetz N. A systematic assessment
 471 of Cochrane reviews and systematic reviews published in high-impact medical journals
 472 related to cancer. *BMJ Open*. 2018;8(3):e020869. Published 2018 Mar 25.
 473 doi:10.1136/bmjopen-2017-020869
 474
- 475 [11] Biocic M, Fidahic M, Cikes K, Puljak L. Comparison of information sources used
 476 in Cochrane and non-Cochrane systematic reviews: A case study in the field of

- 477 anesthesiology and pain. *Res Synth Methods*. 2019;10(4):597-605.
 478 doi:10.1002/jrsm.1375
 479
- 480 [12] Koensgen N, Rombey T, Allers K, Mathes T, Hoffmann F, Pieper D. Comparison
 481 of non-Cochrane systematic reviews and their published protocols: differences occurred
 482 frequently but were seldom explained. *J Clin Epidemiol*. 2019;110:34-41.
 483 doi:10.1016/j.jclinepi.2019.02.012
 484
- 485 [13] Useem J, Brennan A, LaValley M, et al. Systematic Differences between Cochrane
 486 and Non-Cochrane Meta-Analyses on the Same Topic: A Matched Pair Analysis. *PLoS*
 487 *One*. 2015;10(12):e0144980. Published 2015 Dec 15.
 488 doi:10.1371/journal.pone.0144980
 489
- 490 [14] Whiting P, Savović J, Higgins JP, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, Davies P,
 491 Kleijnen J, Churchill R; ROBIS group. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in
 492 systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol*. 2016;69:225-34.
 493 <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.06.005>.
 494
- 495 [15] Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P,
 496 Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for
 497 systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare
 498 interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>.
 499
- 500 [16] Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE,
 501 Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH. GRADE guidelines: 3. Rating the

- 502 quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-6.
 503 <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>.
 504
 505 [17] GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software].
 506 McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available
 507 from grade.pro.org.
 508
 509 [18] Griffith RJ, Alsweiler J, Moore AE, Brown S, Middleton P, Shepherd E, Crowther
 510 CA. Interventions to prevent women developing gestational diabetes mellitus: an
 511 overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.*
 512 2019;2019(5):CD012394. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012394.pub2>.
 513
 514 [19] Glazener CM, Evans JH. Desmopressin for nocturnal enuresis in children.
 515 *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD002112. doi: 10.1002/14651858.CD002112.
 516 PMID: 12137645.
 517
 518 [20] Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Complex behavioural and educational
 519 interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev.*
 520 2004;(1):CD004668. doi: 10.1002/14651858.CD004668. PMID: 14974076.
 521
 522 [21] Huang T, Shu X, Huang YS, Cheuk DK. Complementary and miscellaneous
 523 interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Dec
 524 7;(12):CD005230. doi: 10.1002/14651858.CD005230.pub2. PMID: 22161390.
 525

- 526 [22] Deshpande AV, Caldwell PH, Sureshkumar P. Drugs for nocturnal enuresis in
 527 children (other than desmopressin and tricyclics). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012
 528 Dec 12;12(12):CD002238. doi: 10.1002/14651858.CD002238.pub2. PMID: 23235587;
 529 PMCID: PMC7100585.
- 530
- 531 [23] Caldwell PH, Nankivell G, Sureshkumar P. Simple behavioural interventions for
 532 nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul
 533 19;(7):CD003637. doi: 10.1002/14651858.CD003637.pub3. PMID: 23881652.
- 534
- 535 [24] Caldwell PH, Sureshkumar P, Wong WC. Tricyclic and related drugs for nocturnal
 536 enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 20;(1):CD002117. doi:
 537 10.1002/14651858.CD002117.pub2. PMID: 26789925.
- 538
- 539 [25] Caldwell PH, Codarini M, Stewart F, Hahn D, Sureshkumar P. Alarm interventions
 540 for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 May
 541 4;5(5):CD002911. doi: 10.1002/14651858.CD002911.pub3. PMID: 32364251; PMCID:
 542 PMC7197139.
- 543
- 544 [26] Swierz MJ, Storman D, Zajac J, Koperny M, Weglarz P, Staskiewicz W, Gorecka
 545 M, Skuza A, Wach A, Kaluzinska K, Bochenek-Cibor J, Johnston BC, Bala MM.
 546 Similarities, reliability and gaps in assessing the quality of conduct of systematic
 547 reviews using AMSTAR-2 and ROBIS: systematic survey of nutrition reviews.
 548 *BMC Med Res Methodol*. 2021 Nov 27;21(1):261. doi: 10.1186/s12874-021-01457-w.
 549 PMID: 34837960; PMCID: PMC8627612.
- 550

- 551 [27] Nevéus T, Fonseca E, Franco I, Kawauchi A, Kovacevic L, Nieuwhof-Leppink A,
 552 Raes A, Tekgül S, Yang SS, Rittig S. Management and treatment of nocturnal enuresis-
 553 an updated standardization document from the International Children's Continence
 554 Society. *J Pediatr Urol.* 2020 Feb;16(1):10-19. doi: 10.1016/j.jpurol.2019.12.020. Epub
 555 2020 Jan 30. PMID: 32278657.
- 556
- 557 [28] Odgaard-Jensen J, Vist GE, Timmer A, Kunz R, Akl EA, Schünemann H, Briel M,
 558 Nordmann AJ, Pregno S, Oxman AD. Randomisation to protect against selection bias in
 559 healthcare trials. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Apr 13;2011(4):MR000012. doi:
 560 10.1002/14651858.MR000012.pub3. PMID: 21491415; PMCID: PMC7150228.
- 561
- 562 [29] Viera AJ, Bangdiwala SI. Eliminating bias in randomized controlled trials:
 563 importance of allocation concealment and masking. *Fam Med.* 2007 Feb;39(2):132-7.
 564 PMID: 17273956
- 565
- 566 [30] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, Devereaux
 567 PJ, Montori VM, Freyschuss B, Vist G, Jaeschke R, Williams JW Jr, Murad MH,
 568 Sinclair D, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Whittington C, Thorlund K, Andrews J,
 569 Schünemann HJ. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J*
 570 *Clin Epidemiol.* 2011 Dec;64(12):1283-93. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.012. Epub
 571 2011 Aug 11. Erratum in: *J Clin Epidemiol.* 2021 Sep;137:265. PMID: 21839614.
- 572
- 573 [31] Pollock M, Fernandes RM, Becker LA, Pieper D, Hartling L. Chapter V:
 574 Overviews of Reviews. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T,
 575 Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of*

576 Interventions version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Available from
577 www.training.cochrane.org/handbook.

578

583

584

Table A: Main characteristics of included systematic reviews after last database search on November 18th, 2021.

1st Author, Year	Last search	No. of included trials (No. of participants)	Review objective	Interventions	Comparison interventions	Assessed outcomes
Glazener, 2002/2010 [19]	10 May 2006	47 trials (3448 children)	To determine the effects of desmopressin for the treatment of children with nocturnal enuresis.	Desmopressin	No active treatment, other types of drugs, and alarm or behavioural interventions, either alone or in combination with desmopressin	Mean number of wet nights per week during treatment; number of children failing to attain 14 consecutive dry nights during treatment; mean number of wet nights per week when children were followed up after treatment ends; number of children failing during treatment and/or relapsing after treatment ends; adverse effects
Glazener, 2004/2010 [20]	20 March 2008	18 trials (1174 children)	To determine the effects of complex behavioural or educational interventions for the treatment of children with nocturnal enuresis.	Complex behavioural and educational interventions.	No-treatment or waiting list controls, alarms, stop-start training (sphincter muscle exercises and bladder training), imipramine, desmopressin, pelvic floor muscle training and motivational therapy or counselling	Change in the mean number of wet nights per week during treatment; number of participants failing to attain 14 consecutive dry nights; mean number of wet nights per week when participants were followed up after treatment had ceased; number failing to attain 14 consecutive dry nights or subsequently relapsing; and adverse events
Huang, 2011 [21]	26 June 2010	24 trials (2334 children)	To determine the effects of complementary and miscellaneous treatments on children with nocturnal enuresis.	Complementary and miscellaneous interventions	Waiting list control, placebo, or sham treatment; alarm (pad and bell bed alarm); simple behavioural intervention (reward system); desmopressin; imipramine; piracetam; other drugs (a mixture of meclofenoxate,	NOT CURED: number of children not achieving 14 consecutive dry nights during treatment; NOT IMPROVED: number of children not reducing number of wet nights during treatment; Mean number of wet nights per week during treatment; FAILURE OR

					oryzanol and thiamine); Mozes Detector (alarm that delivers electric shocks on wetting)	RELAPSE: number of children failing during treatment and/or relapsing after initial success; Mean number of wet nights per week when children were followed up after treatment stopped; Adverse effects
Deshpande, 2012 [22]	15 December 2011	40 trials (2440 children)	To determine the effects of drugs (other than desmopressin or tricyclics) on the treatment of children with nocturnal enuresis.	Drugs (other than desmopressin or tricyclics)	Desmopressin, tricyclic or related drugs and other interventions like alarm treatment, random waking and star charts	Mean number of wet nights per week during treatment; number of children not attaining 14 consecutive dry nights during treatment; mean number of wet nights per week when children were followed up after treatment stopped; number of children failing or relapsing after treatment stopped (during follow up); adverse effects
Caldwell, 2013 [23]	15 December 2011	16 trials (1643 children)	To determine the effects of simple behavioural interventions in children with nocturnal enuresis.	Simple behavioural intervention	No active treatment, other behavioural interventions and drugs (alone or in combination)	Mean number of wet nights per week at the end of treatment; number of children failing to attain 14 consecutive dry nights by the end of treatment; mean number of wet nights per week at follow-up after treatment was stopped; number of children failing to attain 14 consecutive dry nights during treatment or relapsing at follow-up after treatment was stopped, or both; adverse events
Caldwell, 2016 [24]	30 November 2015	64 trials (4071 children)	To assess the effects of tricyclic and related drugs compared with other interventions for the	Tricyclic or a related drug	Placebo, different doses of the same tricyclics, other tricyclics or tricyclic-related drugs, other drugs, behavioural	Mean number of wet nights per week (at the end of treatment; number of participants failing to attain 14 consecutive dry nights by

			treatment of children with nocturnal enuresis.		interventions, combinations of other treatments and complementary and miscellaneous therapies	the end of treatment; mean number of wet nights per week when participants were followed up after treatment had ceased; number failing to attain 14 consecutive dry nights or subsequently relapsing after cessation of treatment; adverse effects
Caldwell, 2020 [25]	25 June 2018	74 trials (5983 children)	To assess the effects of enuresis alarms for treating enuresis in children.	Enuresis alarm	Control (non-functioning) alarms or no treatment, placebo drug, other types of alarm, other behavioural interventions, drugs, miscellaneous treatments and other interventions	Mean number of wet nights a week at the end of treatment; proportion of children achieving 14 consecutive dry nights by the end of treatment; mean number of wet nights a week at follow-up after stopping treatment; proportion of children dry at follow-up (children maintaining 14 consecutive dry nights after stopping treatment); proportion of children with adverse events

585
586
587
588

589 **Table B:** Interventions effects on primary outcomes related to enuresis in children.

Intervention	Comparison	No. of trials (participants)	Effect size (95% CI)	GRADE	Effect on Enuresis
Outcome: enuresis episodes per week at the end of treatment					
Alarm	No treatment or control	4 RCT (127 children) Caldwell, 2020	MD = 2.68 (0.78 to 4.59)	LOW	?
Alarm	Placebo	1 RCT (47 children) Caldwell, 2020	MD = 0.96 (-0.41 to 2.32)	VERY LOW	?
Immediate alarm	Delayed alarm	1 RCT (36 children) Caldwell, 2020	MD = 2.5 (1.01 to 3.99)	VERY LOW	?
Alarm	Twin signal	1 RCT (30 children) Caldwell, 2020	MD = 0.68 (-0.87 to 2.23)	VERY LOW	?
Alarm	Other behavioural interventions	3 RCT (95 children) Caldwell, 2020	MD = 0.81 (-0.38 to 2.01)	LOW	?
Alarm	Desmopressin	4 RCT (285 children) Caldwell, 2020	MD = 0.64 (-0.49 to 1.77)	LOW	?
Alarm	Tricyclics	1 RCT (29 children) Caldwell, 2020	MD = 1.13 (-0.48 to 2.74)	VERY LOW	?
Alarm	Cognitive behavioural therapy	1 RCT (33 children) Caldwell, 2020	MD = -0.20 (-3.05 to 2.65)	VERY LOW	?
Alarm + bladder training	Bladder training	1 RCT (22 children) Caldwell, 2020	MD = 2.35 (0.5 to 4.2)	VERY LOW	?
Alarm + desmopressin	Desmopressin	2 RCT (156 children)	MD = 0.88 (0.38 to 1.38)	LOW	+
Imipramine	Placebo	4 RCT (347 children)	MD = 0.95 (0.5 to 1.4)	VERY LOW	?
Imipramine	Desmopressin	3 RCT (300 children)	MD = - 0.11 (-0.62 to 0.41)	VERY LOW	?
Imipramine + oxybutinin	Imipramine	1 RCT (63 children)	MD = 2.1 (1.21 to 2.99)	VERY LOW	?

Amitriptyline	Desmopressin	1 RCT (31 children)	MD = 1.4 (0.12 to 2.68)	VERY LOW	
Amitriptyline + desmopressin	Amitriptyline	1 RCT (28 children)	MD = 0 (-1.64 to 1.64)	VERY LOW	
Bladder training	Dry Bed Training (complex intervention with alarm)	1 RCT (22 children)	MD = -1.1 (-3.42 to 1.22)	VERY LOW	
Bladder training	Control (wait list + reward)	1 RCT (21 children)	MD = 1.9 (0.13 to 3.67)	VERY LOW	
Reward	Control(wait list)	1 RCT (30 children)	MD = 4.63 (2.85 to 6.41)	LOW	
Bladder training	Dry Bed Training (complex intervention)	1 RCT (22 children)	MD = -1.85 (-3.7 to 0)	VERY LOW	
Reward	Cognitive therapy	1 RCT (32 children)	MD = -0.77 (-1.83 to 0.29)	VERY LOW	
Waking	Placebo	1 RCT (32 children)	MD = 0.99 (-0.56 to 2.54)	VERY LOW	
Bladder training	Desmopressin	1 RCT (114 children)	MD = 0.1 (-0.2 to 0.4)	VERY LOW	
Phenmetrazine	Placebo	1 RCT (20 children)	MD = 1 (-0.52 to 2.52)	VERY LOW	
Indomethacin suppository	Placebo	2 RCT (92 children)	MD = 3.09 (1.96 to 4.23)	LOW	
Diclofenac sodium	Placebo	1 RCT (40 children)	MD = 4.21 (2.66 to 5.76)	LOW	
Diazepam	Placebo	1 RCT (50 children)	MD = 4.87 (3.49 to 6.25)	LOW	
Ibuprofen	Placebo	1 RCT (151 children)	MD = 0.4 (-0.21 to 1.01)	LOW	
Pseudoephedrine	Placebo	1 RCT (145 children)	MD = -0.1 (-0.71 to 0.51)	LOW	
Ibuprofen + pseudoephedrine	Placebo	1 RCT (153 children)	MD = 0.8 (0.12 to 1.48)	LOW	
Tolterodine	Placebo	1 RCT (39 children)	MD = 0.7 (-0.61 to 2.01)	VERY LOW	
Scopolaminebutyl bromide	Placebo	1 RCT (28 children)	MD = 0.2 (-1.16 to 1.56)	VERY LOW	

Meprobamate + hydroxyzine	Imipramine	1 RCT (25 children)	MD = - 4.6 (-5.96 to -3.24)	LOW	
Ephedrine sulphate	Imipramine	1 RCT (36 children)	MD = - 2.05 (-3.08 to -1.02)	LOW	
Indomethacin suppository	Desmopressin (nasal drops)	1 RCT (60 children)	MD = - 1.45 (-2.37 to -0.53)	VERY LOW	
Oxybutinin	Pseudoephedrine	1 RCT (20 children)	MD = -0.75 (-2.45 to 0.95)	VERY LOW	
Oxybutinin	Indomethacin	1 RCT (18 children)	MD = 0.2 (-1.62 to 2.02)	VERY LOW	
Oxybutinin	Dicyclomine	1 RCT (58 children)	MD = 5.7 (5.06 to 6.34)	LOW	
Pseudoephedrine	Indomethacin	1 RCT (20 children)	MD = 0.95 (-0.77 to 2.67)	VERY LOW	
Desmopressin + oxybutynin	Desmopressin	1 RCT (97 children)	MD = -1.3 (-3.3 to 0.7)	VERY LOW	
Desmopressin + oxybutynin	Imipramine	1 RCT (96 children)	MD = 5.6 (2.8 to 8.4)	LOW	
Oxybutynin	Imipramine	1 RCT (55 children)	MD = 1 (0.02 to 1.98)	VERY LOW	
Oxybutynin	Oxybutynin+ imipramine	1 RCT (60 children)	MD = -1.1 (-1.93 to -0.27)	VERY LOW	
Oxybutynin + imipramine	Imipramine	1 RCT (63 children)	MD = 2.1 (1.21 to 2.99)	LOW	
Tolterodine	Imipramine	1 RCT (50 children)	MD = -2.6 (-5.12 to -0.08)	VERY LOW	
Scopolamine butyl bromide	Imipramine	1 RCT (28 children)	MD = -1.07 (-2.23 to -0.09)	VERY LOW	
Desmopressin (10 mcg)	Placebo	2 RCT (54 children)	MD = -0.09 (-1.27 to 1.1)	VERY LOW	
Desmopressin (20 mcg)	Placebo	1 RCT (22 children)	MD = - 0.54 (-2.23 to 1.15)	VERY LOW	
Desmopressin (10 mcg)	Desmopressin (20 mcg)	1 RCT (20 children)	MD = - 0.1 (-2.05 to 1.85)	VERY LOW	
Desmopressin	Imipramine	1 RCT (36 children)	MD = - 0.2 (-1.6 to 1.2)	VERY LOW	
Desmopressin + psychology + retention control training	Desmopressin Alone	1 RCT (146 children)	MD = 2.1 (1.53 to 2.67)	LOW	

Desmopressin + psychology + retention control training	Placebo + psychology + retention control training	1 RCT (144 children)	MD = 0.4 (-0.21 to 1.01)	VERY LOW	?
Outcome: complete response to therapy after treatment					
Alarm	No treatment or control	10 RCT (366 children)	RR = 9.67 (4.74 to 19.76)	LOW	+
Bell and pad alarm	Body alarm	1 RCT (40 children)	RR = 0.91 (0.50 to 1.64)	VERY LOW	?
Standard alarm	Intermittent alarm	2 RCT (59 children)	RR = 0.70 (0.37 to 1.35)	VERY LOW	?
Immediate alarm	Delayed Alarm	1 RCT (26 children)	RR = 3.0 (0.74 to 12.21)	VERY LOW	?
Alarm	Twin signal	2 RCT (48 children) Caldwell, 2020	RR = 0.93 (0.56 to 1.53)	VERY LOW	?
Bell and pad alarm	Electric shock alarm	1 RCT (24 children)	RR = 1.17 (0.56 to 2.45)	VERY LOW	?
Loud alarm	Quiet alarm	2 RCT (40 children)	RR = 0.90 (0.47 to 1.71)	VERY LOW	?
Code-word alarm	Control alarm	1 RCT (353 children)	RR = 0.91 (0.79 to 1.05)	MODERATE	=
Alarm	Other behavioural interventions	3 RCT (89 children) Caldwell, 2020	RR = 1.39 (0.81 to 2.41)	LOW	?
Alarm	Desmopressin	5 RCT (565 children)	RR = 1.30 (0.92 to 1.84)	MODERATE	=
Alarm	Tricyclics	1 RCT (24 children) Caldwell, 2020	RR = 11.00 (0.67 to 179.29)	VERY LOW	?
Alarm	Cognitive behavioural therapy	1 RCT (33 children) Caldwell, 2020	RR = 0.48 (0.25 to 0.92)	VERY LOW	?
Alarm	Hypnotherapy	1 RCT (96 children)	RR = 3.00 (1.18 to 7.60)	VERY LOW	?
Alarm + dry bed training	Dry bed training	1 RCT (80 children)	RR = 0.56 (0.15 to 2.12)	LOW	?
Alarm + desmopressin	Desmopressin	2 RCT (161 children)	RR = 2.32 (1.26 to 4.29)	LOW	+

Outcome: proportion of children achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment					
Alarm	No treatment or control	18 RCT (827 children)	RR = 7.23 (1.4 to 37.33)	LOW	
Alarm	Placebo	2 RCT (181 children)	RR = 1.59 (1.16 to 2.17)	LOW	
Bell and pad alarm	Body alarm	1 RCT (40 children)	RR = 1.00 (0.67 to 1.50)	VERY LOW	
Standard alarm	Intermittent alarm	3 RCT (86 children)	RR = 1.06 (0.82 to 1.36)	VERY LOW	
Immediate alarm	Delayed Alarm	2 RCT (62 children)	RR = 1.88 (0.97 to 3.63)	VERY LOW	
Alarm	Twin signal	3 RCT (78 children) Caldwell, 2020	RR = 0.94 (0.79 to 1.13)	VERY LOW	
Bell and pad alarm	Electric shock alarm	1 RCT (24 children)	RR = 1.00 (0.79 to 1.27)	VERY LOW	
Loud alarm	Quiet alarm	2 RCT (40 children)	RR = 1.33 (0.89 to 1.99)	VERY LOW	
Audio alarm	Vibrating alarm	1 RCT (47 children)	RR = 0.68 (0.45 to 1.01)	VERY LOW	
Code-word alarm	Control alarm	1 RCT (353 children)	RR = 1.11 (0.97 to 1.27)	MODERATE	
Alarm	Other behavioural interventions	6 RCT (179 children) Caldwell, 2020	RR = 1.77 (0.98 to 3.19)	LOW	
Alarm	Desmopressin	12 RCT (1168 children)	RR = 1.12 (0.93 to 1.36)	LOW	
Alarm	Tricyclics	3 RCT (208 children) Caldwell, 2020	RR = 2.05 (1.33 to 3.17)	VERY LOW	
Alarm	Cognitive behavioural therapy	1 RCT (33 children) Caldwell, 2020	RR = 0.48 (0.25 to 0.92)	VERY LOW	
Alarm	Psychotherapy	2 RCT (116 children)	RR = 3.62 (1.38 to 9.50)	VERY LOW	
Alarm	Hypnotherapy	1 RCT (96 children)	RR = 3.00 (1.41 to 6.39)	VERY LOW	
Alarm	Restricted diet	1 RCT (150 children)	RR = 23.00 (3.19 to 165.98)	VERY LOW	

Alarm + bladder training	Bladder training	1 RCT (22 children) Caldwell, 2020	RR = 3.00 (0.73 to 12.27)	VERY LOW	
Alarm + dry bed training	Dry bed training	1 RCT (80 children)	RR = 3.79 (1.85 to 7.77)	LOW	
Alarm + desmopressin	Desmopressin	5 RCT (359 children)	RR = 1.32 (1.08 to 1.62)	LOW	
Outcome: non-response to therapy after treatment (proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment)					
Imipramine	Placebo	12 RCT (831 children)	RR = 0.74 (0.61 to 0.90)	VERY LOW	
Amitriptyline	Placebo	2 RCT (98 children)	RR = 0.83 (0.72 to 0.97)	LOW	
Imipramine	Desmopressin	4 RCT (222 children)	RR = 0.88 (0.64 to 1.20)	VERY LOW	
Imipramine	Desmopressin + Oxybutynin	1 RCT (45 children)	RR = 2.39 (1.35 to 4.25)	VERY LOW	
Imipramine	Alarm	1 RCT (24 children)	RR = 4.00 (1.06 to 15.08)	VERY LOW	
Imipramine	Alarm (Mozes detector)	2 RCT (184 children)	RR = 1.28 (1.07 to 1.53)	VERY LOW	
Imipramine	3 step therapy (reassurance, retention control training + wakening, parental involvement)	1 RCT (72 children)	RR = 1.83 (1.08 to 3.12)	LOW	
Imipramine	3 step therapy + motivation/counseling + education	1 RCT (132 children)	RR = 3.91 (2.30 to 6.66)	LOW	
Imipramine + oxybutynin	Placebo	1 RCT (47 children)	RR = 0.43 (0.23 to 0.78)	MODERATE	
Bladder training	Control (wait list + reward)	1 RCT (21 children)	RR = 0.85 (0.63 to 1.15)	VERY LOW	
Reward + lifting	Control (play)	1 RCT (20 children)	RR = 0.22 (0.06 to 0.78)	VERY LOW	
Reward	Control (wait list)	2 RCT (325 children)	RR = 0.84 (0.73 to 0.95)	VERY LOW	

Lifting (without password)	Control	1 RCT (287 children)	RR = 0.79 (0.68 to 0.92)	VERY LOW	?
Lifting (with password)	Control	1 RCT (284 children)	RR = 0.92 (0.81 to 1.05)	VERY LOW	?
Bladder training	Dry Bed Training (complex intervention)	1 RCT (22 children)	RR = 1.67 (0.85 to 3.26)	VERY LOW	?
Reward	Cognitive therapy	1 RCT (40 children)	RR = 2.8 (1.24 to 6.3)	VERY LOW	?
Waking linked to wetting	Waking at set time	1 RCT (125 children)	RR = 0.79 (0.5 to 1.22)	VERY LOW	?
Lifting (without password)	Lifting with password	1 RCT (283 children)	RR = 0.86 (0.74 to 1.02)	VERY LOW	?
Lifting (without password)	Reward	1 RCT (286 children)	RR = 0.93 (0.78 to 1.1)	VERY LOW	?
Lifting (with password)	Reward	1 RCT (286 children)	RR = 1.07 (0.92 to 1.25)	VERY LOW	?
Waking	Placebo	1 RCT (32 children)	RR = 1.22 (0.91 to 1.64)	VERY LOW	?
Waking + reward + placebo	Amitriptyline	1 RCT (40 children)	RR = 2.83 (1.42 to 5.67)	VERY LOW	?
Waking + reward + placebo	Waking+ reward + amitriptyline	1 RCT (40 children)	RR = 1.55 (1 to 2.39)	VERY LOW	?
Bladder training	Desmopressin	1 RCT (114 children)	RR = 1.25 (0.97 to 1.62)	VERY LOW	?
Bladder training + placebo	Oxybutynin	1 RCT (59 children)	RR = 1.11 (0.95 to 1.3)	VERY LOW	?
Bladder training + placebo	Placebo	1 RCT (59 children)	RR = 0.97 (0.88 to 1.06)	VERY LOW	?
Bladder training + placebo	Bladder training + oxybutynin	1 RCT (59 children)	RR = 1.07 (0.93 to 1.23)	VERY LOW	?
Chlorprotixine	Placebo	1 RCT (90 children)	RR = 0.95 (0.85 to 1.07)	VERY LOW	?
Indomethacin suppository	Placebo	1 RCT (38 children)	RR = 0.36 (0.16 to 0.79)	VERY LOW	?
Diclofenac	Placebo	3 RCT (124 children)	RR = 0.62 (0.34 to 1.13)	VERY LOW	?
Meprobamate	Placebo	1 RCT (67 children)	RR = 1.11 (0.92 to 1.35)	VERY LOW	?

Hydroxyzine chloride	Placebo	1 RCT (80 children)	RR = 0.83 (0.7 to 0.97)	VERY LOW	?
Methylphenidate hydrochloride	Placebo	1 RCT (83 children)	RR = 0.79 (0.67 to 0.94)	VERY LOW	?
Atropine sulphate + ephedrine sulphate	Placebo	1 RCT (50 children)	RR = 1 (0.71 to 1.41)	VERY LOW	?
Chlordiazepoxide + amitriptyline	Placebo	1 RCT (215 children)	RR = 0.98 (0.95 to 1.01)	VERY LOW	?
Piracetam	Placebo	1 RCT (22 children)	RR = 1.38 (0.91 to 2.11)	VERY LOW	?
Propantheline	Placebo	2 RCT (226 children) Wallace 1969 Leys 1956	RR = 0.99 (0.95 to 1.05)	VERY LOW	?
Oxybutinin	Placebo	1 RCT (39 children)	RR = 0.8 (0.52 to 1.24)	VERY LOW	?
Diazepam	Placebo	1 RCT (50 children)	RR = 0.22 (0.11 to 0.46)	VERY LOW	?
Propantheline	Placebo	1 RCT (15 children) Mayon-White 1956	RR = 1.33 (0.15 to 11.64)	VERY LOW	?
Atomoxetine	Placebo	1 RCT (83 children)	RR = 0.81 (0.7 to 0.95)	VERY LOW	?
Hychlorthiazide	Placebo	1 RCT (64 children)	RR = 0.94 (0.84 to 1.04)	VERY LOW	?
LA tolterodine + desmo	Placebo + desmo	1 RCT (34 children)	RR = 0.89 (0.7 to 1.13)	VERY LOW	?
Mesterolone	Placebo	1 RCT (30 children)	RR = 0.32 (0.17 to 0.62)	VERY LOW	?
Tolterodine	Placebo	1 RCT (50 children)	RR = 1 (0.93 to 1.08)	VERY LOW	?
Oxybutynin + alarm	Placebo +alarm	1 RCT (55 children)	RR = 0.96 (0.56 to 1.65)	VERY LOW	?
Oxybutynin + holding exercises + alarm	Placebo +holding exercises +alarm	1 RCT (54 children)	RR = 1.01 (0.58 to 1.75)	VERY LOW	?
Meprobamate + hydroxyzine	Imipramine	1 RCT (25 children)	RR = 1.67 (1.04 to 2.69)	VERY LOW	?

Hydroxyzine chloride	Methylphenidate hydrochloride	1 RCT (85 children)	RR = 1.04 (0.84 to 1.3)	VERY LOW	?
Triclofos	Ephedrine	1 RCT (56 children)	RR = 0.93 (0.8 to 1.07)	VERY LOW	?
Diclofenac	Desmopressin (nose drops)	1 RCT (62 children)	RR = 1.94 (1.13 to 3.33)	VERY LOW	?
Oxybutinin	Imipramine	2 RCT (85 children)	RR = 0.98 (0.76 to 1.26)	VERY LOW	?
Oxybutinin	Imipramine + oxybutinin	2 RCT (90 children)	RR = 1.46 (1.06 to 2.01)	VERY LOW	?
Propantheline	Propantheline + phenobarbitone	1 RCT (150 children)	RR = 1.09 (0.96 to 1.24)	VERY LOW	?
Tolterodine	Imipramine	1 RCT (50 children)	RR = 1.24 (1.01 to 1.53)	VERY LOW	?
Desmopressin + oxybutynin	Imipramine	1 RCT (96 children)	RR = 0.6 (0.44 to 0.8)	LOW	+
Desmopressin + oxybutynin	Desmopressin	1 RCT (97 children)	RR = 0.82 (0.58 to 1.16)	VERY LOW	?
Diclofenac	Imipramine	1 RCT (36 children)	RR = 1.03 (0.81 to 1.3)	VERY LOW	?
Diclofenac	Diclofenac + imipramine	1 RCT (50 children)	RR = 1.17 (0.92 to 1.5)	VERY LOW	?
Amphetamine	Alarm	1 RCT (33 children)	RR = 2.2 (1.12 to 4.29)	VERY LOW	?
Methedrine + alarm	Alarm	1 RCT (18 children)	RR = 0.14 (0.01 to 2.2)	VERY LOW	?
Piracetam	Play + supportive therapy	1 RCT (33 children)	RR = 1.67 (1.01 to 2.75)	VERY LOW	?
Piracetam	Piracetam + play + supportive therapy	1 RCT (30 children)	RR = 2.67 (1.18 to 6.03)	VERY LOW	?
Oxybutynin	Accupressure	1 RCT (24 children)	RR = 0.7 (0.41 to 1.2)	VERY LOW	?
Tolterodine + desmopressin	Desmopressin	1 RCT (34 children)	RR = 0.89 (0.7 to 1.13)	VERY LOW	?
Oxybutynin + desmopressin	Desmopressin	1 RCT (97 children)	RR = 0.91 (0.63 to 1.31)	VERY LOW	?
Oxybutynin + imipramine	Imipramine	2 RCT (101 children)	RR = 0.68 (0.5 to 0.92)	VERY LOW	?

Anticholinergic + desmopressin	Desmopressin	2 RCT (131 children)	RR = 0.9 (0.7 to 1.16)	VERY LOW	?
Outcome: non-response to therapy after treatment (proportion of children failed or relapsed after completion of treatment)					
Reward	Cognitive therapy	1 RCT (32 children)	RR = 3.43 (1.11 to 10.59)	VERY LOW	?
Waking linked to wetting	Waking at set time	1 RCT (125 children)	RR = 1.06 (0.79 to 1.44)	VERY LOW	?
Waking + reward + placebo	Amitriptyline	1 RCT (40 children)	RR = 1.5 (0.9 to 2.49)	VERY LOW	?
Waking + reward + placebo	Waking + reward + amitriptyline	1 RCT (40 children)	RR = 1 (0.7 to 1.43)	VERY LOW	?
Fluid restriction and avoidance of punishment	Imipramine	1 RCT (40 children)	RR = 2 (1.12 to 3.57)	VERY LOW	?
Fluid restriction and avoidance of punishment	Fluid restriction and avoidance of punishment + imipramine	1 RCT (40 children)	RR = 8 (2.11 to 30.34)	VERY LOW	?
Bladder training	Desmopressin	1 RCT (114 children)	RR = 0.92 (0.81 to 1.05)	VERY LOW	?
Atropine sulphate + ephedrine sulphate	Placebo	1 RCT (50 children)	RR = 0.92 (0.8 to 1.06)	VERY LOW	?
Chlordiazepoxide + amitriptyline	Placebo	1 RCT (200 children)	RR = 1 (0.97 to 1.03)	VERY LOW	?
Oxybutynin	Placebo	1 RCT (23 children)	RR = 1.13 (0.79 to 1.62)	VERY LOW	?
Mesterolone	Placebo	1 RCT (30 children)	RR = 0.77 (0.58 to 1.03)	VERY LOW	?
Oxybutynin + alarm	Placebo + alarm	1 RCT (52 children)	RR = 1.44 (0.75 to 2.78)	VERY LOW	?
Oxybutynin + holding exercises + alarm	Placebo + holding exercises + alarm	1 RCT (50 children)	RR = 1.1 (0.61 to 1.98)	VERY LOW	?
Oxybutynin + imipramine	Imipramine	2 RCT (85 children)	RR = 0.48 (0.31 to 0.74)	VERY LOW	?
DBT (alarm + therapist at home)	Control	1 RCT (40 children)	RR = 0.27 (0.13 to 0.55)	LOW	+

DBT (alarm + therapist in hospital)	Control	1 RCT (40 children)	RR = 0.32 (0.17 to 0.6)	LOW	
DBT (alarm + parents as therapists at home)	Control	1 RCT (40 children)	RR = 0.22 (0.1 to 0.5)	LOW	
DBT with alarm	Control	1 RCT (80 children)	RR = 0.26 (0.17 to 0.4)	LOW	
FSHT with alarm	Control	1 RCT (24 children)	RR = 0.41 (0.21 to 0.79)	VERY LOW	
DBT without alarm	Control	1 RCT (40 children)	RR = 0.85 (0.7 to 1.05)	VERY LOW	
DBT (no alarm)	Alarm	1 RCT (40 children)	RR = 1.7 (1.06 to 2.73)	VERY LOW	
DBT (no alarm)	DBT + alarm	2 RCT (100 children)	RR = 2.81 (1.8 to 4.38)	VERY LOW	
Retention control training + wakening + parental reassurance	Same + counselling + educational reinforcement	1 RCT (132 children)	RR = 2.07 (1.16 to 3.72)	VERY LOW	
DBT + alarm	Alarm	3 RCT (152 children)	RR = 0.71 (0.35 to 1.44)	VERY LOW	
FSHT + alarm	Alarm	1 RCT (25 children)	RR = 0.77 (0.32 to 1.87)	VERY LOW	
FSHT + alarm	Alarm + retention control training	1 RCT (26 children)	RR = 0.83 (0.34 to 2.06)	VERY LOW	
3-step (retention control training + wakening + parental reassurance)	Imipramine	1 RCT (72 children)	RR = 0.58 (0.36 to 0.93)	VERY LOW	
3-step (RCT+ wakening + parental reassurance) + counselling + educational reinforcement	Imipramine	1 RCT (132 children)	RR = 0.27 (0.16 to 0.43)	LOW	
Enuresis information on interactive CD-rom	No treatment control	1 RCT (183 children)	RR = 1.06 (0.91 to 1.24)	VERY LOW	

Written enuresis information	No treatment control	1 RCT (162 children)	RR = 0.92 (0.77 to 1.11)	VERY LOW	
Enuresis information on interactive CD-rom	Written enuresis information	1 RCT (195 children)	RR = 1.15 (0.97 to 1.36)	VERY LOW	
Desmopressin	Desmopressin + amitriptyline	1 RCT (31 children)	RR = 1.08 (0.9 to 1.3)	LOW	
Desmopressin	Retention control training	1 RCT (114 children)	RR = 1.09 (0.96 to 1.24)	VERY LOW	
Desmopressin + psychology + retention control training	Desmopressin alone	1 RCT (146 children)	RR = 0.98 (0.91 to 1.06)	VERY LOW	
Desmopressin + psychology + retention control training	Placebo + psychology + retention control training	1 RCT (145 children)	RR = 1.02 (0.94 to 1.12)	VERY LOW	
Desmopressin	Laser acupuncture	1 RCT (40 children)	RR = 0.71 (0.27 to 1.88)	VERY LOW	
Outcome: adverse effects					
Bell and pad alarm	Electric shock alarm	1 RCT (36 children)	No adverse events for the bell and pad alarm group. For electric shock alarm: 3/12 children received corrosive skin burns and 2/12 children discontinued treatment due to fear.	-	-
Code-word alarm	Control alarm	1 RCT (353 children)	RR = 1.34 (0.75 to 2.38)	MODERATE	
Alarm	Desmopressin	5 RCT (565 children)	RR = 0.38 (0.20 to 0.71)	MODERATE	

590

591

Table C: Gap map about quality of the evidence based on GRADE system for each comparison by International Children's Continence Society outcomes.

Comparison: Intervention vs. Control	Partial response (50-99%) at the end of treatment	Complete response (100%) at the end of treatment	Enuresis episodes per week at the end of treatment	Non-response to therapy after treatment	Continued success (after six months and after two years)	Quality of life
Alarm vs. No treatment or control		⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW			
Alarm vs. Placebo		⊕⊕○○ LOW	⊕○○○ VERY LOW			
Immediate alarm vs. Delayed alarm		⊕○○○ VERY LOW	⊕○○○ VERY LOW			
Alarm vs. Twin signal		⊕○○○ VERY LOW	⊕○○○ VERY LOW			
Alarm vs. Other behavioural interventions			⊕⊕○○ LOW			
Alarm vs. Desmopressin		⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕○○ LOW			
Alarm vs. Tricyclics		⊕○○○ VERY LOW	⊕○○○ VERY LOW			
Alarm vs. Cognitive behavioural therapy		⊕○○○ VERY LOW	⊕○○○ VERY LOW			

Alarm + bladder training vs. Bladder training		⊕○○○ VERY LOW	⊕○○○ VERY LOW			
Alarm + desmopressin vs. Desmopressin		⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW			
Imipramine vs. Placebo			⊕○○○ VERY LOW	⊕○○○ VERY LOW		
Imipramine vs. Desmopressin			⊕○○○ VERY LOW	⊕○○○ VERY LOW		
Imipramine + oxybutinin vs. Imipramine			⊕○○○ VERY LOW			
Amitriptyline vs. Desmopressin			⊕○○○ VERY LOW			
Amitriptyline + Desmopressin vs. Amitriptyline			⊕○○○ VERY LOW			
Bladder training vs. Dry Bed Training (complex intervention with alarm)			⊕○○○ VERY LOW			
Bladder training vs. Control (wait list + reward)			⊕○○○ VERY LOW	⊕○○○ VERY LOW		
Reward vs. Control (wait list)			⊕⊕○○ LOW	⊕○○○ VERY LOW		
Bladder training vs. Dry Bed Training (complex intervention)			⊕○○○ VERY LOW	⊕○○○ VERY LOW		

Reward vs. Cognitive therapy			⊕○○○ VERY LOW	⊕○○○ VERY LOW		
Waking vs. Placebo			⊕○○○ VERY LOW	⊕○○○ VERY LOW		
Bladder training vs. Desmopressin			⊕○○○ VERY LOW	⊕○○○ VERY LOW		
Phenmetrazine vs. Placebo			⊕○○○ VERY LOW			
Indomethacin suppository vs. Placebo			⊕⊕○○ LOW	⊕○○○ VERY LOW		
Diclofenac sodium vs. Placebo			⊕⊕○○ LOW			
Diazepam vs. Placebo			⊕⊕○○ LOW			
Ibuprofen vs. Placebo			⊕⊕○○ LOW			
Pseudoephedrine vs. Placebo			⊕⊕○○ LOW			
Ibuprofen + pseudoephedrine vs. Placebo			⊕⊕○○ LOW			
Tolterodine vs. Placebo			⊕○○○ VERY LOW	⊕○○○ VERY LOW		

Scopolamine butyl bromide vs. Placebo			⊕○○○ VERY LOW			
Meprobamate + hydroxyzine vs. Imipramine			⊕⊕○○ LOW	⊕○○○ VERY LOW		
Ephedrine sulphate vs. Imipramine			⊕⊕○○ LOW			
Indomethacin suppository vs. Desmopressin (nasal drops)			⊕○○○ VERY LOW			
Oxybutinin vs. Pseudoephedrine			⊕○○○ VERY LOW			
Oxybutinin vs. Indomethacin			⊕○○○ VERY LOW			
Oxybutinin vs. Dicyclomine			⊕⊕○○ LOW			
Pseudoephedrine vs. Indomethacin			⊕○○○ VERY LOW			
Desmopressin + oxybutynin vs. Desmopressin			⊕○○○ VERY LOW	⊕○○○ VERY LOW		
Desmopressin + oxybutynin vs. Imipramine			⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW		
Oxybutynin vs. Imipramine			⊕○○○ VERY LOW			

Oxybutynin vs. Oxybutynin + imipramine			⊕○○○ VERY LOW			
Oxybutynin + imipramine vs. Imipramine			⊕⊕○○ LOW	⊕○○○ VERY LOW		
Tolterodine vs. Imipramine			⊕○○○ VERY LOW	⊕○○○ VERY LOW		
Scopolamine butyl bromide vs. Imipramine			⊕○○○ VERY LOW			
Desmopressin (10 mcg) vs. Placebo			⊕○○○ VERY LOW			
Desmopressin (20 mcg) vs. Placebo			⊕○○○ VERY LOW			
Desmopressin (10 mcg) vs. Desmopressin (20 mcg)			⊕○○○ VERY LOW			
Desmopressin vs. Imipramine			⊕○○○ VERY LOW			
Desmopressin + psychology + retention control training vs. Desmopressin alone			⊕⊕○○ LOW			
Desmopressin + psychology + retention control training vs. Placebo + psychology + retention control training			⊕○○○ VERY LOW			
Bell and pad alarm vs. Body alarm		⊕○○○ VERY LOW				

Standard alarm vs. Intermittent alarm		⊕○○○ VERY LOW				
Bell and pad alarm vs. Electric shock alarm		⊕○○○ VERY LOW				
Loud alarm vs. Quiet alarm		⊕○○○ VERY LOW				
Code-word alarm vs. Control alarm		⊕⊕⊕○ MODERATE				
Alarm vs. Other behavioural interventions		⊕⊕○○ LOW				
Alarm vs. Hypnotherapy		⊕○○○ VERY LOW				
Alarm + dry bed training vs. Dry bed training		⊕⊕○○ LOW				
Audio alarm vs. Vibrating alarm		⊕○○○ VERY LOW				
Alarm vs. Psychotherapy		⊕○○○ VERY LOW				
Alarm vs. Restricted diet		⊕○○○ VERY LOW				
Amitriptyline vs. Placebo				⊕⊕○○ LOW		

Imipramine vs. Alarm				⊕○○○ VERY LOW		
Imipramine vs. Alarm (Mozes detector)				⊕○○○ VERY LOW		
Imipramine vs. 3 step therapy (reassurance, retention control training + wakening, parental involvement)				⊕⊕○○ LOW		
Imipramine vs. 3 step therapy + motivation/counselling + education				⊕⊕○○ LOW		
Imipramine + Oxybutynin vs. Placebo				⊕⊕⊕○ MODERATE		
Reward + lifting vs. Control (play)				⊕○○○ VERY LOW		
Lifting (without password) vs. Control				⊕○○○ VERY LOW		
Lifting (with password) vs. Control				⊕○○○ VERY LOW		
Waking linked to wetting vs. Waking at set time				⊕○○○ VERY LOW		
Lifting (without password) vs. Lifting with password				⊕○○○ VERY LOW		
Lifting (without password) vs. Reward				⊕○○○ VERY LOW		

Lifting (with password) vs. Reward				⊕○○○ VERY LOW		
Waking + reward + placebo vs. Amitriptyline				⊕○○○ VERY LOW		
Waking + reward + placebo vs. Waking + reward + amitriptyline				⊕○○○ VERY LOW		
Bladder training + placebo vs. Oxybutynin				⊕○○○ VERY LOW		
Bladder training + placebo vs. Placebo				⊕○○○ VERY LOW		
Bladder training + placebo vs. Bladder training + oxybutynin				⊕○○○ VERY LOW		
Chlorprotixine vs. Placebo				⊕○○○ VERY LOW		
Diclofenac vs. Placebo				⊕○○○ VERY LOW		
Meprobamate vs. Placebo				⊕○○○ VERY LOW		
Hydroxyzine chloride vs. Placebo				⊕○○○ VERY LOW		
Methylphenidate hydrochloride vs. Placebo				⊕○○○ VERY LOW		

Atropine sulphate + ephedrine sulphate vs. Placebo				⊕○○○ VERY LOW		
Chlordiazepoxide + amitriptyline vs. Placebo				⊕○○○ VERY LOW		
Piracetam vs. Placebo				⊕○○○ VERY LOW		
Propantheline vs. Placebo				⊕○○○ VERY LOW		
Oxybutinin vs. Placebo				⊕○○○ VERY LOW		
Diazepam vs. Placebo				⊕○○○ VERY LOW		
Atomoxetine vs. Placebo				⊕○○○ VERY LOW		
Hychlorthiazide vs. Placebo				⊕○○○ VERY LOW		
LA tolterodine + desmopressin vs. Placebo + desmopressin				⊕○○○ VERY LOW		
Mesterolone vs. Placebo				⊕○○○ VERY LOW		
Oxybutynin + alarm vs. Placebo + alarm				⊕○○○ VERY LOW		

Oxybutynin + holding exercises + alarm vs. Placebo + holding exercises + alarm				⊕○○○ VERY LOW		
Hydroxyzine chloride vs. Methylphenidate hydrochloride				⊕○○○ VERY LOW		
Triclofos vs. Ephedrine				⊕○○○ VERY LOW		
Diclofenac vs. Desmopressin (nose drops)				⊕○○○ VERY LOW		
Oxybutynin vs. Imipramine				⊕○○○ VERY LOW		
Oxybutynin vs. Imipramine + oxybutynin				⊕○○○ VERY LOW		
Propantheline vs. Propantheline + phenobarbitone				⊕○○○ VERY LOW		
Diclofenac vs. Imipramine				⊕○○○ VERY LOW		
Diclofenac vs. Diclofenac + imipramine				⊕○○○ VERY LOW		
Amphetamine vs. Alarm				⊕○○○ VERY LOW		
Methedrine + alarm vs. Alarm				⊕○○○ VERY LOW		

Piracetam vs. Play + supportive therapy				⊕○○○ VERY LOW		
Piracetam vs. Piracetam + play + supportive therapy				⊕○○○ VERY LOW		
Oxybutynin vs. Accupressure				⊕○○○ VERY LOW		
Tolterodine + desmopressin vs. Desmopressin				⊕○○○ VERY LOW		
Oxybutynin + desmopressin vs. Desmopressin				⊕○○○ VERY LOW		
Anticholinergic + desmopressin vs. Desmopressin				⊕○○○ VERY LOW		
Fluid restriction and avoidance of punishment vs. Imipramine				⊕○○○ VERY LOW		
Fluid restriction and avoidance of punishment vs. Fluid restriction and avoidance of punishment + imipramine				⊕○○○ VERY LOW		
DBT (alarm + therapist at home) vs. Control				⊕⊕○○ LOW		
DBT (alarm + therapist in hospital) vs. Control				⊕⊕○○ LOW		
DBT (alarm + parents as therapists at home) vs. Control				⊕⊕○○ LOW		

DBT with alarm vs. Control				⊕⊕○○ LOW		
FSHT with alarm vs. Control				⊕○○○ VERY LOW		
DBT without alarm vs. Control				⊕○○○ VERY LOW		
DBT (no alarm) vs. Alarm				⊕○○○ VERY LOW		
DBT (no alarm) vs. DBT + alarm				⊕○○○ VERY LOW		
Retention control training + wakening + parental reassurance vs. Same + counselling + educational reinforcement				⊕○○○ VERY LOW		
DBT + alarm vs. Alarm				⊕○○○ VERY LOW		
FSHT + alarm vs. Alarm				⊕○○○ VERY LOW		
FSHT + alarm vs. Alarm + retention control training				⊕○○○ VERY LOW		
3-step (retention control training + wakening + parental reassurance) vs. Imipramine				⊕○○○ VERY LOW		
3-step (RCT+ wakening + parental reassurance) + counselling + educational reinforcement vs. Imipramine				⊕○○○ VERY LOW		

Enuresis information on interactive CD-rom vs. No treatment control				⊕○○○ VERY LOW		
Written enuresis information vs. No treatment control				⊕○○○ VERY LOW		
Enuresis information on interactive CD-rom vs. Written enuresis information				⊕○○○ VERY LOW		
Desmopressin vs. Desmopressin + amitriptyline				⊕⊕○○ LOW		
Desmopressin vs. Retention control training				⊕○○○ VERY LOW		
Desmopressin + psychology + retention control training vs. Desmopressin alone				⊕○○○ VERY LOW		
Desmopressin + psychology + retention control training vs. Placebo + psychology + retention control training				⊕○○○ VERY LOW		
Desmopressin vs. Laser acupuncture				⊕○○○ VERY LOW		

594

595

596

597

1st Author, Year	Last search	No. of included trials (No. of participants)	Review objective	Interventions	Comparison interventions	Assessed outcomes
Glazener, 2002/2010 [19]	10 May 2006	47 trials (3448 children)	To determine the effects of desmopressin for the treatment of children with nocturnal enuresis.	Desmopressin	No active treatment, other types of drugs, and alarm or behavioural interventions, either alone or in combination with desmopressin	Mean number of wet nights per week during treatment; number of children failing to attain 14 consecutive dry nights during treatment; mean number of wet nights per week when children were followed up after treatment ends; number of children failing during treatment and/or relapsing after treatment ends; adverse effects
Glazener, 2004/2010 [20]	20 March 2008	18 trials (1174 children)	To determine the effects of complex behavioural or educational interventions for the treatment of children with nocturnal enuresis.	Complex behavioural and educational interventions.	No-treatment or waiting list controls, alarms, stop-start training (sphincter muscle exercises and bladder training), imipramine, desmopressin, pelvic floor muscle training and motivational therapy or counselling	Change in the mean number of wet nights per week during treatment; number of participants failing to attain 14 consecutive dry nights; mean number of wet nights per week when participants were followed up after treatment had ceased; number failing to attain 14 consecutive dry nights or subsequently relapsing; and adverse events
Huang, 2011 [21]	26 June 2010	24 trials (2334 children)	To determine the effects of complementary and miscellaneous treatments on children with nocturnal enuresis.	Complementary and miscellaneous interventions	Waiting list control, placebo, or sham treatment; alarm (pad and bell bed alarm); simple behavioural intervention (reward system); desmopressin; imipramine; piracetam; other drugs (a mixture of meclufenoxate, oryzanol and thiamine); Mozes Detector (alarm that delivers	NOT CURED: number of children not achieving 14 consecutive dry nights during treatment; NOT IMPROVED: number of children not reducing number of wet nights during treatment; Mean number of wet nights per week during treatment; FAILURE OR RELAPSE: number of children failing during treatment and/or

					electric shocks on wetting)	relapsing after initial success; Mean number of wet nights per week when children were followed up after treatment stopped; Adverse effects
Deshpande, 2012 [22]	15 December 2011	40 trials (2440 children)	To determine the effects of drugs (other than desmopressin or tricyclics) on the treatment of children with nocturnal enuresis.	Drugs (other than desmopressin or tricyclics)	Desmopressin, tricyclic or related drugs and other interventions like alarm treatment, random wakening and star charts	Mean number of wet nights per week during treatment; number of children not attaining 14 consecutive dry nights during treatment; mean number of wet nights per week when children were followed up after treatment stopped; number of children failing or relapsing after treatment stopped (during follow up); adverse effects
Caldwell, 2013 [23]	15 December 2011	16 trials (1643 children)	To determine the effects of simple behavioural interventions in children with nocturnal enuresis.	Simple behavioural intervention	No active treatment, other behavioural interventions and drugs (alone or in combination)	Mean number of wet nights per week at the end of treatment; number of children failing to attain 14 consecutive dry nights by the end of treatment; mean number of wet nights per week at follow-up after treatment was stopped; number of children failing to attain 14 consecutive dry nights during treatment or relapsing at follow-up after treatment was stopped, or both; adverse events
Caldwell, 2016 [24]	30 November 2015	64 trials (4071 children)	To assess the effects of tricyclic and related drugs compared with other interventions for the treatment of children with nocturnal enuresis.	Tricyclic or a related drug	Placebo, different doses of the same tricyclics, other tricyclics or tricyclic-related drugs, other drugs, behavioural interventions, combinations of other treatments and	Mean number of wet nights per week (at the end of treatment; number of participants failing to attain 14 consecutive dry nights by the end of treatment; mean number of wet nights per week when

					complementary and miscellaneous therapies	participants were followed up after treatment had ceased; number failing to attain 14 consecutive dry nights or subsequently relapsing after cessation of treatment; adverse effects
Caldwell, 2020 [25]	25 June 2018	74 trials (5983 children)	To assess the effects of enuresis alarms for treating enuresis in children.	Enuresis alarm	Control (non-functioning) alarms or no treatment, placebo drug, other types of alarm, other behavioural interventions, drugs, miscellaneous treatments and other interventions	Mean number of wet nights a week at the end of treatment; proportion of children achieving 14 consecutive dry nights by the end of treatment; mean number of wet nights a week at follow-up after stopping treatment; proportion of children dry at follow-up (children maintaining 14 consecutive dry nights after stopping treatment); proportion of children with adverse events

Intervention	Comparison	No. of trials (participants)	Effect size (95% CI)	GRADE	Effect on Enuresis
Outcome: enuresis episodes per week at the end of treatment					
Alarm	No treatment or control	4 RCT (127 children) Caldwell, 2020	MD = 2.68 (0.78 to 4.59)	LOW	?
Alarm	Placebo	1 RCT (47 children) Caldwell, 2020	MD = 0.96 (-0.41 to 2.32)	VERY LOW	?
Immediate alarm	Delayed alarm	1 RCT (36 children) Caldwell, 2020	MD = 2.5 (1.01 to 3.99)	VERY LOW	?
Alarm	Twin signal	1 RCT (30 children) Caldwell, 2020	MD = 0.68 (-0.87 to 2.23)	VERY LOW	?
Alarm	Other behavioural interventions	3 RCT (95 children) Caldwell, 2020	MD = 0.81 (-0.38 to 2.01)	LOW	?
Alarm	Desmopressin	4 RCT (285 children) Caldwell, 2020	MD = 0.64 (-0.49 to 1.77)	LOW	?
Alarm	Tricyclics	1 RCT (29 children) Caldwell, 2020	MD = 1.13 (-0.48 to 2.74)	VERY LOW	?
Alarm	Cognitive behavioural therapy	1 RCT (33 children) Caldwell, 2020	MD = -0.20 (-3.05 to 2.65)	VERY LOW	?
Alarm + bladder training	Bladder training	1 RCT (22 children) Caldwell, 2020	MD = 2.35 (0.5 to 4.2)	VERY LOW	?
Alarm + desmopressin	Desmopressin	2 RCT (156 children)	MD = 0.88 (0.38 to 1.38)	LOW	+
Imipramine	Placebo	4 RCT (347 children)	MD = 0.95 (0.5 to 1.4)	VERY LOW	?
Imipramine	Desmopressin	3 RCT (300 children)	MD = -0.11 (-0.62 to 0.41)	VERY LOW	?
Imipramine + oxybutinin	Imipramine	1 RCT (63 children)	MD = 2.1 (1.21 to 2.99)	VERY LOW	?

Amitriptyline	Desmopressin	1 RCT (31 children)	MD = 1.4 (0.12 to 2.68)	VERY LOW	
Amitriptyline + desmopressin	Amitriptyline	1 RCT (28 children)	MD = 0 (-1.64 to 1.64)	VERY LOW	
Bladder training	Dry Bed Training (complex intervention with alarm)	1 RCT (22 children)	MD = -1.1 (-3.42 to 1.22)	VERY LOW	
Bladder training	Control (wait list + reward)	1 RCT (21 children)	MD = 1.9 (0.13 to 3.67)	VERY LOW	
Reward	Control(wait list)	1 RCT (30 children)	MD = 4.63 (2.85 to 6.41)	LOW	
Bladder training	Dry Bed Training (complex intervention)	1 RCT (22 children)	MD = -1.85 (-3.7 to 0)	VERY LOW	
Reward	Cognitive therapy	1 RCT (32 children)	MD = -0.77 (-1.83 to 0.29)	VERY LOW	
Waking	Placebo	1 RCT (32 children)	MD = 0.99 (-0.56 to 2.54)	VERY LOW	
Bladder training	Desmopressin	1 RCT (114 children)	MD = 0.1 (-0.2 to 0.4)	VERY LOW	
Phenmetrazine	Placebo	1 RCT (20 children)	MD = 1 (-0.52 to 2.52)	VERY LOW	
Indomethacin suppository	Placebo	2 RCT (92 children)	MD = 3.09 (1.96 to 4.23)	LOW	
Diclofenac sodium	Placebo	1 RCT (40 children)	MD = 4.21 (2.66 to 5.76)	LOW	
Diazepam	Placebo	1 RCT (50 children)	MD = 4.87 (3.49 to 6.25)	LOW	
Ibuprofen	Placebo	1 RCT (151 children)	MD = 0.4 (-0.21 to 1.01)	LOW	
Pseudoephedrine	Placebo	1 RCT (145 children)	MD = -0.1 (-0.71 to 0.51)	LOW	
Ibuprofen + pseudoephedrine	Placebo	1 RCT (153 children)	MD = 0.8 (0.12 to 1.48)	LOW	
Tolterodine	Placebo	1 RCT (39 children)	MD = 0.7 (-0.61 to 2.01)	VERY LOW	
Scopolaminebutyl bromide	Placebo	1 RCT (28 children)	MD = 0.2 (-1.16 to 1.56)	VERY LOW	

Meprobamate + hydroxyzine	Imipramine	1 RCT (25 children)	MD = - 4.6 (-5.96 to -3.24)	LOW	
Ephedrine sulphate	Imipramine	1 RCT (36 children)	MD = - 2.05 (-3.08 to -1.02)	LOW	
Indomethacin suppository	Desmopressin (nasal drops)	1 RCT (60 children)	MD = - 1.45 (-2.37 to -0.53)	VERY LOW	
Oxybutinin	Pseudoephedrine	1 RCT (20 children)	MD = -0.75 (-2.45 to 0.95)	VERY LOW	
Oxybutinin	Indomethacin	1 RCT (18 children)	MD = 0.2 (-1.62 to 2.02)	VERY LOW	
Oxybutinin	Dicyclomine	1 RCT (58 children)	MD = 5.7 (5.06 to 6.34)	LOW	
Pseudoephedrine	Indomethacin	1 RCT (20 children)	MD = 0.95 (-0.77 to 2.67)	VERY LOW	
Desmopressin + oxybutynin	Desmopressin	1 RCT (97 children)	MD = -1.3 (-3.3 to 0.7)	VERY LOW	
Desmopressin + oxybutynin	Imipramine	1 RCT (96 children)	MD = 5.6 (2.8 to 8.4)	LOW	
Oxybutynin	Imipramine	1 RCT (55 children)	MD = 1 (0.02 to 1.98)	VERY LOW	
Oxybutynin	Oxybutynin+ imipramine	1 RCT (60 children)	MD = -1.1 (-1.93 to -0.27)	VERY LOW	
Oxybutynin + imipramine	Imipramine	1 RCT (63 children)	MD = 2.1 (1.21 to 2.99)	LOW	
Tolterodine	Imipramine	1 RCT (50 children)	MD = -2.6 (-5.12 to -0.08)	VERY LOW	
Scopolamine butyl bromide	Imipramine	1 RCT (28 children)	MD = -1.07 (-2.23 to -0.09)	VERY LOW	
Desmopressin (10 mcg)	Placebo	2 RCT (54 children)	MD = -0.09 (-1.27 to 1.1)	VERY LOW	
Desmopressin (20 mcg)	Placebo	1 RCT (22 children)	MD = - 0.54 (-2.23 to 1.15)	VERY LOW	
Desmopressin (10 mcg)	Desmopressin (20 mcg)	1 RCT (20 children)	MD = - 0.1 (-2.05 to 1.85)	VERY LOW	
Desmopressin	Imipramine	1 RCT (36 children)	MD = - 0.2 (-1.6 to 1.2)	VERY LOW	
Desmopressin + psychology + retention control training	Desmopressin Alone	1 RCT (146 children)	MD = 2.1 (1.53 to 2.67)	LOW	

Desmopressin + psychology + retention control training	Placebo + psychology + retention control training	1 RCT (144 children)	MD = 0.4 (-0.21 to 1.01)	VERY LOW	?
Outcome: complete response to therapy after treatment					
Alarm	No treatment or control	10 RCT (366 children)	RR = 9.67 (4.74 to 19.76)	LOW	+
Bell and pad alarm	Body alarm	1 RCT (40 children)	RR = 0.91 (0.50 to 1.64)	VERY LOW	?
Standard alarm	Intermittent alarm	2 RCT (59 children)	RR = 0.70 (0.37 to 1.35)	VERY LOW	?
Immediate alarm	Delayed Alarm	1 RCT (26 children)	RR = 3.0 (0.74 to 12.21)	VERY LOW	?
Alarm	Twin signal	2 RCT (48 children) Caldwell, 2020	RR = 0.93 (0.56 to 1.53)	VERY LOW	?
Bell and pad alarm	Electric shock alarm	1 RCT (24 children)	RR = 1.17 (0.56 to 2.45)	VERY LOW	?
Loud alarm	Quiet alarm	2 RCT (40 children)	RR = 0.90 (0.47 to 1.71)	VERY LOW	?
Code-word alarm	Control alarm	1 RCT (353 children)	RR = 0.91 (0.79 to 1.05)	MODERATE	=
Alarm	Other behavioural interventions	3 RCT (89 children) Caldwell, 2020	RR = 1.39 (0.81 to 2.41)	LOW	?
Alarm	Desmopressin	5 RCT (565 children)	RR = 1.30 (0.92 to 1.84)	MODERATE	=
Alarm	Tricyclics	1 RCT (24 children) Caldwell, 2020	RR = 11.00 (0.67 to 179.29)	VERY LOW	?
Alarm	Cognitive behavioural therapy	1 RCT (33 children) Caldwell, 2020	RR = 0.48 (0.25 to 0.92)	VERY LOW	?
Alarm	Hypnotherapy	1 RCT (96 children)	RR = 3.00 (1.18 to 7.60)	VERY LOW	?
Alarm + dry bed training	Dry bed training	1 RCT (80 children)	RR = 0.56 (0.15 to 2.12)	LOW	?
Alarm + desmopressin	Desmopressin	2 RCT (161 children)	RR = 2.32 (1.26 to 4.29)	LOW	+

Outcome: proportion of children achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment					
Alarm	No treatment or control	18 RCT (827 children)	RR = 7.23 (1.4 to 37.33)	LOW	
Alarm	Placebo	2 RCT (181 children)	RR = 1.59 (1.16 to 2.17)	LOW	
Bell and pad alarm	Body alarm	1 RCT (40 children)	RR = 1.00 (0.67 to 1.50)	VERY LOW	
Standard alarm	Intermittent alarm	3 RCT (86 children)	RR = 1.06 (0.82 to 1.36)	VERY LOW	
Immediate alarm	Delayed Alarm	2 RCT (62 children)	RR = 1.88 (0.97 to 3.63)	VERY LOW	
Alarm	Twin signal	3 RCT (78 children) Caldwell, 2020	RR = 0.94 (0.79 to 1.13)	VERY LOW	
Bell and pad alarm	Electric shock alarm	1 RCT (24 children)	RR = 1.00 (0.79 to 1.27)	VERY LOW	
Loud alarm	Quiet alarm	2 RCT (40 children)	RR = 1.33 (0.89 to 1.99)	VERY LOW	
Audio alarm	Vibrating alarm	1 RCT (47 children)	RR = 0.68 (0.45 to 1.01)	VERY LOW	
Code-word alarm	Control alarm	1 RCT (353 children)	RR = 1.11 (0.97 to 1.27)	MODERATE	
Alarm	Other behavioural interventions	6 RCT (179 children) Caldwell, 2020	RR = 1.77 (0.98 to 3.19)	LOW	
Alarm	Desmopressin	12 RCT (1168 children)	RR = 1.12 (0.93 to 1.36)	LOW	
Alarm	Tricyclics	3 RCT (208 children) Caldwell, 2020	RR = 2.05 (1.33 to 3.17)	VERY LOW	
Alarm	Cognitive behavioural therapy	1 RCT (33 children) Caldwell, 2020	RR = 0.48 (0.25 to 0.92)	VERY LOW	
Alarm	Psychotherapy	2 RCT (116 children)	RR = 3.62 (1.38 to 9.50)	VERY LOW	
Alarm	Hypnotherapy	1 RCT (96 children)	RR = 3.00 (1.41 to 6.39)	VERY LOW	
Alarm	Restricted diet	1 RCT (150 children)	RR = 23.00 (3.19 to 165.98)	VERY LOW	

Alarm + bladder training	Bladder training	1 RCT (22 children) Caldwell, 2020	RR = 3.00 (0.73 to 12.27)	VERY LOW	
Alarm + dry bed training	Dry bed training	1 RCT (80 children)	RR = 3.79 (1.85 to 7.77)	LOW	
Alarm + desmopressin	Desmopressin	5 RCT (359 children)	RR = 1.32 (1.08 to 1.62)	LOW	
Outcome: non-response to therapy after treatment (proportion of children NOT achieving 14 consecutive dry nights of the end of the treatment)					
Imipramine	Placebo	12 RCT (831 children)	RR = 0.74 (0.61 to 0.90)	VERY LOW	
Amitriptyline	Placebo	2 RCT (98 children)	RR = 0.83 (0.72 to 0.97)	LOW	
Imipramine	Desmopressin	4 RCT (222 children)	RR = 0.88 (0.64 to 1.20)	VERY LOW	
Imipramine	Desmopressin + Oxybutynin	1 RCT (45 children)	RR = 2.39 (1.35 to 4.25)	VERY LOW	
Imipramine	Alarm	1 RCT (24 children)	RR = 4.00 (1.06 to 15.08)	VERY LOW	
Imipramine	Alarm (Mozes detector)	2 RCT (184 children)	RR = 1.28 (1.07 to 1.53)	VERY LOW	
Imipramine	3 step therapy (reassurance, retention control training + wakening, parental involvement)	1 RCT (72 children)	RR = 1.83 (1.08 to 3.12)	LOW	
Imipramine	3 step therapy + motivation/counseling + education	1 RCT (132 children)	RR = 3.91 (2.30 to 6.66)	LOW	
Imipramine + oxybutynin	Placebo	1 RCT (47 children)	RR = 0.43 (0.23 to 0.78)	MODERATE	
Bladder training	Control (wait list + reward)	1 RCT (21 children)	RR = 0.85 (0.63 to 1.15)	VERY LOW	
Reward + lifting	Control (play)	1 RCT (20 children)	RR = 0.22 (0.06 to 0.78)	VERY LOW	
Reward	Control (wait list)	2 RCT (325 children)	RR = 0.84 (0.73 to 0.95)	VERY LOW	

Lifting (without password)	Control	1 RCT (287 children)	RR = 0.79 (0.68 to 0.92)	VERY LOW	?
Lifting (with password)	Control	1 RCT (284 children)	RR = 0.92 (0.81 to 1.05)	VERY LOW	?
Bladder training	Dry Bed Training (complex intervention)	1 RCT (22 children)	RR = 1.67 (0.85 to 3.26)	VERY LOW	?
Reward	Cognitive therapy	1 RCT (40 children)	RR = 2.8 (1.24 to 6.3)	VERY LOW	?
Waking linked to wetting	Waking at set time	1 RCT (125 children)	RR = 0.79 (0.5 to 1.22)	VERY LOW	?
Lifting (without password)	Lifting with password	1 RCT (283 children)	RR = 0.86 (0.74 to 1.02)	VERY LOW	?
Lifting (without password)	Reward	1 RCT (286 children)	RR = 0.93 (0.78 to 1.1)	VERY LOW	?
Lifting (with password)	Reward	1 RCT (286 children)	RR = 1.07 (0.92 to 1.25)	VERY LOW	?
Waking	Placebo	1 RCT (32 children)	RR = 1.22 (0.91 to 1.64)	VERY LOW	?
Waking + reward + placebo	Amitriptyline	1 RCT (40 children)	RR = 2.83 (1.42 to 5.67)	VERY LOW	?
Waking + reward + placebo	Waking+ reward + amitriptyline	1 RCT (40 children)	RR = 1.55 (1 to 2.39)	VERY LOW	?
Bladder training	Desmopressin	1 RCT (114 children)	RR = 1.25 (0.97 to 1.62)	VERY LOW	?
Bladder training + placebo	Oxybutynin	1 RCT (59 children)	RR = 1.11 (0.95 to 1.3)	VERY LOW	?
Bladder training + placebo	Placebo	1 RCT (59 children)	RR = 0.97 (0.88 to 1.06)	VERY LOW	?
Bladder training + placebo	Bladder training + oxybutynin	1 RCT (59 children)	RR = 1.07 (0.93 to 1.23)	VERY LOW	?
Chlorprotixine	Placebo	1 RCT (90 children)	RR = 0.95 (0.85 to 1.07)	VERY LOW	?
Indomethacin suppository	Placebo	1 RCT (38 children)	RR = 0.36 (0.16 to 0.79)	VERY LOW	?
Diclofenac	Placebo	3 RCT (124 children)	RR = 0.62 (0.34 to 1.13)	VERY LOW	?
Meprobamate	Placebo	1 RCT (67 children)	RR = 1.11 (0.92 to 1.35)	VERY LOW	?

Hydroxyzine chloride	Placebo	1 RCT (80 children)	RR = 0.83 (0.7 to 0.97)	VERY LOW	?
Methylphenidate hydrochloride	Placebo	1 RCT (83 children)	RR = 0.79 (0.67 to 0.94)	VERY LOW	?
Atropine sulphate + ephedrine sulphate	Placebo	1 RCT (50 children)	RR = 1 (0.71 to 1.41)	VERY LOW	?
Chlordiazepoxide + amitriptyline	Placebo	1 RCT (215 children)	RR = 0.98 (0.95 to 1.01)	VERY LOW	?
Piracetam	Placebo	1 RCT (22 children)	RR = 1.38 (0.91 to 2.11)	VERY LOW	?
Propantheline	Placebo	2 RCT (226 children) Wallace 1969 Leys 1956	RR = 0.99 (0.95 to 1.05)	VERY LOW	?
Oxybutinin	Placebo	1 RCT (39 children)	RR = 0.8 (0.52 to 1.24)	VERY LOW	?
Diazepam	Placebo	1 RCT (50 children)	RR = 0.22 (0.11 to 0.46)	VERY LOW	?
Propantheline	Placebo	1 RCT (15 children) Mayon-White 1956	RR = 1.33 (0.15 to 11.64)	VERY LOW	?
Atomoxetine	Placebo	1 RCT (83 children)	RR = 0.81 (0.7 to 0.95)	VERY LOW	?
Hychlorthiazide	Placebo	1 RCT (64 children)	RR = 0.94 (0.84 to 1.04)	VERY LOW	?
LA tolterodine + desmo	Placebo + desmo	1 RCT (34 children)	RR = 0.89 (0.7 to 1.13)	VERY LOW	?
Mesterolone	Placebo	1 RCT (30 children)	RR = 0.32 (0.17 to 0.62)	VERY LOW	?
Tolterodine	Placebo	1 RCT (50 children)	RR = 1 (0.93 to 1.08)	VERY LOW	?
Oxybutynin + alarm	Placebo +alarm	1 RCT (55 children)	RR = 0.96 (0.56 to 1.65)	VERY LOW	?
Oxybutynin + holding exercises + alarm	Placebo +holding exercises +alarm	1 RCT (54 children)	RR = 1.01 (0.58 to 1.75)	VERY LOW	?
Meprobamate + hydroxyzine	Imipramine	1 RCT (25 children)	RR = 1.67 (1.04 to 2.69)	VERY LOW	?

Hydroxyzine chloride	Methylphenidate hydrochloride	1 RCT (85 children)	RR = 1.04 (0.84 to 1.3)	VERY LOW	?
Triclofos	Ephedrine	1 RCT (56 children)	RR = 0.93 (0.8 to 1.07)	VERY LOW	?
Diclofenac	Desmopressin (nose drops)	1 RCT (62 children)	RR = 1.94 (1.13 to 3.33)	VERY LOW	?
Oxybutinin	Imipramine	2 RCT (85 children)	RR = 0.98 (0.76 to 1.26)	VERY LOW	?
Oxybutinin	Imipramine + oxybutinin	2 RCT (90 children)	RR = 1.46 (1.06 to 2.01)	VERY LOW	?
Propantheline	Propantheline + phenobarbitone	1 RCT (150 children)	RR = 1.09 (0.96 to 1.24)	VERY LOW	?
Tolterodine	Imipramine	1 RCT (50 children)	RR = 1.24 (1.01 to 1.53)	VERY LOW	?
Desmopressin + oxybutynin	Imipramine	1 RCT (96 children)	RR = 0.6 (0.44 to 0.8)	LOW	+
Desmopressin + oxybutynin	Desmopressin	1 RCT (97 children)	RR = 0.82 (0.58 to 1.16)	VERY LOW	?
Diclofenac	Imipramine	1 RCT (36 children)	RR = 1.03 (0.81 to 1.3)	VERY LOW	?
Diclofenac	Diclofenac + imipramine	1 RCT (50 children)	RR = 1.17 (0.92 to 1.5)	VERY LOW	?
Amphetamine	Alarm	1 RCT (33 children)	RR = 2.2 (1.12 to 4.29)	VERY LOW	?
Methedrine + alarm	Alarm	1 RCT (18 children)	RR = 0.14 (0.01 to 2.2)	VERY LOW	?
Piracetam	Play + supportive therapy	1 RCT (33 children)	RR = 1.67 (1.01 to 2.75)	VERY LOW	?
Piracetam	Piracetam + play + supportive therapy	1 RCT (30 children)	RR = 2.67 (1.18 to 6.03)	VERY LOW	?
Oxybutynin	Accupressure	1 RCT (24 children)	RR = 0.7 (0.41 to 1.2)	VERY LOW	?
Tolterodine + desmopressin	Desmopressin	1 RCT (34 children)	RR = 0.89 (0.7 to 1.13)	VERY LOW	?
Oxybutynin + desmopressin	Desmopressin	1 RCT (97 children)	RR = 0.91 (0.63 to 1.31)	VERY LOW	?
Oxybutynin + imipramine	Imipramine	2 RCT (101 children)	RR = 0.68 (0.5 to 0.92)	VERY LOW	?

Anticholinergic + desmopressin	Desmopressin	2 RCT (131 children)	RR = 0.9 (0.7 to 1.16)	VERY LOW	?
Outcome: non-response to therapy after treatment (proportion of children failed or relapsed after completion of treatment)					
Reward	Cognitive therapy	1 RCT (32 children)	RR = 3.43 (1.11 to 10.59)	VERY LOW	?
Waking linked to wetting	Waking at set time	1 RCT (125 children)	RR = 1.06 (0.79 to 1.44)	VERY LOW	?
Waking + reward + placebo	Amitriptyline	1 RCT (40 children)	RR = 1.5 (0.9 to 2.49)	VERY LOW	?
Waking + reward + placebo	Waking + reward + amitriptyline	1 RCT (40 children)	RR = 1 (0.7 to 1.43)	VERY LOW	?
Fluid restriction and avoidance of punishment	Imipramine	1 RCT (40 children)	RR = 2 (1.12 to 3.57)	VERY LOW	?
Fluid restriction and avoidance of punishment	Fluid restriction and avoidance of punishment + imipramine	1 RCT (40 children)	RR = 8 (2.11 to 30.34)	VERY LOW	?
Bladder training	Desmopressin	1 RCT (114 children)	RR = 0.92 (0.81 to 1.05)	VERY LOW	?
Atropine sulphate + ephedrine sulphate	Placebo	1 RCT (50 children)	RR = 0.92 (0.8 to 1.06)	VERY LOW	?
Chlordiazepoxide + amitriptyline	Placebo	1 RCT (200 children)	RR = 1 (0.97 to 1.03)	VERY LOW	?
Oxybutinin	Placebo	1 RCT (23 children)	RR = 1.13 (0.79 to 1.62)	VERY LOW	?
Mesterolone	Placebo	1 RCT (30 children)	RR = 0.77 (0.58 to 1.03)	VERY LOW	?
Oxybutynin + alarm	Placebo + alarm	1 RCT (52 children)	RR = 1.44 (0.75 to 2.78)	VERY LOW	?
Oxybutynin + holding exercises + alarm	Placebo + holding exercises + alarm	1 RCT (50 children)	RR = 1.1 (0.61 to 1.98)	VERY LOW	?
Oxybutynin + imipramine	Imipramine	2 RCT (85 children)	RR = 0.48 (0.31 to 0.74)	VERY LOW	?
DBT (alarm + therapist at home)	Control	1 RCT (40 children)	RR = 0.27 (0.13 to 0.55)	LOW	+
DBT (alarm + therapist in	Control	1 RCT (40 children)	RR = 0.32 (0.17 to 0.6)	LOW	+

hospital)					
DBT (alarm + parents as therapists at home)	Control	1 RCT (40 children)	RR = 0.22 (0.1 to 0.5)	LOW	
DBT with alarm	Control	1 RCT (80 children)	RR = 0.26 (0.17 to 0.4)	LOW	
FSHT with alarm	Control	1 RCT (24 children)	RR = 0.41 (0.21 to 0.79)	VERY LOW	
DBT without alarm	Control	1 RCT (40 children)	RR = 0.85 (0.7 to 1.05)	VERY LOW	
DBT (no alarm)	Alarm	1 RCT (40 children)	RR = 1.7 (1.06 to 2.73)	VERY LOW	
DBT (no alarm)	DBT + alarm	2 RCT (100 children)	RR = 2.81 (1.8 to 4.38)	VERY LOW	
Retention control training + wakening + parental reassurance	Same + counselling + educational reinforcement	1 RCT (132 children)	RR = 2.07 (1.16 to 3.72)	VERY LOW	
DBT + alarm	Alarm	3 RCT (152 children)	RR = 0.71 (0.35 to 1.44)	VERY LOW	
FSHT + alarm	Alarm	1 RCT (25 children)	RR = 0.77 (0.32 to 1.87)	VERY LOW	
FSHT + alarm	Alarm + retention control training	1 RCT (26 children)	RR = 0.83 (0.34 to 2.06)	VERY LOW	
3-step (retention control training + wakening + parental reassurance)	Imipramine	1 RCT (72 children)	RR = 0.58 (0.36 to 0.93)	VERY LOW	
3-step (RCT+ wakening + parental reassurance) + counselling + educational reinforcement	Imipramine	1 RCT (132 children)	RR = 0.27 (0.16 to 0.43)	LOW	
Enuresis information on interactive CD-rom	No treatment control	1 RCT (183 children)	RR = 1.06 (0.91 to 1.24)	VERY LOW	
Written enuresis information	No treatment control	1 RCT (162 children)	RR = 0.92 (0.77 to 1.11)	VERY LOW	

Enuresis information on interactive CD-rom	Written enuresis information	1 RCT (195 children)	RR = 1.15 (0.97 to 1.36)	VERY LOW	
Desmopressin	Desmopressin + amitriptyline	1 RCT (31 children)	RR = 1.08 (0.9 to 1.3)	LOW	
Desmopressin	Retention control training	1 RCT (114 children)	RR = 1.09 (0.96. to 1.24)	VERY LOW	
Desmopressin + psychology + retention control training	Desmopressin alone	1 RCT (146 children)	RR = 0.98 (0.91 to 1.06)	VERY LOW	
Desmopressin + psychology + retention control training	Placebo + psychology + retention control training	1 RCT (145 children)	RR = 1.02 (0.94 to 1.12)	VERY LOW	
Desmopressin	Laser acupuncture	1 RCT (40 children)	RR = 0.71 (0.27 to 1.88)	VERY LOW	
Outcome: adverse effects					
Bell and pad alarm	Electric shock alarm	1 RCT (36 children)	No adverse events for the bell and pad alarm group. For electric shock alarm: 3/12 children received corrosive skin burns and 2/12 children discontinued treatment due to fear.	-	-
Code-word alarm	Control alarm	1 RCT (353 children)	RR = 1.34 (0.75 to 2.38)	MODERATE	
Alarm	Desmopressin	5 RCT (565 children)	RR = 0.38 (0.20 to 0.71)	MODERATE	

95% CI: Confidence interval of 95%; RR: Risk ratio; OR: Odds Ratio; MD: Mean Difference; DBT: Dry bed training; RCT: Randomized Clinical Trial.

Comparison: Intervention vs. Control	Partial response (50-99%) at the end of treatment	Complete response (100%) at the end of treatment	Enuresis episodes per week at the end of treatment	Non-response to therapy after treatment	Continued success (after six months and after two years)	Quality of life
Alarm vs. No treatment or control		⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW			
Alarm vs. Placebo		⊕⊕○○ LOW	⊕○○○ VERY LOW			
Immediate alarm vs. Delayed alarm		⊕○○○ VERY LOW	⊕○○○ VERY LOW			
Alarm vs. Twin signal		⊕○○○ VERY LOW	⊕○○○ VERY LOW			
Alarm vs. Other behavioural interventions			⊕⊕○○ LOW			
Alarm vs. Desmopressin		⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕○○ LOW			
Alarm vs. Tricyclics		⊕○○○ VERY LOW	⊕○○○ VERY LOW			
Alarm vs. Cognitive behavioural therapy		⊕○○○ VERY LOW	⊕○○○ VERY LOW			
Alarm + bladder training vs. Bladder training		⊕○○○ VERY LOW	⊕○○○ VERY LOW			

Alarm + desmopressin vs. Desmopressin		⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW			
Imipramine vs. Placebo			⊕○○○ VERY LOW	⊕○○○ VERY LOW		
Imipramine vs. Desmopressin			⊕○○○ VERY LOW	⊕○○○ VERY LOW		
Imipramine + oxybutinin vs. Imipramine			⊕○○○ VERY LOW			
Amitriptyline vs. Desmopressin			⊕○○○ VERY LOW			
Amitriptyline + Desmopressin vs. Amitriptyline			⊕○○○ VERY LOW			
Bladder training vs. Dry Bed Training (complex intervention with alarm)			⊕○○○ VERY LOW			
Bladder training vs. Control (wait list + reward)			⊕○○○ VERY LOW	⊕○○○ VERY LOW		
Reward vs. Control (wait list)			⊕⊕○○ LOW	⊕○○○ VERY LOW		
Bladder training vs. Dry Bed Training (complex intervention)			⊕○○○ VERY LOW	⊕○○○ VERY LOW		
Reward vs. Cognitive therapy			⊕○○○ VERY LOW	⊕○○○ VERY LOW		

Waking vs. Placebo			⊕○○○ VERY LOW	⊕○○○ VERY LOW		
Bladder training vs. Desmopressin			⊕○○○ VERY LOW	⊕○○○ VERY LOW		
Phenmetrazine vs. Placebo			⊕○○○ VERY LOW			
Indomethacin suppository vs. Placebo			⊕⊕○○ LOW	⊕○○○ VERY LOW		
Diclofenac sodium vs. Placebo			⊕⊕○○ LOW			
Diazepam vs. Placebo			⊕⊕○○ LOW			
Ibuprofen vs. Placebo			⊕⊕○○ LOW			
Pseudoephedrine vs. Placebo			⊕⊕○○ LOW			
Ibuprofen + pseudoephedrine vs. Placebo			⊕⊕○○ LOW			
Tolterodine vs. Placebo			⊕○○○ VERY LOW	⊕○○○ VERY LOW		
Scopolamine butyl bromide vs. Placebo			⊕○○○ VERY LOW			

Meprobamate + hydroxyzine vs. Imipramine			⊕⊕○○ LOW	⊕○○○ VERY LOW		
Ephedrine sulphate vs. Imipramine			⊕⊕○○ LOW			
Indomethacin suppository vs. Desmopressin (nasal drops)			⊕○○○ VERY LOW			
Oxybutinin vs. Pseudoephedrine			⊕○○○ VERY LOW			
Oxybutinin vs. Indomethacin			⊕○○○ VERY LOW			
Oxybutinin vs. Dicyclomine			⊕⊕○○ LOW			
Pseudoephedrine vs. Indomethacin			⊕○○○ VERY LOW			
Desmopressin + oxybutynin vs. Desmopressin			⊕○○○ VERY LOW	⊕○○○ VERY LOW		
Desmopressin + oxybutynin vs. Imipramine			⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW		
Oxybutynin vs. Imipramine			⊕○○○ VERY LOW			
Oxybutynin vs. Oxybutynin + imipramine			⊕○○○ VERY LOW			

Oxybutynin + imipramine vs. Imipramine			⊕⊕○○ LOW	⊕○○○ VERY LOW		
Tolterodine vs. Imipramine			⊕○○○ VERY LOW	⊕○○○ VERY LOW		
Scopolamine butyl bromide vs. Imipramine			⊕○○○ VERY LOW			
Desmopressin (10 mcg) vs. Placebo			⊕○○○ VERY LOW			
Desmopressin (20 mcg) vs. Placebo			⊕○○○ VERY LOW			
Desmopressin (10 mcg) vs. Desmopressin (20 mcg)			⊕○○○ VERY LOW			
Desmopressin vs. Imipramine			⊕○○○ VERY LOW			
Desmopressin + psychology + retention control training vs. Desmopressin alone			⊕⊕○○ LOW			
Desmopressin + psychology + retention control training vs. Placebo + psychology + retention control training			⊕○○○ VERY LOW			
Bell and pad alarm vs. Body alarm		⊕○○○ VERY LOW				
Standard alarm vs. Intermittent alarm		⊕○○○ VERY LOW				

Bell and pad alarm vs. Electric shock alarm		⊕○○○ VERY LOW				
Loud alarm vs. Quiet alarm		⊕○○○ VERY LOW				
Code-word alarm vs. Control alarm		⊕⊕⊕○ MODERATE				
Alarm vs. Other behavioural interventions		⊕⊕○○ LOW				
Alarm vs. Hypnotherapy		⊕○○○ VERY LOW				
Alarm + dry bed training vs. Dry bed training		⊕⊕○○ LOW				
Audio alarm vs. Vibrating alarm		⊕○○○ VERY LOW				
Alarm vs. Psychotherapy		⊕○○○ VERY LOW				
Alarm vs. Restricted diet		⊕○○○ VERY LOW				
Amitriptyline vs. Placebo				⊕⊕○○ LOW		
Imipramine vs. Alarm				⊕○○○ VERY LOW		

Imipramine vs. Alarm (Mozes detector)				⊕○○○ VERY LOW		
Imipramine vs. 3 step therapy (reassurance, retention control training + wakening, parental involvement)				⊕⊕○○ LOW		
Imipramine vs. 3 step therapy + motivation/counselling + education				⊕⊕○○ LOW		
Imipramine + Oxybutynin vs. Placebo				⊕⊕⊕○ MODERATE		
Reward + lifting vs. Control (play)				⊕○○○ VERY LOW		
Lifting (without password) vs. Control				⊕○○○ VERY LOW		
Lifting (with password) vs. Control				⊕○○○ VERY LOW		
Waking linked to wetting vs. Waking at set time				⊕○○○ VERY LOW		
Lifting (without password) vs. Lifting with password				⊕○○○ VERY LOW		
Lifting (without password) vs. Reward				⊕○○○ VERY LOW		
Lifting (with password) vs. Reward				⊕○○○ VERY LOW		

Waking + reward + placebo vs. Amitriptyline				⊕○○○ VERY LOW		
Waking + reward + placebo vs. Waking + reward + amitriptyline				⊕○○○ VERY LOW		
Bladder training + placebo vs. Oxybutynin				⊕○○○ VERY LOW		
Bladder training + placebo vs. Placebo				⊕○○○ VERY LOW		
Bladder training + placebo vs. Bladder training + oxybutynin				⊕○○○ VERY LOW		
Chlorprotixine vs. Placebo				⊕○○○ VERY LOW		
Diclofenac vs. Placebo				⊕○○○ VERY LOW		
Meprobamate vs. Placebo				⊕○○○ VERY LOW		
Hydroxyzine chloride vs. Placebo				⊕○○○ VERY LOW		
Methylphenidate hydrochloride vs. Placebo				⊕○○○ VERY LOW		
Atropine sulphate + ephedrine sulphate vs. Placebo				⊕○○○ VERY LOW		

Chlordiazepoxide + amitriptyline vs. Placebo				⊕○○○ VERY LOW		
Piracetam vs. Placebo				⊕○○○ VERY LOW		
Propantheline vs. Placebo				⊕○○○ VERY LOW		
Oxybutinin vs. Placebo				⊕○○○ VERY LOW		
Diazepam vs. Placebo				⊕○○○ VERY LOW		
Atomoxetine vs. Placebo				⊕○○○ VERY LOW		
Hychlorthiazide vs. Placebo				⊕○○○ VERY LOW		
LA tolterodine + desmopressin vs. Placebo + desmopressin				⊕○○○ VERY LOW		
Mesterolone vs. Placebo				⊕○○○ VERY LOW		
Oxybutynin + alarm vs. Placebo + alarm				⊕○○○ VERY LOW		
Oxybutynin + holding exercises + alarm vs. Placebo + holding exercises + alarm				⊕○○○ VERY LOW		

Hydroxyzine chloride vs. Methylphenidate hydrochloride				⊕○○○ VERY LOW		
Triclofos vs. Ephedrine				⊕○○○ VERY LOW		
Diclofenac vs. Desmopressin (nose drops)				⊕○○○ VERY LOW		
Oxybutinin vs. Imipramine				⊕○○○ VERY LOW		
Oxybutinin vs. Imipramine + oxybutinin				⊕○○○ VERY LOW		
Propantheline vs. Propantheline + phenobarbitone				⊕○○○ VERY LOW		
Diclofenac vs. Imipramine				⊕○○○ VERY LOW		
Diclofenac vs. Diclofenac + imipramine				⊕○○○ VERY LOW		
Amphetamine vs. Alarm				⊕○○○ VERY LOW		
Methedrine + alarm vs. Alarm				⊕○○○ VERY LOW		
Piracetam vs. Play + supportive therapy				⊕○○○ VERY LOW		

Piracetam vs. Piracetam + play + supportive therapy				⊕○○○ VERY LOW		
Oxybutynin vs. Accupressure				⊕○○○ VERY LOW		
Tolterodine + desmopressin vs. Desmopressin				⊕○○○ VERY LOW		
Oxybutynin + desmopressin vs. Desmopressin				⊕○○○ VERY LOW		
Anticholinergic + desmopressin vs. Desmopressin				⊕○○○ VERY LOW		
Fluid restriction and avoidance of punishment vs. Imipramine				⊕○○○ VERY LOW		
Fluid restriction and avoidance of punishment vs. Fluid restriction and avoidance of punishment + imipramine				⊕○○○ VERY LOW		
DBT (alarm + therapist at home) vs. Control				⊕⊕○○ LOW		
DBT (alarm + therapist in hospital) vs. Control				⊕⊕○○ LOW		
DBT (alarm + parents as therapists at home) vs. Control				⊕⊕○○ LOW		
DBT with alarm vs. Control				⊕⊕○○ LOW		

FSHT with alarm vs. Control				⊕○○○ VERY LOW		
DBT without alarm vs. Control				⊕○○○ VERY LOW		
DBT (no alarm) vs. Alarm				⊕○○○ VERY LOW		
DBT (no alarm) vs. DBT + alarm				⊕○○○ VERY LOW		
Retention control training + wakening + parental reassurance vs. Same + counselling + educational reinforcement				⊕○○○ VERY LOW		
DBT + alarm vs. Alarm				⊕○○○ VERY LOW		
FSHT + alarm vs. Alarm				⊕○○○ VERY LOW		
FSHT + alarm vs. Alarm + retention control training				⊕○○○ VERY LOW		
3-step (retention control training + wakening + parental reassurance) vs. Imipramine				⊕○○○ VERY LOW		
3-step (RCT+ wakening + parental reassurance) + counselling + educational reinforcement vs. Imipramine				⊕○○○ VERY LOW		
Enuresis information on interactive CD-rom vs. No treatment control				⊕○○○ VERY LOW		

Written enuresis information vs. No treatment control				⊕○○○ VERY LOW		
Enuresis information on interactive CD-rom vs. Written enuresis information				⊕○○○ VERY LOW		
Desmopressin vs. Desmopressin + amitriptyline				⊕⊕○○ LOW		
Desmopressin vs. Retention control training				⊕○○○ VERY LOW		
Desmopressin + psychology + retention control training vs. Desmopressin alone				⊕○○○ VERY LOW		
Desmopressin + psychology + retention control training vs. Placebo + psychology + retention control training				⊕○○○ VERY LOW		
Desmopressin vs. Laser acupuncture				⊕○○○ VERY LOW		

Icon	Interpretation
	Evidence of benefit: moderate or high quality of evidence; the effect size confidence interval does not cross the null line.
	Evidence of harm: moderate or high quality of evidence; the effect size confidence interval does not cross the null line.
	Evidence of no effect or equivalence: moderate or high quality of evidence; the effect size confidence interval is narrow and it crosses the null line.
	Possible benefit: low quality of evidence of benefit or moderate/high quality of evidence; the effect size confidence interval is wide and it crosses the null line.
	Possible harm: low quality of evidence of harm or moderate/high quality of evidence; the effect size confidence interval is wide and it crosses the null line.
	Unknown benefit or harm: low quality of evidence with wide effect size confidence interval crossing the null line or very low quality of evidence.