

Enurese Nocturna

Fisiopatologia e Tratamento

Teresa Costa¹

A enurese nocturna é muito comum em idade pediátrica. Atinge cerca de 15% das crianças aos 5 anos de idade e, geralmente, tem tendência para a resolução espontânea. No entanto, é uma situação que se repercute muito negativamente na criança e na família, suscitando sentimentos de frustração, ansiedade e culpa, de dúvidas acerca da qualidade de desempenho parental e gerando dificuldades no relacionamento entre os pais e a criança. Leva, também, à desistência, por parte da criança, de actividades sociais que impliquem passar as noites fora de casa. Sobretudo, conduz a criança à perda da auto-estima e a sentir-se diferente. Hjalmas et al concluíram nos seus trabalhos que as crianças enuréticas têm pior auto-estima que aquelas com doenças crónicas debilitantes.

Por tudo isto, a enurese nocturna deve ser sempre uma situação a valorizar e avaliar.

DEFINIÇÕES

Muito recentemente foi feita uma revisão da terminologia utilizada quando nos referimos à função do tracto urinário inferior em crianças e adolescentes, pela *International Children's Continence Society* na tentativa de uniformizar definições e evitar confusões semânticas.

Assim, e de acordo com esta Entidade, entende-se por *incontinência urinária* toda e qualquer perda de urina que escapa ao controle voluntário. Esta perda pode ser contínua ou intermitente.

Incontinência urinária contínua refere-se à perda constante de urina, um fenómeno que é quase exclusivamente

associado a malformações estruturais congénitas, como o ureter ectópico ou a lesão iatrogénica do esfíncter externo uretral. Esta terminologia, que substitui a *incontinência urinária total*, que era anteriormente utilizada, aplica-se a crianças de todas as idades, já que mesmo os lactentes têm um certo grau de controle cortical do esvaziamento vesical e não perdem urina entre as micções. No entanto, não é muito fácil de valorizar e diagnosticar antes da idade em que se espera haver controle de esfíncteres.

A *incontinência urinária intermitente* é a perda de urina entre as micções. Quando ocorre durante a noite é chamada enurese nocturna.

Assim, a *enurese nocturna* define-se como a perda involuntária de urina durante o sono, numa idade em que já é esperado existir controle vesical (acima dos 5-6 anos). Pode ser *primária*, quando a criança nunca foi continente durante o sono, ou *secundária*, quando após um período de continência mínimo de 6 meses, há recorrência das perdas urinárias nocturnas. Por outro lado, é fundamental a distinção entre *enurese nocturna* isolada ou *monossintomática*, da *enurese não monossintomática*, em que há também sintomas miccionais diurnos como incontinência urinária diurna, contínua ou intermitente, aumento ou diminuição da frequência das micções, urgência miccional, alterações do jacto urinário, infecções urinárias, etc.

A *enurese nocturna monossintomática* corresponde à maioria destas crianças (cerca de 80 a 85% dos casos) e é geralmente uma situação benigna e transitória, enquanto que a *enurese nocturna não monossintomática*, pode associar-se a situações clínicas mais complexas e,

em alguns casos, graves e que necessitam de tratamento atempado e adequado.

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência da enurese nocturna na população geral é de cerca de 15% em crianças de 5 anos, de 10% aos 7 anos, de 7% aos 10 anos e de cerca de 1% a partir dos 15 anos e na idade adulta. Tem uma taxa de resolução espontânea de aproximadamente 15% ao ano, mas quanto mais a enurese persistir, menor é a probabilidade de que se venha a resolver espontaneamente.

É cerca de duas vezes mais frequente no sexo masculino.

Por outro lado, é indiscutível a predisposição familiar para a enurese. O risco de vir a desenvolver enurese é de aproximadamente 75% se ambos os pais foram enuréticos e de 45% quando apenas um dos pais foi enurético.

ETIOLOGIA / FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da enurese nocturna monossintomática é complexa e não é, ainda, completamente conhecida.

Vários factores parecem estar implicados na sua etiologia:

- Factores genéticos
- Factores urodinâmicos/Capacidade vesical funcional
- Poliúria nocturna
- Disfunção sono/vigília
- Factores psicológicos

Existe a noção de que se trata de um grupo muito heterogéneo de crianças, em que há sobreposição destes factores em intensidades variáveis e daí, também, a grande variabilidade de resposta ao tratamento.

¹ Serviço de Nefrologia Pediátrica – Hospital Central Especializado de Crianças Maria Pia

A implicação genética comprovou-se pela existência de história familiar positiva num número significativo destas crianças (sobretudo pai ou mãe enuréticos) e também em estudos com gémeos, em que se verificou concordância num número importante de casos.

O padrão hereditário é complexo e heterogéneo. A transmissão é autossómica dominante, com penetrância elevada (90%). Estudos de genética molecular identificaram os cromossomas 12q, 13q e 22, e os respectivos marcadores genéticos, relacionados com a enurese nocturna, havendo uma grande heterogeneidade de *locus* e não sendo possível a associação genótipo-fenótipo. Assim, apesar dos cromossomas e dos seus marcadores genéticos terem sido identificados, as implicações clínicas destes achados mantêm-se desconhecidas.

A fisiopatologia básica da enurese parece assentar no desequilíbrio entre o volume de urina produzida e a capacidade funcional vesical nocturna, associado a uma dificuldade em despertar da criança enurética. Quando a quantidade de urina produzida durante a noite ultrapassa o limite máximo de retenção vesical e a criança não acorda, ocorre o episódio enurético (Fig 1).

Os enuréticos podem ter uma pequena capacidade vesical nocturna, por

imaturidade. Vários trabalhos demonstraram que estas crianças têm uma capacidade vesical funcional nocturna diminuída, o que muitas vezes não significa que a bexiga seja anatomicamente pequena. Têm, sim, mais tendência a contrações frequentes do detrusor durante o sono, adoptando o comportamento de uma bexiga hiperactiva e resultando numa capacidade funcional diminuída e micções frequentes. Por outro lado, verificou-se ausência de alterações urodinâmicas na maioria dos casos, ocorrendo estas alterações funcionais apenas no período nocturno, durante o sono.

Um grupo significativo destas crianças (cerca de dois terços), apresenta uma poliúria nocturna relativa, em graus variáveis. Estudos do débito urinário em crianças enuréticas demonstraram existir um volume urinário nocturno aumentado, quando comparado com o de crianças normais, não enuréticas. Este facto parece ser explicado por uma deficiência relativa da produção de hormona anti-diurética (vasopressina) durante a noite. Em crianças normais, a libertação da vasopressina aumenta no período nocturno, reduzindo a produção de urina para um volume duas a três vezes inferior ao produzido durante o dia. Em crianças enuréticas a libertação de vasopressina não aumenta, do mesmo modo, durante o sono, resultando num maior volume

urinário e numa menor osmolalidade urinária neste período.

A poliúria nocturna pode resultar de uma situação de produção excessiva e patológica de urina ao longo do dia, como no caso da diabetes mellitus ou insípida, polidipsia ou secundária ao uso de fármacos, que importa sempre excluir. Nos enuréticos, em que a diurese nas 24 horas é normal, o volume urinário nocturno deve ser avaliado em função da capacidade vesical funcional individual e não em termos absolutos. Assim, estamos em presença de poliúria nocturna, quando o débito urinário é superior ou igual a 130% da capacidade vesical esperada para a idade, como veremos a seguir. O volume urinário nocturno só é relevante quando valorizado em função da capacidade vesical funcional da criança.

Por outro lado, parece haver uma relação entre sono profundo e dificuldade em despertar e os episódios enuréticos, embora, em estudos realizados, não tenha sido possível documentar essa relação. Estudos polisomnográficos vários realizados nestas crianças foram normais.

A perda urinária nocturna ocorre quando a criança não acorda com a sensação de repleção vesical. O enurético não acorda com o estímulo de bexiga cheia por atraso na maturação dos centros sub-corticais que recebem os estímulos das vias nervosas, produzidos pela repleção vesical. O amadurecimento progressivo do sistema nervoso central leva ao *reconhecimento* de presença de bexiga cheia e controle do reflexo da micção.

Também têm sido descritos episódios enuréticos associados a roncopatia e apneia obstrutiva do sono.

Factores psicológicos ou psicossomáticos só raramente são causa de enurese nocturna e estão mais vezes implicados na enurese secundária.

Actualmente discute-se se a enurese nocturna secundária poderá surgir após um evento traumático para a criança, como a morte de um familiar, a separação dos pais ou mesmo o nascimento de um irmão, quando existe uma predisposição genética prévia.

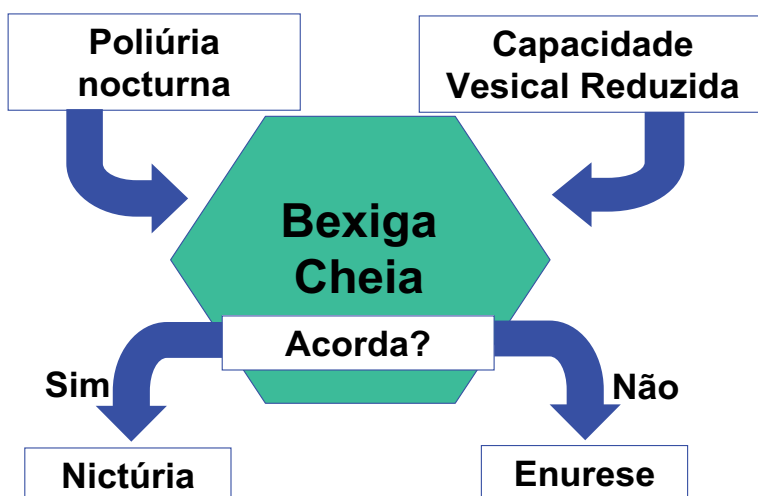


Figura 1 – Fisiopatologia da enurese

Nas crianças enuréticas, as alterações comportamentais ou psicológicas parecem ser mais uma consequência do que uma causa da enurese.

A enurese pode provocar problemas psicossociais como baixa auto-estima, tensão familiar e isolamento social.

AVALIAÇÃO E DIAGNÓSTICO

A avaliação inicial destas crianças pode incluir apenas a realização da história clínica e exame objectivo e de um exame sumário de urina (fita teste urinária).

É imprescindível uma abordagem minuciosa de avaliação de diagnóstico destas crianças, através da realização de uma história clínica e de um exame objectivo cuidadosos e orientados. Não devem ficar esquecidos os parâmetros indicados nos Quadros I, II e III. Quando à enurese nocturna se associam outros sintomas como perdas urinárias diurnas, urgência miccional, poliúria, infecções urinárias, hipertensão, atraso de crescimento, sintomas ou sinais neurológicos, entre outros, as crianças devem ser mais exaustivamente estudadas e orientadas

para consultas de especialidade de referência.

A consulta de enurese nocturna exige muito tempo e motivação. É fundamental a caracterização da enurese e do padrão miccional diurno, o que nem sempre é fácil porque os sintomas e sinais de disfunção miccional podem ser subtis e passarem despercebidos ou podem ser ocultados por vergonha, dado terem uma conotação social muito negativa.

É importante incentivar os pais a fazer uma folha de registo e de caracterização das micções diurnas e as crianças a registar num calendário as noites secas e molhadas. Na folha de registo das micções diurnas deve constar:

- Ingestão de líquidos e diurese total do dia
- Frequência e volumes das micções (valores máximos e médios)
- Períodos máximos de tempo entre as micções
- Características da micção (dificuldade em iniciar ou interromper, jacto urinário fraco, sensação de esvaziamento incompleto, urgên-

cia miccional, existência de atitudes corporais para evitar a micção, incontinência de urgência)

- Episódios de incontinência
- Diferenças entre dias de escola e fins de semana

Também é importante fazer uma estimativa da produção de urina nocturna, sabendo quantos episódios enuréticos ocorrem por noite e se são abundantes ou, mais objectivamente, usando o peso da fralda da noite a que se adiciona o volume da primeira micção da manhã, o que nem sempre se revela tarefa fácil.

Na interpretação da folha de registo das micções diurnas e na caracterização do padrão miccional, estamos perante uma *frequência* anormalmente *baixa* de micções, quando esta é igual ou inferior a 3 micções por dia e *alta*, quando é igual ou superior a 8.

Por outro lado, a *capacidade vesical funcional* de cada criança pode ser estimada, correspondendo ao volume urinário máximo obtido numa micção, durante o dia (em crianças com resíduo pós-mic-

Quadro I – História clínica

HISTÓRIA CLÍNICA

- **Caracterização da enurese**
 - Idade de início
 - Nº de vezes que molha a cama / noite e semana
 - Volume urinário / episódio enurético
 - Nº horas de sono
 - Episódios enuréticos durante a sesta
 - Tratamentos anteriores e resultados
- **Padrão miccional / Sintomas miccionais diurnos**
- **Hábitos alimentares**
- **Ingestão líquidos (polidipsia)**
- **Características do sono**
- **Obstipação e encoprese**

Quadro II – Antecedentes pessoais e familiares

ANTECEDENTES PESSOAIS

- **Desenvolvimento psicomotor**
- **Avaliação psico-social/ alterações comportamentais**
- **Antecedentes patológicos relevantes**
 - Apneia obstrutiva do sono
 - Diabetes
 - Infecções urinárias recorrentes
 - Nefro-uropatias
 - Epilepsia ou outras doenças neurológicas
 - Mielomeningocele / espinha bífida
 - Cirurgias abdominais ou urológicas prévias
 - Terapêutica medicamentosa em curso

ANTECEDENTES FAMILIARES

- **Enurese nocturna**
- **Doença nefro-urológica**

Quadro III – Exame objectivo

EXAME OBJECTIVO

- **Parâmetros antropométricos**
- **Tensão arterial**
- **Abdómen**
(bexiga, fezes /fecalomas)
- **Região lombo-sagrada**
(fosseta sagrada, tufo pilosos, lipoma, assimetria dos glúteos, alts. cutâneas...)
- **Genitais externos**
(estenose, meato, fimose, fusão lábios, hipo/epispiádias...)
- **Membros inferiores**
- **Exame neurológico /ROT's**
(sensibilidade perianal, intensidade do tónus anal e da contracção anal voluntária)
- **Exame ORL**

cional conhecido, este volume deve ser adicionado).

A *capacidade funcional vesical* é *baixa*, quando é inferior a 65% da capacidade vesical esperada para a idade, e é *alta* quando a supera em 150%.

A capacidade vesical funcional esperada para a idade pode ser calculada utilizando uma aproximação simplificada da fórmula de *Koff*, que estima a capacidade vesical esperada, baseando-se em estudos de medidas de volumes urinários obtidos por cistometria, em crianças normais.

Koff: capacidade vesical esperada =
= 30 + [idade (em anos) x 30] em ml

Os valores encontrados por estas operações matemáticas, são os valores médios esperados para a idade e dizem respeito a capacidades funcionais. A capacidade vesical esperada pode ser calculada através desta fórmula até aos 12 anos, obtendo-se a partir daí um valor máximo – 390 ml.

Para o estudo da enurese nocturna primária monossintomática é geralmente suficiente a realização de um exame sumário de urina e estudo do sedimento urinário e, eventualmente, de uma ecografia renovesical, que, na dúvida, deve ser sempre solicitada. A cistouretrógrafia miccional seriada, o estudo urodinâmico/urofluxometria, a cistoscopia, os exames cintigráficos renais, a urografia, a ressonância magnética nuclear lombo-sagrada, a ureia e creatinina séricas ou outros exames, devem ser utilizados apenas quando os meios de diagnóstico de primeira linha ou a história clínica forem sugestivos de presença de patologia orgânica. Nesse caso, as crianças devem ser enviadas a consultas de nefro/urologia pediátricas de referência.

TRATAMENTO

A abordagem terapêutica da enurese nocturna monossintomática passa por conhecer a fisiopatologia da enurese e, sobretudo, pelo estabelecimento de uma relação de confiança e de cumplicidade com a criança e os pais.

Em primeiro lugar, é importante esclarecer a família e a criança quanto ao carácter benigno e, na maioria das vezes, transitório da enurese.

É fundamental a desculpabilização, a motivação e o estabelecimento de um plano terapêutico adequado e desenhado para cada criança e família.

O tratamento começa, portanto, pelo estabelecimento de medidas de motivação, de reeducação vesical, de controle de ingestão de líquidos e de alteração de hábitos alimentares, que muitas vezes se revela suficiente para solucionar o problema.

É importante incentivar os pais a eliminar comportamentos punitivos e a premiar os sucessos e avanços. Deve-se propor à criança o registo do calendário de noites secas e molhadas, assim como deve ser encorajada a abolição dos sistemas de protecção, como as fraldas e resguardos.

As medidas de reeducação vesical, tais como o adiar a micção durante o dia, a micção voluntária, a micção a dois tempos, a micção antes de deitar, o esvaziamento vesical completo e outras medidas de fortalecimento do soalho pélvico, têm-se revelado muitos úteis.

Também é importante a ingestão de líquidos regrada, com evicção de líquidos à noite (40% líquidos ingeridos até às 12 horas, 40% até às 17 horas e 20% a partir daí).

A correcção da obstipação e da encoprese, quando coexistentes, é muitas vezes suficiente para solucionar a enurese.

Após exclusão de qualquer patologia orgânica e se não se conseguiu reverter a situação com as medidas atrás descritas, deve-se avançar para o tratamento médico.

Tratamento farmacológico

Desmopressina

É o análogo sintético da vasopressina. Tem um efeito antidiurético quase imediato e que se mantém por 8 a 10 horas.

O tratamento deve prolongar-se por, pelo menos, 3 meses, com redução progressiva da dose, se houver bons resultados. Se não houver resposta, o tratamento deve ser interrompido.

É um tratamento seguro, com poucos efeitos laterais registados (náuseas, cefaleias, epistáxis), havendo, no entanto, o risco de intoxicação pela água, se não for cumprida a restrição de ingestão de líquidos após a sua administração.

A terapêutica pode iniciar-se com uma dose de 0,2 mg/dia, na formulação oral, podendo ser aumentada em 0,1 mg, cada 1 ou 2 semanas, até ao máximo de 0,4 mg/ dia. Deve ser administrada ao deitar.

Se surgir uma recidiva, o tratamento pode ser retomado e manter-se mais 3 a 9 meses, tentando-se encontrar a dose mínima eficaz.

O índice de sucesso é elevado, de 75 a 80%, mas existe uma maior taxa de recidivas com este tratamento.

São factores predictivos de uma boa resposta, a existência de poliúria nocturna relativa e de uma boa capacidade vesical funcional, apenas um episódio enurético por noite e resposta a uma dose baixa.

Oxibutinina

É um anticolinérgico que se tem revelado muito útil, em combinação com a desmopressina, em crianças que não respondem à monoterapia com desmopressina, mesmo quando não há hiperactividade vesical diurna. Parece ser particularmente eficaz quando se associa uma baixa capacidade vesical funcional e poliúria nocturna.

Tem uma acção anticolinérgica e relaxante muscular – actua diminuindo a hiperactividade do detrusor e aumentando a capacidade vesical.

Entre os seus efeitos secundários incluem-se visão turva, secura da boca, obstipação, rubor facial e mais raramente taquicardia, midríase, sonolência.

A dose inicial pode ser de 5 a 10 mg/dia

Imipramina

Este antidepressivo tricíclico foi historicamente o fármaco mais utilizado para o tratamento da enurese nocturna, mas o seu mecanismo de acção exacto é ainda desconhecido. Foram propostas várias teorias para explicar a acção deste fármaco, como o seu efeito antidepressivo ou de alteração dos mecanismos e padrões do sono, pelo seu efeito anticolí-

nérgico ou a sua influência na libertação da hormona anti-diurética. A sua acção anticolinérgica e anti-espasmódica foi confirmada e a capacidade vesical funcional dos enuréticos aumenta com a sua administração.

A percentagem de sucesso terapêutico é variável, mas não excede os 50% dos casos.

Os efeitos laterais deste fármaco atingem cerca de 15% das crianças mas não são, em geral graves – ansiedade, agitação, náuseas, secura da boca. No entanto, a sobredosagem é potencialmente fatal, com arritmias cardíacas, hipotensão, convulsões e complicações respiratórias.

Actualmente, este fármaco quase não é utilizado no tratamento da enurese nocturna, prescrevendo-se apenas em casos isolados e com o acordo da Pedopsiquiatria.

Tratamento com alarme de enurese

O alarme é um aparelho portátil, com um sensor, que se aplica na roupa interior da criança. Durante o episódio enurético, o contacto do sensor com a urina, faz soar o alarme que acorda a criança que, por sua vez, interrompe a micção. Esta deve, então, levantar-se, terminar a micção e mudar a roupa molhada.

Pretende-se, assim, desencadear um reflexo condicionado que permita que a criança acorde com a sensação de repleção vesical, antes de iniciar a micção.

Dado que é um tratamento que interrompe o sono e o período de descanso da criança e da família, obriga a uma grande motivação e empenho, que muitas vezes só se encontra nas crianças mais velhas e adolescentes.

Consegue-se a resolução completa a longo prazo em cerca de 70% dos casos. As recidivas não são muito frequentes e, geralmente, respondem a novo tratamento com alarme.

O tratamento deve ser prolongado, mínimo de 3 meses, e deve ser mantido pelo menos um mês após melhoria sustentada.

O alarme não é acessível a todas as famílias, dado o seu custo económico elevado.

Há menor eficácia deste tratamento quando há pouca motivação da criança ou colaboração insuficiente dos pais, quando a criança não acorda com o ruído do alarme, com más condições de habitação ou quando há mais do que um episódio enurético por noite.

Obtêm-se, geralmente, melhores resultados quando o volume urinário nocturno não é muito elevado e a capacidade vesical é baixa, permitindo manter ou aumentar a capacidade vesical funcional.

Seleção do tratamento

O tratamento, alarme, desmopressina ou múltiplo, deve ser escolhido e adaptado a cada criança e família, como já vimos.

Em resumo, devemos seleccioná-lo de acordo com as características de cada criança:

- Capacidade vesical normal ou elevada
Volume urinário nocturno elevado
Desmopressina
- Capacidade vesical reduzida
Volume urinário nocturno menor
Alarme de enurese
- Capacidade vesical e volume urinário intermédios
Múltiplas micções e de pequeno volume
Tratamento combinado
(ponderar oxibutinina)

A associação de tratamentos (desmopressina+alarme, desmopressina+oxibutinina) pode ser necessária nos casos refractários, facilitando a adesão ao tratamento e permitindo resultados mais rápidos.

Avaliação da resposta ao tratamento

Muito recentemente, o *Committee of the International Children's Continence Society* definiu os critérios de sucesso inicial e a longo prazo.

Resposta inicial:

- Resposta completa – 100% de redução de noites molhadas ou menos de um episódio por mês
- Resposta - \geq 90% de redução de noites molhadas

- Resposta parcial - \geq 50% de redução de noites molhadas
- Ausência de resposta - $<$ 50% de redução de noites molhadas

Resposta a longo prazo:

- Recidiva - $>$ 1 episódio enurético por mês após suspensão do tratamento
- Sucesso continuado – sem recidiva 6 meses após suspensão do tratamento
- Cura – sem recidiva 2 anos após suspensão do tratamento

O alarme de enurese e a desmopressina ou o tratamento combinado, são propostas terapêuticas seguras, que, quando bem aceites pela criança e família, conduzem a bons resultados. Também se revela muito útil a colaboração das consultas de Psicologia/Pedopsiquiatria na avaliação multidisciplinar destas crianças, em casos seleccionados.

Nascer e Crescer 2006; 15(3): S174-S179

BIBLIOGRAFIA

1. Nevéus T et al. The Standardization of Terminology of Lower Urinary Tract Function in Children and Adolescents: Report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2006; 176: 314-24
2. Radvanska E, Kovács L, Rittig S. The Role of Bladder Capacity in Antidiuretic and Anticholinergic Treatment for Nocturnal Enuresis. *J Urol* 2006; 176: 764-9
3. Hjalmas K et al. On behalf of the International Children's Continence Society. Nocturnal Enuresis: An International Evidence Based Management Strategy. *J Urol* 2004; 171: 2545-61
4. Hjalmas K. Pathophysiology and impact of nocturnal enuresis. *Acta Paediatr* 1997; 86: 919-22
5. Hjalmas K, Hanson E, Hellstrom A, et al. Long term treatment with desmopressin in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis: an open multicentre study. *BJ Urol* 1998; 82: 704-9

6. Koff S. Cure of nocturnal enuresis: why isn't desmopressin very effective. *Pediatr Nephrol*, 1996; 10: 667-70
7. Matos P. Enurese- Fisiopatologia e tratamento. *Nascer e Crescer* 1998; 7:44-7
8. McLellan D, Bauer S. Bladder Dysfunction. *Pediatric Nephrology*, Ellis D Avner, 5ªed. Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 1077-87
9. Fernández LMR, Armentia SLL. Enuresis nocturna. *Nefrología Pediátrica*, V Garcia Nieto, F Santos Rodríguez, B Rodríguez-Iturbe, 2ªed. Aula Médica, 2006: 619-29
10. Norgaard JP, Rittig S, Djurhurus JC. An approach to treatment based on pathogenesis. *J Pediatr* 1989; 114: 705-10
11. Djurhurus JC, Rittig S. Nocturnal enuresis. *Curr Opin Urol* 2002; 12: 317-20
12. Rodríguez LM, Marugán JM, Lapena S. Therapeutic strategy in nocturnal enuresis. *Acta Paediatric* 2000; 89: 498-9
13. Glazener CMA, Evans JHC. Simple behavioural and physical interventions for nocturnal enuresis in children (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD275312
14. Glazener CMA, Evans JHC. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD275289
15. Glazener CMA, Evans JHC. Desmopressin for nocturnal enuresis in children (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD275299
16. Nevéus T, Stenberg A et al. Sleep of the children with enuresis: a polysomnographic study. *Pediatrics* 1999; 103: 1193
17. Loeys B, Hoebeke P et al. Does monosymptomatic enuresis exist? A molecular genetic exploration of 32 families with enuresis/incontinence. *BJU Int*, 2002; 90: 76
18. von Gontard A, Pluck J et al. Clinical behavioral in day and night wetting children. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 662