

Enurese: Diagnóstico e Tratamento

Autoria: Sociedade Brasileira de Urologia

Elaboração Final: 27 de junho de 2006

Participantes: Dénes FT, Zerati Filho M, Souza NCLB

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Revisão da literatura.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Descrever as principais recomendações em diagnóstico e tratamento da enurese.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

DEFINIÇÃO

A maioria dos autores define enurese noturna (“*nocturnal enuresis*” ou “*bedwetting*”) como uma micção involuntária durante o sono, pelo menos duas vezes por semana, em crianças sem anomalias congênitas ou adquiridas, do trato urinário, ou sistema nervoso, em idade na qual o controle esfíncteriano habitualmente está presente. Considera-se que, a partir dos cinco anos de idade, a maioria das crianças saudáveis já adquiriu o controle cognitivo da micção¹⁻⁵(D).

A micção ou perda de urina involuntária diurna isolada, e aquela que ocorre tanto no dia como na noite, recebem a denominação de enurese diurna ou incontinência urinária, e não serão discutidas. Nesta diretriz, o termo enurese se aplica exclusivamente à enurese noturna.

INCIDÊNCIA

Apesar de variáveis étnicas e culturais, que podem determinar diferenças no significado social da enurese entre as diversas populações, existe uma uniformidade na prevalência mundial, com aproximadamente 15% das crianças de cinco anos de idade apresentando perdas noturnas de urina. A partir desta idade, o índice de resolução espontânea é de 15% ao ano, sendo que, aos 15 anos, cerca de 1% da população apresenta enurese. A prevalência em adultos normais é de 0,5%⁶⁻⁸(B)^{9,10}(D).

A enurese noturna é mais freqüente em meninos do que em meninas^{3,10}(D).

É com o início da vida escolar (sete anos de idade) que a maioria dos pais e médicos passa a se preocupar com a continência noturna, pelo impacto negativo que a enurese pode desempenhar na socialização da criança^{1,3}(D).

CLASSIFICAÇÃO

QUANTO A EVOLUÇÃO

Primária

Quando a criança sempre teve enurese, isto é, nunca teve período prolongado de continência noturna. Representa a

maioria dos casos, e considera-se que seja causada por um retardo na maturação neurológica.

Secundária

Quando a criança volta a apresentar episódios de enurese após um período de controle miccional de pelo menos seis meses. Esta forma parece estar relacionada com uma maior incidência de eventos sociais e familiares estressantes.

QUANTO AOS SINTOMAS

Simple ou Monossintomática

Quando a enurese noturna não se associa a nenhum sintoma miccional ou vesical diurno, nem a anomalias neurológicas e do trato urinário. Corresponde a 70% a 90% dos enuréticos. O exame de urina é normal e não há antecedentes de infecção urinária. Frequentemente existem antecedentes familiares de enurese⁴(D).

Polissintomática

Quando a enurese está associada a sintomas diurnos como micções infrequentes, polaciúria, urgência, incontinência de urgência e jato miccional fraco. Também podem estar presentes a infecção urinária, a obstipação intestinal e a encoprese. O exame neurológico pode apresentar pequenas anormalidades, e o trato urinário baixo também pode evidenciar alterações estruturais. Este grupo de pacientes é mais resistente ao tratamento e mais vulnerável à recidiva⁴(D).

FISIOPATOLOGIA

A maioria dos autores considera a enurese um sintoma e não uma doença.

Provavelmente está associada a três fatores:

ALTERAÇÃO DA ESTABILIDADE VESICAL

A redução na capacidade funcional vesical noturna parece ser um importante fator na fisiopatologia da enurese noturna. A função vesical em 95 crianças portadoras de Enurese Noturna Monossintomática (ENM) foi avaliada por meio de cistometria de enchimento natural, durante o dia, e de cistometria contínua com EEG simultâneo, durante a noite. Foi demonstrado que 33 (35%) crianças apresentavam capacidade vesical normal durante o dia, entretanto, desenvolviam hiperatividade detrusora e redução significativa da capacidade vesical durante a noite, fato confirmado em outros trabalhos¹¹(B)¹²(C)²(D).

Esta instabilidade seria causada por um retardo da maturação neurológica, responsável pelo controle vésico-esfincteriano, estando associada a outros distúrbios observados em crianças enuréticas, tais como retardo na deambulação, fala ou controle esfincteriano anal. Este fator explica a tendência natural de resolução com a idade¹³(C)²(D).

ALTERAÇÃO DE REGULAÇÃO NA LIBERAÇÃO DA ARGININA VASOPRESSINA PELO HIPOTÁLAMO

Sabe-se que em crianças existe uma variação circadiana no ritmo de secreção de vasopressina, com um aumento durante o período noturno, que normalmente causa redução de 50% na produção noturna de urina e correspondente aumento da sua osmolaridade nesse período. A redução no volume urinário permite que o sono não seja perturbado pelo enchimento vesical. Observou-se que dois terços das crianças com ENM não apresentam a variação noturna normal da secreção de vasopressina, o que

acarreta aumento da produção de urina, a ponto de ultrapassar a capacidade funcional da bexiga. Esta falta de variação circadiana também pode estar associada a um retardo no amadurecimento, tendendo a se normalizar com a idade^{14,15}(B)^{16,17}(C)²(D).

INCAPACIDADE DA CRIANÇA EM ACORDAR, EM RESPOSTA AO ESTÍMULO DA BEXIGA CHEIA

Uma vez atingida a capacidade funcional da bexiga, seja por sua diminuição, seja por excesso de produção de urina, é necessário esvaziá-la. O episódio de enurese ocorre efetivamente pelo fato da criança não ser capaz de inibir as contrações vesicais durante o sono ou não conseguir acordar para esvaziar sua bexiga. Apesar do padrão de sono não diferir entre crianças enuréticas e não enuréticas, as primeiras têm mais dificuldade para acordar que crianças normais da mesma idade, e esta dificuldade é mais acentuada durante o primeiro terço do período noturno, quando ocorre a maioria dos episódios de enurese. Do mesmo modo que os fatores anteriores, postula-se que a dificuldade de acordar também faça parte do retardo maturacional, e tende a melhorar com a idade^{11,18}(B)¹²(C).

Além dos fatores imediatos acima apresentados, discute-se a importância de outros na gênese da enurese:

Fatores Hereditários

Na maioria dos casos, a enurese é um problema familiar, sendo a herança autossômica dominante com penetração variável. O gene responsável está localizado no cromossomo 13, podendo também haver ligação com os cromossomos 8, 12 e 22. Se ambos os pais tiveram enurese, a probabilidade de a criança apresentar enurese é de 77%, caindo para 44%

se apenas um dos pais foi enurético e 15% se nenhum dos pais teve enurese^{19,20}(C)³(D).

Fatores Psicológicos

Não há evidências de causa psicopatológica para a enurese primária, e a presença de alteração psicológica em paciente enurético deve ser considerada como comorbidade. Por outro lado, a enurese pode ser causa de uma desordem comportamental importante. Existe um aumento da prevalência de enurese noturna e diurna em crianças com síndrome de hiperatividade e déficit de atenção. Já a enurese noturna secundária está associada a um maior número de eventos causadores de tensão psicológica, como separação ou brigas dos pais, nascimento de irmão, distúrbios psiquiátricos em um dos pais e separação entre os pais e a criança. Inúmeros estudos revelam que crianças com enurese secundária têm maiores dificuldades emocionais e problemas comportamentais do que crianças com enurese primária^{2,3,21}(D).

Fatores Orgânicos

Embora a grande maioria dos casos de ENM não tenha causa orgânica, entre 1% a 4% dos casos podem estar associados a alterações do trato urinário, como infecção urinária, disfunção miccional e anomalias obstrutivas do colo vesical e uretra. Inúmeras alterações neurológicas podem estar associadas, como os disrafismos, a bexiga neurogênica e a epilepsia. Outras afecções também causam enurese, como a apnéia do sono, anemia falciforme, diabetes insipidus (pela dificuldade de concentração urinária) e obstipação intestinal (que pode provocar instabilidade vesical e hiperatividade do esfíncter anal e uretral).

Fatores Alérgicos

A maioria dos pacientes não apresenta relação objetiva entre enurese e alergia. Mesmo em

pacientes com associação da enurese com itens da dieta não foi possível documentar elevação do nível da imunoglobulina E³(D).

AVALIAÇÃO CLÍNICA

HISTÓRIA

Geral

- Descrever desenvolvimento físico e neuropsicomotor;
- Antecedentes médicos e urológicos individuais;
- Antecedentes familiares de enurese ou de outros problemas urológicos.

Documentação da Enurese

- Caracterizar a enurese como primária ou secundária;
- Caracterizar a frequência noturna e semanal dos episódios;
- Caracterizar o horário e, se possível, o volume das perdas;
- Documentar as horas de sono.

Documentação do Hábito Miccional Diurno

- Obter dados referentes ao treinamento miccional progressivo (início, evolução, tipo e tamanho de vaso sanitário utilizado, etc.);
- Documentar número de micções diurnas (considerando o normal de 3 a 8) e volume miccional médio (diário miccional);
- Documentar o volume de líquido ingerido;
- Caracterizar sintomas: urgência, incontinência ou incontinência de urgência, dor ou dificuldade para iniciar micção, esforço miccional, jato urinário fraco ou interrompido, gotejamento de urina entre as micções, compressão perineal com calcanhar (“*squatting*”).

Documentação do Hábito Intestinal

- Obstipação ou encoprese.

EXAME FÍSICO

Geral

- Desenvolvimento e cognição. Sinais de hiperatividade psicomotora ou retardo mental.

Especial

- Neurológico:
 - Dificuldade de deambulação, deformidade na coluna vertebral, sinais de disrafismo (desvio da prega glútea, nádegas assimétricas, hiperpigmentação, hipertricose ou tumoração lombo-sacra), assimetria e deformidades nos membros inferiores;
 - Variação da sensibilidade e reflexos perineais, e tônus do esfíncter anal.
- Urológico:
 - Presença de massa abdominal lombar ou hipogástrica;
 - Avaliação genital completa (posição, morfologia e tamanho do meato uretral);
 - Avaliação da micção (fluxo, volume urinado, gotejamento, etc.);
 - Avaliação do volume urinado durante a noite (peso das fraldas).

EXAMES COMPLEMENTARES

Obrigatório

Análise da urina para avaliar densidade, diabete e infecção (urina 1 + cultura + antibiograma).

Recomendável

Ultra-sonografia do trato urinário.

Eventual

Exame urodinâmico (pode ser solicitado nos casos de enurese monossintomática quando não há resposta ao tratamento convencional após um ano ou mais)¹⁴(B)²⁻⁴(D).

TRATAMENTO

CONSIDERAÇÕES GERAIS

- Nem todos os pais consideram necessário o tratamento, apenas querem excluir a possibilidade de uma causa orgânica para a ENM;
- Nem todas as crianças estão preocupadas com o problema, ou estão amadurecidas o suficiente para iniciar o tratamento;
- Os pais e o paciente devem ser informados da frequência do problema na comunidade e do provável componente hereditário, bem como de seu caráter benigno, embora renitente. Todos devem estar cientes de que a criança não é responsável pelas perdas urinárias, portanto, não deve ser punida;
- Recomenda-se a colaboração integral dos pais, bem como a motivação do paciente para iniciar e participar ativamente no tratamento;
- Os pais e o paciente devem ser informados que a resolução ocorre espontaneamente com o tempo, mas que o tratamento provavelmente acelerará a cura. No entanto, a expectativa do paciente e da família em relação ao tempo em que a cura pode ocorrer devem ser realistas, e que podem ocorrer recidivas esporádicas;
- Não existe idade ideal para iniciar o tratamento. A maioria dos autores recomenda iniciá-lo entre 6 e 8 anos de idade, quando

o problema começa a interferir nas atividades sociais da criança, e esta tem interesse em solucioná-lo;

- O tratamento da enurese primária e secundária tem os mesmos princípios, embora se deva ter conhecimento do maior substrato psicológico da enurese secundária;
- Se existe associação da enurese com obstipação ou encoprese, o tratamento destas deve preceder ao da enurese (perspectiva de cura da enurese de até 72%);
- O tratamento deve ser individualizado^{3,4,22}(D).

OPÇÕES TERAPÊUTICAS

- Terapia comportamental;
- Alarme noturno;
- Terapia medicamentosa;
- Outras.

TERAPIA COMPORTAMENTAL

Objetiva modificar padrões de comportamento inapropriados, que contribuem para a persistência da enurese. Deve ser considerado o tratamento de primeira linha³(D). As técnicas comumente empregadas são:

Reforço Positivo

Baseia-se no automonitoramento das eventuais perdas, com premiação das noites secas. Normalmente, usa-se o “mapa de estrelas” ou outra forma de pontuação. Embora seja uma forma simples de se manter controle sobre a evolução da enurese, não traz isoladamente melhora significativa do problema. Deve estar sempre associado a outros procedimentos, igualmente passíveis de pontuação, como aumento da ingestão hídrica diurna, limitação de líquidos após o jantar, micções diurnas regulares (no máximo a cada três horas) e esvaziamento vesical

antes de dormir. A eficácia deste método isoladamente é de 20%²³(A).

Treinamento do Controle de Retenção

Objetiva auxiliar o músculo detrusor na adaptação a volumes e pressões mais elevadas, e conscientizar a criança das sensações da bexiga cheia. Uma vez por dia, a criança deve ingerir três copos de água, e ser solicitada a adiar a micção por períodos cada vez mais prolongados (incrementos de três minutos). Cada aumento de tempo deve ser recompensado, e o processo interrompido quando a criança conseguir adiar a micção por 45 minutos. O sucesso isolado do procedimento é questionável, havendo autores que o consideram prejudicial. Embora possa aumentar a capacidade vesical, não altera significativamente a incidência de episódios de enurese. Entretanto, o sucesso do método pode chegar a 87%, quando associado com o uso do alarme noturno²(D).

Micção Noturna Programada

O objetivo é estimular o ato de acordar com o estímulo da bexiga cheia. A criança deve ser acordada três horas após dormir e ir ao banheiro. A cada noite completamente seca, o horário de acordar é antecipado por meia hora, até ser meia hora após deitar. Existem relatos de sucesso de até 100% dos casos, em associação com uso do alarme²³(A)³(D).

Treinamento Motivacional

A criança é motivada a assumir responsabilidade não apenas pelo problema em si, mas também pelo tratamento. Basicamente, consiste em ter que trocar e lavar o pijama e roupas de cama, bem como adaptar-se aos itens acima e ao alarme noturno, quando utilizado. O sucesso da terapia motivacional isoladamente é de 25%²³(A).

ALARME NOTURNO

São dispositivos afixados ao pijama da criança, que emitem alarme sonoro quando ocorre a micção. Baseiam-se no princípio de alertar e sensibilizar a criança a responder prontamente à sensação de bexiga cheia durante o sono, transformando o reflexo miccional em reflexo de inibição da micção, bem como estimulando o paciente a acordar para urinar no banheiro. Exige um treinamento inicial com auxílio dos pais, e quando posto em prática, a criança deve ser encorajada a levantar-se, tentar completar sua micção no banheiro, bem como trocar suas roupas e lençóis antes de deitar-se novamente. Obviamente, o alarme tem um impacto na vida dos outros membros da família, que podem ser acordados antes do paciente, e com isto acarretar mais tensão familiar. Portanto, exige paciência e dedicação paterna e empenho do paciente. O relato de sucesso com uso do alarme é de 65% a 75%, com a duração de tratamento de 5 a 12 semanas, mas o índice de recidiva após seis meses situa-se em 15% a 66%. Em metanálise, a cura permanente ocorre em 43% dos casos. A falha inicial não impede o sucesso com a repetição do tratamento, e a associação com terapia comportamental parece assegurar resultados mais consistentes²⁴(A)^{15,25,26}(B)^{2,4,27,28}(D).

O alarme é a maneira mais eficaz de tratamento. Apesar da facilidade cada vez maior de adquiri-lo, seu uso continua limitado tanto pela relutância na sua prescrição por parte do médico, como pela falta de aceitação por parte da família, ambos preferindo uso de medicação.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Desmopressina

A redução da produção de urina noturna é uma das formas de tratar a enurese. Em

pacientes com poliúria noturna decorrente da baixa secreção de vasopressina, a administração de análogos da vasopressina (DDAVP) produz um efeito antidiurético significativo e imediato, com redução ou eliminação dos episódios de enurese. Na maioria dos estudos, o índice de sucesso (redução de mais de 50% das noites com enurese) é de 60% a 70%, o que equivale ao número de pacientes que tem a poliúria noturna como causa principal da enurese. Após tratamento de curta duração, a recidiva é a regra, ocorrendo em 50% a 90% dos casos, com resultado final não diferente do índice de cura espontânea. Tratamentos prolongados podem oferecer melhora mais persistente, e a associação com uso de alarme noturno potencializa o sucesso. O tempo ideal de tratamento ainda não está definido, devendo ser individualizado, porém tratamentos de longo prazo proporcionam melhores resultados. A redução gradual da medicação permite a avaliação da eficácia terapêutica. Pacientes com enurese associada à disfunção vesical não respondem a esta medicação²⁴(A)^{15,25,26}(B)^{2-4,27,28}(D).

A desmopressina (DDAVP) é apresentada em comprimidos de 100 µg (0,1 mg) e spray nasal com 10 µg por aplicação. A dose terapêutica inicial é de 100-200 µg oral, e 10-20 µg intranasal, administrados 30 a 45 minutos antes de se deitar, podendo ser elevada a um máximo de 600 µg na medicação oral e até 40 µg no spray nasal. Em geral é bem tolerado, observando-se discreta irritação nasal com o uso do spray. Efeitos colaterais graves são observados na forma de intoxicação hídrica, hiponatremia e convulsão, em geral provocados por ingestão líquida excessiva antes da administração DDAVP. Para evitar esta intercorrência, recomenda-se a ingestão de pouco líquido (< 250ml) nas noites em que o medicamento é administrado. Seu uso é recomendado para crianças maiores de seis anos de idade.

Anticolinérgicos

A oxibutinina apresenta efeito comprovado em pacientes cuja enurese está associada à diminuição da capacidade vesical devido à hiperatividade noturna do detrusor. A principal indicação são os casos de enurese polissintomática, bem como os de enurese monossintomática que não responderam ao tratamento com desmopressina. A eficácia deste medicamento varia de 5% a 40% na enurese monossintomática, com exame urodinâmico normal, mas chega a mais de 80% nos casos de enurese polissintomática, ou naqueles com hiperatividade detrusora²⁹(B)^{2,3}(D).

A dosagem para crianças de mais de sete anos é de 5 mg, duas a três vezes por dia, e os efeitos colaterais são secura da boca, vertigem e obstipação. Outro efeito colateral é o aparecimento de urina residual, com potencial de causar infecção urinária.

Não existe experiência comprovada com a utilização da tolterodina em crianças.

A associação de anticolinérgicos com desmopressina pode ser tentada nos casos mais refratários²⁹(B).

Antidepressivos Tricíclicos

O principal representante desta classe de drogas é a imipramina, que tem sido utilizada há quatro décadas. Seus índices de cura chegam de 40% a 50%, mas a suspensão do tratamento é seguida de recidiva de 60% a 83% dos casos. Os mecanismos de ação não são perfeitamente conhecidos, mas sua eficácia deve-se a uma ação anticolinérgica e relaxante muscular na bexiga, além de efeitos facilitadores simpatomiméticos e noradrenérgicos centrais. Também se postula um efeito liberador de

vasopressina. Seu emprego é recomendado atualmente como de segunda linha, apenas em crianças maiores, que não responderam às outras formas de tratamento, ou naqueles em que a enurese está associada a alguma forma de disfunção neurológica (Síndrome da hiperatividade e déficit de atenção)^{2,30(D)}.

A dosagem recomendada é de 25 mg para crianças abaixo de oito anos, e de 50-75 mg para crianças mais velhas (0,8-1,6mg/kg/dia), administrados antes de dormir. Os efeitos colaterais são a toxicidade, com alterações de personalidade, apetite, sono e função gastrointestinal. Na superdosagem acidental, podem ocorrer alterações cardiológicas fatais.

Outras Formas de Tratamento

- **Psicoterapia:** Não há estudos demonstrando a eficácia da psicoterapia tradicional isolada no tratamento da enurese primária. No entanto, é possível considerar a utilidade do método nos casos de enurese secundária, desde que envolva todos os componentes da família, ou nos casos de enurese primária com evidente distúrbio comportamental^{27(D)}.
- **Acupuntura:** inúmeros relatos demonstram a eficácia do método no tratamento da enurese. Os índices de cura chegam a 65%, após 12,45 sessões. Apresenta uma relação custo-benefício aceitável e pouco risco, podendo ser considerado uma alternativa de curto prazo para crianças maiores^{10(D)}.

REFERÊNCIAS

1. Denes FT, Streit D, Zerati Filho M, Duarte RJ. Classificação e propedêutica da enurese. São Paulo:BG Cultural;1999.
2. Hjalmas K, Arnold T, Bower W, Caione P, Chiozza LM, von Gontard A, et al. Nocturnal enuresis: an international evidence based management strategy. J Urol 2004;171:2545-61.
3. Koff SA, Jayanthi VR. Non-neurogenic lower urinary tract dysfunction. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al, eds. Campbell's urology. Philadelphia:Saunders;2002. p.2262-83.
4. Nijman RJM, Bitler R, van Gool JD, Yeung CK, Bower W, Hjalmas K. Conservative management of urinary incontinence in children. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. Incontinence. Plymbridge; 2002. p.515-51.
5. Norgaard JP, van Gool JD, Hjalmas K, Djurhuus JC, Hellstrom AL. Standardization and definitions in lower urinary tract dysfunction in children. International Children's Continence Society. Br J Urol 1998;81(Suppl 3):1-16.
6. Devlin JB, O'Cathain C. Predicting treatment outcome in nocturnal enuresis. Arch Dis Child 1990;65:1158-61.
7. Feehan M, McGee R, Stanton W, Silva PA. A 6 year follow-up of childhood enuresis: prevalence in adolescence and consequences for mental health. J Paediatr Child Health 1990;26:75-9.
8. Devlin JB. Prevalence and risk factors for childhood nocturnal enuresis. Ir Med J 1991;84:118-20.
9. Bengtsson B, Bengtsson M. Childhood enuresis in adult age: a long-time prospective follow-up of 88 children. In: Norgaard JP, Djurhuus JC, Hjalmas K, eds. 3rd International Children's Continence Society Symposium;1996. England:Royal Turnbridge Wells;1996. p.61-3.
10. Rushton HG. Nocturnal enuresis: epidemiology, evaluation, and currently available treatment options. J Pediatr 1989;114:691-6.
11. Yeung CK, Sit FK, To LK, Chiu HN, Sihoe JD, Lee E, et al. Reduction in nocturnal functional bladder capacity is a common factor in the pathogenesis of refractory nocturnal enuresis. BJU Int 2002;90:302-7.
12. Yeung CK, Chiu HN, Sit FK. Sleep disturbance and bladder dysfunction in enuretic children with treatment failure: fact or fiction? Scand J Urol Nephrol Suppl 1999;202:20-3.
13. Norgaard JP, Hansen JH, Wildschiotz G, Sorensen S, Rittig S, Djurhuus JC. Sleep cystometries in children with nocturnal enuresis. J Urol 1989;141:1156-9.
14. Devitt H, Holland P, Butler R, Redfern E, Hiley E, Roberts G. Plasma vasopressin and response to treatment in primary nocturnal enuresis. Arch Dis Child 1999;80:448-51.
15. Hjalmas K, Hanson E, Hellstrom AL, Kruse S, Sillen U. Long-term treatment

- with desmopressin in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis: an open multicentre study. Swedish Enuresis Trial (SWEET) Group. *Br J Urol* 1998;82:704-9.
16. Norgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Diurnal anti-diuretic-hormone levels in enuretics. *J Urol* 1985;134:1029-31.
 17. Rittig S, Knudsen UB, Norgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. *Am J Physiol* 1989;256:F664-71.
 18. Neveus T, Hetta J, Cnattingius S, Tuvemo T, Lackgren G, Olsson U, et al. Depth of sleep and sleep habits among enuretic and incontinent children. *Acta Paediatr* 1999;88:748-52.
 19. Eiberg H, Berendt I, Mohr J. Assignment of dominant inherited nocturnal enuresis (ENUR1) to chromosome 13q. *Nat Genet* 1995;10:354-6.
 20. Arnell H, Hjalmas K, Jagervall M, Lackgren G, Stenberg A, Bengtsson B, et al. The genetics of primary nocturnal enuresis: inheritance and suggestion of a second major gene on chromosome 12q. *J Med Genet* 1997;34:360-5.
 21. Butler RJ. Annotation: night wetting in children: psychological aspects. *J Child Psychol Psychiatry* 1998;39:453-63.
 22. Macedo A Jr, Pachelli L, Barreto NL, Yamasaki R. Tratamento do paciente com enurese. In: Bruschini H, Kano H, Damião R, eds. Primeiro Consenso Brasileiro de Incontinência Urinária, Uroneurologia e Disfunções Miccionais. 1999. São Paulo:BG Cultural;1999. p.71-5.
 23. Harris LS, Purohit AP. Bladder training and enuresis: a controlled trial. *Behav Res Ther* 1977;15:485-90.
 24. Glazener CM, Evans JH. Desmopressin for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(3):CD002112.
 25. Bradbury MG, Meadow SR. Combined treatment with enuresis alarm and desmopressin for nocturnal enuresis. *Acta Paediatr* 1995;84:1014-8.
 26. Monda JM, Husmann DA. Primary nocturnal enuresis: a comparison among observation, imipramine, desmopressin acetate and bed-wetting alarm systems. *J Urol* 1995;154:745-8.
 27. Bond T, Welch VW, Mikulka PJ. Overview and management of sleep enuresis in children. 1996.
 28. Forsythe WI, Butler RJ. Fifty years of enuretic alarms. *Arch Dis Child* 1989;64:879-85.
 29. Neveus T. Oxybutynin, desmopressin and enuresis. *J Urol* 2001;166:2459-62.
 30. Geller B, Reising D, Leonard HL, Riddle MA, Walsh BT. Critical review of tricyclic antidepressant use in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:513-6.