

Enurese noturna primária – revisão sistemática do tratamento

Primary nocturnal enuresis – a systematic review of treatment

Autor

Ana Macedo¹

Instituição

¹GrupoKeyPoint, CEO

Correspondência

Ana Macedo

Grupo KeyPoint; Alameda Fernão Lopes, 16 – 6º Andar; 1495-190 Miraflares

E-mail: amacedo@grupokeypoint.pt

Data de Submissão: 14 de Novembro de 2010 | Data de Aceitação: 24 de Novembro de 2010

Resumo

Introdução: A enurese não orgânica, na criança, é caracterizada por perdas repetidas de urina, na cama ou na roupa, pelo menos duas vezes por semana, durante três meses consecutivos, em crianças com mais de cinco anos. Esta doença tem uma elevada prevalência e um forte impacto na vida da criança e da família.

O tratamento da enurese inclui diversas abordagens farmacológicas, comportamentais, uso de alarmes e outro tipo de intervenções como acupuntura, técnicas de psicoterapia e programas de treino.

Esta revisão tem como objectivo analisar os estudos publicados, após as revisões *Cochrane*, no que diz respeito ao tratamento da enurese noturna não orgânica, em crianças, comparando os resultados com os anteriormente publicados.

Materiais e métodos: Foram incluídos ensaios clínicos aleatorizados que comparassem eficácia e/ou segurança de um ou vários tratamentos para a enurese noturna primária, não orgânica, da criança. Não foram incluídos estudos cuja duração do tratamento fosse inferior a quatro semanas, nem aqueles que apresentam apenas os resultados em cada grupo (princípio e fim) não sendo apresentada uma verdadeira análise comparativa. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada por dois revisores independentes, considerando os critérios da escala de *Jadad* – aleatorização, ocultação e abandonos. As discrepâncias foram resolvidas por consenso.

Resultados: Foram identificados 38 estudos num total de 1.402 crianças com enurese noturna primária. A desmopressina e a utilização de alarmes são os tratamentos mais estudados e aqueles que apresentam resultados mais robustos. A evidência disponível aponta para a utilização de ambos em simultâneo, permitindo beneficiar de um efeito mais precoce, devido à desmopressina e, ao mesmo tempo, da menor probabilidade de recorrência

após interrupção do tratamento, beneficiando dos resultados obtidos com o uso de alarmes.

Conclusão: Os tratamentos disponíveis são diversos e a unificação de uma estratégia tem sido difícil face às limitações metodológicas da maioria dos estudos que avaliaram estes tratamentos. Actualmente existe evidência moderada que aponta para a utilização de alarmes em conjugação com desmopressina como o melhor tratamento disponível.

Palavras-chave: Enurese, tratamento, criança.

Abstract

Introduction: *The non-organic enuresis in children is characterized by repeated loss of urine into bed or clothes at least twice a week for three consecutive months in children over five years. This disease has a high prevalence and strong impact on the lives of children and family.*

The treatment of enuresis includes several pharmacological approaches, behavioral, use of alarms and other interventions such as acupuncture, psychotherapy techniques and training programs.

This review aims to analyze the studies published after the Cochrane review with respect to the treatment of non-organic nocturnal enuresis in children, comparing the results with those previously published.

Materials and methods: *We included randomized controlled trials that compared the efficacy and/or safety of one or more treatments for primary nocturnal enuresis, nonorganic, in the child. Studies whose duration of treatment was less than 4 weeks, or those with only the results for each group (beginning and end) not doing a true comparison were not included. The methodological quality of included studies was assessed by two independent reviewers, considering the criteria of the Jadad scale – randomization,*

blinding and dropouts. Discrepancies were resolved by consensus.

Results: We identified 38 studies with a total of 1,402 children with primary nocturnal enuresis. Desmopressin and use of alarms are the most studied treatments and those with more robust results. The available evidence points to the use of both simultaneously, allowing an earlier benefit due to desmopressin and, at the same time, less likely to relapse after stopping treatment, benefiting from the results obtained with the use of alarms.

Conclusion: The available treatments are diverse and unified strategy has been difficult given the methodological limitations of most studies evaluating these treatments. Currently there is moderate evidence that points to the use of desmopressin combined with alarm as the best available treatment.

Key-words: Enuresis, treatment, child.

Introdução

A enurese não orgânica, na criança, é definida no ICD-10¹ (código F98.0) como sendo uma disfunção caracterizada por perda involuntária de urina, de dia ou de noite, anómala em relação à idade do indivíduo e que não é consequência de falta de controlo da bexiga por patologia neurológica, ataque epiléptico ou qualquer anomalia estrutural do tracto urinário. A enurese pode estar presente desde sempre ou surgir após um período de controlo do esfíncter (denominando-se primária ou secundária). Pode ou não relacionar-se com alterações emocionais ou comportamentais.

A classificação da doença segundo o DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-4*) inclui perdas repetidas de urina, na cama ou na roupa, pelo menos duas vezes por semana, durante três meses consecutivos, em crianças com mais de cinco anos². A enurese nocturna refere-se a perdas de urina durante o sono. De acordo com a classificação DSM-IV-TR, causas secundárias, como medicação, diabetes mellitus, espinha bífida ou epilepsia devem ser excluídas³.

A enurese nocturna pode ser classificada em dois subtipos: monossintomática (se a perda de urina ocorre exclusivamente durante a noite sem haver sintomas durante o dia, tais como incontinência ou urgência urinária) e polissintomática (se ocorrem sintomas durante o dia^{4,5,6}).

Esta situação, embora considerada como benigna, tem normalmente um grande impacto sobre a vida da criança e da família e é um factor de estigmatização, stress e isolamento social^{7,8,9,10}.

Em termos de prevalência, a enurese nocturna é

uma das principais situações clínicas na criança embora a estimativa de prevalência seja difícil devido, sobretudo, à heterogeneidade da metodologia (definição da doença) nos vários estudos¹¹. Segundo os dados do estudo EPICC que considerou enurese nocturna pelo menos uma perda de urina durante o sono por mês, a prevalência desta situação é de 7,8% nas crianças espanholas dos seis aos 11 anos, sendo 70% em rapazes e diminuindo significativamente com a idade¹². Num estudo recente efectuado na Turquia a prevalência de enurese nocturna monossintomática, em crianças dos seis aos 11 anos foi de 9%¹³. Um estudo de uma coorte de crianças com 7,5 anos, no Reino Unido, estimou em 2,6% a prevalência de enurese de acordo com os critérios do DSM-IV e em 15,5% a percentagem de crianças que tem perdas urinárias nocturnas, uma vez por semana ou menos^{14,15}.

As causas subjacentes à enurese nocturna não orgânica permanecem desconhecidas, sendo provavelmente uma doença multifactorial com interligação de factores genéticos, sociais, psicológicos e anatomofisiológicos^{16,17,18}.

O tratamento da enurese inclui diversas abordagens farmacológicas, comportamentais, uso de alarmes e outro tipo de intervenções como acupunctura, técnicas de psicoterapia e programas de treino.

A terapêutica farmacológica inclui desmopressina, antidepressivos tricíclicos e outro tipo de fármacos, tais como diltiazem ou diclofenac. Duas revisões *Cochrane* avaliaram em 2002¹⁹ e 2003²⁰ o efeito destes fármacos, tendo concluído que a desmopressina reduzia de forma rápida o número de “noites molhadas” por semana, mas evidenciava uma tendência para o efeito não se manter após interrupção do tratamento. Os tricíclicos, amitriptilina e imipramina, mostraram eficácia sobreponível à desmopressina, embora com mais efeitos adversos. No entanto, esta conclusão não deve ser generalizada dado o pequeno número de estudos.

As intervenções comportamentais incluem, desde métodos simples de recompensa, a treino de retenção urinária ou a métodos comportamentais complexos envolvendo toda a família. Uma revisão *Cochrane* avaliou estes métodos, em 2004, tendo concluído que as abordagens comportamentais tinham melhores resultados do que não aplicar qualquer tratamento quando aplicadas em conjunto com um alarme, mas não havia evidência que suportasse o seu uso isoladamente²¹.

A utilização de alarmes de diversas naturezas mostrou ser efectiva e mesmo superior à utilização de desmopressina ou tricíclicos²².

A revisão *Cochrane*, de 2005, que avaliou outras abordagens terapêuticas, onde se incluíram hipnose, acupunctura e quiroprática e psicoterapia, mostrou que o nível de evidência para estes tratamentos era

baixo, sobretudo devido ao escasso número de estudos e rigor metodológico dos mesmos²³.

A revisão apresentada tem como objectivo analisar os estudos publicados após as revisões *Cochrane* no que diz respeito ao tratamento da enurese nocturna não orgânica, em crianças.

Materiais e Métodos

Critérios de inclusão

Foram incluídos ensaios clínicos aleatorizados que comparassem eficácia e/ou segurança de um ou vários tratamentos para a enurese nocturna primária, não orgânica, da criança.

De acordo com os critérios do DSM-IV, considerou-se enurese nocturna primária se a criança tivesse pelo menos dois episódios de perda urinária durante o sono, por semana, durante três meses.

Não foram incluídos estudos cuja duração do tratamento fosse inferior a quatro semanas, nem aqueles que apresentam apenas os resultados em cada grupo (princípio e fim) não sendo apresentada uma verdadeira análise comparativa.

Dadas as características dos estudos foram analisados os abertos. Não foram incluídos estudos cuja avaliação metodológica através da escala de *Jadad* fosse inferior a 4 pontos.

Fontes de dados e estratégia de pesquisa

A pesquisa foi efectuada na Medline e Cochrane Central Register, tendo sido utilizada a seguinte estratégia de busca na Medline: (*primary*[All Fields] AND (“nocturnal enuresis”[MeSH Terms] OR (“nocturnal”[All Fields] AND “enuresis”[All Fields]) OR “nocturnal enuresis”[All Fields])) AND (“humans”[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp])) AND (“infant”[MeSH Terms] OR “child”[MeSH Terms] OR “adolescent”[MeSH Terms]) AND “2003/01/01”[Pdat] : “2010/11/05”[Pdat]).

A pesquisa foi limitada a artigos publicados a partir de 2003, de modo a permitir analisar estudos não incluídos nas revisões da *Cochrane*. Não houve restrições de língua na pesquisa. Foi revista manualmente a bibliografia dos artigos identificados. Não foram considerados estudos não publicados.

Dados extraídos e análise

Os artigos identificados foram revistos de forma a verificar o cumprimento dos critérios de inclusão. Foram retirados dados relativos a: data do estudo e desenho e qualidade metodológica do mesmo; características da população incluída e intervenções. Os *outcomes* avaliados incluíram: taxa de resposta

completa, sucesso, preferência de tratamento, recorrência, média de noites sem episódios por semana, percentagem de melhoria.

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada por dois revisores independentes, considerando os critérios da escala de *Jadad* – aleatorização, ocultação e abandonos. As discrepâncias foram resolvidas por consenso.

Resultados

Foram identificados 38 estudos através da estratégia de pesquisa utilizada. Destes foram excluídos 15 por não serem ensaios clínicos aleatorizados e 11 por não cumprirem os critérios de inclusão definidos (ver tabela 1). Os restantes 12 foram analisados. Na tabela 2 apresentam-se as características dos estudos e na tabela 3 as características dos doentes incluídos e resultados obtidos.

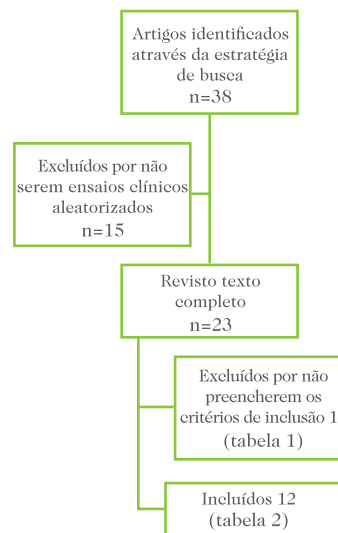


Figura 1) Esquema de inclusão dos ensaios

Ensaio	Razão para a exclusão
Rahm ²⁵ , 2010	<i>Outcomes</i> - Avaliação de perfil do sono
Gelotte ²⁶ , 2009	Tratamento 14 dias
Lottmann ²⁷ , 2009 A	Ensaio semelhante ao descrito em Lottmann, 2007
Lottmann ²⁸ , 2009 B	Não é um ensaio clínico
Azhir ²⁹ , 2008	Grupos definidos em função do volume da bexiga; diferentes tratamentos
Butler ³⁰ , 2007	Resultados apenas descritos intragrupo – início-fim
Schulz-Juergensen ³¹ , 2007	Objectivo principal – etiologia da enurese
Vande Walle ³² , 2006	Estudo de farmacodinâmica
Unuvar ³³ , 2005	<i>Outcome</i> – osmolaridade da urina
Eggert ³⁴ , 2004	Resultados não comparativos; tempo de estudo 14 dias
Derman ³⁵ , 2004	Resultados apenas descritos intragrupo – início-fim

Tabela 1) Ensaio excluídos da análise

	Caracterização da enurese	Tratamento em análise	Comparador	Dimensão da Amostra	Tempo de Tratamento	Outcomes principais
Vögtl ³⁶ , 2010	Enurese monossintomática	Desmopressina 3 meses seguido de desmopressina + alarme	Alarme 3 meses seguido de alarme + desmopressina	30	24 sem	Resposta completa – < 3 episódios por mês
Chen ³⁷ , 2010 - abstract	Enurese nocturna primária	TEAS – transcutaneous electrical acupoint stimulation + acupunctura	Desmopressina e meclufenoxato	250	8 sem	Resposta completa
Austin ³⁸ , 2008	Enurese nocturna primária monossintomática e não resposta a tratamentos anteriores com desmopressina oral em dose até 0,6 mg	Desmopressina 0,6mg/d + tolterodina 4 mg/d	Desmopressina 0,6mg/d + placebo	34	4 sem	Sucesso – nenhum episódio ou redução de mais de 50%
Ferrara ³⁹ , 2008	Enurese nocturna	Medicação homeopática: gotas (Solidago compositum) e comprimidos (Biopax)	Desmopressina 0,2mg/d vs Placebo	151	12 sem	Sucesso – nenhum episódio ou redução de mais de 50%
Ozden ⁴⁰ , 2008	Enurese monossintomática	Desmopressina oral – 0,2 mg/d (3 sem) + 0,4 mg/d (3 sem) + alarme	Alarme	52	12 sem	Resposta completa – nenhum episódio ou redução de mais de 75%; Recorrência – mais de 1 noite por semana após parar tratamento
Lottmann ²⁷ , 2007	Enurese nocturna primária	Desmopressina liofilizada 120/240 microg	Desmopressina oral 0,2/0,4 mg	221	6 sem	Preferência de tratamento; Taxa de resposta completa.
Ma ⁴¹ , 2007 – abstract	Enurese nocturna primária	Tratamento fisiopsicológico – alarme ou treino de condicionamento	Desmopressina vs Tratamento combinado – desmopressina e tratamento fisiopsicológico	138	12 sem	Resposta completa
Tuygun ⁴² , 2007	Enurese nocturna primária monossintomática	Alarme	Desmopressina e passado 6 meses, alarme + desmopressina se recorrente	84	24 sem e 36 sem	Resposta completa
Sumner ⁴³ , 2006	Enurese nocturna	Atomoxetina 1,5 mg/kg/d	Placebo	87	12 sem	Média de noites sem episódios por semana
Naitoh ⁴⁴ , 2005	Enurese monossintomática	Alarme	Alarme + Desmopressina 0,02mg/d vs Alarme + imipramina 25 a 30 mg/d	105	24 sem	Média de noites sem episódios por semana Porcentagem de melhoria
Lee ⁴⁵ , 2005	Enurese nocturna	Desmopressina 0,2 mg/d e 0,4 mg/d	Desmopressina 0,1 ou 0,2 mg/d + oxibutinina 5mg/d vs Imipramina 25 mg	145	24 sem	Taxa de resposta – excelente – 0 a 1 episódios por mês; boa – redução demais de 90%; razoável redução mais de 70%
Fai-Ngo ⁴⁶ , 2005	Enurese nocturna	Alarme	Desmopressina 0,4 vs Alarme + desmopressina	105	12 sem	Resposta completa – 1 ou menos episódios por semana; reposta parcial – mais de 50% de redução

Tabela 2) Caracterização dos ensaios incluídos na análise
Abreviaturas: sem – semana; terap – terapêutica; sig – significância estatística

	Idade média	% rapazes	Média "noites molhadas" antes do tratamento	Resposta
Vogt ³⁶ , 2010	9,6	60%	–	Resposta semelhante nos dois grupos 73% – diferença não significativa consoante a ordem dos tratamentos
Chen ³⁷ , 2010 – abstract	–	–	–	Resposta completa TEAS + acupunctura – 97% vs desmopressina 90% (p<0,05)
Austin ³⁸ , 2008	10,5	75%	6,4/sem	Resposta completa e parcial às 4 semanas – 44% vs 31% Média "noites molhadas" às 4 sem – 3 vs 5/ sem (p=ns)
Ferrara ³⁹ , 2008	8,5	66%	6,5/sem	Resposta completa às 12 semanas – homeopatia 20% vs desmopressina. 52% vs placebo 0% Média "noites molhadas" às 12 sem – homeopatia: 4,9 vs desmopressina. 2,4 vs placebo 6,4/ sem (p<0,001)
Ozden ⁴⁰ , 2008	10,1	54,5%	5,8/sem	Resposta completa e parcial sem diferença entre grupos às 12 semanas Média "noites molhadas" – 2,0 vs 1,8/ sem (p=0,32) Recorrências – 3 em cada grupo, às 24 semanas
Lottmann ²⁷ , 2007	9,0	70%	–	56% preferiram desmopressina liofilizada. A eficácia foi semelhante em ambas as formulações (p=0,33)
Ma ⁴¹ , 2007 – abstract	9,7	72%	–	Resposta no grupo alarme 83% aos 3 meses vs 82% grupo desmopressina (p=0,88); aos 6 meses, 54% vs 26% (p=0,007) no grupo que utilizou o alarme após recorrência a resposta foi de 53%, semelhante ao grupo alarme.
Tuyğun ⁴² , 2007	–	–	–	Resposta completa – tratamento fisopsicológico 75%; desmopressina 48%; tratamento combinado 85% (p<0,01)
Sumner ⁴³ , 2006	9,7	74%	5,7/sem	Os resultados do fármaco foram superiores aos do placebo (p=0,034)
Naitoh ⁴⁴ , 2005	9,4	73%	6,1/sem	Melhoria aos 3 meses – alarme 57% vs alarme + desmopressina 60% vs alarme + imipramina 67% Média "noites molhadas" – Alarme 3,1 vs alarme + desmopressina 2,1 vs alarme + imipramina 2,5/ sem (diferença entre grupo não sig)
Lee ⁴⁵ , 2005	7,8	69%	6,4/sem	Às 24 semanas média de episódios semana – desmopressina 2,0 vs imipramina 4,7 vs terap Combinada 1,9/sem Resposta excelente ou boa – desmopressina 58% vs imipramina 27% vs terap. combinada 56%
Fai-Ngo ⁴⁶ , 2005	9,5	68%	5,1/sem	Às 12 semanas média de episódios semana – alarme 2,8 vs desmopressina 2,6 vs terap. Combinada 1,3 /sem Resposta completa – alarme 23% vs desmopressina 42% vs terap combinada 63%

Tabela 3) Caracterização dos doentes e resultados dos ensaios analisados
Abreviaturas: sem – semana; terap – terapêutica; sig – significância estatística

A média de pontuações na escala de *Jadad* foi de 4,2. Dez dos 12 estudos incluídos eram em aberto. Três estudos foram controlados com placebo. Todos os estudos avaliados tinham um desenho em paralelo, podendo ou não ter uma fase de seguimento após interrupção do tratamento. Foram analisadas um total de 1.402 crianças com enurese nocturna primária. Os tratamentos avaliados em mais do que um ensaio foram a desmopressina oral e sublingual, alarmes e outras terapêuticas de condicionamento e acupunctura. Todos os estudos que avaliaram as crianças após interrupção do tratamento mostraram uma significativa redução da taxa de resposta, sendo a combinação de desmopressina com alarme o tratamento que mostrou menos recorrências.

Discussão

Entre 2000 e 2005 foram publicadas 14 revisões e actualizações relativas a diversos tipos de tratamento para a enurese nocturna na criança. Os autores das revisões fizeram uma análise sistemática da literatura publicada

tendo concluído que a utilização de alarmes é mais efectiva do que o tratamento com desmopressina ou antidepressivos tricíclicos, que se tinham mostrado mais eficazes do que outros fármacos como o diclofenac ou a indometacina.

Os resultados da revisão *Cochrane* relativos à utilização de desmopressina¹⁹ incluíram dados até Março de 2002, num total de 41 ensaios aleatorizados, avaliando 2.760 crianças. A fraca qualidade dos estudos condicionou a validade dos resultados obtidos. A desmopressina na dose de 0,2 mg/dia reduz, em pelo menos uma noite por semana, o número de episódios (1,34 Intervalo de Confiança (IC) 95% 1,11 a 1,57 de redução de episódios por semana), mas não foi possível estabelecer um efeito de dose ou comparar a administração oral *versus* nasal. Um dos principais problemas relativos à avaliação da desmopressina é a dúvida sobre a manutenção do efeito após interrupção do tratamento.

Os antidepressivos tricíclicos²⁰ mostraram uma eficácia semelhante à da desmopressina. No entanto, o seu uso está condicionado pelos potenciais efeitos secundários.

Os alarmes²² foram analisados em 55 ensaios realizados até Novembro de 2004, tendo sido incluídas 3.152 crianças. Uma vez mais, os autores referem a falta de qualidade dos estudos e, em muitos casos, a inadequação das comparações estabelecidas. Quando comparados com ausência de tratamento, dois terços das crianças respondem de forma positiva (ausência de episódios) à utilização de alarme (risco relativo de insucesso 0,38, IC 95% 0,33 a 0,45). O risco de recorrência foi estimado em 55%, menor que nos outros tratamentos avaliados.

Quando comparados com a desmopressina os alarmes parecem ter resultados menos imediatos mas mais prolongados no tempo e mais passíveis de se manterem após finalização do tratamento.

Nenhuma das revisões efectuadas permitiu definir uma linha de orientação definitiva para o tratamento da enurese. Embora concludentes os resultados das meta-análises baseiam-se em estudos originais de fraca qualidade o que limita a sua extrapolação.

Mais de cinco anos após a última revisão *Cochrane* efectuámos uma pesquisa e revisão de literatura seguindo os mesmos métodos. Foram identificados 13 ensaios que preenchiam os critérios de selecção e cuja publicação foi posterior a 2004. A qualidade metodológica destes estudos era razoável, identificando os métodos de aleatorização, outcomes e abandonos. No que diz respeito à ocultação poucos são os casos em que esta foi levada a cabo. Além da análise da desmopressina e dos alarmes, outros tipos de tratamentos mais ou menos convencionais têm sido avaliados, nomeadamente técnicas de medicina oriental. Dado o escasso número de estudos e a descrição dos tratamentos é difícil fazer uma adequada interpretação da validade e reprodutibilidade dos resultados encontrados.

A desmopressina e a utilização de alarmes são os tratamentos mais estudados e aqueles que apresentam resultados mais robustos. A evidência disponível aponta para a utilização de ambos em simultâneo, permitindo beneficiar de um efeito mais precoce, devido à desmopressina e, ao mesmo tempo, de menores probabilidades de recorrência após interrupção do tratamento, beneficiando dos resultados obtidos com o uso de alarmes.

Não existem estudos que permitam concluir se a utilização de alarmes é diferente de outros tratamentos baseados no condicionamento. Do mesmo modo, não existe demonstração da superioridade de um tipo de administração de desmopressina face aos restantes. Um estudo demonstrou uma preferência, sobretudo das crianças mais novas, com menos de 12 anos, pela desmopressina sublingual face à oral²⁴.

Os resultados dos estudos publicados nestes últimos cinco anos estão em linha com os anteriores, consolidando a ideia da eficácia do tratamento com desmopressina e/ou com alarmes.

Conclusão

A enurese nocturna primária da criança é uma situação muito frequente e com um forte impacto negativo sobre a criança e a família. Os tratamentos disponíveis são diversos e a unificação de uma estratégia tem sido difícil face às limitações metodológicas da maioria dos estudos que avaliaram estes tratamentos. Actualmente, existe evidência moderada que aponta para a utilização de alarmes em conjugação com desmopressina como o melhor tratamento disponível.

Bibliografia

- 1 WHO. ICD Version 2007. Chapter V. Mental and behavioural disorders (F00-F99). F98.0 Nonorganic enuresis. [Online]. [Acedido a 12/11/2010] Disponível em: URL <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/?gf90.htm+f980>
- 2 Washington D.C: American Psychiatry Press; 1995. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV).
- 3 Gontard A, Benden B, Mauer-Mucke K, Lehmkuhl G. Somatic correlates of functional enuresis. *Eur Child Adoles Psychiatry*. 1999;8:117-25.
- 4 Wolfish NM. Sleep/Arousal and enuresis subtypes. *J Urol*. 2001 Dec;166(6):2444-7.
- 5 Chandra M, Saharia R, Hill V, Shi Q. Prevalence of diurnal voiding symptoms and difficult arousal from sleep in children with nocturnal enuresis. *J Urol*. 2004 Jul;172(1):311-6.
- 6 Butler RJ, Holland P. The three systems: a conceptual way of understanding nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol*. 2000 Aug;34(4):270-7.
- 7 Spee J, van der Wekke, Hirasings RA, Meulmeester JF, Radder J. Childhood nocturnal enuresis in the Netherlands. *Pediatr Urol*. 1998;51:1022-6.
- 8 von Gontard A. [Psychological and psychiatric aspects of nocturnal enuresis and functional urinary incontinence]. *Urologe A*. 2004 Jul;43(7):787-94.
- 9 Natale N, Kuhn S, Siemer S, Stöckle M, von Gontard A. Quality of life and self-esteem for children with urinary urge incontinence and voiding postponement. *J Urol*. 2009 Aug;182(2):692-8.
- 10 Schast AP, Zderic SA, Richter M, Berry A, Carr MC. Quantifying demographic, urological and behavioral characteristics of children with lower urinary tract symptoms. *J Pediatr Urol*. 2008 Apr;4(2):127-33.
- 11 Ramírez-Backhaus M, Arlandis Guzmán S, García Fadrique G, Agulló M, Martínez García

- R, Jiménez-Cruz JF. [Nocturnal enuresis. A frequent problem with a difficult estimation of its prevalence]. *Actas Urol Esp.* 2010 May;34(5):460-6.
12. Ramírez-Backhaus M, Martínez Agulló E, Arlandis Guzmán S, Gómez Pérez L, Delgado Oliva F, Martínez García R, Jiménez Cruz JF. [Prevalence of nocturnal enuresis in the Valencian Community. Pediatric section of the National Incontinence Survey. The EPICC Study]. *Actas Urol Esp.* 2009 Oct;33(9):1011-8.
 13. Ozkan S, Durukan E, Iseri E, Gürocak S, Maral I, Ali Bumin M. Prevalence and risk factors of monosymptomatic nocturnal enuresis in Turkish children. *Indian J Urol.* 2010 Apr;26(2):200-5.
 14. 2: Butler RJ, Golding J, Northstone K; ALSPAC Study Team. Nocturnal enuresis at 7.5 years old: prevalence and analysis of clinical signs. *BJU Int.* 2005 Aug;96(3):404-10.
 15. Butler RJ, Heron J. The prevalence of infrequent bedwetting and nocturnal enuresis in childhood. A large British cohort. *Scand J Urol Nephrol.* 2008;42(3):257-64.
 16. Sureshkumar P, Jones M, Caldwell PH, Craig JC. Risk factors for nocturnal enuresis in school-age children. *J Urol.* 2009 Dec;182(6):2893-9.
 17. Robson WL. Clinical practice. Evaluation and management of enuresis. *N Engl J Med.* 2009 Apr 2;360(14):1429-36.
 18. Aubert D, Berard E, Blanc JP, Lenoir G, Liard F, Lottmann H. [Isolated primary nocturnal enuresis: international evidence based management. Consensus recommendations by French expert group]. *Prog Urol.* 2010 May;20(5):343-9.
 19. Glazener CM, Evans JH. Desmopressin for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD002112.
 20. Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD002117.
 21. Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Complex behavioural and educational interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD004668.
 22. Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):CD002911.
 23. Glazener CM, Evans JH, Cheuk DK. Complementary and miscellaneous interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):CD005230.
 24. Lottmann H, Froeling F, Alloussi S, El-Radhi AS, Rittig S, Riis A, Persson BE. A randomised comparison of oral desmopressin lyophilisate (MELT) and tablet formulations in children and adolescents with primary nocturnal enuresis. *Int J Clin Pract.* 2007 Sep;61(9):1454-60.
 25. Rahm C, Schulz-Juergensen S, Eggert P. Effects of desmopressin on the sleep of children suffering from enuresis. *Acta Paediatr.* 2010 Jul;99(7):1037-41.
 26. Gelotte CK, Prior MJ, Gu J. A randomized, placebo-controlled, exploratory trial of Ibuprofen and pseudoephedrine in the treatment of primary nocturnal enuresis in children. *Clin Pediatr (Phila).* 2009 May;48(4):410-9.
 27. Lottmann H. [Comparison of two sublingual types of desmopressin in 6-year-old and more children with primary nocturnal enuresis. About an international randomized cross-over study]. *Prog Urol.* 2009 Feb;19(2):132-8.
 28. Lottmann H, Baydala L, Eggert P, Klein BM, Evans J, Norgaard JP. Long-term desmopressin response in primary nocturnal enuresis: open-label, multinational study. *Int J Clin Pract.* 2009 Jan;63(1):35-45.
 29. Azhir A, Gheissari A, Fragzadegan Z, Adeb A. New treatment protocol for primary nocturnal enuresis in children according to ultrasound bladder measurements. *Saudi Med J.* 2008 Oct;29(10):1475-9.
 30. Butler RJ, Holland P, Gasson S, Norfolk S, Houghton L, Penney M. Exploring potential mechanisms in alarm treatment for primary nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol.* 2007;41(5):407-13.
 31. Schulz-Juergensen S, Rieger M, Schaefer J, Neuss A, Eggert P. Effect of 1-desamino-8-D-arginine vasopressin on prepulse inhibition of startle supports a central etiology of primary monosymptomatic enuresis. *J Pediatr.* 2007 Dec;151(6):571-4.
 32. Vande Walle JG, Bogaert GA, Mattsson S, Schurmans T, Hoebeke P, Deboe V, Norgaard JP; Desmopressin Oral Lyophilisate PD/PK Study Group. A new fast-melting oral formulation of desmopressin: a pharmacodynamic study in children with primary nocturnal enuresis. *BJU Int.* 2006 Mar;97(3):603-9.
 33. Ünüvar T, Sönmez F. The role of urine osmolality and ions in the pathogenesis of primary enuresis nocturna and in the prediction of responses to desmopressin and conditioning therapies. *Int Urol Nephrol.* 2005;37(4):751-7.
 34. Eggert P, Fritz A, Stecker B, Müller D. Desmopressin has an influence on the arousability of children with primary nocturnal enuresis. *J Urol.* 2004 Jun;171(6 Pt 2):2586-8.

35. Derman O, Kanbur NO, Kinik E. The evaluation of desmopressin in treatment of adolescent nocturnal enuresis. *Int J Adolesc Med Health*. 2004 Oct-Dec;16(4):377-85.
36. Vogt M, Lehnert T, Till H, Rolle U. Evaluation of different modes of combined therapy in children with monosymptomatic nocturnal enuresis. *BJU Int*. 2010 May;105(10):1456-9.
37. Chen YJ, Zhou GY, Jin JH. [Transcutaneous electrical acupoint stimulation combined with auricular acupoint sticking for treatment of primary nocturnal enuresis]. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2010 May;30(5):371-4. Abstract.
38. Austin PF, Ferguson G, Yan Y, Campigotto MJ, Royer ME, Coplen DE. Combination therapy with desmopressin and an anticholinergic medication for nonresponders to desmopressin for monosymptomatic nocturnal enuresis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2008 Nov;122(5):1027-32.
39. Ferrara P, Marrone G, Emmanuele V, Nicoletti A, Mastrangelo A, Tiberi E, Ruggiero A, Fasano A, Paolini Paoletti F. Homotoxicological remedies versus desmopressin versus placebo in the treatment of enuresis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Pediatr Nephrol*. 2008 Feb;23(2):269-74.
40. Ozden C, Ozdal OL, Aktas BK, Ozelci A, Altinova S, Memis A. The efficacy of the addition of short-term desmopressin to alarm therapy in the treatment of primary nocturnal enuresis. *Int Urol Nephrol*. 2008;40(3):583-6.
41. Ma J, Zhang YW, Wu H, Jiang F, Jin XM. [A randomized controlled clinical trial for treatment of children with primary nocturnal enuresis]. 2007 Mar;45(3):167-71. Abstract.
42. Tuygun C, Eroglu M, Bakirtas H, Gucuk A, Zengin K, Imamoglu A. Is second-line enuretic alarm therapy after unsuccessful pharmacotherapy superior to first-line therapy in the treatment of monosymptomatic nocturnal enuresis? *Urol Int*. 2007;78(3):260-3.
43. Sumner CR, Schuh KJ, Sutton VK, Lipetz R, Kelsey DK. Placebo-controlled study of the effects of atomoxetine on bladder control in children with nocturnal enuresis. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006 Dec;16(6):699-711.
44. Naitoh Y, Kawauchi A, Yamao Y, Seki H, Soh J, Yoneda K, Mizutani Y, Miki T. Combination therapy with alarm and drugs for monosymptomatic nocturnal enuresis not superior to alarm monotherapy. *Urology*. 2005 Sep;66(3):632-5.
45. Lee T, Suh HJ, Lee HJ, Lee JE. Comparison of effects of treatment of primary nocturnal enuresis with oxybutynin plus desmopressin, desmopressin alone or imipramine alone: a randomized controlled clinical trial. *J Urol*. 2005 Sep;174(3):1084-7.
46. Fai-Ngo Ng C, Wong SN; Hong Kong Childhood Enuresis Study Group. Comparing alarms, desmopressin, and combined treatment in Chinese enuretic children. *Pediatr Nephrol*. 2005 Feb;20(2):163-9.