



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



Comitê de Ética em Pesquisa HU - UFJF

Dados do Projeto e do (a) Coordenador do Projeto

Título do Projeto	Enurese Noturna Primária nos Pacientes com Obstrução das Vias Aéreas Superiores
Pesquisadores	Prof. Doutor José Murillo Bastos Netto Prof. Doutor Marcello Fonseca Salgado Filho André Costa Pinto Ribeiro
Endereços para contato:	Eletrônico: andrecpibeiro@yahoo.com.br Telefônico: (32) 99194-7085
Unidade/Departamento:	Faculdade de Medicina – Departamento de Cirurgia
Data:	08-02-2018

1. Justificativa/Caracterização do Problema

A obstrução de vias aéreas superiores (OVAS) está presente em 27% de toda a população pediátrica (1), podendo ser causada por alterações anatômicas nasais e/ou orofaríngeas, sendo a hipertrofia adenotonsilar a causa mais incidente (2).

A enurese noturna (EN), caracterizada pela ocorrência de ao menos 2 episódios semanais de perda urinária durante o sono, em pacientes maiores de 5 anos de idade (3) pode estar diretamente relacionada a OVAS, já tendo sido estimada numa prevalência que varia de 8 a 47% das crianças (4). Nestes casos, a cirurgia desobstrutiva das Vias Aéreas Superiores (VAS), que é potencialmente curativa dentro do espectro das causas de distúrbios respiratórios obstrutivos, está associada a uma completa resolução da EN em 31 a 76% das crianças submetidas a este tipo de procedimento (4) num período entre 1 a 3 meses pós-operatório; ou seja, as crianças cessam os episódios de enurese entre 1 a 3 meses após a cirurgia desobstrutiva das VAS.

O mecanismo pelo qual ocorre essa melhora após a cirurgia permanece ainda desconhecido. Sugere-se que a OVAS cause um aumento da pressão negativa intratorácica, que por sua vez leva a distensão da parede miocárdica; esta distensão, conseqüentemente, leva a um aumento da liberação tanto de *atrial natriuretic peptide* (ANP) quanto de *brain natriuretic peptide* (BNP); a variação positiva destes hormônios faz aumentar a excreção de água e sódio, inibindo por sua vez a secreção de vasopressina (4), aumentando o volume urinário noturno, e conseqüentemente a chance da criança apresentar enurese.

Desta maneira, e acompanhando o raciocínio já descrito, a desobstrução das VAS levaria a uma diminuição da pressão negativa intratorácica, o que naturalmente diminuiria a distensão da parede miocárdica, diminuindo assim a secreção de BNP e ANP. Isso resultaria na normalização do volume urinário em razão da normalização da excreção de sódio urinário (já que estes são mecanismos dependentes de BNP e ADH), culminando na normalização dos níveis das substâncias reguladoras do complexo mecanismo de controle urinário (4).

Sendo assim, podemos hipotetizar que a obstrução das vias aéreas superiores, capaz de alterar a qualidade e a condição normal do sono de crianças enfermas, possa ser uma das causas, se não a mais importante para o desenlace de toda a cadeia de eventos acima descrita.

Porém, em um estudo bastante recente, Ring *et al* (11) compararam a arquitetura do sono entre crianças com enurese e obstrução de vias aéreas superiores, resistentes ao tratamento clínico isolado para a enurese, com o sono de crianças normais, encontrando alterações nos níveis de dessaturação de oxigênio maiores nas crianças obstruídas, mas em princípio sem significância estatística. Estes dados, segundo os próprios autores, podem ser de certa forma inconsistentes em razão de serem bastante discrepantes com relação às informações colhidas no questionário objetivo do estudo, este respondido pelos pais, além do fato da polissonografia ter sido realizada em casa, o que pode ter resultado em adaptação inadequada da cânula nasal em 40% das crianças do grupo de estudo.

Apesar desta aparente contradição, o fato é que: a enurese é uma condição capaz de gerar sérios impactos psíquicos nas crianças que a experimentam (7). Em um estudo sobre eventos críticos nas vidas de crianças (8), a EN foi considerada a terceira condição mais severa que a criança poderia se deparar, ficando atrás apenas do divórcio dos pais e brigas entre os pais.

Em outro estudo realizado por Butler *et al.*, a EN não foi identificada como uma condição capaz de gerar um rebaixamento na auto-estima (9); porém, o mesmo Butler, em outro estudo, demonstra que as crianças enuréticas sentem-se provocadas e sempre com a sensação de estarem sendo julgadas, nunca se sentindo a vontade para falar do problema com outras pessoas, inseguras, introspectivas e embotadas, chegando as vezes a citarem o sentimento de constante rejeição (10), ainda mais quando toda a condição acaba por vir associada a intolerância dos pais.

Desta maneira, torna-se retórico, mas ainda necessário, ressaltar a extrema importância de se estudar de maneira aprofundada tal condição (EN), visto que a partir de todas as informações já descritas, percebe-se que a doença pode ser capaz de ser determinante nas escolhas individuais tanto para o presente quanto para o futuro, ainda mais que acomete, em sua esmagadora maioria, seres humanos que se encontram em fase de formação e/ou sedimentação do caráter e dos traços marcantes de personalidade.

2.Objetivos

Avaliar o perfil hormonal (BNP e ADH) em crianças enuréticas com e sem obstrução de vias aéreas superiores antes e depois do tratamento

3.Metodologia e Estratégias de Ação

Será realizado Ensaio Clínico Não Randomizado com 40 crianças entre os 5 e 14 anos de idade, portadoras de Enurese Primária com e sem Obstrução de Vias Aéreas Superiores. Este número foi calculado baseado no estudo de Kovacevic *et al.* (4), que demonstraram uma redução nos valores de BNP após a cirurgia de desobstrução das vias aéreas superiores; os valores de referência foram os seguintes: 32,49 +- 13,17 antes da cirurgia e 19,32 +- 6,41 depois da cirurgia; com estes valores e utilizando o programa WWW.biomath.info/power/ttest.htm, para que tenhamos um poder de estudo de 90% com um valor de alfa de 0,05, encontramos um número de 40 pacientes distribuídos em dois grupos.

As crianças cujos responsáveis aceitarem participar do estudo assinarão p Termo de Assentimento Livre Esclarecido (TALE) (Anexo 1) e seus responsáveis assinarão o termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) (Anexo 2). A abordagem dessas crianças será feita no ambulatório de Enurese/Uropediatria do HU UFJF-EBSERH, onde os questionários estruturados sobre ENURESE (Anexo 3) e OVAS (Anexo 4) serão aplicados para avaliar os critérios de inclusão.

Serão incluídas no estudo crianças portadoras de Enurese Primária maiores que 5 anos de idade, e que apresentam ou não OVAS, que não apresentem doenças neurológicas, psiquiátricas, metabólicas ou renais que possam interferir na função miccional e cujos pais ou responsáveis concordarem e assinarem o TCLE e que, após a realização do diário miccional (Anexo 5) e diário de noites secas (Anexo 6), confirmarem o diagnóstico de enurese.

Para a definição objetiva do que será considerado OVAS, serão levados em conta a oroscopia, sendo a usada a classificação de Brodsky para avaliação da hipertrofia amigdalina (5), o Mallampati modificado (12) para avaliação da abertura orofaríngea, o R-x do cavum (6) e a vídeoendoscopia nasal flexível para avaliação da hipertrofia adenoideana. Ainda será feita a Rinoscopia Anterior de modo a detectar possíveis desvios do septo nasal obstrutivos (especialmente aqueles que se encontram na área II de Cottle) e também hipertrofia dos cornetos inferiores, sendo, nestes casos, a avaliação clínica considerada suficiente para a confirmação ou não destas duas últimas possíveis alterações.

Critérios para a definição de OVAS:

- 1- **Razão adenóide-nasofaringe (RAN) maior que 0,73** (17), sendo esta razão o resultado da fração entre a medida do ponto de maior convexidade da adenóide até a base do crânio, aqui definida pela sincondrose esfeno-occipital, sobre a medida entre a extremidade posterior do palato duro até a base do crânio (6) – *vide apêndice 8.1*.
- 2- **Vídeoendoscopia nasal flexível que evidencie hipertrofia graus 3 ou 4 da adenóide.** Este exame será realizado quando houver divergências entre a RAN e a história e as condições clínicas do paciente, ou seja, situações em que a RAN for menor que 0,66 mas a história e a condição clínica do paciente seja nitidamente mais grave, e portanto, divergente do resultado do exame de imagem. No caso de necessidade de realização do exame, ele sempre será feito pelo pesquisador responsável, dentro do Serviço de Otorrinolaringologia do HU UFJF – EBSERH.
- 3- **Hipertrofia de amígdalas palatinas graus 3 ou 4, segundo a classificação de Brodsky, com sintomatologia de respiração bucal associada** (5) – *vide apêndice 8.3*.
- 4- **Desvio do septo nasal anterior obstrutivo**
- 5- **Hipertrofia cornetos inferiores**

Considerando-se que todos estes critérios são anatômicos, a inclusão de um critério funcional para classificar a OVAS é importante. Sendo assim, será usada a fórmula matemática deduzida por Kljasic *et al.*, que define valor do *Apnea Hypopnea Index (AHI)*, em português Índice de Apnéia e

Hipopnéia (IAH) a partir de critérios de avaliação clínica: Mallampati e Brodsky, sendo incluídos aqueles que forem classes 2 ou 3 de Johnson J (13). O AHI é calculado segundo a fórmula:

$$\text{AHI} = 3.2 \times \text{modified Mallampati score} + 1.13 \times \text{tonsillar size} - 1.65$$

As crianças incluídas serão divididas em dois grupos de 20 crianças: Grupo Cirurgia (GC), crianças com OVAS que serão submetidas ao tratamento cirúrgico desobstrutivo das VAS (Adenoamigdalectomia) e Grupo Uroterapia (GU), crianças não portadoras de OVAS submetidas a uroterapia por um período de 90 dias. A uroterapia consistirá em medidas de orientação para mudanças de hábitos da criança, como diminuição da ingestão de líquidos a noite, aumentando a ingestão no início do dia, micções de horário com intervalos menores que 4 horas, eliminação da dieta de alimentos que contenham cafeína a alimentos cítricos, diminuição da ingestão de sal no fim do dia.

Em ambos os grupos, será realizada a dosagem de BNP e ADH na primeira consulta e 90 dias após a cirurgia no GC e após 90 dias de tratamento no GU.

Para a análise dos dados serão usados os testes de normalidade de Comogorov-Sirmov; os dados paramétricos serão analisados pelo teste *t* de *Student*, os dados não paramétricos pelo teste de *Mann-Whitney* e os dados categóricos pelo teste *Qui-quadrado*. Os dados serão considerados com significância estatística se o valor de *p* for menor que 0,05.

4. Resultados e os impactos esperados

Conforme estudos recentes (4), estima-se que pelas razões já descritas anteriormente, as crianças respiradoras bucais que apresentam EN, sejam regidas por um ciclo hormonal que superestime a produção de BNP, o que por sua vez, por alça de *Feedback*, acaba por inibir a produção de ADH, tornando essas crianças incontinentes por essência.

Desta maneira, esperamos encontrar, nas primeiras aferições, um aumento significativo do BNP e uma diminuição no nível sérico de ADH nas crianças com OVAS e um padrão hormonal habitual naquelas que não tem OVAS. Nas aferições seguintes, esperamos que este padrão se normalize naquelas operadas em até 90 dias após a cirurgia e que se mantenha inalterado naquelas que não serão operadas, desta forma, comprovando a teoria descrita acima para a relação entre OVAS e Enurese.

5 . Cronograma

1- Cronograma:

Mês	Projeto e Aprovação no Comitê de Ética	Coleta de Dados	Análise dos Dados	Redação da Tese	Publicação do Artigo	Defesa de Tese
	1-6 meses					
		24-36 meses				
			1-3 meses			
				12 meses		
					12 meses	
						12 meses

OBS: A data inicial será o dia imediatamente seguinte a data de aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

6.Orçamento

O estudo deverá ser realizado dentro do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, no âmbito dos ambulatórios de Otorrinopediatria e Urologia Pediátrica, sendo todo o aparato necessário para a realização do estudo já existente, **com exceção** do apoio laboratorial necessário para a aferição dos exames relacionados ao estudo: dosagem de BNP (peptídeo natriurético cerebral) e ADH (hormônio anti-diurético). Estes serão realizados em laboratório privado indicado pelos pesquisadores e serão custeados com os recursos próprios do aluno pesquisador.

Conste que os exames solicitados fazem parte da rotina destes ambulatórios e seriam naturalmente solicitados para os pacientes mesmo que não estivessem participando do estudo.

Os itens que não estiverem na rotina de atividades médicas do estudo, serão arcados pelo aluno pesquisador e doados ao HU UFJF – EBSEH.

A qualquer momento, caso seja necessário, o aluno pesquisador estará disponível para o aporte de recursos próprios, caso isso se faça necessário.

Discriminação	Quantidade	Valor Unitário	Valor Total
R-x do cavum (Tabela SUS)	20	R\$ 6,88	R\$ 137,60
Fibronasoesndoscopia (Tabela SUS)	8	R\$ 45,50	R\$ 364,00
BNP	80	R\$ 116,26	R\$ 9.300,80
ADH	80	R\$ 58,12	R\$ 4.649,60
Cirurgia de Adenoamigdalectomia (Tabela SUS)	20	R\$ 337,22	R\$ 6.744,40
Papel ofício – pacote 500 folhas	1	R\$ 19,90	R\$ 19,90
Kit de Tinta de impressora com EcoTank	1	R\$ 137,90	R\$ 137,90
Total			R\$ 21.354,20

7.Referências

- 1- R. C. Wang, T. P. Elkins, D. Keech, A. Wauquier, and D. Hubbard, "Accuracy of clinical evaluation in pediatric obstructive sleep apnea," *Otolaryngology: Head and Neck Surgery*, vol. 118, no. 1, pp. 69–73, 1998.
- 2- R.Brouillette,D.Hanson,R.Davidetal.,“Adiagnosticapproach to suspected obstructive sleep apnea in children,” e *Journal of Pediatrics*, vol. 105, no. 1, pp. 10–14, 1984.
- 3- www.uropedjf.com.br
- 4- L. Kovacevic, C.Wolfe-Christensen, H.Lu, M.Toton, J.Mirkovic, P.J.Thottam, I.Abdulhamid, D.Madgy and Y.Lakshmanan., “Why does Adenotonsillectomy not correct enuresis in all children with sleep disordered breathing?”the journal of urology, vol191, pp. 1592-1596, 2014.
- 5- L. Brodsky., “Modern assessment of tonsils and adenoids.”, *Pediatric Clinic North Am*, vol 36(6), pp.1551-1569, 1989.
- 6- S. Neto, S. Queiroz, E. Baracat, I. Pereira., “Avaliação Radiográfica de adenóide em crianças: métodos de mensuração e parâmetros da normalidade” *Revista Brasileira de Radiologia*, vol 37(6), pp 445-448, 2004.
- 7- H.B. Lottmann, I. Alovera., “Primary Monosymptomatic nocturnal enuresis in children and adolescents.”, *Internal Journal of Clinical Practice*, vol 61, pp. 8-16, 2007.

- 8- N.M Van Tijen, A.P. Messe, Z. Namdar., "Perceived stress of nocturnal enuresis in childhood.", Br Journal of Urology, vol 81, pp. 98-99, 1998.
- 9- R.J. Butler., "Impact of nocturnal enuresis on children and young people.", Scandinavian Journal of Urology ad Nephrology, vol 35, pp. 169-176, 2001.
- 10- R.J. Butler, F.J Redfern, W.T Forsythe., "The child's construing of nocturnal enuresis: a method of inquiry and prediction of outcome.", Journal of Child, Psychol and Psuchiatry, vol 31, pp. 447-454, 1990.
- 11- I.J. Ring, A. Markstrom, F. Bazargani, T. Neveus., "Sleep Disordered Breathing in Enuretic Children and Controls", Journal of Pediatric Urology – artigo aceito em 20 de maio de 2017.
- 12- Z. Kljajic, Z. Roje, Kristijan Beci`c, V. Capkun, K. Vilovic, P. Ivanisevic, E. Marusic., "Formula for the prediction of apnea/hipopnea index in children with obstructive sleep apnea without polysomnography according to the clinical parameters: is it reliable?., International Journal of Pediatric Otorhinolaringology – artigo aceito em 26 de junho de 2017.
- 13- Johnson J. ed. [Bailey's Head and Neck Surgery: Otolaryngology. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia; 2000.](#)
- 14- P.S. Roland, R.M. Rosenfeld, L.J. Brooks, N.R. Friedman, J. Jones, T.W. Kim, S. Kuhar, R.B. Mitchell, M.D. Seidman, S.H. Sheldon, S. Jones, P. Roberson, ""Clinical practice guideline: polysomnography for sleep-disordered breathing prior to tonsillectomy in children", Otolaryngol. Head. Neck Surg. 145 (2011) S1eS15.
- 15- J.S. Saur MD, S.E. Brietzke MD, "Polysomnography results versus clinical factors to predict post-operative respiratory complications following pediatric adenotonsillectomy", International Journal of Pediatric Otorhinolaringology, vol 98, pp 136-142, 2017.
- 16- Dahan P.,* Jr. J.B., Oliveira D.M., Gomes C.C., Cardoso J.C., Macedo I.T., Belo M. A., Figueiredo A.A. and B. Netto J.M., "Association between Asthma and Primary Nocturnal Enuresis in Children", The Journal of Urology vol 145, pp 1221-1226, 2016.
- 17- Elwany S. The adenoidal-nasopharyngeal ratio (AN ratio). Its validity in selecting children for adenoidectomy. J Laryngol Otol 1987;101:569–73.

Bibliografia Recomendada:

- 18- Dahan P. Associação entre asma e enurese em população escolar de juiz de fora. Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em saúde, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial a obtenção do grau de Mestre em saúde - Área de de Concentração: Saúde Brasileira, 2015.
- 19- Tratado Brasileiro de Otorrinolaringologia Vol. 3 – Editora ROCA, 2002.

8- Anexos

8.1 – Questionário de Enurese (18)

1) A criança faz xixi na cama atualmente? Sim () Não ()

Pacientes cuja resposta acima seja não serao incluídos na pesquisa

2) Em que idade retirou as fraldas diurnas ? < 2 anos () 2-3 anos () > 4 anos () Não adquiriu ()

3) Já fez algum tratamento para enurese? Sim () Não ()

4) Se sim, qual tratamento foi usado? Tofranil^[17] () DDAVP () Oxibutinina (Redimic ®) ()

Psicológico () Mudança de hábitos () Alarme () Nenhum () outros: _____

5) Há história familiar de enurese? Sim () Não () Se sim quem?

Pai () Mãe () Irmãos ^[1]_{SEP} () Outros _____

6) Qual a frequência semanal que ocorre a enurese noturna? ^[1]_{SEP}

Toda noite () 1-3 vezes por semana () 3-6 vezes por semana () Fim de semana ()

7) Enurese: Primária (nunca obteve controle) () Secundária (enurese após 6 meses seco ()

8) Se secundária, desconfia de algum motivo? Sim () Não ()

9) Se Sim, qual? Separação dos pais () Mudança de endereço ou cidade () Morte () Mudança de escolar () Outros ^[1]_{SEP} _____

10) Qual o número de micções por noite? 1 () 2 () 3 ou mais () não sabe ()

11) Faz xixi na calça de dia? ^[1]_{SEP} Sim () não () Se Sim, com qual frequência? Todo dia () 1-3 () 3 a 6 () fim de semana ()

12) A Criança apresenta: Frequência (polaciúria) (^[1]_{SEP}) incontinência () urgência () urge-incontinência () Micção infrequente (3 ou menos micções/dia) ()

13) Já teve algum episódio de infecção urinária? Sim () Não ()

Se Sim, quantos episódios? 1 () 2 () 3 ou mais ()

14) Apresenta constipação intestinal? Sim (^[1]_{SEP}) Não ()

15) A criança tem algum distúrbio do sono? Sim (^[1]_{SEP}) Não ()

Sono Profundo () Parassonias (sonambulismo, fala dormindo, etc.) ()

16). A dieta da criança inclui: * Cafeína(café,ch preto/mate,colas/guaran ,chocolate) - Qual frequência? 1 vez ao dia () mais de 1 vez/dia () esporádica ()

Bebidas C tricas (Laranja e etc.) - Qual frequência?

1 vez ao dia () mais de 1 vez/dia () esporádica ()

17) A criança já fez ou está fazendo algum tratamento?

*Já Fez: Sim () Não ()

* Está fazendo: Sim () Não ()

18) Se Sim, qual? Tofranil () DDAVP () Oxibutinina () Alarme () Psicológico () outros :

19) Qual o resultado? Cura () Melhora parcial () sem melhora ()

20) Profissional que orientou o tratamento: Urologista () Pediatra () Neurologista () Nefrologista () Psiquiatra () Clínico geral () Médico de família () Psicólogo () Outros _____

8.2 - Questionário de OVAS (19)

- 1- Dorme bem a noite?
- 2- Respira de boca aberta o boca fechada? Se boca aberta, continuar
- 3- Ronca enquanto dorme? Se sim, continuar
- 4- O sono é agitado e as vezes parece quase parar de respirar por alguns instantes? Se sim, pode ser incluída no trabalho. Neste caso, faremos a primeira avaliação clínica das vias aéreas.

Brotsky:

Mallampati Modificado:

Rinoscopia anterior:

