

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

FACULDADE DE MEDICINA

MESTRADO EM SAÚDE

André Costa Pinto Ribeiro

**Enurese Primária nos Pacientes com Obstrução das Vias
Aéreas Superiores**

Juiz de Fora

2022

André Costa Pinto Ribeiro

**Enurese Primária nos Pacientes com Obstrução das Vias
Aéreas Superiores**

Dissertação de Mestrado apresentada
à Banca Examinadora como requisito
para a obtenção do Grau de Mestre
em Saúde

Orientador: Professor Doutor José Murillo Bastos Netto

Coorientador: Professor Doutor Marcello Fonseca Salgado Filho

Juiz de Fora

2022

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Ribeiro, André Costa Pinto.

Enurese primária nos pacientes com obstrução das vias aéreas superiores / André Costa Pinto Ribeiro. -- 2022.
50 f. : il.

Orientador: José Murillo Bastos Netto

Coorientador: Marcello Fonseca Salgado Filho

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2022.

1. Enurese Primária. 2. Obstrução das Vias Aéreas Superiores. 3. Cirurgia das Vias Aéreas Superiores. 4. BNP. 5. ADH. I. Netto, José Murillo Bastos, orient. II. Salgado Filho, Marcello Fonseca, coorient. III. Título.

André Costa Pinto Ribeiro

**Enurese Primária nos Pacientes com Obstrução das Vias
Aéreas Superiores**

Dissertação de Mestrado apresentada
à Banca Examinadora como requisito
para a obtenção do Título de Mestre
em Saúde

Aprovado em 07 de janeiro de 2022

BANCA EXAMINADORA



Pós Doutor – José Murillo Bastos Netto – Orientador – Universidade Federal de Juiz
de Fora

Doutor – Átila Rondon – Universidade Estadual do Rio de Janeiro

Doutora – Letícia Raquel Baraky Vanconcelos – Universidade Federal de Juiz de
Fora

Dedico este trabalho a todas as famílias
que acreditaram na minha “loucura” e
confiaram seus filhos aos meus cuidados

AGRADECIMENTOS

A Deus, sempre!

Aos meus pais, gratidão eterna!

Ao meu Professor José Murillo; muito mais que um orientador, José assumiu o papel de “irmão mais velho” durante todo o processo transformador que se dá ao longo de uma pós-graduação *Strictu Sensu*. Sua gentileza e amizade tornaram tudo absolutamente tranquilo. E vamos continuar!

Aos Professores André Avarese e Humberto Lopes, sempre precisos em suas colocações; agradeço pela gentileza e prestimosidade que sempre tiveram comigo.

Aos discentes do NIPU, companheiros de angústias e pesquisas... só juntos conseguimos chegar ao fim de nossas jornadas; especial lembrança para Hanny, Lili e Lidy, que me apoiaram e sempre me incentivaram muito durante todo o processo, e a Dra Patrícia, colega pneumopediatra, que me mostrou o caminho de que a enurese pode ter muito mais a ver com uma boa noite de sono do que se imagina.

Aos colegas do Serviço de Otorrinolaringologia, em especial na figura do meu grande amigo Dr. Wilson Benini Guércio; você tem muita responsabilidade nesse feito, meu amigo.

Aos meus residentes, que no dia-dia me ajudaram a fazer a coisa acontecer, em especial Dr. Tarssius Capelo, meu amigo e meu parceiro de pesquisa; o livro de metodologia o qual você é coautor figura entre textos mais lidos ao longo desses anos.

A minha família, cheia de professores mestres e doutores; mas há uma pessoinha que foi grande inspiração para a jornada: minha irmã Anna, Pós Doutora...mirei em você para me tornar uma pessoa melhor.

Aos meus filhos, Marcela e Bernardo, que foram sempre generosos comigo, apesar de minha constante ausência em função do trabalho; espero que o amor que sinto pelo que eu faço sirva de exemplo para vocês dois.

A minha esposa, Dani, minha companheira de vida, que viveu e ainda vive comigo os pacientes de minha pesquisa todos os dias da nossa vida; “... ainda bem que me restou o seu sorriso... que me alumia a alma... que me acalma quando é preciso... (*Galho seco – Zé Geraldo*)”.

“Eu gosto do impossível porque lá a concorrência é menor”

Walt Disney

RESUMO

Introdução: A Obstrução das Vias Aéreas Superiores (OVAS) é uma condição comum na população pediátrica (27% de prevalência); a Enurese Noturna Primária (ENP) é uma condição relacionada a OVAS em 8 a 47% dessas crianças. O mecanismo fisiopatológico desse elo ainda não é bem compreendido. Alguns autores sugerem uma conexão entre o Peptídeo Natriurético Cerebral (*brain natriuretic peptide* – BNP) e a secreção de hormônio anti diurético (*anti diuretic hormone* – ADH) durante o sono. O objetivo desse estudo é avaliar o perfil hormonal (BNP e ADH) e o diário de noites secas numa amostra de crianças antes e após a cirurgia desobstrutiva das vias aéreas superiores.

Métodos: Estudo longitudinal prospectivo intervencionista numa amostra de 18 crianças entre 5 e 14 anos com OVAS e ENP, recrutadas voluntariamente no ambulatório de Enurese / Uropediatria do HU UFJF entre maio de 2018 e dezembro de 2020. Foi colhido um diário de noites secas bem como amostras de sangue para a aferição dos valores séricos de BNP e ADH antes e após a cirurgia. Os dados foram analisados antes e de 90 a 120 dias após a cirurgia.

Resultados: Aplicamos o teste t e Wilcoxon para as análises das médias de BNP, ADH e percentagem de noites secas antes e após a cirurgia. BNP pré foi 92,10 (4,8 – 269,9) pg/ml e 141,36 (0,00 – 321,50) pg/ml pós (p 0,007); ADH pré foi 6,36 (2,7-12,50) pg/ml e 16,68 (1,80 – 144,80) pg/ml pós (p 0,26); noites secas pré foi 35,82% (0,00 – 83,3) e pós foi 78,58% (8,3 – 100) (p <0,001).

Conclusão: houve aumento do BNP e de ADH bem como da percentagem de noites secas após a cirurgia; a maioria das crianças teve melhora clínica segundo os critérios da ICCS.

Palavras-chave: enurese primária, obstrução de vias aéreas superiores, cirurgia das vias aéreas superiores, BNP, ADH

ABSTRACT

Introduction: Upper airway obstruction (UAO) is a common condition in all pediatric population, with a 27% prevalence; primary nocturnal enuresis (PNE) is a condition related to UAO in 8% to 47% of these children. The specific pathophysiological mechanism of this bond is not well understood. Some authors suggests a connection *brain natrituretic peptide* (BNP) and *anti diuretic hormone* (ADH) during the sleep. The aim of this study was to evaluate the hormone profile (BNP and ADH) and the “Dry Night Diary” of a sample of children before and after the surgery to treat the upper airway.

Methods: This is a longitudinal prospective interventionist study in a sample of 18 children from 5 to 14 years old with UAO and PNE recruited voluntarily in a tertiary specialty outpatient from may 2018 to November 2020. Children presenting UAO and PNE were evaluated with a 30 days dry night diary and blood samples were collected to evaluate ADH and BNP prior and after surgery of the upper airway. Data were analyzed prior to surgery and 90-120 days after surgery.

Results: we applied t student test in BNP, ADH and Dry Night Diary (DND) before (BS) and after surgery (AS); BNP BS mean was 92,10 (4,8 – 269,90) pg/ml and 141,36 (0,00 – 321,50) pg/ml AS (p 0,007). Mean ADH BS was 6,36 (2,7 – 12,50) pg/ml and 16,68 (1,80 – 144,80) AS (p 0,26). DND BS mean was 35,82% (0,00 – 83,3) and DND AS mean was 78,58 % (8,3 – 100,00) – p < 0,001.

Conclusion: airway release surgery contributed to an increase of BNP (statistically significant) ADH (not statistically significant) and DND (statistically significant). Clinically, most of children had an improvement of symptoms according to ICCS criteria.

Key-words: Primary enuresis, upper airway obstruction, upper airway surgery, BNP, ADH

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fatores que contribuem para a noctúria

Figura 2 - Mecanismo de Poliúria das desordens do sono

Figura 3 - Óptica Flexível utilizada para a realização das Vídeoesndoscopias nasais

Figura 4 - R-x de cavum

Figura 5 - Esquema de como se calcula a RAN

Figura 6 - Graus I, II, III e IV de Brodsky para avaliação da adenoide

Figura 7 - Classificação de Brodsky para hipertrofia amigdaliana

Gráfico 1 - Gráfico representativo da variação das médias de BNP antes e após a cirurgia

Gráfico 2 - Gráfico representativo da variação das médias de ADH antes e após a cirurgia

Gráfico 3 - Gráfico representativo da variação das médias de noites secas antes a após a cirurgia

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Análise Demográfica da Amostra

Tabela 2 - Diferença entre médias antes da cirurgia e de 90 a 120 dias após a cirurgia das VAS

Tabela 3 - Descrição da melhora da enurese segundo critérios da ICCS (International Children's Continence Society)

LISTA DE ABREVIATURAS

ADH	Hormônio Anti Diurético - <i>anti diuretic hormone</i>
AHI	<i>Apnea Hypopnea Index</i>
ANP	Peptídeo Natriurético Atrial - <i>atrial natriuretic peptide</i>
BNP	Peptídeo Natriurético Cerebral - <i>brain natriuretic peptide</i>
Ca/Cr	Cálcio/Creatinina
cm	Centímetro
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
EN	Enurese Noturna
ENP	Enurese Noturna Primária
ENS	Enurese Noturna Secundária
EP	Enurese Primária
HU-CAS	Hospital Universitário – Centro de Atenção a Saúde
IAH	Índice de Apnéia Hipopnéia
ICCS	<i>International Children's Continence Society</i>
K/Cr	Potássio/Creatinina
KV	Kilovolt
mA	Miliampére
Na/Cr	Sódio/Creatinina
OVAS	Obstrução das Vias Aéreas Superiores
Pg/ml	Picograma/mililitro
RAN	Razão Adenóide Nasofaringe
REM	<i>Rapid Eyes Movement</i>
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
VAS	Vias Aéreas Superiores

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO

2 REFERENCIAL TEÓRICO

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

3.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO E CÁLCULO AMOSTRAL

4.2 TERMO DE CONSENTIMENTO E ASSENTIMENTO

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E NÃO INCLUSÃO

4.4 RECRUTAMENTO DE PACIENTES

4.5 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

5 RESULTADOS

6 DISCUSSÃO

7 CONCLUSÃO

8 REFERÊNCIAS

9 ANEXOS

9.1 ANEXO A – QUESTIONÁRIO DE ENURESE

9.2 ANEXO B – QUESTIONÁRIO DE OVAS

10 APÊNDICES

10.1 APÊNDICE A – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

10.2 APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1- INTRODUÇÃO:

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 desordens respiratórias obstrutivas, 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 ou melhoram 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, especialmente a atrial; essa distensão, conseqüentemente, leva a um aumento da liberação, tanto do peptídeo atrial natriurético (*atrial natriuretic peptide* - ANP), quanto do peptídeo natriurético cerebral (*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 (hormônio anti diurético – *anti diuretic hormone* – ADH) (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 atrial, diminuindo assim a secreção de ANP e BNP. Isso resultaria na normalização do volume urinário em razão da diminuição da excreção de sódio urinário (já que estes são mecanismos dependentes de BNP e ADH), culminando na adequação dos

níveis das substâncias reguladoras deste complexo mecanismo de controle urinário (4).

Sendo assim, podemos aventar a hipótese de que a OVAS, 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 anteriormente descrita.

Em um estudo de 2017, Ring *et al* (5) compararam a arquitetura do sono entre crianças com enurese e resistentes ao tratamento clínico isolado, com o sono de crianças normais, encontrando alterações nos níveis de dessaturação de oxigênio maiores nas crianças enuréticas, mas 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.

O mesmo estudo (5) avança a hipótese de que as crianças enuréticas e obstruídas tenham um sono mais profundo do que as outras. Isso ocorreria em função da respiração oral ser capaz de levar a uma hiperexcitabilidade persistente, elevando os limiares de excitação e fazendo com que essas crianças tivessem mais dificuldade em acordar; sendo assim, o estímulo de plenitude vesical se tornaria quase imperceptível durante o sono.

Além disso, a enurese é uma condição capaz de gerar sérios transtornos psíquicos nas crianças que a experimentam (6), tendo sido considerada a terceira condição mais impactante com a qual a criança poderia se deparar, atrás apenas do divórcio dos pais e do testemunho de brigas entre os pais (7). Butler *et al* (8) identifica a enurese como uma condição capaz de causar rebaixamento da auto-estima, além de poder estar relacionada a sentimentos de rejeição e introspecção, especialmente quando, se não bastasse a enurese, a criança tem que lidar ainda com a intolerância dos pais (9).

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 maioria, pessoas que se encontram em fase de formação e sedimentação do caráter e dos traços marcantes de personalidade.

2- REFERENCIAL TEÓRICO:

Em 1978, um otorrinolaringologista chamado Dudley J. Weider, do Dartmouth-Hitchcock Medical Center em Hanover, New Hampshire – EUA, operou um menino de 7 anos que tinha otite média crônica secretora associada a hipertrofia de adenoide e roncos relatados como importantes pela mãe. A cirurgia de adenoidectomia com timpanotomia e colocação de tubos de ventilação bilateral transcorreu bem, e deu-se o início do controle pós-operatório rotineiro como em qualquer procedimento cirúrgico. Seis meses após a cirurgia, a mãe, até então bastante satisfeita com o resultado resolveu relatar ao Dr. Weider que desde poucos dias após a cirurgia, o seu filho, que desde o nascimento apresentava enurese, havia parado de urinar durante o sono. Ou seja, o menino de 7 anos, que até a cirurgia apresentava enurese primária (ENP), cessou esses episódios alguns dias após a realização da adenoidectomia (10).

Essa foi a primeira descrição dessa relação entre a OVAS e a ENP. A partir do relato deste caso, o serviço de Otorrinolaringologia do Dartmouth-Hitchcock Medical Center passou a investigar de forma rotineira, durante a anamnese, a presença ou não de ENP e de Enurese Secundária (ENS) associada a OVAS, tendo constituído duas séries de casos, uma publicada em 1985 com 35 pacientes (11) e outra em 1991 com 115 crianças (10). Em ambas foi observada uma melhora significativa da percentagem de noites secas em até 6 meses após a cirurgia, sendo de 74,28 % na primeira série de casos e de 77 % na segunda.

No interstício de tempo entre essas duas publicações, houve uma outra série de casos publicada em 1989 por Donald J Timms, um ortodontista do Royal Preston Hospital, da cidade de Preston no Reino Unido, que estudou 10 crianças que cursavam com alterações ortognáticas causadoras de obstrução de vias aéreas superiores e que não tinham nenhuma patologia que justificasse abordagem cirúrgica otorrinolaringológica. Foi instalado um aparelho móvel de abertura maxilar nessas crianças, que eram submetidas a controles quinzenais durante 4 a 6 meses para ajustes de força no aparelho. Em 60 dias houve

cessação de eventos enuréticos em toda a série, havendo apenas raros relatos de escapes até os seis meses de tratamento ortodôntico; a partir daí, não houve mais relatos de cama molhada (12).

Em 1996, Presman *et al.* constituíram uma coorte de 80 pacientes adultos com distúrbios de fragmentação do sono; todos os pacientes foram submetidos a polissonografia durante uma noite e ao despertar pela manhã, responderam um questionário semi-estruturado para avaliar possíveis fatores e eventuais sintomas associados a esta fragmentação da arquitetura do sono. Em toda a série foram relatados 121 despertares completos do sono; nesses, a vontade de urinar esteve presente, em média, em 1,5 eventos de despertar ($\pm 0,75$). Essa alta prevalência de noctúria chamou a atenção, à época, para a possível associação entre a fragmentação do sono com sintomas urinários (13).

Esse estudo foi uma das referências utilizadas por Mary Grace Umlauf e Eileen R. Chasens em sua revisão de literatura publicada em 2003 (14). Nesta revisão, as autoras foram as primeiras a esboçarem possibilidades de mecanismos fisiopatológicos que pudessem explicar tal associação (Figura 1).

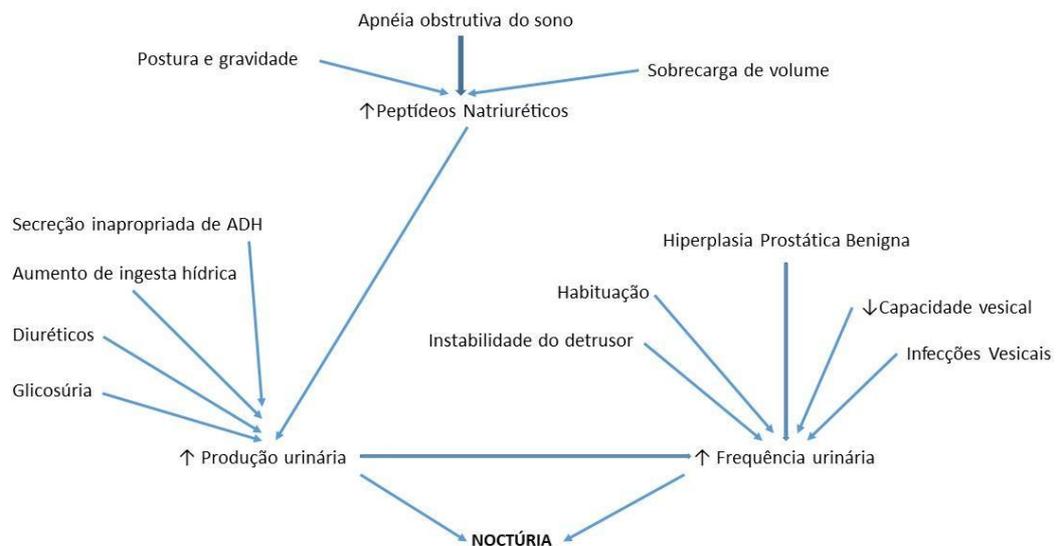


Figura 1: Fatores que contribuem para a noctúria (adaptado de M. G. Umlauf) (14)

Ao longo de sua revisão, as autoras definem como possíveis mecanismos para a noctúria o aumento da necessidade de se esvaziar a bexiga por eventuais problemas urológicos, ou algo que levasse a um aumento do volume urinário sem que o paciente pudesse perceber enquanto dormisse.

Em crianças, as fases mais profundas do sono (fases 3, 4 e REM) são alcançadas ainda nos ciclos iniciais de sono, ou seja, a criança alcança as fases mais profundas do sono no início da noite, ao contrário do adulto (15); isso acabaria por causar noctúria no início da noite, comportamento aceitável considerando o ponto de vista dos pais. O problema é quando a aferência urinária deixa de ser percebida nas crianças com distúrbios do sono em razão de fatores ainda desconhecidos; essa seria uma das possíveis causas da enurese.

Nas crianças com OVAS instala-se um complexo mecanismo de acidose, hipercapnia e pressão intratorácica negativa, que culmina em descargas noradrenérgicas que causam estimulação simpática, conforme ilustrado na figura 2.

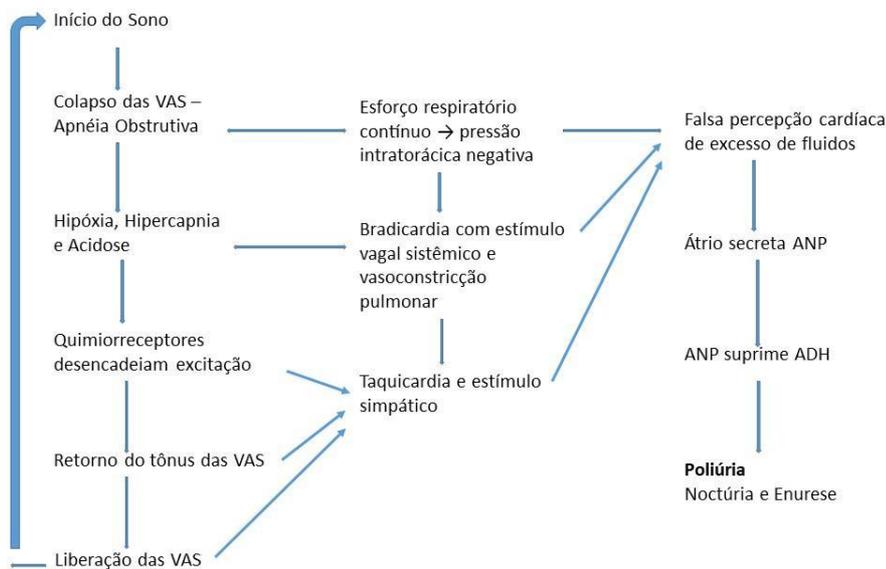


Figura 2: Mecanismo de Poliúria das desordens do sono (adaptado de MG Umlauf) (14)

Sendo assim, a maneira inadequada de inspirar o ar durante o sono, em razão da OVAS, poderia levar a poliúria noturna por dois mecanismos distintos: 1) o aumento da pressão intratorácica negativa causaria uma estimulação atrial em átrio direito que, por sua vez, levaria a estimulação da produção de peptídeo natriurético atrial (*atrial natriuretic peptide ANP*), e este, por sua vez, estimularia a produção de peptídeo natriurético cerebral (*brain natriuretic peptide BNP*). O aumento das taxas séricas desses hormônios aumentaria a excreção de água e sódio, culminando com a inibição da secreção de vasopressina – hormônio antidiurético (*anti diuretic hormone ADH*), levando a poliúria, que pode resultar em noctúria ou enurese; 2) o aumento da pressão intratorácica negativa poderia levar a diferenças súbitas e intensas entre as pressões intracavitárias torácica e abdominal, o suficiente para causarem aumento de enchimento vesical durante as fases mais profundas do sono. Isso fora observado por Arai *et al* (16) numa publicação em 1999, na qual foi feito um relato de caso de uma paciente com 53 anos e 15 de enurese noturna, que foi submetida a polissonografia e urodinâmica simultaneamente; o exame de urodinâmica evidenciou ondas de contração vesical sempre que a paciente aumentava a pressão intratorácica nos momentos de apneia, como forma de reestabelecer a inspiração durante o sono.

E foi dessa maneira que a pesquisa a respeito do assunto caminhou ao longo dos anos. A partir das observações feitas por Weider em 1978 até a revisão de Umlauf de 2003, os conceitos acerca do assunto foram sendo sedimentados e alimentando a “curiosidade” dos pesquisadores na área. A partir de 2011 começaram a ser publicados estudos prospectivos que, ou comparavam grupos de pacientes enuréticos obstruídos e não obstruídos ou que avaliavam um mesmo grupo de pacientes enuréticos obstruídos antes e depois da cirurgia de desobstrução das vias aéreas superiores. (11) (14)

Em 2006, Firozzi *et al* (17) publicaram uma série prospectiva de casos de 86 crianças enuréticas (algumas inclusive com sintomas de incontinência diurna) que também cursavam com OVAS, tendo aplicado questionário aos pais e às crianças antes e após a cirurgia desobstrutiva das vias aéreas superiores. Concluíram que, além da incidência de ENP em pacientes com obstrução de vias aéreas ser maior, a cirurgia trouxe resolução total da enurese

em um terço da amostra e resolução parcial em outro terço. Finalmente sugeriram que fosse incluída na anamnese dirigida de crianças enuréticas questões que pudessem investigar sintomas de obstrução das vias aéreas superiores.

Em 2011, Waleed F.E., Samia A.F. e Samar M.F., publicaram um estudo prospectivo que comparava dosagens séricas hormonais de BNP em crianças enuréticas com OVAS (33 crianças) e sem OVAS (30 crianças), antes e após a cirurgia desobstrutiva das vias aéreas superiores; no grupo controle, que não foi submetido a nenhum tipo de intervenção, as dosagens séricas de BNP serviram como parâmetros de comparação com o grupo intervenção. Os resultados mostraram que nas crianças obstruídas houve uma diminuição do BNP após a cirurgia (média de 510 pg/ml antes da cirurgia para 260 pg/ml após a cirurgia); a amostra de crianças não obstruídas era constituída de enuréticos (15 crianças) e não enuréticos (15 crianças); nesse grupo de 15 crianças enuréticas a média de BNP basal foi de 161 pg/ml enquanto a média basal de BNP nas 15 crianças não enuréticas foi de 96 pg/ml. Este estudo concluiu por uma associação entre OVAS e enurese noturna, classificando a enurese noturna como um fator preditor de OVAS (18). Apesar de ser um dos primeiros estudos que esboçou algum desenho prospectivo de avaliação dessa condição clínica, o estudo apresentava bastante limitações, principalmente por constituir um grupo controle heterogêneo, inclusive com crianças saudáveis.

Em 2014, Larissa Kovacevic realizou um ensaio clínico comparando as dosagens séricas de BNP e ADH antes e após a cirurgia de dois grupos de paciente entre 5 e 18 anos de idade com OVAS, sendo 18 obstruídos e enuréticos e 14 obstruídos e não enuréticos. Todos os pacientes foram submetidos a polissonografia para confirmação e graduação do grau de comprometimento obstrutivo do sono antes da cirurgia, e os hormônios foram colhidos em jejum pela manhã antes da cirurgia e até 3 meses após a cirurgia. No grupo de crianças enuréticas, as médias de BNP antes e após a cirurgia foram respectivamente de 32,49 pg/ml e 19,32 pg/ml; as de ADH foram respectivamente 7,19 pg/ml e 44,62 pg/ml. No grupo de crianças não enuréticas, as médias de BNP antes e após a cirurgia foram respectivamente de 47,33 pg/ml e 27,45 pg/ml; a de ADH foram respectivamente 7,36 pg/ml e

67,42 pg/ml. Apesar dos resultados mostrarem uma tendência lógica de inversão das curvas de BNP e ADH antes e após a cirurgias, ou seja, o BNP que antes é alto fica baixo e o ADH que antes é baixo sobe de forma expressiva, nenhum dos resultados apresentados acabou sendo estatisticamente significativo. Este trabalho concluiu que apesar das mudanças expressivas nos valores hormonais dosados, essas variações não poderiam ser atribuídas como fatores diretamente relacionados à melhora ocorrida da enurese em cerca de metade do grupo de crianças enuréticas e obstruídas. Ou seja, o trabalho descartou um possível *link* entre a curva hormonal de BNP e ADH e a resolução dos sintomas de enurese (4).

Essa publicação descrita acima constitui-se num dos mais importantes trabalhos realizados sobre o assunto, visto que, apesar de não demonstrar uma associação significativa entre as variáveis estudadas, despertou a atenção para a necessidade da tentativa de se estabelecer umnexo fisiopatológico que pudesse explicar a relação entre a EN e a OVAS.

Ainda em 2014, Özler e Özler publicaram um estudo prospectivo em que avaliavam a taxa de melhora dos sintomas de ENP e ENS em crianças com OVAS, basicamente nos mesmos moldes dos estudos anteriores relatados, em que se avalia a taxa de melhora dos sintomas enuréticos após a cirurgia, comparando-os com os sintomas de antes da cirurgia. Concluíram por uma forte relação entre a OVAS e a ENP, mas não pela mesma relação entre OVAS e ENS. Sugeriram, também, a necessidade de sempre se questionar na anamnese de crianças com OVAS a possibilidade de presença de sintomas enuréticos (19).

EM 2015, a mesma autora, Larissa Kovacevic, que em 2014 afirmou que não havia nexofisiopatológico entre as variações de BNP e ADH com a melhora dos sintomas de enurese após cirurgia desobstrutiva das vias aéreas superiores, publicou um novo ensaio clínico bastante semelhante ao que havia feito em 2014, mas agora com um número maior de crianças e com outras variáveis além dos BNP e ADH; avaliou-se também as relações Ca/Cr, K/Cr e Na/Cr séricas antes e após a cirurgia. Os resultados mostraram uma variação estatisticamente significativa apenas na variação da relação Ca/Cr, e o estudo conclui que apesar da normalização nas taxas de BNP e ADH após a cirurgia

no grupo de enuréticos obstruídos, essa normalização ocorreria a partir de um mecanismo dependente de eletrólitos e não teria relação com a hipótese de estimulação atrial por aumento de pressão negativa, conforme foi explicado na introdução (20).

Em 2016, Dahan *et al.* acrescentaram mais uma peça a esse quebra-cabeças de informações, trazendo num estudo transversal de prevalência realizado em alunos de escolas públicas fundamentais da cidade de Juiz de Fora, dados que mostravam uma razão de prevalência de 3.023 (1.403 e 6.516) para enurese em asmáticos entre os 6 e 10 anos de idade e 1.09 (0.126 e 9.465) para asmáticos entre os 11 e os 14 anos de idade. (21). Esse dado reforça ainda mais a associação entre OVAS e ENP, visto que existe uma alta prevalência entre pacientes asmáticos que apresentam sintomas obstrutivos superiores em concomitância.

Ainda em 2017, Fakhim *et al.* (22) realizaram um estudo de coorte que teve por objetivo avaliar, num primeiro momento, a prevalência de ENP em crianças com hipertrofia adenotonsilar, e num segundo momento a taxa de melhora da enurese após a realização da cirurgia desobstrutiva das vias aéreas. O estudo teve dois braços, sendo o primeiro de pacientes com hipertrofia adenotonsilar, com 184 crianças e outro grupo com 200 crianças saudáveis. Os resultados apontaram que existe uma razão de chance de 1,5 da enurese ocorrer mais no grupo de crianças obstruídas, e que a taxa de melhora da enurese foi de 70% total ou parcialmente. O tempo de seguimento pós-operatório de 6 meses deste estudo foi maior que todos os outros já realizados e o estudo considerou para inclusão no grupo de obstruído, apenas crianças com hipertrofia classificada por Brodsky (23) como classes 3 e 4.

Ainda em 2017, Lehmann *et al.* (24) realizaram uma revisão sistemática, que é até hoje uma das poucas revisões sistemáticas realizadas acerca do assunto. Foram incluídos 18 estudos nessa revisão (890 pacientes com idades entre 2 e 19 anos); desses 18 estudos, 17 foram estudos observacionais e apenas um foi um ensaio clínico (20). Apesar da faixa etária ser extremamente larga, esse estudo mostrou resultados bastante interessantes: a cirurgia desobstrutiva das vias aéreas é capaz de promover cura da enurese em 51% (43% - 60%) das crianças e melhora parcial em outros 20% (14% - 27%).

Considerando apenas os estudos com baixo de risco de viés, a resolução da enurese ficou em 43% (36% - 49%).

Desde a primeira observação sobre a relação entre OVAS e enurese diversos estudos foram realizados (série de casos, revisões de literatura, relatos de casos, coortes, ensaios clínicos e revisão sistemática) e, mesmo após todo esse tempo ainda não foi possível definir o exato mecanismo fisiopatológico que leva à poliúria e consequente enurese nessas crianças. Apesar de haver duas hipóteses bastante plausíveis, a hipótese hormonal (ANP – BNP – ADH) e a hipótese de diferenças de pressões intracavitárias (diferenças súbitas das pressões intracavitárias torácica e abdominal), nenhuma delas ainda se provou como um caminho de raciocínio indelével, havendo, portanto, um extenso campo aberto para o estudo das relações entre a ENP e a OVAS.

3- OBJETIVOS:

3.1- Objetivo Primário:

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

3.2- Objetivo Secundário:

Avaliar, pelo o diário de noites secas, aplicado antes e até 120 dias depois do tratamento cirúrgico desobstrutivo das vias aéreas, a evolução da enurese.

4- MATERIAIS E MÉTODOS:

4.1- Desenho de Estudo e Cálculo Amostral:

Foi realizado um estudo prospectivo intervencionista com 18 crianças entre os 5 e 14 anos de idade, portadoras de ENP e OVAS, devidamente aprovado pelo Comitê de Ética do HU UFJF-EBSERH (CAAE 83089318.7.0000.5133 e Número do Parecer 2.630.758).

O cálculo amostral foi feito para a realização de um ensaio clínico comparativo que terá dois braços: um com pacientes obstruídos e enuréticos, e outro com enuréticos não obstruídos. Este número foi calculado baseado no estudo de Kovacevic *et al.* (4) que demonstrou uma redução nos valores de *BNP* (variável independente) após a cirurgia de desobstrução das vias aéreas superiores; os valores de referência foram os seguintes: $32,49 \pm 13,17$ antes da cirurgia e $19,32 \pm 6,41$ depois da cirurgia; com estes valores e utilizando o programa www.biomath.info/power/ttest.htm (25), para que tivéssemos um poder de estudo de 80% com um valor de alfa de 0,05, encontramos um número de 14 pacientes em cada braço do ensaio.

No presente estudo, foi feita a abordagem apenas dos pacientes do grupo de enuréticos e obstruídos (grupo estudo).

4.2- Termo de Consentimento e Assentimento:

As crianças cujos responsáveis aceitaram participar do estudo assinaram o Termo de Assentimento Livre Esclarecido (TALE) (Anexo 1) e seus responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) (Anexo 2).

4.3- Critérios de Inclusão e Não Inclusão:

Foram incluídas no estudo crianças portadoras de ENP entre 5 e 14 anos de idade e que apresentaram OVAS, que não eram portadoras de doenças neurológicas, psiquiátricas, metabólicas ou renais que pudessem interferir na função miccional e cujos pais ou responsáveis concordaram em assinar o TCLE e que, após a realização do diário miccional (Anexo 5) e diário de noites secas (Anexo 6), tiveram confirmado o diagnóstico de enurese.

4.4- Recrutamento de Pacientes:

A abordagem dessas crianças foi feita no ambulatório de Enurese/Uropediatria do HU/CAS UFJF-EBSERH entre os meses de maio de 2018 a abril de 2020, onde os questionários estruturados sobre ENURESE (Anexo 3) e OVAS (Anexo 4) foram aplicados para avaliar os critérios de inclusão.

4.5- Métodos Diagnósticos:

Para a definição objetiva do que foi considerado OVAS levamos em conta a oroscopia, sendo usada a classificação de Brodsky (23) para avaliação da hipertrofia amigdaliana, o Mallampati modificado (26) para avaliação da abertura orofaríngea, o Raio X do cavum (27) e a vídeoendoscopia nasal flexível para avaliação da hipertrofia adenoideana. Foi também realizada a Rinoscopia Anterior de modo a detectar possíveis desvios do septo nasal obstrutivos (especialmente aqueles que se encontram na área II de Cottle) e hipertrofia dos cornetos inferiores, sendo, nestes casos, a avaliação clínica considerada suficiente para a confirmação ou não destas duas últimas possíveis alterações.

O exame físico foi realizado sempre pelo mesmo médico, no caso o próprio pesquisador responsável pelo estudo.

As vídeoendoscopias nasais flexíveis foram realizadas em consultório otorrinolaringológico no serviço de Otorrinolaringologia do HU UFJF- EBSEH, em cadeira de exames, sob anestesia tópica de solução de lidocaína a 10% com adrenalina na concentração de 1:10.000, aplicada em 1 jato de spray em cada narina do paciente. Foi utilizada uma óptica flexível de 2,5 mm de diâmetro de espessura, da marca Storz, com 140 graus de angulação para ambos os lados. Todos os exames foram gravados e foi disponibilizada uma cópia em DVD para os responsáveis da criança.



Figura 3: Óptica Flexível utilizada para a realização das Vídeoendoscopias nasais

Os Raios X do cavum foram realizados no Serviço de Radiologia do HU/CAS UFJF-EBSEH, seguindo os seguintes critérios técnicos: distanciamento foco-filme de 140 cm, exposição a 70 KV, 12 mA por 0,40 a 0,64 segundos. Durante o procedimento os pacientes ficavam de pé e eram instruídos a respirarem somente pelo nariz. O feixe central era direcionado para

a área anatômica central nasofaríngea. Foram realizadas imagens com a boca fechada e com a boca aberta.



Figura 4: R-x de cavum (imagem de um dos pacientes)

Critérios para a definição de Obstrução das Vias Aéreas Superiores:

Razão adenóide-nasofaringe (RAN) maior que 0,60, 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 eseno-occipital, sobre a medida entre a extremidade posterior do palato duro até a base do crânio (27). (Figura 5)

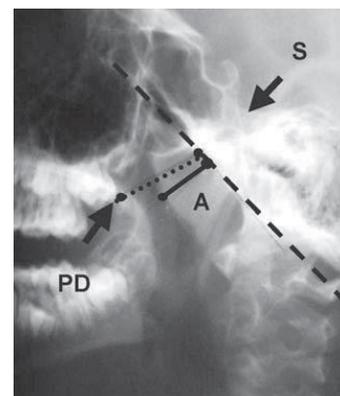
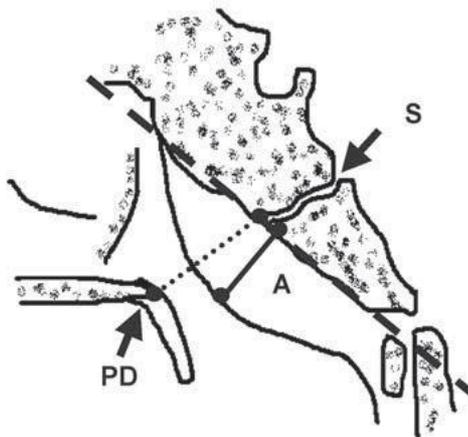


Figura 5: Figuras extraídas do artigo original: esquema de como se calcula a RAN, dividindo-se o valor da medida da linha cheia pelo valor da linha tracejada. A linha tracejada representa a porção reta da base do crânio. A linha pontilhada é traçada entre a extremidade do palato duro até a sincondrose esfeno-occipital e representa a medida da nasofaringe. A linha cheia é traçada entre o ponto de maior convexidade da margem anterior da adenóide até a linha tracejada, perpendicular a ela. (27)

- a) Vídeoesndoscopia nasal flexível que evidenciasse hipertrofia graus 3 ou 4 da adenoide, ou seja, obstrução de coanas entre 50% a 75%, ou maior que 75%, como ilustrado abaixo.

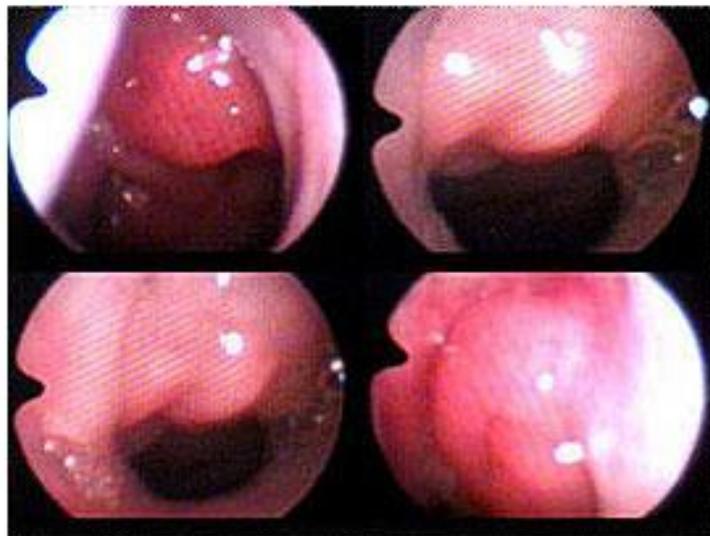


Figura 6: Da esquerda para a direita e de cima para baixo os graus I, II, III e IV de Brodsky para avaliação da adenoide (Fonte: o autor)

- b) Hipertrofia de amígdalas palatinas segundo a classificação de Brodsky (23), com sintomatologia de respiração bucal associada.

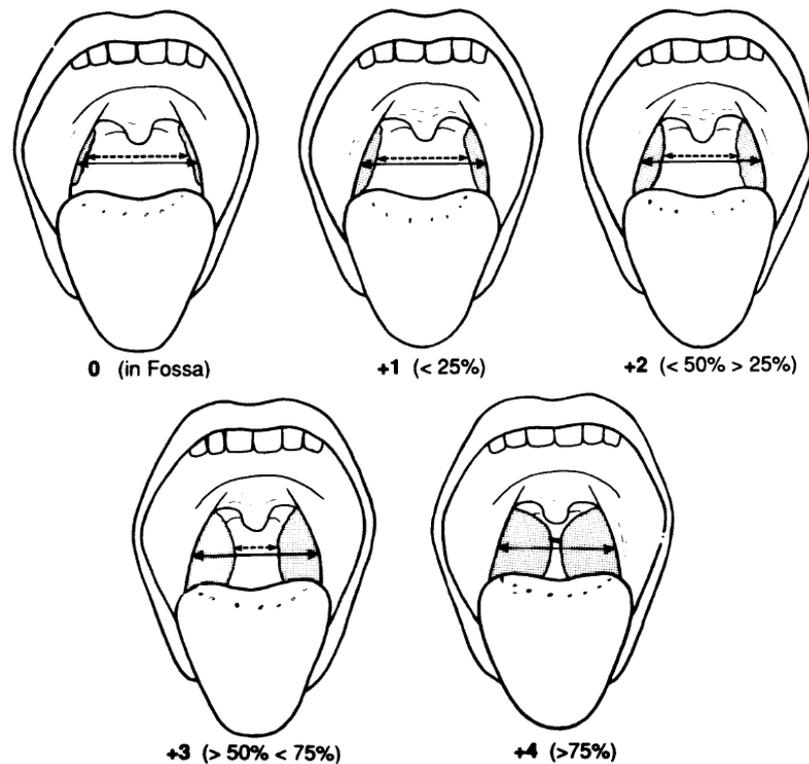


Figura 7: Classificação de Brodsky para hipertrofia amigdaliana – figura extraída do artigo original (23)

- c) Desvio do septo nasal anterior obstrutivo
- d) Hipertrofia cornetos inferiores

Considerando-se que todos estes critérios são anatômicos, a inclusão de um critério funcional para classificar a OVAS se tornou necessária. Sendo assim, foi usada a fórmula matemática deduzida por Kljasic *et al.* (26), que define valor do *Apnea Hypopnea Index (AHI)*, em português Índice de Apnéia e Hipopnéia (IAH) a partir de critérios de avaliação clínica: Mallampati modificado e Brodsky. O IAH é calculado segundo a fórmula:

$$\text{IAH} = 3.2 \times \text{escore de Mallampati modificado} + 1.13 \times \text{tamanho tonsillar} - 1.65$$

As crianças incluídas foram todas submetidas a tratamento cirúrgico desobstrutivo das vias aéreas. De todas elas foram feitas coleta de sangue para análise de *BNP* e *ADH* séricos antes da cirurgia e entre 90 e 120 dias após a cirurgia, quando também era colhido um novo diário de noites secas para a avaliação de melhora clínica ou não da enurese.

Os exames de sangue foram colhidos e processados no laboratório Cortes Villela, parceiro do projeto, visto que o HU/CAS UFJF-EBSERH não dispunha de kits para o processamento e realização da análise de BNP. A coleta era feita pela manhã, até uma hora e meia após a criança acordar, com 10 a 12 horas de jejum. As crianças, após a chegada ao laboratório, eram encaminhadas para uma sala de coleta, e ali permaneciam deitadas sem qualquer tipo de estímulo físico ou psíquico por pelo menos 30 minutos. Para a análise do BNP eram colhidos 0,8 ml de sangue periférico através de punção venosa em tubo de ensaio, que em seguida era submetido a imediata centrifugação por 10 minutos a 2.200 g de força e a 18 graus de temperatura, e após a separação em soro, coágulo e gel, o soro era submetido a técnica de eletroquimioluminescência para a dosagem de BNP sérico. Já para a análise do ADH, eram colhidos 2,5 ml de sangue periférico através da mesma punção venosa, em tubo de ensaio com quelante ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA *Ethylenediamine tetraacetic acid*), que então era submetido a centrifugação por 10 minutos a 3.000 rotações por minuto (rpm) e congeladas a -20 graus logo em seguida. A análise do ADH sérico era feita a partir do plasma congelado por técnica de radioimunoensaio.

4.6- Análise Estatística:

Para a análise dos dados foi utilizada a plataforma online gratuita JASP (28). Para a verificação da normalidade dos dados foi usado o teste de *Shapiro-Wilk*; os dados paramétricos foram analisados pelo teste *t* de *Student*. Para análises entre sexos utilizamos o teste *t* independente, e para análises antes e após a cirurgia, o teste *t* para amostras pareadas; para a análise dos dados não paramétricos utilizamos o teste de *Wilcoxon*. Foram considerados valores com significância estatística aqueles em que o valor de *p* foi menor que 0,05 com um poder de estudo de 80%.

Para as análises foram utilizadas as medidas de tendência central e medidas de dispersão.

5- RESULTADOS:

Foram recrutadas 33 crianças com ENP e OVAS, que preenchiam os critérios de inclusão para o estudo; dessas, 9 abandonaram a pesquisa por razões particulares antes mesmo da cirurgia das vias aéreas ser agendada; 18 já completaram todo o ciclo de coleta de hormônios antes e depois da cirurgia; outras 4 crianças já foram operadas e estão em controle até a coleta pós-operatória dos hormônios e outras 2 crianças estão aguardando agendamento cirúrgico.

33 Crianças Recrutadas

↓→9 abandonaram

24 Crianças aptas a cirurgia



18 Crianças com Ciclo de Pesquisa Completo

As 18 crianças tinham idades entre 6 e 14 anos de idade, com padrão heterogêneo de distribuição quanto ao sexo, sendo 12 meninos e 6 meninas. A idade média foi $9,6 \pm 2,35$ anos, conforme apresentado na tabela 1:

Tabela 1: Análise Demográfica da Amostra

	Frequência Absoluta	Frequência Relativa	Idade Média
Sexo	12 meninos	66,7%	9,5 anos (6 – 13)
	6 meninas	33,3%	9,8 anos (6 - 14)
TOTAL	18 crianças	100%	9,6 anos (6 – 14)

A análise dos dados evidenciou aumento do BNP entre 90 e 120 dias após a realização da cirurgia das vias aéreas ($p=0,007$) e na percentagem de

noites secas também após esse mesmo período ($p=0,001$). Já a variação do ADH, não apresentou alteração entre pré e pós-operatório ($p=0,347$).

A tabela a seguir demonstra as variações das médias com os valores de p bem como os intervalos de confiança calculados na amostra. O BNP e o ADH estão expressos em picograma por ml (pg/ml) e as noites secas em porcentagem ao longo de 30 dias.

Tabela 2: Diferença entre médias antes da cirurgia e de 90 a 120 dias após a cirurgia das VAS

	Pré-Operatório	Pós-Operatório	Valor de p
BNP (pg/ml)	92.1 ± 107.8	141.4 ± 104.8	< 0.01
ADH (pg/ml)	6.4 ± 3.2	16.7 ± 38	0.35
Noites secas %	35.8 ± 24.7	78.6 ± 5	< 0.01

BNP Pre-Operatorio - BNP Pos-Operatorio

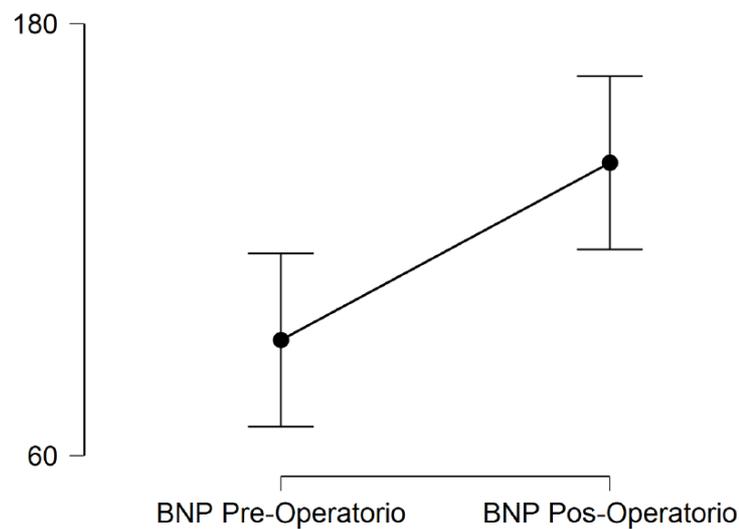


Figura 8: Gráfico representativo da variação das médias de BNP antes e após a cirurgia

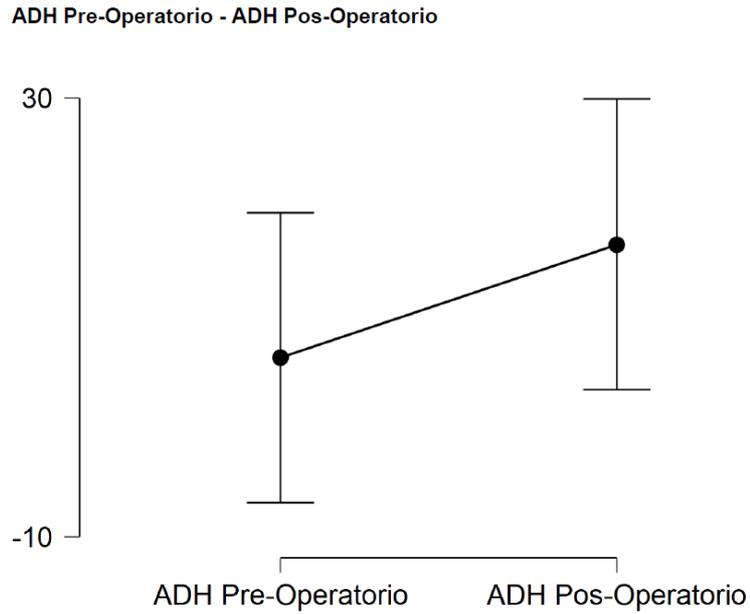


Figura 9: Gráfico representativo da variação das médias de ADH antes e após a cirurgia

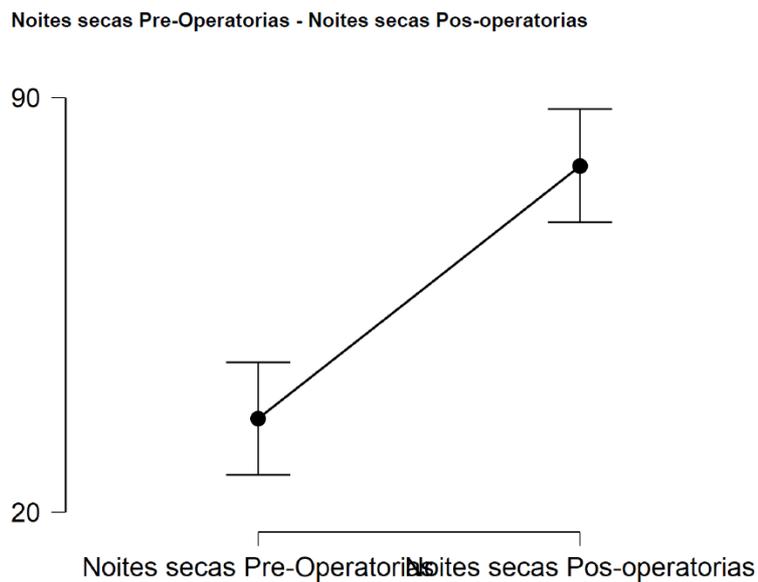


Figura 10: Gráfico representativo da variação das médias de noites secas antes e após a cirurgia

A seguir, tabela 3 demonstra a evolução da enurese segundo os critérios da ICCS (International Children's Continence Society) (29) (30)

Tabela 3: Descrição da melhora da enurese segundo critérios da ICCS
(International Children's Continence Society)

Critérios ICCS	Frequência absoluta	Frequência relativa
< 50% de melhora	2	11,11%
50% – 99% de melhora	8	44,44%
100% de melhora	8	44,44%

6- DISCUSSÃO:

No presente estudo os resultados mostraram que o BNP se modificou após a cirurgia desobstrutiva das vias aéreas, porém de uma maneira bastante peculiar e surpreendente. Esperávamos uma diminuição do BNP e um aumento do ADH, mas o que de fato ocorreu foi um aumento do BNP e valores de ADH semelhantes ao pré-operatório.

Alguns estudos sugerem que a OVAS causaria o aumento da pressão intratorácica negativa, que por sua vez levaria a distensão da parede atrial direita levando a aumento da secreção de ANP e conseqüentemente também de BNP. Esses hormônios causam aumento na excreção de sódio e de água, que por sua vez levam a inibição da secreção do ADH. Dessa forma, a hipótese é de que, liberando as vias aéreas superiores haveria uma normalização nos níveis séricos desses hormônios, levando assim ao fim da enurese (14). Isso é o que acontece em alguns estudos (4) (20) (18) (22); mas na nossa amostra foi diferente, visto que o BNP subiu e o ADH não se modificou.

Essa diferença em nossos dados pode estar relacionada a idade média da amostra um pouco mais alta, mas também com o grau de obstrução das vias aéreas (moderados a severos), principal característica da nossa amostra.

Considerando a padronização dos critérios de melhora da enurese segundo a ICCS (International Children's Continence Society) (29) (30), em nossa amostra 11,11% (2 crianças) não apresentaram melhora (menos de 50% de melhora dos sintomas), 8 crianças (44,44%) apresentaram melhora parcial (de 51% a 99% de melhora dos sintomas) e 8 crianças (44,44%) tiveram melhora total (melhora de 100% dos sintomas). Esses números mostram que houve melhora em 88,88% da amostra, um pouco acima dos 68% citados por Lehmann *et al.* (24) em sua revisão sistemática. Conforme já demonstrado também nos resultados, não houve diferença entre os sexos.

Do ponto de vista clínico, portanto, houve uma melhora na percentagem de noites secas, com variação de médias saindo de 35,82% antes da cirurgia

para 78,58% após a cirurgia. Esse resultado é corroborado pelo que já fora publicado ao longo do tempo (11) (10) (12) (4) (20) (22)

O nosso tempo de acompanhamento foi de 90 a 120 dias após a cirurgia das vias aéreas, maior por exemplo que o tempo de acompanhamento nos estudos de Kovasevic *et al.* (4) (20), em que os paciente foram acompanhados por cerca de 30 dias após a cirurgia, e menor que o tempo de acompanhamento do estudo de Fakhim *et al.* (22), que acompanharam as crianças operadas por 180 dias. Esse maior tempo de acompanhamento para a recoleta dos hormônios, sob o nosso ponto de vista, possibilitou uma melhor adaptação do ciclo circadiano dos pacientes, contribuindo para a melhora de 89% de nossa amostra.

Mas até que ponto essas características da nossa amostra poderiam influenciar nos resultados é difícil ser definido com exatidão; especula-se que a média de idade maior pudesse influenciar no tempo com o qual o BNP se estabilizasse de maneira definitiva, e que, portanto, ao longo de um período maior que 90-120 dias ocorreria a queda de suas concentrações séricas.

Temos, portanto, resultados que são contrários às expectativas, visto que o BNP em tese deveria cair, mas após a cirurgia ele sobe; isto, de certa forma, nos obriga a inferir que a hipótese de mediação hormonal da enurese noturna primária possa não ser válida, apesar de uma melhora clínica observada; ou seja, existe algum mecanismo que ainda não foi desvendado que faz com que as crianças obstruídas melhorem da enurese depois da cirurgia das vias aéreas.

A média de RAN foi de 0,80 (0,65-0,90), ou seja, todas as crianças eram obstruídas moderadamente graves a graves; isso é bastante relevante na medida em que todos os resultados passam a ser válidos em nosso estudo apenas para crianças com graus moderados a graves de obstrução das vias aéreas superiores. Importante destacar aqui que esses dados colhidos a partir da análise das radiografias de cavum foram confirmados pelos resultados da vídeoendoscopia nasal flexível, até então o exame considerado como padrão ouro para avaliação de hipertrofia de adenoide (31).

Isso demonstra que, para um grupo de crianças enuréticas monossintomáticas, e que são moderadamente a gravemente obstruídas das vias aéreas superiores, a cirurgia desobstrutiva das vias aéreas deve ser fortemente considerada como opção terapêutica para a melhora da enurese.

Se o mecanismo hormonal então não é o que efetivamente regula essa capacidade de percepção da plenitude vesical durante o sono, há que se imaginar outras possibilidades. Ring *et al.* (5), em seu estudo comparativo de polissonografia em crianças enuréticas e saudáveis mostrou que, apesar de haver uma diferença de médias de índice de apnéia-hipopnéia (IAH) do sono entre as crianças do grupo estudo e do grupo controle, essa diferença entre as médias foi clinicamente irrelevante, considerando que até 5 eventos por hora faz com que classifiquemos a apnéia como leve; ou seja, a arquitetura do sono das crianças enuréticas foi clinicamente semelhante à das crianças não enuréticas. Mas, esse estudo comparou crianças enuréticas com crianças saudáveis, sem levar em conta a obstrução das vias aéreas superiores, além do fato de as polissonografias terem sido realizadas em âmbito domiciliar, o que pode alterar a acurácia dos resultados.

Em nossa amostra, pudemos estimar o IAH através da fórmula descrita nos métodos e proposta Kljasic *et al.* (26), que foi de 8,03, portanto apnéia moderada, corroborando os resultados das avaliações dos graus de obstrução das vias aéreas superiores.

Talvez as crianças enuréticas obstruídas tenham sono profundo (dormidores profundos) como denominam Ring *et al.* (5); isso ocorreria a partir do seguinte raciocínio: crianças respiradoras orais são hiperexcitadas além disso respiram por uma via alternativa; essa condição causaria um estímulo de excitação persistente que levaria com o tempo a um aumento do limiar de excitação, fazendo com que essas crianças tivessem mais dificuldade em acordar. Ou seja, para que possam alcançar fases de sono REM (Rapid Eyes Movement), essas crianças desenvolveriam mecanismos de inibição da aferência autonômica vesical para que possam descansar efetivamente durante o sono.

Sendo assim, o desenho de estudo ideal seria aquele que pudesse colher o sangue das crianças durante a realização de uma polissonografia supervisionada pelo pesquisador responsável, no momento exato em que a enurese ocorresse. Considerando isso, entre as fraquezas de nosso estudo estão o horário da coleta do sangue para a aferição dos hormônios BNP e ADH bem como a não realização das polissonografia, fraqueza essa que fora de certa forma minimizada com a aplicação da fórmula de estimação do índice de apnéia-hipopnéia de Kljasic *et al.* (26).

Apesar do número pequeno de pacientes na nossa amostra, uma das principais fraquezas de nosso estudo, nossos resultados foram semelhantes aos já publicados anteriormente. Mesmo assim, não há como termos segurança em estabelecermos uma relação entre o tanto de aumento dos hormônios com a chance de melhora da enurese.

A fisiopatologia ainda permanece desconhecida, cabendo novos estudos, especialmente comparativos, entre enuréticos obstruídos e não obstruídos, que possam comparar o comportamento hormonal, em especial do BNP e do ADH, para que esses hormônios sejam definitivamente incluídos ou não nesse mecanismo de regulação da enurese noturna em crianças obstruídas das vias aéreas.

7- CONCLUSÃO:

Em nossa amostra, o perfil dos hormônios estudados mostrou uma elevação do BNP e a manutenção do ADH após a cirurgia desobstrutiva das vias aéreas.

A cirurgia desobstrutiva das vias aéreas superiores foi capaz de levar a uma melhora clínica de 88,88%. Porém, as variações de BNP e ADH não foram suficientes para explicar o mecanismo de melhora da enurese.

8- REFERÊNCIAS:

1. Wang RC, Elkins TP, Kreech D, Walquier A, Hubbard D. Accuracy of Clinical Evaluation in Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998 Janeiro: p. 69-73.
2. Brouillette R, Hanson D, David R, Klemka L, Szatkowski A, Fernbach S, et al. A diagnostic approach to suspected obstructive sleep apnea in children. *The Journal of Pediatrics.* 1984 Jul: p. 10-14.
3. Netto JMB. www.uropedjf.com.br. [Online].; 2015 [cited 2018 abril].
4. Kovacevic L, Christensen CW, Lu H, Toton M, Mirkovic J, Thottam PJ, et al. Why does Adenotonsillectomy Not Correct Enuresis in All Children with Sleep Disordered Breathing? *Journal of Urology.* 2014 Mai: p. 1592-1596.
5. Ring IJ, Markström A, Bazargani F, Nevéus T. Sleep disordered breathing in enuretic children and controls. *Journal of Pediatric Urology.* 2017 Dez: p. 620-E1 - 620-E6.
6. Lottmann HB, Alova I. Primary monosymptomatic nocturnal enuresis in children and adolescents. *International Journal of Clinical Practice.* 2007 Set: p. 8-16.
7. Van Tijen NM, Messer AP, Namdar Z. Perceived stress of nocturnal enuresis in childhood. *British Journal of Urology International.* 2002 Jan: p. 98-99.
8. Butler RJ. Impact of nocturnal enuresis on children and young people. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology.* 2001 Jun: p. 169-176.
9. Butler RJ, Redfern AJ, Forsythe WI. The child's construing of nocturnal enuresis: a method of inquiry and prediction of outcome. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry.* 1990 Mar: p. 447-454.
10. Weider DJ, Sateia MJ, West RP. Nocturnal Enuresis in Children with Upper Airway Obstruction. *Otolaryngology Head and Neck Surgery.* 1991 Fev: p. 427-432.
11. Weider DJ, Hauri PJ. Nocturnal enuresis in children with upper airway obstruction. *International Journal of Pediatrics and Otorhinolaryngology.* 1985 Jul: p. 173-182.
12. Timms DJ. Rapid maxillary expansion in the treatment of nocturnal enuresis. *The Angle Orthodontist.* 1989 Nov: p. 229-233.
13. Pressman MR, Figueroa WG, Kendrick-Mohamed J, Greespon LW, Peterson DD. A Rarely Recognized Symptom of Sleep Apnea and Other Occult Sleep Disorders. *Archives of Internal Medicine.* 1996 mar 11: p. 545-550.
14. Umlauf MG, Chasens R. Sleep disordered breathing and nocturnal polyuria: nocturia and enuresis. *Sleep Medicine Reviews.* 2003 mai: p. 403-411.
15. Wolfish N. Sleep arousal function in enuretic males. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology.* 1999 Jul 9: p. 24-26.

16. Arai H, Furuta H, Kosaka K, Kaneda R, Koshino Y, Sano J, et al. Polysomnographic and urodynamic changes in a case of obstructive sleep apnea syndrome with enuresis. *Psychiatric and CLinical Neurosciences*. 1999 Jan: p. 319-320.
17. Firoozi F, Batniji R, Aslan A, Longhurst P, Kogan BA. Resolution of Diurnal Incontinence and Nocturnal Enuresis After Adenotonsillectomy in Children. *THE JOURNAL OF UROLOGY*. 2006 Mai: p. 1885-1888.
18. Walled FE, Samar MF, Samia AF. Impact of sleep-disordered breathing and its. *Swiss Medical Weekly*. 2011 Jul 1: p. 1-7.
19. Özler GS, Özler S. Coexistence of Upper Airway Obstruction and Primary and Secondary Enuresis Nocturna in Children and the Effect of Surgical Treatment for the Resolution of Enuresis Nocturna. *Advances in Medicine*. 2014 Ago 20: p. 1-4.
20. Kovacevic L, Lu H, Wolfe-Christensen , Abdulhamid I, Thottam , Lulgjuraj , et al. Adenotonsillectomy Normalizes Hormones and Urinary Electrolytes in Children With Nocturnal Enuresis and Sleep-Disordered Breathing. *Pediatric Urology*. 2015 abr: p. 158-161.
21. Dahan P, de Bessa, Jr J, de Oliveira D, Gomes , Cardoso C, Macedo T, et al. Association between Asthma and Primary Nocturnal Enuresis in Children. *THE JOURNAL OF UROLOGY*. 2016 Abr: p. 1221-1226.
22. Fakhim SA, Talebi A, Behzad MN, Piri R, Nazari MS. Effects of adenotonsillar hypertrophy corrective surgery on nocturnal enuresis of children. *Nigerian Medical Journal*. 2016 Jan-Fev: p. 69-73.
23. Brodsky L. Modern Assessment of Tonsils and Adenoids. *Recent Advances in Pediatric Otolaryngology*. 1989 Dez: p. 1551-1565.
24. Lehmann KJ, Nelson , MacLellan D, Anderson P, Romao RLP. The role of adenotonsillectomy in the treatment of primary nocturnal enuresis in children: A systematic review. *Journal of Pediatric Urology*. 2017 Set 6: p. P53.E1-53.E8.
25. Ramakrishnan R, Holleran S. biomath.info. [Online]. [cited 2017 outubro 17. Available from: www.biomath.info/power/ttest.htm.
26. Kljajic Z, Roje Z, Bečić K, Capkun V, Vilovic K, Ivanisevic P, et al. Formula for the prediction of apnea / hypopnea index in children with obstructive sleep apnea without polysomnography according to the clinical parameters: Is it reliable? *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2017 Set: p. 168-173.
27. Araújo Neto SA, de Queiroz SM, Baracat ECE, Pereira MR. Avaliação Radiográfica da adenóide em crianças: métodos de mensuração e parâmetros de normalidade. *Radiol Bras*. 2004 Dez: p. 445-448.
28. JASP Team. Jasp-stats.org. [Online].; 2020 [cited 2021 Ago 21. Available from: www.jasp-stats.org.
29. Paul FA, Stuart BB, Wendy B, Janet C, Israel F, Piet H, et al. The Standardization of Terminology of Lower Urinary Tract Function in Children and Adolescents: Update Report from the

Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *Journal of Urology*. 2014; p. 1865 e1 1865e13.

30. Paul FA, Stuart BB, Wendy B, Janet C, Israel F, Piet H, et al. The Standardization of Terminology of Lower Urinary Tract Function in Children and Adolescents: Update Report From the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *Neurourology and Urodynamics*. 2016; p. 471-481.
31. Lourenço A, Lopes KdC, Pontes Jr Á, de Oliveira MH, Umemura A, Vargas AL. Estudo comparativo radiológico e nasofibrocópico do volume adenoideano em crianças respiradoras orais. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. 2005 Jan; p. 23-28.

Bibliografia Recomendada

32. Filho PdOC. *Tratado de Otorrinolaringologia - Vol 3 - Capítulo 58*. 1st ed. São Paulo: ROCA; 2002.
33. Netto JMB, Rondon AV, de Lima GRM, Zerati Filho M, Schneider-Monteiro ED, Molina CAF, et al. Brazilian consensus in enuresis—recommendations for clinical practice. *International Brazilian Journal of Urology*. 2019 Jul; p. 889-900.

9- ANEXOS:

ANEXO A - Questionário de Enurese

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 () DDAVP () Oxibutinina / Redimic
® () Psicológico () Mudança de hábitos () Alarme () Nenhum () outros:

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

Pai () Mãe () Irmãos () Outros _____

6) Qual a frequência semanal que ocorre a enurese noturna?

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

7) Enurese: Primária (nunca obtive 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 _____

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

11) Faz xixi na calça de dia? sim () não () Se Sim, com qual frequência?
Todo dia () 1-3 () 3 a 6 () fim de semana ()

12) A Criança apresenta: Frequência aumentada (polaciúria) () 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 () Não ()

15) A criança tem algum distúrbio do sono? Sim () 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^[SEP](

) Nefrologista () Psiquiatra () Clínico geral () Médico de família () Psicólogo

() Outros _____

(21) Dahan P, de Bessa, Jr J, de Oliveira D, Gomes , Cardoso C, Macedo T, et al. Association between Asthma and Primary Nocturnal Enuresis in Children. THE JOURNAL OF UROLOGY. 2016 Abr: p. 1221-1226.

ANEXO B - Questionário de OVAS

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.

Brodsky: 1 () 2 () 3 () 4 ()

Mallampati Modificado: 1 () 2 () 3 () 4 ()

Rinoscopia anterior: desvio de septo () hipertrofia de cornetos inferiores ()

(32) Filho PdOC. Tratado de Otorrinolaringologia - Vol 3 - Capítulo 58. 1st ed. São Paulo: ROCA; 2002.

10-APÊNDICES

APÊNDICE A - Termo de Assentimento Livre e Esclarecido

	<p style="text-align: center;">HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA</p> <p style="text-align: center;">Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HU-UFJF</p>	
---	---	---

Serviço de Urologia/Serviço de Otorrinolaringologia

Pesquisador Responsável: José Murillo Bastos Netto

Endereço: Rua Catulo Breviglieri S/N – Santa Catarina

CEP: 36036-110

Juiz de Fora – MG Telefone: 4009-

5100

E-mail: andrecpribeiro@yahoo.com.br

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar do estudo **“Enurese Noturna Primária nos Pacientes com Obstrução das Vias Aéreas Superiores”**. Neste estudo pretendemos Avaliar o perfil hormonal (BNP e ADH) em crianças enuréticas com e sem obstrução de vias aéreas superiores antes e depois do tratamento.. O motivo que nos leva a estudar é o fato de existir já comprovado em literatura uma relação estatisticamente significativa entre a enurese noturna primária e a obstrução das vias aéreas superiores; desta maneira pretendemos aprofundar estes estudos de maneira a tentar definir o perfil hormonal destas crianças para que possamos tentar estabelecer uma relação científica e estatisticamente significativa entre estes dois fatores para que possamos propor uma terapêutica eficiente para tal patologia, nestas condições descritas.

Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos: Cirurgia de adenoamigdalectomia e uroterapia. Os riscos envolvidos na pesquisa consistem nos riscos inerentes ao procedimento cirúrgico proposto. A pesquisa contribuirá para, além de possibilitar a realização de uma cirurgia adequadamente indicada, também para oferecer dados que possam contribuir para o estabelecimento de

uma terapêutica eficiente e definitiva para as crianças com as características descritas.

Para participar deste estudo, o responsável por você deverá autorizar e assinar um termo de consentimento. Você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, você tem assegurado o direito a indenização. Você será esclarecido(a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se. O responsável por você poderá retirar o consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que você é atendido(a) pelo pesquisador, que tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a permissão do responsável por você. Você não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de assentimento encontra-se impresso em duas vias originais: sendo que uma via será arquivada pelo pesquisador responsável, no HU-CAS UFJF EBSEH e a outra será fornecida a você.

Eu, _____, portador (a) do documento de Identidade _____ **(se já tiver documento)**, fui informado (a) dos objetivos da presente pesquisa, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações, e o meu responsável poderá modificar a decisão de participar se assim o desejar. Tendo o consentimento do meu responsável já assinado, declaro que concordo em participar dessa pesquisa. Recebi o termo de assentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 20____.

Nome e assinatura do(a) menor

Data

Nome e assinatura do(a) pesquisador

Data

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o:

CEP HU-UFJF – Comitê de Ética em Pesquisa HU/UFJF

Rua Catulo Breviglieri, s/nº - Bairro Santa Catarina

CEP.: 36036-110 - Juiz de Fora – MG

Telefone: 4009-5217

E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br

APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

	<p>HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HU-UFJF</p>	
---	--	---

Serviço de Urologia/Serviço de Otorrinolaringologia

Pesquisador Responsável: José Murillo Bastos Netto

Endereço: Rua Catulo Breviglieri S/N – Santa Catarina

CEP: 36036-110

Juiz de Fora – MG Telefone: 4009-5100

E-mail: andrecpribeiro@yahoo.com.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar do estudo **“Enurese Noturna Primária nos Pacientes com Obstrução das Vias Aéreas Superiores”**. Neste estudo pretendemos Avaliar o perfil hormonal (BNP e ADH) em crianças enuréticas com e sem obstrução de vias aéreas superiores antes e depois do tratamento.. O motivo que nos leva a estudar é o fato de existir já comprovado em literatura uma relação estatisticamente significativa entre a enurese noturna primária e a obstrução das vias aéreas superiores; desta maneira pretendemos aprofundar estes estudos de maneira a tentar definir o perfil hormonal destas crianças para que possamos tentar estabelecer uma relação científica e estatisticamente significativa entre estes dois fatores para que possamos propor uma terapêutica eficiente para tal patologia, nestas condições descritas.

Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos: Cirurgia de adenoamigdalectomia e uroterapia. Os riscos envolvidos na pesquisa consistem nos riscos inerentes ao procedimento cirúrgico proposto. A pesquisa contribuirá para, além de possibilitar a realização de uma cirurgia adequadamente indicada, também para oferecer dados que possam contribuir para o estabelecimento de uma terapêutica eficiente e definitiva para as crianças com as características descritas.

Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, o Sr.(a) tem assegurado o direito a indenização. O Sr. (a) será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o Sr. (a) é atendido (a) é atendido pelo pesquisador, que tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua

permissão. O(A) Sr(a) não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma via será arquivada pelo pesquisador responsável, no Centro **HU-CAS UFJF EBSERH** e a outra será fornecida ao Sr.(a).

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo "**Enurese Noturna Primária nos Pacientes com Obstrução das Vias Aéreas Superiores**", de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma via deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 2017.

Nome e assinatura do(a) participante

Data

Nome e assinatura do(a) pesquisador

Data

Nome e assinatura da testemunha

Data

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o:

CEP HU-UFJF – Comitê de Ética em Pesquisa HU-UFJF

Rua Catulo Breviglieri, s/nº - Bairro Santa Catarina

CEP.: 36036-110 - Juiz de Fora – MG

Telefone: 4009-5217

E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br