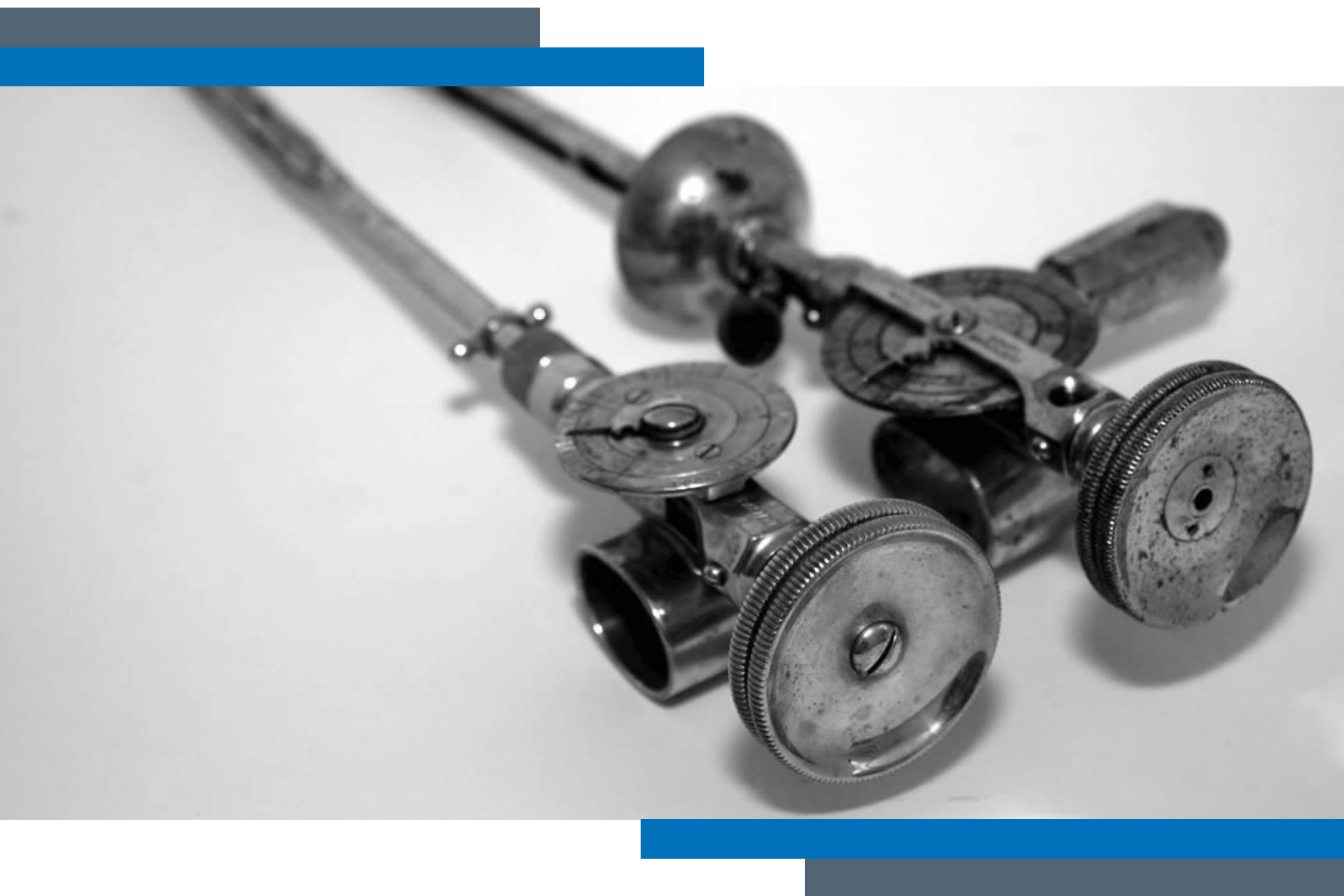




Associação  
Portuguesa  
de Urologia

# UROLOGIA

EM MEDICINA FAMILIAR



## Noctúria

### Etiopatogenia e Terapêutica

José Garção Nunes

ATUALIZAÇÃO 2019

# Noctúria

## Etiopatogenia e Terapêutica

José Garção Nunes

Assistente Hospitalar Graduado de Urologia



Associação  
Portuguesa  
de Urologia

### Introdução

A noctúria é uma entidade clínica comum que é definida pela *International Continence Society* (ICS) como acordar de noite para urinar (micção noturna), sendo cada micção precedida e seguida de um período de sono. <sup>(1,2)</sup> A primeira micção da manhã e a micção noturna sem acordar (enurese noturna) não estão incluídas no conceito de noctúria. <sup>(1)</sup>

A definição de noctúria engloba todos os indivíduos que acordam para urinar, não estabelecendo um número específico de vezes. <sup>(1)</sup> Alguns indivíduos não acordam pela necessidade de urinar, mas urinam de noite porque estão acordados e também estes devem ser englobados no conceito de noctúria. <sup>(1)</sup>

É consensual que um número de micções noturnas  $\geq 2$  tem um impacto negativo sobre a saúde, devido à fragmentação sistemática do sono que provoca. <sup>(2)</sup> A interrupção do sono causa sonolência diurna, cansaço, alterações do humor, perda de concentração e baixo desempenho. <sup>(1,2)</sup>

Em consequência da noctúria decorre redução da qualidade de vida relacionada com a saúde, redução da produtividade no trabalho, pior estado de saúde geral, aumento do número de quedas e de consequentes fraturas, maior incidência de acidentes de viação e maior risco de doença cardiovascular, diabetes *mellitus* e mortalidade. <sup>(1,2)</sup>

A noctúria tem essencialmente três grupos de causas (Tabela I).

### Poliúria noturna

A poliúria é definida como a produção de urina  $> 40$  ml/kg de peso nas 24 h (ICS) e constitui a causa mais frequente de noctúria. A poliúria noturna é definida como um débito urinário noturno superior a 20%, nos indivíduos jovens, e superior a 33%, nos indivíduos idosos com idade  $\geq 65$ , do débito urinário nas 24 horas). <sup>(3)</sup>

Pode dever-se a uma doença metabólica como a

Tabela I - Causas de noctúria.

Relacionadas com volume miccional
Relacionadas com a idade Ingestão excessiva de líquidos / álcool Diuréticos, cafeína, teofilina, lítio Doenças endócrinas / metabólicas Diabetes <i>mellitus</i> /insípida Hipercalcémia Edemas periféricos Insuficiência cardíaca congestiva Hipoalbuminémia Doença vascular periférica Insuficiência venosa Fármacos (AINEs, nifedipina)
Relacionadas com o aparelho urinário inferior
Bexiga de baixa capacidade funcional Hiperactividade do detrusor Obstrução urinária baixa com resíduos pós-miccionais (p. ex. hiperplasia benigna da próstata) Incontinência por regurgitação Baixa <i>compliance</i> vesical Urgência sensitiva
Relacionadas com o sono
Insónia Apneia do sono Dor Dispneia Depressão

AINEs = anti-inflamatórios não esteróides.

(Adaptado de: Resnick NM. *Noninvasive diagnosis of the patient with complex incontinence*. *Gerontology*. 1990; 36 Suppl 2: 8-18).

diabetes *mellitus* ou a diabetes insípida, e nestas doenças, quer por diurese osmótica ou por diminuição da hormona anti-diurética existe uma poliúria diurna e noturna. A história e os testes laboratoriais permitem facilmente a sua identificação. Na poliúria noturna há um excesso de volume urinado de noite, que se pode dever a uma grande

ingestão de líquidos. Em todos os casos é fundamental a elaboração de um diário miccional, onde constem os volumes miccionais, o intervalo de tempo entre as micções e também o registo das ingestões de líquidos. Parece-nos ser a melhor e a primeira arma diagnóstica para a percepção do tipo de situação.

A diurese das 24 horas pode estar mantida mas existir uma alteração dos volumes urinados de dia e de noite, por alteração do ritmo circadiano.

O excesso de volume urinado por noite, pode no entanto dever-se a uma maior mobilização dos líquidos, com aumento do volume intra-vascular, o que acontece nos idosos com a posição de decúbito. Neste grupo etário a capacidade de concentração urinária está diminuída, o que também favorece a poliúria.

Os edemas periféricos por insuficiência cardíaca congestiva, hipoalbuminémia, doença vascular periférica ou insuficiência venosa são situações que na posição de decúbito permitem também uma maior mobilização dos líquidos, com consequente aumento do débito noturna.

A grande ingestão de líquidos à noite, e a ingestão de álcool ou café, aumentam o débito nocturno, assim como o lítio e a teofilina.

Há dois mecanismos importantes para a concentração urinária. O principal envolve o equilíbrio na excreção do sódio e o segundo tem relação com o equilíbrio osmótico das aquaporins. (As aquaporins não são mais que proteínas de membrana que existem a vários níveis dos tubulos renais e que parecem ter um papel importante na absorção de água – Existem pelo menos 7 aquaporins identificadas no rim).<sup>(4)</sup>

No caso particular do lítio, a poliúria é provocada por uma alteração da regulação da aquaporina-2 e não pela absorção de sódio.<sup>(5)</sup>

As drogas que podem favorecer os edemas periféricos como os AINEs, (indometacina, inibidores da ciclooxigenase - 2) e a nifedipina, são causadores de aumento do débito urinário nocturno.

## Noctúria relacionada com o aparelho urinário inferior

Se nos doentes com noctúria excluirmos a poliúria noturna, e as alterações do sono, então a causa será por alterações do aparelho urinário inferior. O principal factor responsável parece ser a sensibilidade individual para diferentes volu-

mes vesicais, ou seja, a que volume de urina se estimula o desejo miccional. A hiperactividade vesical manifesta-se nas 24 horas e o diagnóstico é efectuado baseado nas queixas e no exame urodinâmico.

Quanto aos doentes com obstrução urinária baixa, são o grupo que mais frequentemente avaliamos, e nestes casos o resíduo elevado e a própria obstrução são responsáveis pelas queixas.

A noctúria é raramente apenas devido a uma única causa, e as causas mistas constituem a maioria. Sabemos que 74% das mulheres e 75 % dos homens com bexiga hiperactiva têm poliúria noturna. Na globalidade dos doentes com hiperactividade vesical, 62 % têm poliúria noturna.<sup>(6,7)</sup>

Nos doentes com obstrução urinária baixa, também constatamos que a frequência miccional noturna, não diminui significativamente com a resolução da obstrução, o que reforça o componente da poliúria nocturna.<sup>(8)</sup>

## As alterações do sono e a notúria

Os doentes com insónias, depressão, apneia do sono, ou patologia dolorosa que os acorde, podem urinar de noite apenas pelo facto de estarem acordados, constituindo assim uma causa de noctúria. No entanto, as alterações do sono devem ser avaliadas essencialmente como uma consequência da noctúria e não como causa.

Sabemos que o sono é essencial para o normal funcionamento das actividades físicas e mentais, e a sua privação ocasiona alterações do ritmo biológico.

Os padrões normais de sono variam entre NREM (*non-rapid eye movement*) e REM (*rapid eyes movement*), em geral com um ritmo de 90-100 minutos. Os estadios profundos de sono, NREM estadio 3 e 4, também chamados SWS (*slow wave sleep*) dominam as primeiras horas da noite, enquanto que o “sono leve” (NREM estadio 2) e REM dominam a última parte da noite. (Fig. 1)

Sabemos que o 1º episódio de noctúria acontece em regra nas primeiras 2 a 3 horas do sono, interrompendo importantes fases de SWS.<sup>(9)</sup>

A interrupção do sono, causa sonolência diurna, cansaço, alterações do humor, perda de concentração e baixa performance. Há uma maior incidência de acidentes de viação, assim como há maior risco de doenças cardiovasculares e de diabetes.<sup>(1,2)</sup>

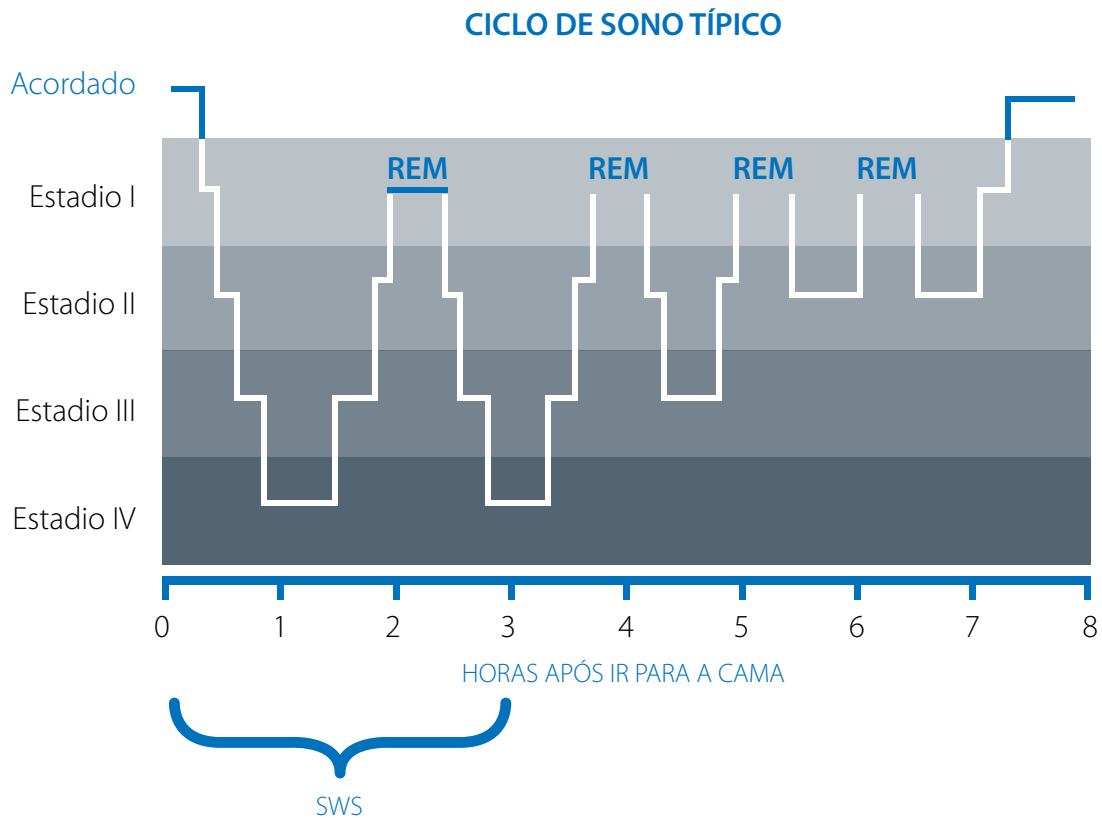


Figura 1

Tabela II - Estádios do sono.

<b>Non-REM (NREM) (75–80%)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estadio 1: transição do acordado para o sono (1–5%)</li> <li>• Estadio 2: verdadeiro sono (45–50%)</li> <li>• Estadio 3: sono profundo, <i>slow wave sleep</i> (SWS: 25–27%) SWS – caracterizado por respiração lenta, baixa frequência cardíaca, baixa irrigação cerebral</li> <li>• Estadio 4: sono profundo</li> </ul>
<b>REM (20–25%)</b>
<p>Respiração irregular e frequência cardíaca aumentada Tonicidade muscular muito baixa. Os homens podem ter ereções e as mulheres tumescência clitoriana. Processamento de emoções, activação das memórias e alívio do <i>stress</i>.</p>

## Epidemiologia da noctúria e da poliúria noturna

Os estudos epidemiológicos mostram que a noctúria afeta 25 a 49% dos homens e 31 a 55% das

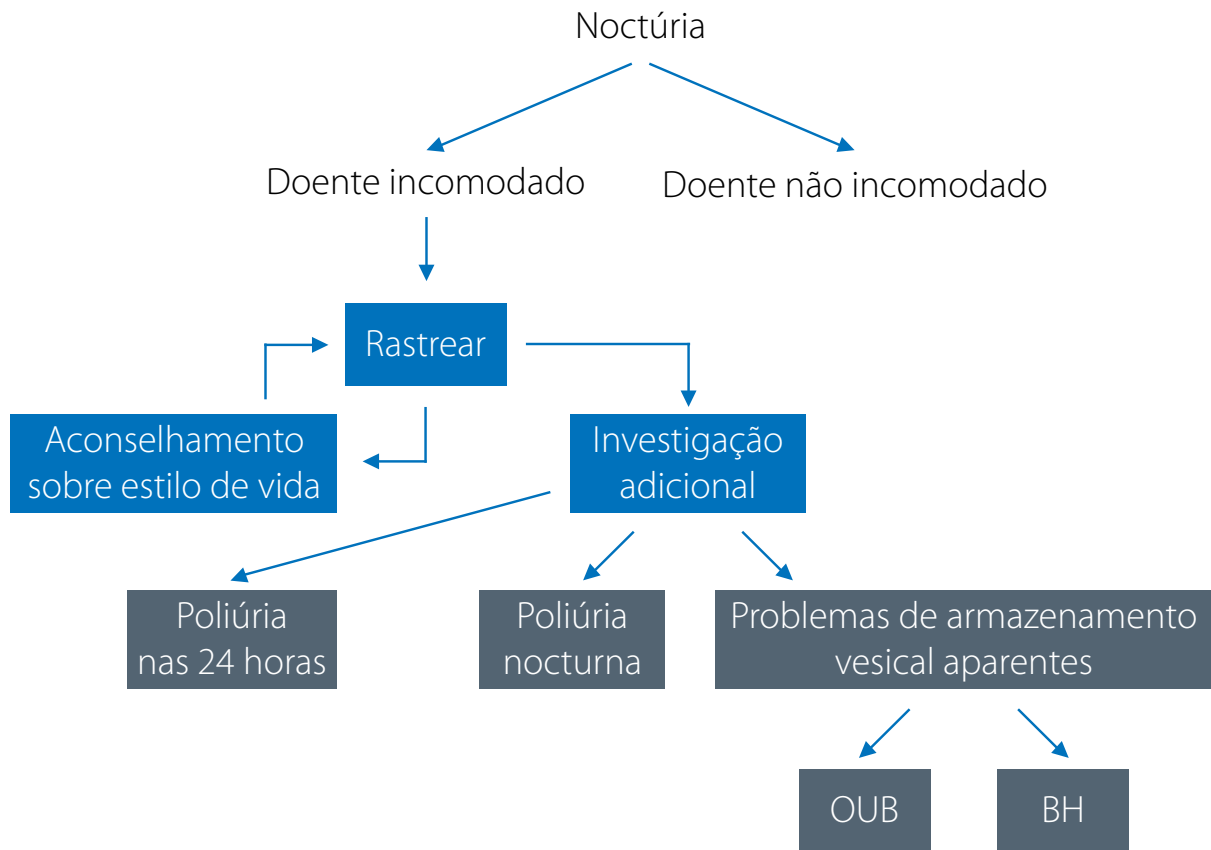
mulheres <sup>(2)</sup> e que é observada poliúria noturna (definida como um débito urinário noturno superior a 20%, nos indivíduos jovens, e superior a 33%, nos indivíduos idosos com idade  $\geq 65$ , do débito urinário nas 24 horas) <sup>(3)</sup> em 72% a 85% das mulheres <sup>(11)</sup> e em 79% a 90% dos homens <sup>(12)</sup> nos estudos clínicos da noctúria.

## Como devemos investigar?

Como já foi referido o diário miccional, com os registos das horas e dos volumes miccionais, permite definir o tipo de causa que está na origem desta situação e consideramos o melhor meio de investigação. A exclusão das doenças metabólicas, das alterações do aparelho urinário baixo e das alterações do sono são a etapa seguinte.

## Que doentes devemos tratar?

Devemos tratar essencialmente os doentes que se sentem incomodados com esta situação e para isso usamos um algoritmo elaborado pelo *Subcommittee of the International Continence Society* (Figura 2).



**Figura 2** - Algoritmo do *Subcommittee of the International Continence Society* (legenda: OUB - obstrução urinária baixa; BH - bexiga hiperactiva).

A obstrução urinária baixa e a bexiga hiperactiva são as causas melhor conhecidas de noctúria, mas a mais prevalente é sem dúvida a poliúria noturna (60-80% dos doentes).<sup>(13)</sup>

Nos doentes mais jovens com bexiga hiperactiva, a diminuição da capacidade funcional vesical tem um papel muito importante na etiopatogénese da noctúria enquanto que nos mais idosos a poliúria noturna tem um papel mais preponderante.

Nos homens, uma causa importante de noctúria é a hiperplasia benigna da próstata.<sup>(2,3,10)</sup> É de salientar que, para além do fator obstrutivo, em 80% dos doentes com hiperplasia benigna da próstata a poliúria noturna é causa de noctúria ou contribui para esta,<sup>(10)</sup> situação que pode explicar por que o tratamento da noctúria com terapêuticas para a obstrução da saída da bexiga, tais como alfa-antagonistas, oferece pouco benefício terapêutico.<sup>(12)</sup>

São também os doentes mais novos os que se sentem mais incomodados com a noctúria porque ainda trabalham e para os quais as alterações do sono pode trazer grandes alterações da qualidade de vida. Por outro lado, é nos idosos que são mais

frequentes os acidentes e as fracturas devido a estas situações.<sup>(14)</sup>

## Terapêutica da noctúria

Deixando de parte os casos de diabetes *mellitus* e diabetes insípida que são tratados pelos endocrinologistas, sabemos que em geral a noctúria pode ser devida a poliúria noturna, a uma diminuída capacidade vesical noturna ou à combinação destas duas.

A primeira medida no tratamento é o aconselhamento comportamental, que se refere à menor ingestão de líquidos na parte final do dia, à administração dos diuréticos (quando necessários) de manhã, mas em geral estas medidas não têm o efeito suficiente.

Os doentes com bexigas hiperactivas devem ser medicados com anti-colinérgicos que ao diminuir as contrações não inibidas vão reduzir a frequência miccional.

Nos homens a maior frequência miccional noturna pode fazer suspeitar de obstrução com dificulda-

de de esvaziamento ou de hiperactividade vesical. Nestes casos a terapêutica com alfa-bloqueantes pode ser útil e resolver a situação.

Nas mulheres deve-se ainda despistar as deficiências de estrogénios e consequente correcção.

Depois do diagnóstico devidamente esclarecido, os doentes com poliúria noturna pura devem ser tratados com desmopressina oral.

Mas como já referido estas situações não aparecem isoladas na maior parte dos casos, tendo a poliúria noturna uma prevalência de cerca de 60%, pelo que existe uma tendência para associar a desmopressina no tratamento da noctúria.

A desmopressina é o único análogo da hormona anti-diurética (vasopressina) recomendada pela sua eficácia comprovada na terapêutica destes casos <sup>(15)</sup>, e ao contrário da vasopressina não afecta o sistema cardiovascular.

Em estudos realizados com desmopressina, verificou-se que alguns indivíduos podem ter hiponatremia, sendo este praticamente o único efeito secundário importante. Verificou-se também que existe um maior risco de hiponatremia em indivíduos com mais de 65 anos. <sup>(16)</sup>

O maior risco de hiponatremia parece estar relacionado com um maior volume miccional nas 24 horas. Há portanto variáveis que são importantes a ter em conta quando se vai efectuar terapêutica com desmopressina oral.

São elas a idade, o valor do sódio pré-terapêutica, o volume de líquidos ingeridos e a diurese.

A grande maioria de doentes pode ser tratada com segurança, com desmopressina oral, e nos poucos em que aparece hiponatremia, esta aparece invariavelmente na primeira semana de tratamento.

Deve haver um controlo com ionograma nos indivíduos > 65 anos de idade, na primeira fase da terapêutica ou quando há reajuste de dose.

Os doentes > 65 anos, além dos cuidados já referidos, devem ser avisados dos sintomas da hiponatremia (cefaleia, náusea, vómitos, fadiga), para que reconheçam facilmente a situação.

Evidências recentes mostram que a nova formulação da desmopressina oral, que é administrada por via sublingual, numa dosagem baixa de 25 µg no caso das mulheres e de 50 µg no caso dos homens, constitui uma opção de tratamento de primeira linha eficaz e bem tolerada no tratamento da noctúria causada por poliúria noturna, <sup>(2,3,11,12)</sup> dado que reduz significativamente, vs. placebo, o número de episódios de noctúria, melhora a qua-

lidade do sono e a qualidade de vida <sup>(3,11,12)</sup> e, relativamente a formulações anteriores, tem o benefício acrescido de reduzir a atividade antidiurética até um máximo de 3-5 horas durante o sono noturno e limitar o risco de hiponatremia, um evento adverso significativo associado a doses mais altas de desmopressina. <sup>(2)</sup>

A diferença a nível de dose eficaz entre mulheres e homens é explicada pela maior expressão dos receptores V2 para a vasopressina na mulher. <sup>(3)</sup>

Um estudo multicêntrico (conduzido em 39 centros dos EUA e Canadá), aleatorizado, em dupla ocultação e de grupos paralelos, com 3 meses de duração, comparou a desmopressina, administrada por via sublingual, na dose de 25 mcg/1xdia com o placebo (e aconselhamento sobre o estilo de vida) em 261 mulheres com idade > 18 anos com noctúria ( $\geq 2$  micções noturnas). <sup>(11)</sup> O grupo tratado com desmopressina incluiu 133 mulheres e o grupo placebo 128 mulheres. <sup>(11)</sup> Os autores concluíram que “numa dose de 25 mcg, a desmopressina, em formulação de absorção sublingual, é um tratamento eficaz e bem tolerado para as mulheres com noctúria. O tratamento proporciona uma melhoria rápida e sustentada da noctúria e da qualidade de vida.” <sup>(11)</sup>

Um estudo multicêntrico (conduzido em 50 centros dos EUA e Canadá), aleatorizado, em dupla ocultação, de grupos paralelos, com 3 meses de duração, comparou a desmopressina, administrada por via sublingual, nas doses de 50 mcg e 75 mcg/1xdia com o placebo (e aconselhamento sobre o estilo de vida) em 385 homens com idade > 18 anos com noctúria ( $\geq 2$  micções noturnas). <sup>(12)</sup> O grupo tratado com desmopressina 50 mcg incluiu 119 doentes, o grupo tratado com desmopressina 75 mcg incluiu 124 doentes e o grupo placebo 142 doentes. <sup>(12)</sup> Os autores concluíram que “a desmopressina (comprimido de absorção sublingual) é um tratamento eficaz e bem tolerado para homens com noctúria. O tratamento com 50 mcg de desmopressina, a dose mínima eficaz, proporcionou uma melhoria sustentada da noctúria ao longo do estudo e benefícios significativos para os doentes com um perfil de segurança melhorado.” <sup>(12)</sup>

Uma revisão muito recente dos estudos clínicos publicados da desmopressina, incluindo os dois estudos vs. placebo atrás descritos, conclui que esta “demonstra boa eficácia clínica em termos de número de micções noturnas, do volume das micções noturnas e do período de sono” e que “as formulações mais recentes mostraram que uma

dose baixa de 25 µg de desmopressina sublingual (1xdia) (...) parece ser ideal para as mulheres, enquanto os homens geralmente beneficiam de uma dose baixa de 50 µg. (1xdia)"<sup>(2)</sup>

O tratamento adjuvante com desmopressina também pode ser considerado em indivíduos com hiperplasia benigna da próstata em que a noctúria constitui um problema clínico significativo e tem um componente de poliúria noturna,<sup>(3)</sup> como foi evidenciado pelos resultados de um estudo clínico em que um grupo de homens com hiperplasia benigna da próstata e noctúria foram tratados com 0,4 mg de tansulosina de libertação prolongada, 1xdia (n = 125) ou tansulosina 0,4 mg de liberta-

ção prolongada, 1xdia + 60 mcg de desmopressina (n = 123).<sup>(3)</sup> Os resultados do estudo mostraram uma vantagem do tratamento de associação com desmopressina sobre a monoterapia, a nível de parâmetros como o número de episódios de noctúria, o volume da micção noturna e o tempo decorrido entre o início do sono e a primeira micção noturna.<sup>(3)</sup>

Actualmente, a desmopressina é recomendada pela *European Association of Urology* (EAU) para o tratamento da noctúria associada a poliúria noturna nos homens com idade inferior e superior a 65 anos (neste último caso, em baixa dose).<sup>(17)</sup>

## Bibliografia

- 1 - Garção Nunes J. Noctúria. Etiopatogenia e terapêutica. Associação Portuguesa de Urologia. 2010.
- 2 - Chung E. Desmopressin and nocturnal voiding dysfunction: Clinical evidence and safety profile in the treatment of nocturia. *Expert Opin Pharmacother*. 2018 Feb; 19(3): 291-298.
- 3 - Miotła P, Dobruch J, Lipiński M, Drewa T, Kołodziej A, Barcz E, Baranowski W, Rechberger T, Chłosta PL. Diagnostic and therapeutic recommendations for patients with nocturia. *Cent European J Urol*. 2017; 70(4): 388-393.
- 4 - Nielsen S. Renal aquaporins: an overview. *BJU International*. 2002; 90 (Suppl. 3): 1-6.
- 5 - Marples D, Christense S, Christensen EI, Ottosen PD, Nielsen S. Lithium-induced down-regulation of aquaporina-2 water channel expression in rat kidney medula. *J. Clin Invest*. 1995; 95: 1838-45.
- 6 - Irwin DE, Milsom I, Kopp Z, Abrams P; EPIC Study Group. Symptom bother and health care-seeking behavior among individuals with overactive bladder. *Eur Urol*. 2008 May; 53(5): 1029-37.
- 7 - Brubaker L, FitzGerald MP. Nocturnal polyuria and nocturia relief in patients treated with solifenacin for overactive bladder symptoms. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2007 Jul; 18(7): 737-41.
- 8 - Yoshimura K, Ohara H, Ichioka K, Terada N, Matsui Y, Terai A, Arai Y. Nocturia and benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2003 Apr; 61(4):786-90.
- 9 - Stanley N. The Underestimated Impact of Nocturia on Quality of Life. *European Urology Supplements* 4 (2005) 17-19.
- 10 - Oelke M, Fangmeyer B, Zinke J, Witt JH. [Nocturia in men with benign prostatic hyperplasia]. *Aktuelle Urol*. 2018 Aug; 49(4): 319-327.
- 11 - Sand PK, Dmochowski RR, Reddy J, van der Meulen EA. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in women with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. *J Urol*. 2013 Sep; 190(3): 958-64.
- 12 - Weiss JP, Herschorn S, Albei CD, van der Meulen EA. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in men with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. *J Urol*. 2013 Sep; 190(3): 965-72.
- 13 - Weiss JP. Prevalence of nocturnal polyuria in nocturia. *The Journal of Urology*. 2009; 181(4S): 538.
- 14 - Asplund R. Nocturia in relation to sleep, health, and medical treatment in the elderly. *BJU Int*. 2005 Sep; 96 Suppl 1:15-21.
- 15 - Anderson K-E, Appell R, Awad S et al. Pharmacological treatment of urinary incontinence. In Abrams P, Khoury S, Wein A eds *Incontinence*. 2nd International Consultation on Incontinence. Plymouth, UK: Plymbridge Distributors Ltd. 2002:489-511.
- 16 - Asplund R, Sundberg B, Bengtsson P. Oral desmopressin for nocturnal polyuria in elderly subjects: a double-blind, placebo-controlled randomized exploratory study. *BJU Int*. 1999 Apr; 83(6): 591-5.
- 17 - Gravas S, Cornu JN, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, Mamoulakis C, Rieken M, Speakman MJ, K.A.O. Guidelines Associates: Karavitakis M, Kyriazis I, Maldonado S, Sakalis V, Umbach R. 2019 Management of Non-Neurogenic Male LUTS Guidelines, 5.5 Management of Nocturia in men with lower urinary tract symptoms. Acedido em 07/04/2019 em: <https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/#9>





Associação  
Portuguesa  
de Urologia

Rua Nova do Almada, 95 - 3º A  
1200-288 LISBOA, Portugal

Tel. (351) 213 243 590  
Fax (351) 213 243 599

E-mail: [apurologia@mail.telepac.pt](mailto:apurologia@mail.telepac.pt)  
Internet: [www.apurologia.pt](http://www.apurologia.pt)

.....  
[facebook.com/apurologia.pt/](https://facebook.com/apurologia.pt/)

[twitter.com/apurologia](https://twitter.com/apurologia)

#### Conselho Directivo

Presidente: Luís Abranches Monteiro

Vice-Presidente: Miguel Ramos

Secretário Geral: Rui Pinto

Tesoureiro: Pedro Nunes

Vogais: Frederico Furriel

Pedro Monteiro

Vanessa Vilas-Boas

.....  
Data: maio 2019

Conteúdo: Associação Portuguesa de Urologia

Disponível On Line:

<https://apurologia.pt/outras-publicacoes/>

Uma Publicação da:



Associação  
Portuguesa  
de Urologia

Com o Patrocínio de:



**TECNIFAR**