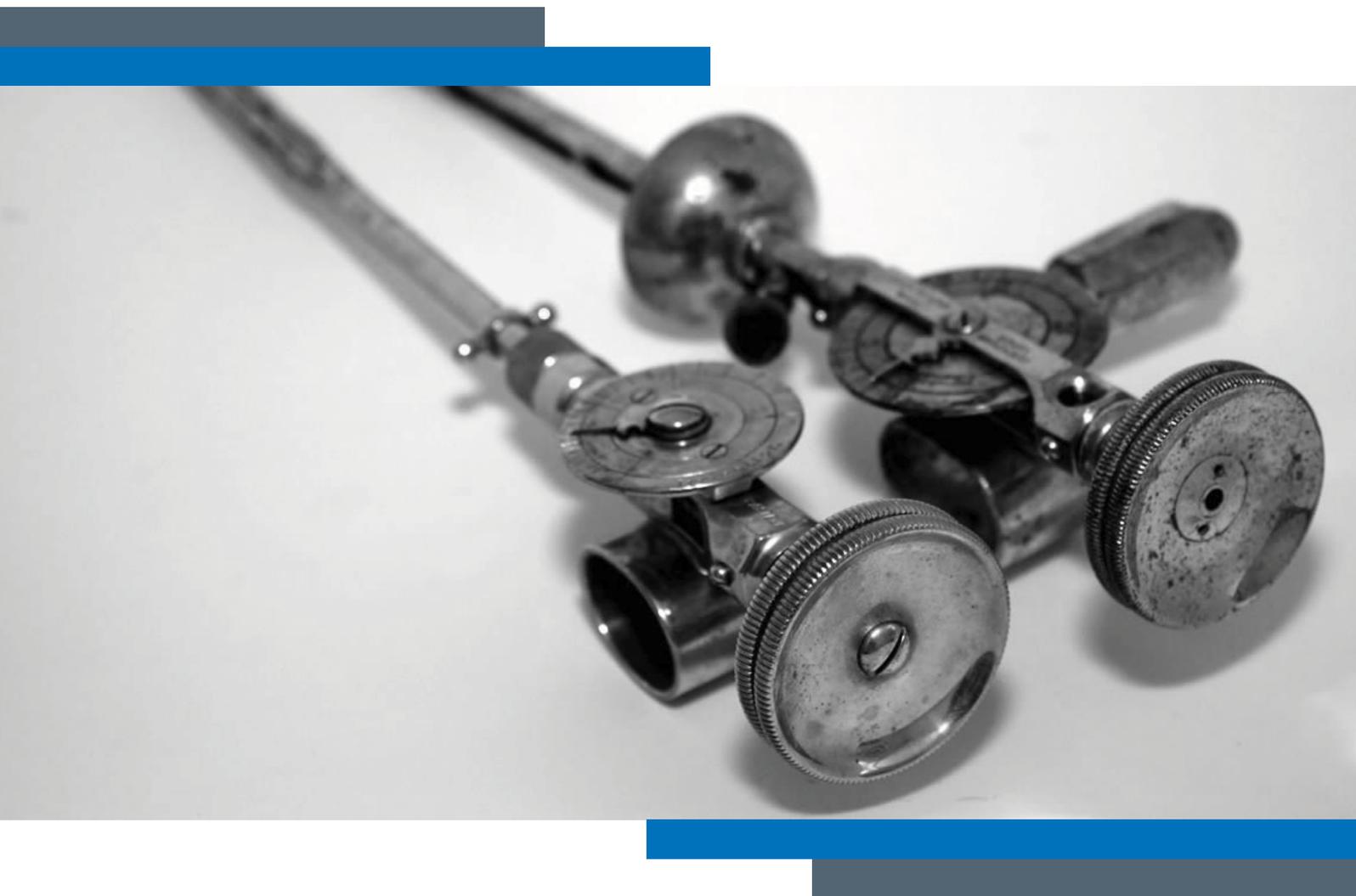




Associação
Portuguesa
de Urologia

UROLOGIA

EM MEDICINA FAMILIAR



Noctúria

Abordagem na Prática Clínica

Paulo Temido • António Pedro Carvalho • Ricardo Pereira e Silva

Noctúria

Abordagem na Prática Clínica



Associação
Portuguesa
de Urologia

Introdução

A noctúria – 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 ^(1,2) – é uma patologia com elevada prevalência que constitui um importante problema de Saúde Pública, dado que, sobretudo devido à interrupção do sono que causa, reduz a qualidade de vida relacionada com a saúde, reduz a produtividade no trabalho, condiciona um pior estado de saúde geral, aumenta o número de quedas e de fraturas e de acidentes de viação e associa-se a maior risco de doença cardiovascular, diabetes *mellitus* e mortalidade ⁽¹⁻³⁾

As noctúria tem três grandes grupos de causas: 1) causas relacionadas com o volume miccional (poliúria, p. ex. devido ao envelhecimento e a doenças crónicas como a diabetes *mellitus*, a insuficiência cardíaca congestiva e a doença vascular periférica; 2) causas relacionadas com o aparelho urinário inferior (p. ex. bexiga hiperactiva; obstrução urinária baixa com resíduos pós-miccionais devido a hiperplasia benigna da próstata - HBP); 3) causas relacionadas com o sono (como, p. ex. exemplo, dor, apneia do sono, depressão). ⁽¹⁾

A principal causa de noctúria é a poliúria noturna: os estudos epidemiológicos mostram que a noctúria afeta 25 a 49% dos homens e 31 a 55% das mulheres e que é observada poliúria noturna (débito urinário noturno > 20% nos indivíduos jovens e > 33%, nos idosos com idade ≥ 65, do débito urinário nas 24 horas) em 72% a 85% das mulheres e em 79% a 90% dos homens, nos estudos clínicos da noctúria; ^(1,2,4,5)

Na bexiga hiperativa, 74% das mulheres e 75 % dos homens têm poliúria noturna. Na globalidade dos doentes com hiperactividade vesical, 62 % têm poliúria noturna. ⁽¹⁾

Nos doentes com obstrução urinária baixa com resíduos pós-miccionais, devida a HBP, também se constata que a frequência miccional noturna, não

diminui significativamente com a resolução da obstrução, o que reforça a existência de um componente da poliúria nocturna. ⁽¹⁾

Nos homens, a HBP é uma causa importante de noctúria ^(2,3) que constitui um dos sintomas mais comuns e incómodos do tracto urinário inferior (LUTS – *lower urinary tract symptoms*) ⁽⁷⁾ Recentemente, foi efetuada uma análise secundária dos dados do *Evolution European Association of Urology Research Foundation Prospective Multinational Registry* – um registo europeu, multicêntrico, prospectivo e observacional, realizado em cinco países europeus – para avaliar a prevalência e o efeito da noctúria clinicamente relevante (Ncr) sobre a qualidade de vida de uma coorte de homens europeus com LUTS associados a HBP, seguidos por clínicos gerais e urologistas, num ambiente “da vida real”, para entender sua história natural, detectar qualquer efeito da farmacoterapia e identificar preditores de falha da desta última. ⁽⁶⁾

A análise incidiu sobre uma amostra consecutiva de 2175 homens, com idade ≥ 50 anos e LUTS associados a HBP, que foram seguidos durante 2 anos, tem sido adequados para análise final 1838 homens. ⁽⁶⁾ O *endpoint* primário foi a avaliação da incidência basal de noctúria na população estudada. Os *endpoints* secundários incluíram o impacto da noctúria sobre a qualidade de vida, a eficácia da farmacoterapia e fatores preditivos associados à persistência da noctúria. ⁽⁶⁾

Globalmente, 1198 homens (65%) relataram Ncr (2 ou mais micções por noite). Este valor aumentou de forma dependente da idade de 59% na faixa etária dos 50 a 59 anos (n = 74) para 89% na faixa etária dos 80 a 99 anos (n = 25). ⁽⁶⁾ Em geral, a incidência de Ncr melhorou nos doentes que iniciaram o tratamento farmacológico quando da inclusão no estudo, de 69% na linha de base para 49% aos 24 meses (p <0,00001), resultado que foi estatisticamente significativo apenas nos doentes com idade < 80 anos. ⁽⁶⁾ Foi encontrada uma correlação fraca entre a gravidade da noctúria no início

do estudo e a qualidade de vida, avaliada com o questionário *International Prostate Symptom Score* ($r = 0,33$; $p < 0,001$).⁽⁶⁾ Dos doentes tratados com um bloqueador alfa ou um inibidor da 5-alfa redutase, 62% ainda apresentavam Ncr aos 24 meses.⁽⁶⁾ Os investigadores concluem que quase dois terços dos homens do *Evolution Registry* relataram noctúria clinicamente significativa, aumentando de incidência com a idade, e que, apesar de fazerem terapêutica direccionada à próstata, a maioria dos doentes, principalmente os homens mais velhos, ainda apresentava noctúria persistente ou agravamento desta após 2 anos de seguimento.⁽⁶⁾

Já anteriormente a este estudo, tinha sido constatado que o tratamento farmacológico ou cirúrgico da HBP alivia os LUTS, mas o seu efeito sobre a noctúria é menor: em 38% dos doentes submetidos a ressecção transuretral da próstata manteve-se noctúria (≥ 2 micções durante a noite) 3 anos após este procedimento cirúrgico.⁽⁷⁾

É de salientar que, para além do fator obstrutivo, presente em até 80% dos doentes com HBP e noctúria, como já foi acima referido a poliúria noturna também contribui para a noctúria,^(1,7) situação que pode explicar por que o tratamento da noctúria com terapêuticas para a obstrução da saída da bexiga, tais como os bloqueadores alfa, oferece pouco benefício terapêutico.⁽⁸⁾

Na terapêutica da noctúria devida a poliúria noturna, a desmopressina é o único análogo da hormona anti-diurética (vasopressina) recomendada pela sua eficácia, e ao contrário da vasopressina não afecta o sistema cardiovascular.⁽¹⁾ A desmopressina permite reduzir o número de episódios de noctúria, bem como melhorar a qualidade de vida e do sono em geral.⁽⁷⁾

As evidências dos estudos clínicos, actualmente disponíveis, mostram que a nova formulação da desmopressina liofilizado oral em dose baixa – que é administrada por via sublingual, numa dose de 25 $\mu\text{g}/1\text{xdia}$ nas mulheres de 50 $\mu\text{g}/1\text{xdia}$ nos homens – constitui uma opção eficaz e bem tolerada, no tratamento da noctúria causada por poliúria noturna.^(1,3,4,5)

A explicação para a diferença da dose baixa eficaz da desmopressina entre mulheres (25 $\mu\text{g}/1\text{xdia}$) e homens (50 $\mu\text{g}/1\text{xdia}$) é a maior expressão dos receptores V2 para a vasopressina na mulher.⁽¹⁾

Relativamente a formulações anteriores de desmopressina, a nova formulação desta em liofilizado oral em dose baixa tem o benefício acrescido de

aumentar a atividade antidiurética até um máximo de 3-5 horas durante o sono nocturno e limitar o risco de hiponatremia, evento adverso *major* que se observa com maior frequência com doses mais altas de desmopressina oral.^(1,2) Contudo, é de salientar que estudos epidemiológicos realizados na população geral mostram que a prevalência de hiponatremia pode ser tão elevada quanto 7,7% (estudo de Roterdão, 2013; incluiu homens e mulheres com idade ≥ 55 anos)^(9,10) e que as evidências disponíveis mostram que a desmopressina liofilizado oral em baixa dose permite minimizar o risco de hiponatremia associado ao tratamento.^(2,11)

Não obstante, nos doentes com idade > 65 anos, no início da terapêutica com desmopressina em baixa dose ou quando é preciso reajustar a dose, deve ser feito um controlo com ionograma e alertar-se o doente para os sintomas da hiponatremia (cefaleia, náusea, vómitos, fadiga).⁽¹⁾

Na HBP, em que, como vimos acima, a noctúria constitui um problema clínico significativo que tem um componente de poliúria noturna a desmopressina em baixa dose pode ser utilizada como terapêutica adjuvante.⁽⁷⁾ Um estudo clínico em que um grupo de homens com HBP e noctúria foram tratados com um bloqueador alfa (tansulosina; $n = 125$) e desmopressina em baixa dose ($n = 123$), mostrou vantagem do tratamento de associação com desmopressina em baixa dose sobre a tansulosina em monoterapia, a nível do número de episódios de noctúria, do volume da micção noturna e do tempo decorrido entre o início do sono e a primeira micção noturna.⁽⁷⁾

Actualmente, a desmopressina é recomendada pela *European Association of Urology* (EAU) para o tratamento da noctúria associada a poliúria noturna nos homens com idade < 65 anos e > 65 anos, (nestes últimos, em baixa dose).⁽¹²⁾



Dr. Paulo Temido

Assistente Graduado de Urologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), Hospital da Luz Coimbra, Coimbra

Presidente da Associação Portuguesa de Neuro-urologia e Uro-ginecologia (APNUG)

Caso Clínico: Noctúria em Doente com Bexiga Hiperactiva

Primeira consulta

M.O.S.C, sexo feminino, 68 anos, funcionária dos correios reformada. Motivo da consulta: queixas arrastadas de frequência urinária aumentada acompanhada de episódios frequentes de urgência miccional por vezes com perda de urina associada. Antecedentes pessoais: dislipidémia, hipertensão arterial, cólon irritável. Medicação habitual: atorvastatina 10 mg, lisinopril 20 mg. Menarca aos 13 anos e menopausa aos 54 anos. Gesta 2, para 2 eutócicos. Nega hábitos alcoólicos ou tabágicos.

História da doença atual: Queixas arrastadas de frequência urinária diurna aumentada acompanhada de episódios frequentes de urgência miccional, por vezes com perda de urina associada. Noctúria de 3 a 5 vezes. Noção de muitas micções de baixo volume. Queixas com mais de um ano de evolução com episódios de agudização que motivaram a toma de antibióticos e flavoxato, apesar de uroculturas negativas. Queixas com impacto significativo na qualidade de vida.

Nega dificuldade em urinar ou sensação de micção incompleta. Nega perdas de urina com os esforços. Nega hematúria. Nega história de infecções urinárias de repetição. Nega queixas ginecológicas ou intestinais relevantes.

Exame Objectivo: Normolinea, sem dificuldades cognitivas aparentes. Sem globo vesical palpável, exame neurológico sumário sem alterações. Atrofia vulvo-vaginal, ligeira hiper mobilidade da uretra, sem prolapso evidentes. Sem perdas de urina com a tosse ou Valsalva.

Diagnóstico: Bexiga hiperativa com episódios de urge-incontinência.

Plano:

- Análises com função renal, ionograma e sumária de urina;
- Ecografia renal e pélvica com resíduo pós-miccional;
- Diário miccional
- Medidas conservadoras (medidas dietéticas e treino vesical).

Segunda Consulta

Análises sem alterações.

Ecografia: Microlitíase renal esquerda, eco ginecológica sem alterações de relevo, bexiga de aspecto normal, volume 365 cc, resíduo 37 cc.

Diário miccional de 3 dias (de frequência - volume): Incorrectamente preenchido mas onde era identificável um padrão miccional com frequência diurna (FD) de 11-13 vezes, noctúria (FN) 3-4 vezes e volumes miccionais de 40-130 cc.

A doente referia melhoria pouco significativa com as medidas instituídas na consulta anterior.

Plano:

- Manutenção das medidas conservadoras;
- Oxibutinina 5 mg 2x dia
- Ensino para novo diário miccional

Terceira Consulta

Melhoria da frequência diurna e da urgência, raros episódios de urge-incontinência. Mantinha noctúria. Referia xerostomia.

Diário miccional: FD 8-10; FN- 3-4; Volume miccional - 70-210; , Diurese 24 h (DT) 1780-1970; Diurese diurna (DD) 1100-1270; Diurese nocturna (DN) 620-700 (34-38%).

Diagnóstico: Bexiga hiperativa com poliúria noturna

Plano:

- Manutenção das medidas conservadoras
- Mirabegron 50 mg id + desmopressina 25 µg id ao deitar;

- Diário miccional;

- Aviso para sinais de hiponatremia

Quarta Consulta

Manutenção da melhoria da frequência diurna e da urgência. Melhoria da noctúria. Sem xerostomia. Sem clínica de hiponatremia. Melhoria da qualidade de vida.

Diário miccional: FD 8-9; FN- 2-3; Vol miccional- 60-210; Diurese 24 h (DT) 1460-1610; Diurese diurna (DD) 1010-1160; Diurese nocturna (DN) 370-450 (25-27%).

Plano:

- Manutenção da terapêutica;
- Atenção a sinais de alarme.

Avaliação de diário miccional

Dia 1				Dia 2				Dia 3			
Hora	Quantidade de urina (em mililitros)	Urgência	Perdas de urina	Hora	Quantidade de urina (em mililitros)	Urgência	Perdas de urina	Hora	Quantidade de urina (em mililitros)	Urgência	Perdas de urina
9:00	500 mL			07:30	120			07:15	180		
10:15		Sim	Sim	09:15	200	DN - 700 (35%)		08:45	80		
7:15	170			11:00	160			10:40	150		
7:00	180			13:15	210			12:45	90		
10:30	180			16:00	130			14:00	160		
12:40	160			19:30	150			16:20	150		
14:10	200			21:00	70	Sim		18:10	90		
17:00	190			22:30	180			20:00	180		
18:50	80	Sim		00:30	180			21:10	130		
21:15	160			02:00	140			23:30	170		
23:00	120			03:40	80			02:00	190		
01:00	190	DD - 1270		05:30	100			03:45	150		
2:45	200							05:10	120		
04:00	130							07:10	160		
06:00	60										

Vol Mic - 80-200
DT (DD+DN) - 1970

Tabela resumo dos diários miccionais

	FD	FN	V mic	DT	DD	DN	DN %
Basal	12	-	50-120	-	1100	-	-
	13	3	40-130	-	-	-	-
	11	4	50-130	-	-	-	-
Intermédio Oxibutinina	9	4	80-200	1970	1270	700	35
	8	4	70-210	1780	1100	680	38
	10	3	80-210	1820	1200	620	34
Final Mira+desmo	8	2	90-210	1460	1090	370	25
	9	2	60-190	1610	1160	450	27
	8	3	100-200	-	1010	-	-



Dr. António Pedro Carvalho

*Especialista em Urologia com grau de Consultor
Coordenador do TrofaSaúdeHospital na Trofa, Braga Centro
e Famalicão e membro do corpo clínico do Braga Sul.*

Caso Clínico: Noctúria em Doente com Hiperplasia Benigna da Próstata

H.F.G. 58 anos, trabalha na secretaria de uma escola. Queixa-se de que precisa de se levantar duas vezes durante a noite para urinar, sintomatologia que começou há um ano atrás, e anda muito cansado durante o dia. Já reduziu o consumo de cafeína e não bebe após as 19 horas. Tem queixas urinárias de esvaziamento durante o dia, hesitação inicial, diminuição do jato urinário e sensação de esvaziamento incompleto.

Do exame físico destaca-se, ao toque retal, próstata com ligeiro aumento do tamanho, sem nódulos suspeitos e edema maleolar; sem outras alterações. Antecedentes pessoais de hipertensão arterial, tratada com amlodipina. Sem antecedentes cirúrgicos. Análise da urina normal e restantes análises sem alterações.

Ecografia reno-vesical e prostática: Rins normais sem sinais de hidronefrose. Bexiga espessada, sugestiva de bexiga de esforço. Resíduo pós-miccional 150 ml para volume pré-miccional de 450 ml. Próstata de 37g, sem nódulos suspeitos.

Fluxometria: Volume de 210 ml, Q máx 11 ml/s, com curva miccional alongada e tempo miccional de 52s.

Diário miccional:

- Frequência: dia 8 vezes, noite 2 vezes;
- Volumes das micções: 75-200 ml;
- Diurese de 24h: 1.650 ml;
- Diurese noturna: 25% da diurese de 24h
- Sem urgência ou perdas urinárias.

Terapêutica após a modificação de comportamentos (já efetuada):

- Alteração do antihipertensor, atendendo a que amlodipina causa edemas que podem ser causa de noctúria;
 - Inicia um alfa bloqueante ou inibidor da fosfodiesterase tipo 5 diário para melhoria do esvaziamento vesical.
 - Inicia Desmopressina 50 µg ao deitar para tratamento da noctúria (>20% da diurese de 24h)
- O doente voltou à consulta um mês depois com melhoria da noctúria (não se levanta durante a noite) e do fluxo urinário durante o dia com satisfação miccional.



Dr. Ricardo Pereira e Silva

Urologista no Hospital de Santa Maria,
Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa
Assistente da Faculdade de Medicina de Lisboa

Caso Clínico: Noctúria em Doente com Adenocarcinoma da Próstata

Doente do sexo masculino, actualmente com 82 anos que, em Fevereiro de 2018, recorreu à consulta por sintomas do tracto urinário inferior (LUTS – *lower urinary tract symptoms*) estáveis e elevação do PSA, em análises realizadas no exterior (PSA = 4.2). O volume prostático era de 45 cc e o toque retal insuspeito.

Os antecedentes pessoais incluíam hipertensão arterial, dislipidémia, diabetes *mellitus* tipo 2 e hiperplasia benigna da próstata (HBP). A sua medicação habitual era: olmesartan + hidroclorotiazida, rosuvastatina, metformina, tansulosina.

Atendendo à idade nessa altura e aos sintomas urinários estarem estáveis, optou-se por manter a terapêutica em curso.

Em Setembro de 2018 referiu agravamento de sintomatologia pré-existente e apresentou nova subida do PSA para 4.8ng/mL. O doente optou pela realização de biopsia prostática que viria a confirmar um adenocarcinoma da próstata Gleason 7 (4+3) em < 25% de dois fragmentos. Após discussão do diagnóstico e opções terapêuticas com o doente, este optou por vigilância ativa (*watchful waiting*), sem realização de tratamento ativo. Pelo agravamento dos sintomas, foi medicado com dutasterida em associação à tansulosina.

Em Abril de 2019 os sintomas encontravam-se mais controlados sob a terapêutica em curso, com descida do PSA para 3.1ng/mL, mas o doente referiu sensação de esvaziamento incompleto com *double-voiding* e noctúria de agravamento recente (3/4x). Realizou urofluxometria que evidenciou uma curva aplanada e um resíduo pós-miccional de 200mL após a primeira micção, mas nulo após segunda micção. Foi instruído a urinar por relaxamento, se necessário sentado, até esvaziar a bexiga por completo e foi solicitado um diário da bexiga para esclarecimento.

Em Julho de 2019 o doente referiu que passou a urinar de acordo com as instruções mas que continuava a acordar 3 a 4 vezes de noite para urinar. Os volumes urinados durante a noite eram similares ao observado na urofluxometria e correspondiam a cerca de 900 mL (3 micções de 300mL em média). Atendendo à poliúria noturna observada, foi associada desmopressina 50 µg/xdia à terapêutica previamente instituída.

Em Dezembro de 2019 o doente mencionava franca melhoria da noctúria, com apenas uma micção noturna em média. O PSA situava-se nos 3.8ng/mL, com restante avaliação analítica normal (incluindo ionograma).

Bibliografia

- 1 - Garção Nunes J. Noctúria. Etiopatogenia e Terapêutica. Atualização 2019. Associação Portuguesa de Urologia. Para aceder a este documento, em pdf, entre no "site" da Associação Portuguesa de Urologia (<https://apurologia.pt/>), clique em "publicações" e depois em "outras publicações".
- 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 - Weiss JP, Everaert K. Management of Nocturia and Nocturnal Polyuria. *Urology*. 2019 Oct 2. pii: S0090-4295(19)30850-7.
- 4 - 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.
- 5 - 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.
- 6 - Malde S, Patel A, Martínez-Piñeiro L, de la Taille A, Bjartell A, Tubaro A, Witjes W, Caris C. Incidence of Nocturia in Men with Lower Urinary Tract Symptoms Associated with Benign Prostatic Enlargement and Outcomes After Medical Treatment: Results from the Evolution European Association of Urology Research Foundation Prospective Multinational Registry. *Eur Urol Focus*. 2019 Jul 22. pii: S2405-4569(19)30197-X. doi: 10.1016/j.euf.2019.07.003. [Epub ahead of print].
- 7 - 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.
- 8 - Oelke M, Fangmeyer B, Zinke J, Witt JH. [Nocturia in men with benign prostatic hyperplasia]. *Aktuelle Urol*. 2018 Aug; 49(4): 319-327
- 9 - Whelton PK. Hyponatremia in the general population. What does it mean? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016 Jan; 26(1): 9-11.
- 10 - Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *Am J Med*. 2013 Mar; 126(3): 256-63
- 11 - Juul KV, Klein BM, Sandström R, Erichsen L, Nørgaard JP. Gender difference in antidiuretic response to desmopressin. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011 May; 300(5): F1116-22.
- 12 - Gravas S, Cornu JN, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, Mamoulakis C, Rieken M, Speakman MJ, K.A.O. Tikinen. Guidelines Associates: Karavitakis M, Kyriazis I, Malde 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 18/11/2019 em: <https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic--male-luts/#5>



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
Internet: www.apurologia.pt

.....
facebook.com/apurologia.pt/

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/>

DMK.NOC.014.02.2019 TEC/23/04/19
04/2019

Uma Publicação da:



Associação
Portuguesa
de Urologia

Com o Patrocínio de:



TECNIFAR