

# A DESMOPRESSINA NO TRATAMENTO DA NOCTÚRIA EM HOMENS COM SINTOMAS DO TRATO URINÁRIO INFERIOR RELACIONADOS COM A HIPERPLASIA BENIGNA DA PRÓSTATA

## DESMOPRESSIN FOR TREATMENT OF NOCTURIA IN MEN WITH LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS RELATED TO BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Autores:

Nuno Teles Pinto<sup>1</sup>, Ana Cláudia Almeida<sup>2</sup>, Hélder Sousa<sup>3</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A hiperplasia benigna da próstata (HBP) é uma doença comum, que afeta cerca de 40% dos homens com idade superior a 50 anos.

Nos idosos a HBP é considerada a principal causa de noctúria, sintoma cujo tratamento é menos satisfatório que o da maioria dos outros sintomas do trato urinário inferior (LUTS). A desmopressina é um dos fármacos mais estudados no tratamento específico da noctúria, apesar dos *outcomes* relacionados com o tratamento deste sintoma no contexto de HBP se encontrarem menos bem definidos.

**Objetivo(s):** Rever a evidência existente sobre o uso da desmopressina no tratamento da noctúria em homens com HBP.

**Métodos:** Foi realizada uma pesquisa bibliográfica utilizando os termos *MeSH*: “prostatic hyperplasia”, “deamino arginine vasopressin” e “nocturia”. Foram incluídos artigos em língua inglesa e portuguesa, publicados entre setembro de 2008 e setembro de 2018. Os critérios utilizados para a inclusão dos artigos nesta revisão foram definidos segundo o modelo PICO. A população-alvo era constituída por indivíduos adultos do sexo masculino com diagnóstico de noctúria devida a HBP; a intervenção terapêutica consistia na administração de desmopressina oral em baixa dose em monoterapia ou associada ao tratamento médico convencional da HBP, em comparação com o tratamento convencional isolado ou ao não tratamento. O *outcome* estudado foi o número de micções noturnas e o impacto na qualidade de vida.

**Resultados:** Da pesquisa obtiveram-se 15 artigos, dos quais seis preencheram os critérios de inclusão: dois ensaios clínicos randomizados, três estudos observacionais e uma norma de orientação clínica. Pela análise destes artigos observou-se que a desmopressina em baixa dose é bem tolerada e está associada a uma diminuição significativa do número de micções durante o período noturno e consequentemente a uma melhoria da qualidade de vida de doentes com noctúria no contexto de HBP.

**Discussão e conclusão:** A evidência atual mostra a eficácia da desmopressina no tratamento da noctúria em homens com LUTS devidos à HBP, com redução da frequência das micções noturnas e com aumento nos índices de qualidade de vida (SORT B). São, contudo, necessários mais estudos a fim de melhor definir os subgrupos de pacientes com LUTS associados à HBP que mais podem beneficiar deste tratamento.

**Palavras-chave:** hiperplasia prostática; deamino-arginina-vasopressina; noctúria

**Keywords:** *prostatic hyperplasia; deamino arginine vasopressin; nocturia*

### INTRODUÇÃO

A hiperplasia benigna da próstata (HBP) é uma doença comum; estudos decorrentes de autópsias apuraram uma prevalência histológica de 8%, 50% e 80% na quarta, sexta e nona década de vida respetivamente.<sup>1</sup> Nos idosos é considerada a principal causa de noctúria. Apesar da definição de noctúria variar conforme a literatura, aquela que reúne mais consenso define noctúria como a necessidade de efetuar pelo menos uma micção durante o período de sono noturno.<sup>2</sup> Este sintoma apresenta um impacto marcado na

qualidade de vida dos doentes afetados e contribui para o aumento da morbilidade no idoso, sobretudo pelo aumento de quedas e consequentemente de fraturas ósseas.<sup>3,4</sup>

O tratamento da noctúria é menos satisfatório que o da maioria dos sintomas do trato urinário inferior (LUTS), permanecendo um dos mais difíceis de tratar. A noctúria não responde de forma completa às terapias convencionais utilizadas nos LUTS por HBP. Esta situação parece relacionar-se com o fenómeno de poliúria noturna, que pode estar associado a uma diminuição da capacidade funcional vesical. A desmopressina é um dos fármacos mais estudados no tratamento específico da noctúria, apesar dos *outcomes* relacionados com o tratamento da noctúria em indivíduos com LUTS sugestivos HBP se encontrarem menos bem definidos do que em outras patologias.<sup>5-7</sup>

1. Médico Interno de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Fânzeres, ACES Grande Porto II - Gondomar

2. Assistente em Medicina Geral e Familiar, USF Fânzeres, ACES Grande Porto II - Gondomar

3. Assistente Graduado em Medicina Geral e Familiar, USF Fânzeres, ACES Grande Porto II - Gondomar

Face a este pressuposto, pretende-se com o presente trabalho esclarecer o papel da desmopressina no controlo sintomático da noctúria em doentes com HBP, revendo a evidência existente sobre o uso da desmopressina no tratamento deste sintoma em associação com outros fármacos utilizados no tratamento da HBP.

## MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas principais bases de dados internacionais (*National Guideline Clearinghouse, The Cochrane Library, DARE, Bandolier, MEDLINE/Pubmed, Evidence based Medicine Online, Centre for Evidence Based Medicine, Primary Care Clinical Practice Guidelines, TRIP*) e sítios específicos de sociedades internacionais (*National Institute for Health and Care Excellence, Institute for Clinical Systems Improvement, Canadian Medical Association Practice Guidelines Infobase, Agency for Healthcare Research and Quality*) utilizando os termos *MeSH*: “prostatic hyperplasia”, “deamino arginine vasopressin” e “nocturia”. Foram selecionados: metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos aleatorizados (ECA), estudos observacionais e orientações clínicas (NOC), tendo sido incluídos artigos em língua inglesa e portuguesa, de setembro de 2008 a setembro de 2018.

Os critérios de inclusão dos artigos nesta revisão foram definidos segundo o modelo PICO. A população-alvo era constituída por indivíduos adultos do sexo masculino com diagnóstico de noctúria devida a HBP; a intervenção terapêutica consistia na administração de desmopressina oral em baixa dose em monoterapia ou associada ao tratamento médico convencional da HBP, em comparação com o tratamento convencional isolado ou ao não tratamento. O *outcome* estudado foi o número de micções noturnas e o impacto na qualidade de vida.

Foram excluídos artigos duplicados, artigos de opinião, artigos de revisão clássica, sumários de sítios na *Internet*, discordância com o objetivo desta revisão, artigos em que a população incluísse crianças, mulheres, outras vias de administração da desmopressina que não a via oral e LUTS devido a outras causas que não a HBP.

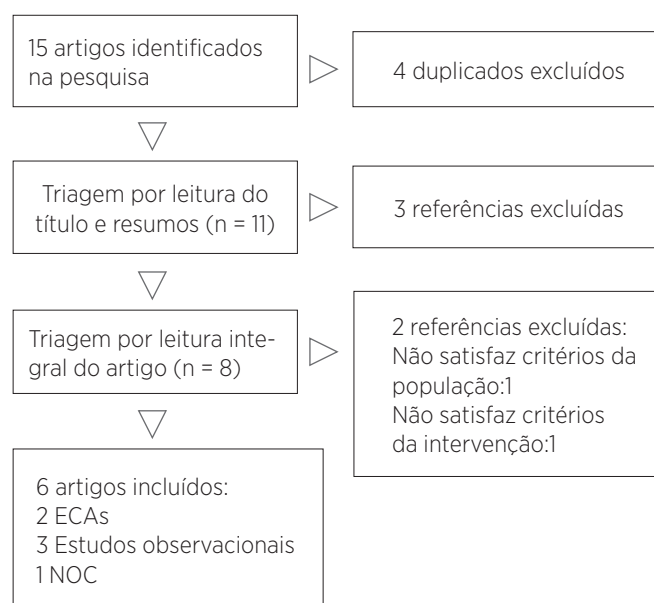
A escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT), da *American Family Physician*, foi aplicada para avaliação dos níveis de evidência (NE) e da força de recomendação (FR).

A seleção dos artigos para revisão foi feita em duplicado por todos os autores de forma emparelhada que, perante dúvidas, discutiram em conjunto

a inclusão/exclusão do artigo com uma taxa de concordância final de 100%. A leitura integral foi realizada e a avaliação da qualidade e NE dos artigos incluídos foi também discutida por todos os autores.

## RESULTADOS

Na pesquisa bibliográfica inicial obtiveram-se 15 artigos, dos quais seis cumpriram os critérios de inclusão (Figura 1): dois ECA (Quadro I), três estudos observacionais (Quadro II) e uma NOC (Quadro III). Dos restantes artigos, foram excluídos quatro por estarem duplicados, três após leitura do título e resumo e dois após leitura integral.



**Figura 1.** Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na revisão baseada na evidência.

**Legenda:** ECA – ensaios clínicos aleatorizados; NOC – normas de orientação clínica.

### Ensaios Clínicos Aleatorizados

O estudo de *Wang*<sup>8</sup> foi o primeiro ECA duplamente cego a confirmar a eficácia terapêutica da desmopressina na redução da noctúria por HBP. Ao longo de 12 meses de *follow-up* foram comparados dois grupos de doentes do sexo masculino com idade superior a 65 anos tratados com placebo (n = 58) e desmopressina (n = 57) relativamente aos seguintes *outcomes*: frequência de micções noturnas, tempo médio entre o adormecer e a primeira micção, *score* internacional de sintomas prostáticos (IPSS) e índice de qualidade de vida (QoL).

Os participantes foram selecionados atendendo a critérios rígidos de inclusão e exclusão [como o uso de outros fármacos capazes de interferir com a ação da desmopressina (diuréticos), diabéticos mal controlados e doentes com insuficiência cardíaca]. Os participantes foram submetidos a diversos exames

clínicos no início do tratamento [história clínica, ecografia prostática, exame rectal, doseamento de eletrólitos, antigénio específico da próstata (PSA)] e aplicação das escalas IPSS e de QoL. Durante o período de seguimento os participantes foram submetidos a monitorização dos eletrólitos, *score* IPSS e QoL, ecografia prostática e toque rectal; realizaram ainda um diário miccional.

O número médio de micções noturnas foi diminuído em 61,4% dos doentes do grupo medicado com desmopressina *versus* (vs) 13,8% do grupo placebo ( $p < 0,001$ ). Comparando com o placebo, as probabilidades de conseguir uma resposta clínica foram de 4,5 vezes para os pacientes tratados com desmopressina adicionada ao tratamento convencional (95% intervalo de confiança (IC) 4,0 - 105,2). Estes resultados aproximam o padrão de micções noturnas da faixa fisiológica normal no grupo tratado com desmopressina. Verificou-se também uma redução no volume das micções noturnas, registando-se um volume de  $392,1 \pm 60,1$  ml no grupo da desmopressina comparativamente com  $533,1 \pm 93,3$  ml no grupo placebo. Os pacientes do grupo da desmopressina relataram também uma diminuição da sede.

O aumento do índice de QoL foi superior a 2 pontos em 97,7% dos pacientes tratados com desmopressina enquanto no grupo placebo apenas 13,8% dos pacientes apresentaram um aumento semelhante.

Apenas um paciente do grupo tratado com desmopressina apresentou hiponatremia sintomática e nove apresentaram hiponatremia sem sinais ou sintomas clínicos.

Ahmed *et al.*<sup>9</sup> realizou um estudo *single blind* que envolveu 243 pacientes alocados a dois grupos, um deles sujeito a tratamento combinado com desmopressina e tansulosina e o segundo apenas com tansulosina, com um seguimento de três meses. Os *outcomes* estudados foram: diminuição do número de micções noturnas e o impacto na qualidade de vida. O *score* IPSS, o tempo médio entre a indução do sono e a primeira micção e os efeitos secundários da desmopressina foram também estudados. Os pacientes incluídos eram do sexo masculino, com mais de 50 anos de idade, e com o diagnóstico de noctúria (definida como duas ou mais micções noturnas com ou sem poliúria) e HBP. Foram aplicados extensos critérios de exclusão como: diabetes não controlada, doenças cardiovasculares, neurológicas ou renais, cirurgia prostática prévia ou uso de diuréticos. No início do estudo todos os pacientes foram sujeitos a uma avaliação similar àquela realizada no

estudo de Wang.<sup>8</sup>

A diminuição da frequência das micções noturnas no fim do estudo foi significativamente superior no grupo 1 (tansulosina + desmopressina), com uma diminuição neste parâmetro de 64% para o grupo 1 vs 44% no grupo 2 (tratado só com tansulosina). Em ambos os grupos registou-se uma diminuição significativa do número de micções noturnas a partir do primeiro mês, sendo que esta redução aumentou significativamente no segundo mês ( $p < 0,001$ ). No entanto, no terceiro mês de tratamento houve uma redução mais acentuada do número de micções no grupo da tansulosina, mantendo-se, no entanto, sempre acima do grupo tratado com a desmopressina em combinação. A desmopressina reduziu de forma mais notória a noctúria nos doentes com maior volume de urina eliminada no início do tratamento e nos casos de noctúria mais acentuada comparativamente à monoterapia com tansulosina.

O tempo até à primeira micção foi aumentado nos dois grupos: 77,32 minutos (93,48%) no grupo do tratamento combinado e 40,60 minutos (48,79%) no grupo da tansulosina ( $p < 0,001$ ). A melhoria gradual neste parâmetro registou-se nos dois primeiros meses no grupo de desmopressina e continuou-se até ao fim do período de observação no grupo da tansulosina. Houve melhorias estatisticamente significativas no IPSS e QoL nos dois grupos ( $p < 0,001$ ) sem diferenças estatisticamente significativas entre eles ( $p = 0,051$ ).

### Estudos observacionais

O estudo de Chen<sup>10</sup> envolveu 136 homens com mais de 65 anos, com noctúria com e sem poliúria, que foram medicados com desmopressina em doses que variaram entre 0,05 e 0,2 mg durante vários meses, em associação com alfa-bloqueantes, inibidores da 5-alfa-redutase, anti-muscarínicos e imipramina no caso destes não controlarem de forma satisfatória os LUTS. Este estudo demonstrou uma melhoria global nos LUTS noturnos, com uma diminuição no número de micções no grupo com e sem poliúria noturna ( $2,44 \pm 1,15$  vs  $1,91 \pm 1,48$ ,  $p = 0,003$ ). Verificou-se um aumento do volume das micções, melhoria da qualidade de vida e na IPSS, em ambos os grupos, com poucos efeitos secundários e alterações eletrolíticas.

Berges<sup>11</sup> realizou um estudo de *coorte* multicêntrico incluindo 137 homens com HBP, com idade  $\geq 65$  anos com noctúria e um IPSS  $\geq 14$ . Tal como no estudo de Chen<sup>10</sup> foi permitido o uso de fármacos concomitantes. Após 3 meses de tratamento, registaram-se

## Quadro I. Avaliação dos estudos incluídos

Estudo	Metodologia	Resultados e Conclusões	NE
Wang CJ et al. 2011 <sup>8</sup>	<p><b>Tipo de estudo:</b> ensaio clínico randomizado, duplamente cego, controlado.</p> <p><b>População:</b> 115 homens com HBP, com mais de 65 anos de idade, com noctúria e IPSS <math>\geq</math> 14, randomizados em dois grupos.</p> <p><b>Intervenção:</b> grupo placebo (n = 58) vs grupo em tratamento com desmopressina (n = 57) na dose de 0,1 mg por via oral ao deitar;</p> <p><b>Follow-up:</b> 12 meses.</p> <p><b>Outcomes:</b> frequência de micções noturnas, tempo médio entre o adormecer e a primeira micção, IPSS e QoL.</p>	<p><b>Resultados:</b> verificou-se uma redução do número médio de micções noturnas em 61,4% dos doentes do grupo em tratamento com desmopressina vs 13,8% do grupo placebo (<math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>Comparando com o placebo, as probabilidades de conseguir uma resposta clínica foram de 4,5 vezes para os pacientes tratados com desmopressina adicionada ao tratamento convencional (95% IC 4,0 - 105,2). O aumento do índice de QoL foi superior a 2 pontos em 97,70% dos pacientes tratados com desmopressina versus 13,8% nos pacientes do grupo placebo.</p> <p><b>Conclusão:</b> a desmopressina por via oral em baixa dose pode ser um tratamento eficaz e bem tolerado da noctúria nesta população.</p>	1
Ahmed et al. 2014 <sup>9</sup>	<p><b>Tipo de estudo:</b> prospetivo, randomizado, <i>single blind</i>.</p> <p><b>População:</b> 248 homens com LUTS e HBP, com idade <math>\geq</math> 50 anos e noctúria randomizados em dois grupos.</p> <p><b>Intervenção:</b> Grupo 1 - dose oral diária de tansulosina 0,4 mg + desmopressina 60 mcg (n = 123) vs Grupo 2 - tansulosina 0,4 mg por dia (n = 125).</p> <p><b>Follow-up:</b> 3 meses.</p> <p><b>Outcomes:</b> diminuição do número médio de micções noturnas. Aumento do índice de QoL. Diminuição do score do IPSS.</p>	<p><b>Resultados:</b> a diminuição das micções noturnas foi significativamente superior no grupo 1 (<math>p &lt; 0,001</math>), com uma diminuição de 64% vs 44%.</p> <p>Houve melhoria estatisticamente significativa no IPSS e QoL (<math>p = 0,001</math>).</p> <p><b>Conclusão:</b> o uso de terapia combinada de desmopressina e tansulosina para tratar os LUTS no contexto de HBP com sintomas de noctúria é eficaz e bem tolerado.</p>	2

**Legenda:** IC - Intervalo de Confiança; LUTS - Sintomas do Trato Urinário Inferior; IPSS - Score Internacional de Sintomas Prostáticos; QoL - Índice de Qualidade de Vida; HBP - Hiperplasia Benigna da Próstata; NE - Nível de Evidência; vs - *versus*.

reduções significativas no número de micções noturnas (de uma média de 3,8 micções noturnas no início do tratamento para 1,7 micções por noite) e uma diminuição na média do IPSS de 3,6 para 1,7 (menos 50%) ( $p < 0,0001$ ). A desmopressina esteve também associada a uma melhoria significativa na QoL (89%). O número de participantes que dormiram quatro horas ou mais de forma ininterrupta aumentou de 6% para 71% após o tratamento. A incidência de efeitos adversos foi baixa (2,7%), sendo a diarreia o efeito adverso mais comum (1,5%). Neste estudo não se verificaram casos de hiponatremia.

A análise de subgrupo co-medicado com bloqueador  $\alpha_1$  demonstrou uma redução significativa das micções noturnas e melhoria no IPSS total, mas, no entanto, não houve diferenças quando comparado homens com e sem bloqueadores  $\alpha_1$ .

Bae<sup>12</sup> conduziu um estudo em nove hospitais, envolvendo uma amostra de 216 homens com LUTS persistentes devidos a obstrução vesical prostática após pelo menos quatro semanas de tratamento com  $\alpha$ -bloqueantes. Foi administrada uma dose inicial de 0,1 mg de desmopressina por via oral ao deitar e titulada ao longo de quatro semanas, nunca excedendo os 0,2 mg, tendo sido avaliado o score IPSS, média de micções noturnas e urofluxometria antes e após a intervenção. O tratamento com desmopressina reduziu o número médio de micções noturnas de 7,0, previamente ao tratamento, para 5,7 episódios, tratando-se de uma diminuição

estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ). O IPSS total diminuiu significativamente às quatro semanas, resultado que foi mantido por 24 semanas. A redução do número de micções noturnas foi mais acentuada no grupo de doentes com LUTS relacionados com poliúria noturna, embora no grupo de doentes com LUTS por outras causas também se tivessem registado melhorias. O score IPSS também demonstrou redução em ambos os grupos. Registou-se um total de 12 casos de efeitos adversos (5,8%) em pacientes tratados com desmopressina, como dor de cabeça, edema, ganho de peso e boca seca, sendo que estes sintomas foram geralmente leves.

### Normas de orientação clínica

A NOC da *European Urology Association*<sup>13</sup> recomenda que a desmopressina possa ser prescrita para diminuir a noctúria devida a poliúria noturna (SORT B).

A NOC conclui que a desmopressina é bem tolerada, sendo recomendado que seja realizada uma vez por dia, antes de deitar. O tratamento com desmopressina deve ser iniciado com uma dose baixa (0,1 mg/dia) e pode ser titulada semanalmente até 0,4 mg/dia de dose máxima até atingir a maior eficácia possível. Os pacientes devem evitar beber líquidos pelo menos uma hora antes e por oito horas após a toma. Em homens com mais de 65 anos, a desmopressina não deve ser usada se a concentração sérica de sódio estiver abaixo do normal: a natrémia deve ser monitorizada regularmente.

## Quadro II. Estudos observacionais

Estudo	Metodologia	Resultados e Conclusões	NE
Chen SL. et al. 2016 <sup>10</sup>	<b>Tipo de estudo:</b> <i>coorte</i> retrospectiva. <b>População:</b> 136 homens, com idade $\geq$ 65 anos, com noctúria sugestiva de HBP refratária ao tratamento médico; foi permitido o uso de fármacos concomitantes. <b>Intervenção:</b> a desmopressina oral foi adicionada na dose mínima de 0,05 mg e aumentada após solicitação do paciente, em intervalos de 1 semana, mas nunca excedendo 0,2 mg. <b>Follow-up:</b> 22 meses.	<b>Resultados:</b> a desmopressina foi estatisticamente eficaz na diminuição da frequência das micções noturnas, índice total de IPSS e índice QoL ( $p < 0,001$ ). <b>Conclusão:</b> o tratamento prolongado com baixa dose de desmopressina é efetivo para a noctúria em pacientes idosos com LUTS no contexto de HBP.	2
Berges et al. 2014 <sup>11</sup>	<b>Tipo de estudo:</b> <i>coorte</i> multicêntrico. <b>População:</b> 137 homens com HBP, com idade $\geq$ 65 anos com noctúria, IPSS $\geq$ 14; foi permitido o uso de fármacos concomitantes. <b>Intervenção:</b> a desmopressina oral foi adicionada na dose mínima de 0,05 mg, com possibilidade de aumento de dose após solicitação do paciente, em intervalos de uma semana, mas nunca excedendo 0,4 mg. <b>Follow-up:</b> 3 meses.	<b>Resultados:</b> a desmopressina reduziu significativamente ( $p < 0,0001$ ) o número médio de micções noturnas em 53% (de 3,8 para 1,7 micções/noite); a média de pontuação no questionário IPSS na questão relativa a noctúria diminuiu em 50% (de 3,6 para 1,7). A desmopressina está associada a uma melhoria significativa na QoL (89% dos pacientes). <b>Conclusão:</b> três meses de tratamento com desmopressina resultaram em melhoria clínica e estatisticamente significativa da noctúria.	2
Bae W et al. 2013 <sup>12</sup>	<b>Tipo de estudo:</b> <i>coorte</i> retrospectiva. <b>População:</b> 216 homens com HBP, com idade $\geq$ 50 anos, com LUTS e noctúria persistente, apesar do tratamento com $\alpha$ -bloqueador, por um período mínimo de quatro semanas. <b>Intervenção:</b> 0,1 mg de desmopressina por via oral ao deitar, mas nunca excedendo 0,2 mg. <b>Follow-up:</b> 24 semanas.	<b>Resultados:</b> o número médio de micções noturnas diminuiu de 7,0 (previamente ao tratamento) para 5,7 episódios (redução estatisticamente significativa). O IPSS total diminuiu significativamente às quatro semanas e foi mantido por 24 semanas. <b>Conclusão:</b> o tratamento complementar com desmopressina da noctúria refratária em homens previamente tratados com um $\alpha$ -bloqueador para LUTS melhorou a noctúria.	2

**Legenda:** LUTS - Sintomas do Trato Urinário Inferior; IPSS - Score Internacional de Sintomas Prostáticos; QoL - Índice de Qualidade de Vida; HBP - Hipertrofia Benigna da Próstata; NE - Nível de Evidência.

## Quadro III. Normas de Orientação Clínica

Norma de orientação clínica	Recomendação
EUA guidelines on Non-neurogenic Male LUTS including benign prostatic obstruction (2016) <sup>13</sup>	A desmopressina pode ser prescrita para diminuir a noctúria devida a poliúria noturna em homens (SORT B). O rastreio da hiponatremia deve ser efetuada no início do tratamento e durante a titulação da dose.

**Legenda:** EUA - Estados Unidos da América; LUTS - Sintomas do Trato Urinário Inferior ; SORT - *Strength of Recommendation Taxonomy*.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

O estudo de Wang<sup>8</sup> foi metodologicamente bem construído, com dupla ocultação e utilização de grupo placebo e os participantes foram selecionados atendendo a critérios rígidos de inclusão e exclusão.

A diminuição no volume das micções noturnas verificado no grupo da desmopressina pode explicar a diminuição da noctúria pela desmopressina, uma vez que esta está relacionada principalmente com a poliúria noturna. A melhoria registada na QoL poderá ser explicada em parte pelo aumento do tempo entre a indução do sono e a primeira micção, o que demonstra que a percepção dos doentes acompanha o efeito farmacológico da desmopressina. Este estudo foi o único com um nível de evidência de 1 atribuído pelos autores.

No estudo de Ahmed et al.<sup>9</sup> a desmopressina parece perder o seu efeito a partir do terceiro mês de tratamento, traduzido por uma estabilização dos resultados ao nível dos outcomes estudados, ao

contrário da tansulosina. No entanto a tansulosina pode diminuir a noctúria por via de outros mecanismos, nomeadamente o aumento do fluxo máximo (Qmax) em cada micção, aumentando o volume de urina em cada uma delas e assim diminuir a noctúria. Este estudo recorreu a uma amostra significativa, mas o seu curto período de seguimento não permite concluir acerca da utilidade clínica da desmopressina a longo prazo ou da sua superioridade relativamente à tansulosina, uma vez que o tempo até ao efeito máximo ao nível da melhoria da noctúria é mais rápido e limitado com a desmopressina, porém mais lento, mas mais prolongado com a tansulosina. A inclusão de doentes a partir dos 50 anos permite englobar uma parte significativa da população com LUTS associada à HBP, mas os múltiplos critérios de exclusão aplicados eliminam do estudo uma parte significativa de doentes com patologias altamente prevalentes como a doença cardiovascular ou diabetes mal controlada, que podem coexistir com a noctúria associada à HBP.

No estudo de *Chen*<sup>10</sup> no decurso da seleção dos doentes, a HBP foi presumida pelas suas manifestações clínicas e toque retal, não tendo sido realizado nenhum exame de imagem para confirmação diagnóstica, o que pode introduzir um viés de seleção. Por outro lado, o facto dos doentes já se encontrarem previamente medicados para os LUTS, torna difícil divisar a real contribuição da desmopressina isoladamente na melhoria sintomática, uma vez que parte deste efeito pode ter sido conseguido por uma sinergia entre a desmopressina e os outros fármacos.

Os resultados do estudo de *Berges*<sup>11</sup> favorecem a utilização da desmopressina no aumento da QoL e redução no número de micções noturnas; no entanto, neste estudo atingiram-se doses máximas de 0,4 mg, o dobro daquelas utilizadas no estudo de *Chen*<sup>10</sup>, embora mais de 80% dos participantes tenham sido tratados com doses de 0,1 mg.

Nestes dois últimos estudos foi permitido o uso de fármacos concomitantes, pelo que se torna difícil a comparação de resultados e a quantificação do contributo relativo de cada fármaco nos mesmos face à heterogeneidade de esquemas terapêuticos realizados pelos participantes.

O estudo de *Bae*<sup>12</sup> apresenta, a exemplo de outros estudos incluídos na revisão, a limitação de não ter usado um grupo de controlo. A exclusão de pacientes com determinadas patologias verificada nos vários estudos não permite generalizar os resultados para a generalidade da população com LUTS em contexto real.

Relativamente à NOC da *European Urology Association*<sup>13</sup> (EUA) a conclusão é suportada principalmente por uma metanálise<sup>14</sup> que reviu os tratamentos disponíveis para os LUTS em homens com HBP, a qual incluiu seis ECAs que compararam a administração da desmopressina com placebo, indicando um efeito benéfico na diminuição do número de micções noturnas e no aumento no número de horas de sono ininterrupto. No entanto, alguns destes ECAs estudaram o efeito da desmopressina no controlo dos LUTS relacionados com outras patologias que não a HBP, pelo que a extrapolação das suas conclusões para a população definida no presente artigo terá de ser realizada com alguma reserva.

Cinco outros artigos suportam a recomendação formulada pela NOC da EUA: uma revisão sistemática que incluiu 14 ECAs, a maioria de baixa qualidade e quatro ECAs. No entanto, as populações e *outcomes* estudados são heterogêneos e a evidência de moderada a baixa qualidade na maioria dos estudos.

Concluindo, podemos afirmar que a evidência

atual demonstra a eficácia e a segurança da desmopressina no tratamento da noctúria em homens com LUTS relacionados com HBP, com redução da frequência das micções noturnas e com aumento nos índices de QoL (SORT B), nomeadamente quando os mesmos estão associados a poliúria noturna. Esta eficácia foi constatada relativamente à desmopressina quer em monoterapia quer em combinação com outros fármacos.

A desmopressina foi bem tolerada e os efeitos adversos pouco frequentes. A hiponatremia foi o efeito adverso grave mais frequente, sendo, no entanto, raro, exigindo uma monitorização da natremia, especialmente no início do tratamento.

Os ensaios e estudos apresentados foram definidos por critérios relativamente rigorosos de exclusão de pacientes que limitam a extrapolação do efeito da desmopressina na noctúria na prática clínica real. Os autores consideram que há necessidade de mais estudos com períodos de acompanhamento mais longos, a fim de melhor definir os subgrupos de pacientes com LUTS associados à HBP que mais podem beneficiar deste tratamento, nomeadamente no que toca à gravidade dos sintomas iniciais, presença de comorbidades como a diabetes *mellitus* ou a terapêutica atual ou anterior dirigida aos LUTS, assim como a realização de metanálises e revisões sistemáticas, uma vez que nenhum artigo enquadrável nestas duas tipologias foi devolvido pela pesquisa efetuada, sendo que grande parte dos dados que fundamentam o uso destes fármacos na população masculina com LUTS por HBP provêm do seu uso em populações de crianças com enurese noturna ou de grupos de pacientes com bexiga neurogénica.



#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1 - Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *Journal of Urology*.
- 2 - Hashim H, Blanker MH, Drake MJ, Djurhuus JC, Meijlink J, Morris V, et al. An International Continence Society Report on the Terminology for Noctúria and Nocturnal Lower Urinary Tract Function. Manuscript in Preparation.
- 3 - Parthasarathy S, Fitzgerald M, Goodwin JL, Unruh M, Guerra S, Quan SF. Noctúria, sleep-disordered breathing, and cardiovascular morbidity in a community-based cohort. *PLoS One*. 2012;7(2).
- 4 - Kim S, Bang W, Kim MS, Park B, Kim JH, Choi HG. Noctúria Is Associated with Slipping and Falling. *PLoS ONE*. 2017; 12(1).
- 5 - Van Kerrebroeck P. Noctúria: current status and future perspectives. *Current Opinion Obstetrics Gynecology*. 2011;23: 376-85. [PubMed]
- 6 - Van Kerrebroeck P, Andersson KE. Terminology, epidemiology, etiology, and pathophysiology of noctúria. *Neurourology Urodynamics*. 2014;33: S2-S5. [PubMed]
- 7 - Weiss JP. Noctúria: focus on etiology and consequences. *Reviews in Urology*. 2012; 14:48-55. [PubMed]
- 8 - Wang C, Lin Y, Huang S, Chang C. Low dose oral desmopressin for nocturnal polyuria in patients with benign prostatic hyperplasia: A double-blind, placebo controlled, randomized study. *Journal of Urology*. 2011; 185(1), 219-23.

- 9 - Ahmed A, Maarouf A, Shalaby E, Gabr AH, Shahin A, Ghobish A. The impact of adding low-dose oral desmopressin therapy to tamsulosin therapy for treatment of noctúria owing to benign prostatic hyperplasia. *World Journal of Urology*. 2014; 33(5), 649-57.
- 10 - Chen S, Huang Y, Hung T, Ou Y. Comparison of noctúria response to desmopressin treatment in elderly men with and without nocturnal polyuria in real-life practice. *International Journal of Clinical Practice*. 2016; 70(5), 372-79.
- 11 - Berges R, Höfner K, Gedamke M, Oelke M. Impact of desmopressin on noctúria due to nocturnal polyuria in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH). *World Journal of Urology*. 2014; 32(5), 1163-70.
- 12 - Bae WJ, Bae JH, Kim SW, Chung BH, Kim JH, Kim CS, *et al*. Desmopressin Add-On Therapy for Refractory Noctúria in Men Receiving  $\alpha$ -Blockers for Lower Urinary Tract Symptoms. *Journal of Urology*. 2013; 190(1), 180-86.
- 13 - Gravas S, *et al*. EAU Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms Including Benign Prostatic Obstruction. European Urological association. 2018.
- 14 - Sakalis VI, *et al*. Medical Treatment of Nocturia in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: Systematic Review by the European Association of Urology Guidelines Panel for Male Lower Urinary Tract Symptoms. *European Urology*, 2017. 72: 757.

#### CONFLITOS DE INTERESSE:

Um dos autores declara pertencer ao Corpo Editorial da Revista AIMGF Magazine. Sem outros conflitos de interesse.

#### CORRESPONDÊNCIA:

Nuno Manuel Teles Pinto  
dr.nunotelespinto@gmail.com

RECEBIDO: 17 de março de 2019 | ACEITE: 11 de agosto de 2019