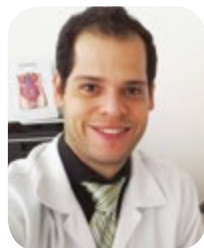


## Efeito dos alfa-bloqueadores no tratamento da ureterolitíase distal – uma revisão sistemática e meta-análise



Leandro Frarley Santos e Miranda<sup>1</sup>

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** o uso de alfa-bloqueadores no contexto da terapia médica expulsiva para cálculos ureterais tem sido opção importante para manejo de pacientes com dor lombar não complicada. O objetivo deste trabalho é avaliar a eficácia da terapia expulsiva com alfa-bloqueadores para cálculos ureterais distais e resumir as melhores evidências em um algoritmo geral de orientação. **MÉTODO:** revisão sistemática foi realizada em fevereiro de 2018, no banco de dados do PubMed/MedLine, com estratégia de busca avançada para seleção de ensaios clínicos randomizados sobre o uso dos alfa-bloqueadores no manejo de paciente com ureterolitíase distal. Os dados foram compilados e meta-analisados em relação à taxa de eliminação e de acordo com o tamanho do cálculo. **RESULTADOS:** foram selecionados 29 estudos com dados de 6.216 pacientes. A taxa geral de eliminação foi maior com uso de alfa-bloqueador (OR=3,05; IC95% 2,38-3,91;  $p<0,0001$ ), comparativamente à terapia padrão. O efeito se deveu basicamente aos cálculos > 5mm (OR= 2,33; IC95% 1,92 a 2,83;  $p<0,0001$ ), não tendo evidenciado efeito significativo para cálculos <5mm (RR= 1,14; IC95% 0,99 a 1,31;  $p=0,0505$ ). Alfa-bloqueador também reduziu o tempo de eliminação em pouco mais de 2 dias (MD= -2,32; IC95% -3,40 a -1,24;  $p<0,0001$ ), sem aumentar a quantidade relatada de efeitos adversos (RR= 1,27; IC95% 0,98 a 1,66;  $p= 0,065$ ). **CONCLUSÃO:** o uso de alfa-bloqueador é eficaz e seguro no contexto da terapia expulsiva e está indicado para cálculos ureterais distais entre 5 e 10mm de diâmetro.

**PALAVRAS-CHAVE:** alfa-bloqueador, terapia médica expulsiva, cálculo ureteral distal.

**KEY-WORDS:** alpha blocker, medical expulsive therapy, distal ureteral stone.

### INTRODUÇÃO

A urolitíase é um problema comum dentro da urologia e uma das grandes razões para procurar um especialista. Estima-se que cerca de 5 a 10% da população sofrem dessa doença<sup>1</sup>. A incidência e prevalência dos cálculos urinários podem ser afetadas por fatores genéticos, nutricionais e ambientais. Caucasianos parecem sofrer mais de urolitíase quando comparados a asiáticos, hispânicos e afro-americanos<sup>2</sup>.

Dentro da história natural, alguns cálculos podem migrar e passar espontaneamente via urinária abaixo. É durante a migração ureteral da pedra que a maioria dos cálculos torna-se sintomática, fazendo o paciente procurar o setor de emergência. O sucesso na eliminação espontânea está associado a fatores como tamanho do cálculo e anatomia do paciente. A posição distal do cálculo ureteral no momento do diagnóstico passa assim a ser um fator prognóstico importante<sup>3</sup>.

Estudos observacionais prévios mostram que, para cálculos ureterais <5mm, a taxa de eliminação espontânea é de 68%, reduzindo para 47%, quando entre 5-10mm<sup>4</sup>. Quando o cálculo é distal, a taxa de eliminação espontânea pode chegar a 75%, se < 10mm<sup>2,4</sup>.

Atualmente, grande parte dos cálculos ureterais, principalmente aqueles <1cm, é tratada clinicamente na ausência de complicações<sup>4</sup>. Muitos ensaios clínicos pequenos já foram publicados, mostrando a eficácia dos alfa-bloqueadores (Tansulosina, Doxazosina, Alfuzosina e Naftopidil) com incremento da taxa de eliminação de cálculos, levando à fixação do termo, já bastante utilizado na sala de emergência, Terapia Médica Expulsiva (TME). No nosso meio, duas das drogas mais utilizadas nesse cenário são a Tansulosina e a Doxazosina. Revisões desses trabalhos têm confirmado o efeito benéfico dessas drogas, principalmente em pacientes com cálculo distal, sendo uma das últimas publicadas em 2014 pela colaboração Cochrane<sup>5, 6</sup>.

Após 4 anos da revisão Cochrane, alguns ensaios recentes e maiores, como o SUSPEND Trial (2015), o estudo de Meltzer (2017) e o estudo de Ye (2017), trouxeram novas, melhores e, por vezes, controversas evidências que ainda não foram analisadas em conjunto com as anteriores. Dessa forma, a proposta deste trabalho é trazer de forma sistemática as melhores evidências da literatura a respeito do efeito dos dois principais alfa-bloqueadores (Tansulosina e Doxazosina) na terapia expulsiva dos cálculos ureterais distais e propor um algoritmo de condução do paciente na sala de emergência.

## MÉTODO

Em fevereiro de 2018 foi realizada revisão de literatura no banco de dados do PubMed/MedLine e seleção passo a passo dos artigos, como sugerida pelo método PRISMA<sup>7</sup>, sem limitação por data de publicação. Para isso, foram utilizadas as palavras-chave “ureterolithiasis” e “alpha-blocker” como a seguinte estratégia: (ureterolithiasis [MeSHTerms]) OR alpha-blocker [MeSHTerms]. Os resultados desta busca inicial foram filtrados posteriormente para mostrar apenas os “Clinical Trials”. Inicialmente, os estudos foram selecionados com base na leitura dos títulos e dos abstracts. As referências de todos os trabalhos inicialmente selecionados foram utilizadas para aquisição de estudos adicionais. A seleção final dos trabalhos foi lida na íntegra.

### Crerios de Inclusão e Exclusão:

Foram incluídos os ensaios clínicos em adultos, como cálculo ureteral distal de até 10mm, com pelo menos um grupo de tratamento usando Tansulosina ou Doxazosina isoladamente, comparado com um grupo-controle (placebo ou tratamento padrão).

Estudos com cálculos não distais, cálculos > 10mm na amostra, população não adulta, comparação ou estudos com outras drogas e população heterogênea (pacientes com pielonefrite, cálculos múltiplos, cálculos bilaterais, rim único, malformação do trato urinário ou uso de litotripsia extracorpórea (LECO) ou qualquer outro tratamento concomitante) foram excluídos.

### Padronização dos Grupos de Intervenção e Controle

Para fins analíticos, os estudos foram divididos segundo o grupo de intervenção em Tansulosina ou Doxazosina, e seus efeitos foram analisados em conjunto (sob o título de alfa-bloqueadores) ou separadamente. Adicionalmente, análise de subgrupo foi realizada quando possível, dividindo o efeito do tratamento de acordo com o tamanho dos cálculos (<5mm ou >5mm).

Para o grupo-controle, foi permitido uso apenas de

placebo e/ou analgesia, descrito como tratamento padrão (antiespasmódicos, AINE e/ou opioides com ou sem hidratação).

### Seleção dos Desfechos

Os seguintes desfechos foram selecionados para avaliar a eficácia e segurança da TME: taxa de eliminação do cálculo ao fim do tratamento, tempo para eliminação, necessidade de analgésicos (medida pelo uso médio em mg de diclofenaco por dia) e número de efeitos adversos do tratamento, todos analisados em relação ao grupo placebo ou terapia padrão.

### Análise Qualitativa dos Estudos

Os estudos foram estratificados qualitativamente, segundo a escala de Jadad (1996) para ensaios clínicos randomizados<sup>8</sup>.

### Análise Quantitativa dos Estudos

Foi utilizada a odds-ratio(OR) ou o RiskRatio(RR) para medida sumária do tamanho do efeito para as variáveis dicotômicas e a diferença entre as médias (MD) para as variáveis contínuas. Quando disponíveis apenas a mediana e a amplitude dos parâmetros considerados, as estimativas da média e dos desvios-padrão foram calculadas utilizando o método descrito por Hozo<sup>9</sup>.

Para cálculo das estimativas dos efeitos combinados, foi utilizado o método de Cochrane-Mantel-Haenszel para as variáveis dicotômicas e o método de Hedges para as contínuas com os modelos de efeito fixo ou randômico, de acordo com a ausência ou presença de heterogeneidade significativa entre os estudos. Medida de inconsistência (I<sup>2</sup>) foi utilizada para avaliar a variabilidade entre os tamanhos de efeito decorrente de heterogeneidade estatística não explicada por erro aleatório.

As diferenças de tamanho do efeito combinado entre os grupos foram testadas com a estatística de teste “z”, tomando p<0,05 como significativo.

Foi realizada análise para potencial presença de viés de publicação, utilizando o método de correlação de Begg-Mazumdar, quando necessário, e exibida através de gráficos padrões do tipo funell-plot.

A análise dos dados e confecção dos gráficos foram realizadas com o uso do software R (Version 3.4.0) sobre a plataforma RStudio®(Version 1.0.143 - © 2009-2016 RStudio, Inc.).

## RESULTADOS

### Revisão da Literatura

Após aplicação dos critérios descritos, foram sele-

cionados 29 estudos, totalizando 6.216 pacientes (Figura 1). Dos estudos de Yilmaz (2005) e Lojanapiwat (2008) foram extraídos os dados separadamente dos grupos tansulosina e doxazosina, totalizando 31 unidades comparativas para meta-análise.

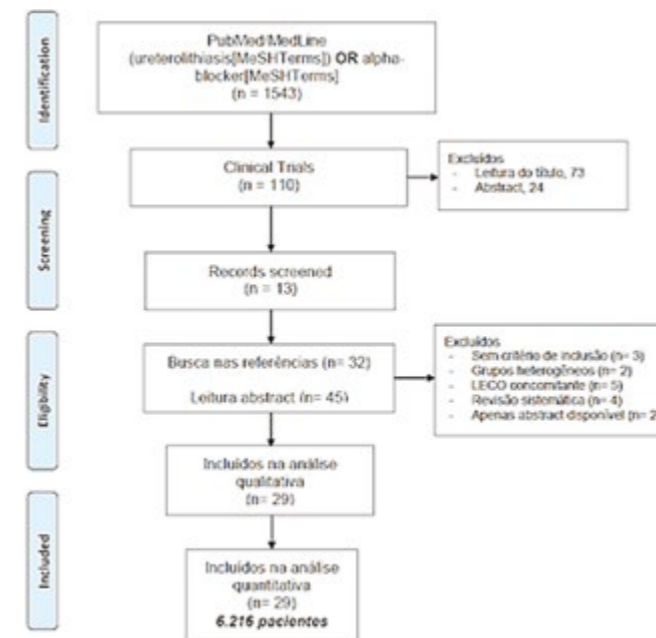


Figura 1 - Fluxograma PRISMA<sup>7</sup>

### Análise Qualitativa

A Tabela 1 mostra as características sumárias de cada estudo e a Figura 2 mostra a avaliação para o risco de viés de acordo com escala de Jadad (2008)<sup>8</sup>.

### Análise Quantitativa

- Características dos grupos:

Não houve diferença significativa entre os grupos tratamento e controle na combinação de estudos de acordo com idade (MD= 0,026; IC95% -1,23 a 1,28; p= 0,96), número de homens e mulheres (OR= 0,92; IC95% 0,73 a 1,16; p= 0,49) e tamanho do cálculo (MD= 0,02; IC95% -0,08 a 0,13; p= 0,63).

| Primeiro Autor (Ano)              | Local          | Nº  | Droga*      | Duração | Características\$  |
|-----------------------------------|----------------|-----|-------------|---------|--|
| Abdel Meguid <sup>10</sup> (2010) | Arábia Saudita | 150 | Tamsu 0,4mg | 4 sem   | Centro único; adultos > 18 anos; cálculos distais 4-10mm; função renal normal; excluídos: história de LECO, URS prévia, ITU, gravidez ou lactação; uso atual de alfa-bloqueador, BCC, CE, comorbidades descompensadas. |

|                                 |             |     |             |         |  |
|---------------------------------|-------------|-----|-------------|---------|--|
| Agrawal <sup>11</sup> (2009)    | Índia       | 68  | Tamsu 0,4mg | 4 sem   | Centro único; 3 grupos comparação (Aluzosina 10mg não considerado nesta revisão) cálculos< 10mm distais; homens e mulheres adultos; excluídos: gravidez, coagulopatia, comorbidade descompensada, ITU. Todos diclofenaco e hidratação oral, mínimo de 3L ao dia.             |
| Al Ansari <sup>12</sup> (2010)  | Qatar       | 100 | Tamsu 0,4mg | 4 sem   | Centro único; cálculos distais < 10mm pela TC; adultos > 18 anos; excluídos: cálculos radiotransparentes ou múltiplos; gravidez/lactação; hidronefrose severa; história de cirurgia ureteral; uso BCC.   |
| Aldemir <sup>13</sup> (2011)    | Turquia     | 60  | Tamsu 0,4mg | 10 dias | Centro único; 3 grupos comparação (Rowatinex 100mg não considerado nesta revisão); cálculos distais < 10mm pela TC; pacientes > 17 anos; excluídos: rim único, ITU, hidronefrose grave, doença descompensada, gravidez, uso de BCC ou CE, história de cirurgia renal prévia. |
| Autorino <sup>14</sup> (2005)   | Itália      | 96  | Tamsu 0,4mg | 2 sem   | Centro único; cálculos distais < 10mm; excluídos: ITU, hidronefrose grave, doença descompensada, gravidez, uso de BCC ou CE, história de cirurgia renal prévia; grupo-controle em uso de Aescin (extrato de castanheiro de efeito antiedema).                                |
| Ayubov <sup>15</sup> (2007)     | Uzbequistão | 63  | Doxa 4mg    | 4 sem   | Centro único; cálculo distal.  |
| Cervenakov <sup>16</sup> (2002) | Eslováquia  | 102 | Tamsu 0,4mg | 1 sem   | Pacientes de 17 a 76 anos; cálculos< 10mm; ambos os grupos receberam terapia padrão: Tramal 50 mg + Diazepam 5 mg na entrada.  |
| Dong <sup>17</sup> (2009)       | Coreia      | 40  | Tamsu 0,2mg | 1 sem   | Multicêntrico; cálculo ureteral; excluídos: dor refratária, cirurgia ureteral passada, cálculos múltiplos, disfunção renal. Estudo com 4 braços, dois dos quais receberam LECO (não analisados nesta revisão).   |
| Erturhan <sup>18</sup> (2007)   | Turquia     | 60  | Tamsu 0,4mg | 3 sem   | Centro único; cálculo < 10mm; excluídos: rim único, ITU, hidronefrose grave, doença descompensada, gravidez > 50% no Clcr.   |
| Ferre <sup>19</sup> (2009)      | EUA         | 80  | Tamsu 0,4mg | 2 sem   | Pacientes > 18 anos; excluídos: alergia à medicação; litíase seguimento intramural, comorbidade descompensada, disfunção renal.  |
| Han <sup>20</sup> (2005)        | Coreia      | 67  | Tamsu 0,2mg | 4 sem   | Cálculos distais < 5mm; excluídos: comorbidades descompensadas; hipotensão; gravidez; múltiplos cálculos; grupo-controle com uso de antiespasmódico.   |
| Hermanns <sup>21</sup> (2009)   | Suíça       | 100 | Tamsu 0,4mg | 3 sem   | Pacientes > 18 anos; cálculo < 7mm abaixo do cruzamento das ilíacas; excluídos: rim único, ITU, hidronefrose grave, doença descompensada, gravidez, uso de BCC ou CE, história de cirurgia renal prévia.   |
| Kaneko <sup>22</sup> (2010)     | Japão       | 65  | Tamsu 0,2mg | 4 sem   | Centro único; homens > 18 anos, cálculo < 10mm sintomático; excluídos: rim único, ITU, hidronefrose grave, doença descompensada, gravidez, uso de BCC.   |
| Kim <sup>23</sup> (2007)        | Coreia      | 76  | Tamsu 0,2mg | ND\$    | Centro único; cálculo< 10mm; critérios de exclusão não reportados.   |
| Kupeli <sup>24</sup> (2004)     | Turquia     | 30  | Tamsu 0,4mg | 2 sem   | Centro único; cálculo distal; rim único, ITU, hidronefrose grave, doença descompensada, gravidez, uso de BCC. Estudo teve 4 braços, dois dos quais usaram LECO (não analisados nessa revisão).   |
| Liatsikos <sup>25</sup> (2007)  | Grécia      | 73  | Doxa 4mg    | 4 sem   | Centro único; cálculos< 10mm (divididos em dois grupos <5mm ou >5mm; cada grupo subdividido para Doxa 4mg ou Placebo); excluídos: rim único, ITU, hidronefrose grave, doença descompensada, gravidez, uso de BCC.  |

| Author (Year)                    | Country     | n    | Drug                    | Duration | Study Design  |
|----------------------------------|-------------|------|-------------------------|----------|---|
| Lojanapivat <sup>26</sup> (2008) | Tailândia   | 75   | Tamsu 0,4mg             | 4 sem    | Multicêntrico; cálculo distal 4-10mm; três braços: Tamsulosina 0,2mg ou 0,4mg ou Placebo; excluídos: ITU, cirurgia ureteral prévia; hidronefrose.   |
| Mukhtarov <sup>27</sup> (2007)   | Uzbequistão | 52   | Doxa 4mg                | 4 sem    | Centro único; cálculo distal <6mm. Critérios de exclusão não reportados; estudo com 4 braços (2 dos quais usaram LECO, excluídos dessa revisão).  |
| Porpiglia <sup>28</sup> (2009)   | Itália      | 91   | Tamsu 0,4mg             | 10 dias  | Centro único; cálculo distal 5-10mm (MET prévia Tamsulosina + Deflazacort); excluídos: febre, ITU, hidronefrose grave, doença descompensada, história prévia de eliminação.   |
| Sayed <sup>29</sup> (2008)       | Egito       | 90   | Tamsu 0,4mg             | 4 sem    | Centro único; pacientes de 18-62 anos; cálculo distal 5-10mm; excluídos: ITU, cirurgia ureteral prévia; hidronefrose; descompensação de comorbidade; desejo do paciente pela intervenção.   |
| Taghavi <sup>30</sup> (2005)     | Irã         | 44   | Tamsu 0,4mg             | 20 dias  | Centro único; cálculo justavascular <10mm; critérios de exclusão não reportados.  |
| Vincendeau <sup>11</sup> (2010)  | França      | 129  | Tamsu 0,4mg             | 6 sem    | Multicêntrico; cálculo distal 2-7 mm; exclusão: gravidez/lactação; hipotensão, uso de alfa ou beta-bloqueador; dor refratária.  |
| Wang <sup>32</sup> (2008)        | Taiwan      | 63   | Tamsu 0,4mg             | 2 sem    | Centro único; cálculo ureteral baixo; excluídos: ITU, gravidez ou lactação, uso atual de alfa-bloqueador, BCC, CE, comorbidades descompensadas. Estudo de 3 braços (braço de Terazosina foi excluído dessa revisão).  |
| Yilmaz <sup>33</sup> (2005)      | Turquia     | 86   | Tamsu 0,4mg<br>Doxa 4mg | 4 sem    | Pacientes 18-65 anos; cálculo distal < 10mm; excluídos: ITU, gravidez ou lactação, uso atual de alfa-bloqueador, BCC, CE, comorbidades descompensadas. Estudo com 4 braços (braço Terazosina excluído dessa revisão).   |
| Zehri <sup>34</sup> (2010)       | Paquistão   | 65   | Doxa 2mg                | 4 sem    | Open-label; centro único; cálculo distal 4-7mm; excluídos: ITU, gravidez ou lactação, uso atual de alfa-bloqueador, BCC, CE, comorbidades descompensadas, mais de 1 cálculo.  |
| Pickard <sup>35</sup> (2015)     | Reino Unido | 496  | Tamsu 0,4mg             | 4 sem    | Multicêntrico. Adultos 18-65 anos; cálculos <10mm em qualquer localização do ureter; excluídos: dor refratária, ITU/sepsis, disfunção renal com CrCl< 30; uso atual de nifedipina ou alfa-bloqueador; estudo de 3 braços (um dos quais Nifedipina 30mg não incluído nesta revisão); colhido dados apenas do subgrupo de cálculos distais para esta revisão. |
| Ye <sup>36</sup> (2017)          | China       | 3296 | Tamsu 0,4mg             | 4 sem    | Multicêntrico. Adultos 18-60 anos; cálculo único distal 4-7mm, unilateral; excluídos: febre, ITU/sepsis; CrCl< 60; rim único, rim em ferradura, duplicidade ureteral; estenose uretra; comorbidade descompensada; dor refratária; alergia.  |
| Popiglia <sup>27</sup> (2006)    | Itália      | 54   | Tamsu 0,4mg             | 4 sem    | Cálculos distais > 5mm; excluídos: febre, ITU/sepsis; CrCl< 60; rim único, rim em ferradura, duplicidade ureteral; estenose uretra; comorbidade descompensada; estudo de 4 braços (dois deles, Tamsulosina + Deflazacort e Deflazacort, foram excluídos desta revisão).   |
| Furyk <sup>38</sup> (2016)       | Austrália   | 393  | Tamsu 0,4mg             | 4 sem    | Multicêntrico. Adultos > 18 anos; cálculo distal < 10mm; excluídos: febre, ITU/sepsis; hipotensão; CrCl< 60; rim único, rim em ferradura, duplicidade ureteral; estenose uretra; comorbidade descompensada; gravidez.   |

§Número da referência em sobrescrito; todos os estudos são Ensaios Clínicos Randomizados.

\*Tamsu= Tamsulosina; Doxa= Doxazosina.

\$LECO, litotripsia extracorpórea por ondas de choque; URS, ureterorenoscopia; ITU, infecção de trato urinário; BCC, bloqueador de canais de cálcio; CE, corticosteroides; TC, tomografia computadorizada; ND, não disponível.

| Risco                             | Critérios de Avaliação |          |            |                         |                      |   | Total |
|-----------------------------------|------------------------|----------|------------|-------------------------|----------------------|---|-------|
|                                   | Randomização           | Alocação | Duplo-cego | Adequação do seguimento | Descrição das perdas |   |       |
| 5                                 | Baixo Risco            |          |            |                         |                      |   |       |
| 4                                 |                        |          |            |                         |                      |   |       |
| 3                                 | Intermediário          |          |            |                         |                      |   |       |
| 2                                 |                        |          |            |                         |                      |   |       |
| 1                                 |                        |          |            |                         |                      |   |       |
| 0                                 | Alto Risco             |          |            |                         |                      |   |       |
| Abdel-Meguid <sup>10</sup> (2010) | 1                      | 1        | 1          | 1                       | 1                    | 5 |       |
| Agrawal <sup>31</sup> (2009)      | 0                      | 0        | 0          | 0                       | 0                    | 1 |       |
| Al-Ansari <sup>12</sup> (2010)    | 1                      | 1        | 1          | 1                       | 0                    | 4 |       |
| Aldemir <sup>33</sup> (2011)      | 0                      | 0        | 0          | 0                       | 1                    | 1 |       |
| Autorino <sup>14</sup> (2005)     | 1                      | 0        | 0          | 0                       | 1                    | 2 |       |
| Ayubov <sup>15</sup> (2007)       | 1                      | 0        | 0          | 0                       | 0                    | 1 |       |
| Cervenakov <sup>16</sup> (2002)   | 0                      | 0        | 0          | 0                       | 1                    | 1 |       |
| Dong <sup>17</sup> (2009)         | 0                      | 0        | 0          | 0                       | 0                    | 0 |       |
| Erturhan <sup>18</sup> (2007)     | 0                      | 0        | 0          | 0                       | 1                    | 1 |       |
| Ferre <sup>19</sup> (2009)        | 1                      | 1        | 1          | 0                       | 1                    | 4 |       |
| Han <sup>20</sup> (2005)          | 0                      | 0        | 0          | 0                       | 0                    | 0 |       |
| Hermanns <sup>21</sup> (2009)     | 1                      | 1        | 1          | 1                       | 1                    | 5 |       |
| Kaneko <sup>22</sup> (2010)       | 1                      | 0        | 0          | 0                       | 1                    | 2 |       |
| Kim <sup>23</sup> (2007)          | 0                      | 0        | 0          | 0                       | 0                    | 0 |       |
| Kupeli <sup>24</sup> (2004)       | 1                      | 0        | 1          | 1                       | 1                    | 4 |       |
| Liatsikos <sup>25</sup> (2007)    | 0                      | 0        | 0          | 0                       | 1                    | 1 |       |
| Lojanapivat <sup>26</sup> (2008)  | 0                      | 0        | 0          | 0                       | 1                    | 1 |       |
| Mukhtarov <sup>27</sup> (2007)    | 0                      | 0        | 0          | 0                       | 1                    | 1 |       |
| Porpiglia <sup>28</sup> (2009)    | 0                      | 0        | 0          | 0                       | 1                    | 1 |       |
| Sayed <sup>29</sup> (2008)        | 0                      | 0        | 0          | 0                       | 1                    | 1 |       |
| Taghavi <sup>30</sup> (2005)      | 0                      | 0        | 0          | 0                       | 0                    | 0 |       |
| Vincendeau <sup>11</sup> (2010)   | 1                      | 1        | 1          | 1                       | 1                    | 5 |       |
| Wang <sup>32</sup> (2008)         | 1                      | 0        | 0          | 0                       | 1                    | 2 |       |
| Yilmaz <sup>33</sup> (2005)       | 0                      | 0        | 0          | 0                       | 1                    | 1 |       |
| Zehri <sup>34</sup> (2010)        | 0                      | 0        | 0          | 0                       | 1                    | 1 |       |
| Pickard <sup>35</sup> (2015)      | 1                      | 1        | 1          | 1                       | 1                    | 5 |       |
| Ye <sup>36</sup> (2017)           | 1                      | 1        | 1          | 1                       | 1                    | 5 |       |
| Popiglia <sup>27</sup> (2006)     | 0                      | 0        | 0          | 0                       | 0                    | 0 |       |
| Furyk <sup>38</sup> (2016)        | 1                      | 1        | 1          | 1                       | 1                    | 5 |       |

Figura 2 - Classificação dos estudos para risco de viés (Jadad 1996 - Riskof Bias<sup>8</sup>).

- Desfechos

a) Taxa de Eliminação (ver Figura 3)

O uso de alfa-bloqueador (tamsulosina ou doxazosina) aumentou significativamente a taxa de eliminação de cálculos distais quando comparado ao controle (OR=3,05; IC95% 2,38-3,91; p<0,0001). Não foi possível descartar a possibilidade de viés de publicação.

Em relação ao tempo levado para eliminação da pedra (dias a partir do início do tratamento), houve diferença significativa entre os grupos, a favor do alfa-bloqueador (MD= -2,32; IC95% -3,40 a -1,24; p<0,0001).

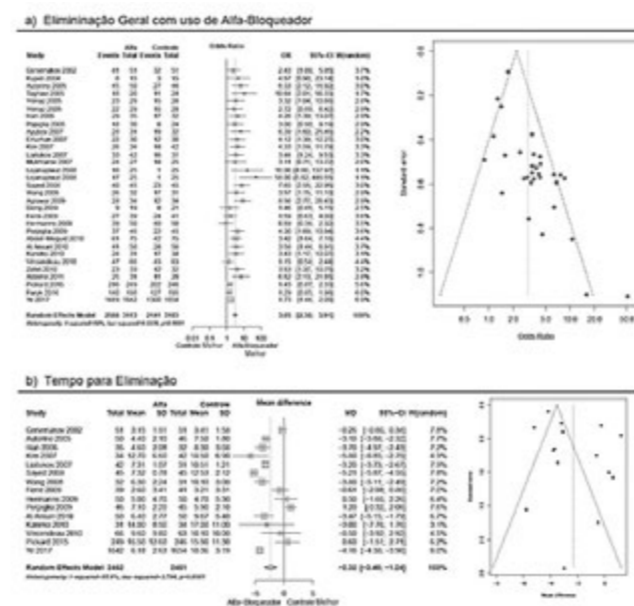


Figura 3 - Efeito dos alfa-bloqueadores na taxa geral de eliminação de cálculos ureterais distais < 10mm em relação ao tratamento padrão e/ou placebo.

b) Taxa de Eliminação por Droga (ver Figura 4)

Análise de estratificada por droga mostrou efeito positivo na taxa de eliminação de cálculo distal para Tamsulosina, tanto na dose de 0,2mg/dia (RR= 1,72; IC95% 1,38 a 2,13; p<0,0001) quanto na dose de 0,4mg/dia (RR= 1,35; IC95% 1,22 a 1,49; p<0,0001).

Efeito positivo também foi encontrado para Doxazosina quando comparado ao grupo-controle (RR= 1,48; IC95% 1,26 a 1,75; p<0,001). Apenas para Tamsulosina 0,4mg não foi possível afastar a possibilidade de viés de publicação.

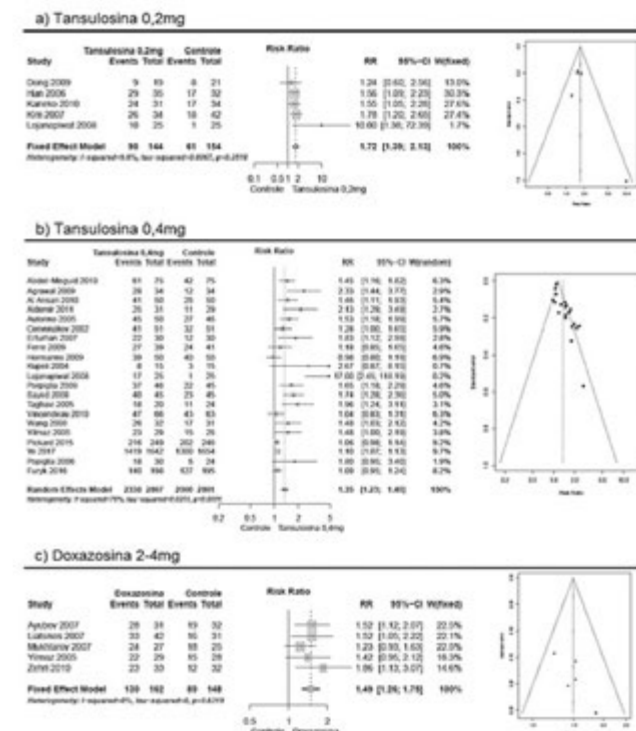


Figura 4 - Efeito dos alfa-bloqueadores na taxa de eliminação de cálculos ureterais distais < 10mm estratificado por droga.

c) Taxa de Eliminação por Tamanho (ver Figura 5)

Para cálculos < 5mm, o uso de alfa-bloqueador não alcançou efeito significativo em relação ao tratamento padrão ou placebo (RR= 1,14; IC95% 0,99 a 1,31; p=0,0505).

Entretanto, para cálculos >5mm houve efeito significativo na taxa de eliminação com o uso de alfa-bloqueadores (OR= 2,33; IC95% 1,92 a 2,83; p<0,0001), porém, não foi possível afastar a possibilidade de viés de publicação.

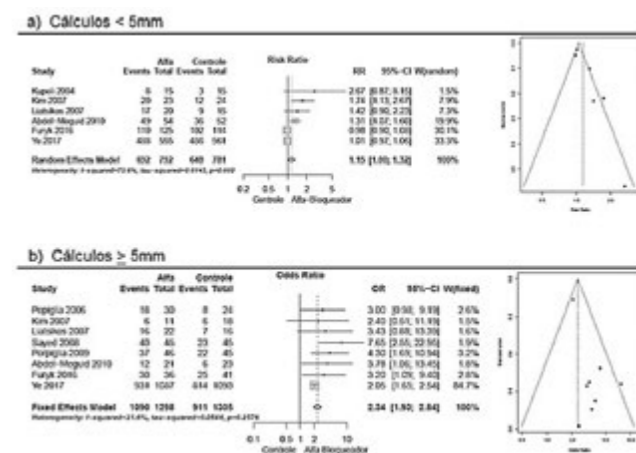
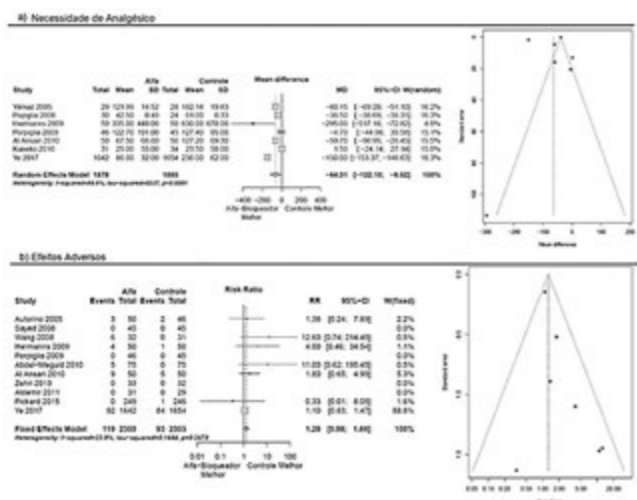


Figura 5 - Efeito dos alfa-bloqueadores na taxa de eliminação de cálculo ureteral distal < 10mm estratificado por tamanho da pedra.

d) Analgesia e Efeitos Adversos (ver Figura 6)

A necessidade de analgesia (medida como a dose média de diclofenaco tomado por dia) foi menor no grupo alfa-bloqueador (MD= -64,30; IC95% -122,09 a -6,51; p= 0,029).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao número de efeitos colaterais apresentados (RR= 1,27; IC95% 0,98 a 1,66; p= 0,065).



**Figura 6** - Comparação entre os grupos alfa-bloqueador e controle para necessidade de analgesia (dose diária de diclofenaco) e para o número de efeitos adversos apresentados em até 4 semanas de seguimento.

**DISCUSSÃO**

Esse estudo apresenta uma revisão sistemática dos dados referentes à eficácia dos alfa-bloqueadores no tratamento da ureterolitíase distal para cálculos até 10mm. Até onde sabemos, é o único dos últimos 4 anos que adicionou os últimos três grandes estudos sobre o tema ao corpo da totalidade das evidências compiladas até então.

Segundo estudo de Pearle (2005), o custo geral do tratamento de cálculos urinários aumentou grandemente nos últimos anos, principalmente devido ao surgimento de novas tecnologias<sup>39</sup>, devendo ser considerado no momento da tomada de decisão terapêutica. Dessa forma, as grandes vantagens do uso da terapia expulsiva no tratamento da ureterolitíase compreendem, entre outras, a não invasividade da terapêutica, o baixo potencial de efeitos adversos e a redução de custos e complicações relacionadas à intervenção cirúrgica e internamento.

Ao bloquear os receptores  $\alpha$ -adrenérgicos presentes na bainha de Waldeyer do trigono vesical e uréter distal, principalmente os receptores  $\alpha$ -1, os alfa-bloqueadores propiciam relaxamento da musculatura lisa trigonal e reduzem as pressões intraureteral e piélica retrogradamente<sup>40,41</sup>. Os efeitos são melhora da dor com redução da necessidade de analgésicos e facilitação da passagem de cálculos, como demonstrados nesta revisão.

Resultado interessante, já sugerido por ensaios anteriores<sup>36</sup>, e corroborado por esta meta-análise, está na interação entre o efeito do alfa-bloqueador e o tamanho do cálculo distal. Não parece haver efeito clinicamente relevante sobre a eliminação de cálculos distais pequenos (< 5mm), esses teriam grande probabilidade de expulsão independentemente da TME. Do contrário, para os cálculos > 5mm, o alfa-bloqueador mais que dobrou a chance de expulsão, além de acelerar a eliminação com cerca de 3 dias de diferença. O tamanho de efeito aparenta ser semelhante entre Tansulosina e Doxazosina.

Análise de sensibilidade, não apresentada nos resultados, mostra que o escopo das evidências anteriores já sugeria que há um real benefício do uso dessas medicações no tratamento do cálculo ureteral distal apresentado na sala de emergência. Entretanto, até 2008, com base em estudo observacional com médicos americanos, Bandi et. al. concluíram que somente 32% dos urologistas recomendavam TME para cálculos ureterais distais<sup>42</sup>.

Após a revisão de 2014, da colaboração Cochrane com 32 estudos, a TME aparentemente se popularizou e vinha sendo aceita por urologista e pacientes até que novos questionamentos foram levantados depois da publicação de dois importantes estudos negativos, o estudo de Pickard (2005), que ficou conhecido como SUSPEND Trial<sup>35</sup>, e o estudo de Meltzer (2017)<sup>43</sup>.

O SUSPEND Trial<sup>35</sup>, incluído nesta meta-análise, foi um estudo britânico que, além de cálculos distais, incluiu cálculos proximais e de uréter médio (Tabela 1), o que pode ter contribuído negativamente para o resultado. Além disso, no estudo, os autores analisaram as taxas globais de eliminação apenas por região ureteral, não tendo sido feita análise estratificada por tamanho, isto é, separadamente para cálculos > 5mm e distais, situação na qual o alfa-bloqueador parece guardar seu maior benefício.

Em outro estudo, Meltzer et. al. 2017, randomizaram 512 pacientes adultos com cálculo em média de 3,8mm (1 a 8mm) para Tansulosina ou Placebo e não

encontraram diferença na taxa global de eliminação de cálculos<sup>43</sup>. Entretanto, houve muita heterogeneidade na seleção dos pacientes com 30% da amostra contendo cálculos médios, proximais e piélicos, que, somada ao tamanho médio (3,8mm) geral das pedras, pode explicar a ausência aparente de efeito da terapia.

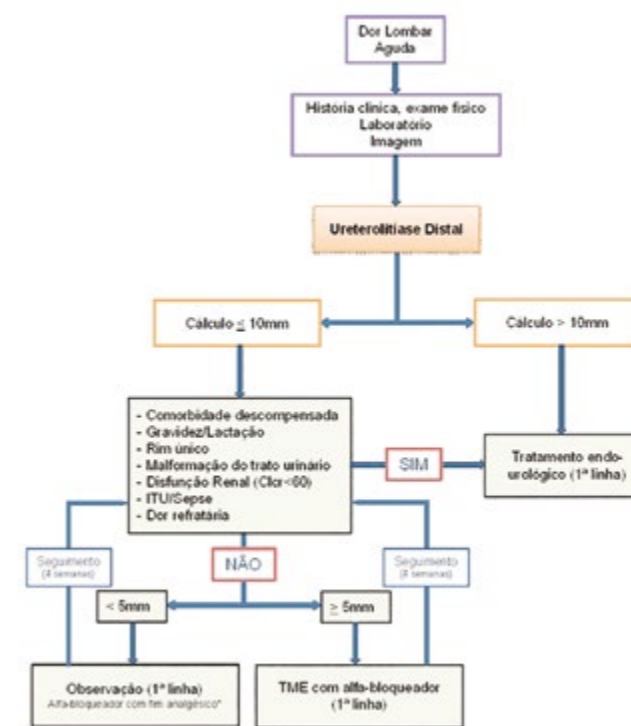
O último ensaio publicado, e o maior de todos até o momento, é o estudo de Ye et. al., 2017, incluído nesta meta-análise, que analisou os dados prospectivos de 3.296 pacientes. Houve benefício apenas no subgrupo de indivíduos com cálculos > 5mm, aumentando a taxa histórica de eliminação em 12% (de 75 para 87%)<sup>36</sup>. Este parece ser o efeito real do alfa-bloqueador, diferença de 12% em relação ao placebo, o que equivale a um NNT de 8,3.

A importância desta revisão está justamente na compilação quantitativa dos dados de todos esses ensaios (exceto o de Meltzer, por não ter preenchido os critérios de inclusão) e na demonstração de efeito benéfico dos alfa-bloqueadores no tratamento do cálculo ureteral distal com seu potencial benefício em termos de redução de procedimentos cirúrgicos e gastos com materiais, tecnologia e internação.

Entretanto, existem limitações deste trabalho na generalização dos seus resultados. Não foi possível descartar a presença de viés de publicação para algumas análises e houve importante heterogeneidade entre os estudos, embora neste último caso tenha sido considerada análise sumária com modelo de efeitos randômicos. Essa revisão também não inclui dados de populações mais específicas, como pacientes com comorbidades importantes e grávidas (excluídos dos estudos), além da população pediátrica.

Outros alfa-bloqueadores, como a silodozina e o naftopidil, têm sido investigados para potencial uso na TME com bons resultados<sup>44</sup>, o que chama atenção para um efeito de classe. Em adição, alguns estudos com bloqueadores de canais de cálcio (nifedipina) também têm mostrado bons resultados<sup>45</sup>, o que nos faz pensar a respeito da associação dessas classes no futuro da TME.

Considerando todo o escopo da evidência atual, propomos um novo fluxograma de tomada de decisão frente a um cálculo ureteral distal na sala de emergência. Para cada etapa, o paciente deve tomar parte dos potenciais riscos e benefícios e deve participar ativamente da decisão, tornando-se corresponsável pela escolha final (ver figura 7).



**Figura 7** - Fluxograma de tomada de decisão na sala de emergência.

\*Os estudos confirmam o efeito analgésico adicional do alfa-bloqueador no cenário de cálculos <5mm, no entanto, a ausência de melhoria na taxa de eliminação com potencial aumento do custo total da terapia deve ser considerada.

**CONCLUSÃO**

A terapia médica expulsiva com alfa-bloqueador possui efeito geral positivo na taxa de eliminação de cálculos ureterais distais, sabidamente naqueles de 5-10mm, sem aumentar a incidência de efeitos colaterais ou de complicações relacionadas. Seu uso, portanto, é benéfico nesse contexto, respeitando-se os critérios de eleição e as contraindicações.

**REFERÊNCIAS**

- Ramello A, Vitale C, Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis. Journal of Nephrology 2000;13 Suppl 3: S45–50.
- Pearle MS, Lotan Y. Urinary lithiasis: etiology, epidemiology, and pathogenesis. In: Campbell MF, Wein AJ, Kavoussi LR editor(s). Campbell-Walsh Urology. 9th Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007.
- Miller OF, Kane CJ. Time to stone passage for observed ureteral calculi: a guide for patient education.

Journal of Urology 1999;162(3 Pt 1):688–90.

4. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, Alken P, Buck AC, Gallucci M, et al. 2007 Guideline for the management of ureteral calculi. *Journal of Urology* 2007;178(6):2418–34.

5. Campschroer T, Zhu Y, Duijvesz D, Grobbee DE, Lock MTWT. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: CD008509. DOI: 10.1002/14651858.CD008509.pub2.

6. Hollingsworth JM, Rogers MAM, Kaufman SR, et al. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis. *Lancet* 2006; 368: 1171–79.

7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097.

8. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-12.

9. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol.* 2005;5:13.

10. Abdel-Meguid TA, Tayib A, Al-Sayyad A. Tamsulosin to treat uncomplicated distal ureteral calculi: a double blind randomized placebo-controlled trial. *Canadian Journal of Urology* 2010 Jun;17(3):5178–83.

11. Agrawal M, Gupta M, Gupta A, Agrawal A, Sarkari A, Lavania P. Prospective randomized trial comparing efficacy of alfuzosin and tamsulosin in management of lower ureteral stones. *Urology* 2009;73(4):706–9.

12. Al-Ansari A, Al-Naimi A, Alobaidy A, Assadiq K, Azmi MD, Shokeir AA. Efficacy of tamsulosin in the management of lower ureteral stones: a randomized double-blind placebo controlled study of 100 patients. *Urology* 2010;75(1):4–7.

13. Aldemir M, Ucgul YE, Kayigil O. Evaluation of the efficiency of tamsulosin and Rowatinex in patients with distal ureteral stones: a prospective, randomized, controlled study. *International Urology & Nephrology* 2011;43(1): 79–83.

14. Autorino R, De Sio M, Damiano R, Di Lorenzo G, Perdoni S, Russo A, et al. The use of tamsulosin in the medical treatment of ureteral calculi: where do we stand?. *Urological Research* 2005;33(6):460–4.

15. Ayubov B, Arustamov D, Mukhtarov S. Efficacy of doxazosin in the management of ureteral stones [abstract no: 368]. *European Urology Supplements* 2007;6(2):114.

16. Cervenakov I, Fillo J, Mardiak J, Kopečný M, Smi-

rala J, Lepies P. Speedy elimination of ureterolithiasis in lower part of ureters with the alpha 1-blocker-Tamsulosin. *International Urology & Nephrology* 2002;34(1):25–9.

17. Dong IK, Won YC, Tae HK, Jae MC, Park J, Jang HY, et al. Effect of tamsulosin 0.2 mg on the short-term treatment of urinary stones: multicenter, prospective, randomized study. *Korean Journal of Urology* 2009;50(6):586–90.

18. Erturhan S, Erbagci A, Yagci F, Celik M, Solakhan M, Sarica K. Comparative evaluation of efficacy of use of tamsulosin and/or tolterodine for medical treatment of distal ureteral stones. *Urology* 2007;69(4):633–6.

19. Ferre RM, Wasielewski JN, Strout TD, Perron AD. Tamsulosin for ureteral stones in the emergency department: a randomized, controlled trial. *Annals of Emergency Medicine* 2009;54(3):432–9.

20. Han MC, Park YY, Shim BS. Effect of tamsulosin on the expectant treatment of lower ureteral stones. *Korean Journal of Urology* 2006;47(7):708–11.

21. Hermanns T, Sauermann P, Rufibach K, Frauenfelder T, Sulser T, Strebel RT. Is there a role for tamsulosin in the treatment of distal ureteral stones of 7 mm or less? Results of a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *European Urology* 2009;56(3):407–12.

22. Kaneko T, Matsushima H, Morimoto H, Tsuzaka Y, Homma Y. Efficacy of low dose tamsulosin in medical expulsive therapy for ureteral stones in Japanese male patients: a randomized controlled study. *International Journal of Urology* 2010;17(5):462–5.

23. Kim JW, Cho DY, Lee JG. Effect of tamsulosin on the expected treatment of upper and lower ureteral stones. *Korean Journal of Urology* 2007;48(7):724–30.

24. Kupeli B, Irkilata L, Gurocak S, Tunc L, Kirac M, Karaoglan U, et al. Does tamsulosin enhance lower ureteral stone clearance with or without shock wave lithotripsy?. *Urology* 2004;64(6):1111–5.

25. Liatsikos EN, Katsakiori PF, Assimakopoulos K, Voudoukis T, Kallidonis P, Constantinides C, et al. Doxazosin for the management of distal-ureteral stones. *Journal of Endourology* 2007;21(5):538–41.

26. Lojanapiwat B, Kochakarn W, Suparatchatpan N, Lertwuttichaikul K. Effectiveness of low-dose and standard-dose tamsulosin in the treatment of distal ureteric stones: a randomized controlled study. *Journal of International Medical Research* 2008;36(3):529–36.

27. Mukhtarov S, Turdiev A, Fozilov A, Arustamov D, Ayubov B. Using doxazosin for distal ureteral stone clearance with or without shock wave lithotripsy [abstract no: 774]. *European Urology Supplements* 2007;6(2):216.

28. Porpiglia F, Fiori C, Ghignone G, Vaccino D,

Billia M, Morra I, et al. A second cycle of tamsulosin in patients with distal ureteric stones: a prospective randomized trial. *BJU International* 2009;103(12):1700–3.

29. Sayed MA, Abolyosr A, Abdalla MA, El-Azab AS. Efficacy of tamsulosin in medical expulsive therapy for distal ureteral calculi. *Scandinavian Journal of Urology & Nephrology* 2008;42(1):59–62.

30. Taghavi R, Darabi MR, Tavakoli K, Keshvari M. Survey of the effect of tamsulosin and nifedipine on facilitating juxtavesical ureteral stone passage [abstract no: MP03-06]. *Journal of Endourology* 2005;19(Suppl 1):A9.

31. Vincendeau S, Bellissant E, Houlgatte A, Dore B, Bruyere F, Renault A, et al. Tamsulosin hydrochloride vs placebo for management of distal ureteral stones: a multicentric, randomized, double-blind trial. *Archives of Internal Medicine* 2010;170(22):2021–7.

32. Wang CJ, Huang SW, Chang CH. Efficacy of an alpha1 blocker in expulsive therapy of lower ureteral stones. *Journal of Endourology* 2008;22(1):41–6.

33. Yilmaz E, Batislam E, Basar MM, Tuglu D, Ferhat M, Basar H. The comparison and efficacy of 3 different alpha1-adrenergic blockers for distal ureteral stones. *Journal of Urology* 2005;173(6):2010–2.

34. Zehri AA, Ather MH, Abbas F, Biyabani SR. Preliminary study of efficacy of doxazosin as a medical expulsive therapy of distal ureteric stones in a randomized clinical trial. *Urology* 2010;75(6):1285–8.

35. Pickard R, Starr K, MacLennan G, Lam T, et al. Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; S0140-6736(15)60933-3, [http://dx.doi.org/10.1016/](http://dx.doi.org/10.1016/j.org/10.1016/).

36. Ye Z, Zeng G, Uang H, Tung K, et al. Efficacy and Safety of Tamsulosin in Medical Expulsive Therapy for Distal Ureteral Stones with Renal Colic: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Eur Urol* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.10.033>.

37. Popiglia F, Vaccino D, Billia M, Renard J, et al. Corticosteroids and Tamsulosin in the Medical Expulsive Therapy for Symptomatic Distal Ureter Stones: Single Drug or Association? *European Urology* 50(2006)339–344, doi:10.1016/j.eururo.2006.02.023.

38. Furyk J, Chu K, Banks C, Greenslade J, et al. Distal Ureteric Stones and Tamsulosin: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Multicenter Trial. *American College of Emergency Physicians* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2015.06.001>.

39. Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC, Urologic Diseases of America Project. Urologic diseases in America project: urolithiasis. *Journal of Urology*

2005;173(3):848–57.

40. Morita T, Wada I, Saeki H, Tsuchida S, Weiss RM. Ureteral urine transport: changes in bolus volume, peristaltic frequency, intraluminal pressure and volume of flow resulting from autonomic drugs. *Journal of Urology* 1987;137(1):132–5.

41. Sterrett SP, Nakada SY. Medical expulsive therapy. *Current Opinion in Urology* 2008;18(2):210–3.

42. Bandi G, Best SL, Nakada SY. Current practice patterns in the management of upper urinary tract calculi in the north central United States. *Journal of Endourology* 2008;22(4):631–6.

43. C. Meltzer, Andrew & E. Hollander, Judd & B. Wolfson, Allan & Kurz, Michael & V. Jackman, Stephen & Kirkali, Ziya & W. Kusek, John & Burrows, Pamela. (2017). PNFLBA-04 RANDOMIZED CLINICAL TRIAL OF TREATMENT WITH TAMSULOSIN BEGUN IN THE EMERGENCY DEPARTMENT TO PROMOTE PASSAGE OF URINARY STONES. *The Journal of Urology*. 197. e604. 10.1016/j.juro.2017.03.068.

44. Sun X, He L, Ge W, Lv J. Efficacy of Selective alpha1D-Blocker Naftopidil as Medical Expulsive Therapy for Distal Ureteral Stones. *THE JOURNAL OF UROLOGY* Vol. 181, 1716-1720, April 2009. DOI:10.1016/j.juro.2008.11.118.

45. Ye Z, Yang H, Li H, Zhang X, et al. A multicentre, prospective, randomized trial: comparative efficacy of tamsulosin and nifedipine in medical expulsive therapy for distal ureteric stones with renal colic. *JU International* 2010, (108) 276-279 doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09801.x.

1. Serviço de Urologia do HSI  
E-mail para correspondência:  
frarley@gmail.com