



### Terapia Expulsiva Medicamentosa na Litíase Ureteral: Revisão de Literatura

#### *Medicamental Expulsive Therapy in Ureteral Lithiasis: Literature Review*

**Kenji Maeda Missima<sup>1</sup>,  
Julius de Lima Pedroso<sup>1</sup>,  
Rodrigo Teixeira Siniscalchi<sup>2</sup>**

1. Acadêmicos do 6º ano do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Itajubá. FMIIt/Itajubá-MG.

2. Médico. Doutor em Medicina. Professor Titular da disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina de Itajubá. FMIIt/Itajubá-MG.

Instituição: Hospital Escola de Itajubá.

Recebido em junho de 2014

Aceito em junho de 2014

**Correspondência:**

Kenji Maeda Missima  
Rua Arlindo de Paula Ferreira, 119.  
Bairro: Centro. Cruzília/MG.  
CEP: 37.445-000  
E-mail: [kenjimmissima@gmail.com](mailto:kenjimmissima@gmail.com)

#### RESUMO

A terapia expulsiva medicamentosa na litíase ureteral tem ganhado importante espaço na prática clínica, visto que é um método não invasivo e de grande eficácia. Como se trata de uma afecção comum, de alta incidência e custo, a terapia expulsiva possibilita um manejo clínico menos dispendioso e invasivo, quando comparada a procedimentos intervencionistas. Há consenso na literatura que a terapia expulsiva medicamentosa é efetiva e deve ser utilizada em cálculos com cerca de 5 milímetros de diâmetro, visto que as drogas utilizadas aumentam a taxa e diminuem o tempo de expulsão, além de diminuir a dor e o número de internações. O tamanho e localização do cálculo são de extrema relevância para que se possa considerar o manejo conservador. As drogas que obtêm as melhores taxas expulsivas são os bloqueadores dos receptores alfa-adrenérgicos e os bloqueadores dos canais de cálcio. Analgésicos também são utilizados para o alívio da dor e o uso de corticoides ainda é questionado.

**Palavras-chave:** Ureter, Litíase, Expulsiva.

#### ABSTRACT

Medicamental expulsive therapy for ureteral stones has gained important place in clinical practice, because it is a noninvasive and highly effective method. As it is a common disorder with high incidence and cost, expulsive therapy provides a less costly and invasive clinical management when compared to interventional procedures. There is a consensus that the medicamental expulsive therapy is effective and should be used in calculations with about 5 millimeters in diameter, since the drugs used increase rate and decrease the time of expulsion, in addition to reducing the pain and the number of hospitalizations. The size and location of the calculi are very important for it to be considered conservative management. The drugs that get the best expulsive rates are alpha -adrenergic receptor blockers and calcium channel blockers. Analgesics are also used for pain relief and the use of corticosteroids is still questioned.

**Keywords:** Ureter, Urolithiasis, Expulsive.

## INTRODUÇÃO

A calculose urinária é uma afecção de elevado impacto social e de alto custo, tendo em vista que acomete 5% a 15% dos indivíduos em algum momento da vida e apresenta também elevadas taxas de recorrência.<sup>1</sup> Estima-se que a recidiva dos cálculos ocorra em 50% dos pacientes não tratados entre cinco e dez anos, sendo que o tratamento clínico pode reduzir a recorrência pela metade.<sup>2</sup>

A primeira manifestação da calculose urinária é geralmente representada pela cólica renal,<sup>3</sup> que afeta cerca de 1,2 milhões de pessoas anualmente nos Estados Unidos (EUA), o que representa 1% dos atendimentos nas salas de emergência e 1% do total de hospitalizações.<sup>4</sup> A cólica renal ocorre geralmente quando há obstrução do trato urinário pelo cálculo, sendo a litíase ureteral responsável por até 56% dos casos de cólica renal.<sup>1</sup>

O total anual de despesas médicas nos EUA por cálculos urinários está estimado em 2,1 bilhões de dólares em 2000.<sup>1</sup>

O manejo da litíase ureteral pode ser realizado através do tratamento conservador, da litotripsia extracorpórea por ondas de choque (LECO), da ureterolitotripsia trans-ureteroscópica e de cirurgia aberta. Embora existam muitos fatores a serem considerados na decisão do tipo de tratamento, na maioria das vezes, recomenda-se aguardar a passagem espontânea do cálculo.<sup>5</sup>

Nos pacientes não complicados, a probabilidade da passagem espontânea do cálculo é baseada em vários fatores, incluindo o seu tamanho, a sua posição, o grau de impactação e obstrução. Um estudo de meta-análise realizado pela Associação Americana de Urologia determinou que os cálculos ureterais

com diâmetro menor que 5 milímetros passam em cerca de 98% dos casos. Em geral, a taxa de passagem é de 25% para cálculos localizados no ureter proximal, 45% para os localizados no médio e 75% para os localizados no distal.<sup>6</sup>

Diretrizes das Associações Americana e Europeia de Urologia recomendam uma espera assistida com terapia expulsiva medicamentosa (TEM) nos pacientes com cálculos menores que 1 centímetro, além de um bom controle da dor.<sup>6</sup>

A TEM do cálculo ureteral é uma conduta atualmente estabelecida e suportada por ampla literatura, que demonstrou os benefícios em termos de aumento na chance de eliminação de fragmentos e de diminuição de dor no período de eliminação. O uso de medicamentos aumenta em cerca de 65% a chance de eliminação do cálculo ureteral, do que quando usado apenas analgesia.<sup>7,8,9</sup>

Os receptores alfa-1-adrenérgicos estão presentes em todo o ureter e o bloqueio desses receptores inibe o tônus do músculo liso basal e o peristaltismo descoordenado, mantendo a tônica das contrações de propulsão. Os cálculos ureterais podem induzir espasmos do ureter, que interferem na expulsão dos cálculos. Além disso, os cálculos podem levar a alterações inflamatórias na parede do ureter e ao edema em torno do cálculo, que pode piorar o quadro e levar a compactação e retenção.<sup>9</sup>

Com base nestas observações, a TEM com antagonistas de receptores alfa-adrenérgicos ou bloqueadores dos canais de cálcio e corticoides surgiu como uma opção eficaz e segura para o tratamento inicial do cálculo ureteral.<sup>2,9</sup>

## DESENVOLVIMENTO

### Epidemiologia

A incidência da litíase na população mundial varia da ordem de 5 a 20%,<sup>1,8,10</sup> sendo que cerca de 1.200 a 1.400 indivíduos desenvolverão cálculos a cada ano,<sup>10</sup> com um índice de recorrência de até 50% em 5 anos.<sup>11</sup> Desde o momento do diagnóstico, tratamento e prevenção gerou-se um custo de 23 bilhões de dólares nos Estados Unidos no ano de 1993.<sup>12</sup>

Sua gênese sofre influência de fatores ambientais, como a geografia, clima, atividade diária, como a laboral; medicamentos e fatores dietéticos, como a variação da quantidade de proteína ingerida, sal e água.<sup>9</sup> Existem fatores individuais, como sexo, idade e história familiar possivelmente relacionada com herança poligênica de penetrância incompleta;<sup>9</sup> situações de transmissão genética bem definida são poucas.<sup>12</sup>

A maior incidência ocorre entre a terceira e a quinta década de vida numa proporção de 3 homens para 1 mulher.<sup>10</sup> Nos Estados Unidos, cada cálculo eliminado tem a proporção de 7:1, entre homens e mulheres, possivelmente relacionado ao hábito alimentar das mulheres que cada vez mais trabalham fora de casa.<sup>12</sup>

A doença possui um caráter recorrente: tem-se que a recidiva dos cálculos ocorre em 50% dos pacientes não tratados entre cinco e dez primeiros anos, sendo que o tratamento clínico pode reduzir a recidiva pela metade.<sup>11,13</sup>

A relação entre a ocorrência de cálculos e doenças sistêmicas está mais clara. Recentemente, comprovou-se que o *Diabetes mellitus* tipo 2 predispõe a formação de cálculos por ácido úrico. Também foi comprovada a

associação entre obesidade e síndrome metabólica com litíase, por oxalato de cálcio e ácido úrico.<sup>2,14</sup> A frequência de cálculos é 30% maior entre homens com índice de massa corpórea (IMC) acima de 30 e esta taxa duplica entre as mulheres nessa condição, quando comparadas a pacientes normais.<sup>2</sup>

### Patogenia

A formação do cálculo urinário está ligada ao produto da solubilidade do soluto em uma mistura, que é a concentração limite. Em seguida há a precipitação desse produto. Numa solução mista, onde existem vários solutos com diferentes valores de pH, estes encontram-se em condições de supersaturação sem que ocorra sua precipitação.<sup>12</sup> Tal condição é instável e predisponente à precipitação. No entanto, existem mecanismos que impedem a formação de cristais, como os inibidores de cristalização, citrato, magnésio, glicosaminoglicano, pirofosfanados, além de outros, sendo a própria cinética urinária que propicia a eliminação dos cristais.<sup>15</sup>

Há também a implicação do mecanismo de nucleação heterogênea, onde há o depósito de um mesmo soluto sobre uma base de diferentes características bioquímicas.<sup>12</sup> A somatória desses solutos ao núcleo, é chamada de agregação do cristal, e quando solutos de características diferentes sofrem esse processo por meio de radicais moleculares que se unem, é dado o nome de epitaxia.<sup>15</sup>

### Diagnóstico

O diagnóstico das litíases do trato urinário tem por alicerce o conjunto: história clínica, exame físico e exames de imagem, que

se resumem em três exames: raios-X simples de abdome, ultrassonografia e urografia excretora.<sup>1,10</sup>

A urografia excretora tem por inconveniente a radiação ionizante e a necessidade do uso do contraste iodado, que produz reações imunomediadas tipo 1 em cerca de 10% dos casos.<sup>16</sup> Já o ultrassom, que é um método não invasivo e de baixo custo, encontra-se disponível em quase a totalidade dos serviços de emergência; no entanto, depende do seu operador e tem por limitações os obesos e cálculos que se situam no terço médio do ureter, o que não impossibilita de ser o primeiro exame a ser solicitado.<sup>14</sup> A sensibilidade pode chegar até 96% quando em mãos experientes e esse índice pode melhorar quando associado ao raio-X simples de abdome.<sup>1</sup>

Em 1995, introduzida por Smith, a tomografia computadorizada helicoidal (TC), como alternativa à urografia excretora, é hoje o padrão-ouro no diagnóstico de cálculos renais<sup>17,18</sup> e ureterais devido a sua alta sensibilidade (95%) e especificidade (98%).<sup>1</sup> A TC é um exame de realização rápida, no qual não necessita de contraste iodado, permite mensurar a densidade do cálculo, a qual tem influência sobre o tratamento e possibilita o diagnóstico de outras doenças clinicamente em indivíduos com diagnóstico primário de cálculo urinário em até 13% dos casos. Dentre as suas desvantagens, citam-se o alto custo, que atualmente tem diminuído, e a sua escassa disponibilidade nos serviços de emergência, sobretudo em hospitais públicos do nosso país.<sup>1</sup>

Nesse contexto, a TC helicoidal sem contraste é o melhor exame a ser indicado e, na sua falta, o ultrassom juntamente com raio-X simples do abdome são os exames que devem ser solicitados.<sup>2</sup> Além dos métodos de imagem,

uma análise laboratorial também deve ser feita para um estudo metabólico do paciente e assim entender a causa, origem e composição do cálculo.<sup>18,19</sup>

## **Tratamento**

O tratamento da litíase ureteral pode ser conservador ou interventivo. Intervenções urgentes são indicadas em pacientes com infecção do trato urinário superior associada à obstrução, deterioração da função renal, dor ou vômitos intratáveis, anúria ou obstrução em rim único ou rim transplantado. O tratamento conservador deve ser indicado em cálculos pequenos, caso seja a opção do paciente, e quando a chance de eliminação espontânea seja favorável e ou pode ser acelerada por medicamentos.<sup>1</sup>

## **Tratamento da dor**

Inicialmente, o tratamento deve ser voltado para a crise de dor aguda que, em geral, é acentuada. As medicações utilizadas são restritas aos antiespasmódicos, analgésicos não opioides, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e narcóticos.<sup>6,17</sup> Quando essas drogas são associadas, obtém-se um excelente poder de analgesia.<sup>10</sup> A medicação mais comumente utilizada é a associação do brometo de N-butilescopolamina com dipirona sódica por via endovenosa, devido a sua ação anticolinérgica sobre a musculatura lisa, juntamente com o efeito analgésico.<sup>1</sup>

A dipirona é a droga não opioide mais corriqueiramente utilizada para se obter o efeito analgésico em vários países,<sup>2</sup> com exceção de alguns, como os Estados Unidos e a Inglaterra, que proíbem sua utilização devido ao raro efeito

colateral que é a agranulocitose. A dose usual é 2g/dose (duas ampolas), que pode ser administrada de 6/6 horas, dando preferência pela via endovenosa, inclusive em gestantes. Os principais efeitos adversos de seu uso incluem xerostomia e sonolência. No entanto, o uso de um antiespasmódico não aumenta a eficácia no manejo da dor e pode também, apresentar como efeito colateral, a distensão abdominal e obstipação.<sup>1</sup>

É sabido que os AINEs devem ser evitados quando há risco ou deterioração da função renal.<sup>20</sup> Como efeitos colaterais, têm-se as alterações do trato gastrointestinal, sangramentos, além de vertigens, hipertensão, edema periférico e reações de hipersensibilidade tipo I. Contudo, a utilização de diclofenaco, cetorolaco e os inibidores seletivos da Cox-2 ainda é bem frequente.<sup>6</sup> Tais medicamentos levam ao bloqueio renal da arteríola aferente, diminuindo assim, o ritmo de filtração glomerular e por consequência, tem-se a diminuição da diurese. Quando a dor não é controlada por AINEs, existe a possibilidade do uso dos narcóticos, como exemplo, o sulfato de tramadol, meperidina e a morfina em suas respectivas doses de 50 a 100mg/dose, 1mg/dose e 0,1mg/dose. Há de se considerar que tais medicamentos têm por efeitos adversos náuseas e vômitos e podem levar a sedação, desorientação, miose, aumento da pressão intracraniana, hipotensão, retenção urinária, boca seca, constipação, espasmo biliar e, mais raramente, depressão respiratória e arritmias; além disso, estes têm que ser infundidos de forma lenta e gradual.<sup>1</sup>

#### **Tratamento intervencionista**

O manejo em pacientes com litíase ureteral tem se mantido no método conservador

expectante, devido a alta taxa de eliminação espontânea.<sup>6</sup> No entanto, segundo autores, cerca de um terço a um quinto dos pacientes necessitam de métodos intervencionistas<sup>11</sup> e muitas vezes são aqueles em que a espera pela eliminação espontânea ultrapassam 8 semanas.<sup>21</sup> Há recomendações para que esse período não exceda os 22 dias.<sup>6</sup>

Para isso, os métodos intervencionistas para a retirada dos cálculos ureterais vêm sofrendo mudanças devido ao grande avanço da ureterosopia. A utilização do ureteroscópio está indicada para remoção de cálculos ureterais de dimensões maiores que 5 milímetros, visto que cálculos menores ou iguais a esse tamanho tendem a ser eliminados espontaneamente em 68% dos casos.<sup>2</sup> Disponibilizado inicialmente nos anos 70, a ureterosopia evoluiu a partir dos anos 90 com o surgimento dos aparelhos semirrígidos, que eram mais finos e leves, com possibilidade de um canal de trabalho que permitia a passagem de *baskets* e fibras de laser através dele e também devido à introdução dos ureteroscópios flexíveis, que permitiu uma maior taxa de eliminação do cálculo com um único procedimento.<sup>22</sup> Seu aprimoramento, atualmente deve-se à evolução das câmeras digitais e aos avanços nas fontes de fragmentação de cálculos.<sup>2</sup>

Atualmente, tem-se que tanto a LECO (litotripsia por ondas de choque), como a ureterosopia são eficazes no tratamento dos cálculos ureterais. A ureterosopia apresenta taxas superiores de pacientes livres de cálculo, embora exija anestesia geral e internação, enquanto a LECO é um procedimento ambulatorial, sendo utilizada hoje em cerca de 80% dos casos em litíase renal, realizado sob sedação.<sup>23</sup> É sabido que a ureterosopia é mais cara, porém a eliminação de fragmentos pós

LECO pode causar dor e obstrução ureteral por fragmentos em até 7% dos casos.<sup>2</sup> O conhecimento prévio da composição do cálculo pode auxiliar e estimar o sucesso da LECO. Cálculos de brushita, cistina ou oxalato de cálcio mono-hidratado possuem menor chance de êxito, quando comparados aos de oxalato de cálcio di-hidratado em relação ao procedimento LECO. Os cálculos ureterais maiores que 1 cm devem sempre ser tratados de forma interventiva.<sup>1</sup>

Já o ureteroscópio flexível permitiu que o ureter superior, a pelve renal e os cálices pudessem ser alvos por via retrógrada e que os cálculos localizados nestas posições fossem fragmentados ou removidos via uretra, obtendo excelentes resultados não havendo a necessidade de orifício ou corte.<sup>23</sup> Tal recurso, relativamente novo na urologia, pode facilitar o trabalho em pacientes obesos e portadores de coagulopatias, em que a cirurgia percutânea muitas vezes é difícil ou está contraindicada. Além disso, em pacientes com cálculos renais e ureterais bilaterais, a remoção pode ser realizada em um único tempo cirúrgico. No entanto, um dos grandes entraves para a ampliação do método é o seu alto custo envolvido.<sup>2</sup>

Apesar de pouco indicada, cerca de 1% dos procedimentos para remoção de cálculos nos Estados Unidos da América, a cirurgia aberta ainda tem sua importância no tratamento dos cálculos urinários, mesmo que seja a última indicação no tratamento.<sup>5</sup> O número pode aumentar de acordo com a dificuldade de acesso à tecnologia disponível e falha no tratamento com o ureteroscópio.<sup>24</sup> As principais técnicas de cirurgia aberta feitas são a pielolitomia ampliada, que é a retirada dos cálculos por meio de uma incisão ampla na pelve renal, e a nefrolitotomia anatrófica, que consiste na

remoção do cálculo via incisão de toda a face convexa do rim, chegando ao sistema coletor via acesso do parênquima renal, após clampeamento temporário da artéria renal.<sup>2</sup> No entanto, as mais frequentes complicações da cirurgia renal percutânea são: sangramento e febre, em menor percentual, hidrotórax, perfuração de órgãos e fístula urinária. Hidrotórax tem uma frequência de aproximadamente 1% e geralmente ocorre quando os cálculos encontram-se nos cálices superiores, rins em ferradura e cálculos coraliformes.<sup>9</sup> No entanto, apesar de resultados semelhantes aos da cirurgia percutânea, a cirurgia aberta necessita de uma incisão em região lombar, cuja dor no pós-operatório pode vir a ser uma grande desvantagem, além do maior tempo para a recuperação do paciente e sua possibilidade para retornar às atividades cotidianas. Complicações da incisão, como infecção, hérnia e problemas estéticos podem vir a ocorrer.<sup>24</sup>

As principais indicações de cirurgia aberta atualmente são: grandes massas de litíase renal, que ocupam todos os cálices renais, associadas à estenose de infundíbulo calicial; retirada de cálculo em pacientes que serão submetidos à cirurgia aberta para tratamento de outras patologias associadas; má formação das vias urinárias ou ainda quando não se dispõe de material para realização de cirurgias menos invasivas, frequente em países em desenvolvimento.<sup>2</sup>

### **Terapia expulsiva medicamentosa**

Uma nova abordagem no tratamento clínico dos cálculos ureterais é a chamada terapia expulsiva, que consiste no uso de drogas relaxantes da musculatura ureteral, a fim de

reduzir a peristalse e aumentar o calibre funcional do ureter, facilitando assim a eliminação dos cálculos.<sup>25</sup>

Os principais fatores associados à retenção de cálculo ureteral incluem: espasmo muscular, edema submucoso, dor e infecção dentro do ureter; e a terapia conservadora deve agir sobre esses fatores.<sup>13</sup> Diversas abordagens farmacológicas têm sido propostas nos últimos anos com vista a atuar sobre as possíveis causas de retenção do cálculo.<sup>25</sup>

Dentre as principais drogas utilizadas, citam-se os bloqueadores de canais de cálcio (nifedipina) e os bloqueadores alfa-adrenérgicos (doxazosina, terasozina, tansulozina), utilizados no tratamento da hiperplasia prostática benigna.<sup>2</sup> Estudos realizados sugeriram o benefício significativo da utilização de bloqueadores alfa e/ou bloqueadores dos canais de cálcio como facilitadores da expulsão dos cálculos.<sup>21</sup>

Alguns protocolos associam corticoides a essas drogas, com intuito de reduzir o edema ureteral e facilitar ainda mais a eliminação do cálculo; porém, o custo-benefício de sua utilização é discutível, tendo em vista os potenciais efeitos adversos que os corticoides podem provocar.<sup>2,26</sup>

Mesmo que a literatura pró-tratamento conservador seja escassa, alguns estudos randomizados foram publicados, a fim de avaliar diferentes classes de drogas e obtiveram resultados encorajadores em termos de taxa de expulsão, tempo para expulsão e controle da dor.<sup>25</sup>

Para que a TEM seja eficaz, devemos inicialmente escolher aqueles pacientes cujos episódios de dor possam ser controlados ambulatorialmente, com cálculos ureterais pequenos, em geral 5 milímetros, e que não tenham sinais radiológicos de obstrução ureteral

importante e ou infecção urinária associada, em virtude destes fatores aumentarem o risco de sepse.<sup>1</sup> O emprego da terapia expulsiva requer controle contínuo do paciente, com avaliações clínicas e de imagem semanais ou quinzenais.<sup>2</sup>

Ueno *et al.* estudaram os fatores mais importantes para que um cálculo seja expulso pelo ureter e foi constatado que o tamanho e a localização do cálculo são os principais. O tamanho considerado importante foi o diâmetro, onde os cálculos de 5, 6, 7 e 8 milímetros tiveram taxa de eliminação de 57%, 35%, 28% e 14%, respectivamente.<sup>27</sup>

Com relação à localização, Morse e Resnick determinaram a frequência de passagem espontânea em uma série de 378 pacientes e relataram uma frequência global de passagem espontânea de 60%, sendo essa frequência relacionada à localização, onde 22% ocorreu para cálculos do ureter superior, 46% para cálculos do ureter médio e 71%, cálculos do ureter inferior.<sup>28</sup>

Já o tempo de expulsão, nos cálculos do ureter inferior, o tempo de passagem foi de 4 semanas em 88,1% sendo observadas taxas semelhantes em até 3 meses. No caso dos cálculos nos ureteres superior e médio, a taxa de passagem foi alta até 2 meses e continuou semelhante até os 3 meses. Estes resultados sugerem que a intervenção pode ser realizada em até 4 semanas para cálculos distais e até 2 meses para cálculos proximais.<sup>5</sup>

### **Antagonistas alfa-adrenérgicos**

Apesar do músculo liso ureteral não ter uma inervação direta, a sua atividade contrátil é modulada pelo sistema nervoso autônomo.<sup>6</sup> Malin *et al.* descreveram pela primeira vez a presença de receptores alfa, em maior

quantidade no terço distal, e beta adrenérgicos ao longo de todo o comprimento do ureter humano e a resposta fisiológica, aumento do tônus e frequência da contração do ureter, quando expostos a agonistas alfa-adrenérgicos.<sup>29</sup>

Em contrapartida, os antagonistas do receptor alfa-1-adrenérgicos, em particular, inibem o tônus basal e diminuem a frequência e amplitude peristáltica e como consequência, aumentam o fluxo e diminuem a pressão interna do ureter; eles também bloqueiam a condução da dor visceral pelo sistema nervoso central, agindo nas fibras C ou nos neurônios pós-ganglionares simpáticos.<sup>13</sup>

Sigala *et al.* observaram a expressão da proteína de receptores alfa adrenérgicos nas porções proximal, média e distal dos ureteres.<sup>30</sup> Eles demonstraram que o tipo mais comum de receptor é o alfa-1d, que está presente em todas as porções do ureter; já o alfa-1a é encontrado em maior abundância na porção distal do que na proximal.<sup>9,17</sup>

Bloqueadores alfa-adrenérgicos como a tansulosina, alfuzosina, terazosina e doxazosina são utilizados na TEM. Vários estudos tem demonstrado que os bloqueadores alfa agilizam a passagem, diminuem a dor e, por conseguinte, reduzem a necessidade de analgésicos.<sup>17,26</sup>

A tansulosina foi o bloqueador alfa mais estudado e tem igual afinidade, tanto para o receptor alfa-1<sup>a</sup>, como alfa-1d.<sup>21</sup> Cervenàkov *et al.* foram um dos primeiros a realizar um estudo duplo-cego randomizado com a tansulosina, e obtiveram taxa de expulsão de 80,4% contra 62,8% do grupo controle.<sup>31</sup> Desde este estudo, os autores italianos Dellabella e Porpiglia foram os dois principais pesquisadores neste campo.<sup>17</sup> Dellabella *et al.* demonstraram a eficácia da tansulosina em melhorar as taxas globais de expulsão e redução da necessidade de

analgésicos e risco de reinternação do paciente, principalmente quando combinado com um corticosteroide.<sup>32</sup>

Mais recentemente, Porpiglia *et al.* relataram a utilização de um tratamento adicional de dez dias com a tansulosina para aqueles pacientes que não obtiveram êxito na expulsão com tratamento inicial de mesmo período e droga, que o segundo. Neste estudo, 80% dos pacientes conseguiram a passagem do cálculo, contra menos da metade dos pacientes que não tiveram o tratamento extra.<sup>33</sup>

A maioria dos estudos utilizou a tansulosina, provavelmente por causa de seu uso rotineiro por urologistas e excelente tolerabilidade. Dados comparativos diretos limitados indicam que outros antagonistas alfa (doxazosina e terazosina) podem ter eficácia semelhante.<sup>13</sup>

Um estudo randomizado duplo-cego para avaliar a efetividade da alfuzosina, observou redução do tempo para expulsão do cálculo no terço distal e do uso de analgésicos no grupo que utilizou a droga; entretanto, a taxa de expulsão não foi aumentada.<sup>34</sup>

Em outra meta-análise, foi sugerido o benefício significativo quando da utilização de bloqueadores alfa e ou bloqueadores dos canais de cálcio como facilitadores da expulsão dos cálculos.<sup>21</sup> Os bloqueadores alfa são em geral bem tolerados, com o mínimo de efeitos adversos. Somente 4% dos doentes que receberam tansulosina apresentaram efeitos adversos e apenas 0,2% tiveram que ter seu tratamento suspenso. Não houve relatos de impotência sexual, insuficiência ejaculatória ou diminuição da libido com o tratamento.<sup>21,26</sup>

A análise de Singh e Alter, que englobou 16 estudos e envolveu 1235 pacientes com cálculos ureterais distais, mostrou que a

média do tamanho do cálculo variou de 4,3 a 7,8 milímetros e que o tempo de expulsão foi de 2,7 a 14,2 dias, 2 a 6 dias mais cedo que a média do grupo controle.<sup>21</sup>

A terazosina, também foi testada e segundo Tekin *et al*, em um estudo randomizado prospectivo que avaliou 75 pacientes com cálculos ureterais distais  $\leq 15$  milímetros de largura, os pacientes tratados com 5 mg de terazosina por dia, durante 4 semanas tiveram um aumento estatisticamente mais significativo na taxa de passagem do cálculo, do que os pacientes que receberam placebo (77% versus 46%). O tratamento com terazosina foi particularmente eficaz em cálculos menores que 8 milímetros e os efeitos adversos foram mínimos, sendo que nenhum paciente abandonou o estudo.<sup>35</sup>

### **Bloqueadores dos canais de cálcio**

A contração do músculo liso ureteral é dependente fluxo intra e extracelular de cálcio e ainda, os cálculos podem induzir espasmos do ureter, dificultando ainda mais a passagem deles.<sup>25</sup> Assim, os bloqueadores dos canais de cálcio inibem esse fluxo de cálcio e consequentemente, o espasmo ureteral.<sup>3</sup> Além disso, estudo demonstrou que a nifedipina e o verapamil suprimem a contração fásica rápida do ureter, sem afetar a contração lenta ou peristáltica.<sup>19</sup>

A utilização de antagonistas dos canais de cálcio, tais como, nifedipina também se mostrou útil para a expulsão de cálculos ureterais. Borghi *et al*. avaliaram esse efeito através de um estudo randomizado duplo-cego envolvendo 86 pacientes que receberam metilprednisolona com placebo ou nifedipina. A coorte nifedipina teve uma taxa de passagem

significativamente maior com 87% contra 65%. Outros estudos comparando nifedipina e tansulosina parecem indicar que ambas as drogas são eficazes, porém a tansulosina tem uma taxa discretamente melhor.<sup>36</sup>

Seu uso na terapia médica para litíase ureteral distal foi testado em vários estudos, que demonstraram sua excelente eficácia para induzir a expulsão e o alívio da dor, embora a falta de validação por estudos multicêntricos não lhe permitiu difundir os regimes de tratamento propostos.<sup>6</sup> A análise de dados agrupados proposta por Singh e Alter, que utilizou nifedipina e englobou 9 estudos, incluindo 686 pacientes, a maioria com cálculos ureterais distais  $>5$  milímetros, sugeriu um benefício em termos de expulsão e no tempo para a expulsão do cálculo, quando a nifedipina é combinada com a terapia padrão. Em geral, os efeitos adversos foram observados em 15,2% dos pacientes tratados com bloqueadores dos canais de cálcio e 2,9% tiveram que ter seu tratamento suspenso.<sup>21</sup> Os efeitos mais comuns foram os gástricos, como náuseas, vômitos e desconforto gástrico, além de hipotensão com pressão arterial sistólica menor que 100 mmHg, astenia e cefaleia.<sup>6</sup>

### **Corticoides**

A presença de um cálculo no ureter desencadeia uma reação inflamatória de sua mucosa, o que faz com ocorra diversos graus de edema. Os medicamentos anti-inflamatórios mais utilizados neste contexto são os corticosteroides, que são associados a antagonistas dos receptores alfa-1-adrenérgicos e ou bloqueadores dos canais de cálcio por causa do seu poder de redução do edema e inflamação, diminuindo assim, a obstrução para

facilitar a passagem do cálculo.<sup>17,13</sup> Os corticosteroides devem, no entanto, só serem usados por períodos curtos, a fim de evitar os diversos efeitos adversos associados com a terapia prolongada. A análise do subgrupo de ensaios utilizando medicações concomitantes, como uma dose baixa de esteroides rendeu uma melhora semelhante na taxa de pedra expulsão.<sup>3</sup> O papel da terapia de corticosteroides por si só não tem sido investigada.<sup>13</sup>

Porpiglia *et al.* compararam tansulosina, deflazacort, a combinação dos dois mais analgésicos, os últimos retirados quando necessário. Os grupos eram comparáveis em termos de idade, sexo e tamanho e localização do cálculo. A taxa de expulsão para os quatro grupos foi de 60 %, 37,5 %, 84,8 % e 33,3 %, respectivamente. O corticoide isolado não foi muito eficaz, em comparação com a tansulosina isolada ou combinada com o esteroide.<sup>33</sup>

Os pacientes se beneficiaram imensamente com a terapia de combinação, mas se os esteroides forem contraindicados a terapia com bloqueador alfa como droga única beneficiará o paciente.<sup>17</sup>

## CONCLUSÃO

## REFERÊNCIAS

1. Korkes F, Gomes SA, Heilberg IP. Diagnóstico e tratamento de litíase ureteral. *J Bras Nefrol.* 2009;31(1):55-61.
2. Mazzucchi E, Srougi M. What's new in the diagnosis and management of urinary lithiasis? *Rev Assoc Med Bras.* 2009;55(6):723-8.
3. Marangella M, Vitale C, Bagnis C, Petrarulo M, Tricerri A. Use of drugs for nephrolithiasis. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2008;5(2):131-4.
4. Claros OR, Silva CH, Consolmagno H, Sakai AT, Freddy R, Fugita OE. Current practices in the management of patients

A terapia expulsiva medicamentosa, basicamente feita com o uso dos alfa-bloqueadores, dentre eles o mais importante, a tansulosina, ou com os bloqueadores dos canais de cálcio como a nifedipina, é uma excelente opção para os pacientes portadores de litíase ureteral, pois além de ter baixo custo, aumenta a velocidade e a taxa de expulsão diminui o uso de analgésicos e a taxa de reinternação, principalmente para aqueles com cálculos com tamanho de aproximadamente 5 milímetros de diâmetro e situados no ureter distal. O uso de corticoides associados parece trazer algum benefício, devido à diminuição do edema ureteral, entretanto, essa teoria não é unanimidade entre os urologistas em decorrência dos elevados efeitos colaterais que essa droga pode causar.

Embora a terapia expulsiva medicamentosa tenha eficácia comprovada, há a necessidade de outros estudos para que tal terapêutica tenha uma melhor ação nas outras porções do ureter e em cálculos de tamanhos maiores. Esse tratamento também deve ser mais bem difundido nos prontos-socorros, pois muitos médicos desconhecem essa metodologia para a litíase ureteral.

- with ureteral calculi in the emergency room of a university hospital. *Clinics.* 2012;67(5):415-8.
5. Cha WH, Choi JD, Kim KH, Seo YJ, Lee K. Comparison and efficacy of low-dose and standard-dose tamsulosin and alfuzosin in medical expulsive therapy for lower ureteral calculi: prospective, randomized, comparative study. *Korean J Urol.* 2012;53(5):349-54.
6. Wang CJ, Huang SW, Chang CH. Medical expulsive therapy of ureteral stone. *JTUA.* 2007;18:53-60.
7. Lee JK, Jeong CW, Jeong SJ, Hong SK, Byun SS, Lee SE. Impact of tamsulosin on ureter stone expulsion in korean

- patients: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Korean J Urol.* 2012;53(10):699-704.
8. Moe OW, Pearle MS, Sakhaee K. Pharmacotherapy of urolithiasis: evidence from clinical trials. *Kidney Int.* 2011;79(4):385-92.
  9. Reis RB, Trindade Filho JCS, Simões FA. Manual rápido de urologia. São Paulo: Lemar; 2012. 269p.
  10. Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Straub M, Seitz C. Guideline for urolithiasis. *Eur Urol.* 2012;41.
  11. Stevermer JJ, Ewigman B. Drugs help pass more ureteral stones. *J Fam Pract.* 2008;57(4):224-7.
  12. Chambô JL. Tratamento clínico e profilaxia do cálculo urinário. In: Netto Junior NR. *Urologia Prática.* 7ª ed. São Paulo: Roca; 2008. p.68-72.
  13. Picozzi SC, Marengi C, Casellato S, Ricci C, Gaeta M, Carmignani L. Management of ureteral calculi and medical expulsive therapy in emergency departments. *J Emerg Trauma Shock.* 2011;4(1):70-6.
  14. Rosa M, Usai P, Miano R, Kim FJ, Finazzi Agrò E, Bove P, et al. Recent finding and new technologies in nephrolithiasis: a review of the recent literature. *BMC Urol.* 2013;13:10.
  15. Ortiz V, Ambrogini C. Fisiopatologia e tratamento clínico da litíase urinária. Nardoza Júnior A, Zerati Filho M, Reis RB. *Urologia Fundamental.* São Paulo: Planmark; 2010. p.119-25.
  16. Heidenreich A, Desgrandschamps F, Terrier F. Modern approach of diagnosis and management of acute flank pain: review of all imaging modalities. *Eur Urol.* 2002;41(4):351-62.
  17. Smith RD, Shah M, Patel A. Recent advances in management of ureteral calculi. *F1000 Med Rep.* 2009;53:1-4.
  18. Schade GR, Faerber GJ. Urinary tract stones. *Prim Care.* 2010;37(3):565-81.
  19. Croppi E, Cioppi F, Vitale C. The general practitioner and nephrolithiasis. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2008;5(2):145-8.
  20. Ozdoğan O, Karahan NP, Sarioğlu S, Durak H. Acute kidney injury secondary to NSAID diagnosed on 99mTc MDP bone scan. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2013;22(2):66-9.
  21. Singh A, Alter HJ, Littlepage A. A systematic review of medical therapy to facilitate passage of ureteral calculi. *Ann Emerg Med.* 2007;50(5):552-63.
  22. Lee SH, Kim TH, Myung SC, Moon YT, Kim KD, Kim JH, et al. Effectiveness of flexible ureteroscopic stone removal for treating ureteral and ipsilateral renal stones: a single-center experience. *Korean J Urol.* 2013;54(6):377-82.
  23. Seitz C. Medical expulsive therapy of ureteral calculi and supportive therapy after extracorporeal shock wave lithotripsy. *Eur Urol.* 2010;(supl 9):807-13.
  24. Matlaga BR, Assimos DG. Changing indications of open stone surgery. *Urology.* 2002;59(4):490-3.
  25. Osorio L, Lima E, Autorino R, Marcelo F. Emergency management of ureteral stones: Recent advances. *Indian J Urol.* 2008;24(4):461-6.
  26. Allan GM, Ivers N, Kolber M. Medical management of renal Stones. More than analgesia? *Can Fam Physician.* 2011;57(2):198.
  27. Ueno A, Kawamura T, Ogawa A, Takayasu H. Relation of spontaneous passage of ureteral calculi to size. *Urology.* 1977;10:544-6.
  28. Morse RM, Resnick MI. Ureter calculi: natural history and treatment in an era of advanced technology. *J Urol.* 1991;145:263-5.
  29. Malin JM Jr, Deane RF, Boyarsky S. Characterisation of adrenergic receptors in human ureter. *Br J Urol.* 1970;42(2):171-4.
  30. Sigala S, Dellabella M, Milanese G, Fornari S, Faccoli S, Palazzolo F, et al. Evidence for the presence of alpha1 adrenoceptor subtypes in the human ureter. *NeuroUrol Urodyn.* 2005;24:142-8.
  31. Cervenàkov I, Fillo J, Mardiak J, Kopecný M, Smirala J, Lepies P. Speedy elimination of ureterolithiasis in lower part of ureters with the alpha 1-blocker - tamsulosin. *Int Urol Nephrol.* 2002;34:25-9.
  32. Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Medical-expulsive therapy for distal ureterolithiasis: randomized prospective study on role of corticosteroids used in combination with tamsulosin-simplified treatment regimen and health-related quality of life. *Urology.* 2005;66:712-5.
  33. 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 Int.* 2009;103:1700-3.
  34. Pedro RN, Hinck B, Hendlin K, Feia K, Canales BK, Monga M. Alfuzosin stone expulsion therapy for distal ureteral calculi: a double-blind, placebo controlled study. *J Urol.* 2008;179:2244-7.
  35. Tekin A, Alkan E, Beysel M, Yucebas E, Aslan R, Sengor F. Alpha-1 receptor

blocking therapy for lower ureteral stones: a randomized prospective trial [abstract]. *J Urol* 2004;171(Suppl):1152.

36. Borghi L, Meschi T, Amato F, Novarini A, Giannini A, Quarantelli C, et al. Nifedipine

and methylprednisolone in facilitating ureteral stone passage: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *J Urol*. 1994;152:1095-8.

**Correspondência:** Kenji Maeda Missima Rua Arlindo de Paula Ferreira, 119. Bairro: Centro. Cruzília/MG. CEP: 37.445-000 E-mail: kenjimmissima@gmail.com