

A terapêutica médica expulsiva na litíase do alto aparelho urinário

Expulsive medical therapy in upper urinary tract lithiasis

Autores:

Tiago Neves¹, Pedro Monteiro²,
Artur Canhoto², Hélder Monteiro³

Instituição:

¹Médico do Internato de Urologia, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental – E.P.E., Hospital Egas Moniz;
²Assistente Hospitalar de Urologia, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental – E.P.E., Hospital Egas Moniz;
³Director de Serviço de Urologia, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental – E.P.E., Hospital Egas Moniz.

Correspondência:

Tiago Rafael Rodrigues das Neves
Serviço de Urologia, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental – E.P.E., Hospital de Egas Moniz
Rua da Junqueira, 126, 1349-019 Lisboa
E-mail: Tiagorafaelneves@gmail.com

Data de Submissão: 15 de Setembro de 2010 | Data de Aceitação: 3 de Dezembro de 2010

Resumo

Objectivo: Revisão da evidência clínica mais recente sobre a utilidade e eficácia da terapêutica médica expulsiva na litíase do alto aparelho urinário.

Material e métodos: Revisão dos artigos publicados mediante pesquisa Pubmed.

Resultados: A litíase ureteral associa-se a taxas de emissão espontânea de cálculo de 71-98% nos cálculos <5 mm e 25-53% nos cálculos com 5-10 mm. Vários ensaios clínicos e meta-análises avaliaram o papel da nifedipina e tansulosina na facilitação da expulsão litiásica. As taxas de eliminação em cálculos <15 mm nos ensaios com nifedipina e tansulosina são de 77-87% e 85-100% respectivamente, sendo nos grupos controlo de 35-80%. Com a tansulosina a diminuição do período expulsivo médio pode ser reduzida de 7,5 dias para 4,4 dias. Um ensaio comparativo entre a tansulosina, terazosina e doxazosina revelou taxas de eliminação bastante similares – 79,3%, 78,5% e 75,8% respectivamente. Pelo menos dois ensaios clínicos prospectivos mostram que a tansulosina quando utilizada como terapêutica adjuvante na litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC) de cálculos renais e ureterais melhora as taxas de eliminação espontânea, melhora as taxas de resolução de *steinstrasse* e reduz a sintomatologia, a utilização de analgésicos e o tempo médio de expulsão.

Conclusões: A terapêutica médica expulsiva, particularmente com antagonistas α -adrenérgicos é uma realidade e deve ser considerada em doentes com litíase ureteral não complicada candidatos a terapêutica conservadora. São co-substanciadas tais indicações por vários estudos prospectivos e meta-análises que confirmam o aumento da taxa de eliminação espontânea de cálculos com estes agentes, a diminuição do número de episódios sintomáticos, a diminuição do tempo médio para expulsão, bem como a diminuição do consumo de analgésicos.

Palavras-chave: Litíase urinária, terapêutica médica expulsiva.

Abstract

Objective: Review the recent clinical evidences about the utility and efficiency of expulsive medical therapy in upper urinary tract lithiasis.

Material and methods: Pubmed research of published articles.

Results: Ureteral lithiasis is associated with spontaneous passage rates of 71-98% for ureteral stones smaller than 5 mm and 25-53% in stones with 5-10 mm.

Several trials have evaluated the role of nifedipine and tamsulosin on ureteral stone expulsion. In stones no larger than 15 mm the rates of ureteral

stone passage were 35-80% in the control groups compared with 77-87% in patients treated with nifedipine and 85-100% in patients treated with tamsulosin. With tamsulosin the average number of days to stone passage can be reduced from 7.5 to 4.4. One comparative trial between tamsulosin, terazosin and doxazosin revealed similar expulsion rates – 79.3%, 78.5% and 75.8%.

Two prospective trials revealed that Tamsulosin as an adjuvant in ESWL of ureteral and renal lithiasis is associated with better stone passage rates, less colic episodes and analgesic consumption, shorter expulsive time and better resolution of steinstrasse.

Conclusions: Medical expulsive therapy, in particular adrenergic α -antagonists, is a reality and should be considered in the treatment of patients with uncomplicated ureteral lithiasis. This fact is supported by a substantial number of prospective studies and meta-analysis that confirm the improvement in stone passage rates, less colic episodes, less analgesic use and reduction of stone expulsion time.

Keywords: Urolithiasis, medical expulsive therapy.

Introdução

A urolitíase é reconhecidamente uma doença crónica à qual se associam custos económicos substanciais e morbidade significativa. No ano de 2000 foram estimadas 2 milhões de consultas médicas por urolitíase, só nos EUA, com um custo global avaliado em cerca de 2.1bilhões de dólares¹. O risco global de desenvolver litíase urinária ao longo da vida, nos EUA e na Europa, é de cerca de 5-12%, afectando 13% dos homens e 7% das mulheres².

O desenvolvimento de técnicas cada vez menos invasivas revolucionou a terapêutica da urolitíase nas últimas décadas, principalmente pelas abordagens endoscópicas cada vez mais sofisticadas – ureterorenoscopia (URS) semi-rígida e flexível e cirurgia percutânea renal (PCNL) –, bem como a melhoria dos instrumentos de litotricia extracorpórea de ondas de choque (LEOC).

Na revisão de Tiselius e colaboradores³, publicada nas recomendações sobre urolitíase da Associação Europeia de Urologia, em 2009, as taxas de eficácia no tratamento da litíase uretérica com LEOC (1ª sessão) e URS rondam os 68-97%. No entanto, os riscos associados e potenciais complicações decorrentes da terapêutica estão longe de ser triviais, como são o caso da sépsis, estenose ureteral iatrogénica, steinstrasse e o traumatismo renal³.

Material e métodos

Realizou-se revisão da literatura publicada, até à data, sobre a utilização de agentes farmacológicos facilitadores da expulsão litiásica, na litíase do alto aparelho urinário.

A revisão bibliográfica foi efectuada mediante pesquisa Pubmed utilizando como palavras-chave litíase urinária e terapêutica médica expulsiva.

Resultados e discussão

A litíase ureteral associa-se a taxas de emissão espontânea de cálculo elevadas, sendo factores determinantes reconhecidos para tal o tamanho, a forma e a localização do cálculo⁴. Na realidade, cálculos de 5-10 mm localizados no uretero distal associam-se a taxas de emissão espontânea que rondam os 25-53%, mas se o tamanho do cálculo for <5 mm, estas podem alcançar os 71-98%^{5,6}.

É nesta área que surgiram ao longo do tempo algumas opções farmacológicas com o objectivo de facilitar a eliminação de cálculos – terapêutica médica expulsiva (TME) – particularmente quando na presença de litíase ureteral não complicada, ou seja, sem necessidade inequívoca de derivação: sintomatologia controlável medicamente, ausência de infecção, sem dilatação excessiva do excretor e ausência de insuficiência renal significativa e em que o tamanho, forma e localização do cálculo seja favoráveis.

Vários agentes farmacológicos, que pelas suas propriedades possam facilitar a eliminação de cálculos, têm sido ensaiados na tentativa de reduzir a necessidade de terapêutica cirúrgica ou LEOC, tais como: hormonas, AINE's, antagonistas canais de cálcio, corticoesteróides e antagonistas α – adrenérgicos.

Hormonas

A utilização de hormonas como as prostaglandinas e o glucagón permanecem actualmente no campo de interesse meramente histórico, apesar de um número considerável de estudos realizados com estes e outros agentes, como a progesterona⁷⁻⁹.

AINE'S

Estes agentes têm um papel mais do que definido no tratamento da cólica renal, ficando porém por determinar qual a sua real eficácia na facilitação da expulsão litiásica. São referidos como tendo papel facilitador pela redução do edema local.

Corticoesteróides

Os corticoesteróides são utilizados na TME há várias décadas e a sua utilização baseia-se na evidência clínica que estes agentes reduzem o edema local, facilitando a expulsão litiásica. Porém, os efeitos secundários associados a eles não são de todo negligenciáveis. Recentemente Hollingsworth e colaboradores¹⁰ procederam a meta-análise comparativa da eficácia dos antagonistas dos canais de cálcio e antagonistas α – adrenérgicos. Nesta meta-análise foi também avaliado o papel dos corticoesteróides e curiosamente concluíram que a inclusão de corticoesteróides na TME associa-se a ligeira vantagem mas que o benefício das outras opções não é perdido nos doentes em que os corticoesteróides estão contra-indicados.

Antagonistas Canais de Cálcio

A utilização dos antagonistas de canais de cálcio assenta essencialmente na importância do músculo liso no peristaltismo ureteral. São dois os determinantes fundamentais para o peristaltismo ureteral: determinante miogénico (músculo liso – O'Connor, 1995) e a regulação autónoma, via sistema nervoso neuro-vegetativo.

Os antagonistas dos canais de cálcio actuam na célula muscular lisa, diminuindo o cálcio intracelular, promovendo assim o relaxamento ureteral. Desta forma, diminuem-se os episódios dolorosos e é facilitada a migração litiásica¹¹.

Numa revisão recente dos estudos publicados com a utilização da nifedipina, todos evidenciam benefício clínico na expulsão de cálculos ureterais, sendo que, em apenas um, esse benefício não foi estatisticamente significativo¹¹. Este facto está consagrado na recomendação da sua utilização como primeira linha na litíase ureteral <10 mm, não complicada, nas orientações da EAU até 2007 – nível de evidência clínica Ia¹².

Antagonistas α – adrenérgicos

A caracterização dos receptores adrenérgicos – os receptores α e β – no uretero humano data de 1970, sendo também estabelecido que existe um predomínio de receptores α ¹³. Por seu turno, os receptores α podem ser subdivididos em subtipos α 1a, α 1b e α 1d, com distribuições específicas no aparelho urinário: α 1a – colo vesical, próstata e uretra proximal; α 1b – vasos sanguíneos; α 1d – detrusor e uretero terminal. Foi amplamente estabelecido que

Autor/Ano	Grupo Terapêutica Taxa eliminação espontânea %	Grupo Controlo Taxa eliminação espontânea %	Tamanho cálculo (mm)	Significância estatística
Nifedipina + corticoesteróides vs esteróides				
- Borghi (1994)	87 (34/39)	65 (24/37)	<15	Sim
- Dellabella (2005)	77 (54/70)	64 (45/70)	>4	Não
Nifedipina + corticoesteróides vs controlo				
- Porpiglia (2000)	79 (31/48)	35 (17/48)	<10	Sim
- Porpiglia (2004)	80 (24/30)	43 (12/28)	<10	Sim
Tansulosina + diclofenac vs diclofenac (controlo)				
- De Sio (2006)	90 (45/50)	59 (27/46)	<10	Sim
Tansulosina + corticoesteróides vs corticoesteróides (controlo)				
- Dellabella (2003)	100 (30/30)	70 (21/30)	Sem critério	Sim
- Dellabella (2005)	97 (68/70)	64 (45/70)	>4	Sim
Tansulosina vs nifedipina				
- Porpiglia (2004)	85 (24/28)	80 (24/30)	<10	Não
- Dellabella (2005)	97 (68/70)	77 (54/70)	>4	Sim

Tabela I) Revisão de alguns ensaios clínicos utilizando nifedipina e tansulosina
Adaptado de Samuel P Sterrett *et al.* Medical Expulsive Therapy. Curr Opin Urol 2008¹¹

os receptores $\alpha 1d$ têm localização predominante no uretero terminal^{14,15}.

Em 2008, Rajpathy J *et al.* estudaram “in vitro” o papel do antagonista α -adrenérgico tansulosina no músculo liso ureteral mediante o bloqueio dos receptores $\alpha 1d$, tendo confirmado que o peristaltismo no uretero humano é inibido pela tansulosina, mas não verificando qualquer diminuição do tónus basal, facto pelos próprios atribuído à utilização de segmentos uretéricos não distais¹⁶.

A tansulosina é um derivado metoxibenzenosulfonamida, bloqueador dos receptores α -adrenérgicos com elevada uroselectividade para os receptores $\alpha 1a$ e $\alpha 1d$ ¹⁷. Ela é responsável pela redução da frequência e intensidade do peristaltismo uretérico, permitindo o aumento de fluxo de urina em redor do cálculo, promovendo o relaxamento do músculo liso ureteral e, de acordo alguns trabalhos, parece poder actuar na nocicepção por bloqueio de terminais da dor mediante actuação nas fibras C¹⁸. A sua relativa uro-selectividade quando comparada aos restantes antagonistas α -adrenérgicos ditos não selectivos, tem a vantagem de se associar a menos efeitos secundários cardiovasculares.

Na revisão de Sterrett PS *et al.*¹¹, são vários os ensaios clínicos que mostram que os antagonistas α -adrenérgicos não só são úteis na facilitação da expulsão litiásica como também reduzem o número de episódios sintomáticos.

Porpiglia e colaboradores¹⁹, num total de 114 doentes com litíase do uretero distal 5-10 mm, estudaram prospectivamente a utilização de tansulosina, deflazacort, tansulosina + deflazacort e apenas analgésicos, sendo as taxas de eliminação de 60%, 37,5%, 84% e 33% respectivamente.

Mais recentemente, De Sio *et al.*²⁰ em 96 doentes com litíase uretero distal <10 mm avaliaram a eliminação de cálculos utilizando diclofenac vs diclofenac+tansulosina sendo as taxas de eliminação amplamente favoráveis para a tansulosina (58% vs 90% respectivamente), bem como a diminuição do período até expulsão de 7,5 dias para 4,4 dias respectivamente.

Segundo Yilmaz *et al.*²¹ num estudo comparativo da actuação dos antagonistas α adrenérgicos selectivos e não selectivos (tansulosina, terazosina e doxazosina), e com duração de terapêutica de um mês, as taxas de eliminação obtidas são de 79,3%, 78,5% e 75,8% respectivamente, o que vem de certa forma corroborar a impressão estabelecida de que será sobretudo um efeito de classe.

Desta forma, a TME deve ser considerada em todos os doentes candidatos a terapêutica conservadora por litíase ureteral, estando os antagonistas α -adrenérgicos associados a aumento da taxa de

eliminação espontânea de cálculos, diminuição do número de episódios sintomáticos, diminuição do tempo de expulsão, diminuição da utilização de analgésicos e diminuição da necessidade de intervenções terapêuticas complementares.

Duração da TME

Talvez a dúvida que persista seja qual a duração plausível a que um doente deve ser submetido a TME. Numa revisão recente de Porpiglia²², a duração média de TME tem variado entre 10-45 dias, com taxas de eliminação espontânea díspares entre 33-100% e tempos médios de eliminação entre três a doze dias. Na realidade, os mesmos autores em 1999 referiam na sua prática clínica diária a utilização de TME por um período de até 28 dias²³, mas rapidamente, constataram que a emissão espontânea ocorre maioritariamente nos primeiros 10 dias de terapêutica, facto pelo qual começaram a utilizar ciclos de 10 dias iniciais com tansulosina + deflazacort nos doentes candidatos a TME. Na ausência de eliminação espontânea os doentes eram submetidos a URS ou LEOC. No entanto, foi devido à insistência dos doentes em tentar novo ciclo de TME se o primeiro tivesse falhado que, na ausência de factores de alarme, começaram a utilizar TME por mais um ciclo de 10 dias apenas com tansulosina.

Surgiu assim o primeiro estudo prospectivo que avalia a eficácia e segurança da tansulosina em segundo ciclo de TME após não eliminação espontânea num primeiro ciclo. Perante 80% de taxa de eliminação espontânea de cálculo no segundo ciclo, mesmo após falência do primeiro, versus 49% no grupo controlo, concluíram que um segundo ciclo de TME com tansulosina pode ser utilizado de forma segura e eficaz em doentes em cujo primeiro ciclo não foi bem sucedido e que apresentem litíase ureteral não complicada²².

TME na LEOC

Cada vez mais surge em discussão o eventual papel dos antagonistas α -adrenérgicos como agentes adjuvantes na expulsão litiásica pós-LEOC.

Kupala *et al.* no primeiro estudo prospectivo elaborado com o intuito de avaliar esta possibilidade, aleatorizaram 78 doentes em dois grupos (analgésicos e analgésicos + tansulosina), 30 dos quais com litíase <5 mm e 48 com litíase 6-15 mm. No seu estudo encontraram associação estatisticamente significativa relativa ao aumento da taxa de eliminação espontânea de cálculos pós-LEOC utilizando TME, particularmente em cálculos inicialmente >10 mm²⁴.

Posteriormente Gravina *et al.* corroboraram este facto mediante avaliação prospectiva do papel da tansulosina em doentes com litíase renal submetidos a LEOC, com manutenção de terapêutica adjuvante até três meses²⁵. Constataram aumento significativo das taxas de eliminação espontânea, diminuição dos episódios sintomáticos, menor consumo de analgésicos, maior taxa de resolução espontânea de steinstrasse e menor necessidade de terapêuticas complementares, particularmente em cálculos com mais de 10 mm.

Conclusões

A terapêutica médica expulsiva é uma realidade e deve ser considerada em doentes com litíase ureteral não complicada <10 mm. Os antagonistas α -adrenérgicos, selectivos ou não selectivos, parecem ser particularmente úteis em monoterapia ou em associação com corticoesteróide.

São consubstanciadas tais indicações por vários estudos prospectivos e meta-análises que confirmam o aumento da taxa de eliminação espontânea de cálculos com estes agentes, a diminuição do número de episódios sintomáticos, a diminuição do tempo médio para expulsão, bem como a diminuição do consumo de analgésicos.

A utilização de ciclos prolongados de TME com tansulosina em doentes sem sinais de litíase ureteral complicada também parece ser segura e eficaz.

A tansulosina quando utilizada como terapêutica adjuvante na LEOC de cálculos renais e ureterais melhora as taxas de eliminação espontânea, reduz a sintomatologia, a utilização de analgésicos e o tempo médio de expulsão, parecendo ser particularmente eficaz em cálculos iniciais >10 mm.

Bibliografia

- Pearl MS, Calhoun EA, Curhan GC *et al.* Urologic diseases of America project: Urolithiasis. *J Urol.* 2005;Mar;173(3):848-57.
- Tiselius HG. Epidemiology and medical management of stone disease. *BJU Int.* 2003;91: 758-67
- Tiselius HG, Preminger M, Assimos D *et al.* Guidelines on Urolithiasis [Internet]. European Association of Urology; 2009. Disponível em: http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Urolithiasis.pdf
- Hübner WA, Irby P, Stoller ML. Natural history and current concepts for the treatment of small ureteral calculi. *Eur Urol.* 1993;24(2):172-6.
- Segura JW, Preminger GM, Assimos DG *et al.* Ureteral stones guidelines panel summary report on the management of ureteral calculi. *J Urol.* 1997 Nov;158(5):1915-21
- Ueno A, Kawamura T, Ogawa A, Takayasu H. *et al.* Relations of spontaneous passage of ureteral calculi to size. *Urology.* 1977 Dec;10(6):544-6.
- Raz S, Zeigler M, Caine M. Hormonal influence on the adrenergic receptors of the ureter. *Br J Urol.* 1972;44:405.
- Guyer PB, Delany D. Urinary tract dilatation and oral contraceptives. *Br Med J.* 1970;4:588-90.
- Perlow DL. The use of progesterone for ureteral stones: a preliminary report. *J Urol.* 1980;120:715-6.
- Hollingsworth JM, Rogers MA, Kaufman SR *et al.* Medical therapy to facilitate stone passage: a meta-analysis. *Lancet.* 2006;368:1171-79.
- Sterrett S, Nakada S. Medical Expulsive Therapy. *Curr Opinion Urol.* 2008;18:210-213
- Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG *et al.* 2007 Guidelines for management of ureteral calculi. *J Urol.* 2007 Dec;178(6):2418-34.
- Malin JM Jr, Deane RF, Boyarsky S. Characterization of adrenergic receptors in human ureter. *Br J Urol.* 1970;42:171-4.
- Sigala S, Dellabella M, Milanese G *et al.* Evidence for the presence of alpha1 adrenoceptors subtypes in human ureter. *Neuron Urol Urodyn.* 2005;24(2):142-8.
- Malloy BJ, Price DT, Price RR *et al.* Alpha 1-adrenergic subtypes in human detrusor. *J Urol.* 1998;160:937-43.
- Rajpathy J, Aswathaman K, Sinha M *et al.* An in vitro study on human ureteric smooth muscle with the α 1-adrenoceptor subtype blocker, tamsulosin. *BJU Int.* 2008. 102:1743-5.
- Muramatsu I, Taniguchi T, Okada K. Tamsulosin: α 1-adrenoceptor subtype-selectivity and comparison with terazosin. *Jpn J Pharmacol.* 1998;78:331-5.
- Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Efficacy of tamsulosin in the medical management of juxtavesical ureteral stones. *J Urol.* 2003 Dec .170:2202-5.
- Porpiglia F, Vaccino D, Billia M *et al.* Corticosteroids and tamsulosin in the medical expulsive therapy for symptomatic distal ureter stones: single drug or association? *Eur Urol.* 2006 Aug;50(2):339-44.
- De Sio M, Autorino R, Di Lorenzo G, *et al.* Medical expulsive treatment of distal-ureteral stones using tamsulosin: a single-center experience. *J Endourol.* 2006 Jan;20(1):12-6.
- Yilmaz E, Batislam E, Basar MM *et al.* The comparison and efficacy of 3 different alpha1-adrenergic blockers for distal ureteral stones. *J Urol.* 2005 Jun;173(6):2010-2.

- ²². Porpiglia F, Fiori C, Ghignone G *et al.* A second cycle of tamsulosin in patients with distal ureteric stones: a prospective randomized trial. *BJU Int.* 2009;103:1700-3.
- ²³. Porpiglia F, Destefanis P, Fiori C, Fontana D. Effectiveness of nifedipine and deflazacort in the management of distal ureteral stones. *Urology.* 2000;56:579-82.
- ²⁴. Kupeli B, Irkilata L, Gürocak S *et al.* Does tamsulosin enhance lower ureteral stone clearance with or without shock wave lithotripsy? *Urology.* 2004 Dec;64(6):1111-5.
- ²⁵. Gravina GL, Costa AM, Ronchi P *et al.* Tamsulosin treatment increases clinical success rate of single extracorporeal shockwave lithotripsy of renal stones. *Urology.* 2005;66:24-8.