Fabio Carvalho Vicentini

**Efeito da tansulosina e do nifedipino na eliminação
de fragmentos após litotripsia extracorpórea por
ondas de choque em pacientes com cálculos renais:
estudo prospectivo, duplo-cego e randomizado**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de Doutor em Ciências
Programa de Urologia
Orientador: Prof. Dr. Eduardo Mazzucchi

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Vicentini, Fabio Carvalho

Efeito da tansulosina e do nifedipino na eliminação de fragmentos após litotripsia extracorpórea por ondas de choque em pacientes com cálculos renais : estudo prospectivo, duplo-cego e randomizado / Fabio Carvalho Vicentini. -- São Paulo, 2011.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Urologia.

Orientador: Eduardo Mazzucchi.

Descritores: 1.Cálculos renais 2.Litotripsia 3.Bloqueadores dos canais de cálcio 4.Alfa-antagonistas adrenérgicos

USP/FM/DBD-035/11

Esta Tese segue:

As recomendações do Serviço de Biblioteca e Documentação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, segundo o Guia de Apresentação de Dissertações, Teses e Monografias, elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. – São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação - SBD/FMUSP, 2005.

As normas de referências bibliográficas adaptadas do *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos da *List of Journals Indexed in the Index Medicus*.

O Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa de 2009.

*“Procure ser um homem de valor, em vez de procurar ser
um homem de sucesso”*

Albert Einstein

À minha amada esposa Andréa e minha querida filha Isabella, pelo apoio, paciência e sacrifício que fizeram, sendo privadas de momentos importantes e irreparáveis de atenção, carinho e convívio familiar durante a confecção desta tese.

À minha mãe Suzel e ao meu pai Eduardo, pelo enorme esforço e sacrifício pessoal que fizeram para que eu, assim como meus irmãos, tivéssemos uma educação acima da que era possível para nós, permitindo que pudéssemos chegar onde estamos hoje.

Aos meus irmãos Ana, Gustavo e Bruna, e minhas falecidas avós Tereza Raggio Vicentini e Anna Lindholm de Oliveira Carvalho, pelo apoio incondicional durante toda minha vida escolar e acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Miguel Srougi, Professor Titular da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por ter permitido, apoiado e participado ativamente na elaboração deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Eduardo Mazzucchi, Chefe do Setor de Endourologia e Cálculo Renal da Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela orientação e paciência durante a elaboração e análise desta tese, pelo apoio incondicional, pelo exemplo moral e pela amizade cultivada durante todo o período.

Ao Prof. Dr. Homero Bruschini, Chefe da Pós-Graduação da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo estímulo e confiança desde o início deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Antônio Marmo Lucon, Professor Associado da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo apoio e exemplo que foi e tem sido desde meu primeiro dia na Urologia.

Ao Dr. Marcelo Hisano, Médico Assistente da Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo apoio irrestrito, incentivo e amizade verdadeira durante a realização deste trabalho.

Aos Doutores Elias Assad Chedid Neto, Gustavo Xavier Ebaid, Arthur Henrique Brito e Alexandre Danilovic, Médicos Assistentes do Grupo de Endourologia e Cálculo Renal da Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo apoio e incentivo durante a elaboração e análise dos dados desta tese.

Aos médicos residentes da Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela ajuda no cuidado de todos os pacientes deste trabalho.

À equipe de Anestesia Urológica da Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em especial ao Dr. José Reinaldo Franco Azevedo, responsável pelas anestésias do Setor de Litotripsia Extracorpórea da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

À Sra. Elaine Brasil e o Sr. Renato Santos, enfermeiros da Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela ajuda fundamental na captação dos pacientes e realização das litotripsias durante todo o período deste trabalho.

À Sra. Elisa de Arruda Cruz da Silva, secretária da Pós-Graduação da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por toda ajuda e paciência durante a confecção deste trabalho.

Aos funcionários do Ambulatório de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em especial a Sra. Madalena Quintino, pelo apoio moral e logístico.

Aos funcionários da Enfermaria de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em especial à Enf. Chefe Maria de Lourdes Possari, pela dedicação aos pacientes e pela ajuda em todos os momentos da minha vida urológica.

Ao Departamento de Farmácia do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em especial à Dra. Sônia Lucena Cipriano e à Dra. Márcia Lúcia de M. Marin, pelo apoio logístico na confecção das drogas utilizadas neste estudo.

À todos os funcionários e médicos do Departamento de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo que participaram na realização de exames dos pacientes participantes deste estudo.

À Srta. Bruna Carvalho Vicentini e a Sra. Suzel Aparecida Carvalho Vicentini, pela ajuda na confecção da tabela com os resultados deste trabalho.

À Sra. Emília Furlan Leite pela revisão ortográfica e ao Sr. Rodrigo Barreto Leite pelo apoio logístico.

Ao Sr. Aristides Correia, pela análise estatística e confecção de gráficos deste trabalho.

À Sra. Rafaela Sampaio e ao Sr. Hélio Afonso Júnior pelo apoio na confecção dos exemplares desta tese.

À todos os pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo que humildemente confiaram em nós e participaram deste estudo.

À Deus, pela vida.

Sumário

Lista de Siglas e Abreviaturas

Lista de Símbolos

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

1. Introdução	15
2. Objetivos	20
3. Casuística e Métodos	21
3.1 Análise Estatística	26
3.1.1 Cálculo do número da amostra	26
3.1.2 Análise estatística descritiva	27
3.1.3 Análise estatística inferencial	27
4. Resultados	29
5. Discussão	44
6. Conclusões	57
7. Referências	58
8. Anexos	65

Lista de Siglas e Abreviaturas

LEOC	Litotripsia Extracorpórea por Ondas de Choque
SWL	Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy
NNT	Número Necessário para Tratar
NNH	Número Necessário para Dano
IC	Intervalo de Confiança
RR	Risco Relativo
DP	Desvio Padrão
et al.	e outros
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
PASS	Power Analysis Sample Size
IMC	Índice de Massa Corpórea

Lista de Símbolos

$\geq$	maior ou igual
%	porcentagem
mm	milímetro
®	marca registrada
mg	miligrama
kV	kiloVolts
α	alfa
$\pm$	mais ou menos
X	versus

Lista de Tabelas

Tabela 1	Dados demográficos, tamanho e localização dos cálculos entre os Grupos Tansulosina, Nifedipino e Placebo.	31
-----------------	---	----

Lista de Figuras

Gráfico 1 - Comparação entre o tamanho dos cálculos renais tratados.	31
Gráfico 2 - Taxa de sucesso após LEOC para pacientes com cálculos entre 5 e 20 mm.	33
Gráfico 3 - Taxa de sucesso após LEOC para pacientes com cálculos entre 5 e 9 mm de tamanho.	34
Gráfico 4 - Taxa de sucesso após LEOC para pacientes com cálculos entre 10 e 20 mm de tamanho.	35
Gráfico 5 - Taxa cumulativa para eliminação dos cálculos.	37
Gráfico 6 - Ocorrência de efeito adverso durante o uso das medicações.	40
Gráfico 7 - Ocorrência de rua de cálculos.	42

Resumo

Vicentini FC. *Efeito da tansulosina e do nifedipino na eliminação de fragmentos após litotripsia extracorpórea por ondas de choque em pacientes com cálculos renais - Estudo prospectivo, duplo-cego e randomizado*. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2010.

Introdução: A litotripsia extracorpórea por ondas de choque (LEOC) é o tratamento mais utilizado para cálculos renais de até 20 mm. O uso adjuvante de algumas drogas pode aumentar as taxas de sucesso do procedimento e diminuir a sua morbidade.

Objetivos: Avaliar os efeitos da tansulosina e do nifedipino nas taxas de sucesso, nos episódios de dor e na velocidade de eliminação dos fragmentos após o tratamento de cálculos renais de 5 a 20 mm com uma única sessão de LEOC.

Casuística e Métodos: Foram estudados prospectivamente 136 indivíduos portadores de cálculos renais entre 5 e 20 mm, submetidos à LEOC entre 2006 e 2009. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em 3 grupos para receber diariamente tansulosina 0,4 mg, nifedipino retard 20mg ou placebo por até 30 dias da realização de LEOC. A analgesia foi feita com celecoxibe 200 mg. Os pacientes foram avaliados semanalmente por meio de radiografia de abdome. Foi definido como sucesso do tratamento a ausência de fragmentos maiores que 4 mm ao final de 30 dias. Os parâmetros avaliados foram: taxa de sucesso do tratamento, ocorrência de rua de cálculos, necessidade de analgésicos, intensidade de dor após a LEOC, tempo de eliminação de fragmentos, efeitos adversos da medicação e visitas ao Pronto Socorro.

Resultados: Cento e onze pacientes completaram o estudo. Não houve diferenças demográficas entre os pacientes e nem em relação ao tamanho dos cálculos entre os grupos. As taxas de sucesso foram de 60,5% (23 de 38) no Grupo Tansulosina, 48,6% (17 de 35) no Grupo Nifedipino e 36,8% (14 de 38) no Grupo Placebo. ($p=0,118$) Entre os pacientes com cálculos de 10 a 20 mm, a taxa de sucesso foi significativamente maior nos Grupos Tansulosina (61,9%) e Nifedipino (60,0%) do que no Grupo Placebo (26,1%) ($p=0,024$), porém não foi significativa entre os cálculos de 5 a 9 mm ($p=0,128$). O Número Necessário para Tratar (NNT) da Tansulosina foi de 2,9 e o do Nifedipino foi de 3, considerando-se o uso para cálculos de 10 a 20 mm. Os pacientes que usaram nifedipino tiveram mais efeitos adversos do que os do Grupo Placebo (28,5 % x 2,6% respectivamente, $p = 0,009$), porém sem levar à interrupção do uso da drogas. Não houve diferença significativa entre os grupos Tansulosina x Nifedipino e Tansulosina x Placebo em relação aos efeitos adversos ($p= 0,15$ e $p = 0,054$, respectivamente).

Não houve diferença entre os grupos com relação à intensidade da dor observada após o tratamento ($p=0,28$), ao número de comprimidos de Celecoxibe ($p=0,39$), ao tempo de eliminação dos fragmentos ($p=0,6$), à ocorrência de rua de cálculos ($p=0,482$) e ao número de vistas ao Pronto Socorro ($p=0,175$).

Conclusões: O uso adjuvante de tansulosina ou de nifedipino após LEOC aumenta a taxa de sucesso para cálculos renais entre 10 e 20 mm, porém sem diminuir a intensidade da dor ou a necessidade de analgésicos após o tratamento, nem o tempo de eliminação dos fragmentos.

Descritores: 1. Cálculos renais. 2. Litotripsia. 3. Bloqueadores dos canais de cálcio. 4. Alfa-antagonistas adrenérgicos.

Summary

Vicentini FC. *Effect of tamsulosin and nifedipine on the clearance of fragments after extracorporeal shock waves lithotripsy in patients with kidney stones - a prospective, double-blind and randomized study*. [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2010.

Purpose: We evaluated the effects of the adjuvant use of tamsulosin and nifedipine after extracorporeal shock wave lithotripsy (SWL) for 5-20 mm kidney stones.

Materials and Methods: We conducted a randomized double-blind trial involving 136 patients with radiopaque kidney stones between 2006 and 2009. Patients were divided into three groups to receive daily treatments of 0.4 mg tamsulosin, 20 mg nifedipine retard or placebo for up to 30 days after one session of SWL. The parameters assessed were success rate, analgesic requirements, pain intensity, time to clearance, adverse effects and occurrence of Steinstrasse.

Results: The success rate was 60.5% (23 of 38) in the Tamsulosin group, 48.6% (17 of 35) in the Nifedipine group and 36.8% (14 of 38) in the Placebo group ($p=0.118$). For stones ranging from 10 to 20 mm, the success rates were significantly higher in the Tamsulosin (61.9%) and Nifedipine groups (60.0%) when compared with the Placebo group (26.1%) ($p=0.024$), but not for the 5-9 mm stones ($p=0.128$). The Number Needed to Treat was 2.9 for tamsulosin and 3 for nifedipine. Adverse events were more frequent in the Nifedipine than the Placebo Group (28.5% vs. 2.6%, respectively, $p=0.009$). There was no difference among groups with regard to stone and demographic characteristics, pain intensity, time to clearance and Steinstrasse.

Conclusions: Adjuvant use of tamsulosin or nifedipine after SWL significantly increased the success rates for 10 to 20 mm renal stones and could be recommended. Both drugs had similar beneficial effects and adverse events.

Descriptors: 1. Kidney calculi. 2. Lithotripsy. 3. Calcium channel blockers. 4. Adrenergic alpha-antagonists.

1. Introdução

A litíase urinária é uma afecção que atinge a humanidade desde seus primórdios. Os primeiros relatos de cálculo renal e vesical datam de 4800 antes de Cristo no Egito. (1) Hipócrates foi o primeiro a descrever com precisão o quadro clínico da cólica renal: “Uma dor aguda é sentida no rim, na região lombar, no flanco e no testículo do lado afetado; o paciente urina com frequência; gradualmente a urina diminui. Junto com a urina, sai areia...”(2) Até o século XVIII, poucos médicos realizavam tratamento cirúrgico de cálculos urinários. Somente no final do século XIX que, com o desenvolvimento da anestesia e da pesquisa científica, surgiram descrições de cirurgias renais com sucesso para tratamento de cálculos renais. (3) De lá para cá, o tratamento dos cálculos urinários vem se desenvolvendo constantemente, principalmente nos últimos 30 anos.

Trata-se de uma afecção muito comum. As chances de uma pessoa desenvolver cálculo urinário em algum momento da vida são de 7% nas mulheres e de 13% nos homens. (4) As taxas de prevalência variam de 1 a 10% e as de incidência são de 0,3% ao ano. (5, 6) Além disso, as chances de recidiva de cálculo após o primeiro são de cerca de 30 a 40% em 5 anos. (5, 7)

Adicionalmente, de acordo com dados do Sistema de Saúde dos Estados Unidos, o tratamento do cálculo urinário envolve cifras de cerca de 2,1 bilhões de dólares por ano (em 2000), sendo metade disto destinado a consultas de rotina, tratamentos ambulatoriais e atendimentos de urgência.

(8) Trata-se, portanto, de um problema importante de saúde pública e que, com os avanços em pesquisa e tecnologia, tem sido tratado com cada vez mais eficiência e menor morbidade.

A partir dos estudos de Chaussy no final dos anos 70 (9), o tratamento dos cálculos urinários, principalmente o dos renais, sofreu uma verdadeira revolução, passando do tratamento clássico com cirurgia renal aberta para o tratamento extracorpóreo com aplicação de ondas de choque. As ondas de choque foram inicialmente estudadas após a verificação de danos causados, pelas mesmas, nas asas dos aviões supersônicos. Engenheiros da Dornier Medical System, empresa sediada em Munique, realizaram no final dos anos 60 estudos fundamentais sobre a focalização das ondas de choque e os efeitos destas no tecido humano. Verificaram que era possível gerar e direcionar as ondas de choque para agirem no interior do corpo humano, sem danificar estruturas e órgãos do corpo. (2) Focando estas ondas em cálculos renais, estes são fragmentados como consequência do stress mecânico produzido diretamente pela incidência das ondas de choque e indiretamente pelos jatos formados pelo colapso das bolhas de cavitação. (10)

Atualmente considera-se a litotripsia extracorpórea por ondas de choque (LEOC) como o tratamento mais recomendado para cálculos renais localizados na pelve e nos cálices superiores e médios de até 20 mm. (2) Além do rim, cálculos no ureter e bexiga também podem ser tratados com LEOC com eficiência e segurança. (11)

O sucesso do procedimento depende da fragmentação do cálculo e da eliminação dos fragmentos. A fragmentação depende do tipo de litotritor usado, da resistência, do tamanho e da densidade do cálculo, do operador do aparelho, entre outros fatores. Já a eliminação dos fragmentos depende da anatomia renal, do tamanho destes fragmentos, da localização inicial do cálculo, do calibre e da peristalse ureteral, da presença de edema e de espasmo no ureter. (12) A expulsão dos fragmentos após a fragmentação ocorre pelo peristaltismo ureteral e pela diurese. Entretanto, muitas vezes existe dificuldade na eliminação dos fragmentos produzidos, fato que pode causar desde cólicas leves até insuficiência renal obstrutiva e sepse. Além disso, fragmentos não eliminados podem voltar a crescer e levar a dano renal ou necessidade de novos procedimentos. (13) A cólica renal ou ureteral é a principal manifestação da obstrução ureteral causada pelo fragmento de cálculo eliminado do rim e é fonte de considerável morbidade. Esta dor intensa é mediada por prostaglandinas liberadas pelas células musculares lisas do ureter em resposta à obstrução. As prostaglandinas aumentam o peristaltismo ureteral com a intenção de forçar a passagem do cálculo, além de aumentar a sensibilidade dos nocirreceptores a estimulantes, tais como a bradicinina, o que causa dor e resposta visceral com náuseas e vômitos. (2)

Diversas drogas têm sido estudadas com a finalidade de aumentar as taxas de eliminação espontânea de cálculos ureterais. Estudos mostram que drogas bloqueadoras dos canais de cálcio, tais como o nifedipino, têm efeito direto na inibição da atividade ureteral (14) e que também têm efeito clínico

importante na eliminação de cálculos ureterais e na diminuição da intensidade da dor nos episódios de cólica ureteral. (15-17) O nifedipino é um antagonista do cálcio do tipo 1,4-diidropiridina. Os antagonistas do cálcio reduzem o influxo transmembranoso de íons de cálcio para o interior da célula através do canal lento de cálcio. Isto leva ao relaxamento das células musculares lisas. (14) Além disso, estudos mostram efeitos dos bloqueadores de canal de cálcio na musculatura lisa da pelve renal e na geração e propagação das ondas peristálticas da pelve renal e do ureter proximal. (18)

Além do nifedipino, diversos trabalhos têm demonstrado que o uso de medicamentos bloqueadores de receptores alfa do sistema nervoso simpático (alfabloqueadores) poderia diminuir a intensidade da cólica renal (19) e auxiliar na eliminação dos fragmentos resultantes da LECO em cálculos ureterais e renais, além de possivelmente diminuir os episódios de cólica renal. (16, 20-30) Receptores alfa-adrenérgicos são encontrados no músculo liso ureteral. Os principais subtipos de receptores alfa encontrados no ureter são o Alfa-1A e Alfa-1D. Estes receptores são responsáveis pelo relaxamento do músculo detrusor e do terço distal do ureter, principalmente em sua porção intramural. (31-34) Além disso, os alfabloqueadores são capazes de diminuir o tônus basal e a frequência da peristalse ureteral, dilatando a luz ureteral e podendo facilitar a passagem de fragmentos de cálculos. (20, 35)

O alfabloqueador mais utilizado nos estudos é o cloridrato de tansulosina (tansulosina), um bloqueador específico dos receptores alfa-1A e alfa-1D,

porém outros alfabloqueadores menos seletivos (doxazosina e terazosina) também parecem ter efeitos semelhantes. (26)

Os trabalhos mostram que pode haver benefício no uso de alfa-bloqueadores e de bloqueadores de canal de cálcio, tanto na eliminação de cálculos ureterais como de fragmentos residuais após LEOC, porém há poucos estudos randomizados e duplo-cegos comparando o uso de tansulosina e placebo que possam comprovar definitivamente o papel destas drogas após a realização de LEOC em cálculos renais. (29) Além disso, ao que concerne nosso conhecimento, não há trabalho na literatura que compare os efeitos da tansulosina com os do nifedipino em relação ao placebo na eliminação de fragmentos para pacientes submetidos à LEOC para cálculos renais.

2. Objetivos

- 2.1 Avaliar a taxa de sucesso do tratamento de cálculos renais entre 5 e 20 mm com litotripsia extracorpórea, utilizando tansulosina, nifedipino ou placebo como drogas adjuvantes.
- 2.2 Avaliar a influência destas drogas na quantidade e intensidade dos episódios de cólica ureteral após o tratamento.
- 2.3 Avaliar a influência destas drogas na velocidade de eliminação dos fragmentos de cálculo após LEOC.

3. Casuística e Métodos

O presente estudo foi realizado no Setor de Litotripsia Extracorpórea da Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, entre Outubro de 2006 e Dezembro de 2009. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAPPesq 278/06) e registrado no Clinical Trials sob o número NCT01215708. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento de participação no estudo (ANEXO A). Este trabalho foi financiado com recursos da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) na forma de concessão de Bolsa de Doutorado.

Os critérios de inclusão foram pacientes portadores de cálculos urinários radiopacos com tamanho entre 5 e 20 mm, localizados na pelve renal ou nos cálices superiores ou médios tratados com LEOC. Os cálculos foram avaliados por radiografia simples de abdome e ultrassonografia de vias urinárias. O tamanho do cálculo foi medido na tela do computador com auxílio da régua do programa de visualização de radiografias, sendo considerado o comprimento do seu maior eixo como seu tamanho.

Os critérios de exclusão foram cálculos ureterais concomitantes, cálculos radiotransparentes, cálculos em cálices inferiores, uso concomitante de alfa-bloqueadores, paciente com tendência a hipotensão arterial ou postural, cirurgia pieloureteral prévia, insuficiência cardíaca congestiva, idade inferior a 18 anos, obesidade mórbida, infecção urinária vigente, hidronefrose

acentuada, coagulopatia, anomalias urinárias congênitas, malformações ósseas severas, aneurisma de aorta ou de artéria renal e gravidez. Pacientes com cálculos que não sofreram alteração da sua forma imediatamente após a LEOC não entraram no estudo, pois foram considerados como falha do tratamento da LEOC.

As sessões de litotripsia foram realizadas em aparelho Dornier Compact Delta ® (Dornier MedTech, Munique, Alemanha) operado por uma enfermeira especializada e supervisionada por um urologista, sendo a localização dos cálculos feita por fluoroscopia e por ultrassonografia. Os procedimentos foram realizados sob anestesia geral conduzida por médico anestesista, com uso inalatório de Sevoflurano associado à injeção endovenosa de propofol 500mg, fentanila 0,1mg, tramadol 100mg, escopolamina 20mg e ondansetrona 4mg. Os procedimentos tiveram um máximo de 4000 pulsos ou no mínimo 3000 em caso de haver visualização de fragmentação total do cálculo. A frequência utilizada foi de 90 impulsos por minuto. A potência do aparelho foi iniciada em 11 kV e elevada gradativamente a cada 500 impulsos até o máximo de 14 kV. Pacientes diabéticos, com prótese valvar cardíaca, com cálculos de infecção, idade acima de 65 anos ou com hepatopatia crônica receberam antibioticoprofilaxia com Ampicilina ou Amoxicilina 2 g via oral mais Gentamicina 80 mg intramuscular 30 minutos antes da LEOC, em dose única, seguindo as normas do Manual de Condutas do Setor de Endourologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Os pacientes permaneceram em recuperação pós-anestésica por até seis horas após o procedimento e foram medicados com dipirona, tramadol e ondansetrona se necessário. Todos os pacientes receberam alta hospitalar no mesmo dia do procedimento. Após a realização da LEOC, todos os pacientes foram orientados a ingerir pelo menos 2 litros de líquidos por dia e a preencher diariamente, em um formulário fornecido pelo pesquisador, se usaram corretamente a medicação, a data de eliminação de fragmentos do cálculo, ocorrência e intensidade de dor, a quantidade de comprimidos de Celecoxibe, visitas ao Pronto Socorro e ocorrência de algum efeito adverso. (ANEXO B)

Após a LEOC, os pacientes foram divididos aleatoriamente em três grupos a serem tratados com cloridrato de tansulosina 0,4mg (Grupo Tansulosina), placebo (Grupo Placebo) ou nifedipino retard 20mg (Grupo Nifedipino) por via oral, em dose única diária, pelo período máximo de 30 dias, com início no mesmo dia do procedimento de LEOC.

A randomização foi feita a partir de uma tabela com letras sequenciais gerada por programa de computador.

O caráter duplo-cego do estudo foi garantido, pois os pacientes receberam os comprimidos dentro de cápsulas idênticas colocados em frascos brancos que se diferenciavam entre si por uma letra em seu rótulo (K, R ou S). Nem os pacientes nem o médico pesquisador sabiam o significado das letras. Somente o farmacêutico responsável pela confecção das drogas sabia o significado das letras. Este significado somente foi

revelado ao pesquisador após o término da análise estatística dos dados. Cada frasco continha 30 cápsulas da medicação.

O sucesso do tratamento foi definido como a eliminação total de cálculos ou presença de fragmentos residuais clinicamente assintomáticos menores ou iguais a 4 mm após 30 dias ou menos da realização de uma única sessão de litotripsia.

Falha foi definida como ausência de fragmentação do cálculo ou presença de fragmentos maiores que 4 mm após 30 dias do tratamento. O período de eliminação dos fragmentos foi definido como o tempo decorrido entre o procedimento e o último dia em que o paciente apresentou cólica ou o último dia que o paciente eliminou fragmentos (o que viesse por último), associado com a última alteração da radiografia realizada semanalmente.

Foram considerados efeitos adversos das medicações os sintomas referidos pelos pacientes durante o uso das mesmas que não pudessem ser explicados pelo procedimento ou pela eliminação dos fragmentos (tais como alergia, cefaléia, tontura, fraqueza, ejaculação retrógrada, etc.).

O evento “rua de cálculos” foi definido como visualização de mais de um fragmento de cálculo no ureter parados no mesmo local, vistos em pelo menos duas radiografias com intervalo de sete dias entre elas.

A analgesia foi avaliada com a contagem do número de comprimidos de celecoxibe 200mg utilizados pelo paciente e pela intensidade da dor de acordo com escala visual validada fornecida ao paciente (36) (ANEXO B), variando de 0 a 10. Foram fornecidos para cada paciente 6 comprimidos de celecoxibe 200 mg (Celebra ®, Pfizer) e estes foram orientados a utilizá-los

de acordo com a necessidade individual em caso de dor, na frequência de 12 em 12 horas. Os pacientes foram orientados a não tomar outros analgésicos nesse período e a comparecer ao Pronto Socorro de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em caso de dor severa. O celecoxibe é um anti-inflamatório não hormonal, inibidor específico da cicloxigenase 2 (COX-2), tendo efeitos colaterais gástricos menores que os outros anti-inflamatórios não seletivos.

(37)

Para comparar a intensidade da dor dos pacientes, foi avaliado se houve episódio de dor e também foi utilizado um escore de dor definido como a soma das notas dadas pelos pacientes para cada episódio de dor ocorrido após o tratamento do cálculo, de acordo com a escala visual anteriormente visualizada. Por exemplo, se o paciente teve 3 episódios de dor, com notas 3, 4 e 5 (de acordo com a escala visual de dor), o respectivo escore foi de $3 + 4 + 5 = 12$.

Os pacientes foram orientados a retornar em uma semana ao ambulatório do pesquisador com uma radiografia de abdome realizada no dia do retorno. Este procedimento foi repetido semanalmente pelo período de 30 dias. Durante o seguimento, caso fosse verificado, em duas radiografias consecutivas, que o cálculo não sofreu alteração de tamanho, foi considerado como falha da LEOC e o paciente, excluído do estudo. Os pacientes que não retornaram em nenhuma consulta foram também excluídos.

Em caso de urgência, foram orientados a procurar o Pronto Socorro de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Para avaliar a eficiência das drogas, foi calculado o Número Necessário para Tratar (NNT) das drogas. Este número representa quantos pacientes precisam ser tratados para um paciente ter o benefício esperado. Quanto mais baixo o NNT, mais efetivo é o medicamento.

Também foi calculado o Número Necessário para Dano (NNH), que representa quantos pacientes precisam receber a droga para apresentarem um efeito adverso significativo.

3.1 Análise Estatística

3.1.1 Cálculo do número da amostra

Para o cálculo do número da amostra foi utilizado o software PASS® – Power Analysis Sample Size.

O tamanho da amostra foi de 52 casos para cada grupo, com um poder de 80% de detectar uma diferença de 20% entre os grupos, usando o teste de Qui-quadrado com um nível de significância de 0,05.

As perdas estimadas foram de 20%.

3.1.2 Análise estatística descritiva

As análises descritivas foram realizadas apresentando médias acompanhadas dos respectivos intervalos de confiança de 95% e/ou desvios padrão ($\pm dp$).

3.1.3 Análise estatística inferencial

Para avaliar se as variáveis quantitativas como, idade, índice de massa corpórea (IMC), tamanho do cálculo, escores de dor e número de comprimidos de celecoxibe diferiram significativamente entre os Grupos Tansulosina, Placebo e Nifedipino, recorreu-se à Análise de Variância (ANOVA) de uma via. Os pressupostos da distribuição normal em cada grupo e a homogeneidade das variâncias entre os grupos foram avaliados, respectivamente, com o teste de Shapiro-Wilk e com o teste de Levene. Quando as variáveis não apresentaram distribuição normal, utilizou-se o teste não paramétrico Kruskal Wallis.

Para as variáveis qualitativas como sexo, lado, efeitos colaterais, localização do cálculo, taxa de sucesso após uma sessão de litotripsia, foi utilizado o teste do Qui-quadrado de comparação entre proporções.

Para a variável tempo de eliminação dos fragmentos, foram utilizadas curvas de Kaplan-Meier. Para a comparação das curvas, foi utilizado o teste de Breslow (teste de Wilcoxon generalizado).

Foi considerada uma probabilidade de erro do tipo I (α) de 0,05 em todas as análises inferenciais.

As análises estatísticas descritivas e inferenciais foram executadas com o software SPSS versão 13 (SPSS 13.0 for Windows).

4. Resultados

Foram avaliados, entre Outubro de 2006 a Dezembro de 2009, 136 pacientes, sendo que 111 (81,6%) completaram o seguimento e 25 (15,3%) não retornaram em nenhuma consulta após a litotripsia, sendo, portanto, excluídos.

Os três grupos foram comparáveis em relação aos dados demográficos e características clínicas (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Dados demográficos, tamanho e localização dos cálculos dos pacientes estudados.

	Grupo Tansulosina	Grupo Placebo	Grupo Nifedipino	<i>p</i>
Número de pacientes	38	38	35	
Idade média (anos $\pm$ dp)	47,3 $\pm$ 11,5	45,7 $\pm$ 15,1	48,6 $\pm$ 10,4	0,62
Sexo masculino	16 (42,1%)	24 (63,2%)	18 (51,4%)	0,56
Lado direito	18 (47,4%)	21 (55,3%)	19 (54,3%)	0,75
IMC (média $\pm$dp)	25,4 $\pm$ 3,0	25,7 $\pm$ 4,0	25,2 $\pm$ 3,5	0,87
Mediana do tamanho do cálculo em mm (valor mínimo e máximo)	10 (5-20)	12 (6-20)	10 (5-20)	0,14
Número de pacientes de acordo com tamanho do cálculo				
5-9 mm	17 (44,7%)	15 (39,5%)	10 (28,6%)	
10-20 mm	21 (55,3%)	23 (60,5%)	25 (71,4%)	0,35
(Gráfico 1)				
Localização do cálculo				
Cálice superior	11 (28,9%)	7 (18,4%)	7 (20,0%)	
Cálice médio	13 (24,2%)	16 (42,1%)	14 (40,0%)	
Pelve	14 (36,8%)	15 (39,5%)	14 (40%)	
				0,83

Gráfico 1. Comparação entre o tamanho dos cálculos renais tratados.

Com relação à taxa de sucesso, o Grupo Tansulosina obteve 60,5% de sucesso, o Grupo Placebo obteve 36,8% e o Grupo Nifedipino 48,6%, não havendo diferença estatisticamente significativa ($p=0,118$).

Os grupos foram então estratificados de acordo com o tamanho (entre 5 e 9 mm e entre 10 e 20 mm). Não houve diferença na taxa de sucesso de cálculos entre 5 e 9 mm, porém a taxa de sucesso de cálculos medindo entre 10 e 20 mm foi significativamente maior nos pacientes tratados com nifedipino e tansulosina. (**Gráficos 2, 3 e 4**)

Gráfico 2 - Taxa de sucesso após LEOC para pacientes com cálculos entre 5 e 20 mm.

Gráfico 3 - Taxa de sucesso após LEOC para pacientes com cálculos entre 5 e 9 mm de tamanho.

Gráfico 4 - Taxa de sucesso após LEOC para pacientes com cálculos entre 10 e 20 mm de tamanho.

O risco relativo (RR) do sucesso com o uso de tansulosina e de nifedipino em relação ao placebo para cálculos entre 10 e 20 mm foi de 2,4 (IC 95% 1,10 - 5,10) e 2,3 (IC 95% 1,07 - 4,91), respectivamente. Não houve diferença significativa entre os Grupos Tansulosina e Nifedipino em relação à taxa de sucesso (RR 1,03 IC95% 0,64-1,64).

Já o número de pacientes que precisam ser tratados para que houvesse um beneficiado (NNT) da tansulosina foi de 2,9 e o do nifedipino foi de 3, considerando-se o uso para cálculos entre 10 e 20 mm.

Os tempos médios para eliminação dos fragmentos nos Grupos Tansulosina, Placebo e Nifedipino foram respectivamente de $15,3 \pm 2,1$ dias, $15,9 \pm 2,4$ dias e $16,7 \pm 2,2$ dias, sem diferença estatística entre eles ($p=0,69$), como mostra o **Gráfico 5**.

Gráfico 5 - Taxa cumulativa para eliminação dos cálculos.

Com relação à avaliação da dor referida após o tratamento com LEOC, observou-se que 27 (71%) pacientes do Grupo Tansulosina tiveram algum episódio de dor, 28 (73,6%) no Grupo Placebo e 30 (85,7%) no Grupo Nifedipino, não havendo diferença significativa entre os grupos. ($p=0,46$).

Não houve diferença na mediana de comprimidos de celecoxibe 200 mg utilizados em cada grupo. O Grupo Tansulosina utilizou, na mediana, 2 comprimidos (0 a 28), o Grupo Placebo 1,5 (0 a 15) e o Grupo Nifedipino 3 (0 a 19) ($p=0,39$).

Com relação ao escore total de dor, não foi verificada diferença significativa entre os grupos. A média do escore de dor no Grupo Tansulosina foi de $15,7 \pm 8,2$, no Grupo Placebo foi de $20,8 \pm 14,7$ e no Grupo Nifedipino foi de $24,0 \pm 13,3$ ($p=0,28$).

Com relação aos efeitos adversos, dez pacientes (28,5%) do Grupo Nifedipino, 6 (15,8%) do Grupo Tansulosina e 1 (2,6%) do Grupo Placebo apresentaram efeitos adversos ($p = 0,009$), o que corresponde a 15,3% do total de pacientes. **(Gráfico 6)** O Grupo Nifedipino apresentou significativamente mais eventos adversos do que o Grupo Placebo ($p = 0,002$). A diferença entre os Grupos Tansulosina e Placebo e Tansulosina e Nifedipino não foi significativa ($p = 0,54$ e $p = 0,15$ respectivamente) Os efeitos adversos principais citados pelos pacientes do Grupo Nifedipino foram tontura em 40% dos casos e cefaleia 60%. Já no Grupo Tansulosina foram cefaléia em 66,6% dos casos, tontura em 16,6% e reação alérgica em 16,6%, enquanto que no Grupo Placebo houve somente um caso de queixa

de fraqueza. Não houve queixas de ejaculação retrógrada ou de hipotensão documentada durante o uso das medicações.

O Número Necessário para Dano (NNH) do nifedipino em relação ao placebo foi de 3,8, ou seja, 3,8 pacientes precisam ser tratados com nifedipino para que um tenha um efeito adverso em relação ao placebo.

Gráfico 6 - Ocorrência de efeito adverso durante o uso das medicações.

Foi observada formação de rua de cálculos em 11 pacientes do total (9,9%), sendo 5 (13,2%) pacientes no Grupo Tansulosina, 2 (5,3%) pacientes no Grupo Placebo e 4 (11,4%) no Grupo Nifedipino, não havendo diferença significativa entre os grupos ($p=0,48$) (**Gráfico 7**).

Dos pacientes que tiveram rua de cálculos, um paciente do Grupo Placebo foi submetido à ureterolitotripsia endoscópica e um paciente do Grupo Nifedipino foi submetido à LEOC com resolução do quadro. Ambos foram tratados por conta de dor refratária ao tratamento clínico. Todos os demais pacientes eliminaram espontaneamente os fragmentos de cálculos.

Gráfico 7 – Ocorrência de rua de cálculos.

Finalmente, em relação ao número pacientes que precisaram ir ao Pronto Socorro para tratamento de dor ou outras complicações, também não houve diferença significativa entre os grupos, sendo de 5 pacientes (13,2%) no Grupo Tansulosina, 4 (10,5%) no Grupo Placebo e 9 (25,7%) no Grupo Nifedipino. ($p=0,175$). Os motivos das visitas ao Pronto Socorro no Grupo Tansulosina foram dor nos cinco casos, enquanto que no Grupo Placebo foram dor em três casos e hipertensão em um caso e no Grupo Nifedipino foram dor em oito casos e retenção urinária por cálculo uretral uma vez.

5. Discussão

Após a fase inicial de fragmentação do cálculo pela ação das ondas de choque, a eliminação total dos cálculos depende da passagem espontânea dos fragmentos pelo ureter. Fatores que afetam a eliminação dos fragmentos são: a anatomia renal, o tamanho dos fragmentos, a localização do cálculo, o calibre e a peristalse ureteral e a presença de edema ou de espasmo ureteral. A eliminação ocorre graças, sobretudo, à diurese e pelo peristaltismo do trato urinário. (11, 13) A musculatura lisa ureteral contém receptores alfa-adrenérgicos, principalmente em seu terço distal, com predominância dos subtipos alfa 1A e alfa 1D. (32, 33) Sua inibição provoca o relaxamento do ureter e diminui sua peristalse, aumentando o fluxo de urina e facilitando a passagem de fragmentos. (23, 34) Estudos prévios demonstraram ação efetiva tanto da tansulosina quanto de outros alfabloqueadores na eliminação de cálculos ureterais. (26)

Para o presente estudo, foi escolhida a tansulosina por ser um bloqueador específico dos receptores predominantes no ureter. Já o nifedipino é um bloqueador de canais de cálcio que age em todas as células musculares lisas, bloqueando a entrada de cálcio na célula, levando a redução das contrações fásicas do ureter sem diminuir o tônus da contração, diminuindo assim os espasmos ureterais, facilitando a passagem de urina e fragmentos. (38)

No presente estudo, foi possível demonstrar, de forma randomizada e duplo-cega, que a utilização de tansulosina ou de nifedipino após a realização de LEOC para cálculos renais entre 10 e 20 mm não localizados no cálice inferior aumenta as taxas de sucesso do procedimento. ($p=0,024$). Para cálculos entre 5 e 9 mm, é possível que os fragmentos gerados sejam pequenos e que sua eliminação espontânea seja mais fácil, não dependendo muito das condições do ureter. A fragmentação de cálculos entre 10 e 20 mm gera mais e maiores fragmentos que possivelmente tem maior dificuldade de eliminação. Talvez seja justamente nesta situação que o uso de medicações adjuvantes que relaxem o ureter tenha efeito. Os estudos a seguir parecem reforçar estes achados.

O primeiro estudo a avaliar o efeito da utilização de tansulosina após a realização de LEOC para cálculos renais foi feito por Gravina et al. (20) Nesse estudo, foram randomizados, sem cegamento, 130 pacientes para receber tansulosina ou apenas analgesia convencional após a realização da LEOC. Quando avaliados 30 dias após a LEOC, a taxa de sucesso para os pacientes que tomaram tansulosina foi de 55,9% e dos pacientes sem tansulosina foi de 46,1%, não havendo diferença significativa entre os grupos. Porém, quando reavaliados após 3 meses de tratamento, 78,5% dos pacientes que tomaram tansulosina estavam livres de cálculos contra 60% dos que não tomaram. ($p=0,037$) Ainda neste estudo, os autores puderam verificar que houve benefício somente para os pacientes com cálculos entre 10 e 20 mm (81% x 55%, $p=0,009$). Nos cálculos entre 4 e 9 mm, não houve diferença significativa nos resultados entre os pacientes que tomaram ou

não tansulosina (75% x 68% respectivamente, $p > 0,05$). Estes achados são similares aos do nosso estudo, com a diferença que o benefício no uso de tansulosina se deu apenas após 90 dias de uso contínuo da medicação.

Em outro estudo realizado por Naja et al. em 2008 (28), 116 pacientes foram divididos em dois grupos, um para receber tansulosina 0,4 mg após o tratamento com LEOC para cálculo renal e o outro não. Os pacientes foram submetidos a até três sessões de litotripsia. As taxas de sucesso após três semanas da primeira sessão foram de 52,9% para os pacientes com tansulosina e 30,8% para os sem ($p=0,016$), próximas às do nosso estudo, porém independentemente da estratificação por tamanho. Um fato interessante neste trabalho é ao final de três meses de tratamento com realização total de até três sessões de LEOC, os resultados foram equivalentes entre os dois grupos (94,1% do grupo com tansulosina contra 84,6% do grupo sem, $p=0,14$). Os autores concluem que o uso de tansulosina leva a eliminação total de fragmentos mais rápido e com menos sessões de LEOC.

Achado similar foi feito por Bhagat et al., (27) onde, em um estudo duplo-cego e randomizado com utilização de tansulosina ou de placebo, foram avaliados 58 pacientes. O grupo que recebeu tansulosina teve taxas de sucesso de 96,6% contra 79,3% do grupo Placebo ($p=0,04$). Os autores puderam verificar, assim como nós, que houve benefício no uso de tansulosina somente para os pacientes com cálculos entre 11 e 20 mm (93,3% contra 58,3%, $p=0,03$). Pacientes com cálculos entre 6 e 10 mm eliminaram todos os fragmentos significantes em 100% dos casos quando

tratados com tansulosina e em 94% dos casos tratados com placebo ($p=0,35$). A diferença de resultado final de pacientes livre de cálculo entre este estudo e o nosso pode ser explicada em parte pelo fato de cerca de 30% dos cálculos tratados serem ureterais, o que pode facilitar a eliminação de fragmentos, aumentando a taxa de sucesso final. (11)

De acordo com uma revisão sistemática da literatura com metanálise realizada por Seitz et al., (29) o risco relativo da tansulosina em relação ao placebo na eliminação de cálculos após LEOC em cálculos renais e ureterais foi de 1,29 (IC 95% 1,16 - 1,43). O maior risco relativo encontrado foi no estudo de Kupeli et al., (24), que foi de 2,13 (IC 95,% 1,14 - 3,96). No nosso estudo, o risco relativo da tansulosina em relação ao placebo foi de 2,4 (IC 95% 1,10 - 5,10). O intervalo de confiança amplo reflete o tamanho da amostra que, apesar de adequado para identificar diferenças significativas, é limitado e pode superestimar as diferenças.

Não há estudos na literatura avaliando o efeito do nifedipino na eliminação de fragmentos após LEOC para cálculos renais, somente para cálculos ureterais. (17, 39, 40) Nestes dois estudos, o risco relativo do nifedipino em relação ao controle foi de 1,57 (IC 95% 1,21 - 2,04). Mais uma vez houve grande diferença em relação ao risco relativo encontrado no presente estudo e na literatura (RR 2,3 com IC 95% 1,07 - 4,91), sendo justificado da mesma forma que em relação à tansulosina. O importante é observar que realmente há evidências de benefício no uso destas duas medicações e que não houve diferença entre elas na taxa de sucesso na

eliminação de fragmentos após LEOC para cálculos renais, principalmente para cálculos entre 10 e 20 mm.

Com relação ao tempo de eliminação dos fragmentos, diversos estudos realizados para cálculos ureterais mostraram maior rapidez na eliminação de fragmentos quando associados ao uso de tansulosina ou nifedipino. (29) Quando analisados os estudos que tratam de LEOC somente em cálculos renais, dois trabalhos mostram eliminação dos fragmentos mais rápida quando utilizada a tansulosina, (28, 30) um não verificou diferença (20) e outro não cita a avaliação de tempo de eliminação dos fragmentos. (27) Em nosso estudo, não houve diferença estatística no tempo de eliminação dos fragmentos. Vale dizer que a determinação do dia exato da eliminação do último fragmento é de certa forma estimada e imprecisa, sendo definida de acordo com o último dia que o paciente viu a eliminação de um fragmento ou com o último dia que houve dor tipo cólica (o que veio por último), associada com uma radiografia demonstrando a ausência de cálculos. Esta avaliação é mais fácil de ser feita para cálculos únicos no ureter, onde o dia de eliminação de um cálculo único corresponde exatamente ao tempo de eliminação deste cálculo.

Um dos maiores inconvenientes do tratamento de cálculos renais com LEOC é a ocorrência de episódios de cólica durante o período de eliminação dos fragmentos. A ocorrência de cólica é relacionada ao espasmo ureteral decorrente da passagem dos fragmentos pelo ureter. A tansulosina previne espasmos ureterais relaxando o músculo liso do ureter, principalmente em seu terço distal. (31-34) Além disso, é possível que também atue nas fibras

C de condução de dor, bloqueando, assim, a condução dolorosa. (41) Já o nifedipino relaxa a musculatura lisa do ureter através do bloqueio dos canais de cálcio, diminuindo a entrada de cálcio na célula muscular e levando ao relaxamento ureteral. Ambas as drogas estão associadas à ocorrência de menos episódios de cólica e de menor intensidade de dor em pacientes com cálculos renais ou ureterais submetidos ou não a litotripsia na maioria dos trabalhos da literatura. (29, 42) Entretanto, em nosso estudo, não observamos diferença entre os grupos em relação ao número de pacientes que apresentaram algum episódio de cólica ($p=0,46$), no número de comprimidos de Celecoxibe utilizados para analgesia ($p=0,39$), no escore total de dor calculado para os pacientes ($p=0,28$), nem no número de visitas ao Pronto Socorro por causa de dor ($p=0,12$). No estudo feito por Bhagat et al., (27) apesar de verificarem o efeito positivo da tansulosina na eliminação de fragmentos após a realização de LEOC, os autores não comprovaram uma diminuição significativa em relação à dor. Considerando-se somente os 4 estudos que avaliaram o efeito da tansulosina após LEOC em cálculos renais, 3 mostraram efeitos positivos da tansulosina em relação à dor e dose de analgésicos (20, 28, 30) e um não. (27) Já em relação ao uso de nifedipino, não há estudos de LEOC para cálculos renais para comparação. Estudos que comparam a tansulosina e o nifedipino para LEOC em cálculos ureterais não mostram diferenças em relação à dor. (17, 39)

Durante a eliminação dos fragmentos, outro fato que pode ocorrer é a parada de múltiplos fragmentos no ureter um sobre o outro, causando obstrução e dor. A isto denominamos “rua de cálculos”. Após LEOC para

cálculos renais, rua de cálculos pode acontecer de 2 a 20% dos pacientes, sendo sua ocorrência mais frequente quanto maior for o volume inicial do cálculo tratado. Os locais de parada dos cálculos são: no ureter proximal/médio de 15 a 25% e ureter distal em 75% a 85% das vezes. (43-45) em aproximadamente 65% dos casos os fragmentos são eliminados espontaneamente e 35% necessitam de procedimentos auxiliares para resolução do quadro, quer seja por dor ou por infecção associada. (25, 43) No presente estudo foi observado a formação de rua de cálculos em 11 pacientes (9,9%), sendo 5 (13,2%) pacientes no Grupo Tansulosina, 2 (5,3%) pacientes no Grupo Placebo e 4 (11,4%) no Grupo Nifedipino, não havendo diferença significativa entre os grupos ($p=0,48$). Dois pacientes (18%) com rua de cálculos necessitaram de procedimentos auxiliares, um do Grupo Placebo tratado com ureterolitotripsia transureteroscópica e outro do Grupo Nifedipino tratado com LEOC. No estudo de Gravina et al.,(20) não há referências claras em relação à formação de rua de cálculos. Já no estudo de Bhagat et al., (27) 18 (31%) dos pacientes apresentaram rua de cálculos, 10 no grupo com tansulosina e 8 no grupo sem. Todos que receberam tansulosina eliminaram os fragmentos sem necessidade de outros procedimentos, enquanto de 2 (25%) dos que não usaram a medicação necessitaram de outras terapias. No estudo de Naja et al., (28) houve ocorrência de 9,4% de rua de cálculos, não havendo diferença entre os pacientes que tomaram tansulosina ou não. Destes, 50% dos pacientes que receberam tansulosina e 89% dos que não receberam foram submetidos a

procedimentos auxiliares para resolução do quadro, não havendo diferença significativa entre os grupos ($p=0,34$).

O uso de tansulosina para resolução de rua de cálculos foi estudado por Resim et al.. (25) Neste estudo, 65% dos pacientes que desenvolveram rua de cálculos e receberam apenas analgesia tiveram resolução espontânea do quadro, contra 75% dos pacientes que receberam tansulosina, não sendo significativa a diferença entre os grupos. Os autores puderam observar, porém, que os pacientes que tomaram tansulosina tiveram menos dor e menos episódios de cólica. Não é possível, no momento, determinar o real papel da tansulosina e do nifedipino na ocorrência e evolução da rua de cálculos devido à baixa frequência de eventos encontrada neste e nos outros estudos.

Quando utilizamos medicações com uma finalidade diferente para a qual foram desenvolvidas, há grande preocupação em relação aos efeitos adversos que possam ocorrer. No presente estudo, utilizamos tansulosina e nifedipino, que foram primariamente desenvolvidos para tratamento dos sintomas obstrutivos do trato urinário inferior e de hipertensão arterial sistêmica, respectivamente. Os efeitos adversos mais importantes destas drogas costumam ser cefaleia, tontura, hipotensão postural e ejaculação retrógrada. (46) Dezesete pacientes (15,3%) do total tiveram efeitos adversos significativos a ponto de tomarem a medicação irregularmente, ou seja, interrompendo seu uso em algum dia. O uso de nifedipino foi associado significativamente com maior ocorrência de efeitos adversos do que em relação ao uso de placebo, (28,5% e 2,6% respectivamente, $p = 0,002$),

porém não houve diferença significativa entre os Grupos Tansulosina e Placebo e Tansulosina e Nifedipino ($p = 0,54$ e $p = 0,15$ respectivamente). Os efeitos relatados foram de cefaleia em 62,5% dos pacientes e tontura em 31,2%. Somente um paciente teve reação alérgica cutânea durante o uso de tansulosina e interrompeu temporariamente o uso da droga, porém ele havia usado celecoxibe também, não sendo possível saber qual droga causou a reação. Nenhum paciente interrompeu definitivamente o uso das medicações por causa dos efeitos adversos, sendo, portanto, bem toleradas. No estudo de Naja et al., (28) dos 116 pacientes estudados, somente 2 (4%) pacientes dos 51 que receberam tansulosina tiveram efeitos adversos significativos, sendo que um deles suspendeu a medicação devido à hipotensão postural importante.

Alguns autores sugerem que o cenário de eliminação de fragmentos pós LEOC em cálculos renais seria o mesmo que dos cálculos ureterais e, que assim, deveríamos esperar os mesmos resultados encontrados nos estudos para cálculos renais do que os encontrados para cálculos ureterais, ou seja, que o uso de tansulosina ou de nifedipino melhoraria as taxas de sucesso, do tempo de eliminação, de ocorrência de menos dor e de menos episódios de rua de cálculos. (28) Mas os estudos que avaliaram especificamente o cenário de cálculos renais tratados com LEOC são controversos em afirmar que os mesmos benefícios obtidos com o uso de drogas adjuvantes para cálculos ureterais ocorrem quando utilizados para cálculos renais. O estudo de Gravina et al., (20) demonstrou maior taxa de sucesso final e menos episódios de dor com menor necessidade de

analgésicos no grupo que usou tansulosina, em relação ao controle, para cálculos entre 11 e 20 mm, porém sem verificar benefício em relação ao tempo de eliminação ou ocorrência de rua de cálculos.

Já o estudo de Bhagat et al. (27) também mostrou melhores taxas de sucesso final para os pacientes com cálculo renal entre 11 e 20 mm tratados com LEOC e tansulosina do que com placebo, porém sem mostrar benefício em relação à dor ou a ocorrência de rua de cálculos.

O estudo de Naja et al. (28) novamente mostrou melhores resultados em termos de eliminação total dos fragmentos três semanas após uma sessão de LEOC para cálculos renais quando utilizada a tansulosina de forma adjunta, com diminuição da dor e do tempo de eliminação dos fragmentos, porém sem demonstrar diminuição dos episódios de rua de cálculos.

No estudo feito por Hussein (30), o benefício no resultado final dos pacientes em uso de tansulosina foi repetido, com benefício também em relação à dor e no tempo de eliminação dos fragmentos, porém não nos episódios de rua de cálculos.

Levando em conta os resultados da literatura e do presente estudo, consideramos que o uso de medicações adjuvantes para pacientes submetidos à LEOC para cálculos renais é válido, a princípio, para cálculos medindo entre 10 e 20 mm, não localizados no cálice inferior, com o único intuito de se obter melhores taxas de sucesso, porém sem benefício em relação à dor, tempo de eliminação de fragmentos ou na ocorrência de rua de cálculos.

Talvez estejamos estudando um cenário diferente, ou seja, que a evolução dos cálculos renais seja diferente dos cálculos ureterais. Talvez possa haver um efeito das drogas alfabloqueadoras ou dos antagonistas dos canais de cálcio na musculatura lisa presente na própria pelve renal, levando a um possível favorecimento na expulsão dos fragmentos do rim para o ureter através do relaxamento da junção ureteropielica e do ureter proximal, favorecendo o fluxo urinário e a liberação de fragmentos do rim. (18) Isto, porém, é hipotético, e seriam necessários outros estudos que avaliassem a presença e ação de receptores alfa na musculatura lisa da pelve renal e os efeitos dos alfabloqueadores e dos antagonistas do cálcio nestes receptores para comprovarmos esta hipótese.

Dentre as limitações deste estudo, é importante mencionarmos a utilização da radiografia para avaliação da eliminação dos fragmentos. Sabidamente, a sensibilidade e especificidade da tomografia computadorizada para detecção de cálculo urinário são superiores aos da radiografia. (47) Porém, as doses de radiação da tomografia são também muitos superiores ao da radiografia. Considerando-se a realização de reavaliações semanais com até 4 radiografias de abdome, o paciente receberia uma dose alta de radiação se fosse avaliado com tomografia apenas para fins de pesquisa, estando sujeito ao surgimento de tumores abdominais no futuro, (48) o que não seria justificável. Além disso, existem trabalhos na literatura que mostram que, para cálculos sabidamente radiopacos, a sensibilidade da radiografia se assemelha a da tomografia na avaliação de tratamento após cirurgia percutânea. (49) Como todos os

cálculos tratados no estudo eram radiopacos, optamos pela realização de radiografia de abdome e não de tomografia, mantendo uma boa sensibilidade, sem colocar o paciente em risco.

Outra limitação do nosso estudo foi ter sido dimensionado primariamente para avaliar possíveis diferenças nas taxas de sucesso após o tratamento de cálculos renais com LEOC, com o uso adjuvante de tansulosina ou nifedipino. Esta diferença foi confirmada em relação ao uso destas drogas comparadas com o placebo, quando dadas para cálculos entre 10 e 20 mm. Outras possíveis diferenças não foram encontradas. Isto pode ser explicado por estas diferenças realmente não existirem ou por um poder de detecção baixo deste estudo para estes eventos, principalmente por um número de pacientes baixo para a frequência de ocorrência baixa após LEOC de episódios de dor, de rua de cálculos e do consumo de analgésicos. Estudos dirigidos especificamente para este fim podem ser realizados para se chegar a uma conclusão definitiva sobre o real papel das drogas adjuvantes para pacientes com cálculos renais submetidos à LEOC com relação a estes eventos.

Como resultado prático de nosso estudo, passamos a incorporar ao Manual de Condutas do Setor de Endourologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo a utilização de tansulosina 0,4 mg por até 30 dias para os pacientes submetidos à LEOC para cálculos renais de 10 a 20 mm, deixando o nifedipino 20 mg como opção. O intuito do tratamento adjuvante é o de aumentar as taxas de sucesso do procedimento, diminuindo assim a necessidade de reaplicações

para resolução dos cálculos, diminuindo também as filas de espera pelo o procedimento e os custos totais deste, cumprindo assim as funções primordiais da pesquisa científica: melhorar o tratamento dos pacientes e contribuir para o progresso da Medicina.

6. Conclusões

Através do presente estudo, concluímos que:

- 1- O uso adjuvante de tansulosina 0,4 mg ou de nifedipino 20mg aumenta significativamente as taxas de sucesso da litotripsia extracorpórea para cálculos renais entre 10 a 20 mm.
- 2- O uso adjuvante de tansulosina ou nifedipino após a realização de litotripsia extracorpórea para cálculos renais não diminui a ocorrência dos episódios de dor ou a quantidade de analgésicos utilizados pelos pacientes.
- 3- O uso adjuvante de tansulosina ou nifedipino após a realização de litotripsia extracorpórea para cálculos renais não altera a velocidade de eliminação de fragmentos de cálculos.

7. Referências bibliográficas

1. L C. *Source book of medical history*. Publications D, editor. New York 1942.
2. Lingeman J, Matlaga B, Evan A. Surgical management of urinary lithiasis. In: Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C, editors. *Campbell-Walsh Urology*. 9th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2007. p. 1431-507.
3. Lingeman J. Extracorporeal shock wave lithotripsy. Development, instrumentation, and current status. *Urol Clin North Am*. 1997 Feb;24(1):185-211.
4. Stamatelou K, Francis M, Jones C, Nyberg L, Curhan G. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney Int*. 2003 May;63(5):1817-23.
5. Curhan G. Epidemiology of stone disease. *Urol Clin North Am*. 2007 Aug;34(3):287-93.
6. Boyce C, Pickhardt P, Lawrence E, Kim D, Bruce R. Prevalence of urolithiasis in asymptomatic adults: objective determination using low dose noncontrast computerized tomography. *J Urol*. 2010 Mar;183(3):1017-21.
7. Uribarri J, Oh M, Carroll H. The first kidney stone. *Ann Intern Med*. 1989 Dec;111(12):1006-9.

8. Saigal C, Joyce G, Timilsina A, Project UDiA. Direct and indirect costs of nephrolithiasis in an employed population: opportunity for disease management? *Kidney Int.* 2005 Oct;68(4):1808-14.
9. Chaussy C, Brendel W, Schmiedt E. Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *Lancet.* 1980 Dec;2(8207):1265-8.
10. Weizer A, Zhong P, Preminger G. New concepts in shock wave lithotripsy. *Urol Clin North Am.* 2007 Aug;34(3):375-82.
11. Preminger G, Tiselius H, Assimos D, Alken P, Buck C, Gallucci M, et al. 2007 guideline for the management of ureteral calculi. *J Urol.* 2007 Dec;178(6):2418-34.
12. Weiss R. Physiology and pharmacology of the renal pelvis and ureter. In: Walsh P, Retik A, Jr EV, Wein A, editors. *Campbell's Urology*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2002. p. 377-407.
13. Osman M, Alfano Y, Kamp S, Haecker A, Alken P, Michel M, et al. 5-year-follow-up of patients with clinically insignificant residual fragments after extracorporeal shockwave lithotripsy. *Eur Urol.* 2005 Jun;47(6):860-4.
14. Hannappel J, Rohrmann D, Lutzeyer W. [Pharmacologic modification of ureteral activity]. *Urologe A.* 1986 Sep;25(5):246-51.
15. 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, placebo-controlled study. *J Urol.* 1994 Oct;152(4):1095-8.

16. Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Randomized trial of the efficacy of tamsulosin, nifedipine and phloroglucinol in medical expulsive therapy for distal ureteral calculi. *J Urol*. 2005 Jul;174(1):167-72.
17. Porpiglia F, Ghignone G, Fiori C, Fontana D, Scarpa R. Nifedipine versus tamsulosin for the management of lower ureteral stones. *J Urol*. 2004 Aug;172(2):568-71.
18. Lang R, Hashitani H, Tonta M, Suzuki H, Parkington H. Role of Ca^{2+} entry and Ca^{2+} stores in atypical smooth muscle cell autorhythmicity in the mouse renal pelvis. *Br J Pharmacol*. 2007 Dec;152(8):1248-59.
19. Kubacz G, Catchpole B. The role of adrenergic blockade in the treatment of ureteral colic. *J Urol*. 1972 Jun;107(6):949-51.
20. Gravina G, Costa A, Ronchi P, Galatioto G, Angelucci A, Castellani D, et al. Tamsulosin treatment increases clinical success rate of single extracorporeal shock wave lithotripsy of renal stones. *Urology*. 2005 Jul;66(1):24-8.
21. Autorino R, De Sio M, Damiano R, Di Lorenzo G, Perdonà S, Russo A, et al. The use of tamsulosin in the medical treatment of ureteral calculi: where do we stand? *Urol Res*. 2005 Dec;33(6):460-4.
22. Cervenàkov I, Fillo J, Mardiak J, Kopečný 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(1):25-9.
23. Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Efficacy of tamsulosin in the medical management of juxtavesical ureteral stones. *J Urol*. 2003 Dec;170(6 Pt 1):2202-5.

24. Küpeli B, Irkilata L, Gürocak S, Tunç L, Kiraç M, Karaoğlu U, et al. Does tamsulosin enhance lower ureteral stone clearance with or without shock wave lithotripsy? *Urology*. 2004 Dec;64(6):1111-5.
25. Resim S, Ekerbicer H, Ciftci A. Role of tamsulosin in treatment of patients with steinstrasse developing after extracorporeal shock wave lithotripsy. *Urology*. 2005 Nov;66(5):945-8.
26. Yilmaz E, Batislam E, Basar M, Tuglu D, Ferhat M, Basar H. The comparison and efficacy of 3 different alpha1-adrenergic blockers for distal ureteral stones. *J Urol*. 2005 Jun;173(6):2010-2.
27. Bhagat S, Chacko N, Kekre N, Gopalakrishnan G, Antonisamy B, Devasia A. Is there a role for tamsulosin in shock wave lithotripsy for renal and ureteral calculi? *J Urol*. 2007 Jun;177(6):2185-8.
28. Naja V, Agarwal M, Mandal A, Singh S, Mavuduru R, Kumar S, et al. Tamsulosin facilitates earlier clearance of stone fragments and reduces pain after shockwave lithotripsy for renal calculi: results from an open-label randomized study. *Urology*. 2008 Nov;72(5):1006-11.
29. Seitz C, Liatsikos E, Porpiglia F, Tiselius H, Zwergel U. Medical Therapy to Facilitate the Passage of Stones: What Is the Evidence? *Eur Urol*. 2009 Jun.
30. Hussein M. Does tamsulosin increase stone clearance after shockwave lithotripsy of renal stones? A prospective, randomized controlled study. *Scand J Urol Nephrol*. 2010 Feb;44(1):27-31.
31. Malin JJ, Deane R, Boyarsky S. Characterisation of adrenergic receptors in human ureter. *Br J Urol*. 1970 Apr;42(2):171-4.

32. Kobayashi S, Tomiyama Y, Maruyama K, Hoyano Y, Yamazaki Y, Kusama H. Effects of four different alpha(1)-adrenoceptor antagonists on alpha-adrenoceptor agonist-induced contractions in isolated mouse and hamster ureters. *J Smooth Muscle Res*. 2009 Aug;45(4):187-95.
33. Itoh Y, Kojima Y, Yasui T, Tozawa K, Sasaki S, Kohri K. Examination of alpha 1 adrenoceptor subtypes in the human ureter. *Int J Urol*. 2007 Aug;14(8):749-53.
34. Nakada S, Coyle T, Ankem M, Moon T, Jerde T. Doxazosin relaxes ureteral smooth muscle and inhibits epinephrine-induced ureteral contractility in vitro. *Urology*. 2007 Oct;70(4):817-21.
35. Richardson C, Donatucci C, Page S, Wilson K, Schwinn D. Pharmacology of tamsulosin: saturation-binding isotherms and competition analysis using cloned alpha 1-adrenergic receptor subtypes. *Prostate*. 1997 Sep;33(1):55-9.
36. Jensen M, Chen C, Brugger A. Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *J Pain*. 2003 Sep;4(7):407-14.
37. Castellsague J, Holick C, Hoffman C, Gimeno V, Stang M, Perez-Gutthann S. Risk of upper gastrointestinal complications associated with cyclooxygenase-2 selective and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Pharmacotherapy*. 2009 Dec;29(12):1397-407.
38. Andersson K, Forman A. Effects of calcium channel blockers on urinary tract smooth muscle. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1986;58 Suppl 2:193-200.

39. Micali S, Grande M, Sighinolfi M, De Stefani S, Bianchi G. Efficacy of expulsive therapy using nifedipine or tamsulosin, both associated with ketoprofene, after shock wave lithotripsy of ureteral stones. *Urol Res*. 2007 Jun;35(3):133-7.
40. Porpiglia F, Destefanis P, Fiori C, Scarpa R, Fontana D. Role of adjunctive medical therapy with nifedipine and deflazacort after extracorporeal shock wave lithotripsy of ureteral stones. *Urology*. 2002 Jun;59(6):835-8.
41. Kinnman E, Nygård E, Hansson P. Peripheral alpha-adrenoreceptors are involved in the development of capsaicin induced ongoing and stimulus evoked pain in humans. *Pain*. 1997 Jan;69(1-2):79-85.
42. Losek R, Mauro L. Efficacy of tamsulosin with extracorporeal shock wave lithotripsy for passage of renal and ureteral calculi. *Ann Pharmacother*. 2008 May;42(5):692-7.
43. Fedullo L, Pollack H, Banner M, Amendola M, Van Arsdalen K. The development of steinstrassen after ESWL: frequency, natural history, and radiologic management. *AJR Am J Roentgenol*. 1988 Dec;151(6):1145-7.
44. Soyupek S, Armağan A, Koşar A, Serel T, Hoşcan M, Perk H, et al. Risk factors for the formation of a steinstrasse after shock wave lithotripsy. *Urol Int*. 2005;74(4):323-5.
45. Madbouly K, Sheir K, Elsobky E, Eraky I, Kenawy M. Risk factors for the formation of a steinstrasse after extracorporeal shock wave lithotripsy: a statistical model. *J Urol*. 2002 Mar;167(3):1239-42.
46. O'Leary M. Tamsulosin: current clinical experience. *Urology*. 2001 Dec;58(6 Suppl 1):42-8; discussion 8.

47. Worster A, Preyra I, Weaver B, Haines T. The accuracy of noncontrast helical computed tomography versus intravenous pyelography in the diagnosis of suspected acute urolithiasis: a meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2002 Sep;40(3):280-6.
48. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, Kim K, Mahesh M, Gould R, et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med.* 2009 Dec;169(22):2078-86.
49. Osman Y, El-Tabey N, Refai H, Elnahas A, Shoma A, Eraky I, et al. Detection of residual stones after percutaneous nephrolithotomy: role of nonenhanced spiral computerized tomography. *J Urol.* 2008 Jan;179(1):198-200; discussion.

8. ANEXOS

Anexo A - Termo de Consentimento informado preenchido pelos pacientes autorizando a participação no estudo.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☒ F ☒
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº. APTO:
BAIRRO:.....CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

.....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☒ F ☒
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA” Efeito da tansulosina e do nifedipino sobre a eliminação de cálculos renais em pacientes tratados com litotripsia extracorpórea com ondas de choque: estudo prospectivo, duplo cego e randomizado ”

.....
PESQUISADOR:**Eduardo Mazzucchi**
CARGO/FUNÇÃO:Médico-Assistente..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº57609.....
UNIDADE DO HCFMUSP:DIVISÃO DE CLÍNICA UROLÓGICA

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO	RISCO MÍNIMO	RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO	RISCO MAIOR	

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4.DURAÇÃO DA PESQUISA :720 dias.....

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa

Eu estou ciente de que a equipe médica da Divisão de Urologia do Hospital das Clínicas indicou a realização de Litotripsia (LECO) para tratar as pedras (cálculos) do meu rim. Fui convidado para participar desta pesquisa científica que irá estudar se a tansulosina e o nifedipino , dois remédios que ja são conhecidos há bastante tempo e usado por muitas pessoas, ajudam a eliminar os pedaços do cálculo do rim quebrados pela LECO. O uso destes remédios não vão prejudicar o meu tratamento.

2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais

Estou ciente de que vou fazer a LECO para o tratamento do calculo do meu rim como qualquer outro paciente. Participando ou não desta pesquisa, o tratamento será realizado. Se eu concordar em participar deste estudo, haverá apenas uma etapa a mais no tratamento.

Após a realização da LECO, será dada uma caixa com 30 comprimidos ou de tansulosina, ou de nifedipino ou de placebo, que é uma substância que não faz efeito nenhum em meu corpo. Sei que não posso saber qual comprimido estou tomando e nem meu médico, para não atrapalhar os resultados da pesquisa.

Deverei tomar um comprimido todo dia por 30 dias.

Depois disso, vou fazer os exames de RX de abdomen de rotina e retornar no ambulatório para uma consulta de retorno.

3. desconfortos e riscos esperados

A LECO pode quebrar os cálculos do meu rim. Isso pode provocar algum sangramento na urina e até cólica renal. Sei que se participar desta pesquisa isso não vai mudar. Porém, tomando os comprimidos que vão ser dados, pode ser que as pedras saim mais facilmente e que eu tenha menos dor. Sei que o comprimido que eu tomar pode causar um pouco de tontura e pressão baixa, mas que a chance é pequena.

4. benefícios que poderão ser obtidos

A minha participação nesta pesquisa pode me ajudar. Pode ser que com esta medicação a chance de ficar sem cálculos seja maior do que se não tomar nenhum remédio. Além disso, pode ser que eu tenha menos cólica renal.

5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

Sei que não tem outros remédios que tem efeito comprovado para me ajudar a eliminar meus cálculos. Sei também que se não aceitar participar desta pesquisa meu tratamento não será prejudicado e que vou poder continuar sendo atendido neste hospital normalmente.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

1. Estou ciente de que posso ter acesso a qualquer tempo às informações sobre os procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa.
2. Estou ciente de que não sou obrigado a participar deste estudo e de que a minha participação ou não no mesmo é uma decisão voluntária. Estou ciente também de que estou livre para voltar atrás na minha decisão de autorizar a participação neste estudo em qualquer instante.
3. Estou ciente de que as informações a respeito dos meus sintomas são mantidas em sigilo e protegidas no arquivo de prontuários do Hospital das Clínicas. A liberação ou publicação de informações que identificam pacientes é proibida.
4. Estou ciente de que terei assistência médica garantida no HCFMUSP por eventuais danos à saúde decorrentes da minha participação neste estudo.
5. Fui informado de que o tratamento para qualquer complicação será feito pelos médicos do Hospital das Clínicas. Fui informado de que não receberei nenhum auxílio financeiro como resultado da minha participação neste estudo e de que nenhuma compensação financeira me será dada por eventuais complicações resultantes da minha participação nesta pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Em caso de qualquer problema, entrar em contato com Dr. Fabio
Vicentini T 3069-6284 ou com o Dr. Eduardo Mazzucchi. Alternativamente
procurar atendimento a qualquer hora do dia no Pronto Socorro de Urologia
localizado no Pronto Socorro do Instituto Central.

Divisão de Clínica Urológica do HC-FMUSP – Av. Dr. Eneas de
Carvalho Aguiar, 255, 7o andar, Sala 710F, CEP 05403-000; Fone:
3069-8080

Ambulatório: PAMB – 5º andar bloco 5

vi. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter
entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo
de Pesquisa.

São Paulo, de de 200 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Anexo B - Diário fornecido aos pacientes pelo pesquisador logo após a realização de LEOC para anotação dos eventos relacionados ao tratamento e às drogas utilizadas.

No verso, a escala visual de dor utilizada para quantificar a dor sentida pelo paciente.

GRUPO (K, R ou S) _____

Identificação - etiqueta

Dia da LECO: _____

Pressão Arterial: Pré - LECO _____
Pós - LECO _____

Dias Após LECO	Tomou o remédio? (Sim ou Não – tem que tomar todo dia!)	Eliminou pedras? (Marcar SIM no dia que eliminar)	Teve cólicas? (Marcar SIM no dia que tiver cólica)	De 0 a 10, qual a intensidade da dor da cólica? (10 é a dor mais forte possível e 0 é sem dor)	Quantos comprimidos de Celebra precisou tomar por dia para a dor? (Zero, um ou dois)	Precisou vir ao Hospital por causa de dor ou febre? (Marcar Sim no dia que precisou vir)	Valor da Pressão arterial (anotar todo dia)	Anotar se teve dor de cabeça, tontura, ou outra coisa.
EXEMPLO								
1º								
2º								
3º								
4º								
5º								
6º								
7º								
8º								
9º								
10º								
11º								
12º								
13º								
14º								
15º								
16º								
17º								
18º								
19º								
20º								
21º								
22º								
23º								
24º								
25º								
26º								
27º								
28º								
29º								
30º								
TOTAL