

# Utilização de Tansulosina num Adolescente com Litíase Ureteral

## Tamsulosin for the Management of a Ureteral Stone in an Adolescent

Paulo Calhau<sup>1</sup>, Miguel Sales<sup>1</sup>

1. Serviço de Pediatria, Hospitalar Garcia de Orta EPE, Almada, Portugal

Acta Pediatr Port 2016;47:187-91

### Resumo

A litíase urinária é uma patologia de incidência crescente na criança e adolescente. A recorrência é frequente, em particular nos casos associados a alteração metabólica, o fator etiológico mais comum. Apresenta-se o caso clínico de um adolescente de 13 anos, sexo masculino, caucasiano, saudável, com antecedentes familiares irrelevantes, admitido por dor abdominal e vômitos. A avaliação analítica, sérica e urinária, foi normal. A ecografia e tomografia computadorizada abdominal identificaram ureterohidronefrose direita ligeira e pequeno cálculo ureteral homolateral. Iniciou terapêutica com tansulosina ao quarto dia de doença, com resolução da sintomatologia e normalização ecográfica quatro dias mais tarde.

A utilização de tansulosina na litíase pediátrica está muito pouco divulgada na literatura médica portuguesa. Este caso correspondeu à primeira prescrição realizada na nossa instituição. Pela evolução favorável do quadro a sua administração poderá ter tido alguma importância na brevidade de expulsão do cálculo ureteral.

**Palavras-chave:** Adolescente; Antagonistas de Receptores Adrenérgicos alfa 1/uso terapêutico; Tansulosina; Urolitíase/tratamento

### Abstract

Urolithiasis is a condition of growing incidence in children and teenagers. Recurrence is frequent, particularly in cases associated with metabolic disorders, the most common aetiological factor. We present the case of a previously healthy 13-year-old Caucasian male, with irrelevant family medical history, who was admitted with abdominal pain and vomiting. Laboratory assessment of serum and urine was normal. Abdominal ultrasound and computed tomography showed right ureterohydronephrosis and a small ipsilateral ureteral calculus. Therapy with tamsulosin was initiated on the fourth day of symptoms, with complete clinical recovery and normalisation of ultrasound imaging being achieved in four days.

The use of tamsulosin for the treatment of paediatric age urolithiasis is still little reported in the Portuguese medical literature. In our institution, this was the first time this treatment was applied in paediatric patients, and it may have been an important factor in the rapid passage of the stone.

**Keywords:** Adolescent; Adrenergic alpha-1 Receptor Antagonists/therapeutic use; Tamsulosin; Urolithiasis/therapy

### Introdução

A litíase urinária afeta cerca de 10% da população mundial.<sup>1</sup> Constitui uma patologia cada vez mais frequente na idade pediátrica, com uma incidência crescente nos

últimos 25 anos, recentemente avaliada em 50 por 100 mil adolescentes.<sup>2</sup>

Identificam-se fatores de risco em 50 a 75% dos casos de litíase urinária pediátrica, documentando-se em mais de metade das situações alterações metabólicas subjacentes favorecedoras de litogénese.<sup>3</sup> A recorrência é habitual, sobretudo nos casos de alteração metabólica, pelo que, após o diagnóstico inicial, é fundamental investigar a etiologia.<sup>4</sup>

A estratégia terapêutica no doente com litíase urinária depende de diversos fatores, nomeadamente localização e dimensão dos cálculos, intensidade e frequência do quadro algico, infeção urinária eventualmente associada, repercussão no parênquima renal e no trato urinário, progressão ou mesmo expulsão espontânea dos cálculos.<sup>1</sup>

A tansulosina, um bloqueador  $\alpha_1$ -adrenérgico, tem sido utilizada como facilitadora da expulsão de cálculos ureterais no adulto.<sup>5</sup> A utilização terapêutica da tansulosina na população pediátrica com litíase ureteral é recente e limitada, sendo escassas na literatura as referências a esta utilização específica.<sup>6,7</sup>

Apresenta-se um caso clínico de litíase ureteral num adolescente, a quem a prescrição de tansulosina poderá ter sido determinante na diminuição do quadro algico e na brevidade da eliminação do cálculo.

### Caso Clínico

Adolescente de 13 anos, do sexo masculino, caucasiano, saudável e sem antecedentes familiares relevantes, foi

admitido na urgência pediátrica por quadro clínico de instalação súbita e com duas horas de evolução de vômitos e dor abdominal, intensa, contínua, no quadrante inferior direito, sem irradiação. Não tinha febre ou qualquer outra sintomatologia, nomeadamente urinária. Apresentou-se muito queixoso, apirético, hemodinamicamente estável, com abdómen doloroso no quadrante inferior direito, sem sinais de Blumberg e Murphy renal. A restante observação foi considerada normal. A persistência do quadro álgico motivou a admissão na unidade de internamento de curta duração, onde efetuou avaliação analítica que revelou hemograma, proteína C reativa, amilase sérica e transaminases normais e fita reagente de urina sem alterações. O estudo imagiológico (ecografia reno-vesical e abdominal, complementada por tomografia computadorizada) revelou rins sem alterações, ureterohidronefrose direita ligeira (< 10 mm) e pequeno cálculo (5 mm) no terço distal do ureter homolateral. Por melhoria clínica e tolerância da via oral, teve alta para o domicílio cerca de oito horas após a admissão, orientado para a consulta de urgência. Veirificou-se acentuação do quadro álgico 36 horas depois, com dor lombar e abdominal (quadrantes direitos) e vômitos, sem febre e sem outra sintomatologia. Foi reavaliado na urgência pediátrica, com palpação dolorosa nos quadrantes direitos e Murphy renal direito. A fita reagente de urina era normal e a urocultura estéril. A teleradiografia de abdómen foi normal e a ecografia sobreponível à inicial. A melhoria sintomática e estabilidade das alterações ecográficas permitiram a alta, com orientação para a consulta de nefrologia pediátrica. Dois dias depois, teve um episódio matinal de cólica abdominal, pelo que recorreu à urgência pediátrica. A ecografia revelou ureterohidronefrose direita moderada (bacinete 13 mm) e cálculo homolateral (5 mm), em topografia ureteral distal. Foi decidida a prescrição de tansulosina (oral, 0,4 mg/dia), associada a terapêutica analgésica (paracetamol e cetorolac) e ingestão hídrica reforçada. Cerca de 48 horas mais tarde, a reavaliação ecográfica evidenciou progressão do cálculo para topografia justa-vesical, o qual já não foi documentado dois dias depois, sem que o doente tivesse objetivado a sua eliminação. Cumpriu terapêutica com tansulosina durante quatro dias, sem efeitos secundários e com melhoria sintomática, que permitiu a redução da administração de analgésicos / anti-inflamatórios. A investigação analítica, sérica e urinária, foi normal, nomeadamente a excreção urinária de ácido úrico, cálcio, cistina, citrato, fósforo e oxalato. Efetuou avaliação ecográfica seriada, normal aos seis meses, e que aos doze meses revelou um pequeno cálculo (5 mm) no grupo calicial superior do rim direito. Repetiu episódio

de dor lombar direita cerca de 18 meses depois do quadro inaugural, com expulsão urinária de dois pequeníssimos fragmentos, não suscetíveis de estudo bioquímico. Tem permanecido clinicamente bem. O estudo bioquímico e metabólico, entretanto repetido, foi normal.

## Discussão

A litíase urinária é uma patologia comum, de incidência variável entre diversas áreas geográficas, com zonas endémicas, como a Turquia e a Tailândia.<sup>8</sup> A frequência varia com o género e a raça, sendo maior no sexo masculino (afetado três a quatro vezes mais) e nos caucasianos.<sup>9</sup>

Apesar da incidência crescente na população pediátrica, a nefrolitíase é ainda muito menos frequente na criança e no adolescente do que no adulto.<sup>1</sup> A explicação para esta diferença ainda não está totalmente clarificada, mas admite-se estar relacionada com a concentração superior de inibidores da cristalização, como o citrato e o magnésio, nas idades mais jovens.<sup>10</sup>

Os cálculos que se formam em idade pediátrica têm uma composição semelhante aos da população adulta. Em cerca de 75% dos casos são constituídos predominantemente por oxalato de cálcio, em 10% por estruvite, em 10% por fosfato de cálcio e em percentagem mais residual (5%) por ácido úrico ou cistina.<sup>11</sup> No caso descrito não foi possível o isolamento do cálculo, facto que impossibilitou a sua análise por espectrofotometria de massa.

A maioria das crianças e jovens está sintomática quando do diagnóstico inaugural de litíase, mas cerca de 15 a 20% dos doentes, sobretudo os mais jovens, estão assintomáticos no momento do diagnóstico efetuado na sequência de exame imagiológico realizado noutra contexto. A sintomatologia depende de diversos fatores, como o tamanho do cálculo (cálculos maiores são geralmente mais sintomáticos), localização do cálculo (mais assintomáticos se intra-renais e situados nos grupos caliciais), idade (nas crianças mais pequenas pode manifestar-se por sintomatologia inespecífica), obstrução do trato urinário, movimentação do cálculo e infeção associada.<sup>12</sup>

A probabilidade de expulsão de um cálculo é tanto maior quanto menor for o seu tamanho; a maioria dos cálculos com dimensão inferior a 5 mm tem maior probabilidade de expulsão espontânea.<sup>4</sup>

A abordagem imagiológica de primeira linha consiste na realização de ecografia renal e vesical, muito eficaz e isenta de radiação. A radiografia de abdómen pode identificar um cálculo radiopaco (cálcico), mas é menos

esclarecedora ou inútil nos cálculos de cistina, ácido úrico ou xantina. A tomografia computadorizada deve reservar-se para as situações em que a ecografia não foi conclusiva.<sup>13,14</sup> No caso clínico apresentado, a tomografia computadorizada revelou-se importante para o esclarecimento diagnóstico, e na sequência e em concordância com as imagens obtidas por ecografia renal e vesical, para a exclusão de uma malformação nefro-urológica *major*, nomeadamente de tipo obstrutivo.

A avaliação analítica inicial deve incluir um estudo elementar de urina (sedimento urinário e urocultura) e sangue (hemograma, proteína C reativa, ionograma e creatinina), reservando-se para etapa posterior uma avaliação metabólica mais aprofundada, sanguínea (equilíbrio ácido-base, ácido úrico, cálcio e fósforo) e urinária (ácido úrico, cálcio, cistina, citrato, fósforo e oxalato).<sup>1</sup> Neste doente, a avaliação analítica inicial não documentou a presença de infeção urinária nem de hematúria ou de cristalúria, e o hemograma, proteína C-reativa, creatinina e ionograma séricos foram normais. A investigação posterior confirmou a inexistência de infeção urinária, a manutenção de valores normais de *clearance* de creatinina e a excreção urinária normal de ácido úrico, cálcio, cistina, citrato, fósforo e oxalato, pelo que, na ausência de malformação do trato urinário e de causa genética conhecida, se admitiu o diagnóstico de litíase ureteral idiopática.

A intervenção terapêutica na litíase renal deve contemplar o tratamento do episódio agudo e a prevenção de recorrências. O tratamento médico do episódio agudo, em regime hospitalar ou ambulatorio, consiste no controlo da dor, tratamento de infeção urinária, facilitação da passagem / remoção do cálculo com reforço da hidratação e eventual intervenção farmacológica (inibidores dos canais de cálcio, bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos). Em casos selecionados (dor refratária, cálculos de maior dimensão, infeção urinária complicada, obstrução com sinais de compromisso renal) pode estar indicado o recurso a litotricia ou a cirurgia. Na prevenção de recorrências deve corrigir-se qualquer malformação obstrutiva e, nos casos de alteração metabólica subjacente, deve assegurar-se, para além da sua respetiva correção com intervenção dietética e farmacológica correspondente, uma ingesta hídrica adequada.<sup>1</sup>

Este caso corresponde a litíase renal recorrente e idiopática, mas apesar da normalidade da investigação metabólica, será prudente uma dieta com ingesta controlada de sódio, cálcio e oxalatos e um aporte hídrico diário não inferior a dois litros.

Entre os fármacos descritos como facilitadores da progressão / eliminação do cálculo ureteral, destaca-se a tansulosina, um antagonista de ação prolongada

dos recetores  $\alpha$ 1-adrenérgicos, presentes em grande número no ureter e no detrusor. A sua utilização no caso de ureter obstruído baseia-se no aumento do gradiente de pressão intra-ureteral junto do cálculo e na redução da contratilidade ureteral a jusante, associado a uma diminuição da pressão intravesical, basal e miccional, mesmo ao nível do colo vesical. Estes mecanismos aumentam a probabilidade de expulsão do cálculo.<sup>15</sup> Embora a segurança e a eficácia da tansulosina na eliminação de cálculos ureterais tenham sido já amplamente estudadas em adultos, a sua prescrição em idade pediátrica é recente.<sup>16</sup>

Foi demonstrada a eficácia e segurança em 12484 adultos, com efeitos secundários (tontura, cefaleia, mal-estar e hipotensão) em apenas 171 (1,4%).<sup>17</sup>

A farmacocinética da tansulosina em idade pediátrica foi avaliada num estudo pioneiro publicado dez anos mais tarde.<sup>18</sup> Foi analisada uma população pediátrica entre os 2 e os 16 anos de idade e efetuada a comparação com uma amostra de adultos. Não se demonstrou diferença significativa na farmacocinética da tansulosina entre as duas populações.

Mais recentemente, em 2011, um estudo randomizado analisou a utilização de tansulosina comparativamente a um placebo em crianças com cálculos ureterais distais de dimensão inferiores a 12 mm.<sup>6</sup> Foram avaliadas 61 crianças, divididas em dois grupos, um a quem foi prescrita analgesia com ibuprofeno e tansulosina, e outro grupo, que recebeu ibuprofeno e placebo. A eliminação espontânea do cálculo verificou-se em 88% das crianças do grupo tratado com tansulosina e em 64% das crianças do outro grupo; o tempo de expulsão espontânea do cálculo foi significativamente inferior ( $p < 0,001$ ) no grupo em que se utilizou tansulosina (8 dias *versus* 14,5 dias).

A eficácia da tansulosina foi documentada num estudo publicado em 2014, que analisou uma coorte de doentes até aos 18 anos com cálculos ureterais de dimensão inferior a 10 mm. Foi prescrita tansulosina a 99 indivíduos e 174 apenas tomaram analgésicos orais; a probabilidade de expulsão espontânea foi três vezes superior no grupo em que foi prescrita tansulosina.<sup>7</sup>

Os bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos reduzem a necessidade de administração de analgésicos pela diminuição do número e intensidade dos episódios de cólica ureteral, facto demonstrado num estudo prospetivo.<sup>19</sup>

Os trabalhos supramencionados são esclarecedores da segurança, eficácia e utilidade da utilização da tansulosina nas situações de litíase ureteral. Todavia, é opinião consensual que, apesar dos resultados muito favoráveis verificados até ao presente nos poucos trabalhos publicados sobre a utilização em populações jovens,

mais estudos serão necessários para uma melhor compreensão da sua utilidade e segurança em crianças e adolescentes.

Em Portugal, apenas um artigo de revisão casuística publicado muito recentemente, menciona a utilização de tansulosina em cinco doentes num centro pediátrico.<sup>20</sup>

O caso descrito corresponde à primeira utilização de tansulosina, sem efeitos adversos, no serviço de pediatria de um hospital de nível II. Os autores admitem que aparentemente tenha contribuído para uma evolução mais favorável, com aceleração da eliminação de um cálculo ureteral distal e redução da intensidade e frequência dos episódios de dor.

Os cálculos de dimensão inferior a 5 mm são muitas vezes expulsos espontaneamente. Esta terapêutica médica deve ser reservada para cálculos de dimensão entre 5 e 12 mm e, dependendo da localização do cálculo, pode ser necessário a colocação prévia de um *stent* duplo.

#### O QUE ESTE CASO ENSINA

- A utilização da tansulosina é eficaz na litíase ureteral.
- Pode ser utilizada em cálculos de dimensão entre 5 e 12 mm.
- Os seus efeitos secundários são raros.

#### Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

#### Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

#### Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

#### Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

#### Correspondência

Paulo Calhau  
josepaulo.calhau@gmail.com

**Recebido:** 10/08/2015

**Aceite:** 04/01/2016

#### Referências

1. Jiménez MD, Calderón CV. Litiasis renal e hipercalciúria idiopática. In: Protocolos diagnósticos y terapéuticos en nefrología pediátrica. 3ª ed. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2014.p.155-70.
2. Sas DJ, Hulsey TC, Shatat IF, Orak JK. Increasing incidence of kidney stones in children evaluated in the emergency department. *J Pediatr* 2010;157:132-7.
3. Coward RJ, Peters CJ, Duffy PG, Corry D, Kellett MJ, Choong S, et al. Epidemiology of paediatric renal stone disease in the UK. *Arch Dis Child* 2003;88:962-9.
4. Pietrow PK, Pope JC, Adams MC, Shyr Y, Brock JW. Clinical outcome of pediatric stone disease. *J Urol* 2002;167:670-3.
5. Hollingsworth JM, Rogers MA, Kaufman SR, Bradford TJ, Saint S, Wei JT, et al. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: A meta-analysis. *Lancet* 2006;368:1171-9.
6. Mokhless I, Zahran AR, Youssif M, Fahmy A. Tamsulosin for the management of distal ureteral stones in children: A prospective randomized study. *J Pediatr Urol* 2012;8:544-8.
7. Tasian GE, Cost NG, Granberg CF, Pulido JE, Rivera M, Schwen Z, et al. Tamsulosin and spontaneous passage of ureteral stones in children: A multi-institutional cohort study. *J Urol* 2014;192:506-11.
8. Smith J, Stapleton FB. Epidemiology and risk factors of

- nephrolithiasis in children [consultado em 31 de Julho de 2015]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>
9. Reilly RF, Perazella MA. Nephrolithiasis. In: *Nephrology in 30 days*. New York: McGraw-Hill; 2013.p.192-207.
10. Miyake O, Yoshimura K, Tsujihata M, Yoshioka T, Koide T, Takahara S, et al. Possible causes for the low prevalence of pediatric urolithiasis. *Urology* 1999;53:1229-34.
11. Tasian GE, Copelovitch L. Evaluation and medical management of kidney stones in children. *J Urol* 2014;192:1329-36.
12. Gearhart JP, Herzberg GZ, Jeffs RD. Childhood urolithiasis: Experiences and advances. *Pediatrics* 1991;87:445-50.
13. Penido MG, Srivastava T, Alon US. Pediatric primary urolithiasis: 12-year experience at a midwestern children's hospital. *J Urol* 2013;189:1493-7.
14. Smergel E, Greenberg SB, Crisci KL, Salwen JK. CT urograms in pediatric patients with ureteral calculi: Do adult criteria work? *Pediatr Radiol* 2001;31:720-3.
15. Singh SK, Pawar DS, Griwan MS, Indora JM, Sharma S. Role of tamsulosin in clearance of upper ureteral calculi after extracorporeal shock wave lithotripsy: A randomized controlled trial. *Urol J* 2011;8:14-20.
16. Hochwind C, Ashcroft K. Tamsulosin for ureteral stones - use in a pediatric population? *Urol Nurs* 2012;32:88-92.
17. Mann RD, Biswas P, Freemantle S, Pearce G, Wilton L.

The pharmacovigilance of tamsulosin: Event data on 12484 patients. *BJU Int* 2000;85:446-50.

18. Tsuda Y, Tatami S, Yamamura N, Tadayasu Y, Sarashina A, Liesenfeld KH, et al. Population pharmacokinetics of tamsulosin hydrochloride in paediatric patients with neuropathic and non-neuropathic bladder. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:88-101.

19. Resim S, Ekerbicer H, Ciftci A. Effect of tamsulosin on the number and intensity of ureteral colic in patients with lower ureteral calculus. *Int J Urol* 2005;12:615-20.

20. Vieira EC, Janeiro M, Gonçalves M. Litíase do aparelho urinário em idade pediátrica: Experiência de um centro. *Acta Pediatr Port* 2015;46:18-23.