

1. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

1.1. Diretrizes internacionais

A seguir são apresentadas as recomendações das principais agências e sociedades internacionais em relação ao manejo de pedras ureterais.

1.1.1. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Reino Unido

O NICE, em recomendação atualizada em janeiro de 2019, indica a utilização de α -bloqueadores como primeira opção de terapia expulsiva em adultos e crianças com litíase ureteral distal <10 mm. A agência também salienta que a terapia apresenta baixo custo, e que a economia de intervenções evitadas por causa do tratamento medicamentoso compensa o custo da terapia. O NICE ressalta que a população para qual esse tratamento deve ser considerado envolve pacientes sintomáticos cuja dor foi cessada após tratamento com analgésico. Essas recomendações foram baseadas em uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados que comparou o uso de α -bloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio, placebo, ausência de tratamento ou esteroides no tratamento de litíase ureteral (24).

O NICE comentou que a litotripsia extracorpórea (LECO) apresentou melhor perfil de custo-efetividade quando comparada com a ureterorrenolitotripsia para tratamento de litíase uretérica <10 mm em adultos. Algumas evidências mostraram um pequeno benefício da ureterorrenolitotripsia em relação aos desfechos remoção de pedras, número de tratamentos repetidos necessários e qualidade de vida, mas a LECO se mostrou melhor em relação a tempo de internação, dor e eventos adversos graves. A ureterorrenolitotripsia pode ser considerada caso a total remoção da pedra não aconteça em 4 semanas, haja contra-indicações para a LECO, se a pedra não for acessível por LECO ou a utilização de LECO prévia tenha falhado no mesmo paciente (pois os pacientes tendem a formar pedras com características semelhantes). **O comitê ressalta que as abordagens cirúrgicas devem ser consideradas apenas para pacientes que falharam à terapia medicamentosa expulsiva ou que apresentam contra-indicação aos medicamentos**, que apresentam dor contínua ou que não haja expectativa de a pedra ser eliminada de outra forma.

1.1.2. Canadian Urology Association (CUA) - Canadá

De acordo com a CUA, pedras <5 mm localizadas no ureter distal têm >90% de chances de serem expelidas espontaneamente dentro de 40 dias. Essa estratégia não é indicada caso o paciente apresente sintomas insuportáveis, sinais de infecção ou ameaça de dano à função renal. Pedras >5 mm têm menos chances de serem eliminadas espontaneamente, então outras estratégias devem ser consideradas (nível de evidência 4, grau C de acordo com o *The*

International Consultation on Urologic Disease (ICUD)/WHO modified Oxford Center for Evidence-Based Medicine grading system) (25).

Ainda de acordo com a CUA, a terapia medicamentosa expulsiva com α -bloqueadores diminui a duração e aumenta a probabilidade de passagem espontânea de cálculos. Dessa forma, **pacientes com cálculos ureterais distais menores que 10 mm podem receber a medicação** (Nível de evidência 1a, Grau A ICUD/WHO) (25).

Em relação à escolha entre ureterorrenolitripsia e LECO, a CUA aponta que ambas são opções de tratamento seguras e eficazes para cálculos ureterais. Com base nas evidências disponíveis, os pacientes que se submetem à ureterorrenolitripsia têm grande chance de ficarem livres da pedra, especialmente para cálculos distais, contudo, à custa de um maior risco de complicações. A melhor opção deve ser avaliada para cada paciente, que deverá ser informado sobre seus riscos e benefícios (Nível de evidência 2a, Grau B ICUD/WHO). Fatores que podem ajudar no processo de decisão da escolha da melhor alternativa incluem composição e densidade da pedra e distância entre a pele e a pedra. Cálculos compostos por cistina, oxalato de cálcio mono-hidratado e bruchita, densidade maior do que 1000 unidades Hounsfield e distância entre a pele e a pedra maior do que 10 cm respondem melhor à ureterorrenolitripsia (Nível de Evidência 2b, Grau B ICUD/WHO) (25).

6.1.3 European Association of Urology (EAU) – Europa

A EAU recomenda o **uso de α -bloqueadores como terapia expulsiva de cálculos ureterais distais entre 5 a 10 mm** (recomendação forte, nível de evidência 1a). O tratamento deve ser descontinuado no caso de infecção, dor refratária ou chance de dano renal (26, 27).

A remoção ativa de cálculo pode ser executada para os casos de:

- Cálculo com pouca chance de ser expelido espontaneamente;
- Dor persistente apesar de tratamento com analgésico;
- Obstrução persistente;
- Insuficiência renal (falha renal, obstrução bilateral ou rim único)

Em revisão sistemática conduzida pelo próprio painel (28), a EAU concluiu que a eficácia da LECO e da ureterorrenolitripsia é similar. A ureterorrenolitripsia foi associada com uma maior ausência de cálculo em até 4 semanas, mas não houve diferença quando o desfecho foi avaliado em 3 meses. Ureterorrenolitripsia foi associada com menor taxa de retratamento e necessidade de procedimentos secundários, mas com uma maior necessidade de terapias adjuvantes, mais complicações e maior permanência hospitalar (26).

6.1.4 American Urological Association/Endourological Society (AUA/ES) – Estados Unidos

De acordo com as diretrizes da AUA/ES, pacientes adultos com pedras ureterais descomplicadas e <10 mm podem ser apenas observados. **Aqueles com pedra distal podem receber como primeiro tratamento α -bloqueadores para expulsão do cálculo** (recomendação forte, grau B). Se essa primeira abordagem não for eficaz em 4 a 6 semanas,

terapia ativa deve ser experimentada (recomendação moderada, grau C). De acordo com a *guideline*, os clínicos devem informar aos pacientes que a LECO é o procedimento associado a menores morbidade e complicações, porém a ureterorrenolitotripsia apresenta maior sucesso terapêutico após a condução de intervenção única (recomendação forte, grau B) (29, 30).

6.2 Revisão sistemática

Revisões sistemáticas foram realizadas a fim de se avaliar a eficácia e segurança da terapia expulsiva medicamentosa com α -bloqueadores no tratamento de pacientes com pedra ureteral única com menos de 10 mm de diâmetro. Evidências comparativas com a remoção ativa indicada para pedras <10 mm - ureterorrenolitotripsia ou litotripsia extracorpórea - e em comparação com a terapia convencional foram buscadas, a fim de se determinar o momento mais apropriado para a utilização do medicamento.

As revisões sistemáticas (RS) aderem às diretrizes do Ministério da Saúde para condução de revisão sistemática e ao PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

6.2.1 Revisão sistemática α -bloqueadores versus remoção ativa

Foram desenvolvidas duas revisões sistemáticas (de revisões sistemáticas e de estudos primários), para responder à seguinte pergunta clínica:

“Qual é a eficácia e segurança do tratamento inicial de cálculo ureteral único < 10 mm com terapia medicamentosa expulsiva, mais especificamente, α -bloqueadores, em relação à remoção ativa do cálculo (ureterorrenolitotripsia ou litotripsia extracorpórea)? ”

De forma específica e clara, a revisão sistemática contou com o seguinte acrônimo PICOS:

- a. População: Adultos com diagnóstico de cálculo ureteral único realizado por método de imagem e tamanho ≤ 10 mm, sem complicações.
- b. Intervenção: Terapia medicamentosa expulsiva (α -bloqueadores)
- c. Comparadores:
 - Ureterorrenolitotripsia (incluindo-se a ureterorrenolitotripsia a laser)
 - Litotripsia extracorpórea por ondas de choque
- d. Desfechos (*outcomes*):
 - Eficácia: sucesso na remoção do cálculo
 - Segurança: eventos adversos relacionados ao tratamento, eventos adversos sérios relacionados ao tratamento, descontinuação e descontinuação por evento adverso relacionado ao tratamento.
- e. Tipos de estudo (*study type*): revisões sistemáticas (revisão sistemática 1) e ensaios clínicos controlados randomizados ou quasi-randomizados e estudos observacionais de coorte comparativos (revisão sistemática 2).

Importante ressaltar a escolha por ensaios clínicos controlados e coortes comparativas de forma a produzir uma evidência com maior consistência metodológica para se analisar qual tecnologia é mais eficaz e segura.

6.2.2 Revisão sistemática de revisões sistemáticas - α -bloqueadores versus remoção ativa

Na revisão sistemática de revisões sistemáticas (*overview*), foi realizada busca nas bases Pubmed e Scopus. Salienta-se que Scopus e Embase compreendem o mesmo universo de publicações (31), com o diferencial de que Scopus inclui literatura cinza, de forma que por estes motivos Embase não foi buscada. Busca manual de lista de referências incluídas também foi realizada.

6.2.2.1 Estratégia de busca

Na **Tabela 1** se encontra a estratégia de busca nos sítios acima, onde foram utilizados combinações e variações de termos controlados (ex.: *MeSH terms*) e de termos livres. Os diferentes *queries* foram conectados através do operador booleano AND.

Tabela 1. Estratégias de busca utilizadas na *overview*.

Query	Pubmed	Scopus
População	Urolithiasis [MeSH] OR Urolithiasis [TIAB] OR Nephrolithiasis [TIAB] OR ((Renal [TIAB] OR Kidney [TIAB] OR Urinary [TIAB] OR Ureter* [TIAB]) AND (stone* [TIAB] OR calcul* [TIAB] OR lithiasis [TIAB]))	TITLE-ABS-KEY (Urolithiasis OR Nephrolithiasis OR ((Renal OR Kidney OR Urinary OR Ureter*) AND (stone* OR calcul* OR lithiasis)))
Intervenção	Adrenergic alpha-Antagonists [MeSH] OR alpha Antagonists [TIAB] OR alpha Adrenergic [TIAB] OR alpha Blockers [TIAB] OR alpha Receptor Block* [TIAB] OR Prazosin [MeSH] OR prazosin [TIAB] OR Tamsulosin [MeSH] OR tamsulosin [TIAB] OR Doxazosin [MeSH] OR doxazosin [TIAB] OR alfuzosin [Supplementary Concept] OR alfuzosin [TIAB] OR Terazosin [Supplementary Concept] OR terazosin [TIAB] OR silodosin [Supplementary Concept] OR silodosin [TIAB]	TITLE-ABS-KEY ("alpha antagonists" OR "alpha adrenergic" OR "alpha blockers" OR "alpha receptor block*" OR prazosin OR tamsulosin OR doxazosin OR alfuzosin OR terazosin OR silodosin)
Tipo de estudo	(((((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti] NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset] OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]) OR (Meta analys* [TIAB] OR Meta analyz* [TIAB] OR Metanalys* [TIAB] OR Meta-analysis as topic [MeSH] OR Meta-Analysis [pt])	TITLE-ABS-KEY ("systematic review" OR "systematic literature review" OR "systematic narrative review" OR "systematic qualitative review" OR "systematic evidence review" OR "systematic quantitative review" OR "systematic meta-review" OR "systematic critical review" OR "systematic cochrane review" OR "systematic integrative review") OR TITLE-ABS-KEY ("Meta analys*" OR "Meta analyz*" OR "Metanalys*" OR "Meta-analysis*")

6.2.2.2 Seleção dos estudos

Após encontrar a literatura base, um pesquisador realizou: a) leitura de resumos e título; b) leitura na íntegra dos artigos considerados elegíveis; c) avaliação do risco de viés.

A criteriosa seleção de estudos levou à identificação de apenas uma revisão sistemática que atendia parcialmente à pergunta a ser respondida por essa revisão sistemática (32). O fluxograma do processo de seleção de estudos está ilustrado na **Figura 1**.

Dos 36 estudos excluídos durante a leitura na íntegra, cinco não eram revisões sistemáticas, um não contemplava a população de interesse e 30 não comparavam tratamento medicamentoso com remoção ativa da pedra.

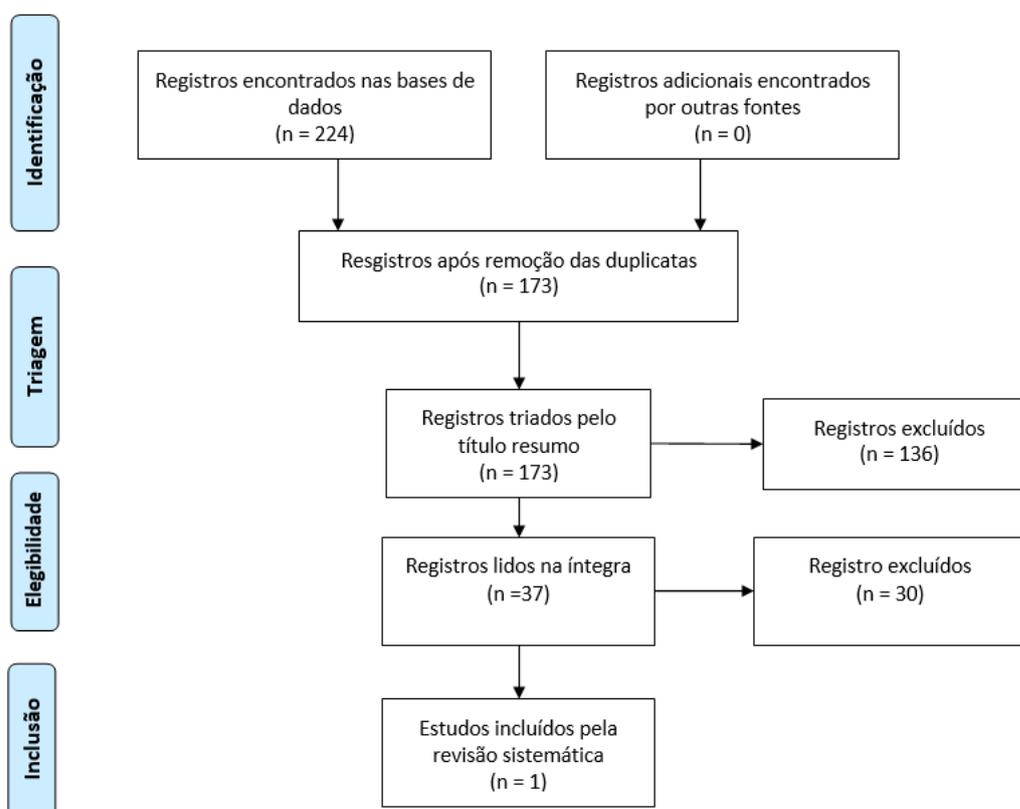


Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos para a *overview*.

6.2.2.3 Risco de viés dos estudos

O risco de viés da RS incluída pela *overview* foi realizada por um revisor através da ferramenta ROBIS (33).

Primeiramente, o PICOS proposto para a presente revisão sistemática foi comparado com o PICOS da RS identificada na literatura. A comparação pode ser observada na **Tabela 2**.

Tabela 2. Comparação entre PICOS.

	Presente revisão sistemática	Revisão sistemática da literatura
P	Adultos com diagnóstico de cálculo ureteral único realizado por método de imagem e tamanho ≤ 10 mm, sem complicações.	Não reportado
I	Terapia medicamentosa expulsiva (α -bloqueadores)	Tansulosina
C	ureterorrenolitotripsia (incluindo-se a ureterorrenolitotripsia a laser) e litotripsia extracorpórea por ondas de choque	Terapia padrão (por exemplo, antiespasmódicos, sedativos, antibióticos) com ou sem placebo
O	Eficácia e segurança	Eficácia
S	ECRs e quasi-randomizados, coortes comparativas	ECRs e quasi-randomizados

O PICOS da revisão sistemática de Lu e col (2012) (32) atende parcialmente à necessidade da nossa *overview*. Na RS incluída, a população não é definida, há limitação dos α -bloqueadores a apenas um agente (tansulosina), são avaliados apenas desfechos de eficácia e estudos de coorte não foram considerados.

Na **Tabela 3** está resumida a avaliação do risco de viés da RS incluída pela ferramenta ROBIS.

Tabela 3. Avaliação do risco de viés da revisão sistemática (ROBIS).

Estudo	Crítérios de elegibilidade	Identificação e seleção dos estudos	Coleta de dados e avaliação dos estudos	Síntese e resultados	Risco de viés na revisão
Lu, 2012 (32)					

A revisão sistemática de Lu e col. (2012) apresentou risco de viés elevado em todos os domínios. As razões para tal foram a ausência de protocolo prévio à condução do estudo, ausência de definição dos desfechos a serem avaliados pela revisão sistemática, ausência da definição da população-alvo e do método diagnóstico para caracterizar a presença de doença na população, utilização de pouquíssimos termos para a construção da estratégia de busca, que não foi mostrada na íntegra, falta de informações basais sobre os pacientes, avaliação do risco de viés apenas pela utilização da escala de Jadad e inclusão de comparadores no resultado não especificados na metodologia.

Considerando-se a correlação parcial entre os PICOS e o alto risco de viés da RS recuperada da literatura, uma nova revisão sistemática de estudos primários foi conduzida.

6.2.3 Revisão sistemática de estudos primários - α -bloqueadores versus remoção ativa

Uma segunda revisão sistemática foi conduzida para responder a mesma pergunta descrita no item 6.2.1, mas agora incluindo ECRs, quasi-randomizados e coortes comparativas. A busca pelos registros foi realizada nas bases Pubmed e Scopus. Lembra-se que Scopus e Embase compreendem o mesmo universo de publicações (31), com o diferencial de que Scopus inclui literatura cinza, de forma que por estes motivos Embase não foi buscada. Busca manual de lista de referências incluídas também foi realizada.

6.2.3.1 Estratégia de busca

Na **Tabela 4** se encontra a estratégia de busca utilizada nos sítios mencionados acima, onde foram utilizadas combinações e variações de termos controlados (ex.: *MeSH terms*) e de termos livres. Os diferentes *queries* foram conectados através do operador booleano AND.

Tabela 4. Estratégias de busca utilizadas na revisão sistemática de estudos primários

Query	Pubmed	Scopus
População	Urolithiasis [MeSH] OR Urolithiasis [TIAB] OR Nephrolithiasis [TIAB] OR ((Renal [TIAB] OR Kidney [TIAB] OR Urinary [TIAB] OR Ureter* [TIAB]) AND (stone* [TIAB] OR calcul* [TIAB] OR lithiasis [TIAB]))	TITLE-ABS-KEY (Urolithiasis OR Nephrolithiasis OR ((Renal OR Kidney OR Urinary OR Ureter*) AND (stone* OR calcul* OR lithiasis)))
Intervenção	Adrenergic alpha-Antagonists [MeSH] OR alpha Antagonists [TIAB] OR alpha Adrenergic [TIAB] OR alpha Blockers [TIAB] OR alpha Receptor Block* [TIAB] OR Prazosin [MeSH] OR prazosin [TIAB] OR Tamsulosin [MeSH] OR tamsulosin [TIAB] OR Doxazosin [MeSH] OR doxazosin [TIAB] OR alfuzosin [Supplementary Concept] OR alfuzosin [TIAB] OR Terazosin [Supplementary Concept] OR terazosin [TIAB] OR silodosin [Supplementary Concept] OR silodosin [TIAB] OR Medical expulsive therap* [TIAB] OR Medical expulsive treatment* [TIAB] OR MET [TIAB]	TITLE-ABS-KEY ("alpha antagonists" OR "alpha adrenergic" OR "alpha blockers" OR "alpha receptor block*" OR prazosin OR tamsulosin OR doxazosin OR alfuzosin OR terazosin OR silodosin OR "Medical expulsive therap*" OR "Medical expulsive treatment*" OR MET)
Comparadores	Ureteroscopy [MeSH] OR Ureteroscop* [TIAB] OR Pyeloureteroscop* [TIAB] OR Ureteropyeloscop* [TIAB] OR Ureterolithotripsy* [TIAB] OR Ureterorenoscop* [TIAB] OR Lithotripsy [MeSH] OR Lithotripsy* [TIAB] OR ESW [TIAB] OR ESWL [TIAB]	TITLE-ABS-KEY (Ureteroscop* OR Pyeloureteroscop* OR Ureteropyeloscop* OR Ureterolithotripsy* OR Ureterorenoscop* OR Lithotripsy* OR ESW OR ESWL)
Tipo de estudo	NOT (Review [PT] OR Comment [PT])	NOT DOCTYPE (re)

6.2.3.2 Seleção dos estudos

Após encontrar a literatura base, um pesquisador realizou: a) leitura de resumos e título; b) leitura na íntegra dos artigos considerados elegíveis; c) avaliação do risco de viés; d) extração dos dados.

A criteriosa seleção de estudos levou à identificação de dois ensaios clínicos randomizados (34, 35). O fluxograma do processo de seleção de estudos está ilustrado na **Figura 2**. Um estudo avaliou o α -bloqueador tansulosina em comparação com litotripsia extracorpórea por ondas de choque (LECO) (34) e o outro estudo comparou a tansulosina com ureterorrenolitotripsia pneumática (35). Nenhum estudo teve como comparador a ureterorrenolitotripsia a laser.

Dos quatro estudos excluídos durante a leitura na íntegra, dois foram excluídos devido às tecnologias sendo comparadas, um foi excluído devido ao tipo de estudo e um foi excluído devido ao idioma (coreano).

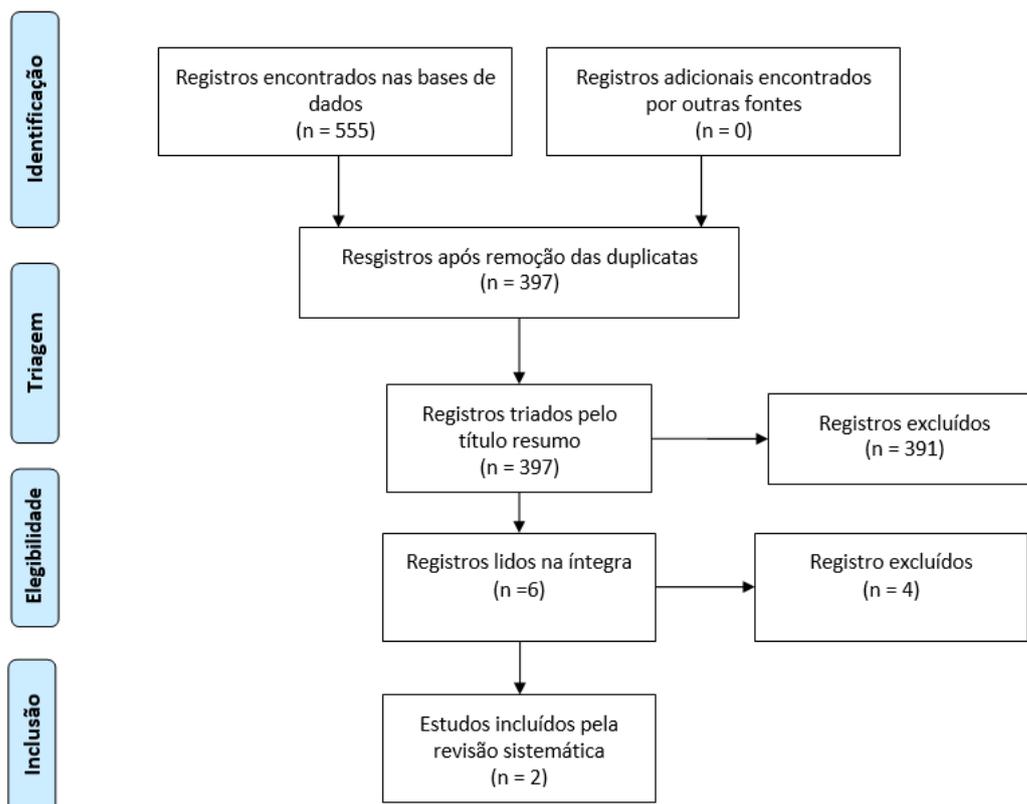


Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos para a revisão sistemática de estudos primários.

6.2.3.3 Risco de viés dos estudos

O risco de viés dos estudos incluídos na RS foi avaliado através da ferramenta *Risk of Bias* da Colaboração Cochrane (36), uma vez que ambos estudos eram ECRs. O resultado da avaliação do risco de viés pode ser visualizado na **Figura 3**.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Kiraç 2012	?	?	?	?	+	+	+
Zhang 2009	?	?	?	?	+	+	+

Figura 3. Resultado por estudo da avaliação de risco de viés de ensaios clínicos comparando α -bloqueadores remoção ativa da pedra.

Os estudos de Zhang e col. (2009) (34) e de Kiraç e col. (2012) (35) foram classificados como tendo risco incerto em relação ao viés de seleção, pois os ensaios foram rotulados pelos autores como randomizados mas nenhuma informação foi fornecida sobre o processo de randomização ou sobre a ocultação da sequência de randomização. Os estudos foram classificados como tendo risco incerto em relação aos vieses de desempenho e de detecção, pois cegamento não foi abordado nos artigos. Não foram observados problemas que pudessem sugerir viés de atrito, de relato, ou outros tipos de vieses.

6.2.3.4 Síntese qualitativa dos estudos

As principais características dos ECRs encontram-se na **Tabela 5**.

Tabela 5. Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos

Estudo	População	Alternativas	N participantes (N homens)	Idade média, em anos (DP)	Tempo de tratamento	Diâmetro da pedra em mm (DP)
Zhang, 2009 (34)	Pedra ureteral distal única <10 mm e sem complicações	Obs	39 (23)	29,3 (7,1)	4 semanas	6,98 (2,1)
		Tan + Obs	42 (25)	30,7 (6,4)	4 semanas	6,46 (2,1)
		URS pneum.*	46 (23)	30,6 (6,4)	imediate	6,92 (2,0)
Kiraç, 2012 (35)	Pedra ureteral distal única <10 mm e sem complicações	Nif ⁺	97 (68)	36,3 (9,7)	4 semanas	6,8 (1,6)
		Tan ⁺	102 (63)	34,6 (11,4)	4 semanas	6,9 (1,6)
		LECO ⁺	104 (68)	36,6 (11,1)	imediate	6,9 (1,6)

Dados: Obs, observação (hidratação + ciprofloxacino (primeiros 7 dias) + diclofenaco (50 mg 2x dia) + espasmolítico butilpromida (10 mg 3x dia); Tan, tansulosina; URS pneum., ureterorrenolitotripsia pneumática; Nif, nifedipino; LECO, litotripsia extracorpórea por ondas de choque; DP, desvio padrão.

*Pacientes também receberam hidratação, ciprofloxacino e analgésico 7 dias após procedimento

⁺Pacientes receberam hidratação, levofloxacino por 7 dias e diclofenaco em caso de dor.

Em relação ao desfecho de eficácia avaliado (sucesso na remoção do cálculo), o estudo de Zhang e col. (2009) mostrou uma taxa de sucesso de 68,0% para o grupo que recebeu nifedipino, 75% para o grupo que recebeu tansulosina e 91% para o grupo submetido à LECO ($p < 0,0001$). Em relação aos desfechos de segurança, não foram reportados pelos autores o número de eventos adversos e eventos adversos sérios. Sete pacientes no grupo que recebeu nifedipino, dois no grupo que recebeu tansulosina e dois no grupo LECO descontinuaram o estudo. Apenas as descontinuações do grupo tansulosina foram julgadas como devido a eventos adversos causados pela intervenção (náusea e tontura).

Em relação ao desfecho de eficácia (sucesso na remoção do cálculo), o estudo de Kiraç e col. (2012) reportou taxa de sucesso de 48,7% para o grupo observação, 59,5% para o grupo que recebeu tansulosina e 95,6% para o grupo submetido à ureterorrenolitotripsia pneumática ($p < 0,05$). Em relação aos desfechos de segurança, nenhum EA relacionado à terapia foi descrito para os grupos observação e tansulosina, enquanto dois foram descritos para o grupo ureterorrenolitotripsia. Nenhum evento adverso sério foi observado. Houve descontinuação de quatro pacientes no grupo observação, cinco no grupo tansulosina e dois no grupo ureterorrenolitotripsia. As descontinuações reportadas para o grupo ureterorrenolitotripsia foram consideradas como relativas a eventos adversos durante a intervenção.

6.2.4 Revisão sistemática avaliando α -bloqueadores versus placebo ou tratamento convencional

Devido ao limitado número de estudos comparando α -bloqueadores com terapia ativa, uma revisão sistemática foi conduzida a fim de avaliar a eficácia e segurança dos α -bloqueadores como terapia expulsiva medicamentosa (TEM) em comparação com placebo ou tratamento convencional (não expulsivo), uma vez que a TEM é normalmente utilizada antes da terapia ativa e não competitivamente à esta.

De forma específica e clara, a revisão sistemática contou com o seguinte acrônimo PICOS:

- a. População: Adultos com diagnóstico de cálculo ureteral único realizado por método de imagem e tamanho ≤ 10 mm, sem complicações.
- b. Intervenção: Terapia expulsiva medicamentosa (α -bloqueadores)
- c. Comparadores:
 - Placebo;
 - Tratamento convencional (e.g. analgésico, antibiótico);
 - Terapias com ação expulsiva (e.g. antiespasmódico) poderiam ser incluídas caso ambos os grupos intervenção e controle as recebessem.
- d. Desfechos (*outcomes*):
 - Eficácia: sucesso na remoção do cálculo
 - Segurança: eventos adversos sérios
- e. Tipos de estudo (*study type*): revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados randomizados.

Foram excluídos:

- RS que avaliaram apenas pedra no ureter distal;
- RS que avaliaram apenas um medicamento;
- RS que avaliaram como intervenção outras classes além de α -bloqueadores.

Análises de subgrupos antecipadas:

- Pela localização da pedra no ureter;

- Pelo tempo de tratamento

Para a condução da *overview*, buscas nas bases Pubmed e Scopus. Salienta-se que Scopus e Embase compreendem o mesmo universo de publicações (31), com o diferencial de que Scopus inclui literatura cinza, de forma que por estes motivos Embase não foi buscada. Busca manual de lista de referências incluídas também foi realizada.

6.2.4.1 Estratégia de busca

A estratégia de busca foi a mesma utilizada para a *overview* comparativa de α -bloqueadores e terapia ativa (item 6.2.2.1).

6.2.4.2 Seleção dos estudos

Após encontrar a literatura base, um pesquisador realizou: a) leitura de resumos e título; b) leitura na íntegra dos artigos considerados elegíveis; c) avaliação do risco de viés; d) atualização da RS; e) extração dos dados; f) meta-análises.

A criteriosa seleção de estudos levou à identificação de quatro revisões sistemáticas que atendiam à pergunta a ser respondida por essa revisão sistemática (10, 11, 37, 38). O fluxograma do processo de seleção de estudos está ilustrado na **Figura 4**.

Dos 36 estudos excluídos durante a leitura na íntegra, seis não eram revisões sistemáticas. Uma RS não foi incluída pois foi atualizada posteriormente, e outra RS foi excluída porque incluiu estudos observacionais. Dois artigos foram excluídos pois eram duplicatas. Um estudo foi excluído por ter sido redigido em caracteres não-romanos. Vinte e três estudos foram excluídos por avaliarem apenas um medicamento da classe dos α -bloqueadores, por incluírem outras classes de TEM ou por avaliarem α -bloqueadores como terapia adjuvante. Dois artigos foram excluídos pela população não ser adequada.

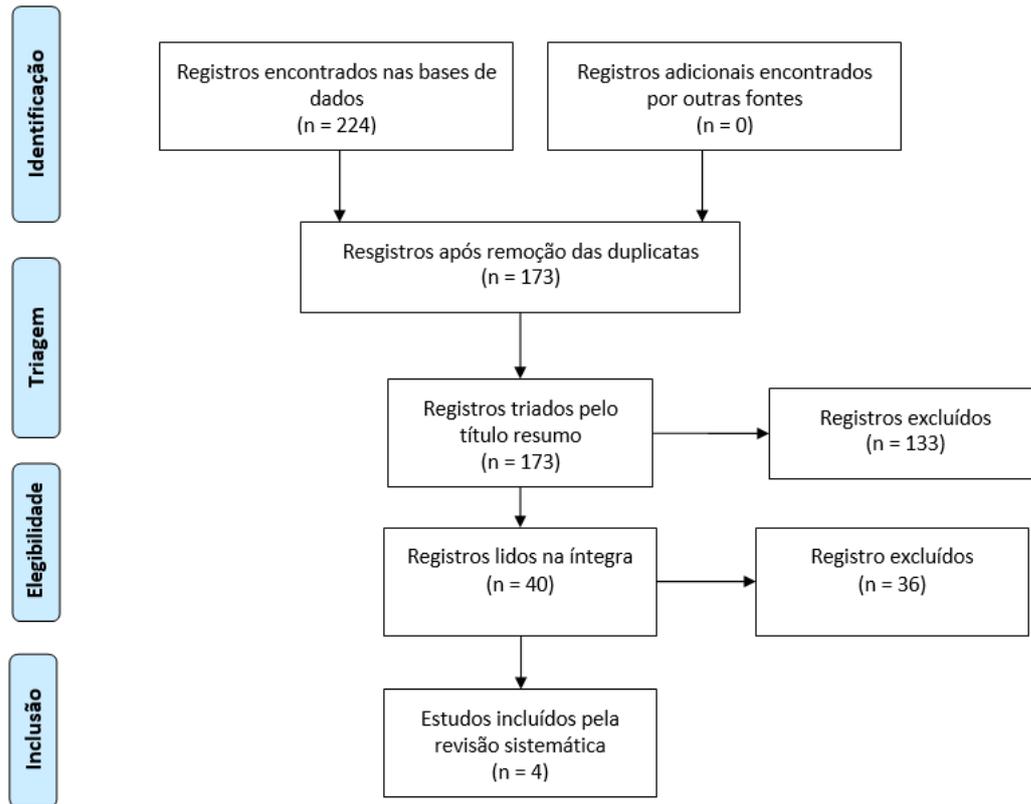


Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos para a segunda *overview*.

6.2.4.3 Risco de viés dos estudos

O risco de viés da RS incluída pela *overview* foi realizada por um revisor através da ferramenta ROBIS (33).

Primeiramente, o PICOS proposto para a presente revisão sistemática foi comparado com o PICOS das RS identificadas na literatura. A comparação pode ser observada na **Tabela 6**.

Tabela 6. Comparação entre PICOS segunda *overview*.

Estudo	P	I	C	O	S
Presente RS	Adultos com diagnóstico de cálculo ureteral único realizado por método de imagem e tamanho ≤ 10 mm, sem complicações	Terapia expulsiva medicamentosa com α -bloqueador	Placebo Tratamento convencional (e.g. analgésico, antibiótico) Terapias com ação expulsiva (e.g. antiespasmódico) poderiam ser incluídas caso ambos os grupos intervenção e controle as recebessem	Eficácia e segurança	Ensaio Clínicos Randomizados
Aboumarzouk, 2018 (37)	Adultos com pedra ureteral menor do que 10 mm	Terapia expulsiva medicamentosa com α -bloqueador	Placebo ou protocolo do hospital ou país para manejo conservativo (i.e. analgésicos, antiespasmódicos, hidratação)	Eficácia e segurança	Ensaio Clínicos Randomizados
Campschroer, 2018 (10)	Adultos com sintomas de pedra ureteral e diagnóstico confirmado por imagem, com cálculo único medindo 10 mm ou menos	Terapia expulsiva medicamentosa com α -bloqueador	Terapia padrão (e.g. anti-inflamatórios não esteroidais, corticoides, antiespasmódicos) ou placebo. Se os pacientes usassem outros medicamentos, como anticolinérgicos ou antiespasmódicos como adjuvantes da medicação de teste apenas grupos comparáveis foram avaliados (por exemplo, pacientes do grupo terapia padrão usando anticolinérgicos versus pacientes do grupo de teste usando anticolinérgicos combinados com medicação intervenção)	Eficácia e segurança	Ensaio Clínicos Randomizados e quasi-randomizados
Hollingsworth, 2016 (11)	Adultos com diagnóstico de cálculo ureteral único realizado por método de imagem	Terapia expulsiva medicamentosa com α -bloqueador	Placebo ou controle. Controle foi definido como pacientes que não receberam tratamento adicional para facilitar a passagem da pedra (como antiespasmódicos ou antimuscarínicos), com exceção de corticosteroides e somente se fossem utilizados de forma equivalente em ambos os braços do estudo	Eficácia e segurança	Ensaio Clínicos Randomizados
Raison, 2017 (38)	Adultos com pedra ureteral única	Terapia expulsiva medicamentosa com α -bloqueador	Placebo ou terapia padrão. Terapia padrão foi definida como manejo dos sintomas incluindo ingestão de fluidos, analgésicos, anticolinérgicos, e antiespasmódicos, dados a ambos os braços	Eficácia e segurança	Ensaio Clínicos Randomizados

Na **Tabela 7** está resumida a avaliação do risco de viés da RS incluída pela ferramenta ROBIS.

Tabela 7. Avaliação do risco de viés da segunda overview (ROBIS).

Estudo	Critérios de elegibilidade	Identificação e seleção dos estudos	Coleta de dados e avaliação dos estudos	Síntese e resultados	Risco de viés na revisão
Aboumarzouk, 2018 (37)	☹️	☹️	☹️	☹️	☹️
Campschroer, 2018 (10)	😊	😊	😊	😊	😊
Hollingsworth, 2016 (11)	😊	😊	😊	😊	😊
Raison, 2017 (38)	☹️	☹️	☹️	😊	☹️

O estudo de Aboumarzouk e col. (2018) foi classificado como tendo risco incerto em todos os domínios. Em relação ao domínio 1, elegibilidade, esse estudo não forneceu nenhum protocolo para que os objetivos e critérios de inclusão pudessem ser acessados *a priori*. Além disso, os autores não informaram como o diagnóstico de pedra ureteral foi realizado. Em relação ao domínio 2, identificação e seleção dos estudos, não é possível afirmar se a estratégia de busca é adequada, uma vez que os termos constantes no corpo do artigo são limitados e não é fornecida a estratégia de busca completa. Não há informação sobre restrição de idiomas. Os autores afirmam que a seleção dos estudos foi feita em dupla, mas não especificam para cada uma das etapas. Em relação ao domínio 3, coleta de dados e avaliação dos estudos, não há informações sobre atitudes tomadas para minimizar os erros durante a coleta de dados e não é dito se a avaliação do risco de viés foi realizada em duplicata. Por último, em relação ao domínio 4, síntese e resultados, não é possível saber se os autores realizaram todas as análises pré-definidas, uma vez que um protocolo não foi fornecido. Os autores conduziram análises de subgrupo, mas análise de funil não foi realizada. Porém, pelo elevado número de artigos primários incluídos, esta análise poderia ter sido executada.

O estudo de Campschroer e col. (2018) é uma RS da Cochrane. Este estudo é uma atualização de uma RS publicada em 2014 (39). Todos os domínios foram considerados como tendo baixo risco de viés, como é esperado por uma RS publicada pela Colaboração Cochrane.

Hollingsworth e col. (2016) conduziram uma RS baseada na RS de 2014 da Cochrane (39). Os autores realizaram uma atualização dessa RS. Como seguiram os preceitos da Colaboração Cochrane, o risco de viés foi considerado baixo para todos os domínios.

O estudo de Raison e col. (2017) recebeu risco de viés incerto nos 3 primeiros domínios e baixo no último domínio. Os fatores que contribuíram para o risco incerto foram os seguintes: em relação ao domínio 1, critérios de elegibilidade, não foi reportado como o diagnóstico da condição clínica foi realizado. Em relação ao domínio 2, identificação e seleção dos estudos, a estratégia de busca foi considerada limitada, com poucos termos tendo sido utilizados, apenas artigos em inglês foram incluídos, e não foi informado se a seleção foi feita em duplicata. Em relação ao domínio 3, síntese e resultados, não foi reportado se a avaliação do risco de viés foi realizada em dupla. Nenhum problema foi observado em relação ao domínio 4.

Levando-se em consideração a adequação dos PICOS das RS e o resultado da avaliação do risco de viés, decidiu-se tomar por base as RS de Campschroer e col. (2018) (34) e Hollingsworth e col. (2016) (35) para proceder uma atualização em busca de estudos adicionais que possam ter sido publicado e extração dos dados em relação aos desfechos de interesse: sucesso na expulsão da pedra e incidência de eventos adversos sérios. O estudo de Campschroer e col. (2016) sinalizou que estudos quasi-randomizados seriam passíveis de inclusão, porém estes estudos não foram incluídos na presente análise.

6.2.5 Atualização da Revisão sistemática de estudos avaliando α -bloqueadores *versus* placebo ou tratamento convencional

A atualização da RS foi realizada nas bases de dados Pubmed e Scopus, considerando a data de inclusão como janeiro de 2017.

6.2.5.1 Estratégia de busca

Na **Tabela 8** se encontra a estratégia de busca nos sítios acima para atualização, onde foram utilizados combinações e variações de termos controlados (ex.: *MeSH terms*) e de termos livres. Os diferentes *queries* foram conectados através do operador booleano AND.

Tabela 8. Estratégias de busca utilizadas na atualização da revisão sistemática de estudos primários

Query	Pubmed	Scopus
População	Urolithiasis [MeSH] OR Urolithiasis [TIAB] OR Nephrolithiasis [TIAB] OR ((Renal [TIAB] OR Kidney [TIAB] OR Urinary [TIAB] OR Ureter* [TIAB]) AND (stone* [TIAB] OR calcul* [TIAB] OR lithiasis [TIAB]))	TITLE-ABS-KEY (Urolithiasis OR Nephrolithiasis OR ((Renal OR Kidney OR Urinary OR Ureter*) AND (stone* OR calcul* OR lithiasis)))
Intervenção	Adrenergic alpha-Antagonists [MeSH] OR alpha Antagonists [TIAB] OR alpha Adrenergic [TIAB] OR alpha Blockers [TIAB] OR alpha Receptor Block* [TIAB] OR Prazosin [MeSH] OR prazosin [TIAB] OR Tamsulosin [MeSH] OR tamsulosin [TIAB] OR Doxazosin [MeSH] OR doxazosin [TIAB] OR alfuzosin [Supplementary Concept] OR alfuzosin [TIAB] OR Terazosin [Supplementary Concept] OR terazosin [TIAB] OR silodosin [Supplementary Concept] OR silodosin [TIAB] OR Medical expulsive therap* [TIAB] OR Medical expulsive treatment* [TIAB] OR MET [TIAB]	TITLE-ABS-KEY ("alpha antagonists" OR "alpha adrenergic" OR "alpha blockers" OR "alpha receptor block*" OR prazosin OR tamsulosin OR doxazosin OR alfuzosin OR terazosin OR silodosin OR "Medical expulsive therap*" OR "Medical expulsive treatment*" OR MET)
Tipo de estudo	((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])	(INDEXTERMS ("clinical trials" OR "clinical trials as a topic" OR "randomized controlled trial" OR "Randomized Controlled Trials as Topic" OR "controlled clinical trial" OR "Controlled Clinical Trials" OR "random allocation" OR "Double-Blind Method" OR "Single-Blind Method" OR "Cross-Over Studies" OR "Placebos" OR "multicenter study" OR "double blind procedure" OR "single blind procedure" OR "crossover procedure" OR "clinical trial" OR "controlled study" OR "randomization" OR "placebo")) OR (TITLE-ABS-KEY (("clinical trials" OR "clinical trials as a topic" OR "randomized controlled trial" OR "Randomized Controlled Trials as Topic" OR "controlled clinical trial" OR "Controlled Clinical Trials as Topic" OR "random allocation" OR "randomly allocated" OR "allocated randomly" OR "Double-Blind Method" OR "Single-Blind Method" OR "Cross-Over Studies" OR "Placebos" OR "cross-over trial" OR "single blind" OR "double blind" OR "factorial design"

		OR "factorial trial")) OR (TITLE-ABS (clinical trial* OR trial* OR rct* OR random* OR blind*))
--	--	--

6.2.5.2 Seleção dos estudos

A criteriosa seleção de estudos levou à identificação de dois ensaios clínico randomizados (40, 41). O fluxograma do processo de seleção de estudos está ilustrado na **Figura 5**.

Dos sete estudos excluídos durante a leitura na íntegra, quatro foram excluídos pois já haviam sido incluídos pelas RS tomadas como base, um incluiu pacientes com pedra maior do que 10 mm e dois não eram ECR.

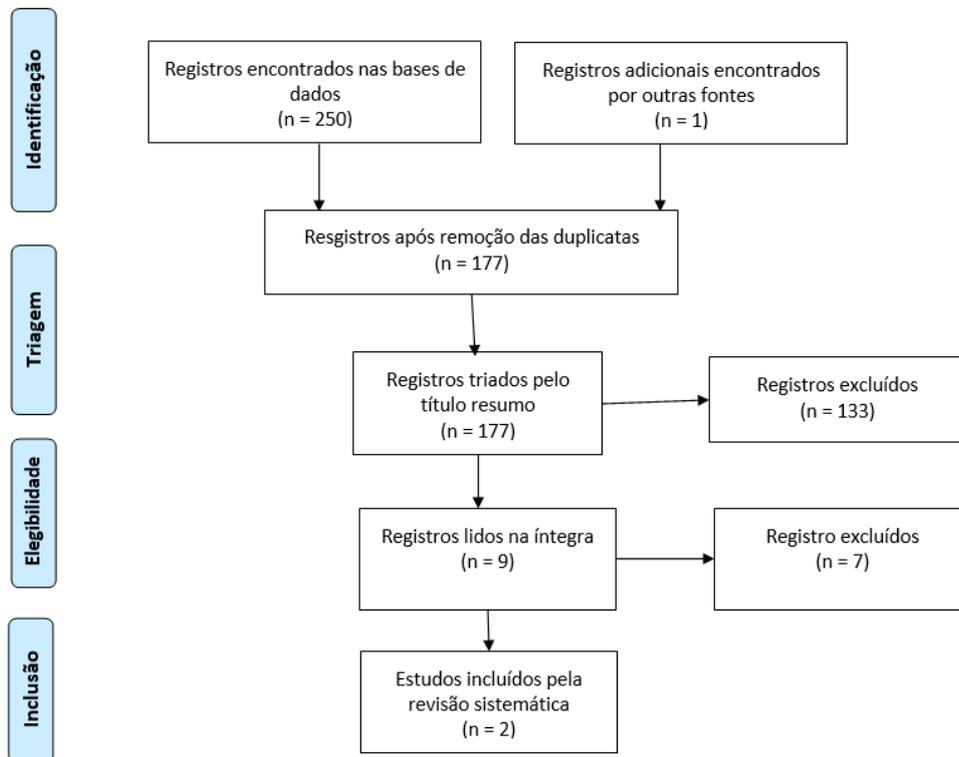


Figura 5. Fluxograma de seleção de estudos para a atualização da revisão sistemática.

6.2.5.3 Características dos estudos

Tomando-se por base os estudos incluídos pelas RS de Campschoer e col. (2018) e de Hollingsworth e col. (2016) e os encontrados pela atualização, foram avaliados quais estudos atendiam aos critérios de inclusão da presente revisão sistemática. No total, 63 estudos foram julgados apropriados, resultando num total de 9869 pacientes. As características desses ECRs estão descritas na **Tabela 9**. Apenas os braços formados por α -bloqueador, terapia convencional ou placebo foram apresentados. Alguns estudos que haviam sido incluídos pelas RS bases foram excluídos na presente RS. Os motivos de exclusão são descritos na **Tabela 10**.

Tabela 9. Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática comparando α -bloqueadores versus controle

Estudo	Grupos	Outras substâncias permitidas	N pacientes	Duração	País	Tamanho da pedra	Localização da pedra	Homens	Idade
Abdel-Meguid 2010	tansulosina 0,4 mg 1x dia	hidratação, diclofenaco 100 mg se necessário	75	4 semanas	Arábia Saudita	4-10 mm	distal	67%	34 (20-67)
	placebo		75					71%	36 (19-72)
Agrawal 2009	tansulosina 0,4 mg 1x dia	hidratação e diclofenaco 75 mg IM	34	4 semanas	Índia	<10 mm	distal	76%	31,4 (15-56)
	alfuzosina 10 mg 1x dia		34					82%	38,7 (19-60)
	placebo		34					71%	35,3 (22-58)
Ahmad 2015	tansulosina 0,4 mg 1x dia	diclofenaco 50 mg a cada 8 h se necessário	49	4 semanas	Paquistão	≤ 8 mm	distal	NR	36,34 (18-57)
	placebo		48						
Ahmed 2010	tansulosina 0,4 mg 1x dia	50 mg de diclofenaco a cada 12 horas durante 1 semana, depois 75 mg de diclofenaco IM, se necessário, até 2 vezes por dia	29	4 semanas	Arábia Saudita	<10 mm	distal	65%	40,7 (14,8)
	alfuzosina 10 mg 1x dia		30					60%	41,1 (15,2)
	nenhum TEM		28					68%	38,9 (13,3)
Al Ansari 2010	tansulosina 0,4 mg 1x dia		50	4 semanas	Qatar	≤10 mm	distal	64%	37,18 (9,38)
	placebo		50					58%	36,13 (9,32)
Albert 2016	tansulosina 0,4 mg 1x dia	diclofenaco 50-100 mg	40	4 semanas	Índia	≤10 mm	distal	70%	35 (8,5)
	silodosina 8 mg 1x dia		40					80%	32 (7,5)
	nenhum TEM		40					75%	34 (8,5)
Aldemir 2011	tansulosina 0,4 mg 1x dia	diclofenaco 100 mg se necessário	31	10 dias	Turquia	<10 mm	distal	71%	42,4 (16,1)
	rowatinex 100 mg 1x dia		30					57%	46,5 (16,5)
	diclofenaco 100 mg 1x dia		29					66%	43,5 (16,6)
Alizadeh 2014	tansulosina 0,4 mg 1x dia	hidratação	50	4 semanas	Irã	3-6 mm	distal	42%	20-50
	indometacina		46					44%	19-54
Arrabal-Martin 2010	tansulosina 0,4 mg 1x dia	ibuprofeno, tramadol	35	3 semanas	Espanha	4-10 mm	distal	NR	NR
	nenhum TEM		35						
Autorino 2005	tansulosina 0,4 mg 1x dia	diclofenaco 100 mg	50	2 semanas	Itália	≤10 mm	distal	72%	46,3 (10,9)
	Aescin (extrato anti-edema)		46					57%	44,5 (11,3)
Bajwa 2013	tansulosina 0,4 mg 1x dia		30	4 semanas	Paquistão	≤10 mm	distal	60%	32,43 (8,33)
	diclofenaco 50 mg 2x dia se necessário		30					63%	33,87 (9,61)

Estudo	Grupos	Outras substâncias permitidas	N pacientes	Duração	País	Tamanho da pedra	Localização da pedra	Homens	Idade
Balci 2014	tansulosina 0,4 mg 1x dia	hidratação	25	4 semanas	Turquia	5-10 mm	distal	NR	36,8 (11,3)
	nifedipino 30 mg 1x dia		25						
	diclofenaco 50 mg		25						
Berger 2015	tansulosina 0,4 mg 1x dia	paracetamol/hidrocodona e ibuprofeno	53	7 dias	EUA	≤10 mm	qualquer	26%	40.62
	placebo		47					30%	44.52
Cervenakov 2002	tansulosina 0,4 mg 1x dia	1 âmpola de tramadol + 1 âmpola de diazepam	51	7 dias	Eslováquia	<10 mm	qualquer	63%	18-76
	nenhum TEM		51					65%	17-74
Cha 2012	tansulosina 0,2 mg 1x dia	cloreto de tróspio (50 mg 3 vezes ao dia) e tratamento inicial com diclofenaco 90 mg IM de brometo de cimetrópio 5 mg IV com uma segunda dose após 30 minutos ou 1 hora, se necessário	41	4 semanas	Coreia	4-10 mm	distal	76%	45,07 (13,77)
	tansulosina 0,2 mg 2x dia		30					67%	45,50 (11,09)
	alfuzosina 10 mg 1x dia		36					69%	42,33 (12,58)
	Cloreto de tróspio (antiespasmódico)		34					53%	43,65 (10,87)
Cho 2017	Naftopidil 75 mg 1x dia	aceclofenaco 100 mg ou tramadol 37.5 mg + paracetamol 325 mg	64	3 meses	Coreia do Sul	3-10 mm	qualquer	77%	48,1 (14,2)
	nenhum TEM		60					68%	42,33 (12,58)
Doluoglu 2015	tansulosina 0,4 mg 1x dia	escopolamina 10 mg 2x dia diclofenaco 75 mg IM se necessário	27	4 semanas	Turquia	≤ 6 mm	distal	100%	39,3 (8,1)
	escopolamina (antimuscarínico)		30					100%	34 (10,4)
El Said 2015	alfuzosina 5 mg 2x dia	hidratação e diclofenaco 75 mg IM se necessário	28	4 semanas	Egito	≤ 10 mm	distal	64%	32,8 (9,5)
	nenhum TEM		26					61%	32,1 (9,2)
Erkan 2011	tansulosina		37	4 semanas	Turquia	4-10 mm	distal	NR	NR
	nenhum TEM		34						
Erturhan 2007	tansulosina 0,4 mg 1x dia	hidratação e axetilcefuroxima 250 mg 1x dia	30	3 semanas	Turquia	<10 mm	distal	70%	32,7 (19-41)
	tansulosina 0,4 mg 1x dia + tolterodina 2 mg 2x dia		30					57%	35,8 (22-48)
	tolterodina 2 mg 2x dia		30					43%	34,7 (24-49)
	nenhum TEM		30					63%	31,4 (20-51)
Eryildirim 2015	tansulosina 0,4 mg	diclofenaco 75 mg se necessário	60	4 semanas	Turquia	5-10 mm	qualquer	70%	37,07 (2,26)
	nenhum TEM		60					37,23 (1,56)	

Estudo	Grupos	Outras substâncias permitidas	N pacientes	Duração	País	Tamanho da pedra	Localização da pedra	Homens	Idade
Ferre 2009	tansulosina 0,4 mg	ibuprofeno 800 mg 3x dia	39	14 dias	EUA	<5 mm	distal	84%	47 (14)
	nenhum TEM		41					61%	45 (12)
Furyk 2016	tansulosina 0,4 mg	indometacina 25-50 mg 3 x dia e oxicodona 5-10 mg 3x dia	202	4 semanas	Australia	<10 mm	distal	79%	45,5 (35-55)
	placebo		201					84%	46 (37-55)
Georgescu 2015	tansulosina 0,4 mg 1x dia	diclofenaco 50 mg a cada 12 h	50	4 semanas	Romênia	<10 mm	qualquer	54%	43,5 (13,31)
	silodosina 8 mg 1x dia		50					62%	44,26 (13,00)
	nenhum TEM		50					52%	45,14 (11,58)
Griwan 2010	tansulosina 0,4 mg 1x dia	diclofenaco 50 mg e escopolamina 10 mg se necessário	30	4 semanas	Índia	4-10 mm	distal	63%	34,20 (13,96)
	nenhum TEM		30					60%	36,00 (12,22)
Hermanns 2009	tansulosina 0,4 mg 1x dia		50	3 semanas	Suíça	≤ 7 mm	distal	87%	36 (30-44)
	placebo		50					80%	41 (33-54)
Ibrahim 2013	tansulosina 0,4 mg 1x dia	diclofenaco 50 mg ou diclofenaco 75 mg IM se necessário	40	4 semanas	Iraque	<10 mm	qualquer	80%	38,17 (14,54)
	alfuzosina 10 mg 1x dia		40					85%	36,5 (11,54)
	nenhum TEM		32					78%	36,71 (11,64)
Islam 2010	tansulosina 0,4 mg 1x dia	ciprofloxacino 500 mg 2x dia e diclofenaco se necessário	33	4 semanas	Bangladesh	≤10 mm	distal	62%	46,6
	nifedipino 20 mg 1x dia		33					68%	47,4
	nenhum TEM		32					61%	42,8
Itoh 2011	silodosina 8 mg 1x dia	hidratação	89	8 semanas	Japão	<10 mm	qualquer	NR	NR
	analgésico (não descrito)		92						
Itoh 2013	silodosina 8 mg 1x dia	diclofenaco 50 mg supositório	56	4 semanas	Japão	<10 mm	distal	100%	55,8 (10,4)
	nenhum TEM		56					100%	56,3 (11,7)
Kaneko 2010	tansulosina 0,2 mg 1x dia	diclofenaco 50 mg supositório se necessário	31	4 semanas	Japão	<10 mm	qualquer	100%	50 (8,8)
	nenhum TEM		34					100%	45 (8,7)
Kim 2007	tansulosina 0,2 mg 1x dia	hidratação	34	4 semanas	Coreia	<10 mm	qualquer	71%	40,7 (11,1)
	AINE		42					54%	45,7 (13,8)
Kupeli 2004	tansulosina 0,4 mg 1x dia	hidratação e diclofenaco 100 mg	15	15 dias	Turquia	<5 mm	distal	72%	41,9 (23-63)
	nenhum TEM		15					43,74 (21-65)	

Estudo	Grupos	Outras substâncias permitidas	N pacientes	Duração	País	Tamanho da pedra	Localização da pedra	Homens	Idade
Laddha, 2019	tansulosina 0,4 mg 1x dia		50	2 semanas	Índia	4-10 mm	distal	68%	43,18 (15,52)
	placebo		50					82%	45,02 (13,65)
Lee 2014	tansulosina 0,2 mg 1x dia	tramadol/paracetamol	54	4 semanas	Coreia	<7 mm	proximal	61%	43,6 (12,4)
	nenhum TEM		54					65%	47,9 (11,4)
Lojanapiwat 2008	tansulosina 0,2 mg 1x dia	diclofenaco 50 mg por 10 dias, diclofenaco 75 mg IM se necessário	25	4 semanas	Tailândia	4-10 mm	distal	60%	48,00 (15,74)
	tansulosina 0,4 mg 1x dia		25					80%	46,71 (12,20)
	nenhum TEM		25					80%	46,52 (13,63)
Lojanapiwat 2012	tansulosina 0,4 mg 1x dia	diclofenaco 50 mg por 10 dias, diclofenaco 75 mg IM se necessário	21	4 semanas	Tailândia	4-10 mm	proximal	NR	NR
	nenhum TEM		21						
Lv, 2014	naftopidil 50 mg 1x dia		35	2 semanas	China	4-9 mm	distal	57%	31,40 (3,94)
	naftopidil 50 mg 1x dia + celecoxib 200 mg a cada 12 h		35					60%	33,20 (5,28)
	celecoxib 200 mg a cada 12 h		33					54%	33,75 (5,24)
Maitra 2012	tansulosina 0,4 mg 1x dia	diclofenaco e escopolamina se necessário	50	6 semanas	Índia	<10 mm	distal	78%	37,2
	tansulosina 0,4 mg 1x dia + nifedipino 5 mg 2x dia		50					80%	36,4
	nenhum TEM		50					74%	39,2
Mshemish 2012	tansulosina 0,4 mg 1x dia		33	45 dias	Iraque	≤10 mm	distal	70%	44,3 (12,5)
	doxazosina 4 mg 1x dia		33					64%	45,1 (11,6)
	meloxicam 15 mg IM		34					71%	43,8 (13,2)
Mukhtarov 2007	doxazosina 4 mg 1x dia	hidratação e diclofenaco se necessário	27	4 semanas	Uzbequistão	<6 mm	distal	NR	NR
	nenhum TEM		25						
Nuraj, 2017	tansulosina 0,4 mg 1x dia	hidratação e diclofenaco 75 mg se necessário	52	4 semanas	Kosovo	4-10 mm	distal	65%	35,5 (11,0)
	nenhum TEM		52					67%	35,4 (10,8)
Ochoa-Gomez 2011	tansulosina 0,4 mg 1x dia		32	4 semanas	México	5-10 mm	distal	47%	38,5 (11,3)
	placebo		33					64%	38,2 (12,4)
Park 2012	tansulosina 0,2 mg 1x dia	hidratação	30	4 semanas	Coreia	<7 mm	proximal	NR	NR
	nenhum TEM		30						
Pedro 2008	alfuzosina		34	4 semanas	EUA	<8 mm	distal	82%	36,69 (13,06)
	placebo		35					77%	42,03 (12,85)

Estudo	Grupos	Outras substâncias permitidas	N pacientes	Duração	País	Tamanho da pedra	Localização da pedra	Homens	Idade
Pickard 2015	tansulosina 0,4 mg 1x dia		378	4 semanas	Reino Unido	≤10 mm	qualquer	83%	43,1 (11,5)
	nifedipino 30 mg 1x dia		379					84%	42,3 (11,0)
	placebo		379					79%	42,8 (12,3)
Porgiglia 2006	tansulosina 0,4 mg 1x dia	hidratação diclofenaco IM se necessário	33	10 dias	Itália	5-8 mm	distal	51%	47,8 (1,3)
	Deflazacort 30 mg 1x dia		24					83%	45,3 (2,2)
	tansulosina + deflazacort		33					70%	48,2 (0,6)
	nenhum TEM		24					50%	45,2 (0,88)
Porgiglia 2009	tansulosina 0,4 mg 1x dia	hidratação e diclofenaco 75 mg se necessário	46	10 dias	Itália	5-10 mm	distal	37%	51 (13,9)
	nenhum TEM		45					51%	46 (14,6)
Rahim 2012	tansulosina 0,4 mg 1x dia	diclofenaco 50 mg 2x dia	45	4 semanas	Paquistão	4-7 mm	distal	71%	32,40 (10,28)
	nenhum TEM		45					69%	32,84 (12,13)
Rathi 2014	tansulosina 0,4 mg 1x dia		29	NR	Índia	<10 mm	distal	NR	NR
	silodosina 8 mg 1x dia		30						
	nenhum TEM		28						
Sayed 2008	tansulosina 0,4 mg 1x dia	hidratação e diclofenaco 100 mg se necessário	45	4 semanas	Egito	5-10 mm	distal	75%	39,39 (10,6)
	nenhum TEM		45					78%	37,19 (9,8)
Sen 2017	doxazosina 4 mg 1x dia	hidratação e diclofenaco 100 mg	25	3 semanas	Turquia	≤10 mm	distal	72%	30 (7,6)
	doxazosina 8 mg 1x dia		22					77%	37,9 (11)
	nenhum TEM		19					56%	33 (11,3)
Sun 2009	naftopidil 50 mg 1x dia	hidratação e indometacina supositório, se necessário	30	NR	China	<10 mm	distal	87%	38,2 (12,6)
	nenhum TEM		30					87%	37,8 (10,2)
Sur 2015	silodosina 8 mg 1x dia	oxicodona 5 mg	122	4 semanas	EUA	4-10 mm	qualquer	59%	47 (13)
	placebo		124					64%	47 (15)
Taghavi 2005	tansulosina 0,4 mg		20	20 dias	Irã	<10 mm	distal	55%	38
	nifedipino 20 mg		20						
	nenhum TEM		24						
Vincendeau 2010	tansulosina 0,4 mg 1x dia	cetoprofeno 50 mg 3x dia e floriglucinol 80 mg 6x dia por 5 dias	66	6 semanas	França	2-7 mm	distal	65%	38,9 (13,4)
	placebo		63					82%	39,0 (11,4)
Wang 2008	tansulosina 0,4 mg	cetorolaco 10 mg 3x dia e buprenorfina 0,3 mg se necessário	32	2 semanas	Taiwan	<10 mm	distal	69%	50,4 (9,7)
	terazosina 2 mg		32					66%	51,4 (8,6)
	nenhum TEM		31					74%	50,9 (9,6)

Estudo	Grupos	Outras substâncias permitidas	N pacientes	Duração	País	Tamanho da pedra	Localização da pedra	Homens	Idade*
Wang 2016	silodosina 8 mg 1x dia	cetorolaco 10 mg 3x dia e buprenorfina 0,2 mg se necessário	62	2 semanas	Taiwan	<10 mm	distal	68%	51,42 (8,68)
	placebo		61					70%	51,51 (10,03)
Ye 2017	tansulosina 0,2 mg 2x dia	diclofenaco 50 mg supositório se necessário	1642	4 semanas	China	4-7 mm	distal	34%	40,1 (11,6)
	placebo		1654					37%	40,7 (12,3)
Yencilek 2010	tansulosina 0,4 mg 1x dia	escopolamina 10 mg 3x dia	42	4 semanas	Turquia	≤10 mm	proximal	57%	34,9 (11,8)
	escopolamina		50					60%	33,5 (10,1)
Yilmaz 2005	tansulosina 0,4 mg 1x dia	hidratação e diclofenaco 75 mg se necessário	29	4 semanas	Turquia	≤10 mm	distal	45%	40,62 (10,27)
	terazosina 5 mg 1x dia		28					32%	41,67 (11,41)
	doxazosina 4 mg 1x dia		29					45%	42,13 (10,4)
	nenhum TEM		28					68%	41,60 (12,01)
Yuksel 2015	silodosina 4 mg 1x dia	diclofenaco se necessário	35	3 semanas	Turquia	4-10 mm	distal	57%	35,31 (11,55)
	nenhum TEM		35					54%	35,23 (11,20)
Zhou 2011	Naftopidil 10 mg 1x dia	indometacina se necessário	43	2 semanas	China	4-10 mm	distal	58%	33,73 (8,84)
	tansulosina 0,4 mg 1x dia		45					60%	34,42 (8,64)
	nenhum TEM		43					63%	34,79 (9,63)

* Idade em anos acompanhado por desvio padrão ou *range*.

IM, intramuscular; NR, não relatado; TEM, terapia expulsiva medicamentosa.

Tabela 10. Ensaios clínicos randomizados incluídos nas revisões sistemáticas base e excluídos na presente revisão sistemática.

Estudo	Motivo de exclusão
Hong, 2008	não foi randomizado
Meltzer 2017	o artigo completo foi recuperado na atualização e foi identificado que pacientes com múltiplas pedras foram incluídos
Bayraktar 2017	não foi randomizado
Liatsikos 2007	não foi randomizado
Zehri 2010	não foi randomizado
Ayubov 2007	não informa o tamanho da pedra
Dong 2009	não informa o tamanho da pedra
El-Gamal 2012	pedras poderiam ter > 10 mm
Han 2006	o grupo controle recebeu um antiespasmódico que não foi dado ao grupo intervenção (caroverina)
Aravinthan 2012	pedras poderiam ter > 10 mm
De Sio 2006	mesmo estudo que Autorino 2005
Kumar 2014	sem grupo comparador
Mohseni 2006	pedras poderiam ter > 10 mm
Resim 2005	pedras poderiam ter > 10 mm
Sameer 2014	inclui crianças
Abhishek 2015	resumo substituído pelo artigo completo encontrado na atualização
Kang 2009	é referido como Dong na RS da Cochrane. Excluído porque não informa tamanho da pedra
Desai 2014	não informa o tamanho da pedra
Tekin 2004	pedras poderiam ter > 10 mm
Bak 2007	sem grupo comparador

6.2.5.4 Meta-análises

Foram conduzidas meta-análises comparando os α -bloqueadores com a terapia convencional/placebo utilizando-se o software Review Manager 5.3. Os desfechos foram tratados de maneira dicotômica (número de pacientes com êxito na expulsão da pedra e número de pacientes com evento adverso sério). Os resultados foram expressos como risco relativo (RR) juntamente com o intervalo de confiança de 95% (IC95). Modelo de efeitos randômicos Mantel-Haenszel foi empregado. Heterogeneidade foi avaliada pela inspeção dos gráficos de floresta e pelo I^2 (<50% heterogeneidade baixa, 50-75% heterogeneidade moderada e >75% heterogeneidade significativa). Análise de funil foi realizada para se verificar potencial viés de publicação. Análises de eficácia adicionais foram realizadas considerando-se os estudos que incluíram apenas pacientes com pedra distal e estudos que tiveram 4 semanas de duração. Os resultados estão sumarizados na **Tabela 11**, os gráficos de floresta estão demonstrados nas **Figuras 6-9** e a análise de funil na **Figura 10**.

Tabela 11. Resultados das meta-análises

Desfecho	N estudos	Risco relativo (IC95)	I^2
Sucesso na expulsão da pedra	63	1,44 (1,35-1,55)	76%
Sucesso na expulsão da pedra – 4 semanas de tratamento	37	1,40 (1,29-1,52)	75%
Sucesso na expulsão da pedra – pedra ureteral distal	48	1,49 (1,37-1,62)	78%

Eventos adversos sérios	17	1,43 (0,88-2,31)	0%
-------------------------	----	------------------	----

IC95, intervalo de confiança 95%

Os resultados das meta-análises mostraram que o tratamento com α -bloqueadores é eficaz na remoção de pedras ureterais com menos de 10 mm de diâmetro. Esse resultado se aplica especialmente para o caso de pedras ureterais distais, que foram o alvo de estudo de 48 ECRs, e por uma duração de tratamento de 4 semanas, tempo avaliado por 37 estudos. Em relação ao desfecho de segurança – incidência de eventos adversos sérios – não foi observada diferença estatística entre os grupos α -bloqueador e controle.

Análises de sensibilidade foram realizadas para se explorar a causa da heterogeneidade observada para o desfecho de eficácia considerando-se o tipo de α -bloqueador e tamanho da pedra e risco de viés, porém os valores de I^2 permaneceram elevados.

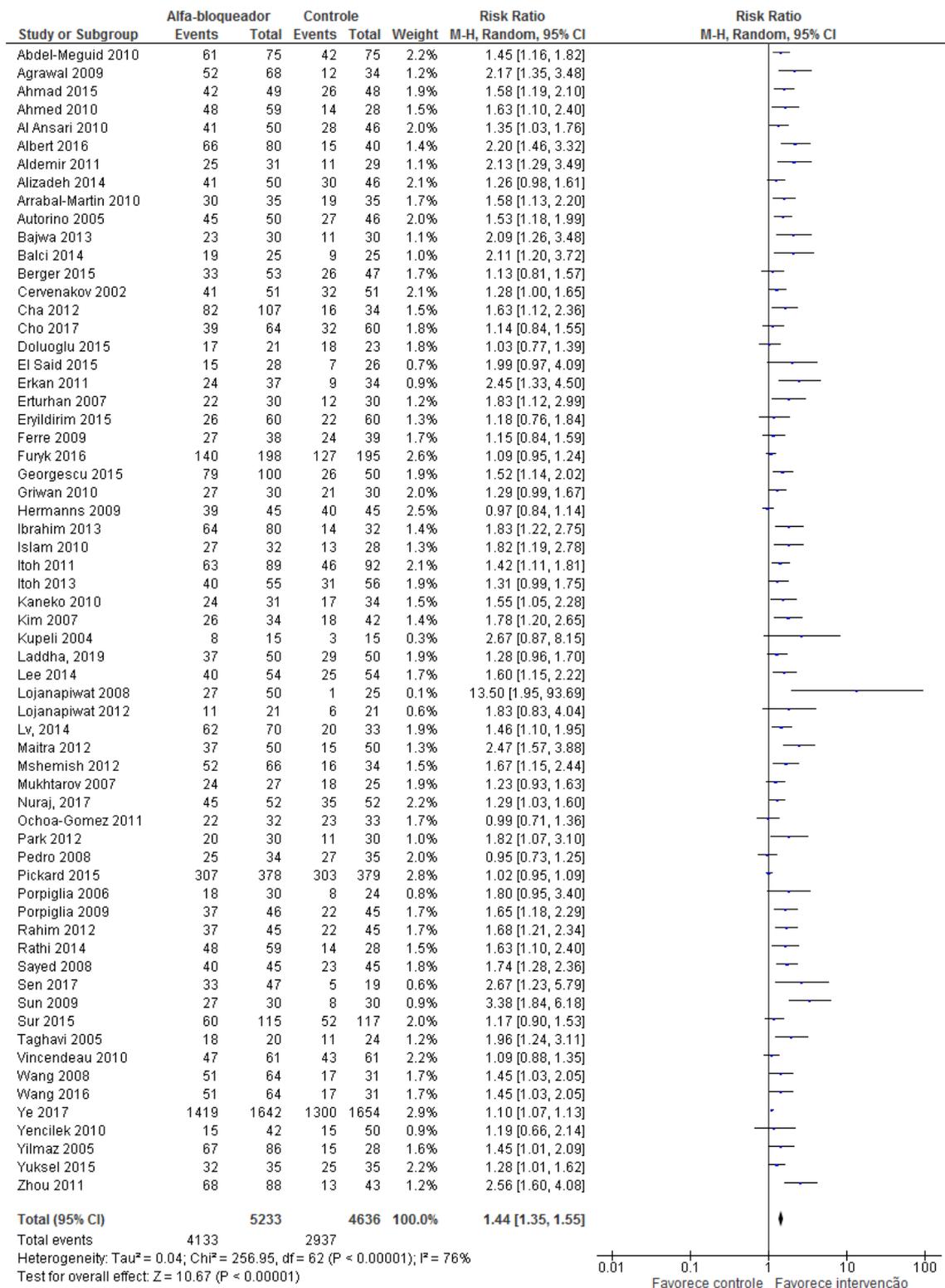


Figura 6. Meta-análise do desfecho sucesso na expulsão da pedra.

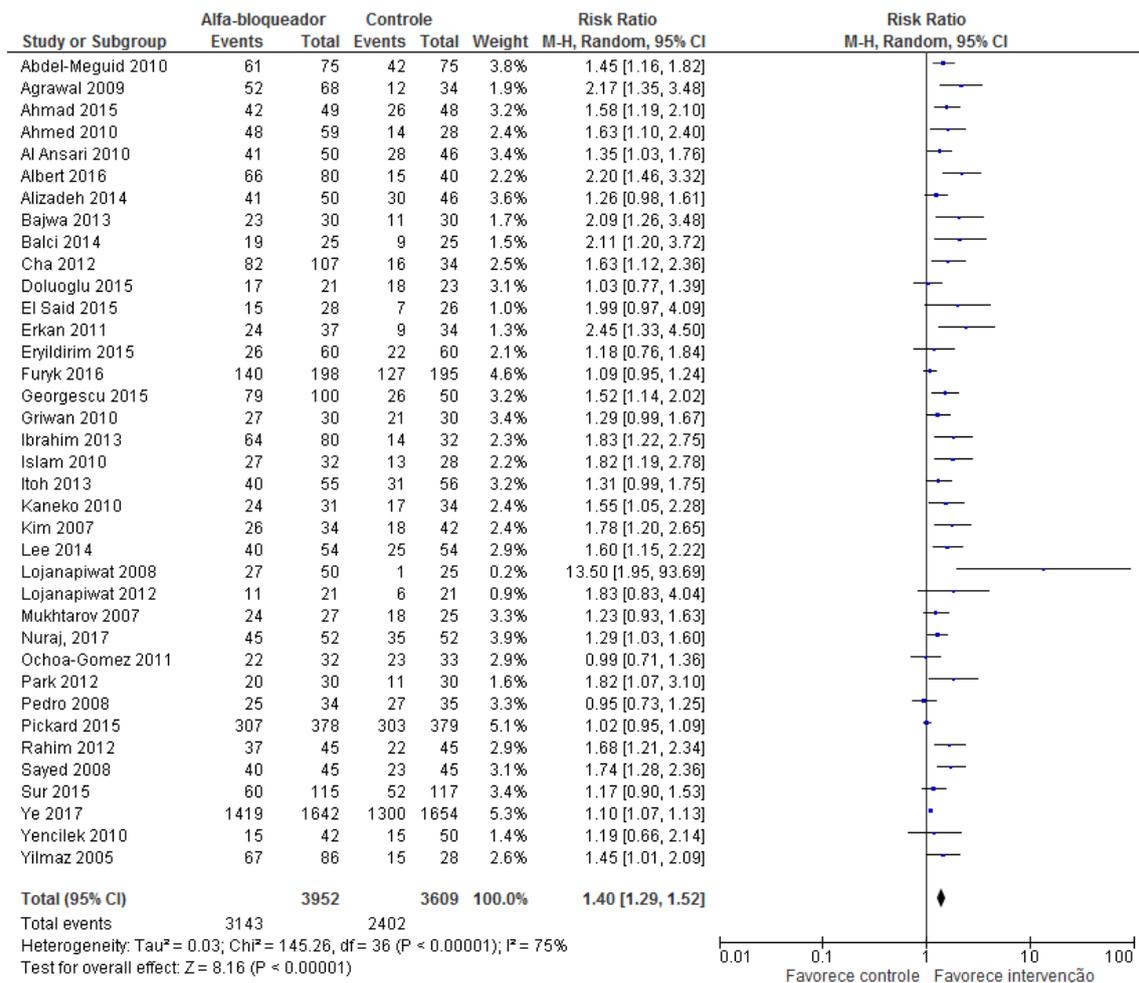


Figura 7. Meta-análise do desfecho sucesso na expulsão da pedra – apenas estudos com 4 semanas de tratamento

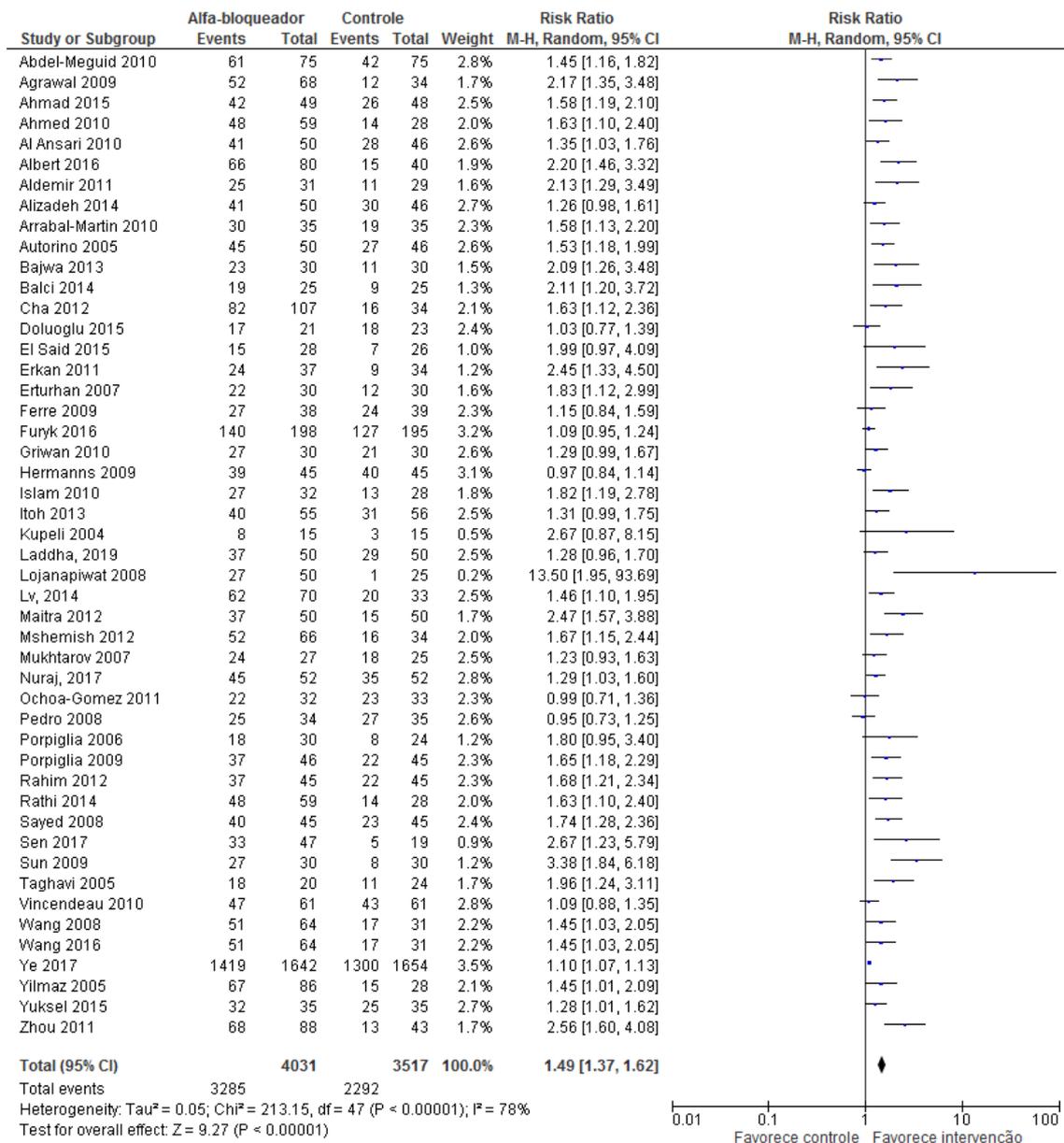


Figura 8. Meta-análise do desfecho sucesso na expulsão da pedra – apenas estudos que incluíram pacientes somente com pedra ureteral distal

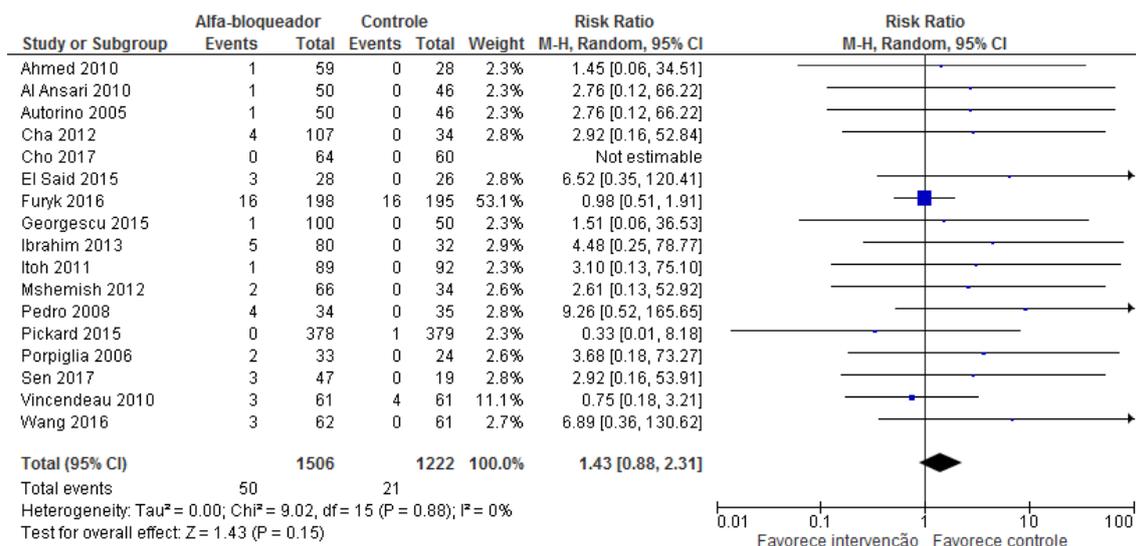


Figura 9. Meta-análise do desfecho eventos adversos sérios

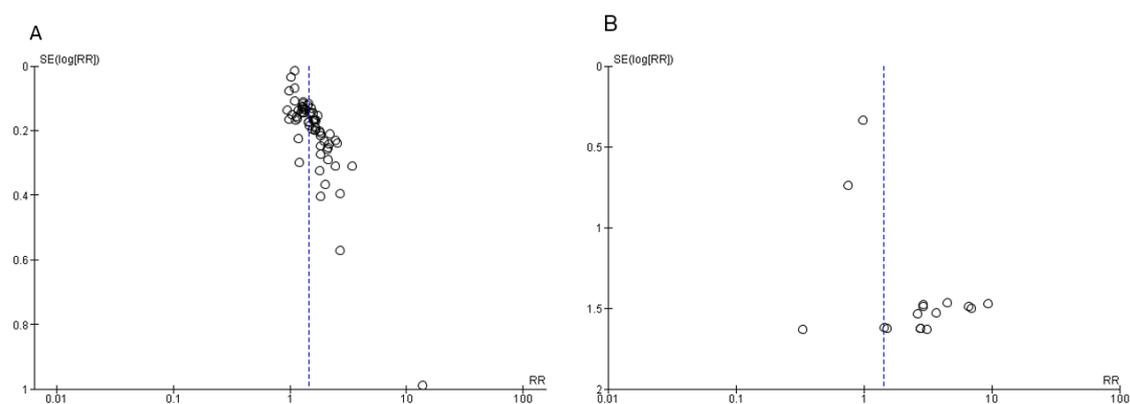


Figura 10. Gráfico de funil. Sucesso na expulsão da pedra, A; eventos adversos sérios, B.

6.2.5.5 Avaliação do risco de viés

O risco de viés dos ECRs foi avaliado pela ferramenta de *Risk of Bias* da Colaboração Cochrane (36). Os resultados globais e por estudo são apresentados nas **Figuras 11 e 12**.

Grande parte dos estudos apresentou risco incerto em relação aos vieses de seleção, desempenho e detecção, pois os estudos não apresentaram informações suficientes sobre esses aspectos, como a forma como a randomização foi conduzida e se o estudo foi cego e como o mascaramento foi realizado.

Alguns estudos foram julgados como tendo alto risco de viés em alguns domínios, apresentados a seguir:

- Aldemir, 2011: viés de relato. Desfechos não foram mencionados na metodologia;
- Bajwa, 2013: viés de relato. Desfechos não foram mencionados na metodologia;
- Berger, 2015: viés de atrito. Perda razoável de participantes;
- Doluoglu, 2015: viés de atrito e viés de relato. Perda de mais de 20% dos participantes e eventos adversos especificados na metodologia não foram apresentados nos resultados;
- El Said, 2015: viés de desempenho e de detecção. Estudo aberto;
- Griwan, 2010: viés de relato. Desfechos não foram mencionados na metodologia;
- Islam, 2010: viés de relato. Desfechos de eventos adversos não mencionados na metodologia e apresentados nos resultados;
- Itoh, 2011: viés de relato. Desfechos de eventos adversos não mencionados na metodologia e apresentados nos resultados;
- Lee, 2014: viés de desempenho e de detecção. Estudo aberto;
- Maitra, 2012: viés de relato. Desfechos de eventos adversos não mencionados na metodologia e apresentados nos resultados;
- Park, 2012: viés de atrito. Perda de mais de 20% dos participantes.

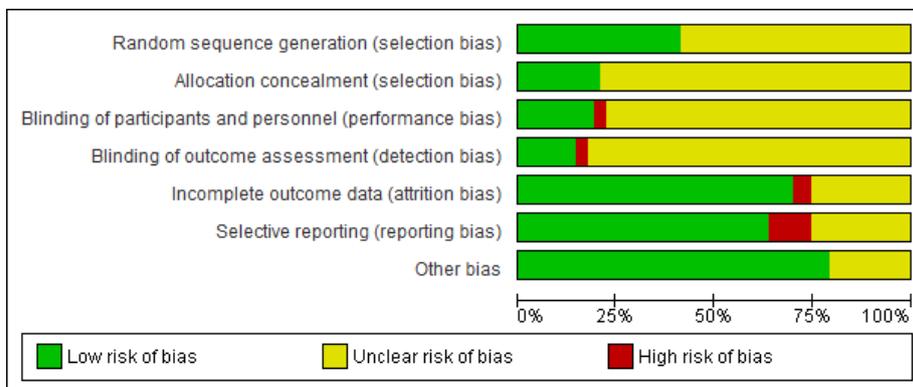


Figura 11. Resultado global da avaliação de risco de viés de ensaios clínicos comparando α -bloqueadores e controle.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias		Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Abdel-Meguid 2010	+	+	+	?	?	+	+	Kupeli 2004	+	?	?	+	+	+	+
Agrawal 2009	?	?	?	?	+	+	+	Laddha, 2019	?	?	?	?	+	+	+
Ahmad 2015	?	?	?	?	+	+	+	Lee 2014	+	?	+	+	?	+	+
Ahmed 2010	?	?	?	?	?	+	+	Lojanapiwat 2008	?	?	?	?	?	?	?
Al Ansari 2010	+	+	+	+	+	+	+	Lojanapiwat 2012	?	?	?	?	?	?	?
Albert 2016	?	?	?	?	+	+	+	Lv, 2014	?	?	?	?	?	?	+
Aldemir 2011	?	?	?	?	+	+	+	Maitra 2012	?	?	?	?	+	+	?
Alizadeh 2014	?	?	?	?	?	+	+	Mshemish 2012	?	?	?	?	?	?	?
Arrabal-Martin 2010	?	?	?	?	+	+	+	Mukhtarov 2007	?	?	?	?	+	?	?
Autorino 2005	+	?	?	?	+	+	+	Nuraj, 2017	?	?	?	?	+	+	+
Bajwa 2013	+	?	?	?	+	+	+	Ochoa-Gomez 2011	?	?	+	?	+	+	+
Balci 2014	+	?	?	?	+	?	+	Park 2012	?	?	?	?	+	+	?
Berger 2015	?	?	+	?	+	+	+	Pedro 2008	+	+	+	?	+	+	+
Cervenakov 2002	?	?	?	?	?	?	?	Pickard 2015	+	+	+	+	+	+	+
Cha 2012	?	?	?	?	+	+	+	Porpiglia 2006	?	?	?	?	+	+	+
Cho 2017	+	+	+	?	+	+	+	Porpiglia 2009	?	?	?	?	+	+	+
Doluoglu 2015	+	+	?	+	+	+	+	Rahim 2012	+	?	?	?	+	?	+
El Said 2015	+	?	+	+	+	+	+	Rathi 2014	?	?	?	?	?	?	?
Erkan 2011	?	?	?	?	?	?	?	Sayed 2008	?	?	?	?	+	+	+
Erturhan 2007	?	?	?	?	+	+	+	Sen 2017	+	?	?	?	+	?	+
Eryildirim 2015	+	?	?	?	?	+	+	Sun 2009	?	?	?	?	+	?	+
Ferre 2009	+	+	?	?	+	+	+	Sur 2015	+	+	+	+	+	+	+
Furyk 2016	+	+	+	+	+	+	+	Taghavi 2005	?	?	?	?	?	?	?
Georgescu 2015	+	+	?	?	+	+	+	Vincendeau 2010	+	+	+	+	+	+	+
Griwan 2010	?	?	?	?	+	+	+	Wang 2008	+	?	?	?	+	+	+
Hermanns 2009	+	+	+	+	+	+	+	Wang 2016	+	?	?	?	+	+	+
Ibrahim 2013	?	?	?	?	?	?	+	Ye 2017	+	+	+	+	+	+	+
Islam 2010	?	?	?	?	+	+	+	Yencilek 2010	?	?	?	?	+	+	+
Itoh 2011	?	?	?	?	?	+	?	Yilmaz 2005	?	?	?	?	+	+	+
Itoh 2013	+	?	?	?	+	+	?	Yuksel 2015	?	?	?	?	+	?	+
Kaneko 2010	+	?	?	?	+	+	+	Zhou 2011	?	?	?	?	+	+	+
Kim 2007	?	?	?	?	?	?	?								

Figura 12. Resultado por estudo da avaliação de risco de viés de ensaios clínicos comparando α -bloqueadores e controle.

6.2.5.6 Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade da evidência e a forma da recomendação foi avaliada com a utilização do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

Tabela 13. Força de recomendação e nível da evidência de acordo com o sistema GRADE

Recomendação	Os α -bloqueadores são eficazes como tratamento para expulsão de pedra ureteral distal ≤ 10 mm em tratamento por até 4 semanas	Os α -bloqueadores são seguros como tratamento para expulsão de pedra ureteral ≤ 10 mm
Força da recomendação	FORTE	FORTE
Justificativa	Custo baixo, diminui a população que precisará de procedimento cirúrgico	Custo baixo, diminui a população que precisará de procedimento cirúrgico
Nível da evidência	MODERADA	MODERADA
Justificativa	Rebaixamento devido à grande número de estudos com risco de viés incerto e potencial viés de publicação. A heterogeneidade não foi considerada para rebaixamento pois é improvável que afete a decisão clínica	Rebaixamento devido à grande número de estudos com risco de viés incerto