

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

PAULO EDUARDO DIETRICH JAWORSKI

ANÁLISE DA MIRABEGRONA COMO ALTERNATIVA À OXIBUTININA NO
TRATAMENTO DOS SINTOMAS RELACIONADOS A CATETERES URETERAIS

CURITIBA

2021

PAULO EDUARDO DIETRICH JAWORSKI

ANÁLISE DA MIRABEGRONA COMO ALTERNATIVA À OXIBUTININA NO
TRATAMENTO DOS SINTOMAS RELACIONADOS A CATETERES URETERAIS

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Rogério de Fraga
Coordenador: Prof. Dr. Jorge Eduardo Fouto
Matias

CURITIBA

2021

J41 Jaworski, Paulo Eduardo Dietrich

Análise da mirabegrona como alternativa à oxibutinina no tratamento dos sintomas relacionados a cateteres ureterais [recurso eletrônico] /Paulo Eduardo Dietrich Jaworski. – Curitiba, 2021.

Orientador: Prof. Dr. Rogério de Fraga.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

1. Sintomas do trato urinário inferior. 2. Cateteres urinários.
3. Mirabegrona. 4. Ureteroscopia. 5. Oxibutinina. I. Fraga, Rogério de.
II. Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica. Setor de Ciências da Saúde da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

NLMC: WJ 400



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA (CLÍNICA
CIRÚRGICA) - 40001016018P0

TERMO DE APROVAÇÃO

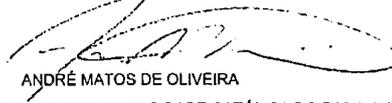
Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA (CLÍNICA CIRÚRGICA) da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de PAULO EDUARDO DIETRICH JAWORSKI intitulada: **ANÁLISE DA MIRABEGRONA COMO ALTERNATIVA À OXIBUTININA NO TRATAMENTO DOS SINTOMAS RELACIONADOS A CATETERES URETERAIS**, sob orientação do Prof. Dr. ROGERIO DE FRAGA, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua *Aprovação* no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 11 de Agosto de 2021.


ROGERIO DE FRAGA
Presidente da Banca Examinadora


EDUARDO JOSÉ BROMMELSTROET RAMOS
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)


ANDRÉ MATOS DE OLIVEIRA
Avaliador Externo (PONTIFICA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ)

À minha esposa, Amanda, e meu filho, Pedro, pelos momentos de alegria quando
estamos juntos e de saudade quando estamos longe;
Aos meus pais, Milton e Iza, pela educação e pelo estímulo ao estudo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela minha vida, pela minha saúde e pela minha trajetória pessoal e profissional.

Agradeço aos meus pais, incondicionais apoiadores do meu desenvolvimento pessoal e profissional, em quem me espelho para que a minha jornada de vida seja sempre norteadada pela humildade, honestidade e pelo trabalho persistente.

Agradeço à minha amada esposa pelo suporte durante os momentos difíceis e pelo entendimento nos momentos ausentes. Obrigado pelo infindável carinho e amor, por ser essa mãe dedicada e zelosa.

Agradeço ao Professor Rogério de Fraga, orientador, amigo, parceiro, mentor. Levarei comigo para sempre todos os seus ensinamentos sobre os múltiplos espectros da arte de ensinar.

Agradeço ao Dr. Cyro Cezar de Oliveira e ao Dr. Leonardo D'Agnoluzzo pelo honroso convite em integrar o Serviço de Urologia do Hospital Evangélico Mackenzie, hospital que me formou como urologista e onde encontro um fértil campo para continuar desenvolvendo minhas habilidades, meus trabalhos e perpetuar os ensinamentos aprendidos. Esta oportunidade foi imprescindível para eu chegar a este momento.

Agradeço aos acadêmicos de medicina Guilherme Monteiro e Gregório Mello, companheiros incansáveis desta jornada científica.

Agradeço aos demais urologistas preceptores, médicos-residentes e funcionários do Serviço de Urologia do Hospital Evangélico Mackenzie, pelo companheirismo e cooperação durante o período da pesquisa e na lida diária do nosso Serviço.

Agradeço ao Professor Jorge Eduardo Fouto Matias, coordenador do Programa de Pós-graduação em Clínica Cirúrgica, pela confiança.

“Ninguém é tão grande que não possa aprender, ou tão pequeno que não possa ensinar.”

Esopo

RESUMO

Introdução: Sintomas relacionados a cateteres ureterais (SRCU) constituem uma condição comum apresentada por pacientes submetidos a procedimentos endourológicos. Dor no abdômen inferior e nas costas comumente são acompanhadas de sintomas do trato urinário inferior. Antimuscarínicos e alfa-bloqueadores já mostraram eficácia em aliviar tais sintomas. Recém lançados, os beta-3 agonistas mostram boa resposta em aliviar sintomas de bexiga hiperativa. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho é comparar o efeito da mirabegrona em relação à oxibutinina no alívio dos sintomas relacionados aos cateteres ureterais ao longo do tempo. **Material e Método:** Um estudo prospectivo, randomizado e simples-cego foi realizado. Pacientes que tiveram cateteres ureterais inseridos após tratamento para urolitíase foram incluídos na pesquisa, divididos em 2 grupos e receberam ou oxibutinina 5mg (grupo O) ou mirabegrona 50mg (grupo M) uma vez ao dia. Um questionário para sintomas de cateteres ureterais, validado para o português, foi aplicado no período pós-operatório nos dias 3, 6 e 15. Escores dos subdomínios dos questionários de ambos os grupos foram comparados e uma análise longitudinal mista foi utilizada para melhor avaliar as diferenças entre os grupos. **Resultados:** Os resultados do questionário em seus domínios de sintomas urinários, dor corporal, saúde geral, problemas adicionais e qualidade de vida global foram similares para ambos os grupos em todos os 3 momentos pós-operatórios de entrevista ($p > 0,05$). Adicionalmente, a análise longitudinal com intercepto variável mostrou que dor corporal, qualidade de vida global, saúde geral e sintomas urinários melhoraram ao longo do tempo, independentemente do uso de qualquer medicação ($p < 0,05$). **Conclusão:** Mirabegrona e oxibutinina são ambas equivalentes em aliviar sintomas causados por cateteres ureterais. Além disto, alguns sintomas relacionados a cateteres ureterais parecem diminuir de intensidade ao longo do tempo a despeito do uso de qualquer medicação.

Palavras-chave: Sintomas do trato urinário inferior. Cateter ureteral. Cateteres urinários. Ureterosopia. Mirabegrona. Oxibutinina.

ABSTRACT

Introduction: Ureteral stent related symptoms (USRS) are a common condition presented in patients submitted to endourological procedures. Lower abdomen and back pain usually come along with lower urinary tract symptoms (LUTS). Antimuscarinics and alpha-blockers have already shown efficacy in relieving such catheter symptoms. Newly arrived beta-3 agonists show good response in relieving overactive bladder symptoms **Purpose:** We aim to compare the effect of mirabegron to oxybutynin in relieving ureteral stent related symptoms over time. **Methods:** A prospective, longitudinal, single-blinded study was conducted. Patients who had a ureteral stent inserted after urolithiasis treatment were divided in 2 groups and received either oxybutynin 5mg (group O) or mirabegron 50mg (group M), once a day. A validated version of Ureteral Stent Symptoms Questionnaire (USSQ) was applied on 3, 6 e 15 post-operative days. Group domain scores were compared, and a mixed linear model was used to better assess scores differences. **Results:** USSQ scores domains of urinary symptoms, body pain, general health, additional problems, and global quality of life were similar for both groups at all 3 post-operative days ($p>0.05$). Furthermore, a random intercept analysis showed that body pain, global quality of life, general health and urinary symptoms domains improved over time despite the use of any of the medications ($p<0.05$). **Conclusion:** Mirabegron and oxybutynin are both equivalent in relieving ureteral stent symptoms. Moreover, some stent symptoms seem to decrease over time despite the use of medication.

Key words: Lower urinary tract symptoms. Ureteral stent. Urinary catheters. Ureteroscopic surgery. Ureteroscopy. Mirabegron. Oxybutynin.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
1.1	A HISTÓRIA DO CATETER URETERAL E SUA EVOLUÇÃO	9
1.2	AS MEDICAÇÕES UTILIZADAS PARA AMENIZAR OS SINTOMAS DOS CATETERES URETERAIS	10
1.3	OBJETIVO	11
2	MATERIAIS E MÉTODOS	12
2.1	CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES E RANDOMIZAÇÃO ...	12
2.2	AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS ATRAVÉS DE QUESTIONÁRIO	13
2.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA	14
3	ARTIGO - <i>MIRABEGRON AS EFFECTIVE AS OXYBUTYNIN FOR URETERAL STENT SYMPTOMS</i>	15
4	CONCLUSÕES	27
	REFERÊNCIAS	28
	ANEXO 1 - QUESTIONÁRIO DE SINTOMAS DE CATETERES URETERAIS	31
	ANEXO 2 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	47
	ANEXO 3 - CARTA DE ACEITE PARA PUBLICAÇÃO DO ARTIGO NO PERIÓDICO <i>REVISTA DA ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA</i>	48

1 INTRODUÇÃO

Sintomas relacionados aos cateteres ureterais (SRCU) são muito comuns, porém trata-se de uma condição de certo modo subestimada em pacientes que se submetem a procedimentos endourológicos. Neste grupo de pacientes, o mecanismo de desconforto é diferente do mecanismo usual de dor orgânica. Além da dor no abdome inferior e nas costas, os pacientes comumente queixam-se de sintomas do trato urinário inferior, como disúria, urgência, polaciúria e, menos frequentemente, nictúria (1, 2).

1.1 A HISTÓRIA DO CATETER URETERAL E SUA EVOLUÇÃO

Os cateteres ureterais endoluminais foram inicialmente descritos por Zimskind et al.(3) como solução para a obstrução ureteral por tumores, para fístulas ureterovaginais e para a estenose de ureter. Este cateter era confeccionado utilizando tubos de silicone de vários diâmetros, que eram então autoclavados para o uso cirúrgico. Previamente à inserção, cortavam-se vários orifícios na extremidade proximal do cateter para otimizar a drenagem de urina. O diâmetro do cateter era escolhido conforme o diâmetro do ureter, para que ficasse ajustado e prevenisse a migração para a bexiga. Com a popularização da sua utilidade, os cateteres ureterais tornaram-se rotina na prática urológica.

Ao longo das décadas que passaram, o cateter passou a ter as suas porções proximais e distais enroladas em forma de rabo de porco (*pigtail*) ou da letra J. Houve, também, evolução nos materiais utilizados, na sua construção geométrica e no seu desenho a fim de melhorar o conforto dos pacientes (4). Vários estudos foram realizados para comparar a rigidez dos materiais e desenho dos cateteres, porém com resultados e conclusões ambíguas, principalmente devido às importantes limitações metodológicas (retrospectivos, não randomizados, questionários não validados) e estatísticas (ausência de poder de análise estatística, ausência de correção para testes múltiplos, tamanho amostral pequenos) destas análises (5-10). A percepção que se tem é que ainda estamos longe de ter um cateter ideal.

1.2 AS MEDICAÇÕES UTILIZADAS PARA AMENIZAR OS SINTOMAS DOS CATETERES URETERAIS

Muitas medicações foram testadas com a finalidade de amenizar os sintomas decorrentes dos cateteres ureterais. Além dos analgésicos e anti-inflamatórios, medicações específicas para sintomas urinários foram testadas para este fim. O raciocínio utilizado é que os SRCU são muito similares a vários outros sintomas decorrentes de condições urológicas diversas (4).

Neste cenário, os alfa-bloqueadores foram as primeiras classes medicamentosas a serem testadas para suprimir os SRCU, baseadas na sua indicação para tratar os efeitos dos sintomas urinários decorrentes da hiperplasia prostática benigna (HPB). A alfusozina foi a primeira droga testada e diminuiu sintomas de micção excessiva, além de dor e utilização de analgésicos (11). Outros alfa-bloqueadores também foram testados, com destaque para a tansulosina principalmente pela menor intensidade de efeitos colaterais. Estas medicações obtiveram resultados satisfatórios na redução da intensidade dos sintomas urinários e do desconforto abdominal (12–15).

Assim como os SRCU relembram àqueles da HPB, os sintomas também se assemelham àqueles de hiperatividade detrusoriana. Conseqüentemente, várias medicações utilizadas para este fim foram estudadas para amenizar os sintomas do cateter ureteral. Antimuscarínicos como a oxibutinina, tolterodina e solifenacina, isolados ou em combinação com alfa-bloqueadores, foram estudados e mostraram benefício na redução dos sintomas urinários (16-21).

Na prática urológica do dia a dia é possível perceber a preferência clínica por alfa-bloqueadores, mais especificamente a tansulosina, não apenas pela sua eficácia quando comparada ao placebo, mas pelo reconhecimento da baixa incidência de efeitos adversos importantes (12, 14, 15). Em contrapartida, os benefícios potenciais dos antimuscarínicos na diminuição dos SRCU são preteridos por conta dos seus efeitos colaterais potenciais como, por exemplo, xerostomia, xeroftalmia, distúrbios visuais, constipação e hiperemia cutânea.

Atualmente aprovada para amenizar sintomas da bexiga hiperativa, a mirabegrona é uma droga beta-3 agonista que se estabeleceu como uma importante opção para pacientes que sofrem sintomas decorrentes da bexiga hiperativa (22, 23). Considerando que sua ação ocorre pela estimulação de receptores beta-3

adrenérgicos na bexiga, a inibição efetiva das vias colinérgicas é atingida sem desencadear os efeitos colaterais indesejados causados pelos antimuscarínicos em outros receptores muscarínicos espalhados pelo organismo. Assim, a mirabegrona emerge como opção dentro do arsenal terapêutico do urologista para manejar os sintomas relacionados ao cateter ureteral.

1.3 OBJETIVO

Avaliar a eficácia da mirabegrona e compará-la com a oxibutinina em aliviar os sintomas relacionados ao cateter ureteral ao longo do tempo.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES E RANDOMIZAÇÃO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná (autorização número 2.552.613 / CAAE 85.174.18.0.0000.0103), realizamos um estudo prospectivo, randomizado, simples-cego. De abril de 2018 até março de 2020, 48 pacientes que se submeteram a procedimentos urológicos em que um cateter ureteral foi implantado foram admitidos no estudo. Os pacientes foram consentidos e informados sobre os benefícios e potenciais riscos do uso das medicações.

Os critérios de inclusão incluíam ter tido um cateter ureteral inserido após um procedimento minimamente invasivo para tratamento de urolitíase (ureteroscopia, nefrolitotripsia percutânea ou laparoscopia) ou ter sido submetido à simples inserção de um cateter ureteral por conta de cálculo ureteral, sem tratamento definitivo à ocasião. Critérios de exclusão incluíam pacientes que já estavam com cateter ureteral previamente ao procedimento, mulheres grávidas, pacientes com menos de 20 anos de idade e maiores de 70 anos de idade. O cateter ureteral utilizado no estudo foi o mesmo para todos os pacientes (*Hummer™ Ureteral Drainage Kit 6Fr x 26cm*).

Os pacientes foram, então, randomizados em 2 grupos através de uma randomização simples. O primeiro grupo (grupo O) recebeu, no dia da alta hospitalar, oxibutinina 5mg uma vez ao dia e o segundo grupo (grupo M) recebeu mirabegrona 50mg uma vez ao dia como medicamentos para amenizar os SRCU. Os pacientes receberam 15 cápsulas da medicação de acordo com seu grupo, e foram orientados a usar a medicação apenas pelos 15 dias do estudo. Também foram prescritos anti-inflamatórios não-esteroidais (etodolaco 400mg duas vezes ao dia) em caso de dor ou desconforto abdominal, cujo uso foi avaliado em questionário.

2.2 AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS ATRAVÉS DE QUESTIONÁRIO

A versão validada do questionário de sintomas de cateter ureteral (*Ureteral Stent Symptoms Questionnaire - USSQ*) foi aplicada a todos os participantes através de uma chamada telefônica em três momentos diferentes (3º, 6º, e 15º dias pós-operatórios). O questionário completo foi cuidadosamente lido ao telefone pelo entrevistador conjuntamente com o paciente, que continha consigo uma cópia do mesmo questionário. Portanto, o paciente poderia ouvir e também ler as questões do questionário. Consideramos isto importante por conta da complexidade não desprezível de algumas questões do questionário e também pelo fato de o questionário conter uma escala visual análoga de dor com uma representação gráfica do corpo humano (masculino e feminino) para localização da dor.

O USSQ consiste em um método amplamente estudado de avaliação de sintomas induzidos por cateteres ureterais. O seu desenho contempla 6 seções separadas, ou domínios, que englobam sintomas urinários, dor corporal, saúde geral, performance laboral, problemas sexuais e problemas adicionais, assim como uma análise de um escore global de qualidade de vida enquanto com o cateter inserido. No estudo original de validação do questionário, Joshi et al. declararam que não há um escore único para todo o questionário, pois escores de seções individuais representam domínios e características separadas e únicas da experiência do indivíduo com o cateter (24).

Reconhecendo essa assertiva, após aplicar o questionário na íntegra, optamos por realizar a análise de quatro domínios: sintomas urinários (U), dor corporal (P), saúde geral (G) e problemas adicionais (A), assim como a qualidade de vida global (GQ). Na nossa perspectiva, estes domínios compreendem os mais importantes e objetivos aspectos do desconforto causado pelo cateter ureteral.

De um total de 48 pacientes, 24 foram inicialmente incluídos no grupo O e 24 no grupo M. Ao longo do estudo, 8 pacientes foram excluídos por não completarem todas as entrevistas telefônicas. Ao fim, o tamanho da amostra foi de 40 pacientes (21 no grupo O e 19 no grupo M).

2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi feita através da linguagem estatística R (*R Core Team, 2017*). As variáveis numéricas foram representadas pelo valor médio e desvio padrão. O teste-T de Student foi utilizado para comparar as variáveis numéricas em cada momento de entrevista telefônica. As variáveis qualitativas foram representadas pelas suas frequências absolutas e relativas. O teste exato de Fischer foi utilizado para analisar estas variáveis em cada momento de entrevista telefônica.

Uma análise longitudinal foi realizada para cada domínio do USSQ através de um modelo linear misto com intercepto aleatório. O intercepto aleatório é útil para produzir uma estrutura de correlação entre os diferentes momentos de observação de cada paciente (25). Este efeito é útil para acomodar as diferenças iniciais inerentes a cada paciente. O número de dias após o procedimento foi utilizado como variável numérica. O grupo O foi utilizado como referência.

Para todos os resultados estatísticos, o valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

3 ARTIGO

Os dados da presente dissertação foram submetidos e aceitos para publicação na *Revista da Associação Médica Brasileira* (ISSN 0104-4230 / ISSN online 1806-9282) em 21/09/2021 (Fator de Impacto 0.915, Índice Scopus *CiteScore* 1.011).

MIRABEGRON AS EFFECTIVE AS OXYBUTYNIN FOR URETERAL STENT SYMPTOMS

Paulo Jaworski^{1,2}, Gregório Fadel Mello², Guilherme Monteiro Ferreira², Maria Helena Oliveira³, Rogerio de Fraga⁴

¹ Urology Department – Mackenzie Evangelical University Hospital, Curitiba, Brazil

² Mackenzie Evangelical School of Medicine, Curitiba, Brazil

³ Statistics Department – Federal University of Parana, Curitiba, Brazil

⁴ Urology Department – Federal University of Parana, Curitiba, Brazil

Corresponding Author:

Dr. Paulo Jaworski

ORCID: 0000-0002-5863-1871

Hospital Universitário Evangélico Mackenzie

Al. Augusto Stelfeld, 1908 – Urology Department

80730-150

Curitiba – Paraná – Brazil.

pj@paulojaworski.com.br

INTRODUCTION

Ureteral stent related symptoms (USRS) are a common condition presented in patients submitted to endourological procedures. Lower abdomen and back pain usually come along with lower urinary tract symptoms (LUTS).

Alpha-blockers are drugs very well studied for this purpose(1–3). The understanding of their efficacy and low incidence of side effects may be an important factor that warrants the choice by many urologists(2–4). USRS also recall those of overactive bladder, so antimuscarinics such as oxybutynin, tolterodine and solifenacin, were also studied(5–8). Benefits of antimuscarinics are overridden by their potential side effects, such as xerostomy, xerophthalmia, blurred vision, constipation, and flushed skin.

Mirabegron is a beta-3 agonist drug that achieves an effective inhibition of cholinergic pathways without the occurrence of undesired side effects caused by antimuscarinics(9,10).

This study aims to compare the effect of mirabegron to oxybutynin in relieving ureteral stent related symptoms over time.

METHODS

After project registration and approval by the institutional review board (authorization number 2.552.613 / CAAE 85.174.18.0.0000.0103), we performed a prospective, randomized, single-blinded study. From April 2018 to March 2020, 48 patients who underwent urological procedures, in which a ureteral stent was inserted, were enrolled. Consenting participants were completely informed regarding benefits and potential risks of using the medication.

Inclusion criteria was to have had a ureteral stent inserted after a minimally invasive urinary stone treatment procedure (either ureteroscopy, percutaneous nephrolithotripsy or laparoscopy) or simple ureteral stent insertion without definite stone treatment for ureteral calculi. Exclusion criteria comprised patients with a ureteral stent inserted at the time of a previous surgery, pregnant women, forgotten ureteral stents, patients under 20 years of age and older than 70 years of age, patients with known or reported overactive bladder and men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. The ureteral stent used was the same in all cases (Hummer™ Ureteral Drainage Kit 6 Fr x 26cm).

Participants were randomly allocated into 2 groups through a simple randomization design. The first group (group O) received, at the day of discharge, oxybutynin 5mg once a day, and the

second group (group M) received mirabegron 50mg once a day through 15 days. They were also prescribed non-steroid anti-inflammatories (etodolac 400mg twice a day) for additional discomfort.

A Portuguese validated form of the USSQ (Ureteral Stent Symptoms Questionnaire)(11) was applied to all participants through a phone call in three different moments (3rd, 6th and 15th post-operative days). The interviewer was not aware of which medication had been prescribed to the participant. The USSQ design contemplates 6 separate domains which embrace urinary symptoms, body pain, general health, work performance, sexual matters, and additional problems, as well as an overall global quality of life. In the original validation study, Joshi et al. stated that there is no single score for the whole questionnaire, as individual section scores represent separate domains and characteristics of the stent experience(12). Acknowledging this assertion, after fully applying the questionnaire, we conducted separate analysis of four domains: urinary symptoms (U), body pain (P), general health (G) and additional problems (A) as well as global quality of life (GQ).

From a total of 48 participants, 24 were initially included in group O and 24 in group M. Throughout the study, 8 participants were excluded due to failure in completing telephone interviews. Eventually, the final sample size was 40 (group O = 21, group M = 19).

Statistical analysis was performed using R language (R Core Team, 2017). Numeric variables were represented through mean value and standard deviation (SD). Student's T-test was used to compare numeric values at each interview time. Qualitative variables were represented by their absolute and relative frequencies. Fisher's exact test was used to analyze variables at each time of interview. A longitudinal analysis was carried out for each USSQ domain using a mixed linear model with random intercept in order to accommodate initial differences inherent to each participant and induce a correlation structure among observations of a participant in different moments(13). The number of days after the procedure was used as numerical variable and group O was used as reference. For all statistical results, a $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

Participants and procedures data is present in table 1. No statistical significance was found between the groups. Frequency of urological procedures between the groups was similar.

Table 1 – Patient characteristics and procedure frequencies

<u>Variable</u>	<u>Total</u>	<u>Group O</u>	<u>Group M</u>	<u>p-value</u>
Number of Patients (n)	40	21	19	-
<u>Gender</u>				
Female	27 (67.5%)	15 (71.4%)	12 (63.2%)	0.74
Male	13 (32.5%)	6 (28.6%)	7 (36.8%)	
Age (years)	45.77 (10.76)	47.9 (8.68)	43.42 (12.49)	0.2
Weight (kg)	78.07 (15.9)	78.8 (18.02)	76.6 (12.26)	0.78
Height (cm)	164.8 (11.23)	165.3 (13.02)	163.8 (7.63)	0.78
<u>Procedures</u>				
Cystoscopic double-J insertion	14 (35%)	8 (38.1%)	6 (31.6%)	0.84
Laparoscopic pyelolithotomy or ureterolithotomy	3 (7.5%)	1 (4.8%)	2 (10.5%)	
Percutaneous Nephrolithotripsy	1 (2.5%)	1 (4.8%)	0	
Ureterolithotripsy	22 (55%)	11 (52.4%)	11 (57.9%)	

Overall results for domain scores at each interview are shown in Table 2. None of the scores showed statistical difference between the groups at any of the interviews.

Table 2 – ISSQ domains' scores at different times of interview.

<u>3rd post-operative day</u>	<u>Total</u>	<u>Group O</u>	<u>Group M</u>	<u>p-value</u>
Urinary symptoms	29.3 (5.91)	29.62 (5.08)	28.95 (6.84)	0.72
Body Pain	23.62 (11.38)	24.38 (13.25)	22.79 (9.16)	0.66
General Health	14.65 (6.63)	14.38 (6.09)	14.95 (7.34)	0.79
Additional problems	6.35 (2.08)	5.90 (1.89)	6.84 (2.22)	0.16
Global Quality of Life	4.65 (1.33)	4.76 (1.30)	4.53 (1.39)	0.58
<u>6th post-operative day</u>				
<u>6th post-operative day</u>	<u>Total</u>	<u>Group O</u>	<u>Group M</u>	<u>p-value</u>
Urinary symptoms	27.18 (5.68)	26.52 (4.93)	27.89 (6.46)	0.45
Body Pain	20.05 (9.43)	20.1 (9.91)	20 (9.14)	0.97
General Health	12.82 (5.91)	12.57 (5.60)	13.11 (6.38)	0.78
Additional problems	5.87 (1.88)	5.43 (1.57)	6.37 (2.11)	0.12
Global Quality of Life	4.05 (1.13)	4.09 (1.09)	4 (1.20)	0.79
<u>15th post-operative day</u>				
<u>15th post-operative day</u>	<u>Total</u>	<u>Group O</u>	<u>Group M</u>	<u>p-value</u>
Urinary symptoms	29.05 (8.35)	27 (7.52)	31.32 (8.82)	0.11
Body Pain	16.77 (8.74)	15.14 (8.37)	18.58 (9.02)	0.22
General Health	11.53 (5.55)	10.9 (4.84)	12.21 (6.30)	0.47
Additional problems	5.85 (2.27)	5.29 (2.08)	6.47 (2.36)	0.1
Global Quality of Life	3.85(1.18)	3.75 (1.41)	3.95 (0.91)	0.6

Random intercept analysis results for all domains are displayed in table 3. Statistical results for urinary symptoms reveal a significant interaction effect ($p = 0.03$) between number of days and the group to which the patient belongs, meaning that the effect caused in each group is different for each moment of the analysis. As group O is the reference for this model, the

intercept value can be interpreted as the estimate value for urinary symptoms for group O at time zero. Group effect, in this case, varies according to the number of days.

Table 3 – Linear mixed model with random intercept analysis of the domains

Urinary Symptoms	Estimative	SD	p-value
Group M compared to Group O	-1.49	2.22	0.51
Days after procedure	-0.15	0.12	0.21
Group M Interaction : Days	0.40	0.18	0.03*
Body Pain	Estimative	SD	p-value
Group M compared to Group O	-2.72	3.22	0.40
Days after Procedure	-0.71	0.12	0.00*
Group M interaction : Days	0.41	0.17	0.02*
General Health	Estimative	SD	p-value
Group M compared to Group O	0.26	1.96	0.89
Days after Procedure	-0.26	0.05	0.00*
Group M interaction : Days	0.07	0.08	0.41
Additional Problems	Estimative	SD	p-value
Group M compared to Group O	0.84	0.66	0.21
Days after Procedure	-0.04	0.03	0.10
Group M interaction : Days	0.02	0.04	0.55
Global Quality of Life	Estimative	SD	p-value
Group M compared to Group O	-0.33	0.40	0.42
Days after Procedure	-0.07	0.02	0.00*
Group M interaction : Days	0.03	0.02	0.15

* - Statistically significant

Analysis of the body pain domain shows significant interactions for both time ($p < 0.05$) and group ($p = 0.02$), indicating that both time and medication may play a role in the participant's symptoms, benefiting patients in group O. General health analysis shows a significant time effect ($p < 0.05$), with similar decrease in both groups. Global quality of life reveals a significant time effect for both groups ($p < 0.05$), but no difference between them.

DISCUSSION

The use of antimuscarinics (oxybutynin, tolterodine) has been widely studied, with data showing benefit when used alone or in association with alpha-blockers (alfuzosin, tamsulosin)(7,15). Mirabegron, a beta3-agonist approved for OAB symptoms, has also been proved to perform a selective alpha-1a and alpha-1d adrenergic antagonism¹⁶ in an experimental scenario. Additionally, Shen(17) recently demonstrated, through immunochemistry analysis, the expression of all beta-adrenergic receptor subtypes in the mucosa and muscular layers of the human ureter. These findings reinforce a theoretical benefit for mirabegron to relief USRS.

Results presented on table 2 support mirabegron to be as effective as oxybutynin in relieving USRS. Similarly, Tae et al. first reported that mirabegron markedly reduced body pain when compared to placebo (21.96 vs 13.96, $p = 0.007$), but did not observe significant differences in the other domains(18). In this study, a sub-analysis of the urinary symptoms' domain revealed significant improvement only in specific scores, mainly related to storage symptoms(18). Yavuz et al. performed a prospective placebo-controlled study comparing tamsulosin and mirabegron with a lesser use of analgesics by patients in the mirabegron group, although no reduction was seen in urinary symptoms scores when compared to placebo(19). Finally, Cinar et al. described significant reduction in ureteral stent related symptoms with the use of mirabegron as a monotherapy in a retrospective study(20). Therefore, this is the first study that compares mirabegron to an antimuscarinic for USRS.

Our study deepens the understanding about ureteral stent symptoms over time. According to Liu et al., in a study that compared tamsulosin, solifenacin and their combination to placebo, multiple interviews were performed over time and the authors concluded USRS decreased spontaneously in all groups, including placebo, within the four initial days(21). In our study, with the mixed linear model with random intercept, we could understand how domains' scores behave over time despite the use of the drugs without the need for a placebo group. Within the

body pain domain, time played a role in easing the symptoms ($p < 0.05$). For this domain specifically, there is also a difference between the groups. There was less reduction of pain during time in group M than in group O ($p < 0.02$). However, this finding does not impact the overall score comparison at different interview dates. Regarding urinary symptoms, there is also a reduction of the score over time, but this reduction was significantly important in group O alone ($p = 0.03$). This finding coincides with Tae et al.(18) and Yavuz et al.(19), whose work indicate that mirabegron did not show improvement in urinary symptoms when compared to placebo. Again, the differences in the overall score on interview dates did not show statistical significance. Time effect could be demonstrated in general health ($p < 0.05$) and global quality of life ($p < 0.05$) domains.

We recognize a limitation of this study, which is the small number of patients for each group. Our institution suffered important interruption of the surgical routine due to the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic, which significantly impacted patient enrollment and data collection. We are also aware that this study has the limitation of not having better homogenized groups regarding the type of procedure. Nevertheless, our sample comprehend an excerpt of patients with ureteral stents that represent a reality not far from other services and practices. We consider this study an important contribution to the efforts in finding a better medication to ease ureteral stent related symptoms in real practice.

CONCLUSION

Mirabegron and oxybutynin are equivalent in relieving ureteral stent symptoms. We also found evidence supporting the hypothesis that some stent symptoms simply decrease over time, independently of medication. Further studies are needed to complement our findings.

ACKNOWLEDGEMENTS

We recognize and appreciate the support of all Urology Department assistants, residents, and staff at Mackenzie Evangelical University Hospital during this study, despite all the negative impact COVID-19 pandemic caused to our practice and service.

SUMMARY

Objective: Ureteral stents usually cause pain and lower urinary tract discomfort. We aim to compare the effect of mirabegron to oxybutynin in relieving ureteral stent related symptoms over time.

Methods: A prospective, longitudinal, randomized, single-blinded study was conducted. Patients who had a ureteral stent inserted after urolithiasis treatment were allocated into 2 groups and received either oxybutynin 5mg (group O) or mirabegron 50mg (group M), once a day. The Ureteral Stent Symptoms Questionnaire (USSQ) was applied on the 3rd, 6th, and 15th post-operative days. Group domain scores were compared, and a mixed linear model was used to better assess scores differences.

Results: USSQ scores were similar for both groups at all 3 post-operative days ($p>0.05$). A longitudinal analysis showed that global quality of life and general health improved over time independently of the use of any of the medications ($p<0.05$), while urinary symptoms and body pain scores were lower over time in participants taking oxybutynin.

Conclusion: Mirabegron and oxybutynin are both equivalent in relieving ureteral stent symptoms. Moreover, some stent symptoms seem to decrease over time despite the use of medication.

Keywords: ureter, stents, ureteroscopy, kidney calculi

REFERENCES

1. Beddingfield, R. et al. Alfuzosin to Relieve Ureteral Stent Discomfort: A Prospective, Randomized, Placebo Controlled Study. *J. Urol.* (2009). doi:10.1016/j.juro.2008.09.026
2. Damiano, R. et al. Effect of tamsulosin in preventing ureteral stent-related morbidity: A prospective study. *J. Endourol.* (2008). doi:10.1089/end.2007.0257
3. Dellis, A. E., Keeley, F. X., Manolas, V. & Skolarikos, A. A. Role of α -blockers in the treatment of stent-related symptoms: A prospective randomized control study. *Urology* (2014). doi:10.1016/j.urology.2013.08.067

4. Kwon, J. K. et al. The beneficial effect of alpha-blockers for ureteral stent-related discomfort: systematic review and network meta-analysis for alfuzosin versus tamsulosin versus placebo. *BMC Urol.* 15, 55 (2015).
5. Norris, R. D. et al. A Prospective, Randomized, Double-Blinded Placebo-Controlled Comparison of Extended Release Oxybutynin Versus Phenazopyridine for the Management of Postoperative Ureteral Stent Discomfort. *Urology* (2008). doi:10.1016/j.urology.2007.11.004
6. Maldonado-Avila, M. et al. Efficacy of tamsulosin, oxybutynin, and their combination in the control of double-j stent-related lower urinary tract symptoms. *Int. Braz J Urol* 42, 487–493 (2016).
7. Park, S. C., Jung, S. W., Lee, J. W. & Rim, J. S. The effects of tolterodine extended release and alfuzosin for the treatment of double-j stent-related symptoms. *J. Endourol.* (2009). doi:10.1089/end.2009.0173
8. Boulos, V. 1077 Do alpha blockers (tamsulosin) and/or anticholinergics (tolterodine) improve indwelling double-J related symptoms after ureteroscopy? *Eur. Urol. Suppl.* 14, e1077 (2015).
9. Yamaguchi, O. et al. Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the β 3-adrenoceptor agonist mirabegron, 50 mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int.* 113, 951–60 (2014).
10. Burkhard, F. C. et al. 2020 EAU Guidelines on Urinary Incontinence.
11. Santos, R. C. M., Moreira, R. S. L. & Roza, B. de A. Validação do instrumento Ureteral Stent Symptom Questionnaire para uso no Brasil. *Acta Paul. Enferm.* 29, 198–204 (2016).
12. Joshi, H. B. et al. Ureteral stent symptom questionnaire: development and validation of a multidimensional quality of life measure. *J. Urol.* 169, 1060–4 (2003).
13. J. Diaz, F., Yeh, H.-W. & de Leon, J. Role of Statistical Random-Effects Linear Models in Personalized Medicine. *Curr. Pharmacogenomics Person. Med.* 10, 22–32 (2012).
14. Thomas, R. Indwelling ureteral stents: impact of material and shape on patient comfort. *J. Endourol.* 7, 137–40 (1993).
15. Maldonado-Avila, M. et al. Efficacy of tamsulosin, oxybutynin, and their combination in the control of double-j stent-related lower urinary tract symptoms. *Int. Braz J Urol* (2016). doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0186
16. Alexandre, E. C. et al. Mirabegron relaxes urethral smooth muscle by a dual mechanism involving β 3 -adrenoceptor activation and α 1 -adrenoceptor blockade. *Br. J. Pharmacol.* 173, 415–428 (2016).

17. Shen, H. et al. Expression of β -adrenergic receptor subtypes in human normal and dilated ureter. *Int. Urol. Nephrol.* 49, 1771–1778 (2017).
18. Tae, B. S. et al. Does mirabegron relieve ureteric stent-related discomfort? A prospective, randomized, multicentre study. *BJU Int.* 122, 866–872 (2018).
19. Yavuz, A., Kilinc, M. F., Aydin, M., Ofluoglu, Y. & Bayar, G. Does tamsulosin or mirabegron improve ureteral stent-related symptoms? A prospective placebo-controlled study. *Low. Urin. Tract Symptoms* 13, 17–21 (2021).
20. Cinar, O. et al. Effects of mirabegron on JJ stent-related symptoms: A multicentric study. *Int. J. Clin. Pract.* 75, e13857 (2021).
21. Liu, Q. et al. Combination therapy only shows short-term superiority over monotherapy on ureteral stent-related symptoms – outcome from a randomized controlled trial. *BMC Urol.* 16, 66 (2016).

4 CONCLUSÕES

Este estudo demonstra que tanto a oxibutinina quanto a mirabegrona tem a mesma eficácia em reduzir sintomas relacionados ao cateter ureteral. Este estudo também demonstrou, através de um método analítico longitudinal individualizado, que alguns sintomas relacionados urinários ao cateter ureteral simplesmente diminuem ao longo do tempo, independentemente de qual medicação é utilizada. Essa evidência aprofunda o nosso entendimento sobre os sintomas urinários relacionados aos cateteres ureterais e reforça a necessidade de novos estudos sobre este assunto.

REFERÊNCIAS

1. JOSHI, H. B. et al. Characterization of urinary symptoms in patients with ureteral stents. **Urology**, Ridgewood, v. 59, p. 511-516, 2002. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(01\)01644-2](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(01)01644-2).
2. JOSHI, H. B. et al. Indwelling ureteral stents: evaluation of quality of life to aid outcome analysis. **Journal of Endourology**, New York, v. 15, p. 151-154, 2001. <https://doi.org/10.1089/089277901750134421>.
3. ZIMSKIND, P. D.; FETTER, T. R.; WILKERSON, J. L. Clinical use of long-term indwelling silicone rubber ureteral splints inserted cystoscopically. **Journal of Urology**, Baltimore, v. 97, p. 840-844, 1967. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)63130-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)63130-6).
4. BETSCHART, P. et al. Prevention and treatment of symptoms associated with indwelling ureteral stents: A systematic review. **International Journal of Urology**, Tokyo, v. 24, p. 250-259, 2017. doi: 10.1111/iju.13311. Epub 2017 Feb 25.
5. LEE, C. et al. Randomized evaluation of ureteral stents using validated symptom questionnaire. **Journal of Endourology**, New York, v. 15, p. 990-993, 2005. <https://doi.org/10.1089/end.2005.19.990>.
6. LENNON, G. M. et al. "Firm" versus "soft" double pigtail ureteric stents: a randomised blind comparative trial. **European Urology**, Basel, v. 28, p. 1-5, 1995. <https://doi.org/10.1159/000475010>.
7. PRYOR, J. L.; LANGLEY, M. J.; JENKINS, A. D. Comparison of symptom characteristics of indwelling ureteral catheters. **Journal of Urology**, Baltimore, v. 145, p. 719-722, 1991. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)38433-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)38433-1).
8. ECHE, T. H. et al. Evaluation of symptoms and patients' comfort for JJ-ureteral stents with and without antireflux-membrane valve. **Urology**, Ridgewood, v. 75, p. 212-216, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.07.1258>.
9. LINGEMAN, J. E. et al. Assessing the Impact of ureteral stent design on patient comfort. **Journal of Urology**, Baltimore, v. 181, p. 2581-2587, 2009. doi: 10.1016/j.juro.2009.02.019181:2581-2587.
10. LEE, J. N.; KIM, B. S. Comparison of efficacy and bladder irritation symptoms among three different ureteral stents: a double-blind, prospective, randomized controlled trial. **Scandinavian Journal of Urology**, Stockholm, v. 49, p. 237-241, 2015. doi.org/10.3109/21681805.2014.981205.
11. BEDDINGFIELD, R. et al. Alfuzosin to relieve ureteral stent discomfort: A prospective, randomized, placebo controlled study. **Journal of Urology**, Baltimore, v. 181, p. 170-176, 2009. doi:10.1016/j.juro.2008.09.026.
12. DAMIANO, R. et al. Effect of tamsulosin in preventing ureteral stent-related

- morbidity: A prospective study. **Journal of Endourology**, New York, v. 22, .651-656, 2008. doi:10.1089/end.2007.0257.
13. WANG, C. J.; HUANG, S. W.; CHANG, C. H. Effects of specific α -1A/1D blocker on lower urinary tract symptoms due to double-J stent: A prospectively randomized study. **Urological Research**, Berlin, v. 37, p. 147-152, 2009. doi.org/10.1007/s00240-009-0182-8.
 14. DELLIS, A. E. et al. Role of α -blockers in the treatment of stent-related symptoms: A prospective randomized control study. **Urology**, Ridgewood, v. 55-61, 2014. doi: 10.1016/j.urology.2013.08.067.
 15. KWON, J. K. et al. The beneficial effect of alpha-blockers for ureteral stent-related discomfort: systematic review and network meta-analysis for alfuzosin versus tamsulosin versus placebo. **BMC Urology**, London, v. 15, p. 55, 2015. doi.org/10.1186/s12894-015-0050-5.
 16. NORRIS, R. D. et al. A prospective, randomized, double-blinded placebo-controlled comparison of extended release oxybutynin versus phenazopyridine for the management of postoperative ureteral stent discomfort. **Urology**, Ridgewood, v. 71, p. 792-795, 2008. doi.org/10.1016/j.urology.2007.11.004.
 17. MALDONADO-AVILA, M. et al. Efficacy of tamsulosin, oxybutynin, and their combination in the control of double-j stent-related lower urinary tract symptoms. **International Brazilian Journal of Urology**, Rio de Janeiro, v. 42, p. 487-493, 2016. doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0186.
 18. PARK, S. C. et al. The effects of tolterodine extended release and alfuzosin for the treatment of double-j stent-related symptoms. **Journal of Endourology**, New York, v. 23, p. 1913-1017, 2009. doi.org/10.1089/end.2009.0173.
 19. BOULOS, V. Do alpha blockers (tamsulosin) and/or anticholinergics (tolterodine) improve indwelling double-J related symptoms after ureteroscopy? **European Urology**, Berlin, Suppl 14, p. e1077. doi: org/10.1016/s1569-9056(15)61065-x.
 20. SCIENTIFIC PROGRAM OF 32ND WORLD CONGRESS OF ENDOUROLOGY & AMP; SWL. Program Book. **Journal of Endourology**, New York, v. 28, p. 1-A316, 2014. doi.org/10.1089/end.2014.3500.
 21. ZHANG, Y.; CHU, P.; WANG, W. PRISMA-combined α -blockers and antimuscarinics for ureteral stent-related symptoms: A meta-analysis. **Medicine**, Baltimore, v. 96, p. e6098, 2017. doi.org/10.1097/MD.0000000000006098.
 22. YAMAGUCHI, O. et al. Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the β 3-adrenoceptor agonist mirabegron, 50 mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder. **BJU International**, Edinburgh, v. 113, p. 951-960, 2014. doi.org/10.1111/bju.12649.
 23. BURKHARD, F. C. et al. **EAU Guidelines on Urinary Incontinence**. Berlin, 2020.
 24. JOSHI, H. B. et al. Ureteral stent symptom questionnaire: development and

validation of a multidimensional quality of life measure. **Journal of Urology**, Baltimore, v. 169, p. 1060-1064, 2003. doi.org/10.1097/01.ju.0000049198.53424.1d.

25. DIAZ, J. F.; YEH, H-W.; DE LEON, J. Role of statistical random-effects linear models in personalized medicine. **Current Pharmacogenomics Personalized Medicine**, Bethesda, v.10, p. 22-32, 2012. doi.org/10.2174/1875692111201010022.

ANEXO 1 - QUESTIONÁRIO DE SINTOMAS DE CATETERES URETERAIS

Versão consenso português I – Cateter implantado

QUESTIONÁRIO DE SINTOMAS DO CATETER URETERAL**Questionário 1 (Cateter implantado)**

Queremos saber sobre diversos aspectos da sua saúde após a implantação do cateter, e o efeito que ele teve na sua saúde.

Preencha o questionário a seguir, que possui diferentes seções. Responda a todas as perguntas de cada seção.

(Agradeceríamos se preenchesse e entregasse o questionário em sete dias)

Preencha:

Data de Hoje: (___/ ___/ ___)

Data de Nascimento: (___/ ___/ ___)

Devolver para:

CEP: (___ ___)

Número do Hospital: (_____) (para uso do correio)

Você verá que algumas questões perguntarão se você tem os sintomas ocasionalmente, às vezes ou na maior parte do tempo.

Ocasionalmente = menos de um terço das vezes

Às vezes = entre um ou dois terços das vezes

Na maior parte do tempo = mais de dois terços das vezes

SINTOMAS URINÁRIOS

Responda todas as questões levando em consideração os sintomas urinários vividos após implantação do cateter.

Marque com X uma opção para cada questão.

Pense na sua experiência desde a implantação do cateter.

U1. Durante o dia, com que frequência, em média, você urina?

- Em intervalos inferiores a uma hora ⁽⁵⁾
- De hora em hora ⁽⁴⁾
- A cada duas horas ⁽³⁾
- A cada três horas ⁽²⁾
- A cada quatro horas ou mais ⁽¹⁾

U2. Durante a noite, com que frequência você levanta para urinar?

- Nenhuma vez ⁽¹⁾
- Uma vez ⁽²⁾
- Duas vezes ⁽³⁾
- Três vezes ⁽⁴⁾
- Quatro vezes ou mais ⁽⁵⁾

U3. Você precisa correr para o banheiro para urinar?

- Nunca ⁽¹⁾
- Ocasionalmente (menos de um terço das vezes) ⁽²⁾
- Às vezes (entre um ou dois terços das vezes) ⁽³⁾
- Na maior parte do tempo (mais de dois terços das vezes) ⁽⁴⁾
- Todo o tempo ⁽⁵⁾

U4. A urina vaza antes que você consiga chegar ao banheiro?

- Nunca ⁽¹⁾
- Ocasionalmente ⁽²⁾
- Às vezes ⁽³⁾
- Na maior parte das vezes ⁽⁴⁾
- Todo o tempo ⁽⁵⁾

U5. Você urina sem sentir vontade de ir ao banheiro?

- Nunca ⁽¹⁾
- Ocasionalmente ⁽²⁾
- Às vezes ⁽³⁾
- Na maior parte das vezes ⁽⁴⁾
- Todo o tempo ⁽⁵⁾

U6. Com que frequência você sente que sua bexiga não esvaziou totalmente após ter urinado?

- Nunca ⁽¹⁾
- Ocasionalmente (menos de um terço das vezes) ⁽²⁾
- Às vezes (entre um ou dois terços das vezes) ⁽³⁾
- Na maior parte do tempo (mais de dois terços das vezes) ⁽⁴⁾
- Todo o tempo ⁽⁵⁾

U7. Você sente queimação ao urinar?

- Nunca ⁽¹⁾
- Ocasionalmente ⁽²⁾
- Às vezes ⁽³⁾
- Na maior parte das vezes ⁽⁴⁾
- Todo o tempo ⁽⁵⁾

U8. Com que frequência há sangue em sua urina?

- Nunca ⁽¹⁾
- Ocasionalmente ⁽²⁾
- Às vezes ⁽³⁾
- Na maior parte das vezes ⁽⁴⁾
- Todo o tempo ⁽⁵⁾

U9. Qual a quantidade de sangue na sua urina?

- Não vejo sangue ⁽¹⁾
- A urina contém um pouco de sangue ⁽²⁾
- A urina tem muito sangue ⁽³⁾
- A urina tem sangue e coágulo(s) ⁽⁴⁾

U10. Em geral, em que proporção seus sintomas urinários são um problema para você?

- De forma alguma ⁽¹⁾
- Um pouco ⁽²⁾
- Moderadamente ⁽³⁾
- Bastante ⁽⁴⁾
- Extremamente ⁽⁵⁾ _____

U11. Se você tivesse que passar o resto da sua vida com sintomas urinários, caso presente, associados ao cateter, exatamente como são, como você se sentiria?

- Muito satisfeito ⁽¹⁾
- Satisfeito ⁽²⁾
- Satisfeito na maior parte do tempo ⁽³⁾
- Sentimentos misturados (algo como igualmente satisfeito e insatisfeito) ⁽⁴⁾
- Insatisfeito na maior parte do tempo ⁽⁵⁾
- Infeliz ⁽⁶⁾
- Péssimo ⁽⁷⁾

Siga para a próxima seção –

DORES NO CORPO (para mulheres):

Esta seção investiga **dores ou desconfortos no corpo associados ao cateter.**

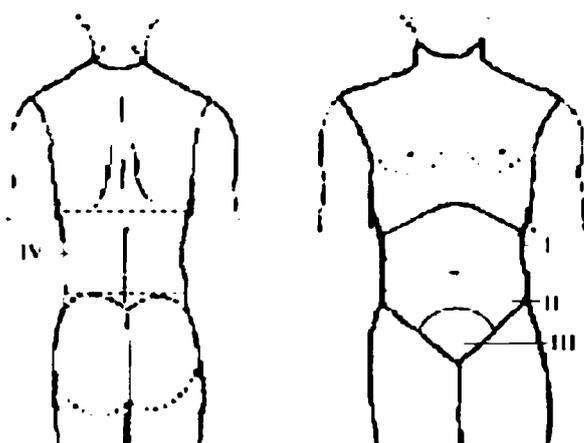
Leve em consideração sua experiência após a implantação do cateter.

P1. Você sente alguma dor ou desconforto corporal associados ao cateter?

- SIM**, ⁽¹⁾ Vá para a questão P2.
- NÃO**, ⁽²⁾ siga para a próxima seção de Saúde Geral (Ignore as questões P2 a P9)
-

P2. Considere os desenhos abaixo como representações de seu corpo. **Marque um (X) ou pinte a(s) área(s) em que você sente dores ou desconfortos geralmente relacionados ao seu cateter (isto é, durante atividades do dia-a-dia, toda vez que você urina)**

Se você sente dor em mais de um local, use uma marca separada para cada local.



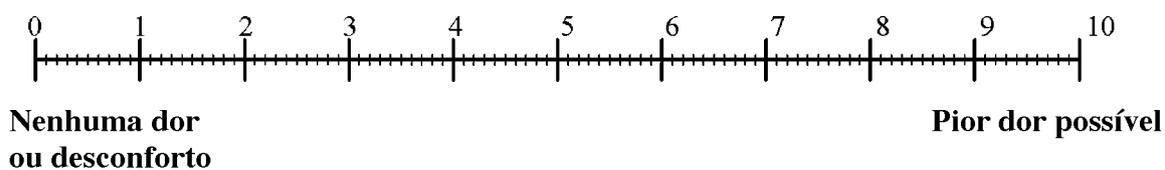
Visão Dianteira Visão Traseira

Os números de I – IV representam as seguintes áreas para os lados direito e esquerdo
Circule qualquer área marcada e seu respectivo nome.

- I** – Área frontal/lateral do rim
II – Área do quadril
III – Área da bexiga
IV – Área traseira do rim (lombar)

P3. Marque um (X) em um ponto, na linha abaixo, que indique sua dor ou desconforto em relação ao cateter. **Coloque uma marcação separada para cada local** caso a dor ou o

desconforto seja diferente em intensidade e escreva o número correspondente para cada lugar usado no desenho acima.



DORES NO CORPO (para homens):

Esta seção investiga **dores ou desconfortos no corpo associados ao cateter.**

Leve em consideração sua experiência após a implantação do cateter.

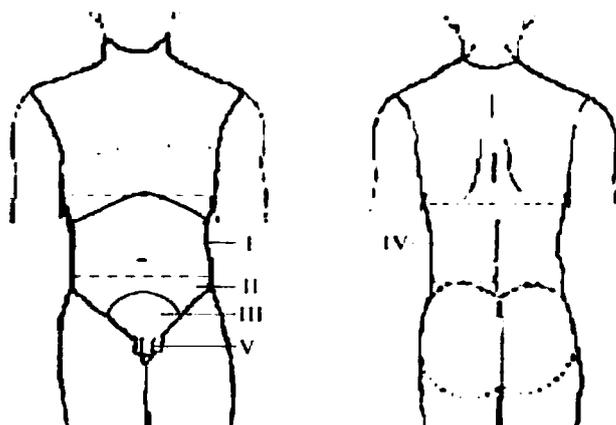
P1. Você sente alguma dor ou desconforto corporais associados ao seu problema renal?

SIM, ⁽¹⁾ **Vá para a questão P2.**

NÃO, ⁽²⁾ **siga para a próxima seção de Saúde Geral** (Ignore as questões P2 a P9)

P2. Considere os desenhos abaixo como representações de seu corpo. Marque um (X) ou pinte a(s) área(s) em que você sente dores ou desconfortos geralmente relacionados ao cateter (isto é, durante atividades do dia-a-dia, toda vez que você urina)

Se você sente dor em mais de um local, use uma marca separada para cada local.

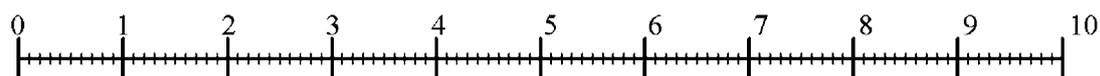


Visão Dianteira Visão Traseira

Os números de I – IV representam as seguintes áreas para os lados direito e esquerdo. Circule qualquer área marcada e seu respectivo nome.

- I – Área frontal/lateral do rim
- II – Área do quadril
- III – Área da bexiga
- IV – Área traseira do rim (lombar)
- V – Pênis

P3. Marque um (X) em um ponto, na linha abaixo, que indique sua dor ou desconforto em relação ao cateter. Coloque uma marcação separada para cada local caso a dor ou o desconforto seja diferente em intensidade e escreva o número correspondente para cada lugar usado no desenho acima.



Nenhuma dor
ou desconforto

Pior dor possível

P4. Quais das afirmações seguintes melhor descrevem sua experiência quanto a atividades físicas e a dor ou desconforto relacionados ao cateter?

- Eu **não sinto nenhuma dor ou desconforto** durante atividades físicas ⁽¹⁾
- Eu sinto dor ou desconforto apenas quando faço **atividades vigorosas** (por exemplo, esportes intensos, levantar objetos pesados) ⁽²⁾
- Eu sinto dor quando pratico **atividades de intensidade moderada**, mas não com atividades básicas (por exemplo, andar alguns metros, dirigir) ⁽³⁾
- Eu sinto dor quando pratico **atividades básicas** do cotidiano (por exemplo, andar pela casa, vestir-se) ⁽⁴⁾
- Eu sinto dor quando **estou em repouso** ⁽⁵⁾

P5. A dor ou o desconforto, relacionados ao cateter, interrompem seu sono?

- Nunca ⁽¹⁾
- Ocasionalmente ⁽²⁾
- Às vezes ⁽³⁾
- Na maior parte do tempo ⁽⁴⁾
- Todo o tempo ⁽⁵⁾

P6. Com relação ao cateter, você sente dor ou desconforto quando urina?

- Nunca ⁽¹⁾
- Ocasionalmente ⁽²⁾
- Às vezes ⁽³⁾
- Na maior parte das vezes ⁽⁴⁾
- Todo o tempo ⁽⁵⁾

P7. Você sente dor ou desconforto na região do rim enquanto urina?

- Não ⁽¹⁾
- Sim ⁽²⁾

P8. Com que frequência você precisou tomar analgésicos para controlar a dor ou desconforto associados ao cateter?

- Nunca ⁽¹⁾
- Ocasionalmente ⁽²⁾
- Às vezes ⁽³⁾
- Na maior parte do tempo ⁽⁴⁾
- Todo o tempo ⁽⁵⁾

P9. De modo geral, quanto a dor ou o desconforto associados ao uso do cateter afetam sua vida?

- De modo nenhum ⁽¹⁾
- Um pouco ⁽²⁾
- Moderadamente ⁽³⁾
- Bastante ⁽⁴⁾
- Extremamente ⁽⁵⁾

Siga para a próxima seção –

SAÚDE GERAL:

Considere sua experiência após a implantação do cateter.

G1. Você teve dificuldades para realizar atividades físicas leves (por exemplo, caminhar pequenas distâncias, dirigir)?

- Geralmente sem dificuldade ⁽¹⁾
- Geralmente com um pouco de dificuldade ⁽²⁾
- Geralmente com muita dificuldade ⁽³⁾
- Deixou de fazer por causa do cateter ⁽⁴⁾
- Não fiz por outras razões ⁽⁰⁾

G2. Você teve dificuldades para realizar atividades físicas pesadas (por exemplo, praticar esportes intensos, levantar objetos pesados)?

- Geralmente sem dificuldade ⁽¹⁾
- Geralmente com um pouco de dificuldade ⁽²⁾
- Geralmente com muita dificuldade ⁽³⁾
- Deixou de fazer por causa do cateter ⁽⁴⁾
- Não fiz por outras razões ⁽⁰⁾

G3. Você se sentiu cansado e esgotado?

- Nunca ⁽¹⁾
- Ocasionalmente (menos de um terço do tempo) ⁽²⁾
- Às vezes (entre um ou dois terços do tempo) ⁽³⁾
- Na maior parte do tempo (mais de dois terços do tempo) ⁽⁴⁾
- Todo o tempo ⁽⁵⁾

G4. Você se sentiu calmo e sereno?

- O tempo todo ⁽¹⁾
- Na maior parte do tempo (mais de dois terços do tempo) ⁽²⁾
- Às vezes (entre um ou dois terços do tempo) ⁽³⁾
- Ocasionalmente (menos de um do tempo) ⁽⁴⁾
- Nunca ⁽⁵⁾

G5. Você aproveitou sua vida social (sair, encontrar amigos e assim por diante)?

- O tempo todo ⁽¹⁾
- Na maior parte do tempo ⁽²⁾
- Às vezes ⁽³⁾
- Ocasionalmente ⁽⁴⁾
- Nunca ⁽⁵⁾

G6. Você precisou de ajuda de familiares ou amigos?

- Nunca ⁽¹⁾
- Ocasionalmente ⁽²⁾
- Às vezes ⁽³⁾
- Na maior parte do tempo ⁽⁴⁾
- O tempo todo ⁽⁵⁾

Siga para a próxima seção –**DESEMPENHO PROFISSIONAL:**

W1. No que se refere à sua situação profissional, você está:

- Em um emprego em tempo integral ⁽¹⁾
- Em um emprego em meio período ⁽²⁾
- Aposentado por invalidez ⁽³⁾
- Estudando ⁽⁴⁾
- Desempregado, em busca de um emprego ⁽⁵⁾
- Aposentado por outros motivos (incluindo por idade) ⁽⁶⁾
- Não está trabalhando por outro motivo (especificar) _____ ⁽⁷⁾

W2. Após a implantação do cateter, quantos dias os sintomas associados a ele o mantiveram na cama o dia todo ou a maior parte dele?

(__) Dia(s)

W3. Após a implantação do cateter, quantos dias você reduziu suas atividades cotidianas pela metade por causa dos sintomas associados ao cateter?

(__) Dias reduzidos pela metade

Somente responda as questões abaixo (W4-W7) se estiver em um trabalho ativo e remunerado. (Caso contrário, ignore as questões W4-W7).

W4. a) Cargo ou descrição de sua função: _____

b) Você é um:

- Funcionário ⁽¹⁾
- Empregador ⁽²⁾
- Trabalhador Autônomo ⁽³⁾

Responda as questões abaixo caso tenha trabalhado após a implantação do cateter.

W5. Você reduziu suas horas de trabalho diárias ou tirou licenças médicas com frequência por causa dos sintomas associados ao cateter?

- Nunca ⁽¹⁾
- Ocasionalmente ⁽²⁾
- Às vezes ⁽³⁾
- Na maior parte do tempo ⁽⁴⁾
- Todo o tempo ⁽⁵⁾

W6. Você trabalhou em sua função normal, mas com algumas alterações necessárias devido aos sintomas associados ao cateter?

- Nunca ⁽¹⁾
- Ocasionalmente ⁽²⁾
- Às vezes ⁽³⁾
- Na maior parte do tempo ⁽⁴⁾
- Todo o tempo ⁽⁵⁾

W7. Você trabalhou seu número normal de horas?

- Nunca ⁽⁵⁾
- Ocasionalmente ⁽⁴⁾
- Às vezes ⁽³⁾
- Na maior parte do tempo ⁽²⁾
- Todo o tempo ⁽¹⁾

Siga para a próxima seção –

QUESTÕES SEXUAIS:

Marque uma opção para cada questão considerando **sua experiência após a implantação do cateter** .

S1. Atualmente, você tem uma vida sexual ativa?

- NÃO** ⁽¹⁾ Responda a questão S2 e vá para a última questão (**ignore as questões S3 e S4**).
- SIM** ⁽²⁾ Vá para a questão S3 (**ignore a questão S2**).

S2. (i) Caso NÃO tenha uma vida sexual, há quanto tempo parou?

- Após a implantação do cateter ⁽¹⁾
- Antes da implantação do cateter ⁽⁰⁾

(ii) E por que parou?

- Devido a problemas associados ao cateter ⁽¹⁰⁾
- Não tentou qualquer atividade sexual ⁽⁰⁾
- Alguma outra razão - não relacionada ao seu problema renal ⁽⁰⁾
(ignore as questões S3-S4)

Responda as questões S3 e S4 apenas se respondeu 'sim' à questão S1.

Leve em consideração sua experiência após a implantação do cateter.

S3. Você sente dor quanto tem relações sexuais?

- Não ⁽¹⁾
- Suave ⁽²⁾
- Moderada ⁽³⁾
- Forte ⁽⁴⁾
- Extrema ⁽⁵⁾

S4. Quão satisfatória é sua vida sexual?

- Muito satisfatória ⁽¹⁾
- Satisfatória ⁽²⁾
- Não tem certeza ⁽³⁾
- Insatisfatória ⁽⁴⁾
- Muito insatisfatória ⁽⁵⁾

Siga para a próxima seção –

PROBLEMAS ADICIONAIS:

As perguntas a seguir questionam sua experiência após a implantação do cateter. Indique sua experiência marcando com X a opção correspondente.

A1. Quantas vezes você sentiu que poderia estar sofrendo de infecção do trato urinário (por exemplo, febre, mal-estar ou dor ao urinar)?

- Nunca ⁽¹⁾
- Ocasionalmente ⁽²⁾
- Às vezes ⁽³⁾
- Na maior parte do tempo ⁽⁴⁾
- Todo o tempo ⁽⁵⁾

A2. Você já precisou tomar antibióticos por causa da implantação do cateter? (ignore o tratamento com antibiótico que foi dado no período de implantação do cateter.)

- Nunca ⁽¹⁾
- Uma vez ⁽²⁾
- Duas Vezes ⁽³⁾
- Três ou mais vezes ⁽⁴⁾

A3. Você já precisou buscar ajuda de um profissional de saúde devido a qualquer problema relacionado ao cateter?

- Nunca ⁽¹⁾
- Uma vez ⁽²⁾
- Duas Vezes ⁽³⁾
- Três ou mais vezes ⁽⁴⁾

A4. Você já precisou ir ao hospital devido a qualquer problema relacionado ao cateter?

- Nunca ⁽¹⁾
- Uma vez ⁽²⁾
- Duas Vezes ⁽³⁾
- Três ou mais vezes ⁽⁴⁾

GQ. No futuro, caso seja aconselhado a implantar outro cateter, como você se sentiria?

- Muito satisfeito ⁽¹⁾
- Satisfeito ⁽²⁾
- Satisfeito na maior parte do tempo ⁽³⁾
- Sentimentos misturados (algo como igualmente satisfeito e insatisfeito) ⁽⁴⁾
- Insatisfeito na maior parte do tempo ⁽⁵⁾
- Infeliz ⁽⁶⁾
- Péssimo ⁽⁷⁾

AQ. Caso haja quaisquer comentários quanto ao questionário ou qualquer outro sintoma que tenha tido, use o espaço abaixo.

MUITO OBRIGADO POR SUA AJUDA
Todas as informações são confidenciais

ANEXO 2 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

SOCIEDADE EVANGÉLICA
BENEFICENTE DE CURITIBA -
PR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: USO DA MIRABEGRONA PARA O TRATAMENTO DE SINTOMAS GERADOS POR CATÉTER DUPLO J EM PACIENTES COM UROLITÍASE.

Pesquisador: Paulo Eduardo Dietrich Jaworski

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 85217418.0.0000.0103

Instituição Proponente: Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.552.613

Apresentação do Projeto:

Os sintomas gerados por stent ureteral duplo J são motivos frequentes para a procura de atendimento

**ANEXO 3 – CARTA DE ACEITE PARA PUBLICAÇÃO DO ARTIGO NA REVISTA
DA ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA**

Decision Letter (RAMB-2021-0711.R1)

Mostrar barra lateral

From: jsoares415@hotmail.com

To: pj@paulojaworski.com.br, pauloedj@me.com

CC:

Subject: Revista da Associação Médica Brasileira - Decision on Manuscript ID
RAMB-2021-0711.R1

Body: 21-Sep-2021

Dear Dr. JAWORSKI:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "MIRABEGRON AS EFFECTIVE AS OXYBUTYNIN FOR URETERAL STENT SYMPTOMS" in its current form for publication in the Revista da Associação Médica Brasileira. The comments of the reviewer(s) who reviewed your manuscript are included at the foot of this letter.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the Revista da Associação Médica Brasileira, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,
Dr. José Maria Soares Jr
Editor-in-Chief, Revista da Associação Médica Brasileira
jsoares415@hotmail.com

Associate Editor
Comments to the Author:
(There are no comments.)

Entire Scoresheet:

Date Sent: 21-Sep-2021