

Biomarcadores na bexiga hiperativa: artigo de revisão

Biomarkers in overactive bladder: review article

Raquel Martins Arruda¹, Matheus Pinto Catão Machado¹, Marair Gracio Ferreira Sartori²

Descritores

Bexiga urinária hiperativa; Incontinência urinária de urgência; Marcadores biológicos; Neurotrofinas; Microbiota

Keywords

Overactive urinary bladder; Urge urinary incontinence; Biological markers; Neurotrophins; Microbiota

Submetido:

18/02/2021

Aceito:

16/08/2021

1. Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

2. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Conflito de interesses:

Nada a declarar.

Autor correspondente:

Raquel Martins Arruda
Alameda dos Anapurus, 1.790/31,
Indianópolis, 04087-007, São Paulo,
SP, Brasil
raquel.arruda@yahoo.com.br

Como citar:

Arruda RM, Machado MP, Sartori MG. Biomarcadores na bexiga hiperativa: artigo de revisão. Femina. 2021;49(8):501-4.

RESUMO

A bexiga hiperativa caracteriza-se pela urgência miccional, geralmente acompanhada de noctúria e aumento da frequência urinária. Trata-se de afecção prevalente, com enorme comprometimento da qualidade de vida, em todos os seus aspectos. Diversos biomarcadores vêm sendo estudados para melhor caracterização dos diferentes fenótipos da afecção, entre eles as neurotrofinas urinárias, o ATP, a genômica e a microbiota urinária. Acredita-se que tal caracterização poderá ter implicações para prevenção, fisiopatologia e individualização do tratamento.

ABSTRACT

The overactive bladder is characterized by urinary urgency, usually accompanied by nocturia and increased urinary frequency. It is a prevalent condition, with enormous impairment of quality of life, in all its aspects. Several biomarkers have been studied to better characterize the different phenotypes of the condition, including urinary neurotrophins, ATP, genomics and urinary microbiota. It is believed that such characterization may have implications for prevention, pathophysiology and individualization of treatment.

INTRODUÇÃO

A bexiga hiperativa é uma síndrome que se caracteriza pela urgência miccional, usualmente acompanhada de noctúria e aumento da frequência urinária, na ausência de fatores infecciosos, metabólicos ou locais.⁽¹⁾ A incontinência urinária (urgeincontinência) também pode estar presente e é referida por cerca de um terço a metade das pacientes.⁽¹⁾ A prevalência da bexiga hiperativa é extremamente variável e depende da população estudada, da metodologia usada para a coleta dos dados e da definição utilizada por cada autor. Estudo publicado em 2017 referiu prevalência semelhante da afecção em homens e mulheres com mais de 40 anos de idade (25% e 24%, respectivamente), em cinco cidades brasileiras.⁽²⁾ Além da alta prevalência, a bexiga hiperativa está associada a maiores índices de depressão, isolamento social, ansiedade e vergonha. Estudos indicam ainda diminuição da atividade sexual, autoimagem prejudicada e fadiga crônica, essa última grandemente relacionada à privação do sono.⁽³⁾ Os familiares mais próximos das pacientes também apresentaram níveis altos de ansiedade, frustração e redução de atividades sociais.⁽³⁾ Os gastos diretos e indiretos com a afecção nos Estados Unidos (EUA), em 2020, foram estimados em aproximadamente 82 bilhões de dólares.⁽⁴⁾ Embora apresentem quadro clínico semelhante, as pacientes com bexiga hiperativa constituem um grupo heterogêneo, com fisiopatologia diversa e multifatorial. Vários biomarcadores vêm sendo estudados para melhor caracterização desses diferentes fenótipos.⁽⁵⁾ Acredita-se que tal caracterização possa ter implicações para prevenção, fisiopatologia e individualização do tratamento.

NEUROTROFINAS URINÁRIAS

As neurotrofinas são proteínas necessárias para diferenciação, sobrevivência e manutenção das células neurais, tanto no sistema nervoso central quanto periférico. As mais estudadas são o NGF (*nerve growth factor*) e o BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), ambas produzidas pelo urotélio e pela musculatura lisa vesical.⁽⁶⁾ Diferentes pesquisadores observaram níveis significativamente mais altos dessas neurotrofinas na urina de pacientes com bexiga hiperativa.^(7,8) Em estudo de coorte publicado em 2013, Antunes-Lopes *et al.*⁽⁷⁾ reportaram NGF, BDNF e ambas as neurotrofinas significativamente aumentadas em 38%, 70% e 32%, respectivamente, nas pacientes com bexiga hiperativa, em comparação com o grupo controle. Wang *et al.*⁽⁸⁾ obtiveram resultado semelhante e relataram níveis urinários de BDNF 80 vezes superiores aos de NGF. Nesse estudo, os autores encontraram sensibilidade de 93,3% e especificidade de 88,89% do BDNF urinário como biomarcador para bexiga hiperativa. Os níveis de NGF e de BDNF têm sido associados, ainda, à gravidade da bexiga hiperativa, com valores significativamente mais altos nas pacientes que apresentam urgeincontinência em relação às que não têm perda urinária.⁽⁹⁾ Outros autores sugerem que níveis mais elevados de NGF podem predispor não só à bexiga hiperativa, mas também à hiperatividade do detrusor.⁽¹⁰⁾ Por sua vez, outros estudos demonstram diminuição significativa dessas neurotrofinas em pacientes que responderam ao tratamento com antimuscarínicos ou com toxina botulínica.^(7,11) Entretanto, os resultados na literatura são controversos. Pennycuff *et al.*⁽¹²⁾ não encontraram diferenças nos níveis de neurotrofinas na urina de mulheres na pós-menopausa, com idade semelhante, com e sem bexiga hiperativa. Adicionalmente, estudos histológicos sugerem que os estrogênios possam influenciar a atividade de proteínas neurotróficas como o NGF.⁽¹³⁾

ATP URINÁRIO

Estudos pré-clínicos evidenciaram que o ATP é liberado pelo urotélio em resposta a estímulos como estiramento e inflamação, estimulando fibras aferentes por meio da ativação dos receptores purinérgicos P_2X_2 e P_2X_3 . Foi observado que ratos com deficiência nos receptores P_2X_3 apresentam contrações vesicais em menor número e intensidade. Dessa forma, o ATP pode ter participação na patogênese da bexiga hiperativa e da hiperatividade do detrusor.⁽¹⁴⁾ Semelhante ao observado com as neurotrofinas por alguns autores, estudos indicam aumento do ATP urinário em pacientes com bexiga hiperativa e hiperatividade do detrusor, na comparação com grupo controle.⁽¹⁵⁾ Cheng *et al.*⁽¹⁴⁾ relataram correlação inversa entre a concentração do ATP urinário e o volume do primeiro desejo miccional em pacientes com bexiga hiperativa. Outros pesquisadores reportaram correlação inversa dos níveis de ATP urinário com o volume urinado, comparando o diário miccional de pacientes com bexiga hiperativa com o de grupo controle.⁽¹⁵⁾ Em estudo-piloto clínico publicado em 2020, os au-

tores encontraram correlação positiva entre os níveis de ATP encontrados na urina e a gravidade dos sintomas de bexiga hiperativa avaliados pelo questionário ICIQ (*International Consultation on Incontinence Questionnaire*).⁽¹⁶⁾ Adicionalmente, estudos clínicos observaram diminuição dos níveis de ATP e de neurotrofinas na urina após tratamento com toxina botulínica e com antimuscarínicos.^(17,18)

GENÔMICA

O relaxamento do músculo detrusor durante o enchimento vesical é mediado, predominantemente, por receptores b_3 adrenérgicos. O gene que codifica esse receptor contém vários polimorfismos de nucleotídeo único (SNP). O polimorfismo do códon 64 resulta em uma proteína mutada, com a troca do aminoácido triptofano pela arginina (Trp64Arg). A presença desse polimorfismo foi associada a uma diminuição de 10 vezes na resposta do receptor *in vitro*, e, portanto, estudos sugerem que ele possa estar envolvido na patogênese e na severidade dos sintomas da bexiga hiperativa e, ainda, na resposta ao tratamento com antimuscarínicos e/ou com os agonistas b_3 adrenérgicos.^(19,20) Os resultados na literatura são controversos. Em estudo caso-controle realizado no Brasil, a genotipagem do SNP Trp64Arg revelou que pelo menos um alelo pleomórfico estava presente em quase 50% do grupo bexiga hiperativa e em apenas 24% das pacientes do grupo controle.⁽²¹⁾ Em metanálise publicada em 2015 que incluiu apenas dois estudos com qualidade moderada a alta, os autores concluíram que o polimorfismo Trp64Arg está envolvido na fisiopatologia da bexiga hiperativa, mas que essa associação não foi bem caracterizada no que diz respeito à relação entre a presença do alelo pleomórfico e a gravidade dos sintomas ou a resposta à terapia medicamentosa.⁽²²⁾ Em relação a esse aspecto, por sua vez, Meekins *et al.*⁽²⁰⁾ não observaram associação entre o pleomorfismo e a gravidade dos sintomas da bexiga hiperativa ou a resposta ao tratamento com antimuscarínicos.

MICROBIOTA

Até 2012 acreditava-se que o trato urinário de pessoas saudáveis fosse estéril. Entretanto, estudos com sequenciamento de genes associados a métodos de cultura de urina quantitativa e expandida revelaram a existência de uma microbiota urinária. Essa, possivelmente, participa da homeostase do trato urinário de diversas maneiras: produção de moléculas que interagem com o sistema nervoso para a regulação e manutenção de junções epiteliais, criação de uma barreira no urotélio, produção de compostos antimicrobianos e degradação de produtos prejudiciais.^(23,24) Estudos recentes revelaram que a disbiose – desequilíbrios na composição e função da microbiota – pode ter participação na patogênese de diferentes distúrbios funcionais do trato urinário baixo, inclusive na bexiga hiperativa, embora o mecanismo causativo e sua possível implicação diagnóstica e terapêutica permaneçam desconhecidos.⁽²³⁾ Pesquisadores reportaram diferenças significativas na frequência

e quantidade de bactérias em pacientes com e sem bexiga hiperativa. Nessas últimas houve predomínio de bactérias sabidamente envolvidas em infecções do trato urinário, mas não detectadas nas culturas convencionais.^(25,26) Em estudo caso-controle, foi observado crescimento bacteriano em 80% das amostras de urina em ambos os grupos. Foram identificados 35 gêneros diferentes de bactérias, com o *Lactobacillus* sendo o mais prevalente. *Aerococcus* e *Actinobaculum* foram isolados somente no grupo de pacientes com bexiga hiperativa.⁽²⁵⁾ Outro estudo evidenciou que a microbiota urinária de mulheres com urgeincontinência era composta por aumento de *Gardnerella* e diminuição de *Lactobacillus* em relação às pacientes assintomáticas. Observou-se, ainda, que os *Lactobacillus gasseri* eram mais frequentes no grupo com urgeincontinência, enquanto os *Lactobacillus crispatus* eram mais frequentes no grupo controle.⁽²⁶⁾ Thomas-White *et al.*⁽²⁷⁾ levantaram a hipótese de que a microbiota urinária seria diferente entre mulheres com urgeincontinência que responderam ou não ao tratamento com antimuscarínicos. E concluíram que as não respondedoras apresentavam maior número e maior diversidade de bactérias na microbiota urinária, em comparação com as pacientes que responderam ao tratamento. Por sua vez, Karstens *et al.*⁽²⁸⁾ observaram correlação positiva com a maior gravidade dos sintomas de bexiga hiperativa e que a menor diversidade microbiana se correlacionou com maior gravidade dos sintomas em mulheres com incontinência de urgência.

DISCUSSÃO

De acordo com a Associação Americana de Urologia, a propedêutica básica para o diagnóstico da bexiga hiperativa inclui a anamnese, o exame físico e o exame de urina tipo I.⁽²⁹⁾ A urgência miccional, conceituada pela Sociedade internacional de Continência como o desejo súbito de urinar, difícil de ser adiado, é o sintoma que define a síndrome, e é difícil de ser caracterizado e quantificado.⁽¹⁾ Assim sendo, o diagnóstico da bexiga hiperativa é, essencialmente, um diagnóstico de exclusão. O tratamento é direcionado para o alívio dos sintomas e para a melhora da qualidade de vida, sem reverter, necessariamente, a fisiopatologia envolvida.

Apesar da sintomatologia semelhante, as pacientes com bexiga hiperativa compõem um grupo bastante heterogêneo. Diferentes biomarcadores vêm sendo estudados para melhor caracterizar os diferentes fenótipos da afecção. Tal caracterização, além de ajudar a entender a progressão natural da bexiga hiperativa e os fatores de risco, pode ser importante para a prevenção e para individualizar os tratamentos, aumentando a eficácia e a adesão a eles, evitando tratamentos desnecessários, que envolvem custo e potenciais efeitos adversos.

Entretanto, existe uma série de dúvidas e limitações em relação à utilidade clínica de tais biomarcadores. Nem todas as pacientes com bexiga hiperativa apresentam níveis urinários aumentados de neurotrofinas inflamatórias, o que poderia indicar diferentes fenótipos da

afecção ou simplesmente padrões técnicos diversos na mensuração delas.^(7,30) O mesmo ocorre em relação ao ATP urinário. Faltam, ainda, informações a respeito da estabilidade dessas moléculas: o ATP, em especial, tende a se hidrolisar em solução, especialmente se as amostras não estiverem armazenadas em gelo, o que poderia comprometer a análise dos resultados.⁽³¹⁾

Diferentes estudos incluíram no grupo controle mulheres na pré-menopausa, comparando-as com mulheres na pós-menopausa, o que pode dificultar a interpretação dos resultados. A colocalização de receptores trK-A e de receptores de estrogênio na mucosa vesical sugere interação entre essas vias.^(12,32) Assim, pesquisadores sugerem que o estrogênio pode ter capacidade de modular a inflamação por meio de sua interação com fatores neurotróficos.

Foi observado, ainda, aumento de marcadores inflamatórios em outras afecções como diabetes, doenças cardiovasculares, cistite bacteriana, síndrome da bexiga dolorosa, obstrução infravesical, litíase urinária e, ainda, com o próprio envelhecimento.^(5,7,30)

Em revisão sistemática seguida de metanálise que incluiu 17 estudos, os autores observaram aumento significativo dos níveis de NGF na urina de pacientes com bexiga hiperativa na comparação com grupo controle. Entretanto, não houve diferença nos níveis dessa neurotrofina entre pacientes com bexiga hiperativa e aqueles com síndrome da bexiga dolorosa.⁽³³⁾ Dessa maneira, questões como sensibilidade, especificidade, reprodutibilidade e custo não estão estabelecidas.

A relevância do polimorfismo do receptor β_3 adrenérgico é limitada pela observação de que tais polimorfismos não alteraram a potência da mirabegrona e de outros agonistas β_3 adrenérgicos no aumento de AMP cíclico em células embrionárias humanas. Além disso, as mutações no gene do receptor β_3 não afetaram a capacidade de qualquer agonista se ligar ao receptor.^(30,34) Até o momento, portanto, variações genéticas no receptor β_3 parecem não representar um biomarcador relevante para selecionar pacientes para o tratamento farmacológico com agonistas adrenérgicos.

Pesquisas recentes associam a fisiopatologia da bexiga hiperativa à isquemia tecidual e diferentes produtos do estresse oxidativo como o MDA (malondialdeído) e o h-8OHdG (8-hidroxideoxiguanosina) têm sido estudados como potenciais biomarcadores da bexiga hiperativa. Em estudo clínico que incluiu 103 pacientes, os autores observaram aumento significativo do NGF, BDNF e MDA na urina de pacientes com bexiga hiperativa, na comparação com pacientes do grupo controle. Não houve diferença em relação aos valores de h-8OHdG.⁽³⁵⁾

A descoberta da microbiota urinária ressalta a importância de revisar os métodos microbiológicos de rotina e as estratégias de tratamento em algumas situações, entretanto sua importância clínica ainda precisa ser estabelecida. Não está claro, por exemplo, se o tratamento com antibióticos ou probióticos pode ser eficaz em casos selecionados de bexiga hiperativa.

CONCLUSÃO

Vários mecanismos fisiopatológicos estão envolvidos na gênese dos sintomas da bexiga hiperativa, entretanto, atualmente, o tratamento não é direcionado para os fenótipos da afecção. Diversos biomarcadores são estudados para tentar caracterizar esses diferentes fenótipos. Entretanto, a importância clínica de tais biomarcadores não está estabelecida.

REFERÊNCIAS

- Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2010;29(1):4-20. doi: 10.1002/nau.20798
- Soler R, Gomes CM, Averbek MA, Koyama M. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in Brazil: results from the epidemiology of LUTS (Brazil LUTS) study. *Neurourol Urodyn.* 2018;37(4):1356-64. doi: 10.1002/nau.23446
- Kinsey D, Pretorius S, Glover L, Alexander T. The psychological impact of overactive bladder: a systematic review. *J Health Psychol.* 2016;21(1):69-81. doi: 10.1177/1359105314522084
- Ganz ML, Smalarz AM, Krupski TL, Anger JT, Hu JC, Wittrup-Jensen KU, et al. Economic costs of overactive bladder in the United States. *Urology.* 2010;75(3):526-32. doi: 10.1016/j.urology.2009.06.096
- Peyronnet B, Mironska E, Chapple C, Cardozo L, Oelke M, Dmochowski R, et al. A comprehensive review of overactive bladder pathophysiology: on the way to tailored treatment. *Eur Urology.* 2019;75(6):988-1000. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.038
- Ochodnický P, Cruz CD, Yoshimura N, Cruz F. Neurotrophins as regulators of urinary bladder function. *Nat Rev Urol.* 2012;9(11):628-37. doi: 10.1038/nrurol.2012.178
- Antunes-Lopes T, Pinto R, Barros SC, Botelho F, Silva CM, Cruz CD, et al. Urinary neurotrophic factors in healthy individuals and patients with overactive bladder. *J Urol.* 2013;189(1):359-65. doi: 10.1016/j.juro.2012.08.187
- Wang LW, Han XM, Chen CH, Ma Y, Hai B. Urinary brain-derived neurotrophic factor: a potential biomarker for objective diagnosis of overactive bladder. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(2):341-7. doi: 10.1007/s11255-013-0540-x
- Liu HT, Chen CY, Kuo HC. Urinary nerve growth factor in women with overactive bladder syndrome. *BJU Int.* 2011;107(5):799-803. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09585.x
- Rachaneni S, Arya P, Latthe P. Urinary nerve growth factor: a biomarker of detrusor overactivity? A systematic review. *Int Urogynecol J.* 2013;24(10):1603-9. doi: 10.1007/s00192-013-2104-0
- Liu HT, Chancellor MB, Kuo HC. Urinary nerve growth factor levels are elevated in patients with detrusor overactivity and decreased in responders to detrusor botulinum toxin-A injection. *Eur Urol.* 2009;56(4):700-6. doi: 10.1016/j.eururo.2008.04.037
- Pennycuff JF, Schutte SC, Hudson CO, Karp DR, Malykhina AP, Northington GM. Urinary neurotrophic peptides in postmenopausal women with and without overactive bladder. *Neurourol Urodyn.* 2017;36(3):740-4. doi: 10.1002/nau.23011
- Bjorling DE, Wang ZY. Estrogen and neuroinflammation. *Urology.* 2001;57(6 Suppl 1):40-6. doi: 10.1016/s0090-4295(01)01124-4
- Cheng Y, Mansfield KJ, Allen W, Millard RJ, Burcher E, Moore KH. Correlation between cystometric volumes, ATP release, and pH in women with overactive bladder versus controls. *Neurourol Urodyn.* 2013;32(7):969-73. doi: 10.1002/nau.22344
- Silva-Ramos M, Silva I, Oliveira O, Ferreira S, Reis MJ, Oliveira JC, et al. Urinary ATP may be a dynamic biomarker of detrusor overactivity in women with overactive bladder syndrome. *PLoS One.* 2013;8(5):e64696. doi: 10.1371/journal.pone.0064696
- Firouzmand S, Young JS. A pilot study to investigate the associations of urinary concentrations of NO, ATP and derivatives with overactive bladder symptom severity. *Exp Physiol.* 2020;105(6):932-9. doi: 10.1113/EP088450
- Collins VM, Daly DM, Liaskos M, McKay NG, Sellers D, Chapple C, et al. OnabotulinumtoxinA significantly attenuates bladder afferent nerve firing and inhibits ATP release from the urothelium. *BJU Int.* 2013;112(7):1018-26. doi: 10.1111/bju.12266
- Sugaya K, Nishijima S, Kadekawa K, Miyazato M, Mukouyama H. Relationship between lower urinary tract symptom and urinary ATP in patients with benign prostatic hyperplasia or overactive bladder. *Biomed Res.* 2009;30(5):287-94. doi: 10.2220/biomedres.30.287
- Arner P, Hoffstedt J. Adrenoceptor genes in human obesity. *J Intern Med.* 1999;245(6):667-72. doi: 10.1046/j.1365-2796.1999.00495.x
- Meekins AR, Murphy SK, Grenier C, Huang Z, Bradley MS, Amundsen CL, et al. Role of β -3 adrenergic receptor polymorphism in overactive bladder. *Neurourol Urodyn.* 2019;38(5):1261-5. doi: 10.1002/nau.24006
- Ferreira CE, Fonseca AM, Silva ID, Girão MJ, Sartori MG, Castro RA. The relationship between the Trp 64 Arg polymorphism of the beta 3-adrenoceptor gene and idiopathic overactive bladder. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(1):82.e10-4. doi: 10.1016/j.ajog.2011.02.052
- Qu HC, Zhang W, Liu YL, Wang P. Association between polymorphism of β 3 adrenoceptor gene and overactive bladder: a meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2015;14(1):2495-501. doi: 10.4238/2015.March.30.7
- Antunes-Lopes T, Vale L, Coelho AM, Silva C, Rieken M, Geavlete B, et al. The role of urinary microbiota in lower urinary tract dysfunction: a systematic review. *Eur Urol Focus.* 2020;6(2):361-9. doi: 10.1016/j.euf.2018.09.011
- Whiteside S, Razvi H, Dave S, Reid G, Burton J. The microbiome of the urinary tract – a role beyond infection. *Nat Rev Urol.* 2015;12(2):81-90. doi: 10.1038/nrurol.2014.361
- Hilt E, McKinley K, Pearce M, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Mueller ER, et al. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol.* 2014;52(3):871-6. doi: 10.1128/JCM.02876-13
- Pearce M, Hilt E, Rosenfeld A, Zilliox MJ, Thomas-White K, Fok C, et al. The female urinary microbiome: a comparison of women with and without urgency urinary incontinence. *mBio.* 2014;5(4):e01283-14. doi: 10.1128/mBio.01283-14
- Thomas-White K, Hilt E, Fok C, Pearce MM, Mueller ER, Kliethermes S, et al. Incontinence medication response relates to the female urinary microbiota. *Int Urogynecol J.* 2016;27(5):723-33. doi: 10.1007/s00192-015-2847-x
- Karstens L, Asquith M, Davin S, Stauffer P, Fair D, Gregory WT, et al. Does the urinary microbiome play a role in urgency urinary incontinence and its severity? *Front Cell Infect Microbiol.* 2016;6:78-90. doi: 10.3389/fcimb.2016.00078
- Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L, Vasapada SP. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU Guideline amendment 2019. *J Urol.* 2019;202(3):558-63. doi: 10.1097/JU.0000000000000309
- Antunes-Lopes T, Cruz F. Urinary biomarkers in overactive bladder: revisiting the evidence in 2019. *Eur Urol Focus.* 2019;5:329-36. doi: 10.1016/j.euf.2019.06.
- Fry DH, Sahai A, Vahabi B, Kanai AJ, Birder LA. What is the role for biomarkers for lower urinary tract disorders? ICI-RS 2013. *Neurourol Urodyn.* 2014;33(5):602-5. doi: 10.1002/nau.22558
- Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E. A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(10):892-7. doi: 10.1111/j.0001-6349.2004.00581.x
- Sheng W, Zhang H, Ruth KH. Could urinary nerve growth factor be a biomarker for overactive bladder? A meta-analysis. *Neurourol Urodyn.* 2017;36(7):1703-10. doi: 10.1002/nau.23210
- Vrydag W, Alewijnse AE, Michel MC. Do gene polymorphisms alone or in combination affect the function of human beta 3-adrenoceptors? *Br J Pharmacol.* 2009;156(1):127-34. doi: 10.1111/j.1476-5381.2008.00014.x
- Rada MP, Ciortea R, Malutan AM, Doumouchtsis SK, Bucuri CE, Clim A, et al. The profile of urinary biomarkers in overactive bladder. *Neurourol Urodyn.* 2020;39(8):2305-13. doi: 10.1002/nau.24487