

Novos Biomarcadores no Síndrome de Bexiga Hiperactiva: à procura de um instrumento objectivo

*Novel Biomarkers in Overactive Bladder Syndrome:
in the trail of an objective tool*

Autores

Tiago Antunes-Lopes¹, Sérgio Carvalho-Barros², Célia Duarte-Cruz³,
Francisco Cruz⁴, Carlos Martins-Silva⁵

Instituições

¹ Serviço de Urologia do Hospital de São João, E. P. E., Porto. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto IBMC – Instituto de Biologia e Molecular e Celular, Universidade do Porto

² Instituto de Histologia e Embriologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto IBMC – Instituto de Biologia e Molecular e Celular, Universidade do Porto

³ Instituto de Histologia e Embriologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto IBMC – Instituto de Biologia e Molecular e Celular, Universidade do Porto

⁴ Serviço de Urologia do Hospital de São João, E. P. E., Porto. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto IBMC – Instituto de Biologia e Molecular e Celular, Universidade do Porto

⁵ Serviço de Urologia do Hospital de São João, E. P. E., Porto. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto IBMC – Instituto de Biologia e Molecular e Celular, Universidade do Porto

Correspondência

Alameda Prof. Hernâni Monteiro

420 - 319 Porto

E-mail: tiagoantuneslopes@gmail.com

Data de Submissão: 9 de Março de 2011 | Data de Aceitação: 15 de Maio de 2011

Resumo

O síndrome de bexiga hiperactiva (SBH) é uma patologia muito prevalente, com custos socio-económicos consideráveis. O diagnóstico de SBH é clínico e subjectivo. Até à data, não existe ainda um teste objectivo, não invasivo, com boa acuidade para o diagnóstico e monitorização do tratamento desta doença. Estudos recentes sobre disfunções do tracto urinário inferior, particularmente em doentes com SBH, indicam que várias proteínas urinárias (neurotrofinas, prostaglandinas e citocinas), a proteína C reactiva sérica e a espessura da parede do detrusor estão alteradas, podendo constituir biomarcadores desta patologia. Recentemente, tem sido enfatizado o papel das neurotrofinas (NTs) urinárias, nomeadamente o factor de crescimento nervoso (do inglês, *nerve growth factor* – NGF) e o factor neurotrófico derivado do cérebro (do inglês, *brain-derived neurotrophic factor* – BDNF), na patogénese de várias disfunções miccionais. Apesar de ser considerado um biomarcador de disfunção vesical, o NGF urinário apresenta baixa sensibilidade e especificidade. Resultados preliminares sugerem que o BDNF poderá ser um biomarcador mais eficiente. Embora sejam necessários mais estudos para confirmar o papel potencial do NGF e do BDNF como biomarcadores no SBH, parece já evidente que estas NTs irão contribuir para elucidar as bases

fisiopatológicas desta doença. Neste artigo serão revistos os últimos avanços na detecção e aplicação clínica de novos biomarcadores emergentes para o SBH.

Palavras-chave: Síndrome de bexiga hiperactiva, biomarcadores, neurotrofinas, factor de crescimento nervoso, factor neurotrófico derivado do cérebro.

Abstract

Overactive bladder syndrome (OAB) is a highly prevalent disease, with considerable socio economic costs. The clinical diagnosis of OAB is still based on subjective symptoms. A new accurate, objective and non-invasive test to diagnose OAB and assess therapeutic outcome, especially for health care providers not trained in urology, is lacking. Recent studies in various lower urinary tract dysfunctions, particularly in OAB patients, indicate that urinary proteins (neurotrophins, prostaglandins, and cytokines), serum C reactive protein and detrusor wall thickness are altered and such changes could be used as biomarkers of the disease. Nowadays, increasing emphasis has been given to the role of urinary neurotrophins (NTs), namely nerve growth factor (NGF) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF),

as key players in some of these urinary dysfunctions. Although recently considered to be a bladder dysfunction biomarker, urinary NGF presents low sensitivity and specificity. Preliminary results suggest that BDNF may serve as a more efficient OAB biomarker. Even though we have to wait for future studies to confirm the potential role of NGF and BDNF as OAB biomarkers, it is now clear that NTs will contribute to elucidate the physiopathological basis of OAB. Herein, are reviewed the latest advances in the detection and clinical application of novel emerging OAB biomarkers.

Keywords: Overactive bladder syndrome, biomarkers, neurotrophins, nerve growth factor (NGF), brain-derived neurotrophic factor.

Introdução

O síndrome de bexiga hiperactiva (SBH) é uma doença crónica com uma prevalência global na população adulta acima dos 10%, podendo exceder os 40% na faixa etária geriátrica¹. A Sociedade Internacional de Continência (do inglês, *International Continence Society – ICS*) define o SBH como um quadro clínico caracterizado pela presença de urgência ou imperiosidade miccional, com ou sem incontinência associada, geralmente acompanhada de polaquiúria e noctúria, na ausência de infecção ou outra patologia óbvia^{2,3}. A imperiosidade miccional, definida como uma vontade forte, súbita de urinar, difícil de diferir, constitui o único sintoma imprescindível para estabelecer o diagnóstico de SBH³. Contudo, tanto os doentes como os profissionais de saúde têm dificuldade em definir, caracterizar e compreender este sintoma. Com efeito, a distinção entre imperiosidade miccional e vontade forte de urinar (*urge*, em inglês) não é simples. Esta última constitui uma sensação vesical normal, com aparecimento gradual, geralmente proporcional ao grau de preenchimento vesical, que pode ser facilmente controlada. Além disso, a gradação objectiva da imperiosidade não é uma tarefa fácil, o que dificulta a monitorização da eficácia de uma terapêutica. Os múltiplos questionários disponíveis para quantificar e graduar a gravidade da imperiosidade miccional reflectem este problema^{4,5}. Uma forma de ultrapassar esta dificuldade seria o aparecimento de um teste objectivo para o diagnóstico de SBH. Nos últimos anos, foram feitas várias tentativas, com sucesso limitado. A hiperactividade do detrusor (do inglês, *detrusor overactivity – DO*) constitui a marca urodinâmica do SBH. No entanto, esta alteração é identificada apenas em metade dos doentes e, por outro lado, indivíduos normais podem apresentar contracções involuntárias

do detrusor assintomáticas⁶. Adicionalmente, o estudo urodinâmico é um exame invasivo e não tem capacidade para prever a resposta aos antimuscarínicos, uma vez que esta é independente da existência ou não de contracções involuntárias durante o enchimento vesical⁷.

Outro biomarcador potencial do SBH é a espessura da parede do detrusor (do inglês, *detrusor wall thickness – DWT*), determinada por ultrassonografia. O seu uso radica na hipótese de que, em doentes com SBH, ocorrem contracções frequentes do detrusor, durante a fase de armazenamento vesical, que condicionam hipertrofia muscular. Foi demonstrado que, em doentes com SBH, a DWT está aumentada e diminui após tratamento com antimuscarínicos, sugerindo que poderá ser um biomarcador útil na monitorização da progressão da doença e da eficácia terapêutica⁸. Todavia, a medição da DWT pode não ser reprodutível. Liu *et al.* determinaram a DWT em indivíduos normais, em doentes com SBH, com e sem incontinência, e em doentes com cistite intersticial (CI), e encontraram uma grande variação em todos os grupos. Verificaram uma tendência para os doentes com SBH apresentarem uma maior DWT do que os controlos normais e os doentes com CI. Contudo, esta diferença não foi estatisticamente significativa⁸. Um estudo recente comparou a medição da DWT por ecografia transvaginal e transabdominal. No primeiro método, não se verificaram diferenças significativas na DWT entre mulheres com SBH, com e sem incontinência, e controlos normais. Antagonicamente, a medição da DWT por via transabdominal, foi significativamente maior nas mulheres com SBH com incontinência associada e DO⁹. Até à data, os estudos existentes sobre o potencial diagnóstico da medição ecográfica da DWT no SBH são contraditórios¹⁰. O mesmo problema tem sido reportado na medição da DWT em doentes com obstrução vesical¹¹. Vários estudos mostraram um aumento da DWT com o aumento do grau de obstrução e um valor preditivo da DWT no diagnóstico de obstrução vesical^{11,12}. Inversamente, num estudo recente, não se verificaram diferenças na DWT em doentes com estudo urodinâmico normal, com obstrução vesical ou com DO¹³. Noutro estudo, Khun *et al.* mediram a DWT, por ecografia transvaginal em 123 doentes, e averiguaram se havia correlação com diferentes diagnósticos urodinâmicos¹⁴. Os autores diagnosticaram incontinência urinária de esforço em 59 doentes, DO em 40 e obstrução vesical em 24. A DWT foi significativamente maior nas doentes com DO e obstrução. Verificou-se uma correlação significativa entre a pressão do detrusor no fluxo máximo (pdet/Qmax) e a DWT¹⁴. As diferenças nos valores da DWT encontrados em vários estudos podem ser explicadas pelo uso

de diferentes sondas ecográficas, com diferentes frequências.

Recentemente, a espectroscopia de infravermelho próximo (do inglês, *near-infrared spectroscopy* – NIRS), uma tecnologia óptica, tem sido também estudada como um potencial instrumento diagnóstico, não invasivo, para DO, em doentes com SBH¹⁵. A NIRS detecta variações hemodinâmicas nos tecidos, através da medição não invasiva das alterações da concentração de cromóforos, como a oxihemoglobina (O₂Hb) e desoxihemoglobina (HHb). As contracções involuntárias do detrusor podem causar alterações detectáveis por NIRS¹⁵. O valor desta técnica para detectar DO na prática clínica requer confirmação.

Em resumo, são necessários novos testes, simples e não invasivos, para o diagnóstico e monitorização do SBH. Estudos recentes têm-se focado na detecção e aplicação clínica de potenciais novos biomarcadores no SBH.

Neurotrofinas

Actualmente, tem sido enfatizado o papel das neurotrofinas (NTs) urinárias, nomeadamente o factor de crescimento nervoso (do inglês, *nerve growth factor* – NGF) e o factor neurotrófico derivado do cérebro (do inglês, *brain-derived neurotrophic factor* – BDNF), na patogénese do SBH. Constituem uma família bem caracterizada de factores de crescimento com um papel importante na sobrevivência, crescimento e diferenciação de populações neuronais em desenvolvimento do sistema nervoso central e periférico¹⁶. No adulto, as NTs também actuam na modulação de sinapses pré-existentes, influenciando a transmissão sináptica¹⁶. Os estudos sugerem que o NGF e o BDNF urinários são secretados pelo urotélio e pelas células musculares lisas do detrusor. Estas NTs actuam através da ligação aos seus receptores de alta afinidade, TrkA (para o NGF) e TrkB (para o BDNF), que são glicoproteínas transmembranares expressas nas células uroteliais e aferentes primários vesicais¹⁶⁻¹⁸. O p75, um receptor pan-neurotrófico de baixa afinidade, parece também ter um papel importante na actividade efectora das NTs, mas este aspecto permanece ainda mal estudado¹⁷.

1. Factor de crescimento nervoso urinário

O NGF foi a primeira NT a ser descrita, por Rita Levi-Montalcini, na década de 1950¹⁹. Pode ser sintetizado por células neuronais e não neuronais e assume um papel preponderante durante o desenvolvimento embrionário do sistema nervoso periférico, regulando a sobrevivência e função de neurónios simpáticos pós-ganglionares e aferentes primários de pequeno diâmetro¹⁹⁻²³. A ligação do

NGF ao seu receptor de alta afinidade TrkA pode induzir a expressão de vários genes que codificam neurotransmissores, receptores e canais iónicos dependentes da voltagem, tais como os do P2X3 (receptor do ATP), ASIC 3 (do inglês, *acid-sensing ion channel 3*), substância P, CGRP (do inglês, *calcitonin gene-related peptide*) e outras NTs (como o BDNF)^{16,19,20}. Adicionalmente, o NGF liga-se ao p75, também expresso nas células uroteliais e aferentes primários vesicais¹⁶. Vários estudos experimentais e clínicos reportam uma associação entre níveis elevados de NGF na urina e tecido vesical, e DO e SBH²⁴. Em animais experimentais, o NGF é secretado em grandes quantidades pelas células musculares lisas e uroteliais de bexigas hiperactivas¹⁸. Além disso, estudos experimentais recentes revelaram que a administração tópica, aguda e crónica, de NGF reduz a capacidade e o intervalo entre contracções vesicais e aumenta o número de contracções reflexas do detrusor no rato e em ratinhos²⁴⁻²⁸. Do mesmo modo, o bloqueio do receptor TrkA ou a sequestração de NGF diminui a frequência de contracções vesicais em modelos animais de cistite²⁹ e transecção da espinal medula³⁰⁻³¹. Curiosamente, o receptor vanilóide de potencial transitório do tipo 1 (do inglês, *transient receptor potential cation channel subfamily V member 1* – TRPV1), anteriormente denominado receptor vanilóide, parece ser essencial na actividade do NGF na bexiga. Assim, ao contrário dos ratinhos *wild-type*, os ratinhos *knockout* para o gene do TRPV1 não desenvolvem DO, apesar da administração exógena de NGF²⁹. Na verdade, o NGF aumenta a translação e a actividade do TRPV1³². Esta interacção entre o NGF e a família TRP permanece mal esclarecida e deverá ser investigada no futuro.

1.1. NGF como biomarcador no diagnóstico de SBH

No seguimento dos estudos experimentais, foi também postulado na espécie humana, que níveis aumentados de NGF na urina podem sensibilizar as vias aferentes vesicais, levando a DO. A corroborar esta hipótese, foram descritos níveis elevados de NGF na urina de doentes com SBH (idiopática e neurogénica), CI e obstrução vesical³³⁻³⁸.

Num estudo clínico recente, Antunes-Lopes *et al.* avaliaram os níveis urinários de NGF em voluntários saudáveis de ambos os sexos, para investigar o seu padrão fisiológico de secreção e averiguar se existiam diferenças entre os géneros. Os níveis urinários de NGF foram persistentemente baixos, independentemente do momento de colheita da amostra de urina (manhã, tarde, noite) e não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre sexos³⁹.

Outros estudos clínicos piloto mostraram um aumento da concentração urinária de NGF em doentes com

SBH (cerca de 12x), em comparação com controlos normais⁴⁰⁻⁴³. Os níveis urinários desta NT estão particularmente elevados em doentes com incontinência urinária^{43,44}. Adicionalmente, a concentração urinária de NGF correlaciona-se com a intensidade da urgência miccional em doentes com SBH. Liu *et al.* reportaram que os doentes com sintomas mais graves (pontuações de 3 e 4 na Escala de Avaliação da Intensidade da Imperiosidade Modificada; do inglês, *Indevus Urgency Severity Scale – IUSS*) apresentavam níveis urinários de NGF mais elevados⁴⁴.

A sensibilidade e especificidade do NGF urinário no diagnóstico de SBH foram recentemente avaliadas. Usando a razão NGF/creatinina ($>0,05$), Chen e Kuo encontraram uma sensibilidade e especificidade de 67,9% e 93,8%, respectivamente⁴⁵. Apesar de se tratar de um estudo com uma amostra pequena, envolvendo apenas 17 doentes, Antunes-Lopes *et al.* encontraram valores de sensibilidade e especificidade mais baixos para a razão NGF/creatinina (>200 pg/mg), de 58,8% e 68,4%, respectivamente, com uma área abaixo da curva (do inglês, *area under the curve – AUC*) na análise das curvas ROC (do inglês, *receiver operating characteristic analysis*) de 0,68 (Figura 1)⁴⁶. Neste estudo, verificou-se uma tendência para a detecção de níveis urinários de NGF mais elevados em doentes com SBH em comparação com voluntários saudáveis, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa⁴⁶. Curiosamente, noutro estudo envolvendo doentes com SBH com níveis elevados de NGF na urina, Birder *et al.* não encontraram níveis similares desta NT em amostras de tecido vesical, obtido do mesmo grupo de doentes⁴⁷. São necessários mais estudos para clarificar estas discrepâncias.

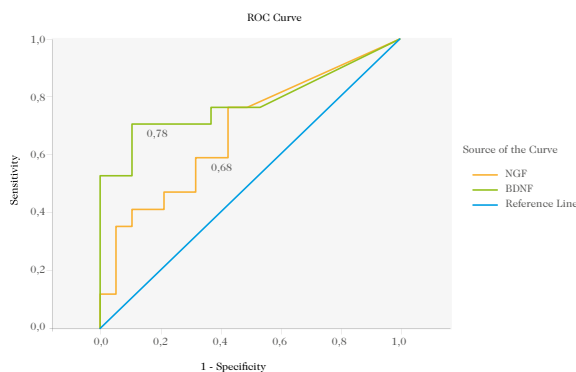


Figura 1) Curvas ROC da razão NGF/creatinina urinária e da razão BDNF/creatinina urinária, em doentes com SBH. Neste estudo o BDNF tem uma AUC melhor que o NGF.

1.2. NGF como biomarcador na monitorização do tratamento do SBH

O tratamento com antimuscarínicos reduz a pontuação da IUSS, em paralelo com a diminuição dos níveis urinários de NGF, ocorrendo o inverso com a cessação do tratamento^{48,49}. Da mesma forma, nos

doentes com SBH refractário aos antimuscarínicos, a injeção detrusora de toxina botulínica do serótipo A, reduziu de forma marcada os níveis urinários de NGF⁵⁰. Tendo em conta estes dados, a determinação dos níveis urinários de NGF poderá constituir um instrumento útil na monitorização da eficácia terapêutica do SBH com antimuscarínicos e toxina botulínica. Contudo, devemos ter alguma prudência na interpretação destes resultados, uma vez que estes estudos não foram controlados com placebo.

2. Factor neurotrófico derivado do cérebro urinário

O BDNF é a NT mais abundante e, tal como o NGF, também contribui para a sobrevivência e para a normal função dos neurónios sensitivos⁵¹⁻⁵⁴. O BDNF é expresso por neurónios peptidérgicos de pequeno e médio tamanho, e por células não neuronais, incluindo o urotélio^{54,55}. Além do efeito trófico bem esclarecido no tecido nervoso e do seu papel na plasticidade neuronal, a importância do BDNF na nocicepção está também estabelecida^{53,56-59}. Curiosamente a sua expressão parece ser regulada pelo NGF¹⁹.

2.1. BDNF nas disfunções miccionais

O papel do BDNF na função vesical normal e em condições patológicas permanece ainda amplamente desconhecido e, até à data, os trabalhos existentes são quase todos em modelos experimentais de disfunção vesical. Estudos com animais mostraram que, após inflamação crónica da bexiga e lesão da espinal medula, a síntese de BDNF aumenta no urotélio⁶⁰⁻⁶². Um estudo experimental recente mostrou que o BDNF também participa nos mecanismos fisiopatológicos do SBH, dado que a sequestração desta NT na corrente sanguínea melhora a função vesical em ratos com SBH induzido por ciclofosfamida⁶³. O mesmo tratamento não provocou quaisquer efeitos na actividade reflexa da bexiga em animais normais, sugerindo que o efeito do BDNF na função vesical parece restrito a condições patológicas⁶³.

Num estudo clínico recente, Antunes-Lopes *et al.* avaliaram os níveis urinários de BDNF em doentes com SBH e numa amostra de adultos saudáveis, de ambos os sexos (20 mulheres e 20 homens), para investigar o seu padrão fisiológico de secreção e averiguar se existiam diferenças entre os sexos. No grupo de controlos saudáveis, os níveis urinários de BDNF foram persistentemente baixos, independentemente do momento de colheita da amostra de urina (manhã, tarde, noite) e não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre ambos os sexos. Em contraste, nas doentes com SBH, os níveis urinários de BDNF estavam significativamente elevados em comparação com os controlos normais e diminuíram de forma estatisticamente significativa, após 3 meses de tratamento conservador (*lifestyle counseling*) (Figura 2)⁶⁴.

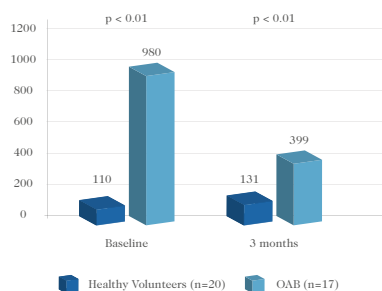


Figura 2) Razão BDNF/creatinina na urina de doentes com SBH e controlos saudáveis, aos 0 meses e aos 3 meses, após tratamento conservador (*lifestyle counseling*).

Auspiciosamente, as diferenças assinaláveis, encontradas neste estudo observacional preliminar, entre doentes com SBH e controlos saudáveis, sugerem que o BDNF urinário poderá constituir um potencial biomarcador do SBH. A análise das curvas ROC mostrou uma AUC para o BDNF superior à do NGF (0,78 vs 0,68), conferindo-lhe uma maior sensibilidade e especificidade no diagnóstico de SBH⁶⁴. Apesar disso, são necessários mais estudos, envolvendo outros centros, para corroborar esta hipótese. Outro estudo clínico do mesmo grupo avaliou os níveis de BDNF na urina de doentes com síndrome doloroso vesical/cistite intersticial. Nessa investigação, os níveis de BDNF estavam aumentados, mas diminuía de forma significativa após administração de toxina botulínica no trígono vesical³⁸.

3. Neurotrofinas e vias intracelulares: à procura de alvos para novas terapias

O estudo das NTs urinárias em doentes com SBH apontou novos caminhos no estudo da fisiopatologia desta doença. A inflamação do tracto urinário pode causar uma elevação dos níveis de NGF na urina, o que sugere uma etiologia inflamatória subjacente ao SBH²³. A secreção de NGF na urina aumenta com a distensão vesical⁴⁰. No entanto, foram detectados níveis elevados desta NT em doentes com SBH, independentemente do grau de repleção vesical⁶⁵. Apesar da concentração urinária de NGF aumentar em controlos normais quando estes referem uma vontade forte de urinar, os níveis desta NT são significativamente mais baixos do que em doentes com SBH, aquando do primeiro desejo miccional⁶⁵. Estes resultados sugerem que a concentração urinária de NGF aumenta fisiologicamente em indivíduos normais com forte vontade miccional, e patologicamente em doentes com SBH⁶⁵. Apesar dos mecanismos precisos, pelos quais o NGF promove DO e SBH, não estarem ainda clarificados, as NTs influenciam a expressão e actividade de receptores que modulam a função vesical, como o P2X3 e o TRPV1. Cruz *et al.* mostraram que este último é, de facto, essencial para a DO mediada pelo NGF³². Esta descoberta é importante na medida em que

sugere uma via terapêutica estratégica para contrariar os efeitos provocados por níveis urinários elevados de NGF em doentes com DO³². Adicionalmente, as NTs activam vias de sinalização intracelular importantes para o controlo da micção, como a via das MAPK/ERK (do inglês, *mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinases*). Várias novas moléculas que sequestram o NGF e outras NTs (e.g., BDNF) já foram testadas com sucesso em modelos pré-clínicos de DO^{63,66}. No futuro, é possível que antagonistas dos receptores Trk ou proteínas sequestradoras de NTs possam constituir terapêuticas eficazes no controlo de DO e dos sintomas do SBH.

Prostaglandinas

As prostaglandinas (PGs) regulam a função do tracto urinário baixo. São sintetizadas localmente no urotélio e no detrusor em resposta a diferentes estímulos: estiramento muscular, estimulação neuronal, lesão urotelial e inflamação⁶⁷. As PGs parecem regular o tono basal do detrusor e modular a actividade dos nervos vesicais. Estão envolvidas no reflexo miccional, diminuindo o limiar dos estímulos necessários para despertar contracções reflexas do detrusor, através da activação de aferentes sensíveis à capsaicina. Desta forma, as PGs podem estar implicadas na origem dos sintomas de armazenamento dos doentes com SBH^{67,68}. Num estudo experimental em ratos, a instilação vesical de PGE2 induziu contracções do detrusor, enquanto a aplicação tópica na uretra causou relaxamento uretral⁶⁸. A activação dos receptores EP3 (do inglês, *E prostaglandin receptor 3*) exerce um efeito excitatório na função vesical, através da modulação das vias aferentes da bexiga⁶⁹.

Kim *et al.* detectaram níveis urinários de PGE2 e PGF2 α significativamente elevados em doentes com SBH, comparativamente com controlos normais⁶⁷. Além disso, encontraram uma correlação inversa entre a PGE2 urinária e a capacidade cistométrica máxima⁶⁷. Infelizmente, nesse estudo inicial, os autores não corrigiram os níveis de PGE para a concentração urinária (razão PGE2/creatinina urinária). Uma vez feita esta correcção, Liu *et al.* determinaram os níveis urinários de PGE2 em doentes com SBH (com e sem incontinência), em doentes com CI e em controlos normais, e não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos⁷⁰.

Em resumo, o papel das PGs urinárias no diagnóstico do SBH é ainda controverso e requer mais investigação. Adicionalmente, o uso de anti-inflamatórios não esteróides revelou pouca eficácia no tratamento do SBH. Outra alternativa terapêutica poderá ser o bloqueio dos receptores da PGE. Moléculas como ONO-8539, um antagonista do receptor EP1 (do inglês, *E*

prostaglandin receptor 1) da PGE₂, entrou recentemente num estudo de fase 1, mas ainda é muito cedo para tirar ilações acerca do seu potencial terapêutico⁷¹.

Citocinas urinárias e proteína C reactiva sérica

Segundo alguns autores, o SBH poderá ser um processo inflamatório da bexiga⁷². Estudos recentes, que parecem sustentar esta teoria, relatam evidência histológica de inflamação vesical em doentes com SBH^{73,74}. Contudo, a confirmação histológica de inflamação implica um procedimento invasivo, dispendioso, não isento de morbilidade. Em alternativa, as citocinas poderão representar biomarcadores potenciais, uma vez que estão aumentadas nos fluidos biológicos nos processos inflamatórios. No caso particular do SBH, Tyagi *et al.* analisaram a urina de doentes para determinadas citocinas, quimiocinas, factores de crescimento e receptores solúveis. Esse estudo mostrou um aumento de vários desses biomarcadores putativos na urina de doentes com SBH⁷². Os níveis urinários da proteína quimiotática de monócitos 1 (do inglês, *monocyte chemotactic protein-1 – MCP-1*) e da fracção solúvel do ligando CD40 (do inglês, *soluble fraction of the CD40 ligand – sCD40L*) estavam aumentados em mais de dez vezes nos doentes com SBH, em comparação com controlos normais⁷². Os níveis urinários da proteína inflamatória macrófágica (do inglês, *macrophage inflammatory protein – MIP-1β*), da interleucina 12p70/40 (IL-12p70/p40), da interleucina 5 (IL-5), do factor de crescimento epidérmico (do inglês, *epidermal growth factor – EGF*), e do oncogene relacionado com o crescimento (do inglês, *growth-related oncogene – GRO-α*) estavam aumentados em cerca de cinco vezes nos doentes com SBH em comparação com os controlos⁷². Finalmente, também se verificou um aumento dos níveis urinários do receptor solúvel da interleucina 2α (do inglês, *soluble interleukin-2 receptor α – sIL-2Rα*) e da interleucina 10 (IL-10) no grupo de doentes⁷².

A proteína C reactiva (PCR) é um marcador de inflamação/infeção inespecífico, largamente estudado. Os seus níveis séricos aumentam francamente em condições inflamatórias e são usados para monitorizar a progressão da doença e a eficácia terapêutica. Chuang *et al.* determinaram os níveis de PCR no soro, na urina e no tecido vesical em doentes com SBH, com e sem incontinência⁷⁵. Neste grupo, os níveis séricos desta proteína estavam significativamente aumentados em comparação com os controlos⁷⁵. Não se verificaram diferenças entre os dois subgrupos de doentes com SBH⁷⁵. Em contraste, os níveis urinários de PCR e a expressão de RNAm da PCR em amostras de tecido vesical do grupo de

doentes com SBH foram modestos⁷⁵. Concluindo, os níveis de PCR na urina e no tecido vesical parecem ser muito inferiores à sua concentração sérica. Além disso, actualmente, os métodos disponíveis de doseamento de PCR não são suficientemente sensíveis para desenvolver um teste urinário. Finalmente, deve ser sublinhado que a concentração sérica de PCR em doentes com sintomas do tracto urinário baixo pode não reflectir uma disfunção deste foro, uma vez que pode ser influenciada por qualquer condição inflamatória sistémica^{75,76}. Deste modo, até à data, a importância da PCR como biomarcador de SBH parece ser limitada.

Conclusão

Os biomarcadores são indicadores objectivos mensuráveis de um processo biológico. A DO, detectada no estudo urodinâmico, constitui o biomarcador clássico usado no diagnóstico do SBH, mas apresenta limitações óbvias. Assim, a necessidade de clarificar a fisiopatologia do SBH e encontrar um biomarcador fiável, objectivo e não invasivo para o seu diagnóstico e monitorização tem motivado a investigação de novos biomarcadores urinários e imagiológicos. Até à data, as NTs urinárias parecem constituir os candidatos com maior potencial, dada a sua correlação com o estado clínico da doença. Contudo, o seu papel na prática clínica está longe de estar estabelecido e requer investigação futura adicional.

Conflitos de Interesse

Todos os autores declaram que participaram no corrente trabalho e se responsabilizam por ele. Declaram, ainda, que não existem, da parte de qualquer um deles, conflitos de interesse nas afirmações proferidas no presente artigo.

Bibliografia

- 1 Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006;50:1306-14.
- 2 Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-78.
- 3 Chapple CR, Artibani W, Cardozo LD, et al. The role of urinary urgency and its measurement in the overactive bladder symptom syndrome: current concepts and future prospects. *BJU Int*

- 2005;95:335-40.
4. Nixon A, Colman S, Sabounjian L, et al. A validated patient reported measure of urinary urgency severity in overactive bladder for use in clinical trials. *J Urol* 2005;174:604-7.
 5. Starkman JS, Dmochowski RR. Urgency assessment in the evaluation of overactive bladder (OAB). *Neurourol Urodynam* 2007;27(1):13-21.
 6. Hashim H, Abrams P. Is the bladder a reliable witness for predicting detrusor overactivity? *J Urol* 2006;175:191-95.
 7. Malone-Lee JG, Al-Buheissi S. Does urodynamic verification of overactive bladder determine treatment success? Results from a randomized placebo-controlled study. *BJU Int* 2009;103(7):931-7.
 8. Liu HT, Chancellor MB, Kuo HC. Decrease of urinary nerve growth factor levels after antimuscarinic therapy in patients with overactive bladder. *BJU Int* 2009;103:1668-72.
 9. Kuo HC. Measurement of detrusor wall thickness in women with overactive bladder by transvaginal and transabdominal sonography. *In Urogynecol* 2009;20:1293-9.
 10. Cruz F, Heesakkers J, Khullar V, Tubaro A. Bladder Wall Thickness in Overactive Bladder: Does it Have a Role? *Eur Urol Supplements* 2009;8:769-71.
 11. Oelke M, Hofner K, Jonas U, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive tests to evaluate bladder outlet obstruction in men: detrusor wall thickness, uroflowmetry, postvoid residual urine, and prostate volume. *Eur Urol* 2007;52:827-34.
 12. Kessler TM, Gerber R, Brukhard FC, et al. Ultrasound assessment of detrusor thickness in men: can it predict bladder outlet obstruction and replace pressure flow study? *J Urol* 2006;175:2170-3.
 13. Blatt AH, Titus J, Chan L. Ultrasound measurement of bladder wall thickness in the assessment of voiding dysfunction. *J Urol* 2008;179:2275-9.
 14. Kuhn A, Genoud S, Robinson D, et al. Sonographic transvaginal bladder wall thickness: Does the measurement discriminate between urodynamic diagnoses? *Neurourol Urodyn* 2011;30(3):325-8.
 15. Farag FF, Martens FM, D'Hauwers KW, Feitz WF, Heesakkers JP. Near-Infrared Spectroscopy: A Novel, Noninvasive, Diagnostic Method for Detrusor Overactivity in Patients with Overactive Bladder Symptoms – A Preliminary and Experimental Study. *Eur Urol* 2011;59:757-62.
 16. Allen SJ, Dawbarn D. Clinical relevance of the neurotrophins and their receptors. *Clinical Science* 2006;110:175-91.
 17. Steers WD, Tuttle JB. Mechanisms of disease: the role of nerve growth factor in the pathophysiology of bladder disorders. *Nature Clinical Practice Urology* 2006;3(2):101-10.
 18. Birder LA, de Groat WC. Mechanisms of Disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction. *Nature Clinical Practice Urology* 2007;4(1):46-54.
 19. Levi-Montalcini R. Nerve Growth Factor. *Science* 1975;187:113.
 20. Pezet S, McMahon SB. Neurotrophins: Mediators and Modulators of Pain. *Annu Rev Neurosci* 2006;29:507-38.
 21. Bennett DH, Koltzenburg M, Priestley JV, Shelton DL, McMahon SB. Endogenous nerve growth factor regulates the sensitivity of nociceptors in the adult rat. *Eur J Neurosci* 1998;10:1282-91.
 22. Dmitrieva N, Shelton D, Rice AS, McMahon SB. The role of nerve growth factor in a model of visceral inflammation. *Neurosci* 1997;78:449-59.
 23. Jaggar SI, Scott HF, Rice AC. Inflammation of the rat urinary bladder is associated with referred thermal hyperalgesia which is nerve growth factor dependent. *Br J Anaesth* 1999;83(3):442-48.
 24. Kuo HC. Recent investigations of urinary nerve growth factor as a biomarker for overactive bladder syndrome. *Korean Journal of Urology* 2009;50(9):831-5.
 25. Chuang YC, Fraser MO, Yu Y, Chancellor MB, de Groat WC, Yoshimura N. The role of bladder afferent pathways in bladder hyperactivity induced by the intravesical administration of nerve growth factor. *J Urol* 2001;165:975-9.
 26. Yoshimura N, Bennett NE, Hayashi Y, et al. Bladder overactivity and hyperexcitability of bladder afferent neurons after intrathecal delivery of nerve growth factor in rats. *Neuroscience* 2006;26(42):10847-55.
 27. Lamb K, Gebhart GF, Bielefeldt K. Increased nerve growth factor expression triggers bladder overactivity. *J Pain* 2004;5:150-6.
 28. Zvara P, Vizzard MA. Exogenous overexpression of nerve growth factor in the urinary bladder produces bladder overactivity and altered micturition circuitry in the lumbosacral spinal cord. *BMC Physiol* 2007;7:9-19.
 29. Frias B, Charrua A, Pinto R, et al. Intrathecal blockade of Trk receptor and neurotrophins sequestration reduces pain and urinary frequency in an animal model of chronic bladder inflammation. *Neurourol Urodyn* 2009;28(7):708–708.
 30. Seki S, Sasaki K, Fraser MO, et al. Immunoneutralization of nerve growth factor in lumbosacral spinal cord reduces bladder hyperreflexia in spinal cord injured rats. *J Urol* 2002;168:2269-74.

31. Seki S, Sasaki K, Igawa Y, et al. Suppression of detrusor-sphincter dyssynergia by immunoneutralization of nerve growth factor in lumbosacral spinal cord in spinal cord injured rats. *J Urol* 2004;171:478-82.
32. Cruz F, Charrua A, Frias B, Avelino A, Cruz CD. NGF-induced detrusor overactivity is TRPV1 dependent. *Eur Urol Supplements* 2010;9(2):69.
33. Tuttle JB, Steers WD, Albo M, Nataluk E. Neural input regulates tissue NGF and growth of the adult urinary bladder. *J Auton Nerv Syst* 1994;49:147-58.
34. Lowe EM, Anand P, Terenghi G, et al. Increased nerve growth factor levels in the urinary bladder of women with idiopathic sensory urgency and interstitial cystitis. *Br J Urol* 1997;79:770-6.
35. Dupont MC, Spitsbergen JM, Kim KB, et al. Histological and neurotrophic changes triggered by varying models of bladder inflammation. *J Urol* 2000;166:1111-8.
36. Vizzard MA. Neurochemical plasticity and the role of neurotrophic factors in bladder reflex pathways after spinal cord injury. *Prog Brain Res* 2006;152:97-115.
37. Liu HT, Liu AB, Chancellor MB, Kuo HC. Urinary nerve growth factor levels is correlated with severity of neurological impairment in patients with cerebrovascular accident. *BJU Int* 2009;104(8):1158-62.
38. Pinto R, Lopes T, Frias B, et al. Trigonal injection of Botulinum toxin A in patients with refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Eur Urol* 2010;58:360-5.
39. Antunes-Lopes T, Pinto R, Carvalho-Barros S, et al. Factor de Crescimento Derivado do Cérebro: um potencial biomarcador do Síndrome de Bexiga Hiperativa. *Acta Urológica Portuguesa* 2011;28(S1):58-9.
40. Steers WD, Kolbeck S, Creedon D, Tuttle JB. Nerve growth factor in the urinary bladder of the adult regulates neuronal form and function. *J Clin Invest* 1991;88:1709-15.
41. Kim JC, Park EY, Seo SI, et al. Nerve growth factor and prostaglandins in the urine of female patients with overactive bladder. *J Urol* 2006;175:1773-6.
42. Yokoyama T, Kumon H, Nagai A. Correlation of urinary nerve growth factor level with pathogenesis of overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2008;27:417-20.
43. Liu HT, Kuo HC. Urinary nerve growth factor level could be a potential biomarker for diagnosis of patients with overactive bladder. *J Urol* 2008;179:2270-4.
44. Liu HT, Chen CY, Kuo HC. Urinary nerve growth factor in women with overactive bladder syndrome. *BJU Int* 2011;107(5):799-803.
45. Chen CY, Kuo HC. Novel Urinary Biomarkers in the Diagnosis and Assessment of Overactive Bladder. *Incont Pelvic Floor Dysfunct* 2009;3(1):20-3.
46. Antunes-Lopes T, Pinto R, Carvalho-Barros, et al. Urinary neurotrophins – potential biomarkers of overactive bladder. *J Urol* 2011;185(4S):e780-1.
47. Birder LA, Wolf-Johnston A, Griffiths D, Resnick NM. Role of urothelial nerve growth factor in human bladder function. *Neurourol Urodyn* 2007;26:405-9.
48. Liu HT, Kuo HC. Urinary nerve growth factor levels are increased in patients with bladder outlet obstruction with overactive bladder symptoms and reduced after successful medical treatment. *Urology* 2008;72:104-8.
49. Liu HT, Chancellor MB, Kuo HC. Decrease of urinary nerve growth factor levels after antimuscarinic therapy in patients with overactive bladder. *BJU Int* 2009;103:1668-72.
50. 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;56:700-7.
51. Pezet S, Malcangio M, McMahon SB. BDNF: a neuromodulator in nociceptive pathways? *Brain Res Rev* 2002;40:240-9.
52. Kerr BJ, Bradbury EJ, Bennett DH, et al. Brain-derived neurotrophic factor modulates nociceptive sensory inputs and NMDA-evoked responses in the rat spinal cord. *J Neurosci* 1999;19:5138-48.
53. Merighi A, Salio C, Ghirri A, et al. BDNF as a pain modulator. *Prog Neurobiol* 2008;85:297-317.
54. Michael GJ, Averill S, Nitkunan A, Rattray M, Bennett DL, Yan Q, Priestley JV. Nerve growth factor treatment increases brain-derived neurotrophic factor selectively in TrkA-expressing dorsal root ganglion cells and in their central terminations within the spinal cord. *J Neurosci* 1997;17:8476-90.
55. Hellard D, Brosenitsch T, Fritzsche B, Katz DM. Cranial sensory neuron development in the absence of brain-derived neurotrophic factor in BDNF/Bax double null mice. *Dev Biol* 2004;275:34-43.
56. Obata K, Noguchi K. BDNF in sensory neurons and chronic pain. *Neurosci Res* 2006;55:1-10.
57. Zhou XF, Rush RA. Endogenous brain-derived neurotrophic factor is anterogradely transported in primary sensory neurons. *Neuroscience* 1996;74:945-51.
58. Zhao J, Seereeram A, Nassar MA, et al. Nociceptor-derived brain derived neurotrophic

- factor regulates acute and inflammatory but not neuropathic pain. *Mol Cell Neurosci* 2006;31:539-48.
59. Merighi A, Carmignoto G, Goboo S, et al. Neurotrophins in spinal cord nociceptive pathways. *Prog Brain Res* 2004;146:291-321.
60. Qiao LY, Vizzard MA. Cystitis-induced upregulation of tyrosine kinase (TrkA, TrkB) receptor expression and phosphorylation in rat micturition pathways. *J Comp Neurol* 2002;454(2):200-211.
61. Qiao LY, Vizzard MA. Up-regulation of tyrosine kinase (Trka, Trkb) receptor expression and phosphorylation in lumbosacral dorsal root ganglia after chronic spinal cord (T8-T10) injury. *J Comp Neurol* 2002;449(3):217-230.
62. Qiao LY, Vizzard MA. Spinal cord injury-induced expression of TrkA, TrkB, phosphorylated CREB, and c-Jun in rat lumbosacral dorsal root ganglia. *J Comp Neurol* 2005;482(2):142-154.
63. Pinto R, Frias B, Allen S, et al. Sequestration of brain derived nerve factor by intravenous delivery of TrkB-Ig2 reduces bladder overactivity and noxious input in animals with chronic cystitis. *Neuroscience* 2010;166(3):907-16.
64. Antunes-Lopes T, Pinto R, Carvalho-Barros S, et al. Urinary levels of Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in women with overactive bladder (OAB) syndrome correlate with the severity of symptoms. *Eur Urol Supplements* 2011;10(2):277.
65. Liu HT, Kuo HC. Urinary nerve growth factor levels are elevated in patients with overactive bladder and do not significantly increase with bladder distension. *Neurourol Urodyn* 2009;28:78-81.
66. Hu VY, Zvara P, Dattilio A, et al. Decrease in bladder overactivity with REN1820 in rats with cyclophosphamide induced cystitis. *J Urol* 2005;173(3):1016-21.
67. Kim JC, Park EY, Seo SI, Park YH, Hwang TK. Nerve Growth Factor and Prostaglandins in the Urine of Female Patients with Overactive Bladder. *J Urol* 2006;175:1773-6.
68. Yokoyama O, Miwa Y, Oyama N, Aoki Y, Ito H, Akino H. Antimuscarinic drug inhibits detrusor overactivity induced by topical application of prostaglandin E2 to the urethra with a decrease in urethral pressure. *J Urol* 2007;178:2208-12.
69. Su X, Leon LA, Wu CW, et al. Modulation of bladder function by prostaglandin EP3 receptors in the central nervous system. *Am J Renal Physiol* 2008;295:984-94.
70. Liu HT, Tyagi P, Chancellor MB, et al. Urinary nerve growth factor but not prostaglandin E2 increases in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome and detrusor overactivity. *BJUI* 2010;106(11):1681-5.
71. Wilbraham D, Masuda T, Deacon S, Kuwayama R, Vincent S. Safety, tolerability, and pharmacokinetic of multiple ascending doses of the EP-1 receptor antagonist ONO-8539, a potential new and novel therapy to overactive bladder in healthy young and elderly subjects. *Eur Urol Supplements* 2010;9(2):250.
72. Tyagi P, Barclay D, Zamora R, et al. Urine cytokines suggest an inflammatory response in the overactive bladder: a pilot study. *Int Urol Nephrol* 2010;42:629-35.
73. Comperat E, Reitz A, Delcourt A, et al. Histologic features in the urinary bladder wall affected from neurogenic overactivity – a comparison of inflammation, oedema and fibrosis with and without injection of botulinum toxin type A. *Eur Urol* 2006;50:1058-64.
74. Apostolidis A, Jacques TS, Freeman A, et al. Histological changes in urothelium and suburothelium of human overactive bladder following intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A for the treatment of neurogenic or idiopathic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2008;53:1245-53.
75. Chuang YC, Tyagi V, Liu RT, Chancellor MB. Urine and Serum C-Reactive Protein Levels as Potential Biomarkers of Lower Urinary Tract Symptoms. *Urol Sci* 2010;21(3):132-6.
76. Kupelian V, McVary KT, Barry MJ, et al. Association of C-reactive protein and lower urinary tract symptoms in men and women: results from Boston Area Community Health survey. *Urology* 2009;73:950-7.