

Medicina Familiar

Tratamento da bexiga hiperactiva

André Silva, Carlos Silva e Francisco Cruz

Serviço de Urologia, Hospital de S. João / Faculdade de Medicina, Porto

Resumo

Os fármacos anticolinérgicos são actualmente a terapêutica de primeira linha no SBH (Síndrome da Bexiga Hiperactiva). Quando esta terapêutica não é eficaz ou os doentes não toleram os seus efeitos laterais (SBH refractário), pode recorrer-se à toxina botulínica do serotipo A (BoNT-A), apesar de ser uma terapêutica ainda não licenciada. Na presente revisão analisaremos estes dois tipos de fármacos. Será, ainda, dada particular atenção à adesão terapêutica durante a terapêutica prolongada com anticolinérgicos. A adesão terapêutica, que resulta de um equilíbrio entre eficácia, tolerância e expectativa terapêutica por parte do doente, é basilar na terapêutica médica de qualquer doença crónica, e o SBH não é excepção. Finalmente serão analisadas sucintamente, alguns campos de investigação básica neste tópico.

Abstract

Pharmacological management of OAB (OverActive Bladder) patients is usually initiated with anti-muscarinic drugs. For patients refractory to this therapy, botulinum toxin subtype A (BoNT-A) is now being offered as an off-license treatment. In the present review both substances will be examined. Particular weight will be put on the persistence rates observed during prolonged anti-muscarinic therapy. Persistence on a drug, which is a balance between drug efficacy, tolerability and patients's expectancy, is extremely relevant in the pharmacological treatment of a chronic disease as OAB. In addition, some areas of active investigation on OAB pharmacotherapy will be briefly reviewed.

O síndrome de bexiga hiperactiva (SBH) define-se como um quadro clínico caracterizado por imperiosidade miccional, isto é, uma vontade forte, desconfortável e súbita de urinar. Frequentemente a imperiosidade acompanha-se de polaquiúria e noctúria; em cerca de 30% dos doentes ocorre incontinência urinária por imperiosidade, (1). É uma patologia crónica, que atinge cerca de 10 % dos adultos de ambos os sexos no Ocidente (2).

Os fármacos anticolinérgicos orais são actualmente a terapêutica de primeira linha, existindo uma segunda linha terapêutica constituída por fármacos não licencia-

dos como a toxina botulínica do serotipo A, que se tem vindo a usar nos casos refractários à terapêutica de primeira linha ou naqueles doentes que não conseguem tolerar os efeitos secundários dos anticolinérgicos orais.

Fármacos anticolinérgicos

A oxibutinina é o fármaco mais antigo dos anticolinérgicos disponíveis para o tratamento dos sintomas do SBH. Contudo, os efeitos laterais associados à sua admi-

nistração são responsáveis pela adesão à terapêutica muito baixa. Menos de 20 % das mulheres com SBH mantêm esta medicação na sua forma galénica de libertação imediata (oxibutinina IR – Immediate release, 5 mg, tid) por períodos superiores a 6 meses (3). Há um ligeiro aumento da adesão terapêutica quando a administração da oxibutinina é reduzida para 5 mg bid, mantendo ainda uma eficácia clínica razoável (4). A introdução no mercado de uma nova fórmula galénica de libertação prolongada (oxibutinina ER – extended release), o que não aconteceu ainda no nosso país, relegou para segundo plano (quase obsoleto) a oxibutinina de libertação imediata. A eficácia no controlo da sintomatologia do SBH da oxibutinina ER é igual à da oxibutinina IR, com a vantagem de induzir menos efeitos laterais (5,6). A taxa de adesão à terapêutica com oxibutinina ER 10 mg avaliada num estudo aberto, com 1067 doentes, foi de 46 % ao fim de 12 meses (7).

A tolterodina foi o primeiro anticolinérgico com selectividade para a bexiga. Numa extensão “open-label”, por 12 meses, de 4 ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo, 61 % de 714 doentes que receberam tolterodina IR 2 mg BID, completaram o tratamento. No entanto, foi necessário reduzir a dose para 1 mg BID em 23 % dos doentes (8). O aparecimento da tolterodina ER aumentou a adesão terapêutica. Na verdade, 71 % de 1077 doentes terminaram um estudo “open-label” de 12 meses com tolterodina ER (9). Para estes números contribuímos certamente o facto da tolterodina ER ser tão eficaz quanto a tolterodina IR na redução dos sintomas do SBH, mas despertar menos efeitos laterais ao nível do sistema nervoso autónomo (10).

O cloreto de tróspio é uma amina quaternária, com dificuldade de penetração na barreira hemato-encefálica e menor incidência de efeitos laterais a nível cognitivo. Num ensaio clínico que se realizou durante 52 semanas, 357 doentes com SBH foram randomizados por dois braços terapêuticos, um de cloreto de tróspio 20 mg BID, outro de oxibutinina IR 5 mg BID. 75 % dos doentes completaram o tratamento no braço do cloreto de tróspio (4).

O succinato de solifenacina foi o primeiro anticolinérgico específico dos receptores M3 a ser lançado no mercado. Nos ensaios clínicos duplamente cegos, randomizados, controlados por placebo, este composto, na dose de 5-10 mg/dia, reduziu, significativamente todos os sintomas associados ao SBH, incluindo a imperiosidade (11) e melhorou a qualidade de vida dos doentes (12). Num estudo “open-label” decorrido durante 52 semanas, 81 % dos 1637 doentes recrutados, completa-

ram o estudo. Este resultado excelente associou-se a uma baixa taxa de efeitos laterais ao nível do sistema nervoso autónomo. Só 4,7 % dos doentes tiveram de suspender o tratamento devido a efeitos anti-muscarínicos graves. Particular interesse deve ser prestado ao facto do uso prolongado de solifenacina estar associado a um aumento da taxa de cura da incontinência, imperiosidade e frequência miccional (13).

Saliente-se, apesar de tudo, que estes resultados devem ser interpretados com juízo crítico apurado, uma vez que os ensaios clínicos nem sempre reflectem a prática quotidiana. Na verdade, a adesão terapêutica aos anticolinérgicos por parte dos doentes com SBH pode ser muito inferior à descrita nos ensaios clínicos. Numa análise recente baseado no número de embalagens de anticolinérgicos (oxibutinina e tolterodina, IR ou ER) compradas por cerca de 20.000 doentes com SBH, estimou-se que só 20 % dos doentes mantinham a terapêutica um ano após o seu início (14).

Uma revisão e meta análise recentes sugeriram que a eficácia clínica entre os vários fármacos é diferente (15). De forma a tornar evidentes essas diferenças, ensaios clínicos comparando dois ou mais fármacos estão a ser realizados, mas os resultados ainda são inconclusivos. Tolterodina ER 4 mg e oxibutinina ER 10 mg, foram comparadas num ensaio clínico durante 12 semanas, incluindo 790 mulheres com sintomas atribuíveis ao SBH. Houve uma pequena vantagem favorável à oxibutinina ER na resolução da frequência miccional e incontinência por imperiosidade. No entanto, a pequena vantagem da oxibutinina na melhoria dos sintomas foi suplantada pela maior incidência de xerostomia, ocorrendo em 30% com a oxibutinina ER contra 22% com a tolterodina ER (7). A Solifenacina 5 ou 10 mg/dia foi comparada com a tolterodina 4 mg ER/dia num estudo clínico durante 12 semanas. A maioria dos efeitos laterais foram ligeiros a moderados e a taxa de abandono da terapêutica foi semelhante nos dois grupos. Um regime posológico flexível de solifenacina apresentou eficácia superior à tolterodina no respeitante ao decréscimo dos episódios de imperiosidade, incontinência, incontinência por imperiosidade e uso de pensos. No entanto as diferenças na sintomatologia, entre os dois grupos terapêuticos, no início do estudo comparados com os mesmos no final são pequenas em valor absoluto (16). O cloreto de tróspio 20 mg BID e a oxibutinina IR 5 mg BID apresentam uma redução semelhante nos episódios de frequência miccional, incontinência e imperiosidade. A conclusão do ensaio clínico foi uma eficácia semelhante entre os dois fármacos, tendo o cloreto de tróspio melhor perfil de tolerabilidade (4).

Existem outros fármacos anticolinérgicos que se encontram sob investigação clínica. A propiverina apresenta actividade anticolinérgica e inibitória dos canais de cálcio. É usada há vários anos nalguns países, mas ainda não existem resultados a longo prazo do seu uso no tratamento do SBH. A darifenacina nas doses de 7.5 e 15 mg, mostrou-se superior ao placebo em ensaios clínicos em fase III (17), com taxas de abandono da terapêutica inferiores a 2 %. A fesoterodina tem sido alvo de debate nas várias reuniões internacionais (18). É uma proto-molécula que no organismo é convertida em tolterodina. É de esperar que no futuro, o número de fármacos anticolinérgicos autorizados para o tratamento do SBH, aumente significativamente.

A prevalência da sintomatologia associada ao SBH aumenta com a idade. Embora a maioria dos ensaios clínicos sobre SBH utilizem pacientes mulheres, é de esperar que os homens idosos possam beneficiar com o tratamento desta sintomatologia associada ao SBH. Há, no entanto, receios bem fundamentados, sobre o aumento do risco de retenção urinária aguda nesta população de homens, que poderão apresentar hiperplasia benigna da próstata e vários graus de obstrução infra-vesical, quando submetidos a terapêutica com fármacos anticolinérgicos. Estudos realizados com tolterodina indicam que esta preocupação poderá ser exagerada (19,20). Num ensaio clínico randomizado, realizado em homens de idade superior a 40 anos, com sintomas do tracto urinário baixo moderados a graves, foram comparados quatro braços terapêuticos, durante 12 semanas: placebo (n=222), 4 mg de tolterodina ER (n=217), 0,4 mg de tamsulosina (n=215) e tolterodina ER conjuntamente com tamsulosina (n=225). A incidência de retenção urinária aguda situou-se abaixo dos 0,5 % em todos os braços terapêuticos. Particular interesse deve ser dado ao facto da combinação de tolterodina ER com tamsulosina se ter revelado como a terapêutica mais eficaz (21). Contudo, apesar destes resultados, ainda é cedo para se atribuir uma indicação com evidentes benefícios clínicos e bom perfil de segurança, no respeitante ao uso dos fármacos anticolinérgicos em populações de homens idosos com SBH.

Toxina botulínica do serotipo A

Existe um crescente interesse na aplicação da BoNT-A no tratamento dos sintomas associados ao SBH, refractários ao tratamento com fármacos anticolinérgicos. A melhoria clínica observada numa grande percentagem de doentes submetidos a terapêutica com

BoNT-A prolonga-se por vários meses, sendo uma clara vantagem no respeitante à adesão e manutenção da terapêutica. É importante referir que a aplicação da BoNT-A no tracto urinário inferior continua a ser "off-label", e nalguns países, é tida como experimental.

Popat et al (22) administraram 200 U de BoNT-A no detrusor, através de injeção intra-detrusor, de 31 doentes com hiperactividade idiopática do detrusor. Na avaliação aos 4 meses, ainda existiam melhorias da sintomatologia, quando comparadas com o início do estudo, principalmente na frequência miccional diurna, incontinência e imperiosidade. No entanto, 20 % dos doentes necessitaram de cateterização intermitente limpa. Um número muito inferior de casos de retenção urinária foi relatado por Schmid et al com a injeção intra-detrusor de 100 U de BoNT-A (23). Em 100 doentes com SBH com hiperactividade do detrusor, a toxina botulínica aboliu completamente a incontinência e imperiosidade em 86% e 82% dos doentes, respectivamente, durante um período médio de 6 meses. Só 4% dos doentes tiveram retenção urinária temporária, mas cerca de 15% dos doentes referiram dificuldade em urinar. O uso de 100 U de BoNT-A como dose ideal para tratamento dos doentes com SBH e hiperactividade do detrusor refractária à terapêutica com anticolinérgicos orais, depende da confirmação dos resultados divulgados por Schmid e dos resultados dos ensaios clínicos que actualmente decorrem. Além disso ainda é incerto o benefício da BoNT-A em doentes com SBH sem hiperactividade do detrusor.

A localização ideal de injeção da toxina botulínica (detrusor ou suburotelial) é motivo de polémica. A injeção suburotelial visa preferencialmente as fibras nervosas sensitivas, podendo diminuir o risco de retenção urinária. No entanto, os estudos realizados por Kuo et al (24,25) não detectaram diferenças substanciais entre as duas formas de aplicação no respeitante à eficácia clínica e risco de retenção urinária.

Investigação básica

O receptor vanilóide de potencial transitório do tipo I (TRPV1), anteriormente denominado receptor vanilóide, é essencial à hiperactividade vesical em modelos animais de SBH (26). Uma forma de demonstrar a implicação deste receptor no SBH foi através da instilação intravesical de resiniferatoxina (RTX), 50 nmol/L para dessensibilizar o TRPV1 num grupo de doentes com hiperactividade idiopática do detrusor. A RTX aumentou o volume ao qual ocorre a primeira contracção invo-

luntária do detrusor, diminuiu a frequência miccional e a incontinência por imperiosidade, mantendo-se o efeito terapêutico por um período superior a 3 meses (27). Estes resultados foram confirmados recentemente por um ensaio clínico randomizado envolvendo 54 doentes com detrusor hiperactivo idiopático. Três meses após a administração da terapêutica, o grupo da RTX teve uma percentagem significativamente superior de doentes com resultados de excelente ou melhor comparativamente ao grupo controlo. Aos 6 meses, o efeito terapêutico mantinha-se em metade dos doentes do grupo da RTX, mas apenas em 10% dos doentes do grupo controlo (28). A facilidade de administração e o efeito terapêutico duradouro da RTX fazem deste composto uma forma atractiva no tratamento do SBH.

O sistema nervoso adrenérgico inerva extensivamente a bexiga, tendo sido identificados receptores alfa e beta neste órgão humano. Os receptores beta predominam na cúpula e paredes vesicais, e a sua estimulação induz o seu relaxamento (29). Já existem dois compostos, YM-178 e GW-427353, que estão a ser submetidos a ensaios clínicos. Os resultados preliminares parecem indicar que o YM-178 melhora as queixas de imperiosidade, incontinência por imperiosidade e frequência miccional nos doentes com SBH.

As neurocininas (NK), nomeadamente a substância P, a NKA e B pertencem a uma família de neuropeptídeos que têm uma larga distribuição pela bexiga (30). As fibras nervosas contendo NK são expressas em maior número nas bexigas dos doentes com SBH, e os antagonistas das NK, quer da NK1 quer da NK2, mostraram aumentar a capacidade vesical em vários modelos animais de bexiga hiperactiva. Recentemente, um ensaio clínico controlado por placebo mostrou que o antagonista do receptor da NK1 era ligeiramente mais eficaz, comparativamente com placebo, na diminuição da imperiosidade, incontinência por imperiosidade e frequência miccional (31).

Muito recentemente, a neutralização do factor de crescimento neuronal (NGF – Neuronal Growth Factor) ou o bloqueio dos receptores de alta afinidade para o NGF, TrKA-receptor (Tyrosine Kinase A - receptor) e p75, têm-se revelado alvos atractivos no tratamento do SBH. A urina dos doentes com SBH contém uma concentração de NGF dez vezes superior à urina de indivíduos controlo (32). Experiências realizadas em animais mostraram que o NGF aumenta a actividade reflexa vesical (33).

Uma plétora de canais de K⁺ tem sido referidos como reguladores da contractilidade da bexiga (34). No entanto, os agonistas (“openers”) dos canais de K⁺,

revelaram sérios problemas de toxicidade cardíaca. Novos agonistas dos canais de K⁺ têm sido desenvolvidos especificamente com o intuito de evitarem a toxicidade cardíaca, mas não é claro que mantenham a mesma actividade ao nível da bexiga.

Os receptores purinérgicos têm atraído a atenção dos investigadores como potencial alvo terapêutico no SBH, após a demonstração de que os ratos “Knock-Out” para o receptor P2X3 têm menos contracções reflexas da bexiga quando comparados com ratos “wild-type” (35). Contudo, ainda não estão disponíveis antagonistas eficazes do receptor P2X3.

As vias de sinalização intra-celular são um potencial alvo terapêutico no tratamento do SBH. A via da Rho-kinase permite às células musculares lisas da bexiga contraírem-se após um estímulo noradrenérgico intenso. Os ratos espontaneamente hipertensos têm um tónus simpático exagerado e apresentam hiperactividade vesical. Esta hiperactividade pode ser controlada pelos inibidores da Rho-kinase (36). A via das MAPK é ubíqua. A sua expressão está aumentada nas medulas espinais de modelos animais do SBH (37,38). A inibição da via das MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) diminuiu a hiperactividade vesical nos ratos usados como modelo do SBH, mas não apresenta efeitos em ratos normais.

Conclusão

O doentes com SBH têm pior qualidade de vida (39) e menor produtividade no seu trabalho (40). A crescente procura de tratamento por parte dos doentes tem aumentados os custos económicos com esta patologia nos países desenvolvidos (41). Portanto, são necessários fármacos cada vez mais eficazes para o tratamento desta patologia. Actualmente, os fármacos anticolinérgicos orais formam a primeira linha terapêutica, relegando a toxina botulínica para os casos refractários à terapêutica oral. Esperámos que os recentes esforços ao nível da investigação básica forneçam novas terapêuticas mais eficazes, nos proporcionem uma melhor compreensão da fisiopatologia deste síndrome e eventualmente a cura.

Referências

1. 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: pp. 167-178.
2. 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: pp. 1306-1315.
 3. Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V et al., "A medium-term analysis of the subjective efficacy of treatment for women with detrusor instability and low bladder compliance", *Br J Obstet Gynaecol* (1997); 104: pp. 988-993.
 4. Halaska M, Ralph G, Wiedemann A, et al., "Controlled, double-blind, multicentre clinical trial to investigate long-term tolerability and efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability", *World J Urol* (2003); 20: pp. 392-399.
 5. Anderson RU, Mobley D, Blank B, et al., "Once daily controlled versus immediate release oxybutynin chloride for urge urinary incontinence. OROS Oxybutynin Study Group", *J Urol* (1999); 161: pp. 1809-1812.
 6. Gleason DM, Susset J, White C et al., "Evaluation of a new once-daily formulation of oxybutynin for the treatment of urinary urge incontinence. Ditropan XL Study Group", *Urology* (1999); 54: pp. 420-423.
 7. Diokno A, Sand P, Labasky R, et al., "Long-term safety of extended-release oxybutynin chloride in a community-dwelling population of participants with overactive bladder: a one-year study", *Int Urol Nephrol* (2002); 34: pp. 43-49.
 8. Abrams P, Malone-Lee J, Jacquetin B, et al., "Twelve-month treatment of overactive bladder: efficacy and tolerability of tolterodine", *Drugs Aging*. (2001); 18: pp. 551-560.
 9. Kreder K, Mayne C, Jonas , " Long-term safety, tolerability and efficacy of extended-release tolterodine in the treatment of overactive bladder", *Eur Urol* (2002) 41: pp. 588-595.
 10. Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U, et al., "Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder", *Urology* (2001); 57: pp. 414-421.
 11. Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S, et al., "Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder", *BJU Int* (2004); 93: pp. 303-310.
 12. Kelleher CJ, Cardozo L, Chapple CR, et al., "Improved quality of life in patients with overactive bladder symptoms treated with solifenacin", *BJU Int* (2005); 95: pp. 81-85.
 13. Haab F, Cardozo L, Chapple C, et al., "Long-term open-label solifenacin treatment associated with persistence with therapy in patients with overactive bladder syndrome", *Eur Urol* (2005); 47: pp. 376-384.
 14. Chui M, Williamson T, Arciniega J, et al., "Patient persistence with medications for overactive bladder", *Value Health* (2004); 7: pp. 366.
 15. Chapple C, Khullar V, Gabriel Z, et al., "The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis", *Eur Urol* (2005); 48: pp. 5-26.
 16. Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, et al., "A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial", *Eur Urol* (2005); 48: pp. 464-470.
 17. Chapple C, Steers W, Norton P, et al., "A pooled analysis of three phase III studies to investigate the efficacy, tolerability and safety of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist, in the treatment of overactive bladder", *BJU Int* (2005); 95: pp. 993-1001.
 18. Chapple C, Van Kerrebroeck P, Tubaro A et al., "Efficacy of fesoterodine in patients with overactive bladder: improvements in OAB symptoms and health-related quality of life", *Eur Urol* (2007); 6: pp. 274, Abstract.
 19. Kaplan SA, Walmsley K, Te AE , "Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia", *J Urol* (2005); 174: pp. 2273-2275.
 20. Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, et al., "Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction", *J Urol* (2006); 175: pp. 999-1004
 21. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, et al., "Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial", *JAMA* (2006); 296: pp. 2319-2328.
 22. Popat R, Apostolidis A, Kalsi V, et al., "A comparison between the response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of botulinum-A toxin", *J Urol* (2005); 174: pp. 984-989.
 23. Schmid DM, Sauermaun P, Werner M, et al., "Experience with 100 cases treated with botulinum-A toxin injections in the detrusor muscle for idiopathic overactive bladder syndrome refractory to anticholinergics", *J Urol* (2006); 176: pp. 177-185.
 24. Kuo HC, "Urodynamic evidence of effectiveness of botulinum A toxin injection in treatment of detrusor overactivity refractory to anticholinergic agents", *Urology* (2004); 63: pp. 868-872.
 25. Kuo HC, "Clinical effects of suburothelial injection of botulinum A toxin on patients with nonneurogenic detrusor overactivity refractory to anticholinergics", *Urology* (2005); 66: pp. 94-98.
 26. Charrua A, Cruz C, Cruz F, et al., "TRPV1 is essential for the generation of noxious bladder input and bladder overactivity in cystitis", *J Urol* (2007); 177: pp. 1537-1541.
 27. Silva C, Ribeiro MJ, Cruz F, "The effect of intravesical resiniferatoxin in patients with idiopathic detrusor instability suggests that involuntary detrusor contractions are triggered by C-fiber input", *J Urol* (2002); 168: pp. 575-579.
 28. Kuo HC, Liu HT, Yang WC, "Therapeutic effect of multiple resiniferatoxin intravesical instillations in patients with refractory detrusor overactivity: a randomized, double-blind, placebo controlled study", *J Urol* (2006); 176: pp. 641-645.
 29. Levin RM, Ruggeri MR, Wein AJ, "Identification of receptor subtypes in the rabbit and human urinary bladder by selective radio-ligand binding", *J Urol* (1988); 139: pp. 844-848.

30. Smet PJ, Moore KH, Jonavicius J, "Distribution and colocalization of calcitonin gene-related peptide tachykinins and vasoactive intestinal peptide in normal and idiopathic unstable human urinary bladder", *Lab Invest* (1997); 77: pp. 37-49.
31. Green S, Bergner D, Kaufman J, et al., "A pilot study to assess the effect of treatment with an NK-1 receptor antagonist on urge urinary incontinence symptoms", *Neurourol Urodyn* (2006); 25: pp. 619-620, Abstract 91.
32. 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: pp. 1773-1776.
33. Lamb K, Gebhart GF, Bielefeldt K, "Increased nerve growth factor expression triggers bladder overactivity", *J Pain* (2004); 5: pp. 150-156.
34. Gopalakrishnan M, Shieh CC, "Potassium channel subtypes as molecular targets for overactive bladder and other urological disorders", *Expert Opin Ther Targets* (2004); 8: pp. 437-458.
35. Cockayne DA, Hamilton SG, Zhu QM, et al., "Urinary bladder hyporreflexia and reduced pain-related behaviour in P2X3-deficient mice", *Nature* (2000); 407: pp. 1011-1015.
36. Rajasekaran M, Wilkes N, Kuntz SE, et al., "Rho-kinase inhibition suppresses bladder hyperactivity in spontaneously hypertensive rats", *Neurourol Urodyn* (2005); 24: pp. 295-300.
37. Cruz CD, Avelino A, McMahon SB, et al., "Increased spinal cord phosphorylation of extracellular signal-regulated kinases mediates micturition overactivity in rats with chronic bladder inflammation", *Eur J Neurosci* (2005); 21: pp. 773-781.
38. Cruz CD, McMahon SB, Cruz F, "Spinal ERK activation contributes to the regulation of bladder function in spinal cord injured rats", *Exp Neurol* (2006); 200: pp. 66-73.
39. McGhan WF, "Cost effectiveness and quality of life considerations in the treatment of patients with overactive bladder", *Am J Manag Care* (2001); 7: pp. S62-S75.
40. Irwin DE, Milsom I, Kopp Z, et al., "Impact of overactive bladder symptoms on employment, social interactions and emotional well-being in six European countries", *BJU Int* (2006); 97: pp. 96-100.
41. Wagner TH, Hu TW, "Economic costs of urinary incontinence in 1995", *Urology* (1998); 51: pp. 355-361.