

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA SOBRE BEXIGA HIPERATIVA EM MULHERES

DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACH TO OVERACTIVE BLADDER IN WOMEN

DANIEL BARBOSA MARQUES SILVA^{1*}, DANIELLE KAREN DE AQUINO FILGUEIRA¹, MARCELA DE OLIVEIRA GONÇALVES NOGUEIRA¹, LEANDRO JOSÉ REZENDE RUBIM¹, ROGÉRIO SAINT-CLAIR PIMENTEL MAFRA², JOSÉ HELVÉCIO KALIL DE SOUZA³

1. Acadêmicos do curso de Medicina da Faculdade de Minas; 2. Professor, Mestre e Doutor; Disciplina Metodologia Científica e Técnicas Cirúrgicas do curso de Medicina da Faculdade de Minas; 3. Professor, Mestre e Doutor; Disciplina Saúde da Mulher I, Saúde Mulher II e Ginecologia do curso de Medicina da Faculdade de Minas

* Rua Fernandes Tourinho, 611, Funcionários, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, CEP: 30112-002. xdanielbarbosax@gmail.com

Recebido em 11/06/2018. Aceito para publicação em 19/07/2018

RESUMO

Incontinência urinária de urgência (IUU) e bexiga hiperativa (BH) são disfunções miccionais do trato urinário inferior (TUI). IUU é definida como vazamento urinário involuntário e inevitável, e BH é definida como uma constante e súbita urgência de urinar, com ou sem IUU. Em ambas, observa-se polaciúria e noctúria quando infecções do trato urinário (ITU) ou demais patologias estiverem ausentes. É estimado que 82,9% dos casos de BH cursem com incontinência urinária (IU). A importância do estudo é justificada pela alta prevalência de BH, pela redução na qualidade de vida de pacientes portadores e pela importância devido ao custo para a saúde pública. A prevalência é semelhante em mulheres e homens, e em ambos sexos o principal fator de risco é envelhecimento, embora haja peculiaridades. A BH pode ter causa neurogênica (lesões supra pontinas e medulares) ou não-neurogênica (idiopática, obstrutiva). Dentre as principais etiologias para BH estão alterações fisiológicas no sistema nervoso, no urotélio e no músculo detrusor. O diagnóstico é essencialmente clínico, as possibilidades terapêuticas são amplas e devem se adequar a realidade do paciente. Tratamentos comportamentais são a primeira opção. Antimuscarínicos são a primeira escolha farmacológica e tratamentos invasivos devem ser considerados apenas em pacientes não responsivos a nenhum tratamento anterior.

PALAVRAS-CHAVE: Bexiga, hiperativa, farmacológico, tratamento, mulher.

ABSTRACT

Urinary incontinence (UI) and overactive bladder (OB) are urinary tract dysfunctions (UTI). IUU is defined as involuntary and unavoidable urinary leakage, and OB is defined as a constant and sudden urge to urinate, with or without IUU. In both cases, polyuria and nocturia are observed in absence of urinary tract infections (UTIs) or other pathologies. The importance of the study is justified by high prevalence of OB, reduction in the patients' quality of life with OB, and importance due to cost to public health. Prevalence is similar in women and men, and in both genders, the main risk factor is aging, although there are

peculiarities. OB may have neurogenic cause (supine and medullary lesions) or non-neurogenic (idiopathic, obstructive). Among main etiologies for OB are physiological changes in nervous system, urothelium and detrusor muscle. Diagnosis is essentially clinical, therapeutic possibilities are broad and should suit the reality of patient. Behavioral treatments are the first option. Antimuscarinics are the first pharmacological choice and invasive treatments should be considered only in patients not responsive to any previous treatment.

KEYWORDS: Bladder, overactive, pharmacological, treatment, women.

1. INTRODUÇÃO

Incontinência urinária de urgência (IUU) e bexiga hiperativa (BH) são transtornos do trato urinário inferior¹. A IUU é definida como repentino vazamento involuntário de urina, cujo paciente tem dificuldade de evitar². Por outro lado, de acordo com a Sociedade Internacional de Continência, a BH é definida como a constante urgência de urinar, desejo súbito e convincente de que não é possível adiar, com ou sem incontinência urinária de urgência. Esses sintomas podem estar associados à polaciúria e à noctúria, assim como as infecções de trato urinário (ITU), sendo, portanto, necessário afastar essa possibilidade no diagnóstico diferencial. Estima-se que 82,9% das pessoas com BH tem algum tipo de incontinência urinária (IU)³.

Esse quadro traz prejuízos tanto socioeconômicos quanto pessoais. A nível econômico, cerca de 2% do orçamento destinado à saúde em países desenvolvidos é gasto com pacientes que tem IU^{4,5}. E, a nível de qualidade de vida dos pacientes, transtornos relacionados à BH geram impactos físicos e psicológicos, como redução no convívio social e prejuízo na vida sexual, bem como impactos na vida profissional, por absenteísmo⁶. Além disso, muitas mulheres convivem em silêncio com seus sintomas durante anos ou décadas, devido ao constrangimento,

ou por acreditarem que a IU ou a BH são inerentes ao envelhecimento^{5,7}.

Um estudo realizado no município dinamarquês de Aarhus, com um grupo focal composto por 511 mulheres adultas de diversas etnias e idades (30-59 anos), constatou que há redução nas atividades diárias quando a condição de IU está presente. Esse grupo focal apresentou estresse, urgência, incontinência urinária não específica ou ambos; 19,4% abandonaram uma atividade social, 6,3% abandonaram mais de uma atividade social, 1,0% se absteve do trabalho, 2,7% deixaram de ir visitar amigos, 3,5% já deixaram de ir ao cinema, 15,7% deixaram de praticar esportes e 3,1% deixaram de fazer compras⁸.

Justificada a importância dos transtornos relacionados à IU e à BH, o presente trabalho tem como objetivo avaliar informações acerca de condutas clínicas e abordagens terapêuticas presentes na literatura.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Pesquisou-se nas bases de dados Cochrane e Pubmed os descritores "bladder", "overactive", "pharmacological", "treatment" e "women" de modo que, a busca das duas primeiras palavras foi feita utilizando a opção de pesquisar no "título/abstract" no Pubmed e "título/abstract/palavras-chave" na base Cochrane. Para os demais descritores, optou-se por pesquisar em todo o texto. Além disso, restringiu-se a busca para os trabalhos publicados nos últimos 5 anos (de 2013 a 2018). Para a plataforma Cochrane, selecionou-se review e trials e obteve-se 7 artigos; e na plataforma Pubmed, 13 artigos. A partir de referências dos artigos encontrados, novos artigos foram escolhidos. Alguns artigos foram descartados *a posteriori* por não contemplarem a temática com o enfoque necessário para o presente trabalho.

3. DESENVOLVIMENTO

A IUU e BH são importantes disfunções miccionais do TUI. IUU é definida como vazamento involuntário e inevitável de urina. Já a BH é definida como constante e súbita urgência de urinar, com ou sem IUU, embora 89,2% dos casos de BH cursem com IUU. Em ambas, observa-se polaciúria e noctúria quando infecções do trato urinário (ITU) ou demais patologias estiverem ausentes. Dados epidemiológicos mostram que BH possui alta prevalência e tem como fator de risco o envelhecimento.⁵ As taxas mundiais de BH em adultos estão entre 11,8-16,5% e nas Américas é cerca de 16%^{6,7,8,9}. A doença pode atingir ambos os sexos, como revela o estudo, realizado entre abril e dezembro de 2005. Esse estudo envolveu uma população total de 19000 pessoas do Canadá, da Alemanha, da Itália, da Suécia e do Reino Unido, e se baseou em critérios da Sociedade Internacional de Continência (SIC). Como resultado, obteve-se que a prevalência é similar em ambos os sexos, sendo 10,8%

em homens e 12,8% em mulheres¹⁰. Foi demonstrado que, em ambos sexos, o aumento da prevalência de BH e IU se relacionam com a avanço da idade. Contudo, em homens, essa correlação só se estabelece após os 65 anos enquanto que nas mulheres a correlação é mais precoce¹¹. Com o envelhecimento da população, a expectativa é de que a incidência de BH aumente, sendo esperado o crescimento de 22,5% ao final de 2018¹².

Existem diferentes etiologias para a BH. Dentre elas, destacam-se as nervosas, miogênicas, anatômicas da pelve feminina e hormonais^{13,14}. Dentre as possíveis causas de BH nervosas se destacam as lesões supra pontinas e medulares. Em lesões pontinas, podem ocorrer danos em centros de controle relacionados à micção. Além disso, acometimentos no lobo frontal, podem cursar com uma disfunção inibitória do sistema parassimpático durante o momento de enchimento vesical. Por outro lado, em lesões medulares, a bexiga responde inicialmente com arreflexia. Portanto, há, num primeiro momento, retenção urinária e incontinência por transbordamento. Assim, aumenta-se do risco de infecções urinárias e deteriorações do trato urinário alto. Posteriormente, a atividade reflexa do músculo detrusor é retomada, sendo mediada pelo arco reflexo medular. Alguns estudos sugerem que pacientes com BH possam ter alterações na inervação da bexiga como denervação e ligações elétricas disfuncionais permitindo que os estímulos exacerbados se propaguem^{13,14}.

A teoria miogênica acredita em variações no músculo detrusor, alguns estudos demonstram que em casos de BH há um aumento de elastina e colágeno, bem como de junções intercelulares com grande proximidade, facilitando as transmissões elétricas. Além disso, defeitos anatômicos da parede vaginal e do assoalho pélvico estão envolvidos em vários tipos de incontinência urinária visto que essas anormalidades estimulam receptores localizados na base da bexiga, gerando relaxamento da musculatura periuretral^{13,14}.

Existem também influências dos hormônios sexuais na função do trato urinário inferior (TUI). Receptores de estrogênios são encontrados em todo TUI, no epitélio escamoso da porção proximal e distal da uretra, vagina e trígono da bexiga¹⁵. Nos ligamentos uterossacrais e na parede vaginal nas mulheres em pré-menopausa são encontrados receptores alfa e beta de estrógeno, e na pós-menopausa esses receptores estão ausentes na parede da vagina e nos tecidos uroteliais do TUI¹⁶. Os receptores alfa localizados no esfíncter da uretra, quando sensibilizados pelo estrogênio, ajudam a manter o tônus muscular¹⁷. Quando há redução de estrogênio no período da menopausa ou durante a segunda fase do ciclo menstrual, a sensibilidade dos receptores adrenérgicos na musculatura lisa da uretra diminui, reduzindo o tônus e propiciando a incontinência¹⁸. Desta forma, com o passar dos anos na mulher, devido à queda hormonal há uma redução da eficiência desses órgãos, o que leva a um aumento da urina residual¹⁹.

Acerca do diagnóstico de BH, há um consenso de que seja essencialmente clínico, portanto é imprescindível que a anamnese inicial seja criteriosa ao explorar os sinais e sintomas apresentados pela paciente. Deve-se considerar a frequência, volume e demais alterações no padrão miccional. Para isso, pode-se utilizar o diário miccional (DMC), que é uma ferramenta complementar importante para um completo relato, pois contabiliza a frequência, episódios de incontinência e eventos associados por um período de 2 a 7 dias. Quando o DMC se estende por muitos dias, há uma maior possibilidade de falhas de preenchimento, obtendo informações inválidas. Contudo, o diário pode indicar o tipo, a severidade dos sintomas, pode evitar a supervalorização da frequência miccional no relato, além de avaliar os efeitos do tratamento. O clínico deve salientar para o fato de que, ao se comparar as anotações da anamnese e do DMC, foi observado que metade das pacientes superestima a frequência das micções durante o dia²⁰.

Deve-se considerar a frequência, volume e demais alterações no padrão miccional. Durante a consulta, deve-se realizar questionamentos acerca da presença de disúria, hematúria, dor hipogástrica, perda de jato urinário, hesitação miccional, gotejamento terminal, dentre outros. Dessa forma, é factível afastar diagnósticos diferenciais como ITU, obstrução infravesical (para correção de incontinência urinária em mulheres), carcinoma *in situ* de bexiga e litíase vesical²⁰.

O exame físico também é imprescindível para afastar demais patologias, visto que na BH não há alterações físicas perceptíveis.¹³ Durante a avaliação ginecológica, é recomendado que se faça avaliação do assoalho pélvico, verificação de atrofia e de prolapso vaginal, bem como presença de vulvo-vaginites. Essa conduta de avaliação funcional da musculatura pélvica é importante nesse contexto pois o assoalho pélvico tem relação direta com a contenção urinária. Além disso, no exame físico, as disfunções miccionais neurogênicas, podem ser avaliadas por meio de realização de exames neurológicos simples como marcha, equilíbrio, sensibilidade perineal, dentre outros²⁰.

Exames de imagem somente são necessários em casos de pacientes complicadas. Em pacientes sem maiores riscos, a conduta recomendada é informar sobre a função urinária, bem como sobre o complexo de sintomas, os riscos/benefícios dos tratamentos alternativos disponíveis. Além disso, deve-se planejar o tratamento juntamente com a paciente e cuidadores, se houver. Se o quadro clínico não condizer com BH ou se a BH for complicada, cabe ao clínico optar por tratar ou referir a paciente²⁰. O encaminhamento para o urologista deve ser feito em quadros clínicos que cursem com: ITU recorrente ou persistente, associada à hematúria visível em mulheres com 40 anos ou mais, hematúria microscópica em mulheres com idade superior a 50 anos; suspeita de massa maligna originária do trato urinário; fatores de risco como

tabagismo, exposição a materiais químicos, história patológica pregressa, história familiar ou câncer de bexiga; perda de peso ou dor óssea; dor persistente na bexiga ou uretra; incontinência fecal; suspeita de doenças neurológicas; dificuldade de esvaziamento; suspeita de fístula urogenital; cirurgia de câncer pélvico; radioterapia ou quimioterapia na região pélvica; lesão renal ou sintomas incômodos que não se resolvem com medicação²¹.

A despeito de se realizar uma avaliação mais ampla do TUI pode-se realizar uma avaliação urodinâmica. Em casos de suspeita de BH, tal avaliação é indicada em pacientes que realizam cirurgia prévia no TUI, em doenças neurológicas, com resíduo pós-miccional e na ineficácia do tratamento convencional para BH²⁰.

Na avaliação urodinâmica, a relação entre o volume eliminado (ml) por unidade de tempo (s) é pesquisada por meio da fluxometria, embora a paciente com BH pode não ser capaz de armazenar quantidade suficiente de líquido para um resultado confiável do exame (no mínimo 150ml). Além disso, pode fazer parte da avaliação a complacência do detrusor, o resíduo pós-miccional contração de micção, a sensibilidade vesical e a capacidade cistométrica. No exame de cistometria, que fornece a relação entre o volume e a pressão da bexiga, a paciente pode apresentar urgência sensitiva sem que haja o aumento da pressão de enchimento vesical com contrações vesicais involuntárias. Entretanto, a normalidade deste exame não afasta o diagnóstico de BH²⁰.

Todas as pacientes devem ser submetidas a um tratamento conservador não farmacológico antes da terapia medicamentosa ou de cuidados secundários. Essas pacientes devem ser aconselhadas quanto à: I) estilo de vida (estimular a perda de peso, a redução de tabagismo e a prática de atividades físicas; modular a ingestão de líquidos, evitar cafeína; alimentar-se de modo saudável); II) fisioterapia para assoalho pélvico; III) fisioterapia para bexiga por no mínimo 6 semanas; IV) fazer uma análise das medicações usadas pelo paciente (diuréticos, antihipertensivos, antidepressivos, etc)²¹.

A terapia comportamental não envolve risco e pode ser oferecida para todas as pacientes. Se esse tratamento for parcialmente efetivo ou não efetivo, recomenda-se considerar tratamentos farmacológicos adicionais²².

Acerca dos tratamentos farmacológicos, os medicamentos anticolinérgicos são os fármacos de primeira escolha, sendo indicado a oxibutinina ou tolterodina. Ao se oferecer antimuscarínicos, deve-se atentar para as demais medicações que possam agravar os sintomas anticolinérgicos. Após 4 a 8 semanas de tratamento, caso haja melhora dos sintomas, deve-se continuar. Se o tratamento com fármacos de liberação rápida não funcionar, deve-se utilizar os antimuscarínicos de liberação lenta ou de longa duração. Em caso de pacientes idosas, deve-se avaliar o risco de alteração cognitiva provocado pela oxibutinina. Agonistas de receptores B3-adrenérgicos

também podem ser utilizados^{20,21}. Para pacientes que possuem contraindicação de uso de anticolinérgicos (miastenia gravis, glaucoma de ângulo fechado, síndrome de *Sjogren*) ou que a primeira linha de tratamento não dê resultado eficaz, pode-se optar pela segunda linha medicamentosa²¹.

Em caso de mulheres na menopausa com atrofia de vagina e sintomas de BH, é recomendado o uso de estrogênio intravaginal, por exemplo estriol creme vaginal usado diariamente por duas semanas e posteriormente duas vezes na semana por três meses. Há um retorno após 3 meses, caso haja melhora suficiente dos sintomas o tratamento conservador deve ser mantido, ao contrário, outras terapias medicamentosas devem ser iniciadas²¹.

Uma opção importante é utilizar medicações da mesma classe, porém com menor custo, levando em conta a preferência do paciente. Nesse caso, podem ser ofertados: darifenacina (possui poucos efeitos colaterais no SNC); solifenacina (melhor eficácia que tolterodina e oxibutinina). Após 4 a 8 semanas é realizada uma avaliação, em caso de melhora o tratamento é mantido, se houver pouca eficácia ou muitos efeitos colaterais, outra linha de medicamento será utilizada²¹.

Nesse caso, faz-se utilização de um fármaco da ação adrenérgica (agonista de receptores beta-3), o Mirabegrona VO. Em caso de uma dosagem plasmática com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) menor que 30ml/min, a dose deve ser reduzida. Esse adrenérgico deve ser usado quando: os anticolinérgicos forem contraindicados; houver um efeito colateral grave na terapêutica com anticolinérgicos; não for observado um efeito satisfatório nas duas últimas terapias com anticolinérgicos. No entanto, na presença de hipertensão sistólica e diastólica não se deve utilizar um adrenérgico. Ao final de 4 a 8 semanas o paciente é reavaliado, na melhora dos sintomas a medicação é mantida. Porém, na ausência de um efeito satisfatório ou caso haja efeitos colaterais indesejados, o paciente é referenciado a Urologia²¹.

Todas as pacientes refratárias aos medicamentos, caso optem por terapia adicional, devem ser referenciados ao especialista. Nesse caso, analisa-se a possibilidade de tratamentos invasivos. Como primeira opção, tem-se a injeção intravesical de toxina botulínica. Tal tratamento apresenta risco de infecção, bem como aumenta a quantidade de resíduos pós-miccionais e a necessidade potencial de autocateterismo. Esses riscos não são rapidamente reversíveis e é de interesse dos pacientes que sejam evitados. Ressalta-se que este procedimento é classificado como intervenção cirúrgica²². Portanto, deve ser considerado apenas depois da impossibilidade de terapêutica farmacológica eficiente, assim como qualquer outro tratamento invasivo.

As várias terapias de neuromodulação (estimulação transcutânea do nervo tibial posterior - PTNS e neuromodulação sacral - SNS) também são classificados como tratamento invasivo. A

neuromodulação sacral também apresenta o risco de eventos adversos raros de reversão complexa, assim como a reversão de um quadro infeccioso. Tratamentos adicionais, como vários tipos de cirurgia, apresentam os riscos de uma grande cirurgia e são irreversíveis. Além dessas, estabelecem a recomendação para cistoplastia/ derivação urinária, e, ressalta-se que somente é indicado quando já se considerou a possibilidade de tratamento com toxina botulínica e neuromodulação. Dentro das possibilidades cirúrgicas, a miomectomia do detrusor é uma alternativa aceitável em casos muito selecionados de BH refratária²².

4. DISCUSSÃO

A bexiga hiperativa tem importante relevância epidemiológica na população feminina, principalmente em mulheres de idade avançada. Seu diagnóstico é essencialmente clínico, embora existam exames complementares que podem ser utilizados em situações particulares em que o diagnóstico diferencial é complicado, bem como quando tem caráter subclínico ou existem comorbidades associadas^{10,12}.

A despeito da abordagem terapêutica, é consenso que a primeira linha terapêutica é comportamental. Contudo, foi observado que a estrutura dos guidelines difere quanto à ênfase que dá nesse aspecto^{21,22}. O guideline europeu contempla tal informação antes de organizar os tratamentos em linhas. Assim, a primeira linha de tratamento seria medicamentosa, embora proceda a uma recomendação de que o primeiro tratamento seja comportamental²². Já o guideline americano enumera como primeira linha de tratamento, as intervenções comportamentais, e descreve os tratamentos medicamentosos como tratamentos de segunda linha²¹. Tal organização aventa para a possibilidade de ênfases distintas dadas aos tratamentos conservativos comportamentais pelas respectivas sociedades organizadoras.

Além disso, a sociedade europeia classifica o procedimento de injeção intravesical de toxina botulínica A e neuroestimulação nervosa sacral como intervenções cirúrgicas²². Dentro da mesma classificação estão procedimentos cirúrgicos mais invasivos, como derivação urinária e miomectomia do detrusor. Ainda que exista uma ressalva inicial de que os métodos de intervenção cirúrgica menos invasivos são primeira opção de intervenção invasiva, não há uma classificação distinta, como ocorre no guideline americano²¹. Tal distinção dá ênfase aos diferentes graus de intervenção invasiva que se pode adotar na abordagem terapêutica daqueles pacientes não responsivos aos tratamentos comportamentais e medicamentosos²¹.

5. CONCLUSÃO

Avaliadas as informações acerca de condutas clínicas e abordagens terapêuticas presentes na literatura, nota-se que, para feitos de diagnóstico, nada

supera a clínica do paciente. Uma anamnese bem detalhada é mandatória, e o exame físico auxilia principalmente para diagnóstico diferencial.

Com relação às abordagens terapêuticas, alguns tratamentos clássicos, a exemplo dos antimuscarínicos, permanecem como primeira linha, embora seja crucial subjetivar e escolher a melhor terapêutica a partir da história do paciente. Notadamente, em mulheres, a etiologia da bexiga hiperativa pode se relacionar com dinâmica de estrogênios, e assim, tratamentos específicos podem ter maior chance de sucesso quando essa etiologia for bem determinada.

As terapêuticas mais invasivas cursam com efeitos colaterais indesejáveis e irreversíveis. Portanto, é necessário que se esgote as possibilidades comportamentais e farmacológicas de tratamento. Assim, a busca por tratamentos alternativos não invasivos que contemplem pacientes não responsivos deve ser constante.

REFERÊNCIAS

- [1] Robinson D, Giarenis I, Cardozo L. New developments in the medical management of overactive bladder. *Maturitas* 2013; 76:225–9.
- [2] Willis-Gray MG, Dieter AA, Geller EJ. Evaluation and management of overactive bladder: strategies for optimizing care. *Res Rep Urol* 2016; 8:113–22.
- [3] Cheung WW, Khan NH, Choi KK, Bluth MH, Vincent MT. Prevalence, evaluation and management of overactive bladder in primary care. *BMC Fam Pract* 2009; 10:8.
- [4] Wu EQ, Birnbaum H, Marynchenko M et al. Employees with overactive bladder: work loss burden. *J Occup Environ Med* 2005; 47:439–446.
- [5] Hu TW, Wagner TH. Health-related consequences of overactive bladder: an economic perspective. *BJU Int*. 2005; 96:43–45.
- [6] Jirschele K, Sand P K. Oxybutinin: past, present, and future. *Int Urogynecol J*. 2013; 24:595–604.
- [7] Voytas J. The role of geriatricians and family practitioners in the treatment of overactive bladder and incontinence. *Reviews in urology*. 2002; 4(Suppl 4):S44.
- [8] Beneton, C., & De, O. P. The medical treatment of overactive bladder. *Neuro-Chirurgie*, 2003; 49(2-3 Pt 2):369-376.
- [9] Abrams P, Kelleher CJ, Kerr LA, & Rogers RG. Overactive bladder significantly affects quality of life. *Am J Manag Care*. 2000; 6(11 Suppl):S580-S590.
- [10] Irwin, D. E., Milsom, I., Hunskaar, S., Reilly, K., Kopp, Z., Herschorn, S., & Abrams, P. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *European urology*. 2006; 50(6):1306-1315.
- [11] Stewart W, Van Rooyen J, Cundiff G, Abrams P, Herzog A, Corey R, & Wein A. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World journal of urology*. 2003; 20(6):327-336.
- [12] Stewart W, Van Rooyen J, Cundiff G, Abrams P, Herzog A, Corey R, & Wein A. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World journal of urology*. 2003; 20(6):327-336.
- [13] de Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology*. 1997; 50(6), 36-52.
- [14] Birder LA. More than just a barrier: urothelium as a drug target for urinary bladder pain. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2005; 289(3):F489-F495.
- [15] Iosif CS, & Bekassy Z. Prevalence of genitourinary symptoms in the late menopause. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 1984; 63(3):257-260.
- [16] Chen GD, Oliver RH, Leung BS, Lin LY, & Yeh J. Estrogen receptor α and β expression in the vaginal walls and uterosacral ligaments of premenopausal and postmenopausal women. *Fertility and sterility*. 1990; 71(6):1099-1102.
- [17] Schreiter F, Fuchs P, & Stockamp K. Estrogenic sensitivity of α -receptors in the urethra musculature. *Urologia internationalis*, 1976; 31(1-2):13-19.
- [18] Versi E, & Cardozo LD. Oestrogens and lower urinary tract function. *The menopause*. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1988; 76-84.
- [19] Malone-Lee, J. Urodynamic measurement and urinary incontinence in the elderly. In *Managing and measuring incontinence*. Proceedings of the Geriatric Workshop on Incontinence. 1988.
- [20] Alves RS, Nardozza A, Zerati M, & Reis R Bexiga hiperativa. *Urologia Fundamental*, São Paulo: Ed. Planmark. 2010; 251-257.
- [21] Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL, Chai TC, Clemens JQ, Culkin DJ, Vasavada SP. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. *The Journal of urology*. 2012; 188(6):2455-2463.
- [22] European Association of Urology EAU. Pocket Guidelines. European Association of Urology. 2016.