

# Modulação purinérgica no tecido cavernoso de homens com disfunção eréctil vascular

J. La Fuente\*, Nuno L. \*, R. Borges\*, P. Masso\*, V. Cavadas\*,  
F. Coelho\*\*, P. Cardoso\*\*, M. Faria\*\*\*, T. Magalhães Cardoso, \*\*\*  
P. Correia Sá\*\*\*, F. Marcelo\*

\* Serviço de Urologia do Hospital Santo António, Porto, Portugal

\*\* Serviço de Urologia do Hospital Fernando da Fonseca, Amadora-Sintra, Portugal

\*\*\* Laboratório de Farmacologia do Instituto Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal

**Introdução:** Vários estudos demonstram que o ATP é um neurotransmissor libertado pelos neurónios não-colinérgicos não-adrenérgicos (NANC) no corpo cavernoso humano (CCH) e que a transmissão purinérgica é importante para iniciar e manter a erecção pénis. A actividade relaxante do ATP sobre o músculo liso trabecular pode ser mediada directamente por activação dos receptores purinérgicos do subtipo P2 ou por via indirecta, pela adenosina, pela activação dos receptores P1. Este trabalho foi realizado com o objectivo de avaliar o metabolismo extracelular de ATP, e avaliar a sua contribuição para a formação de adenosina, bem como caracterizar os receptores da adenosina envolvidos na regulação do tónus do músculo liso trabecular humano.

**Material e Métodos:** Foram obtidos fragmentos de tecido cavernoso de dador-órgãos (para grupo controle) e de doentes com disfunção eréctil vascular no momento de colocação de prótese peniana. O período entre a colheita e a utilização experimental dos tecidos não ultrapassou as 16 horas (Simonsen e col. 1997). Foram montados pequenos fragmentos de tecido cavernoso humano numa câmara de órgãos perfundida com solução de Tyrode oxigenada (95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub>) e aquecida a 37°.

Para estudar a cinética do catabolismo do ATP no tecido cavernoso humano foram colhidas amostras sucessivas (75 µl) do meio de incubação durante 45 minutos. O desaparecimento do ATP e a formação dos seus produtos de metabolismo extracelular foram quantificados por HPLC.

**Resultados:** No tecido cavernoso humano a semi-vida do ATP (30 iM) adicionado ao meio de incubação foi de 9 ± 2 minutos. O ATP (30 µM) foi convertido, preferencialmente, em AMP cuja concentração atingiu o máximo

de 6,81 ± 1,34 µM aos 15 minutos. Os níveis de adenosina no meio de incubação aumentaram, progressivamente, tendo alcançado a concentração de 22,13 ± 3,60 µM aos 45 minutos. Duma forma surpreendente a formação de ADP não excedeu 2 µM durante todo o período experimental.

No grupo controle a adenosina (1-1000 µM) e o seu análogo estável, 5'-N-etilcarboxamida adenosina (NECA, 0,1 - 300 µM) não afectaram o tónus muscular em repouso, mas causaram o relaxamento quase completo do músculo liso cavernoso (CCH). O ATP induziu um relaxamento do CCH de forma comparável ao induzido pela adenosina. O agonista selectivo para os receptores da adenosina do subtipo A2A, CGS 21680C, causou relaxamento parcial (30-50%) do tecido cavernoso. A aplicação cumulativa de NECA (0,1 - 300 µM) sobre a concentração mais elevada de CGS 21680C (10 µM) induziu o relaxamento quase completo do tecido cavernoso. Os fragmentos obtidos dos doentes com disfunção endotelial (insensíveis à Ach) foram resistentes, parcialmente, ao relaxamento pela NECA mas mantiveram o efeito relaxante do CGS 21680C.

**Conclusão:** Estes resultados sugerem que o tecido cavernoso humano possui elevada actividade da ecto-ATP difosfo-hidrolase, convertendo o ATP directamente em AMP, com a subsequente formação de adenosina pela ecto-5'-nucleotidase. A potência relaxante dos agonistas da adenosina no CCH foi - NECA > adenosina > CGS21680C. Os doentes portadores de DE vascular são resistentes ao relaxamento induzido pela NECA, provavelmente, devido a deficiente actividade dos receptores A2B endoteliais.