

# Efeito da diminuição do metabolismo extracelular do ATP no detrusor de doentes com obstrução infravesical

M. Silva-Ramos<sup>1</sup>, M. Faria<sup>2</sup>, M. Duarte-Araújo<sup>2</sup>, V. Cavadas<sup>1</sup>,  
T. Magalhães-Cardoso<sup>2</sup>, J.M. Lafuente-de-Carvalho<sup>1</sup> & P. Correia-de-Sá<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Urologia, Hospital Geral de Santo António, Porto, Portugal.

<sup>2</sup> Laboratório de Farmacologia e Neurobiologia, UMIB, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

**Introdução:** A contracção do detrusor humano é normalmente mediada pela acetilcolina (ACh). No entanto, em situações patológicas diversas, como por exemplo nas bexigas de doentes com obstrução infravesical, observam-se contracções resistentes ao bloqueio pela atropina. Estas são atribuídas à acção extracelular do ATP, uma vez que são abolidas após dessensibilização dos receptores P2X com concentrações elevadas de  $\alpha,\beta$ -metilenoATP ( $\alpha,\beta$ -MeATP). O ATP extracelular é habitualmente metabolizado pela via das ecto-nucleotidases. Neste trabalho, investigou-se o catabolismo extracelular do ATP no detrusor humano e as possíveis interações deste nucleótido com a ACh, com o objectivo de explicar a hiperactividade do sistema purinérgico no detrusor dos doentes com obstrução infravesical.

**Doentes e Métodos:** Os fragmentos de detrusor humano foram obtidos a partir de doentes submetidos a prostatectomia transvesical e de dadores de órgãos (controlos). Todos os procedimentos foram aprovados pela Comissão de Ética do HGSA e do ICBAS-UP. As tiras de detrusor foram montadas em câmaras (12ml) de órgãos e perfundidas com uma solução de Tyrode oxigenada (95% O<sub>2</sub> + 5%CO<sub>2</sub>) a 37°C. As contracções isométricas foram avaliadas por intermédio de um transdutor de força ligado a um sistema de aquisição de sinal PowerLab. A libertação de [<sup>3</sup>H]-ACh a partir das tiras de detrusor marcadas com [<sup>3</sup>H]-colina (2,5 $\mu$ Ci/ml) foi induzida por estimulação eléctrica de campo (10Hz, 200 pulsos). A cinética do catabolismo extracelular do ATP

(30 $\mu$ M) foi investigada por HPLC a partir de amostras do banho de órgãos colhidas durante 45 minutos.

**Resultados:** As contracções causadas pelo ATP (0,01-3 mM) foram mais intensas nas tiras do detrusor colhidas a partir dos doentes com obstrução infravesical (1,13  $\pm$  0,24 mN/g, n=28) comparativamente com os controlos (0,16  $\pm$  0,05 mN/g, n=6); o efeito contráctil do ATP foi prevenido pelo antagonista P2, PPADS (10  $\mu$ M). Observou-se o contrário relativamente ao efeito contráctil produzido pela ACh, em que a resposta foi mais evidente nos dadores de órgãos. O metabolismo extracelular do ATP foi significativamente ( $p < 0,05$ ) mais lento no detrusor dos doentes obstruídos ( $t_{1/2} = 41 \pm 7$  min, n=4) que nos controlos ( $t_{1/2} = 30 \pm 6$  min, n=3). O ATP foi predominantemente desfosforilado em AMP com subsequente formação de adenosina. A quantidade de [<sup>3</sup>H]-ACh libertada foi maior nos doentes obstruídos (26,7  $\pm$  2,7  $\times 10^3$  DPM/g) que nos dadores de órgãos (11,1  $\pm$  0,2  $\times 10^3$  DPM/g). A dessensibilização dos receptores P2X com  $\alpha,\beta$ -MeATP (30 $\mu$ M) reduziu a libertação de [<sup>3</sup>H]-ACh em 32  $\pm$  1% nos dadores e em 58  $\pm$  8% nos doentes.

**Conclusão:** A diminuição do metabolismo extracelular do ATP no detrusor de doentes com obstrução infravesical poderá contribuir para o aumento da libertação de ACh nestes doentes, através da activação de receptores P2X prejunctionais.

Projecto financiado parcialmente pela APU e FCT (FEDER, POCTI/FCB/45549/2002).