



DISFUNÇÕES MICCIONAIS: BEXIGA NEUROGÉNICA

ATP e neurotrofinas urinárias como marcadores biológicos da bexiga hiperactiva

Aluna da DIIC: Olga Oliveira (Mestrado Integrado em Medicina; ICBAS/CHP)

Orientadores: Miguel Silva Ramos (HSA/CHP); Paulo Correia de Sá (ICBAS/UP)

Introdução

A bexiga hiperactiva é um síndrome constituído por imperiosidade miccional com ou sem incontinência, geralmente associada a noctúria e a polaquiúria. Este síndrome afecta cerca de 15% da população adulta e a sua incidência aumenta com a idade tendo um impacto muito grande na qualidade de vida dos doentes e um impacto sócio-económico semelhante à diabetes mellitus. A sua patofisiologia ainda é em grande parte desconhecida, no entanto é reconhecido um papel importante do ATP na mediação quer das aferências, quer das eferências vesicais nestes doentes. Apesar das acções biológicas do ATP serem bem conhecidas na maioria das células, a origem de ATP extracelular e o mecanismo pelo qual as células podem libertar este nucleótido mantêm-se em discussão, bem com os possíveis alvos de manipulação farmacológica. Vários estudos reconhecem que a estimulação mecânica pode causar a libertação de ATP a partir de células epiteliais. Este mecanismo parece estar presente nas células do epitélio das vias urinárias inferiores (urotélío), onde a libertação excessiva de ATP (e de outros mediadores, como a acetilcolina), favorecida pelo aumento de pressão sobre a parede, variações da temperatura e do pH e diversos mediadores inflamatórios, se correlaciona com fenómenos de hiperactividade da bexiga. Em trabalhos realizados no Laboratório de Farmacologia e Neurobiologia do ICBAS-UP detectaram-se níveis elevados de ATP em amostras de bexigas humanas colhidas de doentes com obstrução infra-vesical, que se correlacionam com aumentos da regulação purinérgica da contracção do detrusor e da libertação de acetilcolina induzida por estimulação eléctrica (resultados não publicados). No trato urinário, o factor de crescimento nervoso (NGF) é produzido no urotélío e no músculo liso. O NGF parece ter um papel muito importante como factor neurotrófico essencial para a manutenção das fibras sensitivas envolvidas na via nociceptiva. Pensa-se, por isso, que o NGF é responsável pelo aumento de sensibilidade da bexiga e hiperactividade do detrusor, por mecanismos ainda não completamente conhecidos. Existem algumas evidências de que estes neuromoduladores podem constituir um alvo preferencial para o diagnóstico e monitorização da progressão das disfunções do trato urinário inferior.

Objectivos

Neste contexto, o objectivo do presente estudo foi o de avaliar se os doentes portadores de hiperactividade do detrusor ideopática possuíam maior concentração urinária de ATP e de NGF relativamente a uma população controlo e qual seria o valor predictivo destes mediadores como marcadores biológicos não invasivos no diagnóstico e seguimento da hiperactividade do detrusor.

Metodologia

Neste estudo foram incluídas 38 mulheres de idade semelhante, das quais 19 apresentavam hiperactividade do detrusor e as outras 19 não tinham clínica de bexiga hiperactiva, nem hiperactividade do detrusor no estudo urodinâmico. Foram excluídas do estudo mulheres que apresentavam evidência clínica e laboratorial de infecção urinária. Foram efectuadas duas colheitas de urina para estudo microbiológico e bioquímico; as amostras para doseamento de ATP e NGF foram imediatamente congeladas em azoto líquido e armazenadas a -20°C. Em cada colheita foi determinado o volume total de urina excretado para posterior correcção volumétrica dos valores encontrados. O doseamento do ATP urinário foi realizado por bioluminescência com um *kit* comercial específico (ENLITEN ATP assay system bioluminescence detection kit, Promega, Madison, EUA). O doseamento urinário do NGF foi realizado por ELISA usando um *kit* comercial de elevada sensibilidade (RIA, Promega, Madison, EUA).

Resultados

Os níveis de ATP determinados nas amostras de urina dos dois grupos foram significativamente ($P < 0,01$) diferentes, *i.e.* o ATP urinário do grupo BH foi de $9,82 \pm 8,40$ nM e o do grupo controlo que foi de $3,41 \pm 2,47$ nM; esta diferença foi confirmada nas duas amostras de urina colhidas sequencialmente a cada indivíduo. A avaliação do ATP urinário apresenta uma AUC: 83,2%, (Intervalo de confiança 95%: 69,7-96,7) para o diagnóstico de bexiga hiperactiva. Não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas entre os teores de NGF urinário nos dois grupos.



Conclusões

Apesar dos resultados apresentados serem de uma amostra preliminar restrita, que está englobada num estudo de maior dimensão, é possível prever que o doseamento de ATP urinário se venha a tornar um marcador biológico muito útil na identificação e seguimento de doentes com hiperactividade vesical idiopática. A facilidade de colheita e doseamento do ATP urinário, aliada à elevada sensibilidade e especificidade metodológica determinada nesta amostragem (AUC: 83,2%, Intervalo de confiança 95%: 69,7-96,7) constituem as suas principais vantagens, comparativamente com outros marcadores propostos (e.g. NGF).