

groups (control versus experimental) before the use of oxybutynin showed the following values of p: Fc – 0.007; Ci – 0.0002; Tf – 0.768; Tc – 0.492; Vc – 0.055. After the use of oxybutynin the corresponding values were: Fc – p=0.055; Ci – p=0.0002; Tf – 0.957; Tc – p=0.181; Vc – p=0.206. **Conclusion:** The oxybutynin chloride was able to control bladder overactivity expressed by a significant reduction in frequency, but no changes in other parameters.

KEY WORDS: Cystitis, frequency. Oxybutynin. Cyclophosphamide.

CORRESPONDÊNCIA:

Haylton Jorge Suaid
Hospital das Clínicas – Departamento de Cirurgia
Av. Bandeirantes, 3900 – 9º Andar
Ribeirão Preto, CEP: 14048-900

10 – ARTIGO ORIGINAL

Ação do citrato de sildenafil sobre a função uretral de ratas com desnervação vesical¹

Haylton Jorge Suaid², Adauto José Cologna³, Antonio Carlos Pereira Martins⁴, Silvio Tucci Jr³, Antonio Antunes Rodrigues⁵, José Anastácio Dias Neto⁶

Suaid HJ, Cologna AJ, Martins ACP, Tucci Jr S, Rodrigues AA, Dias Neto JA. Ação do citrato de sildenafil sobre a função uretral de ratas com desnervação vesical. *Acta Cir Bras* [serial online] 2003 vol 18 suppl 5. Disponível em www.scielo.br/acb.

RESUMO - O óxido nítrico atua como neurotransmissor não adrenérgico e não colinérgico na bexiga e na uretra. Sua forma de ação se faz pela ativação da guanilatociclase responsável pela transformação de GMP em GMPc que promove o relaxamento da fibra muscular lisa. O citrato de sildenafil causa aumento do GMPc, através da inibição de fosfodiesterases, que hidrolisam o GMPc. Assim, o objetivo do experimento foi verificar sua ação na uretra. **Métodos:** Estudou-se 6 ratas com peso aproximado de 200g. A anestesia foi com uretana na dose de 1,25 mg/kg. As cistometrias, em número de 3, foram realizadas através de cistostomia com cateter P50. A primeira logo após a cistostomia; a segunda depois da desnervação cirúrgica da bexiga e a terceira uma hora após a infusão gástrica do citrato de sildenafil. O sistema de registro das pressões constou de uma bomba de infusão contínua regulada para 0,3ml/minuto conectada em Y com o cateter P50 e a um polígrafo Narco-Bioystem. Nas cistometrias avaliou-se as pressões vesicais máxima e mínima nos momentos: normais-(I); desnervadas (II) e desnervadas com citrato de sildenafil na dose de 1 mg/kg (III). A análise estatística foi feita pelo método de Wilcoxon. **Resultados:** As médias das pressões máximas (pma) foram: momentos I (x=86,6 – SD=10,1); momentos II (x=42,6 – SD=15,0) e momentos III (x=30,8 – SD=12,4). As médias das pressões mínimas (pmi) foram: momentos I (x=72,1 – SD=18,9); momentos II (x=31,1 – SD=9,8); momentos III (x=14,5 – SD=9,5). A análise estatística entre as pma e pmi no mesmo grupo mostrou p < 0,01 para o grupo III, sendo maior que 0,05 para os demais. A comparação das pma revelou p < 0,002 entre os momentos I-II e I-III, sendo maior que 0,05 entre os momentos II e III. A comparação das pmi mostrou p < 0,004 entre os momentos I-II; p < 0,002 entre os momentos I –III e p < 0,01 entre os momentos II-III, havendo portanto nível de significância entre os 3 momentos. **Conclusões:** 1) A desnervação vesical promove queda nas pressões uretrais máxima e mínima; 2) O Citrato de sildenafil amplia a faixa pressórica de trabalho da uretra devido a diminuição da pressão mínima; 3) O citrato de sildenafil não altera a pressão uretral máxima depois da desnervação.

DESCRIPTORIOS: Uretra. Óxido Nítrico. Citrato de Sildenafil.

INTRODUÇÃO

O óxido nítrico está sendo considerado um neurotransmissor não adrenérgico – não colinérgico, da inervação aferente de alguns órgãos e dentre eles encontra-se a bexiga, uretra e penis^{1,2}. Na uretra sua ação tem sido estudada tanto na musculatura lisa quanto na estriada. Assim, encontrou-se que a via NO tem importante papel no relaxamento do esfíncter interno durante as contrações vesicais rítmicas³. Estudos imunohistoquímicos mostraram maior atividade da NOS e NADPH na uretra proximal, sendo também encontrada a presença de nervos nitrinérgicos e NOS no sarcolema de fibras estriadas do esfíncter externo⁴. A via de atuação do NO se faz pela

ativação da guanilase ciclase que transforma o GMP em GMPc, que atua como miorelaxante. A hidrólise do GMPc é feita por uma série de enzimas chamadas fosfodiesterases. O citrato de Sildenafil é um bloqueador da fosfodiesterase 5, que promove o aumento do teor de GMPc⁵. Na uretra pré-contraída de camundongos provoca aumento do tempo de relaxamento e da amplitude do estímulo elétrico⁶ “in vitro”.

OBJETIVO

Em vista aos achados acima descritos, resolveu-se verificar a ação do citrato de sildenafil sobre a função uretral de ratas.

MÉTODOS

1) ANIMAIS

Usou-se 6 ratas da raça Wistar, com peso aproximado de 200 gramas.

2) ANESTESIA

As ratas foram anestesiadas com uretana na dosagem de 1,250 mg por kilo de peso, via intraperitonal.

3) PROCEDIMENTOS

a) Cistostomia: Inicialmente foi feita tricotomia abdominal. Depois a laparotomia com exposição,

1. Trabalho realizado no setor de Cirurgia Experimental do Departamento de Cirurgia e Anatomia - HCFMRP-USP
2. Prof. Associado do Depto de Cirurgia e Anatomia – Disciplina de Urologia da FMRP-USP
3. Prof. Doutor do Depto de Cirurgia e Anatomia – Disciplina de Urologia da FMRP-USP
4. Prof. Titular do Depto de Cirurgia e anatomia – Disciplina de Urologia da FMRP-USP
5. Pós-Graduando do Depto de cirurgia e anatomia da FMRP – USP
6. Médico Residente da Disc. De Urologia do Depto de Cirurgia e Anatomia da FMRP-USP

reparo e abertura do fundo vesical, local onde se introduziu e fixou um cateter de polietileno PE-50. Esse cateter foi exteriorizado por contra abertura na região dorso lateral direita onde também foi fixada. Serviu para se fazer as medidas das pressões vesicais.

b) Desnervação vesical: Após ter sido feito o registro da pressão vesical das ratas normais, procedeu-se a desnervação vesical em todas as

ratas. Constatou-se de dissecação de toda a bexiga até o nível de transição do colo vesical com a uretra, inclusive com a secção de ambos os ureteres.

4) REGISTRO DAS PRESSÕES VESICAIS

O sistema para se fazer o registro das pressões vesicais foi composto por uma bomba de infusão contínua regulada para um fluxo de 0,3 ml/minuto,

conectada em Y ao cateter de cistostomia e a um polígrafo Narco-Biosystem. Determinou-se assim, as alterações das pressões vesicais durante todo o período de enchimento e esvaziamento vesical. As pressões foram registradas após a cistostomia (fig 1), após a desnervação vesical (fig 2) e uma hora após a infusão gátrica do citrato de sildenafil na dosagem de 1 mg/kg de peso (fig 3).

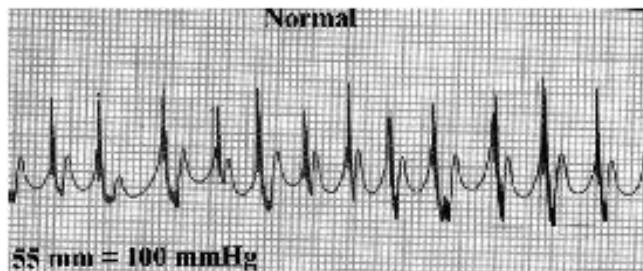


FIGURA 1 – Registro da cistomanometria de rata normal.



FIGURA 2 – Registro da cistomanometria de rata com bexiga desnervada.

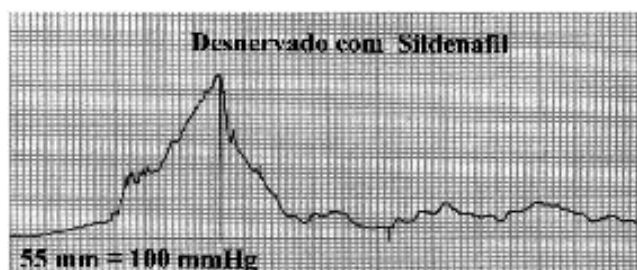


FIGURA 3 – Registro da cistomanometria de rata com desnervação vesical e citrato de sildenafil.

5) LEITURA DOS REGISTROS

Durante o período de observação foram identificadas e anotadas as pressões vesicais máximas e mínimas. Os valores pressóricos foram extraídos da relação de calibração pressão espaço demarcado.

6) ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados das pressões vesicais das 6 ratas nos três momentos estudados foram analisadas e comparadas através do método de Wilcoxon.

RESULTADOS

Os valores das pressões vesicais máximas e mínimas das 6 ratas nos três períodos determinados estão expressos na tabela 1 e as análises estatísticas das pressões três momentos na tabela 2.

TABELA 1 – valores da pressões vesicais máximas e mínimas das 6 ratas estudadas.

RATAS	PMa-N	PMi-N	PMa-D	PMi-D	PMa-CS	PMi-CS
1	90	90	72	47	55	31
2	94	89	40	33	23	15
3	100	81	28	25	23	15
4	86	72	33	18	33	5
5	76	41	85	28	72	5
6	74	60	39	35	38	16
MEDIA	86,5	72,1	42,6	31,1	30,8	14,5
STD	10,7	18,9	15,0	9,8	12,4	9,5

TABELA 2. Análise estatística das pressões vesicais máximas e mínimas dos três momentos estudados.

PRESSIONES VESICAIS	VALOR DE P
PMa-N X PMi -N	0,132
PMa-N X PMa-D	0,0022
PMa-N X PMa-CS	0,0022
PMa-D X PMi-D	0,1797
PMa-D X PMa-CS	0,132
PMa-CS X PMi-CS	0,0152
PMi-N X PMi-D	0,0043
PMi-N X PMi-CS	0,0022
PMi-D X PMi-CS	0,0152

Legenda: Pma-N=pressão máxima de bexiga normal – PMi-N=] pressão mínima de rata normal – Pma-D=pressão máxima de bexiga desnervada

PMi-D= pressão mínima de bexiga desnervada – Pma-CS= Pressão máxima de bexiga desnervada com citrato de sildenafil – PMi-CS=Pressão mínima de bexiga desnervada com citrato de sildenafil.

Legenda: Pma-N=pressão máxima de bexiga normal – PMi-N=] pressão mínima de rata normal – Pma-D=pressão máxima de bexiga desnervada

PMi-D= pressão mínima de bexiga desnervada – Pma-CS= Pressão máxima de bexiga desnervada com citrato de sildenafil – PMi-CS=Pressão mínima de bexiga desnervada com citrato de sildenafil.

DISCUSSÃO

No presente trabalho, realizou-se o bloqueio da fosfodiesterase pelo citrato de sildenafil em ratas com a bexiga desnervada. Os resultados mostraram que os picos pressóricos vesicais máximos e mínimos para micção não variam nas ratas normais e nem naquelas desnervadas, ocorrendo variação significativa após a infusão gástrica do citrato de sildenafil. Observou-se queda significativa das pressões máximas e mínimas quando se compara as ratas normais com as desnervadas sem e com citrato de sildenafil. A comparação entre as pressões máximas das bexigas desnervadas e com o citrato de sildenafil mostrou que não há nível de significância, mas quando se compara as pressões mínimas observa-se que houve queda significativa. A interpretação do modelo experimental mostra que após a desnervação a bexiga se comporta como um reservatório elástico⁸, cuja pressão interna depende do fluxo de vazão, uma vez que o fluxo de infusão vesical é contínuo. Essa pressão é proporcional à resistência da uretra ($R = P / Q^2$)⁶, que por sua vez traduz a pressão de fechamento uretral. Assim, as pressões vesicais das bexigas desnervadas e com o citrato de sildenafil expressam as pressões de fechamento da uretra nas condições do experimento. É interessante a observação de que as pressões máximas das bexigas desnervadas sem e com o citrato

de sildenafil são semelhantes, mas diferem em relação às pressões mínimas. Esse fato pode espelhar o que ocorre com o corpo cavernoso em que há necessidade do estímulo inicial para que ocorra a ação relaxadora da droga. Esses achados necessitam de estudos mais profundos para sob o ponto de vista farmacológico verificar se essa droga terá aplicação clínica em situações que haja necessidade de diminuição da pressão mínima da uretra.

CONCLUSÕES

- 1) A desnervação vesical promove queda nas pressões uretrais máxima e mínima;
- 2) O citrato de sildenafil amplia a faixa pressórica de trabalho da uretra devido a diminuição da pressão mínima;
- 3) O citrato de sildenafil não altera a pressão uretral máxima depois da desnervação.

REFERÊNCIAS

1. Anderson KE e Persson K. The L-arginine/nitric oxide pathway and non-adrenergic, non-cholinergic relaxation of the lower urinary tract. *Gen Pharmacol* 1993; 24(4): 833-9.
2. Hoyle CH. Non-adrenergic, non cholinergic control of the urinary bladder. *World J Urol* 1994; 12(5): 233-44.

3. Kawahara T. Experimental studies on effect on nitric oxide on the internal urethral relaxation in anesthetized rats. *Nippon Hinyokika Zasshi* – 1994,85: 1124-30
4. Takeda M, Lepor H. Nitric oxide synthase in dog uretra: a histochemical and pharmacological analysis. *Br J Pharmacol* 1995; 116: 2517-23.
5. Naylor AM, Ballard AS, Gingell CJC, Tang K, Turner LA. Sildenafil: an inhibitor of cyclic GMP specific phosphodiesterase type 5 for the treatment of male erectile dysfunction. *Eur Urol* 1996; 30(suppl 2): 158. Abstract.
6. Fujiwara, M, Anderson Karl-Erik, Persson K. Nitric oxide-induced cGMP accumulation in the mouse bladder is not related to smooth muscle relaxation. *Eur. J Pharmacol* 2000; 401: 241-250.
7. Zinner, NR. Clinical urodynamics: III Pressure profiles of the female urethra. *Surg Forum Clin Cong* 1963; 14: 181.
8. Suaid HJ, Martins ACP, Cologna AJ, Tucci Jr. S; Nina Rocha, J. Comparação da função uretral após cistectomia simples em ratas e cistoprostatectomia em ratos. *Acta Cir Bras* 1998; 13:25.

Suaid HJ, Cologna AJ, Martins ACP, Tucci Jr S, Rodrigues AA, Dias Neto JA. Effect of sildenafil citrate in the urethral function in rats with denervated bladder. *Acta Cir Bras [serial online]* 2003 vol 18 suppl 5. Available in www.scielo.br/acb.

ABSTRACT – Background: Nitric oxide acts as a non-adrenergic and non-cholinergic neurotransmitter in the bladder and urethra. It activates the guanilatocyclase that transforms GMP in cGMP which promotes muscle relaxation. Sildenafil citrate increases the cGMP concentration by inhibiting the phosphodiesterase responsible for its hydrolysis. **Methods:** 6 female rats weighing 200g were anesthetized with urethane at a dosage of 1.25mg/kg. All animals underwent cystostomy with a catheter P50 connected by a Y to an infusion pump and to a polygraph Narco-Biosystem. The cystometry was performed three times in each animal: right after the cystostomy, after surgical of bladder denervation and 1h after gastric infusion of 1mg/kg of sildenafil citrate. Maximum (MaP) and minimum (MiP) vesical pressure were compared in the following moments: I – before bladder denervation, II – after bladder denervation and III – after bladder denervation and sildenafil administration. Wilcoxon test was used for a level of significance of 5%. **Results:** Mean values of MaP were: I – 86.6±10.1, II – 42.6±15.0 and III – 30.8±12.4. The corresponding values of MiP were: I – 72.1±18.9, II – 31.1±9.8 and III – 14.5±9.5. The comparison between MaP and MiP in each moment showed difference only in moment III (p<0.01). For MaP p value was <0.002 in IxII and IxIII and >0.05 in IxIII. For MiP the p values were <0.004 in IxII, <0.002 in IxIII and <0.01 in IxIII. **Conclusion:** 1) Bladder denervation reduces maximum and minimum urethral pressure; 2) Sildenafil citrate reduces the minimum urethral pressure widening the interval between the peak and bottom pressures; and, 3) Sildenafil citrate does not interfere on the peak urethral pressure after bladder denervation.

KEY WORDS: Sildenafil citrate. Denervation. Urethra. Bladder. Urodynamics.

CORRESPONDÊNCIA:

Haylton Jorge Suaid
Hospital das Clínicas – Departamento de Cirurgia
Av. Bandeirantes, 3900 – 9º Andar
Ribeirão Preto, CEP: 14048-900

Reactive oxygen species inactivation improves pancreatic capillary blood flow in caerulein-induced pancreatitis in rats

Roberto Ferreira Meirelles Jr.¹, Reginaldo Ceneviva², José Liberato Ferreira Caboclo³, Michael M. Eisenberg⁴

Meirelles RFJr, Ceneviva R, Caboclo JLF, Eisenberg MM. Reactive oxygen species inactivation improves pancreatic capillary blood flow in caerulein-induced pancreatitis in rats. *Acta Cir Bras [serial online]* 2003 vol 18 suppl 5. Available in www.scielo.br/acb.