

PROJETO DE PESQUISA

Título: Análise da função contrátil in vitro e da densidade de receptores envolvidos no controle vesical na bexiga desfuncionalizada

Área Temática:

Pesquisador: Roberto Andre Soler Mesquita

Versão: 1

Instituição: Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/EPM

CAAE: 04665412.9.0000.5505

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 60665

Data da Relatoria: 13/07/2012

Apresentação do Projeto:

Pacientes portadores de insuficiência renal crônica em diálise podem desenvolver desfuncionalização da bexiga devido à anúria o que pode comprometer o resultado do transplante renal devido a perda das propriedades funcionais da bexiga. Neste estudo pretendemos caracterizar as alterações morfológicas e funcionais da bexiga desfuncionalizada dos pacientes submetidos ao transplante renal.

METODOLOGIA: A primeira fase do estudo terá como objetivo a caracterização da densidade de receptores associados à função vesical nos fragmentos de bexiga. Nesta fase, será realizada a análise da expressão gênica quantitativa dos receptores por Real Time-PCR. Os níveis de mRNA de receptores são frequentemente controlados pelo grau de estimulação desses receptores, e alterações no número de receptores são geralmente associados com alterações no conteúdo de mRNA. Portanto, a análise da expressão gênica será uma medida indireta da densidade de receptores na bexiga e servirá de base para o desenho dos estudos morfológicos, com imunohistoquímica e funcionais, com banho de órgãos. Em cada grupo, 10 fragmentos de bexiga serão avaliados. A segunda fase do estudo terá como objetivo a caracterização morfológica dos fragmentos de bexiga. Nesta fase, será realizada a análise da morfologia geral do urotélio (estratificação, espessura) e do músculo liso (espessura, conformação das fibras musculares) através de coloração de hematoxilina e eosina. A avaliação da deposição de colágeno e sua relação com o componente muscular será realizada através da coloração de tricrômio de Masson. Alterações crônicas da bexiga podem cursar com substituição do componente muscular por colágeno (fibrose). Basedo nos resultados da análise da expressão gênica dos receptores por RT-PCR, imunohistoquímica para detecção da expressão dos diferentes receptores na bexiga será realizada. Com esta técnica, a localização e a densidade qualitativa dos receptores poderá ser avaliada nas diferentes lâminas da bexiga: urotélio, lâmina própria e detrusor. Adicionalmente, coloração específicas para nervos por imunohistoquímica serão realizadas. Em cada grupo, 10 fragmentos de bexiga serão avaliados. A terceira fase do estudo terá como objetivo a caracterização funcional dos fragmentos de bexiga. Nesta fase, fragmentos de bexiga serão avaliados em banho de órgãos. Neste procedimento, as propriedades contráteis do detrusor serão avaliadas em resposta a estímulos farmacológicos: agonistas colinérgicos (contração mediada por receptores muscarínicos); agonistas adrenérgicos (contração mediada por receptores α -adrenérgicos e relaxamento mediado por receptores β -3-adrenérgicos); agonistas purinérgicos (contração mediada por receptores purinérgicos) e agonistas vanilóides (contração mediada por receptores TRPV). As propriedades contráteis do detrusor serão também avaliadas através de estimulação por campo elétrico na presença ou ausência de agonistas ou antagonistas específicos: antagonista colinérgico (atropina); antagonista α -adrenérgico (prazosina); agonista β -3-adrenérgico (BRL 37344); antagonista purinérgico (suramina) e agonista vanilóide (capsaicina). A caracterização da função detrusora por estímulo farmacológico e nervo-mediada permitirá a elucidação do efeito compartimentalizado dos componentes colinérgico, adrenérgico, purinérgico e vanilóide. Comparando-se às bexigas controles será possível caracterizar possíveis alterações funcionais nos diferentes componentes, induzidas pela desfuncionalização da bexiga. Em cada grupo, inicialmente 10 fragmentos de bexiga serão avaliados e dependendo dos resultados obtidos e da necessidade de fragmentação do protocolo do banho de órgãos, devido sua extensão, um maior número de fragmentos será analisado.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Caracterizar as propriedades funcionais e farmacológicas in vitro do músculo detrusor na bexiga desfuncionalizada em pacientes portadores de insuficiência renal terminal, candidatos ao transplante renal e correlacioná-las com a densidade de receptores envolvidos no controle da função vesical.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos inerentes a cirurgia do transplante renal

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Considerações do pesquisador: Pacientes: os pacientes somente participarão do estudo após terem assinado termo de consentimento informado. Três grupos de pacientes serão estudados: 1. Controles: pacientes submetidos à cistectomia

2. Pacientes com doença renal crônica em diálise, com diurese menor que 300 mL/24 h (bexiga desfuncionalizada), submetidos à transplante renal (DRC+BD)

3. Pacientes com doença renal crônica em diálise, com diurese maior que 300 mL/24 h, submetidos à transplante renal (DRC) para avaliar o efeito da uremia, como controle para a bexiga desfuncionalizada.

4. Grupo controle: pacientes com neoplasia de bexiga submetidos à cistectomia, sem acometimento neoplásico da cúpula vesical (região de onde serão retirados os fragmentos). Este é o controle usualmente utilizado em estudos com bexigas humanas. 5. Grupos DRC: pacientes submetidos ao implante ureteral pela técnica de Leadbetter-Politano durante o transplante renal, pois nesta técnica é necessária a abertura ampla da parede vesical e a retirada de um fragmento da borda não trará consequências para o paciente. A técnica de reimplante ureteral será única e exclusivamente indicada pelo cirurgião baseado

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos apresentados adequadamente (folha de rosto e TCLE)

Recomendações:

Nada consta

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Os autores se propõem a avaliar a função detrusora por meio de densidade de receptores por técnica PCR a partir de fragmentos de bexiga, comparando 3 grupos e com ênfase na bexiga desfuncionalizada de pacientes renais crônicos. Não há qualquer impedimento ético na realização do estudo e os objetivos são claros.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O colegiado acatou o parecer do relator. Projeto aprovado.

SAO PAULO, 25 de Julho de 2012

Assinado por:

José Osmar Medina Pestana