

CIRURGIAS RECONSTRUTIVAS DA BEXIGA EM PEQUENOS ANIMAIS: INDICAÇÕES E PRINCIPAIS TÉCNICAS*

Cláudia Valéria Seullner Brandão¹
Victor José Vieira Rossetto¹
Lídia Mitsuko Matsubara¹

RESUMO

As indicações para a cirurgia reparadora da bexiga são inúmeras e abrangem ruptura com laceração tecidual grave, neoplasias, cistites intersticiais crônicas, disfunções neurológicas e anormalidades genitourinárias congênitas. A cistectomia destina-se ao tratamento de diversas dessas afecções. Após a sua realização, a cicatrização tecidual ocorre por meio da combinação de processos dentre os quais, a distensão do tecido remanescente. O alongamento do tecido vesical ocorre em alguns meses desde que excisada a parede da bexiga em até 75% da sua extensão. Nas situações em que a área total removida seja superior a esse valor deve-se recorrer à reconstrução tecidual da bexiga a fim de garantir a complacência vesical. O objetivo da presente revisão de literatura é descrever as principais técnicas para a reconstrução da bexiga, visto sua realização ser cada vez mais requerida na rotina clínica e cirúrgica em Medicina Veterinária após cistectomia subtotal.

Palavras-chave: reconstrução tecidual, bioengenharia de tecidos, terapia celular, SIS, bexiga, cães.

RECONSTRUCTIVE SURGERIES OF BLADDER IN SMALL ANIMALS: INDICATIONS AND MAIN TECHNIQUES

ABSTRACT

The indications for repairing surgery of the bladder are numerous and incloses rupture with severe tecidual laceration, neoplasmas, chronic interstitial cystitis, neurological disfunctions and congenital abnormatlities. Cystectomy is used to treat many of these conditions. After its execution, the tecidual cicatrization occurs by the combination of process amongst which, the distension of the remainder tissue. The strechtning of the vesical tissue occurs in several months as long as the excised part does not correspond to more than 75% of its extension. When the removed part is bigger than this, the tecidual reconstruction must be proceeded in order to assure the vesical complacence. The aim of the present work is to describe the main techniques for bladder reconstruction, since its execution its growing frequency in the clinical and surgical routine of veterinary medicine after the subtotal cystectomy.

Keywords: tecidual reconstruction, bioengineering of tissues, cellular therapy, SIS, bladder, dogs.

* Apoio e financiamento. FAPESP.

¹ Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, UNESP-Botucatu. Rubião Junior s/n. Contato principal para correspondência.

CIRURGIAS RECONSTRUCTIVAS DE LA VEJIGA EN PEQUEÑOS ANIMALES: INDICACIONES Y PRINCIPALES TÉCNICAS

RESUMEN

Las indicaciones para la cirugía reconstructiva de vejiga son innumerables y abarcan rupturas con laceración tecidual grave, neoplasias, cistitis intersticiales crónicas, disfunciones neurológicas y anomalías genitourinarias congénitas. La cistotomía se enfoca al tratamiento de varias de esas afecciones. Después de su realización, inicia el proceso de cicatrización tisular en el que se incluye la distensión del tejido remanente. El estiramiento del tejido vesical ocurre durante algunos meses a partir de la excisión de la pared de la vejiga en hasta un 75% de su extensión. En situaciones en que el área total removida sea superior a ese valor se debe recurrir a la reconstrucción tisular de la vejiga con el objetivo de garantizar la complacencia vesical. El objetivo de la presente revisión de literatura es describir las principales técnicas para la reconstrucción vesical, ya que su realización es cada vez más requerida en la rutina clínica y quirúrgica en medicina veterinaria posterior a procedimientos como cistotomía subtotal.

Palabras clave: reconstrucción tisular, bioingeniería de tejidos, terapia celular, SIS, vejiga, caninos.

INTRODUÇÃO

A bexiga consiste em um órgão muscular oco, cuja função é armazenar temporariamente a urina produzida nos rins. Sua localização depende do volume de urina presente, sendo habitualmente encontrada quando vazia no interior do canal pélvico, e quando distendida deslocada cranial e ventralmente para o abdome caudal. Sua posição é frouxamente mantida por ligamentos laterais bilaterais e pelo ligamento ventral médio que conecta a bexiga à sínfise púbica e linha alba (1,2).

A cistotomia e cistectomia consistem nas principais cirurgias envolvendo a bexiga de pequenos animais e destinam-se ao tratamento de diversas afecções vesicais. Após a sua realização, a cicatrização tecidual ocorre em aproximadamente 14 a 21 dias por meio da combinação de processos de regeneração epitelial, síntese e remodelagem do tecido cicatricial, hipertrofia e proliferação da musculatura lisa, e distensão do tecido remanescente (1,2).

Segundo estudos, o alongamento do tecido remanescente ocorre em alguns meses desde que excisada a parede da bexiga em até 75% da sua extensão e preservados o trígono e uretra proximal (1,3). Nas situações em que a área total removida seja superior a esse valor, contudo, deve-se recorrer à reconstrução tecidual da bexiga a fim de garantir a complacência vesical (4-6).

O objetivo da presente revisão de literatura é descrever as principais técnicas para a reconstrução da bexiga, visto sua realização ser cada vez mais requerida na rotina após cistectomia subtotal.

REVISÃO DE LITERATURA

Indicações

As indicações para a cirurgia reparadora da bexiga são inúmeras e abrangem ruptura com laceração tecidual grave, neoplasias, cistites intersticiais crônicas, disfunções neurológicas e anormalidades genitourinárias congênitas (4-8).

A ruptura com laceração tecidual grave da parede vesical normalmente decorre de traumatismos abdominais físicos contusos ou penetrantes, dentre os quais, são especialmente comuns os acidentes envolvendo veículos automotores. A alta ocorrência de lesões extensas envolvendo a bexiga nesses casos deve-se ainda pela presença concomitante de lesões ortopédicas, como fraturas pélvicas cujos fragmentos ósseos estejam voltados para o interior do canal pélvico (1). Segundo estudo retrospectivo avaliando 155 cães atropelados (9), 16 (10,3%) animais apresentavam ruptura de órgãos ocos, sendo a bexiga o mais acometido.

Nas situações em que o grau de laceração e/ou contusão dos tecidos for excessivo e suspeitando-se de sua viabilidade, é recomendada técnica de reforço da sutura com retalho de serosa de segmento intestinal adjacente ou, a depender da gravidade, outras técnicas reconstrutivas mais avançadas (1).

Em relação às neoplasias de bexiga, diversos autores afirmam que sua incidência em comparação às demais localizações anatômicas, corresponde a aproximadamente 2% de todas as neoplasias no cão. Entretanto, apesar de pouco comum, são de real importância em uma população canina bastante numerosa, agravado sobremaneira devido ao seu difícil e tardio diagnóstico (10,11). Segundo estudo avaliando as neoplasias de bexiga em cães (12), o diagnóstico das neoplasias de bexiga, em especial o carcinoma de células transitórias (CCT), torna-se difícil devido ao fato das células neoplásicas serem muito similares às células transitórias reativas a quaisquer outros processos inflamatórios.

O CCT consiste na neoplasia de bexiga mais rotineiramente observada em cães, porém outros tipos de tumores vesicais menos comuns também têm sido descritos, como carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma indiferenciado, papiloma, fibroma, rabdomiossarcoma, pseudotumores inflamatórios e outros tumores mesenquimais (2,10,12).

No que diz respeito à ressecção de tumores envolvendo grandes extensões da parede vesical, a técnica de cistectomia radical se faz imprescindível para a obtenção de margens livres e melhor prognóstico ao paciente (13). Entretanto, apesar da técnica de cistectomia ser eficiente, a utilização de enxertos é necessária em diversas situações para a otimização dos resultados (14).

Adicionalmente, a ressecção de porções da bexiga pode ser requerida, embora em menor frequência, nos casos de necrose secundária a cistites graves e crônicas de etiologia variada. Segundo estudos anteriores, as infecções bacterianas ocorrem mais comumente em cães do que em gatos (15); já nestes, a etiologia tende a ser multifatorial e de natureza indeterminada, sendo os termos doença do trato urinário inferior dos felinos e cistite idiopática felina, os mais empregados atualmente (16). De acordo com Wouters et al. (17), avaliando 13 gatos com cistite idiopática felina, em quatro animais foi verificado desnudamento focal ou difuso da mucosa e, em um caso, cistite transmural difusa crônica.

Entretanto, tanto nas cistites bacterianas em cães quanto nas idiopáticas em gatos, estão presentes lesões da parede vesical que podem levar à recidiva ou reinfecção do trato urinário e, mediante ausência de resposta ao tratamento clínico, podem ser passíveis de remoção cirúrgica e reconstrução tecidual (4,6,15,16).

Em relação às disfunções neurológicas do trato urinário inferior, a cirurgia reparadora da bexiga permite melhora na qualidade de vida dos pacientes com atonia do músculo detrusor secundária a afecções envolvendo o sistema nervoso central, uma vez que possibilita

a restauração da função contrátil da vesícula urinária (7). Além disso, a atonia do músculo detrusor quando não tratada acarreta em incontinência urinária, infecção recorrente do trato urinário e aumento da pressão intravesical, podendo levar à deterioração renal (18). As principais afecções centrais que cursam com distúrbios miccionais incluem a mielodisplasia e lesões da medula espinhal (7).

As anormalidades congênitas quando não diagnosticadas e adequadamente tratadas também podem resultar em infecção e outras lesões do trato urinário, necessitando de reparo cirúrgico e, em casos mais graves, reconstrução tecidual (6).

Entre as principais anormalidades congênitas envolvendo a bexiga incluem-se persistência do úraco e extrofia da bexiga. A primeira consiste na manutenção de um conduto embrionário, resultando em um cisto, seio ou divertículo da parede vesical (1). Já a segunda trata-se de uma má-formação da linha média abdominal e parede ventral da bexiga, ocasionando a eversão desta por defeito abdominal ventral, escoamento de urina e queimaduras (19). Em ambas as situações, e mais impreterivelmente na extrofia da bexiga, faz-se necessária a reconstrução ou substituição da parede vesical (6,19).

Principais técnicas

Enterocistoplastia e gastrocistoplastia

A reconstrução da bexiga tem sido historicamente realizada desde os primeiros estudos conduzidos por Tizzoni e Foggi (20), os quais substituíram a bexiga de cães, após cistectomia parcial, por segmento ileal interposto entre as porções remanescentes (4,21,22).

A partir de então, as técnicas mais amplamente difundidas consistem na gastrocistoplastia e enterocistoplastia, e caracterizam-se respectivamente pela obtenção de segmentos pediculados da curvatura maior do estômago e de diferentes porções do intestino, sendo o íleo e o cólon os mais empregados (23,24).

Quanto à gastrocistoplastia, Piser et al. (25) descrevem a ressecção de um segmento de antro e fundo estomacal em forma de cunha, com base na curvatura maior e ápice, próximo à curvatura menor, preservando-se o pedículo vascular formado pela artéria gastroepilóica, a fim de reconstruir parte da parede vesical previamente ressecionada (26) (Fig. 1).

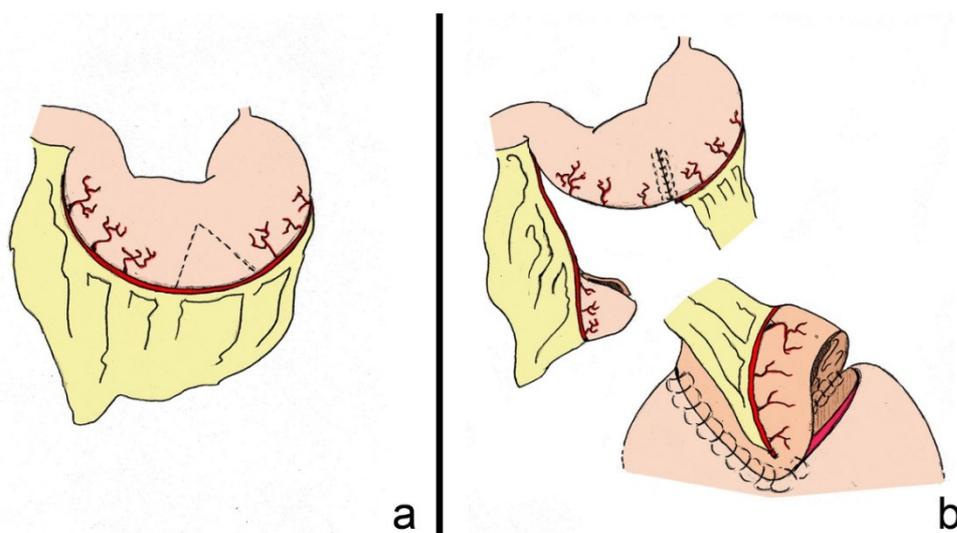


Figura 1. Gastrocistoplastia. a) Ressecção de um segmento pediculado em cunha, localizado em região do corpo do estômago. b) Suturas das porções remanescentes do estômago e do segmento do estômago à bexiga previamente submetida à cistectomia parcial. Adaptado de Mitchell e Plaire (26).

Já a enterocistoplastia consiste na utilização de um segmento intestinal com aporte vascular intacto e incisado em sua borda antimesentérica (23) (Fig. 2 a). A mucosa intestinal do segmento obtido pode ser opcionalmente erodida com o auxílio de uma tesoura de Metzemaum ou lâmina de bisturi, sendo sua ressecção, contudo, recomendável por resultar numa melhor e mais rápida epitelação do enxerto (23). Subsequentemente, o segmento intestinal pediculado é suturado à porção remanescente do tecido original, assumindo a configuração de uma “bolsa” como reservatório (23) (Fig. 2 b, c, d). Nos casos em que se faz necessário, pode-se ainda realizar a reconstrução do óstio ureteral (23,27).

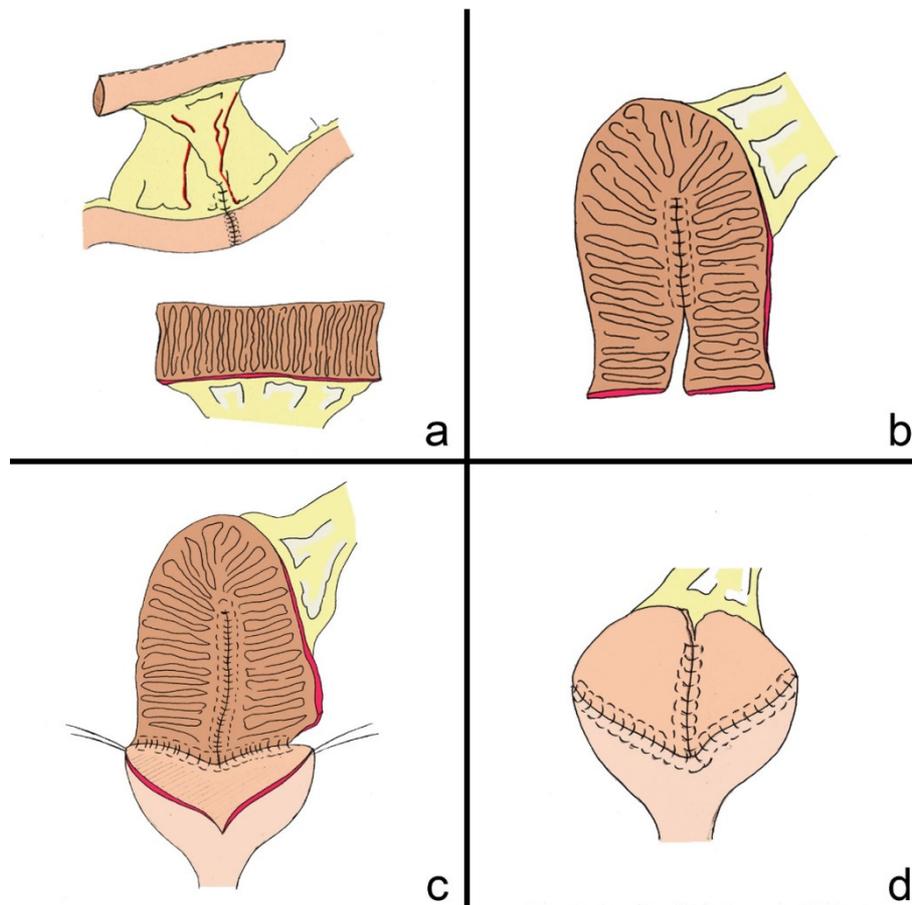


Figura 2. Enterocistoplastia. a) Ressecção de um segmento intestinal pediculado e enteroanastomose. b) sutura intestinal em configuração de bolsa. c) sutura da bolsa à bexiga previamente submetida à cistectomia parcial. d) aspecto final do segmento intestinal suturado à bexiga. Adaptado de Mitchell e Plaire (26).

As principais vantagens que motivaram o uso corrente de segmentos do estômago ou intestino abrangem sua disponibilidade e o reconhecimento biológico. Entretanto, segundo a literatura, esses procedimentos podem resultar em inúmeras complicações, sendo as principais: infecção; obstrução intestinal; anormalidades eletrolíticas; perfuração; produção de muco; e carcinogênese (6,7,28).

As complicações resultantes de contaminação bacteriana são os maiores desafios nas cirurgias reconstrutivas com utilização de segmentos intestinais em humanos. Segundo estudo avaliando o preparo intestinal em pacientes humanos submetidos à enterocistoplastia (29), as complicações infecciosas provenientes de contaminação fecal ocorrem em 18% a 20% dos casos. Quanto à carcinogênese, Gitlin et al. (28) verificaram alterações histológicas que poderiam contribuir para o seu desenvolvimento, como metaplasia glandular e crescimento exagerado de um epitélio transicional hiperplásico nas junções entero e gastrovesicais.

Associada a essas potenciais complicações, a enterocistoplastia não permite o completo esvaziamento vesical por micção normal e demanda tempo cirúrgico significativo (4,30). Já o emprego de segmentos do estômago está relacionado com o desenvolvimento de anemia ferropriva ou megaloblástica, hipoproteinemia, síndrome do estômago curto, esteatorréia e vômitos incoercíveis (21).

Cistoplastia com materiais sintéticos

Muitos são os materiais sintéticos utilizados na reparação de defeitos vesicais após cistectomia ou com o intuito de aumentar a complacência vesical em bexigas retraídas, sendo classificados, de acordo com a sua capacidade de degradação e substituição por tecido original, em não degradáveis ou inabsorvíveis, como polivinil, silicone, politetrafluoroetileno (Teflon) e poliéster (Dacron), e degradáveis ou absorvíveis, como poliglactina e gelatina (4-6,31,32).

Apesar da ampla disponibilidade dos materiais sintéticos, esses e principalmente os não degradáveis, estão relacionados com a ocorrência de inúmeras complicações, incluindo distúrbios metabólicos, perfuração ou extrusão do enxerto, infecção, produção excessiva de muco e formação de urólitos (4,6,33).

Segundo estudo avaliando substitutos uroteliais para a bexiga (4), as complicações verificadas com a utilização de enxertos sintéticos não degradáveis devem-se ao fato desses materiais não possibilitarem a completa reepitelização da bexiga, o que predispõe à incrustação por sais dissolvidos na urina e infecção de difícil erradicação. Rohrmann et al. (34) avaliando reservatórios de silicone na substituição da bexiga em cinco ovinos, referem a ocorrência de infecção em três animais (60%). O tempo médio de sobrevivência, entretanto, foi de 348 dias e os autores não verificaram a presença de incrustação nos componentes prostéticos utilizados.

Em relação à extrusão do material sintético, Ashkar e Heller (33), utilizando enxerto de silicone, referem manutenção do posicionamento do mesmo até a ocorrência de infecção, quando então o material foi deslocado para o lúmen vesical. Segundo O'Sullivan e Barrett (4), a extrusão do material também é passível de ocorrer com enxertos de politetrafluoroetileno e poliéster, e resultaria do crescimento da mucosa abaixo do enxerto implantado.

As complicações supramencionadas, contudo, são menos usualmente verificadas com a utilização dos materiais sintéticos degradáveis, visto esses serem reabsorvidos ou incorporados como arcabouço durante o processo de reparação tecidual (4,35,36). Segundo Know et al. (30), avaliando oito cães submetidos à cistectomia parcial seguida por reparação da bexiga utilizando enxerto de poliglactina acelular e associado a células uroteliais e musculares autólogas, verificaram à histologia, em ambos os grupos, morfologia próxima ao normal após seis meses da cirurgia. Além disso, não foram observadas complicações sistêmicas durante todo o período de avaliação.

Já Youssef et al. (37), utilizando enxerto de poliglactina após cistectomia em ratos, verificaram boa reparação da parede vesical associada à ocorrência de urolitíase secundária à infecção urinária em três (15%) dos 20 animais avaliados. Monsour et al. (38), em estudo similar avaliando a reparação da bexiga de ratos com enxerto de poliglactina, verificaram como principal complicação a substituição do enxerto de poliglactina por tecido cicatricial.

De acordo com O'Sullivan e Barrett (4) e mais recentemente Zhang et al. (39), a diminuição da capacidade contrátil da bexiga secundária à deposição de um tecido cicatricial e conseqüente contração do enxerto seria uma das principais complicações atribuídas ao emprego dos materiais sintéticos degradáveis (4,39).

Cistoplastia com materiais naturais

Os materiais naturais têm sido amplamente utilizados tanto em estudos experimentais quanto em pacientes com alguma disfunção gastrointestinal que inviabilize as técnicas de gastro ou enterocistoplastia (35,40). Dentre os diferentes materiais naturais utilizados na reconstrução da bexiga podem-se citar o emprego de membranas placentárias e de pericárdio equino ou bovino (41,42). Segundo estudo avaliando a reparação da bexiga utilizando pericárdio bovino (40), a utilização desses materiais seria indicada por não apresentarem as complicações descritas previamente com o uso dos segmentos gastrointestinais e atuarem como suporte para a adesão, migração e proliferação celular.

Andretto et al. (41), utilizando fragmentos de pericárdio equino com dimensões de 6 cm x 4 cm na reparação de bexiga de 22 cães, verificaram completo revestimento epitelial do enxerto após aproximadamente quatro meses, e ausência de complicações clínicas, como urolitíase ou inflamação. O exame do sedimento urinário não apresentou alterações importantes e a urografia excretora permitiu visibilizar boa integridade anatômica com a porção vesical remanescente. Resultados semelhantes também foram observados por Kambic et al. (43), avaliando 10 cães após 2,5 anos da realização de cistoplastia com enxerto pericárdico. De acordo com os estudos, o exame histológico revelou completa reepitelização da superfície do enxerto sem a presença de irregularidades nas linhas de sutura. Entretanto, foi verificada ausência da camada muscular no ápice da bexiga, mas que não interferiu negativamente na avaliação urodinâmica.

Apesar de não verificada nos estudos supracitados, Kropp e Cheng (7), contudo, relatam que a exposição crônica desses biomateriais à urina poderia levar a formação de cicatrizes na parede vesical e, em consequência disso sua utilização clínica seria limitada. Com a finalidade de identificar um material biodegradável com menor potencial reativo, outros estudos foram conduzidos utilizando matrizes extracelulares à base de colágeno (7,44,45).

As matrizes extracelulares têm sido utilizadas para a reconstrução de diversos tecidos e órgãos, sendo empregadas em cirurgia urológica desde a década de 1990 (46). Tais matrizes são provenientes de tecidos animais, confeccionadas por meio de tratamentos físico, químico e/ou enzimático que visam romper as membranas extracelulares e extrair as membranas celulares internas remanescentes (46,47). O resultado desse processo de descélularização é a formação de uma rede ultraestrutural de fibras colágenas que, assim como os materiais orgânicos descritos acima, atuam como substrato para a adesão e proliferação celulares, porém de limitado potencial antigênico, uma vez que não possuem células em sua constituição (48).

O crescimento e a diferenciação celulares são ainda subsidiados pela presença de diversas outras proteínas estruturais entremeadas às fibras de colágeno, além de fatores de crescimento, citocinas e glicoproteínas resistentes ao processo de descélularização (7,21,46,48,49).

A obtenção de um substrato que favorecesse a adesão e proliferação celulares aliada ao limitado potencial antigênico das matrizes extracelulares propiciaram diversos estudos no âmbito da cirurgia urológica envolvendo a utilização principalmente da submucosa intestinal suína (SIS) (7). A SIS é uma matriz extracelular elaborada por meio da remoção mecânica das camadas mucosa, serosa e muscular do intestino delgado de suínos seguida de descélularização por tratamentos diversos (7,44) (Fig. 3).

Kropp et al. (44), avaliando 19 cães após 15 meses da cistectomia de 35-45% da bexiga e cistoplastia imediata com SIS, não verificaram a ocorrência de rejeição ou quaisquer outras complicações locais e sistêmicas. Greca et al. (21), em estudo avaliando a SIS como alternativa para o aumento da capacidade vesical em oito cães também não observaram a ocorrência de seroma, hematoma, abscesso, fístula, deiscência, aderências e litíase.

Adicionalmente, segundo ambos os estudos, a SIS permitiu a proliferação do urotélio e tecidos conjuntivo e vascular sobre o enxerto mesmo já aos 30 dias de pós-operatório. Kropp et al. (44), descrevem ainda a ocorrência das três camadas histológicas (mucosa, muscular e serosa), porém, com perdas da organização e arquitetura normal da camada muscular em algumas regiões.

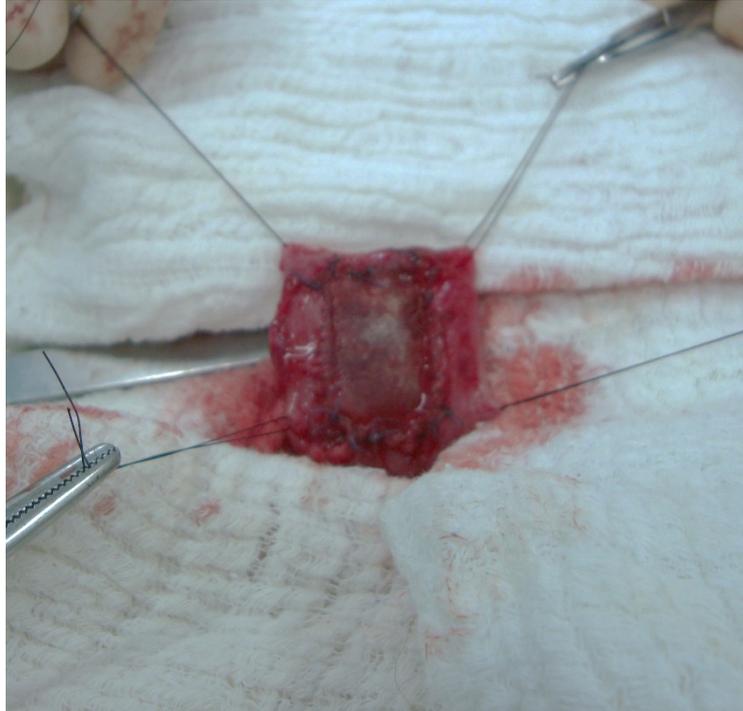


Figura 3. Implante da membrana SIS em bexiga de cão. Note a colocação de suturas em padrão simples contínuo entre as bordas da membrana e a bexiga.

Dentre as demais matrizes extracelulares utilizadas na reparação vesical podem-se citar as derivadas de tecidos como derme e bexiga, normalmente de origem suína, sendo a última também denominada BSM (Bladder Submucosal Matrix) (34,35,46). Assim como a SIS, são constituídas basicamente por colágeno, porém podem diferir quanto aos tipos predominantes. De acordo com Davis et al. (46), a SIS é constituída principalmente por colágeno do tipo I, enquanto que a BSM apresenta proporcionalmente maiores quantidades de colágeno dos tipos III, IV e VI.

Entretanto, apesar das diferenças moleculares, estudos experimentais e clínicos com as diversas matrizes extracelulares têm apresentado em geral resultados semelhantes (36,46). Probst et al. (50), avaliando sete cães submetidos à cistoplastia com BSM homóloga, verificaram à histologia invasão de células uroepiteliais já aos 30 dias de pós-operatório com completa reparação das áreas periféricas aos sete meses. Poucas células inflamatórias mononucleares foram verificadas após 30 dias da cirurgia.

Apesar dos resultados promissores, Know et al. (30), no estudo supracitado, verificaram que os enxertos acelulares induziram acentuada reação do tipo corpo estranho quando comparados aos implantados com células. Davis et al. (46), sugerem que a presença de resquícios de DNA suíno nas matrizes extracelulares sejam os responsáveis pela acentuada reação inflamatória. Em concordância Badylak (35) também infere que agentes foto-oxidantes e químicos, empregados no processo de descélularização, possam estar envolvidos e diante da especulação, a principal recomendação da maioria dos autores tem sido avaliar a real segurança desses materiais por meio de estudos prospectivos longos. A associação desses

materiais a técnicas de cultivo celular, abordadas a seguir, constitui outra opção para evitar ou minimizar essa e demais potenciais complicações.

Terapia celular

Visando aprimorar os resultados obtidos com o uso de matrizes extracelulares e outros materiais sintéticos degradáveis, a bioengenharia com base na terapia celular tornou-se uma alternativa à reparação da bexiga (51). O emprego de células, selecionadas e transplantadas em diferentes materiais, permite a substituição parcial ou total de órgãos lesados ou degenerados (5). No que se refere à cirurgia urológica, a utilização de células uroepiteliais e musculares lisas possibilitou a reparação anatômica e funcional da bexiga (30,45,51). Da mesma maneira, Yoo et al. (52), avaliando a reparação uretral por meio do uso de enxertos biodegradáveis semeados com células uroepiteliais e musculares, constataram que a transplantação das células foi efetiva no retorno à função tecidual.

Adicionalmente, o uso de células em enxertos previne a formação de contraturas e a sua reabsorção, uma vez que a ocorrência de processo inflamatório exacerbado, induzido pelo contato prolongado de urina com o enxerto desnudo, ou seja, sem a cobertura celular, seria o responsável pela sua reabsorção (5,45,53).

As diferentes fontes celulares utilizadas na engenharia de tecidos possuem suas vantagens e inconvenientes. As células autólogas utilizadas na reparação tecidual da bexiga podem ser obtidas de biópsias cirúrgicas da bexiga, ureter e pelve renal do paciente a ser beneficiado com a terapia celular (5,54). Zhang et al. (54) descrevem ainda a obtenção de células autólogas viáveis a partir da própria urina. A obtenção de células autólogas em pacientes com lesões neoplásicas, contudo, torna a segurança do procedimento bastante questionável (54,55).

Já as células homólogas podem ser obtidas de tecidos cadavéricos e consistem em uma alternativa para a reparação de tecidos lesados, uma vez que possuem as mesmas características das células autólogas, incluindo a sua capacidade de se auto-replicarem (56). Segundo Wakitani et al. (57), as células homólogas quando expandidas *in vitro* possuem também potencial imunogênico reduzido e podem ser utilizadas com segurança no reparo de lesões em diferentes tecidos.

As células podem ainda ser provenientes de outras fontes, como a medula óssea e embriões (54,58). Nesses casos, as células são pluripotentes e normalmente necessitam ser diferenciadas em condições específicas para cada tipo celular desejado (8,54,58).

Para o alcance de sucesso utilizando-se células, contudo, faz-se necessária a semeadura dessas sobre superfícies que contenham propriedades adequadas para adesão, sobrevivência, diferenciação e interação com outras células também transplantadas e do tecido circunvizinho (5,32). De acordo com a literatura, as matrizes acelulares originadas de tecidos de mamíferos possuem tais características (54,59).

Estudos utilizando a SIS semeada com células uroepiteliais e/ou musculares lisas na reparação da bexiga apresentaram resultados favoráveis ao seu emprego (45,60). Segundo Zhang et al. (60), avaliando a reparação tecidual da bexiga de cães com células uroepiteliais e musculares *versus* células da medula óssea, semeadas na SIS, verificaram excelente expansão do enxerto e manutenção do formato da bexiga em aproximadamente 33% (2/6) dos cães submetidos à cistoplastia com enxerto semeado com células. Paralelamente, os enxertos acelulares apresentaram falhas na organização das fibras musculares que permaneceram localizadas apenas na transição entre o enxerto e o tecido nativo, bem como retração moderada do enxerto, urolitíase e a formação de áreas de calcificação distrófica.

Já no estudo conduzido por Yoo et al. (31), avaliando 10 cães da raça beagle, não foram observadas diferenças histopatológicas entre as bexigas neoformadas com enxerto acelular e

com células uroepiteliais e musculares. A capacidade vesical, porém apresentou maior aumento nas bexigas reconstruídas com enxertos semeados com células.

Nesse contexto, as células musculares são importantes para a manutenção da integridade estrutural e organização celular do enxerto (5,45,59). Enxertos que não são semeados com células musculares apresentam falha de reepitelização e complicações, pois apesar do epitélio possuir uma alta capacidade regenerativa, são as células musculares que de alguma maneira ordenam a proliferação celular (5,45).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Inúmeras são as disfunções da bexiga que necessitam de tratamento cirúrgico e mais especificamente, de cirurgias reparadoras. Diversas técnicas foram desenvolvidas ao longo da História, muitas inclusive com resultados satisfatórios. Contudo, as complicações inerentes a essas técnicas limitam suas aplicações clínicas ou simplesmente restringem-nas ao campo experimental.

Em razão disso, fez-se necessária a busca por novas técnicas utilizando materiais prostéticos ou naturais que proporcionassem a formação de um tecido de reparação com qualidade e função semelhantes ao tecido vesical original, e que cursassem com menor ocorrência de complicações.

É nesse contexto que surgiram novas técnicas envolvendo a utilização de matrizes extracelulares associadas à terapia celular. A obtenção de um substrato que favorecesse a adesão e proliferação celulares aliado ao reduzido potencial antigênico das matrizes extracelulares permitiu que a bioengenharia com base na terapia celular se tornasse uma alternativa à substituição parcial ou total de órgãos lesados ou degenerados, e constituísse um verdadeiro norte para as pesquisas recentes nas áreas de cirurgias reconstrutiva e urológica em Medicina e Medicina Veterinária.

A realização de ensaios clínicos empregando células às matrizes extracelulares, contudo, ainda é bastante insipiente, o que torna novos estudos necessários para elucidar os mecanismos de interação entre as células e as diferentes matrizes extracelulares e, principalmente, entre as células implantadas e as nativas. Dessa forma, acredita-se que seja possível instituir o material ideal e minimizar as potenciais complicações advindas das cirurgias reparadoras da bexiga, tornando-as em fim opções realmente factíveis e amplamente disponíveis.

REFERÊNCIAS

1. Waldron DR. Bexiga. In: Slatter D. Manual de Cirurgia de Pequenos Animais. 3a ed. Barueri: Manole; 2003. p.1629-37.
2. Macphail CM. Surgery of the bladder and urethra. In: Fossum TW, Dewey CW, Horn CV, Johnson AL, Macphail CM, Radlinsky MG, et al. Small Animal Surgery. 4th ed. St. Louis: Elsevier Mosby; 2013. p.735-79.
3. Saito M, Yoshikawa Y, Ohmura M, Yokoi K, Kondo A. Functional restoration of rat bladder after subtotal cystectomy: in vivo cystometry and in vivo study of whole bladder. Urol Res. 1996;24:171-5.
4. O'Sullivan D, Barrett DM. Urothelial substitutes: bladder. J Endourol. 1993;7:423-5.
5. Atala A. Tissue engineering of artificial organs. J Endourol. 2000;14:49-57.

6. Danielsson C, Ruault S, Basset-Dardare A, Frey P. Modified collagen fleece, a scaffold for transplantation of human bladder smooth muscle cells. *Biomaterials*. 2006;27:1054-60.
7. Kropp BP, Cheng EY. Bioengineering organs using small intestinal submucosa scaffolds: in vivo tissue-engineering technology. *J Endourol*. 2000;14:59-62.
8. Koh CJ, Delo DM, Lee JW, Siddiqui MM, Lanza RP, Soker S, et al. Parthenogenesis-derived multipotent stem cells adapted for tissue engineering applications. *Methods*. 2009;47:90-7.
9. Figuera RA, Da Silva MC, Souza TM. Pathological aspects of 155 fatal cases of dogs victimized by motor vehicles accidents. *Cienc Rural*. 2008;38:1375-80.
10. Knapp DW. Tumors of the Urinary System. In: Withrow SJ, MacEwen EG. *Small Animal Clinical Oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2001. p.490-9.
11. Henry CJ. Transitional Cell Carcinoma. In: *Proceedings of the 32 World Small Animal Veterinary Association*; 2007; Sydney, Australia. Sydney: WSAVA; 2007.
12. Chun R. Canine bladder tumors: beyond piroxicam. In: *Proceedings of the North American Veterinary Conference*; 2006; Orlando, USA. Orlando: NAVC; 2006. p.7-11.
13. Rossetto VJV, Brandão CVS, Ranzani JJT, Pavan PT, Mamprim MJ, Amorim RL, et al. Radical exeresis of bladder transitional cell carcinoma in dog: survival superior to two years. *Vet Zootec*. 2009;16:321-4.
14. Figueiredo JAD. *Cistoplastias em cães – revisão de literatura [dissertação]*. Botucatu: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista; 2004.
15. Nelson RW, Couto CG. Infecções do trato urinário. In: Nelson RW, Couto CG. *Fundamentos de medicina interna de pequenos animais*. 2a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p.364-8.
16. Reche Junior A, Hagiwara MK. Similarities between the feline idiopathic lower urinary tract disease and human interstitial cystitis. *Cienc Rural*. 2004;34:315-21.
17. Wounters F, De Barros CSL, Wounters ATB, Kommers GD. Feline Urologic Syndrome: 13 cases. *Cienc Rural*. 1998;28:497-500.
18. Lorenz MD, Kornegay JN. Disorders of micturition. In: Lorenz MD, Kornegay JN. *Handbook of veterinary neurology*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2006. p.75-90.
19. Ader PL, Hobson HP. Exstrophy of the bladder in a dog. *JAAHA*. 1978;15:103-7.
20. Tizzoni G, Foggi A. Die Wiederherstellung der Harnblas Experimentelle Untersuchungen. *Zent Bl Chir*. 1888;15:921-6.
21. Greca FH, Sousa Filho ZA, Silva APG, Leonel IS, Soccol AT, Feres AN, et al. The use of porcine small intestine submucosa as a graft for urinary bladder augmentation in dogs. *Acta Cir Bras*. 2004;19:670-6.
22. Rigaud J, Le Normand L. Augmentation enterocystoplasty. *Ann Urol*. 2004;38:298-310.

23. Schwarz PD, Egger EL, Klause SE. Modified "cut-patch" ileocystoplasty for urinary bladder reconstruction in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1991;198:273-7.
24. Ueno K, Yamanaka N, Kimura K, Arakawa S, Kamidono S, Sara I. Bladder reconstruction with autotransplanted ileum in the dog: better functional results than standard enterocystoplasty. *BJU Int.* 2001;87:703-7.
25. Piser JA, Mitchell ME, Kulb TB, Rink RC, Kennedy HA, McNulty A. Gastrocystoplasty and colocystoplasty in canines: the metabolic consequences of acute saline and acid loading. *J Urol.* 1987;138:1009-13.
26. Mitchell ME, Plaire JC. Augmentation cystoplasty. In: Gillenwater JY, Grayback JT, Howards SS, Mitchell ME. *Adult and pediatric urology.* Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins; 2002. p.2245.
27. Kristjarsson A, Abol-Enein H, Alm P, Mokhtar AA, Ghoneim MA, Månsson W. Long-term renal morphology and function following enterocystoplasty (refluxing or anti-reflux anastomosis): an experimental study. *Br J Urol.* 1996;78:840-6.
28. Gitlin JS, Wu X, Sun T, Ritchey ML, Shapiro E. New concepts of histological changes in experimental augmentation cystoplasty: insights into the development of neoplastic transformation at the enterovesical and gastrovesical anastomosis. *J Urol.* 1999;162:1096-100.
29. Massetti FM, Manzano JP, Paiva CS, Couto L, Utida C, Andreoni C, et al. Preparo intestinal para cistectomia radical. Vale a pena? *Rev Bras Med.* 2011;1:4-5.
30. Kwon T, Yoo J, Atala A. Local and systemic effects of a tissue engineered neobladder in a canine cystoplasty model. *J Urol.* 2008;179:2035-41.
31. Yoo JJ, Meng J, Oberpenning F, Atala A. Bladder augmentation using allogenic bladder submucosa seeded with cells. *Urology.* 1998;51:221-5.
32. Cunha JR AG. Estudo morfológico de nova mucosa intestinal formada sobre retalho homólogo de matriz acelular. Modelo experimental em ratos [dissertação]. Brasília: Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília; 2006.
33. Ashkar L, Heller E. The silastic bladder patch. *J Urol.* 1967;98:679-83.
34. Rohrmann D, Albrecht D, Hannappel J, Gerlach R, Schwarzkopp G, Lutzeyer W. Alloplastic replacement of the urinary bladder. *J Urol.* 1996;156:2094-7.
35. Badylak SF. Xenogeneic extracellular matrix as a scaffold for tissue reconstruction. *Transpl Immunol.* 2004;12:367-77.
36. Kim BS, Baez CE, Atala A. Biomaterials for tissue engineering. *World J Urol.* 2008;18:2-9.
37. Youssef D, Chopin D, Leandri J, Auvert J, Loisançe D, Abbou C. Cystoplasty using a resorbable polyglactin prosthesis covered by a free peritoneal flap. *Ann Urol.* 1988;22:263-7.

38. Monsour MJ, Mohammed R, Gorham SD, French DA, Scott R. An assessment of a collagen/vicryl composite membrane to repair defects of the urinary bladder in rabbits. *Urol Res.* 1987;15:235-8.
39. Zhang Y, Frimberger D, Cheng EY, Lin H, Kropp BP. Challenges in a larger bladder replacement with cell-seeded and unseeded small intestinal submucosa grafts in a subtotal cystectomy model. *BJU Int.* 2006;98:1100-5.
40. Moon SJ, Kim DH, Jo JK, Chung JH, Lee JY, Park SY, et al. Bladder reconstruction using bovine pericardium in a case of enterovesical fistula. *Korean J Urol.* 2011;52:150-3.
41. Andretto R, Gonzales J, Neto JG, Miranda JF, Antunes AM. Experimental cystoplasty in dogs using preserved equine pericardium. *Rev Assoc Med Bras.* 1981;27:153-4.
42. Fishman IJ, Flores FN, Scott B, Spjut HJ, Morrow B. Use of fresh placental membranes for bladder reconstruction. *J Urol.* 1987;138:1291-4.
43. Kambic H, Kay R, Chen JF, Matsushita M, Harasaki H, Zilber S. Biodegradable pericardial implants for bladder augmentation: a 2.5 year study in dogs. *J Urol.* 1992;148:539-43.
44. Kropp BP, Rippey MK, Badylak SF, Adams MC, Keating MA, Rink RC, et al. Regenerative urinary bladder augmentation using small intestinal submucosa: urodynamic and histopathologic assessment in long-term canine bladder augmentations. *J Urol.* 1996;155:2098-104.
45. Rossetto VJV, Mota LSL, Rocha NS, Miot HA, Grandi F, Brandão CVS. Grafts of porcine small intestinal submucosa seeded with cultured homologous smooth muscle cells for bladder repair in dogs. *Acta Vet Scand.* 2013;55:1-6.
46. Davis NF, Mcguire BB, Callanan A, Flood HD, Mcgloughlin TM. Xenogenic extracellular matrices as potential biomaterials for interposition graftin in urological surgery. *J Urol.* 2010;184:2246-53.
47. Gilbert TW, Sellaro TL, Badylak SF. Decellularization of tissues and organs. *Biomaterials.* 2006;27:3675-83.
48. Voytik-Harbin SL, Brightman AO, Kraine MR, Waisner B, Badylak SF. Identification of extractable growth factors from small intestinal submucosa. *J Cell Biochem.* 1996;67:478-91.
49. Yamada KM, Paukov R, Cukierman E. Dimensions and dynamics in integrin function. *Braz J Med Biol Res.* 2003;36:959-66.
50. Probst M, Piechota HJ, Dahiya R, Tanagho EA. Homologous bladder augmentation in dog with the bladder acellular matrix graft. *BJU Int.* 2000;85:362-71.
51. Atala A, Bauer SB, Soker S, Yoo JJ, Retik AB. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. *Lancet.* 2006;367:1241-6.

52. Yoo J, Satar N, Retik AB, Atala A. Ureteral replacement using biodegradable polymer scaffolds seeded with urothelial and smooth muscle cells. *J Urol.* 1995;153:375.
53. Cheng F, Yoo J, Atala A. Acellular collagen matrix as a possible “off the shelf” biomaterial for urethral repair. *Urology.* 1999;54:407-10.
54. Zhang Y, McNeill E, Tian H, Soker S, Andersson K, Yoo JJ. Urine derived cells are a potential source for urological tissue reconstruction. *J Urol.* 2008;180:2226-33.
55. Yiang Z, Guomin W. Allogeneic stem cells seeded tissue engineered bladder: a possible alternative for bladder reconstruction and treatment to bladder cancer. *Med Hypotheses.* 2008;70:294-7.
56. Alvez PMM, Carrondo MJT, Cruz PE. Introdução à tecnologia de cultivo em células animais. In: Moraes AM, Augusto EFR, Castilho LR. *Tecnologia do cultivo de células animais.* 1a ed. São Paulo: Roca; 2009. p.2-12.
57. Wakitani S, Kawaguchi A, Tokuhara Y, Takaoka K. Present status of and future direction for articular cartilage repair. *J Bone Miner Metab.* 2008;26:115-22.
58. Xiong X, Fukuoka KG, Ebihara Y, Salm S, Coetzee S, Ontiveros C, et al. Bone marrow cells are able to generate prostatic epithelial and stromal Cells. *J Urol.* 2009;181:41-2.
59. Eberli D, Filho LF, Atala A, Yoo JJ. Composite scaffolds for the engineering of hollow organs and tissues. *Methods.* 2009;47:109-15.
60. Zhang Y, Lin H, Frimberger D, Epstein RB, Kropp BP. Growth of bone marrow stromal cells on small intestinal submucosa: an alternative cell source for tissue engineered bladder. *BJU Int.* 2005;96:1120-5.

Recebido em: 22/01/2015

Aceito em: 04/11/2015