

## Transplante de bexiga. Estudo piloto<sup>1</sup>

Bladder transplant. Pilot study

**Frederico Teixeira Brandt<sup>2</sup>, Felipe Rinald Lorenzato<sup>3</sup>, Carla Daisy Costa Albuquerque<sup>4</sup>**

1. Trabalho realizado na Unidade de Pesquisa de Incontinência Urinária da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).
2. Pesquisador CNPq, Doutor e Livre Docente em Urologia – USP, Professor Adjunto em Urologia da UFPE.
3. Phd, Pesquisador da Unidade de Pesquisa em Incontinência Urinária (UFPE).
4. Doutor em Cirurgia – UFPE, Professor Adjunto da UFPE.

---

### RESUMO

**OBJETIVO:** Desenvolver um modelo biológico que seja viável para o estudo sistemático do transplante de bexiga.

**MÉTODOS:** Cães mestiços vivos são usados como doadores e receptores do segmento supra-trigonal da bexiga.

**RESULTADOS:** Os pacientes transplantedados só fizeram uso de imunossupressão por 15 dias, estão vivos e saudáveis com 18 meses de transplante. Desde o primeiro mês de transplante os cães apresentam controle funcional da micção, inclusive sem urina residual importante.

**CONCLUSÃO:** Transplante de bexiga em cães é um modelo viável, fisiológico e simples.

**Descritores:** Transplante. Enxerto. Transplante de bexiga. Reconstrução vesical. Ampliação vesical. Cães.

---

### ABSTRACT

**PURPOSE:** Our aim was to study the feasibility of bladder transplants.

**METHODS:** Alive mongrel dogs are being used as trigone bladder segment donors and receptors

**RESULTS:** The transplanted patients had 15 days of immunosuppression and so far an 18-months satisfactory post-operative outcome. Since a month after surgery, the dogs have been presenting full functional control of micturition and the evaluations have been showing normal bladder storage and contraction capacities.

**CONCLUSION:** bladder transplants in dogs is a possible, physiological and simple model.

**KEY WORDS:** Bladder transplant. Bladder reconstruction. Augmentation, grafts. Dog

---

## Introdução

Os problemas relacionados ao armazenamento vesical são muitos e relevantes. Eles, além de influírem de forma efetiva na qualidade de vida, podem eventualmente evoluir para falência renal. Atualmente, mudanças importantes nas práticas de promoção à saúde estão aumentando a longevidade e por conseqüência fazendo com que as pessoas fiquem mais vulneráveis aos diversos tipos de câncer<sup>1,2</sup>. Com o avanço da tecnologia, os diversos tipos de transplante têm sido amplamente aceitos e efetuados no mundo todo, inclusive para a reconstituição de órgãos retirados em parte ou no todo quando tomados por determinados tipos de câncer. Contudo, mesmo com as mais diversas indicações para reconstrução vesical, não há qualquer relato de transplante de bexiga. Nem mesmo é questionado por quê não se realiza transplante do referido órgão?

Há consenso que a ampliação vesical utilizando outro órgão como doador de tecido é um procedimento cirúrgico de grande porte, tecnicamente difícil de ser realizado, demanda comprometimento parcial dos órgãos envolvidos, como intestino ou estômago e a neobexiga formada é freqüentemente do tipo neurogênica. Pode ocorrer como complicação: obstrução, infecção, fístula, insuficiência renal, maior índice de câncer, distúrbio metabólico e em alguns casos necessidade de reoperação<sup>1,2</sup>.

Outra alternativa para ampliar bexiga fundamenta-se na fabricação de tecido artificial produzido em laboratório, pelo crescimento de tecido vesical a partir de células tronco ou de algum tipo de matriz<sup>3</sup>. Contudo, os pesquisadores estão distantes de apresentarem uma solução viável do ponto de vista técnico e monetário.

É relatado, com grande destaque, que coração transplantado reinerva. Segundo Murphy e col.<sup>4</sup>, nervos foram identificados atravessando linhas de sutura do transplante, provocando por conseqüência auto-remodelagem do sistema nervoso intrínseco do coração transplantado<sup>4</sup>.

Asahara e col.<sup>5,6</sup> reportaram um processo biológico que eles denominaram vasculogêneses, envolvendo células progenitoras endoteliais circulantes (EPCs). Eles isolaram o suposto EPCs de sangue humano usando anticorpos para dois antígenos que são compartilhados por angioblastos e por células hematopoéticas tronco: CD34, que é expressada por células hematopoéticas tronco mas é perdido durante a diferenciação, e Flk-1, um receptor para fator de crescimento vascular que é expressado por células tronco hematopoéticas precoces e células endoteliais. Mas, que interrompe o processo para ser somente manifestado durante diferenciação hematopoética. Quando misturado com fibinogênio, os EPCs mononucleares do plasma formam estruturas tubulares, um fenômeno morfológico característico de angiogênese em vitro. Tais estudos sobre EPCs eram controversos no início; contudo, recentemente eles estão tendo mais uniformidade e aceitabilidade<sup>5,6</sup>.

Baseado nos princípios do transplante cardíaco, é hipotetizado que se o trígono é a unidade funcional do controle vesical, o marca-passo do órgão como um todo, o transplante de bexiga acima do trígono poderia ter sucesso do ponto de vista técnico e funcional<sup>8-10</sup>.

Visto que de fato o tecido vesical cicatriza rapidamente e efetivamente, é hipotetizado, também, que pode haver processo fisiológico de neovascularização e neoinervação do tecido transplantado, por contiguidade a partir do trígono vesical. Dessa forma, eventualmente, resultando em uma bexiga com função normal no paciente receptor<sup>11,12</sup>.

Todos as equipes de transplante espalhadas pelo mundo já apresentam uma rotina de sucesso nos diversos transplantes. Como: de coração, pulmão, rim, córnea, medula, fígado e outros. Contudo, bexigas são sempre desperdiçadas. Dado a relevante necessidade de alternativas de tratamento simples e efetivo para resolver os problemas relacionados com armazenamento e esvaziamento vesical, foi decidido a execução dessa pesquisa inédita sobre transplante de bexiga em cães, com a finalidade de se investigar um modelo experimental adequado ao estudo dessa nova modalidade de transplante.

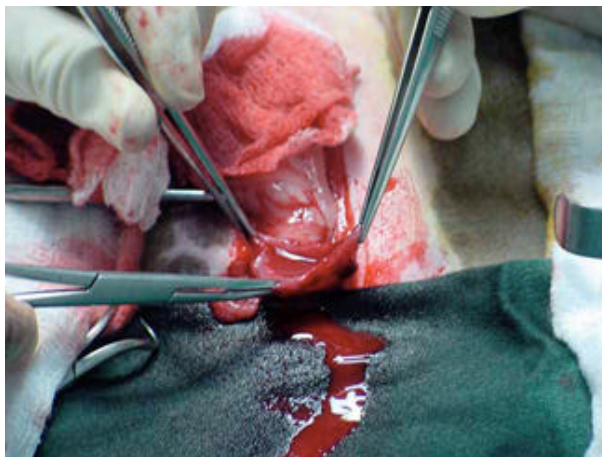
## **Métodos**

Trata-se de um estudo longitudinal prospectivo realizado por pesquisadores da Unidade de Pesquisa em Incontinência Urinária da Universidade Federal de Pernambuco. São descritos quatro casos de cães mestiços, fêmeas, adultos jovens, com peso variado entre 11 e 12 Kg, submetidos a transplante de bexiga e seu subsequente curso clínico por 18 meses.

Pacientes: Cães foram escolhidos como modelo experimental por terem bexiga de capacidade média e comportamento ameno. Todos os cães foram selecionados, por sorteio, a partir de um grupo de animais rotineiramente capturados nas ruas pela autoridade sanitária do Estado e que, após cumprirem as formalidades legais, seriam obrigatoriamente sacrificados. Eles foram examinados por veterinários e tratados de infecção e infestação comuns aos caninos de rua. Fizeram no pré-operatório os seguintes exames: avaliação clínica, hemograma, sumário de urina, urocultura, ultrasonografia do abdome total e urografia excretora. Todos dentro da normalidade.

### *Procedimento*

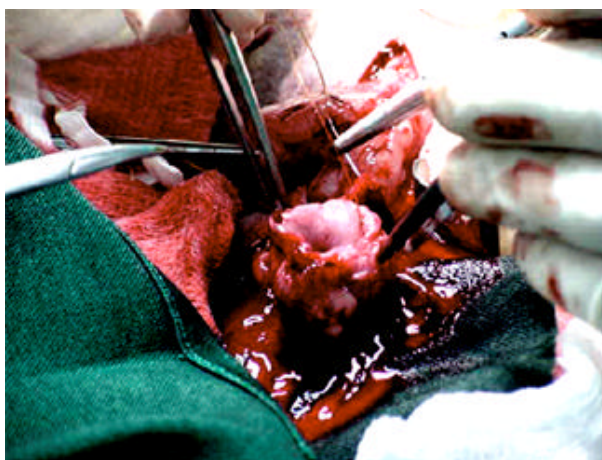
O animal, sob anestesia endotraqueal e em posição de litotomia dorsal, após antissepsia do campo operatório, foi submetido a uma incisão suprapúbica longitudinal mediana de cerca de 8cm. A cavidade abdominal foi aberta e a bexiga exposta. A bexiga cheia de cada animal foi então incisionada em bloco acima de aproximadamente 1cm do trígono (Figura 1).



**FIGURA 1** - Base da bexiga deixada como marca-passo da contração do segmento transplantado.

O segmento a ser transplantado foi colocado em cuba com soro fisiológico a 0,9% por cerca de 40 minutos.

De forma aleatória, de dois em dois, cada animal foi doador e receptor da bexiga do outro animal, pesando cada segmento supra-trigonal em torno de 8g. A bexiga doada foi suturada em bloco ao trígono do receptor, com categute cromado 3-0, em sutura contínua, de forma hermética (Figura 2).



**FIGURA 2** - Sutura simples com categute cromado 3-0, anastomosando o segmento de bexiga doada com a base vesical do receptor. O meato ureteral direito pode ser visto no trígono.

Foi procedida a revisão da cavidade abdominal e as estruturas anatômicas de contenção foram fechadas por plano. Uma sonda de Foley número 12 French foi introduzida, via uretra, na bexiga e deixada por 7 dias com drenagem contínua em sistema fechado. A imunossupressão foi feita por 15 dias com Azotioprina na dosagem de 2mg/Kg. Em cada animal, durante o uso da sonda vesical, foi administrado 200mg de Norfloxacin, por via intramuscular, de 12 em 12 horas.

## Resultados

As observações diárias realizadas nos cães transplantados foram consideradas como sendo de animais calmos, com comportamento normal, exame clínico sem anormalidade e micção dentro do padrão fisiológico para caninos.

Os exames ultra-sonográficos realizados com um dia do pós-operatório, com 15 e 90 dias e com um ano mostram bexigas normais, tanto no enchimento como no esvaziamento<sup>13-15</sup>, conforme figuras 3A e B. Inclusive, com os cães apresentando quadro clínico compatível com micção fisiológica. As urografias excretoras de cada animal foram realizadas com 3 e 12 meses do ato operatório e, também, estão completamente normais (Figura 4).

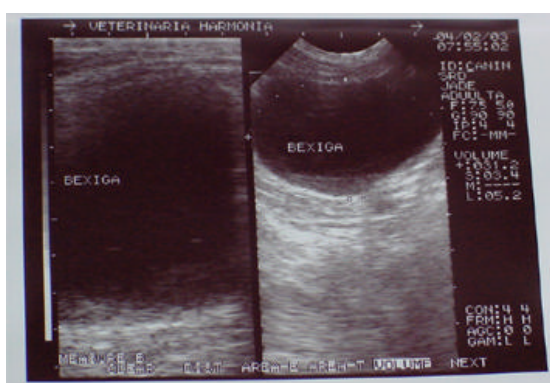
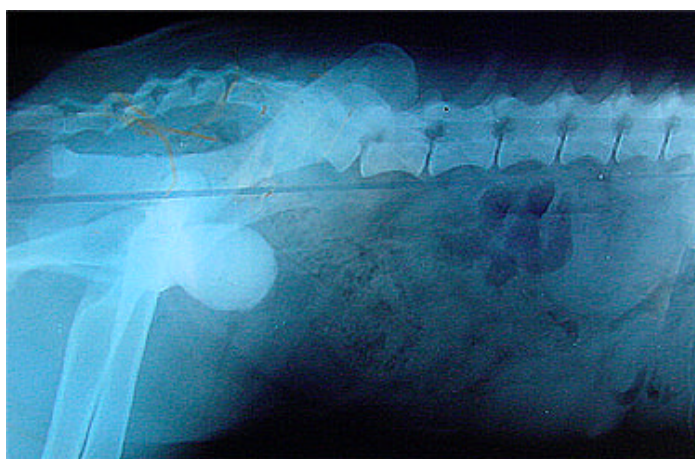


Figura 3A



Figura 3B

**FIGURAS 3A E B** - Exames ultra-sonográficos demonstrando a bexiga transplantada com três meses. A bexiga está normal, sem vazamento. B. Ilustra uma contração vesical normal e volume urinário residual normal.



**FIGURA 4** - Urografia excretora feita com três meses do transplante, dentro da normalidade.

As cistoscopias realizadas no décimo-quinto dia do pós-operatório revelaram aspecto macroscópico de cicatrização satisfatória em torno das bordas entre o transplante e o tecido vesical original.

## **Discussão**

É evidente que o transplante foi realizado com a porção supra-trigonal da bexiga e não com o órgão inteiro. Nessa situação, fica patente que não há necrose do segmento transplantado e que há pronto restabelecimento da função vesical na sua plenitude: armazenamento e esvaziamento. Isso é surpreendente e sugere que o sistema biológico de inervação e vascularização se faz por contigüidade e a partir do trígono vesical, semelhante ao que acontece com o coração<sup>8-10</sup>.

Não se sabe, ainda, como deve ser feito o transplante de bexiga no homem e como será o comportamento biológico. Contudo, está sendo colocado para a comunidade científica, pela primeira vez, as bases teóricas de um modelo experimental que se destina a viabilizar o referido transplante em humanos. E isso, até que se prove o contrário, é bastante promissor.

É provável que em animais maiores o transplante vesical precise ser contemplado com algum tipo complementar de vascularização. Deve-se, entretanto, ressaltar que a bexiga transplantada do cão recuperou completamente a função miccional em curto espaço tempo. Ou seja, uma resposta biológica completamente diferente de ampliação vesical realizada as custas de tecido de outro órgão doador, que evolui com quadro de neobexiga neurogênica. Logo, hipoteticamente, nada impede que a vascularização da bexiga transplantada em qualquer outro animal, também, possa se fazer rapidamente por contigüidade através das paredes do trígono original.

Acredita-se que o trabalho em pauta abre uma importante linha de pesquisa em relação ao transplante de tecidos, especialmente ao de bexiga. Isso possibilitará várias alternativas e poderá responder várias indagações. Por exemplo, como será o transplante da bexiga inteira? Como será o comportamento da bexiga do doador em morte cerebral? O paciente receptor da bexiga transplantada precisará usar imunossupressão? Que tipo e em que dosagem? Como será a questão da imunocompatibilidade entre doador e receptor? Vale ressaltar que com 18 meses do transplante vesical, todos os quatro cães estão vivos, com saúde perfeita e sem fazerem uso de imunossupressor.

Na Unidade de Pesquisa sobre Incontinência Urinária da Universidade Federal de Pernambuco, está programado a seguinte sequência de eventos a partir desse estudo piloto sobre transplante de bexiga: doadores com morte cerebral, transplante da bexiga inteira, um grupo sem imunossupressão desde o início, um grupo com neovascularização a partir de vasos pélvicos.

Após a realização das diversas etapas programadas para o projeto experimental sobre transplante de bexiga e na hipótese de haver reconhecimento da comunidade científica, pretende-se propor ao Conselho de Bioética da Universidade Federal de Pernambuco permissão para realizar-se o referido transplante em seres humanos. Considera-se que o paciente ideal para o primeiro transplante de bexiga deve ser uma criança com extrofia vesical.

## **Conclusão**

Transplante de bexiga em cães é um modelo viável, fisiológico e simples.

## Referências

1. Webster C, Bukkapatnam R, Seigne JD, Pow-Sang J, Hoffman M, Helal M, Ordorica R, Lockhart JL. Continent colonic urinary reservoir (Florida pouch): long-term surgical complications (greater than 11 years). *J Urol* 2003;169:174-6.
2. Yong SM, Dublin N, Pickard R, Cody DJ, Neal DE, N'Dow J. Urinary diversion and bladder reconstruction/replacement using intestinal segments for intractable incontinence or following cystectomy (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1):CD003306.
3. Sutherland RS, Baskin LS, Hayward SW, Cunha GR. Regeneration of bladder urothelium, smooth muscle, blood vessels and nerves into an acellular tissue matrix. *J Urol* 1996; 156(2 Pt 2):571-7.
4. Murphy DA, Thompson GW, Ardell JL, McCraty R, Stevenson RS, Sangalang VE, Cardinal R, Wilkinson M, Craig S, Smith FM, Kingma JG, Armour JA. The heart reinnervates after transplantation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1769-81.
5. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, Witzenbichler B, Schatteman G, Isner JM. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997; 275:964-8.
6. Asahara T, Masuda H, Takahashi T, Kalka C, Pastore C, Silver M, Kearne M, Magner M, Isner J. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res* 2000; 85:221-8.
7. Lin Y, Weisdorf DJ, Solovey A, Hebbel RP. Origins of circulating endothelial cells and endothelial outgrowth from blood. *J Clin Invest* 2000; 105:71-7.
8. Kusakabe K. Regional cardiac sympathetic reinnervation in transplanted human hearts detected by 123I-MIBG SPECT imaging. *Ann Nucl Med* 2000; 14:333-7.
9. Bengel FM, Ueberfuhr P, Schiepel N, Nekolla SG, Reichart B, Schwaiger M. Effect of sympathetic reinnervation on cardiac performance after heart transplantation. *N Engl J Med* 2001; 345:731-8.
10. Bengel FM, Ueberfuhr P, Hesse T, Schiepel N, Ziegler SI, Scholz S, Nekolla SG, Reichart B, Schwaiger M. Clinical determinants of ventricular sympathetic reinnervation after orthotopic heart transplantation. *Circulation* 2002; 106:831-5.
11. Brandt FT, Lorenzato FR, Albuquerque CD. Treatment of vesical fistula by bladder mucosa autograft technique. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 645-8.
12. Brandt, FT, Albuquerque CDC, Lorenzato, FR. Female uretral reconstruction with amnion grafts. *Int J Surg Invest* 1999; 1: 409-14.
13. Geisse AL, Lowry JE, Schaeffer DJ, Smith CW. Sonographic evaluation of urinary bladder wall thickness in normal dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 1997; 38:132-7.
14. Sharifi-Aghdas, Ghaderian N, Payand A. Free bladder mucosal autograft in the treatment of complicated vesicovaginal fistula. *JBU Int.* 2002;1:54-6.
15. Atalan G, Barr FJ, Holt PE. Frequency of urination and ultrasonographic estimation of residual urine in normal and dysuric dogs, *Res Vet Sci* 1999; 67: 295-9.

### Correspondência:

Frederico Teixeira Brandt  
 Rua Afonso Celso, 142/301  
 52060-110 Recife – PE  
 Tel: (81)3268-8082  
 Fax: (81)3268-1165  
[fbrandt@elogica.com.br](mailto:fbrandt@elogica.com.br)

Recebimento: 07/03/2004

Revisão: 22/04/2004

Aprovação: 18/05/2004

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

### Como citar este artigo:

Brandt FT, Lorenzato RL, Albuquerque CD. Transplante de bexiga: estudo piloto. *Acta Cir Bras* [serial online] 2004 Jul-Ag;19(4). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/acb> [também em CD-ROM].