

Neovaginoplastia com Pele de Tilápia

Luana Darc de Menezes Braga

Zenilda Vieira Bruno

Maternidade Escola Assis Chateaubriand - Universidade Federal do Ceará (UFC)

Fortaleza, 18 de agosto de 2024

Introdução

A agenesia vaginal, principalmente, pela síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (SMRKH) - distúrbio raro, caracterizado por aplasia parcial ou completa de trompas, úteros e dois terços superiores da vagina, provoca inúmeras questões psicológicas e emocionais, inclusive no que se refere à sexualidade e ao futuro reprodutivo. Ademais, a radioterapia de órgãos pélvicos por neoplasias possui sequelas, como estenose do canal vaginal. O tratamento de agenesia e estenose vaginal é feito, primeiramente, com uso de dilatadores, ou neovaginoplastia, quando houver falha na terapia de dilatação.

Metodologia

População estudada: Estudo de teor descritivo e experimental, realizado em hospital terciário com 41 pacientes diagnosticadas com agenesia vaginal e estenose pós-braquiterapia entre abril de 2017 e janeiro de 2024.

Preparação da Pele de Tilápia: A Pele Liofilizada de Tilápia do Nilo (PLTN) é lavada com soro fisiológico 0,9% e gluconato de clorexidina 2%, acondicionada em embalagens estéreis e esterilizada por irradiação gama.

Procedimentos cirúrgicos: A PLTN é envolvida num molde de acrílico estéril, com 10 centímetros de comprimento por 3,5 cm de diâmetro, e fixada com sutura simples com fio absorvível.



Figura 1: Preparação do molde com a PLTN.

As pacientes permanecem em posição litotômica. A técnica cirúrgica utilizada é a de Abbe-McIndoe, utilizando a PLTN como enxerto.



Figura 2: Molde de acrílico fixado em quatro pontos nos lábios maiores ao final da cirurgia

Acompanhamento: As pacientes permaneceram internadas com o molde por sete dias, restritas ao leito. Após a alta hospitalar, passaram a usar um molde de silicone, com camisinha, por 30 dias, retirando apenas para higiene. Depois, eram orientadas a manter o molde vaginal por 8 horas diárias, durante dois meses, quando eram liberadas para iniciar atividade sexual.

O acompanhamento ambulatorial foi agendado para 30, 60, 90, 180 e 360 dias após a cirurgia, em que foram avaliadas queixas e uso correto do molde, além de ter sido realizada medição do comprimento vaginal e coleta das biópsias para análise histológica e imunohistoquímica.

Análise histológica: Foram realizadas duas biópsias no terço superior da parede vaginal lateral direita: a primeira em dezessete pacientes, 90 dias após a cirurgia, e a segunda em quinze pacientes, 180 dias após a cirurgia.

Imuno-histoquímica: Foi utilizado um método padrão de estreptavidina-biotina-peroxidase montado em lâminas microscópicas silanizadas.

Resultados

Resultados clínicos: As pacientes foram operadas com bons resultados, obtendo comprimentos vaginais de 5 a 10 centímetros após três meses e média de 7,9 centímetros após um ano, com epitélio mucoso típico.

Quanto à atividade sexual, foi iniciada, em média, aos seis meses. Das 23 pacientes que compareceram ao retorno de 1 ano, 18 relataram início de atividade sexual com penetração.

Resultados histológicos e imunohistoquímicos: Com três meses, a histopatologia de onze pacientes revelou presença de epitélio escamoso estratificado com tecido conjuntivo fibrovascular e infiltrado leucocitário inflamatório moderado com granulócitos polimorfonucleares. Em quatro delas, não havia revestimento epitelial, apenas tecido conjuntivo fibroso, edema e numerosos vasos sanguíneos, junto a intenso infiltrado inflamatório granulocítico.

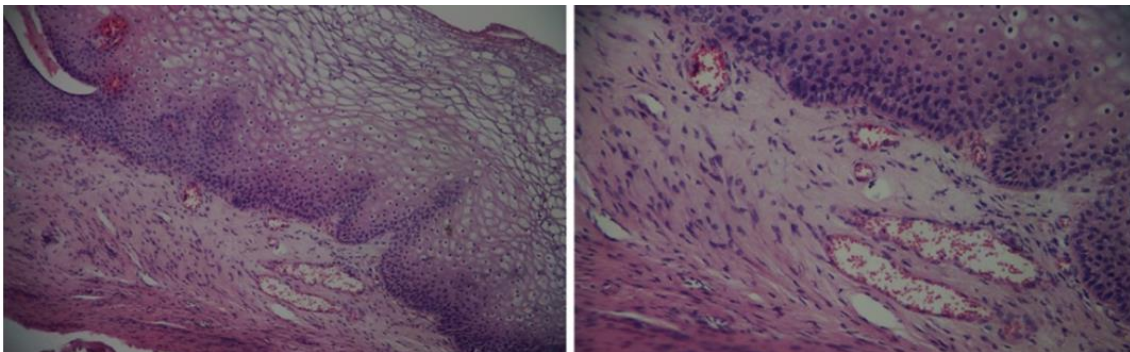


Figura 3: Fotomicrografia da parede vaginal 3 meses após implantação da PLTN, mostrando epitélio escamoso estratificado hiperplásico sob o qual há córion fibrovascular.

Com seis meses, as onze pacientes apresentaram revestimento epitelial estratificado hiperplásico, frequentemente com papilomatose e degeneração vacuolar. O córion subjacente estava densamente colagenizado e, raramente, infiltrado por células inflamatórias.

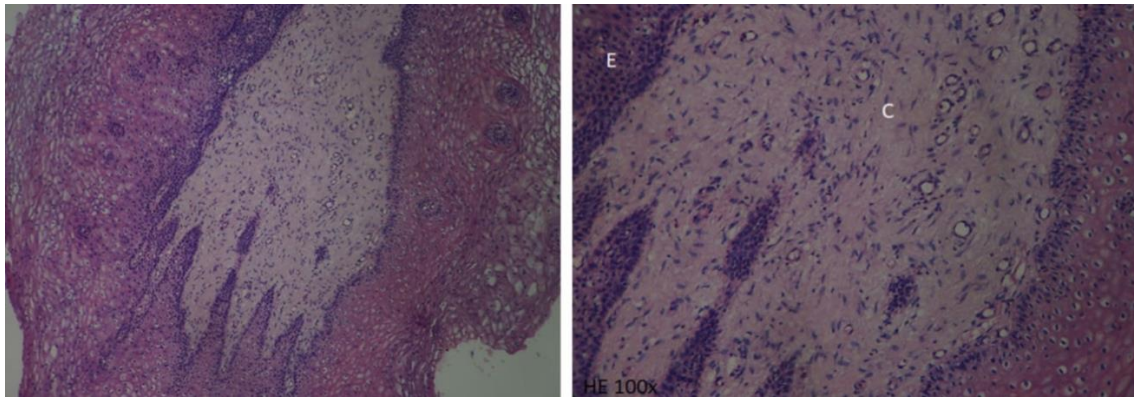


Figura 4: Fotomicrografia da parede vaginal 6 meses após implantação da PLTN, mostrando epitélio escamoso estratificado hiperplásico sob o qual há tecido conjuntivo fibroso com atividade colágena aumentada. (E = epitélio, C = tecido conjuntivo, V = vasos sanguíneos)

A imunohistoquímica revelou intensa positividade com o anticorpo pool CK aos três e seis meses. No entanto, a reatividade com EGFR e anticorpos anti-FGF não ocorreu até seis meses. O anticorpo anti-FGF foi positivo em células epiteliais e conjuntivas.

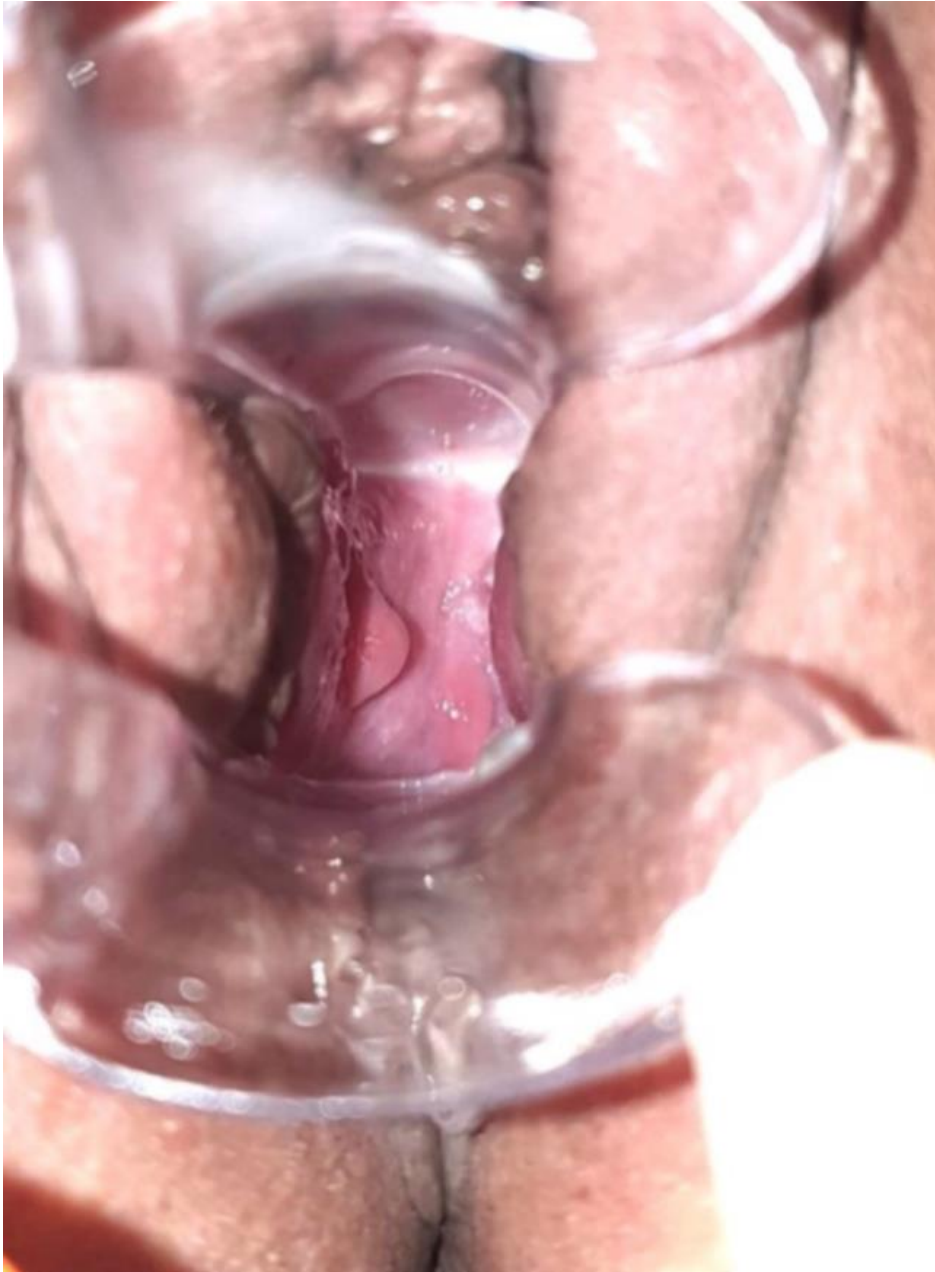


Figura 5: Exame especular demonstrando uma neovagina bem constituída com 8 centímetros 1 ano após a cirurgia.

Quanto às pacientes que realizaram a neovaginoplastia pós-braquiterapia, realizou-se análise histológica de uma paciente com materiais colhidos no momento cirúrgico, demonstrando tecido conjuntivo fibroso com graus diferenciados de celularização, feixes nervosos, tecido muscular, trechos com células inflamatórias mononucleares, extensa área de hemácias extravasadas e remanescente de epitélio escamoso aprisionado; no retorno aos 30 dias, apresentando epitélio pavimentoso estratificado paraceratinizado exibindo acantose, degeneração vacuolar e espongiose sob o qual há córion fibroso com numerosos vasos sanguíneos e hemácias extravasadas, com uma pequena área ulcerado apresentado discreta reação inflamatória; e no retorno aos 90 dias, demonstrando tecido

conjuntivo fibroso edematoso e moderado infiltrado inflamatório leucocitário misto com numerosos granulócitos polimorfonucleares neutrófilos, vasos ectásicos e hemácias extravasadas. Com retorno aos 6 meses, foi observado tecido conjuntivo fibroso exibindo edema, células fusiformes, infiltrado inflamatório histiolinfoplasmocitário com granulócitos polimorfonucleares de permeio, vasos sanguíneos de diferentes calibres e ocasionais células gigantes multinucleadas com sinais de apoptose, além de hemorragia.

| | Diagnóstico | Tempo até a primeira relação sexual após o procedimento | Uso apropriado do molde após o procedimento | Comprimento vaginal em centímetros após 12 meses de procedimento |
|-------------|---------------------|---|---|--|
| Paciente 1 | ROKITANKSY | Sem intercurso sexual | Sim | 5,5 |
| Paciente 2 | ROKITANKSY | 6 meses | Sim | 6 |
| Paciente 3 | DDS | Sem intercurso sexual | Sim | - |
| Paciente 4 | ROKITANKSY | 5 meses | Sim | - |
| Paciente 5 | ROKITANKSY | Sem intercurso sexual | Sim | - |
| Paciente 6 | ROKITANKSY | Sem intercurso sexual | Não | - |
| Paciente 7 | ROKITANKSY | Sem intercurso sexual | Sim | - |
| Paciente 8 | ROKITANKSY | Sem intercurso sexual | Não | - |
| Paciente 9 | ROKITANKSY | 11 meses | Não | 6 |
| Paciente 10 | ROKITANKSY | 11 meses | Sim | 5 |
| Paciente 11 | DDS | 12 meses | Sim | 9 |
| Paciente 12 | ROKITANKSY | 6 meses | Sim | 10 |
| Paciente 13 | DDS | Sem intercurso sexual | Sim | 9 |
| Paciente 14 | SÍD. FRASER | Sem intercurso sexual | Sim | 4 |
| Paciente 15 | DDS | 12 meses | Sim | 7 |
| Paciente 16 | ROKITANKSY | Sem intercurso sexual | Sim | - |
| Paciente 17 | ROKITANKSY | Sem intercurso sexual | Sim | 19 |
| Paciente 18 | DDS | Sem intercurso sexual | Sim | 10 |
| Paciente 19 | ESTENOSE PÓS-BRAQUI | 3 meses | Não | 2 |
| Paciente 20 | ROKITANKSY | 10 meses | Sim | 9 |
| Paciente 21 | ROKITANKSY | Sem intercurso sexual | Sim | 7 |
| Paciente 22 | ROKITANKSY | 6 meses | Sim | 9 |
| Paciente 23 | ROKITANKSY | Sem intercurso sexual | Sim | 8 |
| Paciente 24 | ESTENOSE PÓS-BRAQUI | Sem intercurso sexual | Não | - |
| Paciente 25 | DDS | Sem intercurso sexual | Não | - |
| Paciente 26 | ESTENOSE PÓS-BRAQUI | 5 meses | Sim | - |
| Paciente 27 | ROKITANKSY | 6 meses | Não | 5,5 |
| Paciente 28 | ROKITANKSY | 11 meses | Sim | 8 |
| Paciente 29 | ESTENOSE PÓS-BRAQUI | 6 meses | Sim | - |
| Paciente 30 | SEPTO TRANSVERSO | 3 meses | Sim | 7 |
| Paciente 31 | ROKITANKSY | Sem intercurso sexual | Sim | 3 |
| Paciente 32 | ROKITANKSY | 3 meses | Não | 7 |
| Paciente 33 | ROKITANKSY | 3 meses | Sim | 8,5 |
| Paciente 34 | ROKITANKSY | Sem intercurso sexual | Sim | 9 |
| Paciente 35 | ROKITANKSY | Sem intercurso sexual | Sim | 11 |
| Paciente 36 | ROKITANKSY | Sem intercurso sexual | Sim | - |
| Paciente 37 | DDS | Sem intercurso sexual | Não | - |
| Paciente 38 | ESTENOSE PÓS-BRAQUI | 3 meses | Sim | - |
| Paciente 39 | ESTENOSE PÓS-BRAQUI | Sem intercurso sexual | Não | - |
| Paciente 40 | ESTENOSE PÓS-BRAQUI | 6 meses | Sim | - |
| Paciente 41 | ROKITANKSY | Sem intercurso sexual | Não | - |

Tabela 1: Acompanhamento pós-operatório.

Discussão

Em busca de um material acessível, econômico e com baixo risco de complicações, este estudo propôs a utilização do PTLN como biomaterial inovador no procedimento de McIndoe.

Demonstrou-se que a PLTN é um bom biomaterial para epitelização neovaginal, pois possui uma forma simples, rápida, segura e eficaz de fornecer uma vagina anatômica e funcional para mulheres com agenesia e estenose.

Hipotetiza-se que existam células pluripotentes no espaço retovesical capazes de diferenciar-se quando estimuladas por pressão, como ocorre com o uso de dilatadores vaginais, explicando o menor comprimento vaginal nas pacientes que não realizaram acompanhamento adequado no uso do molde. A dilatação é a base do tratamento bem-sucedido.

Para a transformação epitelial, observou-se que, após três meses da cirurgia, já havia epitelização do tecido presente na vagina, sem resquícios de pele de tilápia do Nilo na nova mucosa e com características micro e macroscópicas semelhantes à mucosa vaginal.

Ao exame físico, verificou-se a presença de mucosa íntegra em toda a vagina, sugerindo que a epitelização ocorreu através do tecido transplantado da PLTN, e não das células do vestíbulo vaginal, como ocorre com a técnica de dilatação.

A nível microscópico, evidências indicam que a PLTN, rica em nanofibras de colágeno, pode gerar adesão, proliferação e diferenciação celular, já que induz uma expressão significativa do EGF. A riqueza do colágeno tipo I também colaborou para o desenvolvimento de uma vagina com estrutura intacta e flexibilidade preservada. As biópsias demonstraram que, no máximo, em 12 meses, a neovagina é histologicamente indistinguível da vagina normal.

A imunohistoquímica revelou a expressão de citoqueratinas, marcadores de proteínas fundamentais na análise de epitélios estratificados ou com potencial de estratificação.

Estudos sugerem que o FGF, abundante na neovagina nos seis meses de pós-operatório, está envolvido na proliferação do epitélio vaginal, sendo um importante marcador no processo de aceleração da epitelização, neovascularização e cicatrização tecidual.

A positividade para receptores EGF, promotor do crescimento vaginal e da queratinização, só foi identificada seis meses após a cirurgia, sugerindo início tardio da expressão.

Conclusão

A neovaginoplastia com PLTN permite formar uma vagina semelhante à natural. Este estudo descreve benefícios, eficácia, rapidez e segurança do método para as pacientes. A dilatação pós-cirúrgica mostrou-se extremamente importante para a manutenção do comprimento vaginal. A análise histológica e imuno-histoquímica demonstrou a formação de epitélio escamoso estratificado com forte marcação para citoqueratinas, FGF e EGFR, semelhante ao tecido vaginal saudável. Visto que a PLTN é um biomaterial de baixo custo e fácil acesso, esta técnica revela-se uma possibilidade terapêutica barata para o sistema de saúde.

Referências

1. Alves APNN, Lima Junior EM, Piccolo NS, et al. Study of tensiometric properties, microbiological and collagen content in Nile tilapia skin submitted to different sterilization methods. *Cell Tissue Bank*. 2018; 19:373–82.
2. Alves APNN, Verde MEQL, Ferreira Junior AEC, et al. Avaliação microscópica, estudo histoquímico e análise de propriedades tensiométricas da pele de tilápia do Nilo. *Rev Bras Queimaduras*. 2015;14:203–10.
3. Anagani M, Agrawal P, Meka K, Narayana RT, Bandameedipally R. Novel minimallyinvasive technique of neovaginoplasty using an absorbable adhesion barrier. *J Minimally Invasive Gynecol*. 2020;27(1):206–11.
4. Avino A, Răducu L, Tulin A, Gheoca-Mutu DE, Balcangiu- Stroescu AE, Marina CN, Jecan CR. Vaginal reconstruction in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome—one centre experience. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(7):327.
5. Bastu E, Akhan SE, Mutlu MF, et al. Treatment of vaginal agenesis using a modifiedMcIndoe technique: Long-term follow-up of 23 patients and a literature review. *Can J Plast Surg*. 2012;20:241–4.
6. Bragulla HH, Homberger DG. Structure and functions of keratin proteins in simple, stratified, keratinized and cornified epithelia. *J Anat*. 2009;214(4):516–59.
7. Callens N, De Cuyper G, De Sutter P, et al. An update on surgical and non-surgical treatments for vaginal hypoplasia. *Hum Reprod Update*. 2014;20:775–801.
8. Dias M, Bilhar A, Rios L, Costa B, Júnior E, Alves A, Bruno Z, Filho M, Bezerra L. Neovaginoplasty using Nile tilapia fish skin as a new biologic graft in patients with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *J Minimally Invasive Gynecol*. 2020;27(4):966–72.
9. Ding JX, Chen LM, Zhang XY, Zhang Y, Hua KQ. Sexual and functional outcomes of vaginoplasty using acellular porcine small intestinal submucosa graft or laparoscopicperitoneal vaginoplasty: a comparative study. *Hum Reprod*. 2015;30:581–9.
10. Dornelas J, Jarmy-Di Bella ZI, Heinke T, et al. Vaginoplasty with oxidizedcellulose: anatomical, functional and histological evaluation. *Eur J Obstet GynecolReprod Biol*. 2012;163:204–9.
11. Hirano YU, Suzuki K, Iguchi T, Yamada G, Miyagawa S. The role of Fgf signaling on epithelial cell differentiation in mouse vagina. *In Vivo*. 2019;33(5):1499–505.

12. Karapınar OS, Özkan M, Okyay AG, Şahin H, Dolapçioğlu KS. Evaluation of vaginal agenesis treated with the modified McIndoe technique: A retrospective study. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2016;17(2):101–5.
13. Lee CL, Lee JM, Lin CH, Chen YP, Huang CY, Lee PS, Wu KY, Yen CF. Novel Neovaginoplasty neovaginoplasty using rudimentary uterine horn serosa and pelvicperitoneum as a graft in Müllerian anomalies with vaginal agenesis. *J Minim InvasiveGynecol.* 2019;26(4):657–66.
14. Lima Junior EM, Bandeira TJPG, Miranda MJB, et al. Characterization of the microbiota of the skin and oral cavity of *Oreochromis niloticus*. *J Heal Biol Sci.* 2016;4:193–7.
15. Lima Junior EM, Moraes Filho MO, Forte AJ, et al. Pediatric burn treatment using tilapia skin as a xenograft for superficial-partial thickness wounds: a pilot study. *J BurnCare Res.* 2020;41(2):241–7.
16. Liszewska-Kapłon M, Strózik M, Kotarski L, Bağlaj M, Hirnle L. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome as an interdisciplinary problem. *Adv Clin ExpMed.* 2020;29(4):505–11.
17. Meston C, Freihart B, Handy A, Kilimnik C, Rosen R. Scoring and interpretation of the FSFI: What can be learned from 20 years of use? *J Sexual Med.* 2019 June;17(1):17–25.
18. Nagata T, Kawano A, Koyama M, et al. Efficacy of fibroblast growth factor on epithelialization of the neovagina in patients with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome who underwent vaginoplasty. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30:400–4.
19. Nelson KG, Takahashi T, Bossert NL, Walmer DK, McLachlan JA. Epidermalgrowth factor replaces estrogen in the stimulation of female genital-tract growth and differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88(1):21–5.
20. Panice PB, Maffucci D, Ceccarelli S, Vescarelli E, Perniola G, Muzii L, MarcheseC. Autologous in vitro cultured vaginal tissue for vaginoplasty in women With Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: anatomic and functional results. *J MinimallyInvasive Gynecol.* 2015;22(2):206–11.
21. Pastor Z, Fronek J, Novackova M, Chmel R. Sexual life of women with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome after laparoscopic Vecchiotti vaginoplasty. *Sex Med.* 2017;5:106–13.
22. Pinto Medeiros Dias MT, Lima Junior EM, Negreiros Nunes Alves AP, et al. Tilapiafish skin as a new biologic graft for neovaginoplasty in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: a video case report. *Fertil Steril.* 2019;112:174–6.

23. Rich L, Whittaker P. Collagen content and picrosirius red staining: a polarized light assessment of fibrillar hue and spatial distribution. *Brazilian J Morphol Sci.* 2005;22:97–104.
24. Sugiura H, Yunoki S, Kondo E, Ikoma T, Tanaka J, Yasuda K. In vivo biological responses and bioresorption of tilapia scale collagen as a potential biomaterial. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2009;20:1353–68.
25. Zhou T, Wang N, Xue Y, et al. Electrospun tilapia collagen nanofibers accelerating wound healing via inducing keratinocytes proliferation and differentiation. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2016;143:415–22.