

## Nova Abordagem Terapêutica da Estenose Uretral Baseada na Associação de Antifibrótico e Scaffold de Óxido de Grafeno Contendo Células Mesenquimais Estromais Adiposas

Matheus Oliveira Silva\*, Marcela Andrea Durán Haun Senatore, Ângela Cristina Malheiros Luzo, Nelson Durán, Wagner José Fávaro.

### Resumo

O presente estudo descreve os efeitos da associação de antifibrótico, sildenafil, com um scaffold produzido a partir de óxido de grafeno conjugado ao PEG (6ARM PEG amine (dipentaerythritol) HCl), polímero policaprolactona (PCL) (GO/PEG/PCL), contendo células estromais mesenquimais adiposas (AMSCs) no tratamento da estenose uretral induzida em coelhos. Os resultados demonstraram que os animais do grupo Estenose apresentaram redução do diâmetro do lúmen com interrupção na difusão do contraste radiológico; epitélio com metaplasia escamosa em toda sua extensão e acentuada redução na quantidade de fibras musculares lisas em relação às fibras colágenas, caracterizando severa estenose uretral. Após tratamento somente com Scaffold + AMSCs, os animais recuperaram parcialmente o calibre uretral, mantendo ainda pequeno ponto de estreitamento na uretra; os processos de fibrose e angiogênese foram moderados, sendo evidente o aumento de fibras musculares lisas e diminuição das fibras colágenas. Os animais submetidos ao implante com Scaffold + AMSCs e tratamento adjuvante com sildenafil apresentaram nítida recuperação arquitetural da uretra, bem como recuperação total do calibre da uretra após 10 semanas de tratamento, assemelhando-se à morfologia da uretra dos animais do grupo Controle. Assim, considerando os dados em conjunto, o presente estudo é pioneiro em utilizar scaffold de óxido de grafeno contendo células estromais mesenquimais adiposas e tratamento adjuvante com sildenafil no reparo da estenose uretral, mostrando o grande potencial desta nova terapia para uso clínico.

### Palavras-chave:

Biocompatibilidade, Células-tronco mesenquimais, Óxido de Grafeno, Estenose Uretral

### Introdução e Objetivos

A disfunção miccional é uma das sintomatologias urológicas com impacto direto na qualidade de vida dos pacientes. Este sintoma pode estar diretamente ligado à estenose uretral, que pode resultar de reações inflamatórias, isquêmicas ou traumáticas. Tratamentos cirúrgicos tradicionais ou conservadores levam à formação de tecido cicatricial, como consequência da retirada de parte do tecido comprometido provocando perda da mucosa protetora desta região; formação de fibrose e estreitamento da uretra<sup>1</sup>. Atualmente não existe ainda um padrão no tratamento de reconstrução de uretra, assim como para quadros de estenose. Porém inúmeros estudos vem sendo realizados para verificar o quão pode ser promissor a utilização de *scaffold* aderidos com células, para melhorar a resposta de cicatrização ao mesmo tempo que seja evitada a formação da estenose em tratamentos da uretra<sup>2</sup>. Assim, os objetivos do presente estudo foram caracterizar e avaliar a eficiência do tratamento adjuvante com antifibrótico, sildenafil, em diminuir a formação da estenose uretral induzida em coelhos submetidos à reconstrução uretral com *scaffold* produzido a partir de óxido de grafeno conjugado ao PEG (6ARM PEG amine (dipentaerythritol) HCl), polímero policaprolactona (PCL) (GO/PEG/PCL), contendo células estromais mesenquimais adiposas (AMSCs).

### Resultados e Discussão

Foram utilizados 20 coelhos machos, *New Zealand*, os quais foram divididos em 4 grupos experimentais: Grupo Controle (n=5), Grupo Estenose (n=5), Grupo Scaffold + AMSCs (n=5), e Grupo Scaffold + AMSCs + Sildenafil (n=5). Após, 10 semanas de pós-operatório todos os animais foram submetidos à uretrografia retrógrada e, posteriormente, eutanasiados. Os resultados demonstraram que os animais do grupo Estenose apresentaram redução do diâmetro do

lúmen com interrupção na difusão do contraste radiológico; epitélio com metaplasia escamosa em toda sua extensão e acentuada redução na quantidade de fibras musculares lisas em relação às fibras colágenas, caracterizando severa estenose uretral. Após tratamento somente com Scaffold + AMSCs, os animais recuperaram parcialmente o calibre uretral, mantendo ainda pequeno ponto de estreitamento na uretra; os processos de fibrose e angiogênese foram moderados, sendo evidente o aumento de fibras musculares lisas e diminuição das fibras colágenas. Os animais submetidos ao implante com Scaffold + AMSCs e tratamento adjuvante com sildenafil apresentaram nítida recuperação arquitetural da uretra, bem como recuperação total do calibre da uretra após 10 semanas de tratamento, assemelhando-se à morfologia da uretra dos animais do grupo Controle.

### Conclusões

Assim, considerando os dados em conjunto, o presente estudo é pioneiro em utilizar scaffold de óxido de grafeno contendo células estromais mesenquimais adiposas e tratamento adjuvante com sildenafil no reparo da estenose uretral, mostrando o grande potencial desta nova terapia para uso clínico.

### Agradecimentos

FAPESP (Processo número: 14/08349-5); CNPq-PIBIC; CAPES; FAEPEX-UNICAMP; INOVA-UNICAMP.

<sup>1</sup>Li, C.L.; Liao, W.B.; Yang, S.X.; Song, C.; Li, Y.W.; Xiong, Y.H.; Chen, L. *Transplant Proc.* **2013**, *45*, 3402-3407.

<sup>2</sup>Kemp, V.; Graaf, P.; Fledderus, J.O.; Ruud Bosch, J.L.; Kort, L.M. *PLoS One* **2015**, *10*, e0118653.