



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

JOSEVANIA NORONHA MAIA

**EFEITOS TERAPÊUTICOS DE SOLUÇÃO SALINA ATIVADA POR PLASMA
ATMOSFÉRICO FRIO NA CISTITE INDUZIDA EM RATAS**

MOSSORÓ

2025

JOSEVANIA NORONHA MAIA

**EFEITOS TERAPÊUTICOS DE SOLUÇÃO SALINA ATIVADA POR PLASMA
ATMOSFÉRICO FRIO NA CISTITE INDUZIDA EM RATAS**

Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da
Universidade Federal Rural do Semi-Árido como
requisito para obtenção do título de mestra em
Ciência Animal.

Linha de Pesquisa: Morfofisiologia e Biotecnologia
Animal

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Bezerra de
Moura

MOSSORÓ

2025

© Todos os direitos estão reservados a Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tomar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

M217e Maia, Josevania Noronha.
 Efeitos Terapêuticos de Solução Salina Ativada
 por Plasma Atmosférico Frio na Cistite Induzida
 em Ratas / Josevania Noronha Maia. - 2025.
 80 f. : il.

 Orientador: Carlos Eduardo Bezerra de Moura.
 Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal
 Rural do Semi-árido, Programa de Pós-graduação em
 Ciência Animal, 2025.

 1. Plasma Atmosférico Frio. 2. Cistite. 3.
 Bexiga. 4. Urotélio. I. de Moura, Carlos Eduardo
 Bezerra , orient. II. Título.

Ficha catalográfica elaborada por sistema gerador automático em conformidade
com AACR2 e os dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Biblioteca Campus Mossoró / Setor de Informação e Referência
Bibliotecária: Keina Cristina Santos Sousa e Silva

CRB: 15/120

JOSEVANIA NORONHA MAIA

**EFEITOS TERAPÊUTICOS DE SOLUÇÃO SALINA ATIVADA POR PLASMA
ATMOSFÉRICO FRIO NA CISTITE INDUZIDA EM RATAS**

Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da
Universidade Federal Rural do Semi-Árido como
requisito para obtenção do título de mestra em
Ciência Animal.

Linha de Pesquisa: Morfofisiologia e Biotecnologia
Animal

Defendida em: 29 / 09/ 2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Eduardo Bezerra de Moura (UFERSA)

Presidente

Prof^ª. Dra. Cibeles dos Santos Borges (UFERSA)

Membro Examinador

Prof. Dr. Francisco Silvestre Brilhante Bezerra (UFERSA)

Membro Examinador

"Mire na lua. Mesmo que você erre, ainda assim aterrissará entre as estrelas."

Le Brown

AGRADECIMENTOS

Concluir esta tese simboliza não apenas o encerramento de uma etapa acadêmica, mas também a realização de uma trajetória sustentada pelo apoio generoso de inúmeras pessoas, instituições e até mesmo companheiros de quatro patas.

Em primeiro lugar, reconheço a presença constante de Deus em cada fase deste percurso. Sua graça, sabedoria e proteção foram fundamentais para superar as dificuldades e valorizar cada aprendizado e vitória.

Minha profunda gratidão ao meu orientador, professor Carlos Eduardo Bezerra de Moura, pela paciência, incentivo e orientação sempre firme. Sua dedicação, ética e conhecimento serviram como guia e inspiração, tanto no campo acadêmico quanto pessoal. Sou imensamente grata por tudo e reitero minha disposição em retribuir sempre que necessário.

Aos membros da banca examinadora, agradeço pelas críticas construtivas e pelas contribuições valiosas que enriqueceram este trabalho, trazendo novas perspectivas e reflexões.

À minha família, deixo um reconhecimento especial pelo apoio incondicional e por me ensinarem, desde cedo, os valores da resiliência e da força, que foram determinantes para chegar até aqui.

Aos meus queridos pets, agradeço pela companhia silenciosa e pelo conforto nas longas madrugadas de estudo, quando seu carinho trouxe paz e motivação para seguir adiante.

Sou também profundamente grata aos colegas do GPIEM, cujo companheirismo e auxílio foram indispensáveis. Em especial, aos alunos de iniciação científica Nícolas Nogueira e Laura Marques, que estiveram ao meu lado como verdadeiros parceiros nesta caminhada.

Estendo meus agradecimentos a todos os professores que, de forma direta ou indireta, contribuíram para este trabalho com seus ensinamentos e palavras de incentivo. Registro aqui um agradecimento especial à professora Kizzy Millenn de Freitas e suas alunas, bem como à doutoranda Joana Nogueira, pelas orientações e apoio imprescindíveis nas atividades relacionadas aos murinos.

A todos que compartilharam saberes, esforços e generosidade, meu sincero e profundo reconhecimento.

RESUMO

A cistite intersticial/síndrome da dor vesical (CI/BPS) é uma condição inflamatória crônica, não infecciosa, que acomete humanos e felinos, caracterizada por dor suprapúbica e polaciúria. A etiologia incerta e a eficácia limitada das terapias disponíveis justificam a busca por intervenções seguras e capazes de modular a inflamação vesical. Nesse contexto, avaliou-se o meio ativado por plasma atmosférico frio (PAM), reconhecido por sua segurança biológica e propriedades anti-inflamatórias, cicatrizantes e antimicrobianas, quanto à sua eficácia em modelo experimental de cistite induzida por H₂O₂ em ratas Wistar, em comparação à solução salina (NaCl) e ao sulfato de condroitina. Foram utilizadas 20 ratas Wistar adultas, não castradas, oriundas do Biotério de Pequenos Mamíferos da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), mantidas sob fotoperíodo controlado, temperatura média de 23 °C e acesso ad libitum a água e ração. A CI foi induzida por via transuretral com dose única de 300 µL de solução de H₂O₂ a 1,5%, suspensa em 1 mL de solução salina estéril. Os animais foram alocados aleatoriamente em quatro grupos experimentais: G0 (controle, sem indução), G1 (NaCl 0,9%), G2 (sulfato de condroitina 0,2%) e G3 (solução fisiológica NaCl 0,9% tratada com plasma atmosférico frio). Todos os grupos receberam tramadol (4 mg/kg, via oral) por três dias. Após dez dias de tratamento, procedeu-se à eutanásia e às análises histopatológicas das lesões uroteliais. adicionalmente, foram mensurados desfechos funcionais (número e área de micções, volume urinário, proteinúria/UPC), hematológicos e estereológicos (VvU%, Vvlp%, Vvi%, VvCoág% e Vlúmen%). A indução mostrou-se efetiva, com ocorrência de polaciúria no segundo dia experimental. No 11º dia, observou-se redução de VvU% nos grupos G2 e G3, compatível com maior repleção vesical (relação inversa com Vlúmen%). O grupo G3 apresentou menor Vvlp% e redução de VvCoág%, aproximando-se do padrão-controle (G0), enquanto o G2 evidenciou efeito tardio, associado a remodelamento progressivo da lâmina própria. O Vvi% permaneceu elevado nos grupos induzidos, sendo, no G3, compatível com uma fase ativa de reparo tecidual. No hemograma, verificaram-se leucocitose e neutrofilia nos grupos induzidos; a trombocitose foi mais acentuada em G2, enquanto o grupo G3 manteve valores plaquetários próximos ao controle. O tratamento com NaCl (G1) não exerceu efeito modulador. Conclui-se que os tratamentos atuam por mecanismos distintos e complementares: o PAM apresentou efeito precoce, com modulação inflamatória e preservação funcional, enquanto a condroitina demonstrou efeito restaurador tardio. Ambos reduziram a perda proteica urinária e protegeram a função vesical, sustentando potencial translacional para o manejo da CI/BPS em humanos e da cistite idiopática felina, recomendando-se seguimento prolongado para confirmação da estabilidade funcional e do remodelamento tecidual.

Palavras-chave: Cistite, Plasma não térmico, Urotélio

ABSTRACT

Interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS) is a chronic, non-infectious inflammatory condition that affects humans and felines, characterized by suprapubic pain and pollakiuria. The uncertain etiology and limited efficacy of available therapies justify the search for safe interventions capable of modulating bladder inflammation. In this context, the efficacy of plasma-activated medium (PAM), recognized for its biological safety and anti-inflammatory, wound-healing, and antimicrobial properties, was evaluated in an experimental model of cystitis induced by H₂O₂ in Wistar rats, in comparison with saline solution (NaCl) and chondroitin sulfate. Twenty adult, non-castrated female Wistar rats from the Small Mammal Facility of the Federal Rural University of the Semi-Arid (UFERSA) were used. The animals were maintained under controlled photoperiod and an average temperature of 23 °C, with ad libitum access to food and water. IC was induced transurethrally with a single dose of 300 µL of 1.5% H₂O₂ solution suspended in 1 mL of sterile saline. Animals were randomly distributed into four experimental groups: G0 (control, non-induced), G1 (0.9% NaCl), G2 (0.2% chondroitin sulfate), and G3 (0.9% NaCl solution treated with cold atmospheric plasma). All groups received tramadol (4 mg/kg, orally) for three days. After ten days of treatment, euthanasia and histopathological analysis of urothelial lesions were performed. Additionally, functional parameters (number and area of micturition spots, urinary volume, proteinuria/UPC), hematological indices, and stereological variables (VvU%, Vvlp%, Vvi%, VvCoág%, and Vlúmen%) were evaluated. The induction protocol was effective, as evidenced by the occurrence of pollakiuria on the second experimental day. On day 11, a reduction in VvU% was observed in groups G2 and G3, consistent with greater bladder filling (inverse relationship with Vlúmen%). Group G3 showed lower Vvlp% and reduced VvCoág%, approaching the control pattern (G0), whereas G2 exhibited a delayed effect associated with progressive remodeling of the lamina propria. Vvi% remained elevated in the induced groups; in G3, this pattern was compatible with an active phase of tissue repair. Hematological analysis revealed leukocytosis and neutrophilia in the induced groups; thrombocytosis was more pronounced in G2, whereas G3 maintained platelet counts comparable to the control group. Treatment with NaCl (G1) showed no modulatory effect. It is concluded that the treatments act through distinct yet complementary mechanisms: PAM exerted an early effect characterized by inflammatory modulation and functional preservation, whereas chondroitin demonstrated a delayed restorative effect. Both treatments reduced urinary protein loss and protected bladder function, supporting their translational potential for the management of IC/BPS in humans and feline idiopathic cystitis, with prolonged follow-up recommended to confirm functional stability and tissue remodeling.

Key words: Cystitis, Non-thermal plasma, Urothelium.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	14
2.1. Cistite Intersticial.....	14
2.1.1. Etiologia.....	16
2.1.2. Epidemiologia.....	18
2.1.3. Patogenia	19
2.1.4. Diagnóstico	20
2.1.5. Tratamentos	21
2.2. Plasma Atmosférico: conceito e características	22
2.2.1. Plasma Atmosférico Frio (PAF)	24
2.2.2. Mecanismo biológico de ação do PAF.....	25
2.2.3. Principais dispositivos geradores de PAF para aplicações biomédicas	26
2.2.4. Plasma Atmosférico Frio: administrações direta e indireta	27
2.2.5. Plasma Atmosférico Frio no Tratamento de Alterações na Bexiga	28
3. JUSTIFICATIVA	30
4. HIPÓTESE CIENTÍFICA.....	31
5. OBJETIVOS	32
5.1. Objetivo geral:	32
5.2. Objetivos Específicos:.....	32
6. METODOLOGIA.....	33
6.1. Geração do PAM	33
6.2. Animais e Condições Experimentais.....	33
6.3 Indução da Cistite.....	34
6.4 Avaliação Urodinâmica e comportamental	34

6.5. Procedimentos Terapêuticos.....	35
6.7. Avaliação Urodinâmica Final – Dia 7	35
6.8. Eutanásia e Coleta de Amostras – Dia 11.....	35
6.9. Análise Histológica	36
6.10 Análises estatísticas.....	37
7. RESULTADOS	37
9. DISCUSSÃO	61
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	66
11. REFERÊNCIAS.....	67
ANEXO I - CERTIFICADO COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS	80

1. INTRODUÇÃO

A cistite idiopática, em suas diferentes manifestações clínicas, representa uma condição inflamatória crônica de elevada complexidade e impacto, tanto na medicina humana quanto na veterinária. Em humanos, a Síndrome da Dor Vesical (Bladder Pain Syndrome – BPS), e, em felinos, a Cistite Idiopática Felina (CIF), são entidades clínicas não infecciosas, caracterizadas por dor pélvica recorrente, urgência urinária e desconforto vesical, que comprometem severamente a qualidade de vida dos pacientes (Jones et al., 2021).

Embora os mecanismos etiopatogênicos ainda não estejam completamente elucidados, acredita-se que tanto a BPS quanto a CIF envolvam múltiplos fatores inter-relacionados, incluindo aumento da permeabilidade da parede vesical, disfunções neurológicas, estresse crônico, predisposição genética, influências ambientais e a presença de comorbidades autoimunes, infecciosas ou sistêmicas. Um dos principais eventos patogênicos compartilhados por ambas as doenças é o aumento da permeabilidade da mucosa vesical, permitindo a penetração de componentes da urina, em especial o potássio, nas camadas profundas da parede da bexiga. Essa exposição tecidual ao potássio desencadeia inflamação local, dor e disfunção do epitélio urotelial (Jones et al., 2021).

Pesquisas revelam que a CIF promove alterações nos glicosaminoglicanos luminiais e em diversas proteínas da mucosa vesical, de forma semelhante ao observado na BPS humana, o que reforça a hipótese de mecanismos patológicos compartilhados entre essas espécies. Com base em similaridades bioquímicas, clínicas e histopatológicas, a CIF tem sido amplamente reconhecida como um modelo experimental translacional promissor para o estudo da BPS (Jones et al., 2021).

A SBP e a CIF representam um desafio persistente na prática clínica, sobretudo pela incerteza de sua etiologia e pela limitada eficácia das terapias atualmente disponíveis. Embora as últimas duas décadas tenham sido marcadas por avanços no entendimento da doença, a condução terapêutica da SBP ainda se baseia em abordagens empíricas, geralmente por tentativa e erro, motivando pesquisas voltadas à caracterização de sua patologia, ao estudo do microbioma e à identificação de biomarcadores que permitam melhor classificar os pacientes e orientar intervenções mais direcionadas (Calik, 2020; Cacciatore, 2024).

Nos últimos anos, observa-se um avanço expressivo no uso de terapias físicas inovadoras, que empregam estímulos físicos em substituição ou complemento aos fármacos. Entre essas abordagens, a ozonioterapia tem se destacado como alternativa promissora no manejo da BPS, em virtude de suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e imunomoduladoras (Pires, 2023). Por sua vez, a fotobiomodulação atua sobre fibras sensoriais A-delta e C, cuja hipersensibilidade contribui para alterações urinárias na cistite. Nesse contexto, estudos experimentais demonstraram que a técnica pode melhorar funções de armazenamento e esvaziamento vesical em modelos animais da doença (Ishibashi et al., 2024).

Nesse contexto, o Plasma Atmosférico Frio (CAP do inglês, *cold atmospheric plasma*) no local da ferida (Turrini, 2017). tem se destacado como uma tecnologia emergente promissora, apresentando propriedades anti-inflamatórias, cicatrizantes e imunomoduladoras (Laroussi et al., 2018; Kim et al., 2022). O PAF tem despertado interesse global na área da saúde devido à sua comprovada capacidade de promover regeneração tecidual, melhorar proliferação celular e influenciar alterações nas proteínas juncionais, essenciais na fragilização da CIF, além de modular a síntese da matriz extracelular. Adicionalmente, o PAF atua na expressão gênica de genes relacionados à cicatrização de feridas, angiogênese e oxidação da camada lipídica epitelial, promovendo ainda a vascularização.

O tratamento com plasma atmosférico frio (PAF) pode ocorrer de forma direta, por aplicação em jato sobre células e tecidos — embora limitado principalmente a superfícies cutâneas (Chen et al., 2017) — ou de modo indireto, por meio dos meios ativados por plasma (PAM). Estes são líquidos expostos ao PAF, nos quais as espécies reativas permanecem ativas e conferem propriedades terapêuticas ao meio (Zhou et al., 2020).

Há relatos do potencial terapêutico do plasma atmosférico frio no trato urinário. Zhu et al. (2023) investigaram a perfusão intravesical com solução salina ativada por plasma no tratamento do carcinoma urotelial não músculo-invasivo, observando indução de apoptose mediada por espécies reativas de oxigênio (ROS) e redução significativa do crescimento tumoral, sem efeitos colaterais relevantes. De modo complementar, Tavares et al. (2021) demonstraram que a aplicação do PAF no tratamento do carcinoma de bexiga em humanos permite uma ação seletiva sobre o tecido tumoral, preservando o urotélio saudável, além de

apresentar vantagens econômicas frente às terapias convencionais. No entanto, ainda não foram investigados os efeitos terapêuticos do CAP em cistites.

No campo experimental, Taga et al. (2023) desenvolveram um modelo murino de cistite crônica por meio da instilação intravesical de peróxido de hidrogênio (H_2O_2), capaz de desencadear inflamação persistente, hiperatividade vesical e alterações morfofuncionais compatíveis com quadros crônicos. Embora o modelo tenha se mostrado eficaz em camundongos, os autores ressaltam que o uso de ratos proporciona maior acurácia em avaliações comportamentais, urodinâmicas e histológicas. Além disso, os resultados demonstraram que o H_2O_2 induz modificações miccionais duradouras, configurando-se como alternativa mais apropriada em relação à ciclofosfamida, geralmente associada a processos inflamatórios agudos.

Dessa forma, considerando a capacidade do H_2O_2 de induzir alterações compatíveis com a cistite crônica, sua administração intravesical foi utilizada no presente estudo para estabelecer um modelo experimental em ratas Wistar que refletisse, de forma mais fidedigna, os aspectos fisiopatológicos da CIF em gatos e da BPS em humanos. A adoção deste modelo visou permitir análises comportamentais, urodinâmicas e histológicas com maior representatividade clínica.

Com base nesse modelo, esta pesquisa propôs-se a avaliar os efeitos terapêuticos do PAF sobre o urotélio inflamado, buscando elucidar seus impactos sobre os processos inflamatórios da bexiga e explorar seu potencial como abordagem alternativa e menos invasiva para o manejo de doenças vesicais crônicas. O presente estudo, portanto, não apenas se insere no campo da medicina veterinária, mas também estabelece conexões relevantes com a medicina humana, ao investigar estratégias inovadoras que possam contribuir para o avanço terapêutico em ambas as espécies.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Cistite Intersticial

A cistite intersticial é uma síndrome grave que afeta a qualidade de vida de milhares de pessoas e animais em todo o mundo.

Em humanos, a cistite intersticial, também conhecida como síndrome da bexiga dolorosa, é uma condição crônica do trato urinário inferior marcada por dor vesical, desconforto pélvico, urgência e aumento da frequência urinária, sem que haja infecção bacteriana detectável (Homma et al., 2020). Diferentemente das infecções urinárias comuns, as culturas são negativas e os antibióticos não apresentam efeito terapêutico, o que reforça seu caráter não infeccioso. Embora a causa exata ainda não esteja completamente elucidada, estudos indicam a possível participação de fatores inflamatórios, alterações neurogênicas e comprometimento da barreira urotelial (Hanno et al., 2011).

A SBP pode ser classificada em dois subtipos: a forma com lesões de Hunner, caracterizada por inflamação intensa e úlceras visíveis na mucosa da bexiga, e a forma não Hunner, na qual os sintomas estão presentes mesmo com alterações anatômicas mínimas (Homma et al., 2020). O diagnóstico é clínico e envolve a exclusão de outras condições com sintomas semelhantes, como infecção do trato urinário, cálculos vesicais e bexiga hiperativa (Macdiarmid et. al., 2007).

Trata-se de uma doença de impacto profundo, que compromete significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Os sintomas da SBP afetam não apenas o bem-estar físico, mas também o desempenho de atividades cotidianas, as relações interpessoais e a vida sexual, estendendo-se também às esferas emocional e psicológica, contribuindo para um quadro de sofrimento crônico. Em razão da variabilidade clínica entre os casos, o termo “síndrome da bexiga dolorosa” foi incorporado à nomenclatura com o objetivo de englobar os diferentes perfis sintomáticos observados. Apesar da gravidade do impacto, as estratégias diagnósticas e terapêuticas atualmente disponíveis ainda são limitadas, o que reforça a necessidade de desenvolver e testar novas abordagens terapêuticas mais eficazes (Li et al., 2022).

A cistite intersticial com lesões de Hunner (HIC) constitui um subtipo bem definido da cistite intersticial/síndrome da bexiga dolorosa (CI/SBP), distinguindo-se pela presença das

chamadas lesões de Hunner, áreas visíveis de inflamação na mucosa vesical. Esse subtipo apresenta inflamação intensa da parede da bexiga, caracterizada histologicamente por infiltrado linfoplasmocitário, dano epitelial significativo e aumento na densidade de mastócitos subepiteliais (Lin et al., 2021). Do ponto de vista imunológico, observa-se na HIC uma redução de mediadores anti-inflamatórios e imunorreguladores locais, além de um desequilíbrio no perfil de macrófagos, com predominância de macrófagos M1 pró-inflamatórios e diminuição dos M2, que são associados à resolução da inflamação. Este desbalanço favorece a perpetuação do processo inflamatório e da lesão tecidual crônica, distinguindo a HIC dos demais subtipos de SBP e sugerindo possíveis semelhanças com doenças autoimunes. Tais características reforçam a importância de abordagens terapêuticas direcionadas à modulação da resposta inflamatória e das vias imunológicas envolvidas (Maeda et al., 2015).

Por outro lado, a cistite intersticial sem lesões de Hunner (NHIC), reconhecida como um subtipo distinto da síndrome da bexiga dolorosa, manifesta-se clinicamente por dor crônica, urgência e aumento da frequência urinária, porém sem a presença das lesões inflamatórias características da HIC (Mostafa et al., 2024). Histologicamente, a NHIC apresenta alterações inflamatórias mais discretas, com predomínio de disfunção urotelial leve. Essa disfunção compromete a camada protetora da bexiga, facilitando o contato de substâncias urinárias com terminações nervosas sensoriais e, conseqüentemente, desencadeando dor e hipersensibilidade. Embora possa haver inflamação leve e discreto aumento de mastócitos, o quadro inflamatório é menos pronunciado do que na HIC. Além disso, mecanismos neurogênicos parecem desempenhar papel central na fisiopatologia da NHIC, com destaque para a ativação neuronal periférica e central, que amplifica os sintomas dolorosos (Jhang et al., 2022).

A distinção entre NHIC e HIC, portanto, é essencial não apenas para o diagnóstico diferencial, mas também para a escolha de abordagens terapêuticas mais direcionadas, considerando que cada subtipo apresenta particularidades imunopatológicas e fisiopatológicas bem definidas. Enquanto a HIC exige intervenções com foco na modulação da resposta inflamatória e imunológica, a NHIC tende a responder melhor a terapias voltadas à restauração da barreira urotelial e ao controle da hipersensibilidade neural. Essa diferenciação é, portanto, um passo crucial para o manejo clínico mais eficaz e individualizado dos pacientes com CI/SBP.

Assim como a cistite intersticial/síndrome da bexiga dolorosa em humanos, cuja origem é multifatorial e ainda não totalmente compreendida, os gatos domésticos (*Felis catus*) podem desenvolver uma condição análoga: a cistite idiopática felina (CIF). Essa enfermidade integra o grupo das Doenças do Trato Urinário Inferior Felino (DTUIF), responsáveis por uma parcela significativa dos atendimentos veterinários — entre 3% e 5% nas clínicas gerais, podendo alcançar até 8% em centros especializados (He et al., 2022). O termo DTUIF refere-se a um conjunto de sinais clínicos, como disúria, polaciúria, hematúria, estrangúria e micção fora da caixa de areia, sem necessariamente indicar uma causa específica (Dorsch et al., 2016; Westropp et al., 2022).

No caso da CIF, os sinais são frequentemente inespecíficos e semelhantes aos de outras condições urinárias, o que dificulta o diagnóstico preciso. Além das alterações urinárias, é comum observar mudanças comportamentais, como isolamento, irritabilidade, apatia ou agressividade. A lambedura excessiva da região genital, em resposta à dor, é outro sinal frequente. Em casos mais graves, podem ocorrer obstrução uretral, vômitos e diarreia. Por isso, a observação atenta por parte dos tutores e a intervenção veterinária precoce são essenciais para o manejo eficaz da doença e a preservação do bem-estar do animal (Defauw et al., 2011).

Dentre os diversos diagnósticos diferenciais que compõem essa síndrome, a CIF é a mais frequentemente identificada, especialmente quando não se detecta nenhuma causa orgânica ou infecciosa específica, mesmo após exames clínicos e laboratoriais detalhados (Sparkes, 2018). Trata-se de uma condição espontânea, recorrente e de difícil manejo, que compartilha com a CI humana importantes semelhanças clínicas e fisiopatológicas, como disfunção da barreira urotelial, dor crônica e ausência de infecção bacteriana. Estima-se que entre 55% e 67% dos casos de DTUIF sejam classificados como CIF (Dorsch et al., 2014; Forrester et al., 2015), sendo que até 65% dos gatos acometidos apresentam recorrência dos episódios ao longo de um ano (Kruger et al., 2015). Devido à micção inapropriada e à cronicidade dos sintomas, essa enfermidade também se configura angustiante para os tutores, sendo apontada como uma das principais causas de abandono de felinos domésticos (Westropp et al., 2014).

2.1.1. Etiologia

A etiologia da cistite intersticial/síndrome da dor vesical (CI/SDV) em humanos e da CIF em gatos ainda não é completamente compreendida, sendo ambas condições influenciadas por

múltiplos fatores sistêmicos e ambientais. Em humanos, a CI/SDV acredita-se resultar de uma interação complexa entre sistemas neurológicos, endócrinos e imunológicos, com causas subjacentes como inflamação neurogênica, reações autoimunes, infecções, ativação de mastócitos, alteração da camada de glicosaminoglicanos (GAG) e aumento da permeabilidade do epitélio vesical (Li et al., 2022).

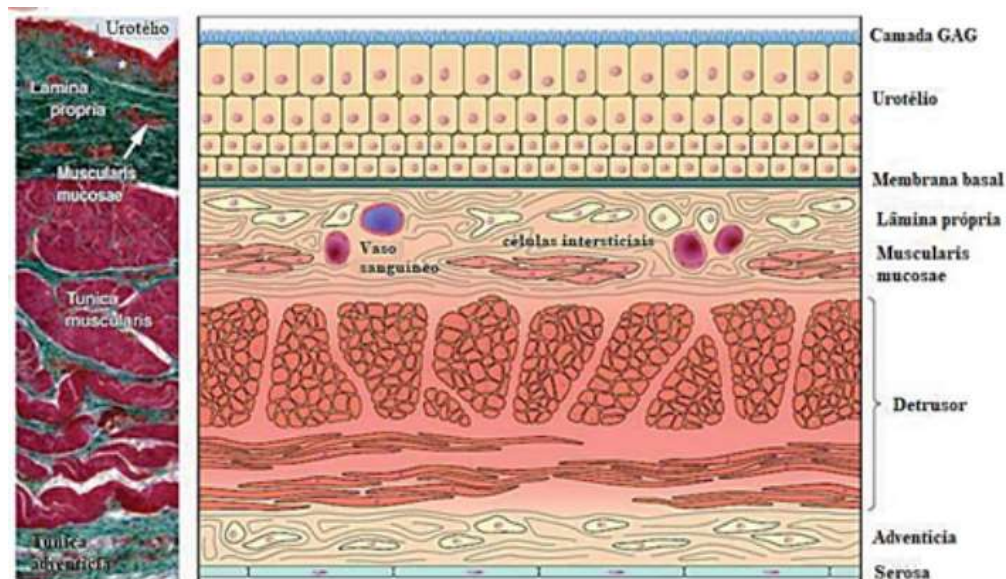


Figura 1 – Estrutura histológica da parede vesical.

Fonte: Adaptado de Taranto, 2017.

Na CIF, os gatos afetados demonstram hipersensibilidade ao estresse, reagindo de forma desproporcional a alterações no ambiente. Entre os fatores envolvidos, destaca-se a disfunção da camada de glicosaminoglicanos (GAGs), que normalmente protege o urotélio contra agentes irritativos presentes na urina. Na CIF, a redução dessa barreira permite o contato direto de íons, como potássio, com o epitélio, desencadeando inflamação e ativação de neurônios sensoriais (Hostutler et al., 2005).

Esse estímulo neural promove a liberação de substância P, um neuropeptídeo envolvido na amplificação da resposta inflamatória, com aumento da permeabilidade vascular, edema e ativação de mastócitos (Gunn-Moore, 2003). Além disso, esses neurônios apresentam

sensibilidade aumentada a estímulos físicos e químicos, perpetuando o ciclo inflamatório (Westropp, 2014).

A predisposição genética e a exposição a ambientes estressores parecem contribuir para a manifestação clínica da CIF, que costuma evoluir de forma cíclica, com períodos de melhora seguidos por recaídas associadas ao estresse.

Em felinos, a CIF é fortemente influenciada por fatores de risco que variam conforme o ambiente e o manejo dos gatos, com destaque para o estresse como fator central. A exposição a eventos imprevisíveis ou atípicos atua como um importante estressor, contribuindo para o desenvolvimento da CIF e da Síndrome do Trato Urinário Inferior Felino (STUI) (Buffington, 2006; Lund et al., 2016).

O estresse, seja breve ou prolongado, desempenha um papel significativo em ambas as condições, sendo fundamental na compreensão de seus mecanismos e na implementação de estratégias de prevenção e tratamento eficazes (Cameron et al., 2004; Stella et al., 2011).

Do ponto de vista funcional, em gatos, a proximidade anatômica entre o centro pontino de controle da micção e as vias neurais envolvidas na resposta ao medo pode explicar a intensificação dos sintomas urinários em situações estressantes (Forrester et al., 2015). A CIF frequentemente se manifesta com sinais sistêmicos adicionais, incluindo distúrbios gastrointestinais, alterações dermatológicas e alterações comportamentais (Westropp et al., 2019; He et al., 2022), o que evidencia sua complexidade clínica e reforça a necessidade de abordagens terapêuticas integradas e personalizadas.

2.1.2. Epidemiologia

A prevalência da cistite intersticial/síndrome da dor vesical (CI/SDV) em humanos varia amplamente, devido à ausência de definições e métodos diagnósticos uniformes. Estimativas indicam uma taxa de incidência entre 0,01% e 6,5%, com diferenças regionais e étnicas significativas. Nos Estados Unidos, a prevalência entre mulheres varia de 2,7% a 6,5%, enquanto na Europa, os números são de 300 casos por 100.000 habitantes na Finlândia, 206 por 100.000 na Áustria e 147 por 100.000 em Boston. Na Ásia, 261 mulheres coreanas por 100.000 são afetadas, com uma taxa de 0,027% no Japão, e, em contraste, a China apresenta uma prevalência mais baixa, de 21,8 a 100 casos por 100.000 (Li et al., 2022).

Paralelamente, a síndrome de disfunção do DTUIF é uma condição frequente em gatos, correspondendo a 1,5% a 4,5% dos casos atendidos em clínicas veterinárias. A CIF representa a principal causa de DTUIF, com prevalência variando entre 55% e 67% dos casos em diferentes países. Estudos reportam 55% na Alemanha, 55,5% na Noruega, 60,7% na Polônia, 66,4% na Coreia e 57,7% na Tailândia (He et al., 2022; Kim et al., 2018; Lekcharoensuk, 2001; Nururrozi et al., 2020).

2.1.3. Patogenia

O mecanismo patológico da CI/BPS em humanos permanece indefinido, com as lesões de Hunner como os achados mais característicos, presentes apenas em uma fração dos casos. A classificação diagnóstica divide a condição em cistite intersticial tipo Hunner, que se apresenta com desnudação epitelial, vasodilatação, edema, hemorragia difusa e intensa inflamação com infiltração de linfócitos, neutrófilos, granulócitos eosinofílicos, macrófagos, mastócitos e células plasmáticas; e cistite não-Hunner, que é caracterizada por infiltrações inflamatórias dispersas e fibrose subepitelial de variação moderada a densa (Li et al., 2022).

A cistite intersticial (CI) envolve múltiplos mecanismos fisiopatológicos. Alterações na camada de glicosaminoglicanos (GAGs) e glicoproteínas, que revestem o urotélio, comprometem sua função de barreira, aumentando a permeabilidade e permitindo a passagem de íons como potássio. Isso ativa mastócitos e terminações nervosas, contribuindo para os sintomas urinários, além de integrarem a matriz extracelular, funcionando como suporte biomecânico e modulando a progressão da doença (Sant, 2002).

A inflamação tem papel central na CI. Mastócitos ativados por diversos estímulos liberam mediadores como histamina, prostaglandinas e óxido nítrico (Rudick et al., 2008; Lauritano et al., 2023).

Disfunções neuroendócrinas, especialmente no sistema nervoso simpático e no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, também são descritas. Neurotransmissores como acetilcolina e ATP também contribuem para a dor vesical, por meio da ativação de receptores purinérgicos e muscarínicos (Stenqvist et al., 2020; Sui et al., 2013).

Alterações na expressão gênica comprometem a proliferação e o reparo do urotélio, favorecendo a cronicidade da doença. A ciclina D1, essencial para o ciclo celular, é negativamente regulada, principalmente pela desregulação da via PI3K/Akt, o que reduz a

proliferação e a viabilidade celular. A E-caderina, cuja superexpressão afeta a integridade tecidual, é influenciada pela via Wnt/ β -catenina, prejudicando a coesão entre células. A vimentina, marcador da transição epitelial-mesenquimal, também é regulada negativamente, em associação à sinalização do TGF- β , comprometendo a diferenciação celular e a regeneração do tecido. Alterações na expressão de α 2-integrina, α -catenina e genes do complexo SWI/SNF agravam esse cenário, dificultando a regeneração epitelial e contribuindo para a persistência dos sintomas e recidivas (Jin et al., 2021).

De maneira semelhante, em gatos, a CIF apresenta uma etiopatogenia ainda não completamente elucidada, relacionada a interações entre fatores estressantes ambientais, sistema neuroendócrino e a fisiologia da bexiga. Reche e Hagiwara (2001) ressaltam que a inflamação associada à CIF pode resultar em um espessamento persistente da parede da bexiga, mesmo sem manifestações clínicas, evidenciando sua natureza crônica (He et al., 2022). Estudos de Heche et al. (2001) mostram que, assim como na cistite intersticial tipo Hunner, há aumento da espessura das camadas mucosa e muscular, infiltração inflamatória mononuclear, petéquias subepiteliais, hiperplasia e pregueamento epitelial, além de maior vascularização da lâmina própria e infiltração inflamatória perineural, sugerindo a presença de cistite crônica em felinos com doença idiopática do trato urinário inferior. Buffington (2011) classifica as possíveis causas da CIF em irregularidades externas locais, alterações intrínsecas no trato urinário inferior e disfunções em sistemas internos que podem afetar a patologia do mesmo, o que ecoa a complexidade envolvida na etiologia da CI/BPS em humanos.

Pesquisas indicam que gatos mais sensíveis, especialmente aqueles que passaram por situações estressantes precoces, têm maior chance de desenvolver a condição, principalmente quando expostos a ambientes instáveis ou inadequados. Fatores como mudanças constantes na dieta, falta de atividade física, obesidade, uso de areia sanitária inapropriada, convivência com vários gatos e ausência de locais seguros e elevados contribuem para o agravamento do quadro. Portanto, intervenções eficazes devem ir além do tratamento da bexiga, incluindo ajustes no manejo ambiental e no bem-estar do animal (Taylor et al., 2025).

2.1.4. Diagnóstico

O diagnóstico da IC/BPS e da CIF compartilha desafios semelhantes, baseando-se na exclusão de outras patologias definíveis. Ambos os quadros clínicos são caracterizados por

sintomas crônicos, como dor pélvica no IC/BPS e distúrbios da DTUIF na CIF, sem causa identificável. A anamnese detalhada e exames laboratoriais, como análise de urina e exames de imagem, são fundamentais para descartar infecções, neoplasias e outras condições, como sugerido por Hanno et al. (2015) e Kalkstein et al. (2019).

Em ambos os casos, exames de urina são essenciais para identificar alterações, como hematúria e proteinúria, que são indicativas de CIF, enquanto na IC/BPS, a urinálise ajuda a excluir infecções e malignidades (Saevik et al., 2010). A ultrassonografia abdominal é amplamente utilizada nas duas espécies para detectar alterações estruturais da bexiga, como espessamento da parede e presença de cálculos ou massas (Griffin et al., 2020). Apesar de a cistoscopia e a uretrocistoscopia não serem procedimentos obrigatórios, elas podem ser úteis na confirmação de lesões específicas, como as lesões de Hunner no IC/BPS e outras alterações estruturais no trato urinário felino.

2.1.5. Tratamentos

O manejo da IC/BPS e da CIF compartilha o objetivo de reduzir a dor, melhorar a qualidade de vida e controlar a urgência urinária, considerando a complexidade patogênica e a variabilidade dos indivíduos afetados. Em ambas as condições, a abordagem terapêutica deve ser individualizada, com ênfase na educação e suporte emocional, incluindo intervenções como meditação e terapia cognitivo-comportamental, sendo essas recomendadas para reduzir o estresse, um fator comum em humanos e felinos (Griffin et al., 2020; He et al., 2022).

Entre as terapias medicamentosas, a amitriptilina, com propriedades anticolinérgicas e analgésicas, é amplamente recomendada no tratamento humano (Griffin et al., 2020). Nos felinos, devido à incerteza etiológica, não há um tratamento universalmente eficaz para a CIF, sendo o foco terapêutico a redução dos sintomas e a prevenção de obstruções uretrais, com estratégias de enriquecimento ambiental e ansiolíticos sendo sugeridas para casos persistentes (He et al., 2022).

Tratamentos intravesicais também são uma opção em ambas as espécies. No tratamento de CI induzida em ratas, uma única administração de sulfato de condroitina a 0,2% demonstrou eficácia ao suprimir a inflamação e alcançar melhorias no urotélio (Danacioglu et al., 2021). A chamada "camada da bexiga" é formada predominantemente por sulfato de condroitina (CS), sulfato de dermatano e sulfato de heparano. Lesões nessa camada de muco parecem estar

relacionadas à patogênese de diversas doenças vesicais. Por essa razão, a reposição de GAGs é amplamente reconhecida como um tratamento eficaz para a IC/BPS (Towner et al., 2021). Parâmetros de eficácia mostram que as instilações de CS na bexiga são superiores aos antibióticos. Pacientes tratados com CS também apresentaram uma melhora mais significativa na qualidade de vida. Esses achados reforçam os benefícios da reposição de GAGs como tratamento para infecções urinárias recorrentes e estão alinhados com as recentes diretrizes da Associação Européia de Urologia (EAU), que priorizam a profilaxia não antimicrobiana, como instilações intravesicais, em vez do uso de antibióticos. Além disso, um estudo recente demonstrou efeitos clínicos duradouros por até 36 meses após o fim do tratamento (Rahnama'I et al., 2022).

Nos felinos, o tratamento farmacológico, incluindo anti-inflamatórios como o meloxicam, mostrou-se ineficaz na redução da recorrência de obstruções urinárias, sugerindo a necessidade de novas abordagens terapêuticas (Dorsch et al., 2016). Em casos graves, a cirurgia de uretrostomia pode ser necessária, com a técnica de uretrostomia perineal (UP) sendo a mais indicada, embora complicações de curto prazo sejam comuns (Seneviratne et al., 2021).

Conclui-se que tanto para IC/BPS quanto para CIF, há uma demanda latente por tratamentos mais eficazes e seguros que possam oferecer melhores resultados clínicos e qualidade de vida aos pacientes, humanos e felinos.

2.2. Plasma Atmosférico: conceito e características

Em 1879, William Crookes deu os primeiros passos no estudo do plasma ao realizar experimentos com gases submetidos a altas tensões em tubos de descarga elétrica, utilizando uma bobina para gerar a voltagem necessária. O resultado foi a formação de um gás ionizado, que ele chamou de "matéria radiante". Cerca de meio século depois, em 1927, o cientista Irving Langmuir introduziu o termo "plasma" para se referir ao quarto estado da matéria, consolidando o conceito no contexto da física moderna (Braný et. al., 2020). Ele observou que os elétrons e íons presentes nesses gases se comportavam de maneira coletiva, semelhante ao plasma sanguíneo - daí a analogia no nome.

Apesar de ser comumente definido como um gás ionizado, o plasma possui características específicas que o diferenciam. Para ser classificado como tal, deve apresentar três propriedades essenciais: quase neutralidade elétrica (densidades semelhantes de cargas positivas e

negativas); blindagem de Debye (capacidade de neutralizar campos elétricos em curtas distâncias); e frequência de plasma (movimento coletivo das partículas para manter o equilíbrio eletrostático). Essas propriedades conferem ao plasma um comportamento dinâmico e interativo, capaz de gerar seus próprios campos elétricos e magnéticos (Braný et. al., 2020).

Na natureza, o plasma está presente em fenômenos tanto no espaço interestelar quanto em manifestações atmosféricas. Ele representa mais de 99% do volume no espaço cósmico, sendo sua observação visual na Terra exemplificada por eventos como a aurora boreal (Alves, 2020). O plasma atmosférico frio é originado em condições de pressão atmosférica e temperatura ambiente, destacando-se como uma fonte de partículas carregadas, radicais livres, espécies metaestáveis, radiação UV e campos elétricos (Wang et al. 2021). Consiste em gases ionizados e excitados, caracterizados por conterem concentrações variáveis e de baixo peso molecular de átomos reativos, íons e moléculas. O processo de ionização, que envolve a remoção de elétrons de átomos e moléculas, resulta na transição dessas substâncias para o estado de plasma (Porciuncula et al., 2015).

Os plasmas são geralmente classificados em térmicos e não térmicos. O plasma térmico, como o fogo, ocorre naturalmente e apresenta equilíbrio térmico entre todas as suas partículas. Já o plasma não térmico — também chamado de plasma frio ou ambiental — permite controle sobre sua composição e temperatura por meio de diversos parâmetros, como tipo e intensidade da energia aplicada, natureza do gás, pressão e mistura gasosa (Porciuncula, 2015).

O plasma frio é gerado quando um campo elétrico é aplicado a um gás neutro ou a uma mistura de gases, podendo ser produzido em diferentes faixas de pressão (baixa, atmosférica ou alta), o que resulta em variações na temperatura do sistema. Entre esses, destaca-se o plasma atmosférico frio (PAF), obtido por ionização do gás e caracterizado por conter quantidades equilibradas de cargas positivas e negativas. Sua temperatura, no ponto de aplicação, costuma ser inferior a 40 °C, o que o torna seguro para uso em superfícies sensíveis. O PAF pode ser produzido em laboratório por diferentes métodos, como descarga de barreira dielétrica, jato de plasma em pressão atmosférica, agulha de plasma ou dispositivos portáteis, como canetas e lápis de plasma. Os gases mais utilizados nesse processo incluem hélio (He), argônio (Ar), nitrogênio (N₂), oxigênio (O₂) e heliox (mistura de He e O₂) (Porciuncula, 2015).

O amplo potencial para aplicações biológicas do plasma atmosférico deve-se à diversidade de espécies reativas que se originam quando um gás é ionizado, apresentando

temperaturas de PAF próximo à temperatura ambiente, fator este que possibilita aplicações em matéria biológica sensível ao calor, como tecido (Laroussi, 2018). Especificamente, a geração de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ROS/RNS), incluindo ozônio, oxigênio atômico, ânion superóxido, radical hidroxila, peróxido de hidrogênio, óxido nítrico e peroxinitrito (Graves, 2012), detém notável relevância, dado o envolvimento de muitas dessas espécies em vias de sinalização biológica ou em funções de segundos mensageiros (Laroussi, 2018).

2.2.1. Plasma Atmosférico Frio (PAF)

Apenas após o término da Segunda Guerra Mundial, os pesquisadores iniciaram ativamente os estudos sobre a geração de plasma artificial e seus potenciais benefícios para a sociedade. Na segunda metade da década de 1990, foram realizados experimentos que evidenciaram a capacidade dos Plasmas de Pressão Atmosférica (LTP) de baixa temperatura para inativar microrganismos bacterianos (Braný et. al., 2020). Com base nessas descobertas, a Diretoria de Física e Eletrônica do Gabinete de Pesquisa Científica da Força Aérea dos Estados Unidos (AFOSR) subsidiou um programa de pesquisa, visando o tratamento de lesões em soldados e a esterilização/desinfecção de superfícies bióticas e abióticas por meio de plasma de baixa temperatura. Os resultados foram amplamente divulgados na literatura científica, atraindo a atenção da comunidade de física de plasma para as aplicações inovadoras e emergentes do plasma de baixa temperatura em biologia e medicina (Laroussi et al., 2018; Hermann et al., 1999). Nos primeiros anos 2000, a pesquisa foi estendida para abranger células eucarióticas, revelando que doses reduzidas de LTP potencializam a fagocitose e estimulam a proliferação de fibroblastos (Stoffels et al., 2002).

Enquanto no plasma térmico ou quente, as partículas carregadas (como elétrons e íons) possuem temperaturas semelhantes indicando um estado de equilíbrio térmico, no plasma frio há um desequilíbrio marcante: os elétrons possuem alta energia, enquanto íons e outras espécies permanecem com temperaturas próximas à ambiente.

O plasma frio é capaz de desencadear reações químicas específicas por meio da geração de radicais livres, que atuam como agentes ativos nos efeitos desejados. Além disso, um de seus diferenciais é a capacidade de auto-organização, formando estruturas que modulam rapidamente partículas carregadas, campos elétricos e espécies reativas, como ROS e RNS. Essa característica permite que o plasma frio se adapte ao ambiente biológico, promovendo

interações seletivas com diferentes tipos celulares, o que reforça seu potencial terapêutico de forma segura (Stańczyk et al., 2024).

Ele pode ser gerado facilmente em condições normais de temperatura e pressão, sendo essa outra característica que o torna versátil e seguro para aplicações em superfícies sensíveis. A eficiência e os resultados desse processo podem ser ajustados com precisão ao se controlar variáveis como a pressão do sistema, a temperatura, o tipo e a composição do gás utilizado, a velocidade de seu fluxo e a intensidade da energia aplicada para produzir a descarga elétrica (Stańczyk et al., 2024).

Devido às suas propriedades físico-químicas singulares, o plasma frio tem ganhado destaque em múltiplas áreas, especialmente na indústria e na medicina. No setor industrial, é amplamente utilizado em processos como limpeza de superfícies, modificação de materiais, tratamento de polímeros e preparação de substratos. Já na área da saúde, seu potencial terapêutico tem sido cada vez mais reconhecido. Nos últimos anos, a chamada medicina plasmática tem avançado significativamente, englobando aplicações como esterilização, cicatrização de feridas, coagulação sanguínea, regeneração de tecidos e destruição seletiva de células tumorais. Além disso, o uso do plasma frio tem se expandido para especialidades como dermatologia, odontologia, cosmética e oncologia, mostrando-se uma ferramenta promissora e versátil na prática clínica (Kong et al., 2009).

2.2.2. Mecanismo biológico de ação do PAF

Estudos evidenciaram que os efeitos do PAF sobre as células biológicas (procariontes e eucariontes) são mediados por espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (RONS) (Laroussi et al., 2017). Tais RONS gerados possuem a capacidade de penetrar nos tecidos biológicos em profundidades superiores a 1 mm, possibilitando assim interações não apenas com as células da superfície, mas também com aquelas situadas nas camadas mais internas (Duan et al. 2017; Ele et al., 2016; Ah et al., 2016). Além disso, o PAF não apenas provê espécies reativas, mas também pode manifestar campos elétricos de grandes magnitudes, da ordem de vários kV/cm, suspeitando-se que desempenhem um papel, como na eletroporação celular, facilitando a entrada de moléculas volumosas nas células (Sretenović et al., 2014).

As espécies reativas geradas apresentam efeitos biológicos notáveis. O radical hidroxila induz a peroxidação de ácidos graxos insaturados, os quais compõem os lipídios que integram

a membrana celular. Por outro lado, o peróxido de hidrogênio exerce seus efeitos por meio de suas fortes propriedades oxidativas, impactando lipídios, proteínas e DNA (incluindo quebras de fita simples e potencialmente dupla). O peróxido de hidrogênio (H_2O_2), por sua vez, atua diretamente no processo de proliferação celular e indução da apoptose (Kim et al., 2016; Silva et al., 2022). O óxido nítrico, atuando como mensageiro intracelular e regulador de funções biológicas, é reconhecido por influenciar a regulação de deficiências imunológicas, proliferação celular, indução de fagocitose, além de regular a síntese de colágeno e angiogênese (Laroussi et al., 2018).

2.2.3. Principais dispositivos geradores de PAF para aplicações biomédicas

Plasmas frios atmosféricos podem ser originados por uma variedade de dispositivos de plasma distintos, tais como jatos de plasma, tochas de plasma, descarga de barreira dielétrica (DBD), descarga de Barreira Dielétrica de Eletrodo Flutuante (FE-DBD), Descarga de Microbarreira de Superfície (SMD), descarga de micro-ondas, descarga corona ou arco deslizante. Diversas configurações de dispositivos, operando com diferentes composições de gases de trabalho ou potências de entrada, foram empregadas em estudos biomédicos (Woedtke et al., 2013).

A escolha do dispositivo ideal dependerá da aplicação específica, da profundidade do tratamento necessário, da área de aplicação e da tolerância térmica dos tecidos. No caso deste estudo, preconizaremos a Descarga de Barreira Dielétrica (DBD), pois permite uma aplicação mais controlada do plasma. Devido à sua capacidade de operar a baixas temperaturas e com baixa densidade de energia, a DBD é considerada mais segura para aplicações em tecidos biológicos, minimizando o risco de lesões e efeitos colaterais indesejados, o que é crucial para garantir que os benefícios terapêuticos sejam alcançados sem comprometer a segurança do paciente (Souza, 2012).

No dispositivo em questão, uma fonte de alta tensão, conhecida como "componente-chave", é responsável por fornecer a energia necessária para iniciar a descarga dielétrica. Essa fonte tipicamente converte a energia elétrica de baixa tensão da tomada em uma alta tensão requerida para criar o plasma. Um sistema DBD padrão compreende dois eletrodos, um dos quais é revestido com um material dielétrico (isolante). Em seguida, uma tensão de alta frequência e alta voltagem é aplicada entre os eletrodos, resultando em um campo elétrico

intenso no material dielétrico. Quando a tensão atinge um certo limiar, ocorre uma ruptura dielétrica no material dielétrico, desencadeando uma descarga elétrica entre os eletrodos, formando o plasma atmosférico frio, contendo íons, elétrons livres e espécies reativas. O gás inerte, como o hélio, é então ionizado enquanto flui entre os eletrodos, gerando o plasma atmosférico frio (Rocha, 2009).

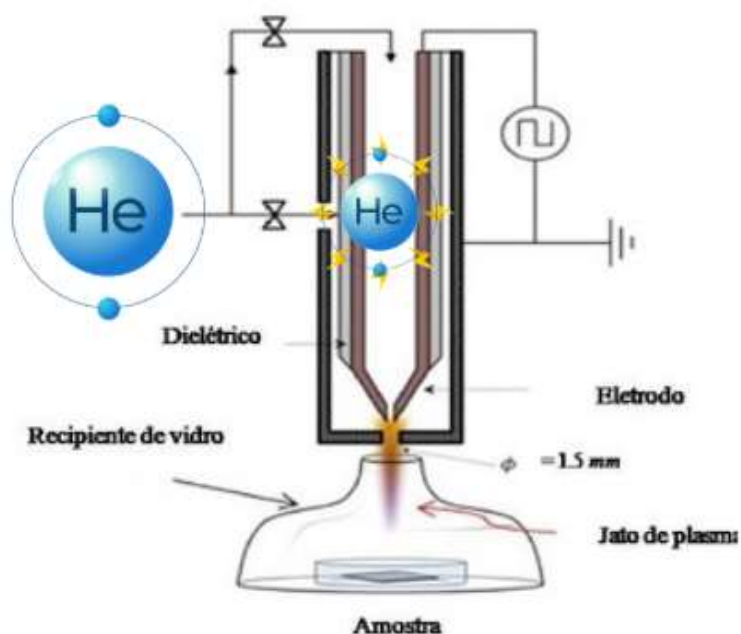


Figura 2 – Esquema ilustrativo do dispositivo de plasma atmosférico frio (DBD – *Dielectric Barrier Discharge*) utilizando hélio como gás de trabalho.

Fonte: Adaptado de Soares et al., 2019.

2.2.4. Plasma Atmosférico Frio: administrações direta e indireta

O Plasma Atmosférico Frio demonstra a capacidade de abordar diretamente (sob forma de jato) células e tecidos; contudo, sua aplicação direta encontra limitações, restringindo-se à pele ou podendo ser empregado como complemento durante procedimentos cirúrgicos abertos (Chen et al., 2017).

Além da abordagem direta com o PAF, sua atividade também pode ser transferida para meios líquidos, reconhecidos como Meios Ativados por Plasma (PAM) (Zhou et al., 2020). Este é produzido mediante a exposição de um meio líquido biológico ao PAF por um intervalo

de tempo específico (minutos). Nesse contexto, as espécies reativas geradas pelo plasma interagem com o conteúdo do meio, originando espécies reativas solvatadas (envolvidas pelas partículas do solvente) de longa duração no líquido, tais como peróxido de hidrogênio (H_2O_2), nitrito (NO_2^-), nitrato (NO_3^-), peroxinitrito ($ONOO^-$) e radicais orgânicos, que reagem com as células e tecidos (Laroussi et al., 2018). Neste sentido, o PAM apresenta-se com duas grandes vantagens: pode ser produzido localmente em cada hospital podendo ser armazenado por alguns dias (os PAMs podem ser armazenados em temperatura de 2°C a 8°C, mantendo sua atividade anticancerígena por pelo menos 7 dias, com estabilidade garantida por 3 dias) e sua aplicação poderia ser facilmente administrada, como por exemplo, enchendo uma bexiga com PAM (Tavares et al., 2021). A mais recente aplicação que está despertando extrema atenção é a utilização de meios ativados por plasma para promover seletivamente a proliferação de células mesenquimais e a destruição de células cancerígenas e tumores, incluindo neoplasias mamárias e de bexiga, com resultados notavelmente positivos (Wang et al., 2021), o que demonstra a viabilidade do presente estudo em relação ao emprego do PAM no urotélio.

2.2.5. Plasma Atmosférico Frio no Tratamento de Alterações na Bexiga

Diversos estudos recentes têm destacado o potencial terapêutico do plasma atmosférico frio e de seus derivados líquidos, como o meio ou solução salina ativada por plasma, no tratamento do câncer de bexiga, tanto nas formas não invasiva quanto músculo-invasiva. Zhu et al. (2024) demonstraram que a perfusão intravesical com PAM, rico em espécies reativas de oxigênio (ROS), foi eficaz na indução de apoptose em células tumorais T24 por meio da ativação da caspase-3. Em modelos *in vivo*, essa abordagem reduziu de maneira significativa o crescimento tumoral sem causar efeitos adversos relevantes, sugerindo uma alternativa terapêutica segura e eficaz para o câncer de bexiga não invasivo ao músculo (NMIBC).

De forma complementar, Tavares et al. (2021) observaram que o CAP promove redução da atividade metabólica, diminuição da viabilidade celular e interrupção do ciclo celular na fase S em linhagens de câncer de bexiga. O tratamento também alterou o perfil oxidativo intracelular, aumentando os níveis de superóxido e óxido nítrico, reduzindo o peróxido e provocando queda no potencial de membrana mitocondrial.

Wang et al. (2021) acrescentaram que células com perfil mesenquimal, como as presentes em certos tumores de mama e bexiga, demonstraram maior sensibilidade ao tratamento com

PAM. Ao contrário de terapias tradicionais, a resposta ao plasma ativado não depende do ritmo de proliferação celular, o que o torna especialmente promissor para tratar neoplasias mais agressivas e resistentes associadas ao fenótipo epitelial-mesenquimal.

No caso do câncer de bexiga músculo-invasivo (CMBI), Zhang et al. (2021) demonstraram que a injeção local de solução salina ativada por plasma (PAS) em tecidos adjacentes ao tumor reduziu significativamente o crescimento das linhagens celulares T24 e J82 em camundongos, sem efeitos colaterais observáveis. Essa ação seletiva foi atribuída à indução controlada de apoptose mediada por espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ROS/RNS) via ativação da via Fas/CD95, preservando a integridade tecidual não tumoral. Os autores de tais estudos sugerem a perfusão intravesical com PAF como abordagem promissora para o CMBI, embora reforcem a necessidade de novos estudos clínicos para validação da estratégia.

Embora os mecanismos antitumoral e anti-inflamatório sejam distintos, ambos podem ser modulados pelas espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ROS/RNS), pelos campos elétricos transitórios e pelos sinais redox gerados pelo plasma atmosférico frio (PAF) e seus derivados líquidos. Evidências experimentais demonstram que o PAF e o meio ativado por plasma (PAM) são seguros para os tecidos vesicais, não promovendo citotoxicidade ao urotélio saudável, mesmo quando exercem efeitos seletivos sobre células tumorais. Esses achados indicam que, além de sua ação antitumoral, o PAF possui potencial para modular positivamente processos redox e inflamatórios. Dessa forma, considerando que a cistite é caracterizada por inflamação e disfunção urotelial decorrentes de estresse oxidativo e dano celular, a utilização do PAM representa uma abordagem plausível e promissora para o controle da inflamação e para a regeneração do urotélio, sem causar efeitos adversos às células do órgão.

3. JUSTIFICATIVA

As doenças inflamatórias da bexiga impactam diretamente a qualidade de vida de humanos e animais, causando dor, desconforto e alterações miccionais. Os tratamentos convencionais, muitas vezes limitados, favorecem o uso excessivo de antibióticos, o que contribui para a resistência bacteriana e se configura como um grave problema de saúde pública. Assim, torna-se fundamental buscar alternativas terapêuticas não invasivas, seguras e eficazes.

Nesse cenário, destaca-se a elevada incidência da cistite idiopática, tanto em humanos quanto em animais, reforçando a necessidade de novas abordagens. O plasma ativado por meio líquido (PAM) surge como uma estratégia inovadora e promissora, capaz de auxiliar no controle dos sinais clínicos da cistite intersticial/síndrome da dor vesical (CI/BPS) e da cistite idiopática felina (CIF), ainda pouco explorada nas medicinas humana e veterinária.

Dessa forma, a utilização da solução salina ativada por plasma atmosférico frio (CAP/PAM) pode abrir novas perspectivas terapêuticas, modulando processos inflamatórios e regenerativos. Esta pesquisa contribui ao fornecer dados urinários, hematológicos, correlacionais, morfológicos e estereológicos sobre seus efeitos no trato urinário, ampliando o conhecimento científico e fundamentando o desenvolvimento de terapias translacionais com impacto positivo para a saúde humana e animal.

4. HIPÓTESE CIENTÍFICA

Espera-se que a terapia com plasma atmosférico frio de forma indireta, em ratas Wistar adultas com cistite induzida, resulte na remissão eficaz do processo inflamatório e na restauração mais rápida do tecido de revestimento da bexiga.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo geral:

Avaliar como a aplicação da solução de NaCl 0,9% tratada com plasma atmosférico frio (PAF) impacta no controle do processo inflamatório crônico da cistite induzida.

5.2. Objetivos Específicos:

1. Produzir uma solução salina ativada por plasma atmosférico frio (PAM) para tratamento de cistite;
2. Avaliar os efeitos funcionais do PAM sobre a micção por meio da análise da frequência e área urinária;
3. Analisar as alterações histopatológicas e estereológicas da parede vesical (urotélcio, lâmina própria, presença de coágulos, lúmen e infiltrado inflamatório) após o tratamento;
4. Investigar as repercussões hematológicas e imunológicas (leucócitos, linfócitos, plaquetas e outros parâmetros) associadas ao processo inflamatório e à resposta ao PAM;
5. Comparar os efeitos do PAM com o sulfato de condroitina e com solução salina simples, definindo critérios de aplicabilidade terapêutica na cistite idiopática;

6. METODOLOGIA

6.1. Geração do PAM

Os procedimentos com plasma atmosférico frio foram conduzidos por meio de um equipamento comercial Hygiaplasma EHF 1714 (KLD, Amparo, SP, Brasil), modificado para gerar um jato de plasma proveniente de uma descarga dielétrica (DBD). Tal modificação consiste na incorporação de um bocal de Teflon com 10 mm de diâmetro, empregado para a passagem controlada de hélio na descarga de barreira dielétrica induzida pelo equipamento, resultando na produção de jatos de plasma. Este bocal é equipado com uma entrada de gás, cujo fluxo é regulado por uma válvula e um medidor de vazão. Para a geração do PAM, utilizou-se um jato de plasma operando sob pressão atmosférica fria, com hélio como gás de trabalho, a uma vazão de 2 L/min por 2 minutos e potência de 2,4 W (Holanda et al., 2023). O equipamento foi configurado com frequência de 5 Hz e tensão entre 127 e 230 V, aplicando o plasma sobre 2 mL de solução de NaCl 0,9% durante 30 segundos por centímetro quadrado, mantendo uma distância constante de 5 mm entre a ponta do aplicador e a superfície da solução, conforme protocolo descrito por Weltmann e Woedtke (2016).

6.2. Animais e Condições Experimentais

Foram utilizadas 20 ratas mantidas no Biotério de Pequenos Animais da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (Ufersa), sob condições controladas de temperatura (média de 23°C), luminosidade (ciclo claro-escuro de 12 horas) e com acesso livre à água e ração comercial para roedores. Após o período de 14 dias de aclimação, os animais foram submetidos ao protocolo experimental conforme os princípios éticos adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (CONCEA, 2019), aprovado pela Comissão de Ética no Uso Animal (CEUA) da UFERSA (parecer nº 47/2024).

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos (n = 5 por grupo) por meio de sorteio:

- G0 – Controle negativo: sem indução de cistite.
- G1 – Controle positivo: cistite induzida com H₂O₂ no dia 0; tratamento com NaCl 0,9%.
- G2 – Condroitina: cistite induzida com H₂O₂ no dia 0; tratamento com sulfato de condroitina 0,2%.

- G3 – PAM: cistite induzida com H₂O₂ no dia 0; tratamento com solução salina ativada por plasma atmosférico frio.

6.3 Indução da Cistite

Os animais foram sedados com uma combinação de cetamina 10% (50 mg/kg, via intraperitoneal), Xilazina 2% (15 mg/kg, via intraperitoneal). Realizou-se a antisepsia da região vulvar com clorexidina degermante, seguida da aplicação de lidocaína a 2% para analgesia local e facilitação de passagem do cateter. Em seguida, procedeu-se à sondagem vesical com cateter nº 22, por meio do qual a urina foi coletada de forma asséptica e encaminhada para análise laboratorial. Também foram coletadas amostras de sangue para a realização de hemograma, urinálise e dosagem de creatinina sérica. Os animais dos grupos G1, G2 e G3 tiveram cistite induzida com 300 µL de H₂O₂ a 1,5% diluído em 1 mL de NaCl 0,9%, por instilação vesical via cateter uretral, que permaneceu fixado e fechado. Após 30 minutos, a solução foi removida por auxílio de massagem abdominal. O grupo G0 não foi submetido à indução.

6.4 Avaliação Urodinâmica e comportamental

Vinte e quatro horas após a indução, cada animal foi alocado individualmente em caixas de biotério forradas com papel filtro identificado. Suprimiu-se a oferta de água e manteve-se ração ad libitum. Durante um período de 2 horas, do qual 15 minutos foram filmados por dispositivo móvel, avaliaram-se: frequência de micção; presença de hematúria; e sinais comportamentais de dor, incluindo postura encurvada, piloereção, olhos semicerrados, diminuição da atividade, vibrissas tensionadas para trás e orelhas inclinadas para frente ou para os lados. As observações foram registradas individualmente para cada animal ao longo de todo o intervalo experimental.

Ao término, os papéis filtro previamente secos foram fotografados sobre uma placa de vidro, sob iluminação visível e ultravioleta, utilizando papel milimetrado como referência. As imagens foram processadas no software ImageJ para mensuração da área de cada mancha urinária. Com base nessas medidas, determinaram-se a frequência miccional (número de manchas) e a estimativa do volume excretado (área das manchas). O mesmo protocolo foi repetido no sétimo dia, após o terceiro dia de tratamento.

6.5. Procedimentos Terapêuticos

Após 48h (dia 2), os animais dos grupos G1, G2 e G3 foram sedados com cetamina 10% (50 mg/kg, via intraperitoneal), xilazina 2% (15 mg/kg, via intraperitoneal). Realizou-se a antisepsia da região vulvar com clorexidina degermante, seguida da aplicação de lidocaína a 2% para analgesia local e facilitação de passagem do cateter. Em seguida, procedeu-se à sondagem vesical com cateter nº 22.

Os tratamentos foram administrados conforme segue:

G1: instilação de 1 ml de NaCl 0,9%.

G2: instilação de 1 mL de sulfato de condroitina 0,2%.

G3: instilação de 1 mL de NaCl 0,9% de PAM.

O catéter foi fixado e mantido fechado. As substâncias permaneceram na bexiga durante 1 hora e logo em seguida retiradas com o auxílio de massagem vesical. O protocolo foi repetido nos dias 4 e 6. Após cada sessão, os animais receberam analgesia com tramadol (2–4 mg/kg, VO, BID por 3 dias).

6.7. Avaliação Urodinâmica Final – Dia 7

No dia 7, foi realizada nova avaliação urodinâmica seguindo os mesmos critérios e análise de parâmetros da realizada no dia 0.

6.8. Eutanásia e Coleta de Amostras – Dia 11

No 11º dia, os animais foram anestesiados com cetamina 10% (50 mg/kg, via intramuscular), xilazina 2% (15 mg/kg, via intramuscular) e submetidos à eutanásia por saturação anestésica. Foi realizada laparotomia para coleta das bexigas, que foram preenchidas com paraformaldeído a 4% em tampão fosfato pH 7,4 e em seguida imersão na mesma solução.

No mesmo dia foram coletadas amostras de sangue e urina. A coleta sanguínea foi realizada pela veia gengival, situada entre os dentes incisivos inferiores, garantindo a obtenção do material necessário para a realização de hemograma, urinálise e dosagem de creatinina sérica. Em seguida, procedeu-se à antisepsia da região vulvar com solução de clorexidina degermante, seguida da aplicação de lidocaína a 2% para analgesia local e facilitação da passagem do cateter. Posteriormente, foi realizada a sondagem vesical com cateter nº 22, por meio do qual a urina foi coletada de forma asséptica e encaminhada para análise laboratorial.

6.9. Análise Histológica

Após 12h de fixação, os fragmentos da bexiga foram desidratados em etanol, diafanizados em xileno e incluídos em parafina. Cortes histológicos de 5 μ m foram obtidos em micrótomo, desparafinados, reidratados em álcool e corados com hematoxilina-eosina. As lâminas foram analisadas por microscopia óptica (Eclipse 80i, Nikon) com objetiva de 5 $\times$, 20 $\times$ e 40 $\times$, e câmera DS-U3 (Nikon) e fotomicrografadas.

A análise estereológica foi realizada a partir de fotomicrografias de lâminas histológicas, nas quais as contagens foram efetuadas com auxílio do software Image-Pro Plus. Nas imagens capturadas em aumento de 10 $\times$, a densidade volumétrica das diferentes estruturas foi determinada por meio da aplicação de grades de contagem (grid spacing) específicas para cada componente tecidual: músculo (180 $\times$ 180), urotélio (180 $\times$ 180), vasos sanguíneos (80 $\times$ 80) e lâmina própria (180 $\times$ 180).

Nas fotomicrografias obtidas em aumento de 40 $\times$, o software também foi empregado para mensurar os volumes dos infiltrados inflamatórios, utilizando grades de 50 $\times$ 50. A densidade volumétrica do lúmen vesical foi avaliada por meio da grade de 180 $\times$ 180, enquanto o volume de coágulos presentes no interior do lúmen foi determinado com grid de 80 $\times$ 80.

6. Análise Hematológica e Urinálise

As amostras de sangue dos ratos (0,5 mL) foram coletadas em tubos com EDTA, homogeneizadas e descartadas em casos de hemólise, lipemia, coágulos ou esfregaços inadequados. O eritograma foi obtido pela contagem de hemácias em hemocítômetro, determinação da hemoglobina em analisador semiautomático (Bioclin®) e do hematócrito pelo método do micro-hematócrito, permitindo o cálculo do volume corpuscular médio e da concentração de hemoglobina corpuscular média. A contagem total de leucócitos foi realizada em hemocítômetro após diluição em líquido de Türk, enquanto o diferencial leucocitário foi obtido em esfregaços corados com Panótico Rápido, mediante contagem de 100 células classificadas em neutrófilos, linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos, expressos em valores relativos e absolutos. A estimativa de plaquetas foi feita em esfregaços sanguíneos, com contagem em dez campos microscópicos e multiplicação da média por 20.000. Em casos de discrepâncias ou falhas técnicas, as análises foram repetidas seguindo controles internos de qualidade e normas do CEUA. As amostras de urina foram coletadas por via transuretral e submetidas à urinálise padrão, incluindo densidade por refratometria, análise química por fitas

reagentes e sedimentoscopia após centrifugação, com avaliação microscópica de células, cilindros, cristais e outros elementos.

8. Análises estatísticas

Os dados foram expressos em valores de média $\pm$ desvio padrão (mediana), frequência simples e porcentagem através do programa estatístico SPSS (Statistics for Windows, Version 27.0. Armonk, NY: IBM Corp) versão 27.0 e Statistica (StatSoft, inc.) versão 12. Para as variáveis contínuas e após verificação dos pressupostos paramétricos, diferenças estatísticas entre grupos experimentais dentro e entre tempos (Dia 0, Dia 02 e Dia 11), quando paramétricos, foram verificadas por Análise de Variância (One Way ANOVA) seguida por Tukey e ANOVA (One Way ANOVA RM) para medidas repetidas respectivamente. Diferenças estatísticas entre momentos Dia 2 e Dia 11 nas variáveis relacionadas ao número e área de micção foram avaliadas por teste t pareado, enquanto as relações entre variáveis verificadas através do teste de correlação de Pearson. Já quando categóricas, associações significativas foram verificadas por Exato de Fisher. Quando rompido os pressupostos gaussianos, os dados sofreram transformação logarítmica. Dados percentuais sofreram transformação arcoseno. Por fim, a análise de correspondência múltipla foi realizada para averiguar o relacionamento das variáveis ligadas ao comportamento frente aos grupos experimentais. Dados não paramétricos foram analisados por Kruskal-Wallis, Friedman, Wilcoxon e Spearman. O nível de significância estabelecido foi de 5%

8.1. RESULTADOS

A indução da cistite mostrou-se eficaz, uma vez que os grupos experimentais apresentaram maior número de micções no dia 2 em comparação ao grupo controle (G0), ainda que sem diferença estatística significativa. Esse aumento na frequência urinária indica irritação vesical e hiperatividade miccional, características compatíveis com o modelo de cistite induzida. Observou-se ainda uma tendência de redução no número de micções ao longo do tempo, especialmente nos grupos tratados com PAM (G3), sugerindo melhora clínica parcial (Figura 3).

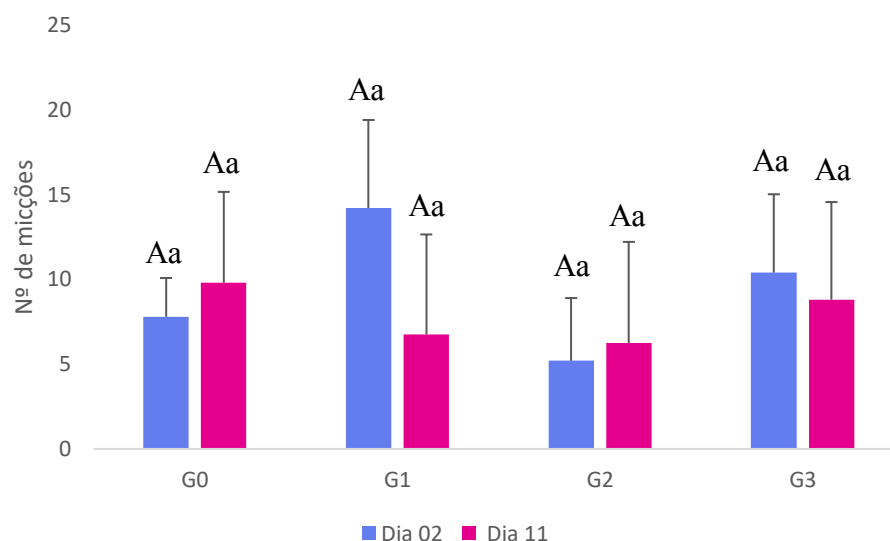


Figura 3 – Número de micções (ou manchas miccionais) médio $\pm$ desvio-padrão (mediana) nos diferentes grupos experimentais nos dias 2 e 11. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nem ao longo do tempo ($p > 0,05$). Letras maiúsculas iguais (A) indicam ausência de diferença entre grupos no mesmo dia; letras minúsculas iguais (a) indicam ausência de diferença temporal dentro do mesmo grupo. ANOVA.

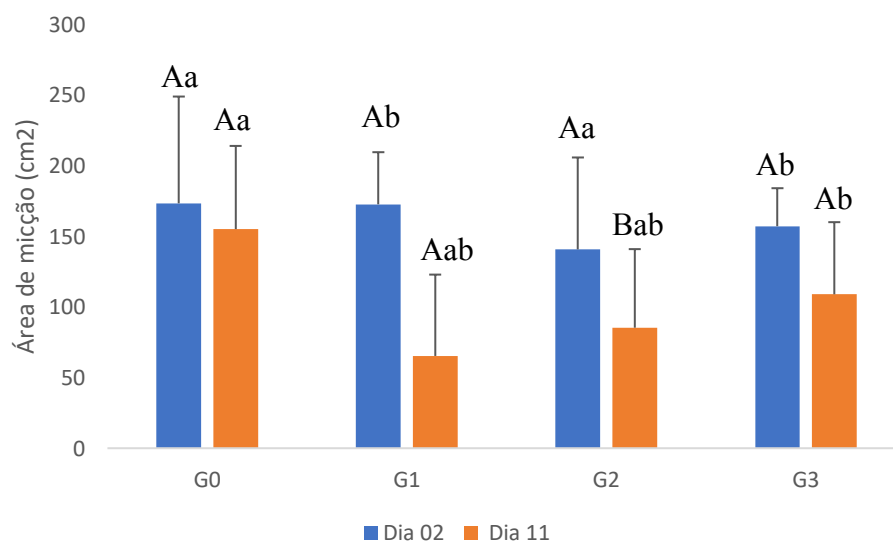


Figura 4 – Área da micção (ou mancha miccional, cm²) média $\pm$ desvio-padrão (mediana) nos diferentes grupos experimentais nos dias 2 e 11. Observa-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,027^{**}$) e entre os dias de avaliação ($p = 0,045^{**}$). O grupo tratado com sulfato de condroitina (G2) apresentou valores significativamente diferentes dos demais no dia 11, enquanto os grupos tratados com solução fisiológica (G1) e solução ativada por plasma (G3 – PAM) mostraram redução da área miccional ao longo do tempo. Letras maiúsculas diferentes (A, B) indicam diferença significativa entre grupos no mesmo dia; letras minúsculas diferentes (a, b) indicam diferença significativa entre dias dentro do mesmo grupo ($p < 0,05$). Kruskal–Wallis.

Quando se analisa a frequência urinária de forma geral, percebe-se que os animais induzidos tenderam a urinar mais vezes, mesmo sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nos dias 2 e 11 (Figura 4).

A variável área da micção evidenciou diferenças mais consistentes entre os grupos. No dia 2, G1 e G3 (principalmente) apresentaram áreas significativamente menores em relação ao grupo controle (G0). Isso demonstra que os animais apresentaram maior frequência miccional e, conseqüentemente, menor área por micção, uma vez que a bexiga não se encontrava totalmente repleta. O padrão fisiológico esperado é urinar menos vezes e em maior volume, como observado no grupo controle (G0). Além disso, o grupo G3 apresentou áreas de micção menores em comparação ao G2, tratado com sulfato de condroitina. Esse resultado sugere que, apesar do maior número de micções, o volume de urina eliminado por vez foi menor, gerando manchas de menor extensão no papel filtro. Esse padrão reforça a efetividade da indução com peróxido de hidrogênio, visto que o quadro típico da cistite envolve aumento da frequência urinária associado à redução do volume por micção (Figura 4).

O grupo G2, tratado com sulfato de condroitina, apresentou redução significativa entre os dias 2 e 11. Esse resultado indica que, embora no momento inicial (dia 2) a indução não tenha produzido o padrão esperado nesse grupo, ao longo do tempo ocorreu um efeito terapêutico tardio, refletido na diminuição da área das manchas. Esse comportamento diferencia o G2 dos demais grupos, ao demonstrar que o sulfato de condroitina exerceu ação progressiva, perceptível apenas após alguns dias de tratamento. Por outro lado, o grupo G3 apresentou valores reduzidos desde o início, mantendo efeito precoce e sustentado, ao passo que o G2 revelou resposta mais lenta e tardia (Figura 4).

No grupo controle (G0), que não foi submetido à indução, verificou-se o comportamento fisiológico esperado: menor número de micções, porém com maior volume de urina por eliminação, refletido em manchas mais amplas. O contraste entre o padrão observado no G0 e nos grupos induzidos confirma a eficácia do modelo experimental e destaca a variável área de micção como um marcador funcional sensível para avaliar a presença e a progressão da cistite (Figura 4).

A análise estereológica da parede vesical evidenciou alterações estruturais significativas entre os grupos no 11º dia, correspondente a 12 dias após o início dos tratamentos.

Na avaliação estatística da densidade de volume do urotélio (VvU%), observou-se redução significativa nos grupos G2 (sulfato de condroitina) e G3 (plasma atmosférico modificado) em relação ao grupo controle (G0), enquanto o grupo G1 (NaCl 0,9%) não apresentou diferença estatística quando comparado ao controle. Esse achado está diretamente associado à correlação negativa entre VvU% e VLúmen% (Tabela 1), a qual demonstra que o aumento do lúmen promove o adelgaçamento do urotélio em decorrência da maior repleção vesical. Dessa forma, a diminuição do VvU% nos grupos G2 e G3 sugere que os animais apresentaram maior capacidade de enchimento da bexiga, indicando efeito terapêutico dos respectivos tratamentos. Em contrapartida, no G1, embora a indução da cistite tenha sido realizada, o tratamento com solução salina não resultou em melhora clínica expressiva. Consequentemente, esse grupo não apresentou aumento da repleção vesical suficiente para reduzir significativamente a espessura do urotélio, mantendo valores semelhantes ao padrão fisiológico observado no controle. Assim, mesmo induzido, o G1 permaneceu próximo ao G0, reforçando que a solução salina não exerceu impacto relevante sobre a condição inflamatória (Figura 5).

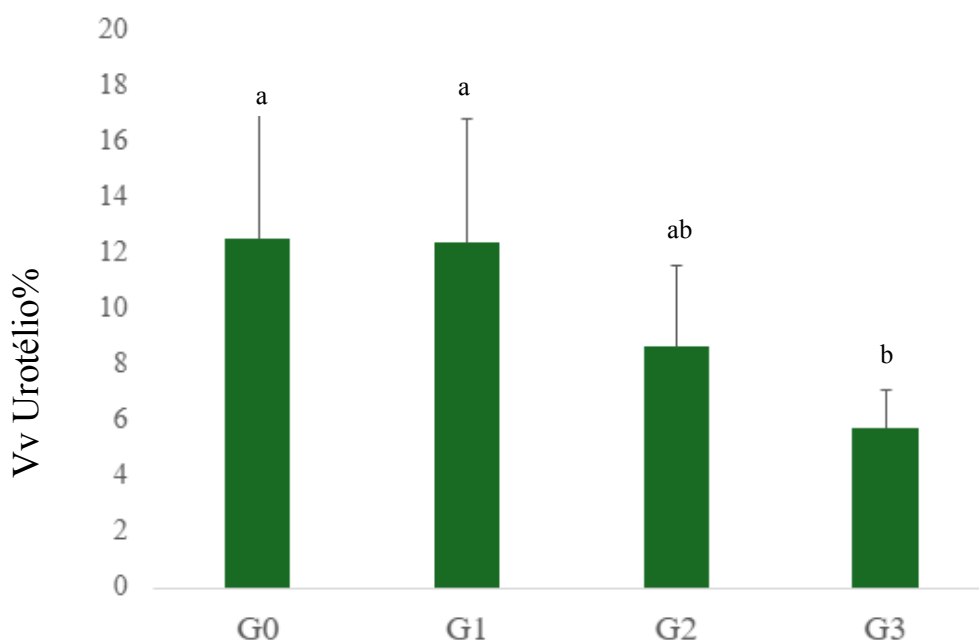


Figura 5 – Volume relativo do urotélio (VvU%) médio $\pm$ desvio-padrão (mediana) nos diferentes grupos experimentais. Observa-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,022$). O grupo tratado com solução ativada por plasma (G3 – PAM) apresentou menor volume urotelial em comparação aos grupos controle (G0) e solução fisiológica (G1), enquanto o grupo tratado com condroitina (G2) apresentou valores

intermediários. Letras diferentes (a, b) indicam diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$). ANOVA.

Na análise estatística da densidade de infiltrado inflamatório (Vvi%), observou-se diferença significativa entre os grupos ($p = 0,040$). O grupo controle (G0) apresentou os menores valores, embora com elevada variabilidade, refletindo parâmetros fisiológicos normais. Nos grupos G1 e G2, verificou-se aumento em relação ao grupo controle, confirmando a presença de cistite, uma vez que o infiltrado inflamatório constitui um marcador característico desse processo. O grupo tratado com sulfato de condroitina (G2) apresentou valores intermediários, sugerindo um perfil anti-inflamatório mais regulado, possivelmente relacionado à modulação da resposta inflamatória pelo tratamento. Por outro lado, o grupo tratado com PAM (G3) exibiu incremento ainda mais expressivo, com valores significativamente superiores aos demais grupos. Esse achado indica que, embora o tratamento com PAM tenha promovido alterações funcionais relevantes, a atividade inflamatória ainda se manteve presente nesse período de avaliação. No entanto, tal elevação pode estar relacionada não apenas à inflamação ativa, mas também à fase de reparo tecidual, considerando que a presença de células inflamatórias é essencial para os processos de resolução da lesão, cicatrização e remodelamento da mucosa vesical. Assim, os resultados sugerem que o G3 pode estar em um estágio distinto de resposta tecidual, no qual a inflamação exerce papel modulador e reparador, diferenciando-se do padrão observado nos demais grupos.

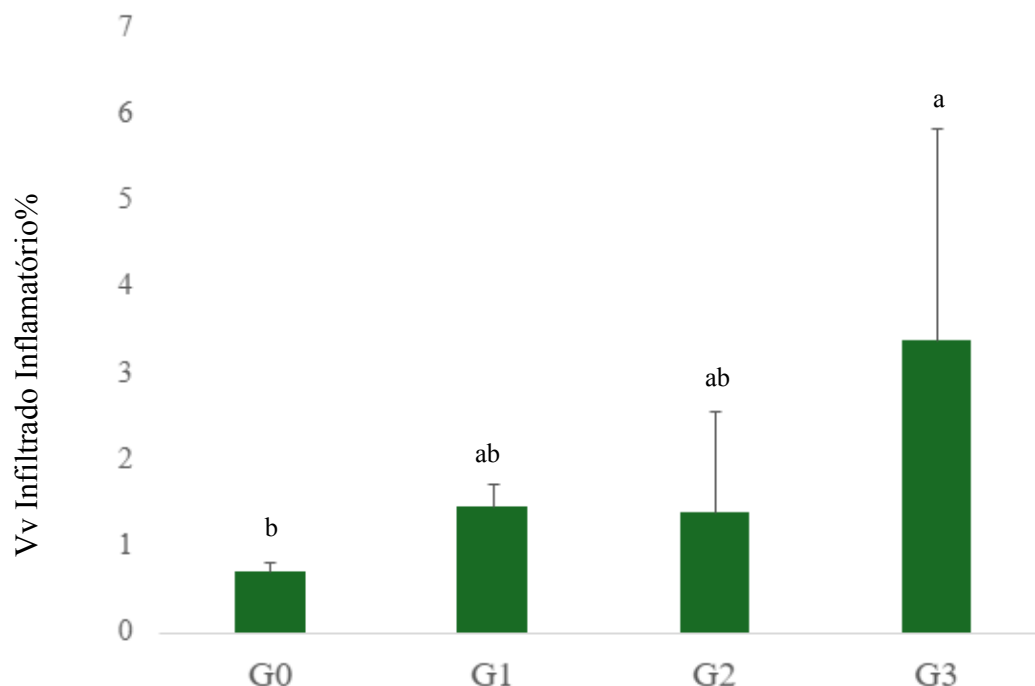


Figura 6 – Volume relativo do infiltrado inflamatório (Vvi%) médio $\pm$ desvio-padrão (mediana) nos diferentes grupos experimentais. Observa-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,040$). O grupo tratado com solução ativada por plasma (G3 – PAM) apresentou maior volume de infiltrado inflamatório em comparação ao grupo controle (G0), enquanto os grupos tratados com solução fisiológica (G1) e com sulfato de condroitina (G2) apresentaram valores intermediários. Letras diferentes (^a, ^b) indicam diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$). ANOVA.

Na análise do volume da lâmina própria (Vvlp%), foram identificadas diferenças significativas entre os grupos ($p = 0,030$). O grupo tratado com PAM (G3) apresentou os menores valores dentre os grupos experimentais, resultado que sugere maior preservação e/ou reorganização da matriz conjuntiva da bexiga. Esse achado é consistente com uma ação reparadora do tratamento, possivelmente associada à modulação de fibroblastos e da matriz extracelular. O grupo G3 não diferiu significativamente do grupo controle (G0), indicando que esse tratamento foi o que mais se aproximou do padrão fisiológico, reforçando a hipótese de remodelamento tecidual mais eficiente. Por outro lado, o grupo tratado com sulfato de condroitina (G2) diferiu do grupo controle e apresentou o maior volume de lâmina própria, enquanto o grupo tratado com solução fisiológica (G1) apresentou valores intermediários, semelhantes a G2 e G3 (Figura 7). Dessa forma, fica evidente que o remodelamento da lâmina própria foi mais expressivo no grupo tratado com PAM (G3), que não apresentou diferença significativa em relação ao controle.

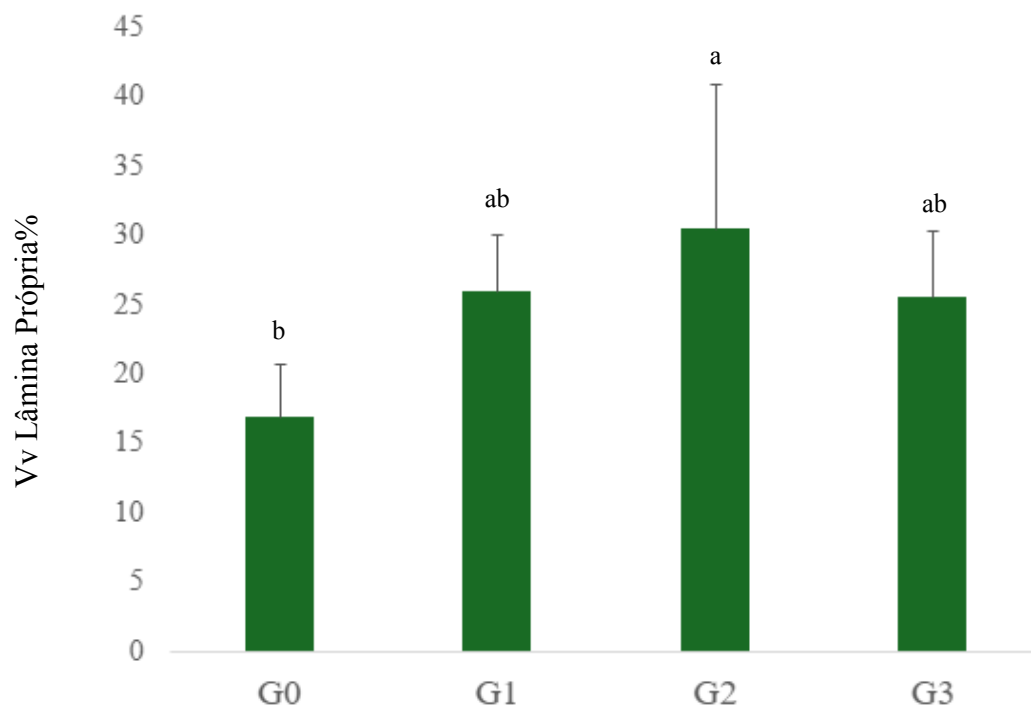


Figura 7 – Volume relativo da lâmina própria (Vvlp%) médio $\pm$ desvio-padrão (mediana) nos diferentes grupos experimentais. Observa-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,030$). O grupo tratado com sulfato de condroitina (G2) apresentou maior volume da lâmina própria em relação ao grupo controle (G0), enquanto os grupos solução fisiológica (G1) e solução ativada por plasma (G3 – PAM) apresentaram valores intermediários. Letras diferentes (a, b) indicam diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$). ANOVA.

No que se refere ao lúmen vesical (Vlúmen%), não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p = 0,123$). Entretanto, verificou-se tendência de maior volume luminal nos grupos tratados, sobretudo em G3, o que sugere melhor capacidade de distensão vesical e preservação funcional. Em conjunto, esses resultados reforçam que o tratamento com PAM promoveu efeitos reparadores mais consistentes, caracterizados pela reorganização da matriz conjuntiva, redução da formação de coágulos e maior capacidade funcional de repleção vesical, aproximando esse grupo do padrão fisiológico observado no controle (Figura 8).

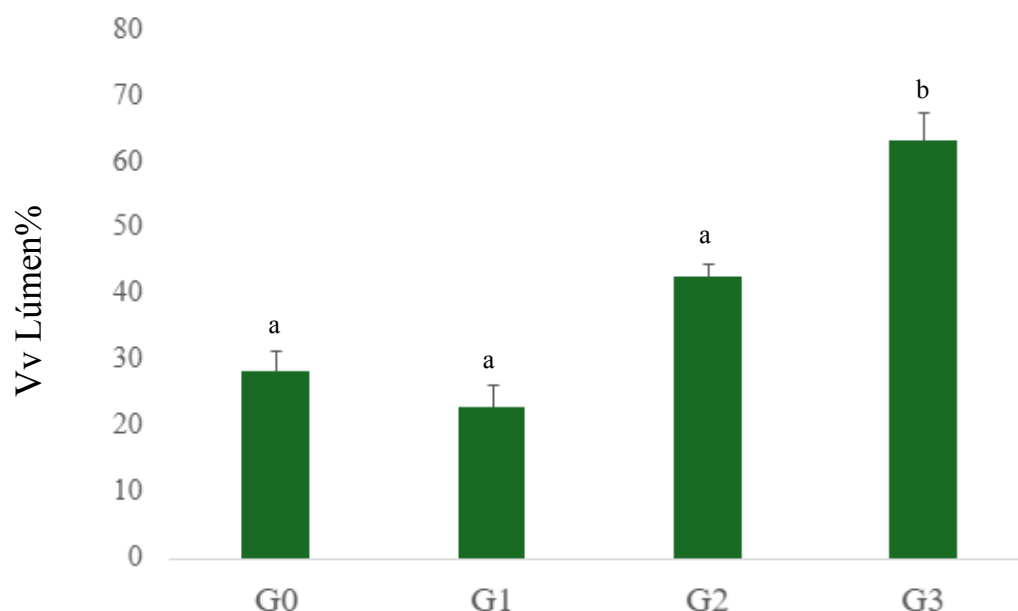


Figura 8 – Volume relativo do lúmen vesical (Vlúmen%) médio $\pm$ desvio-padrão nos diferentes grupos experimentais. Observa-se tendência de aumento progressivo do volume luminal, sendo mais elevado no grupo tratado com solução ativada por plasma (G3 – PAM), seguido pelo grupo tratado com sulfato de condroitina (G2). Os grupos controle (G0) e solução fisiológica (G1) apresentaram os menores volumes luminiais. Essa diferença sugere maior distensão e capacidade vesical nos grupos tratados. *Valores expressos em média $\pm$ desvio-padrão (%); ANOVA.*

As análises referentes aos coágulos intraluminiais (VvCoág%) também demonstraram diferenças significativas entre os grupos ($p = 0,005$). O grupo controle (G0) praticamente não apresentou coágulos, como esperado para parâmetros fisiológicos normais. Em contraste, o grupo G1 (tratado com solução fisiológica) apresentou maior presença de coágulos no lúmen, refletindo instabilidade epitelial e hemorragia, confirmando a eficácia da indução da cistite. Já os grupos tratados com sulfato de condroitina (G2) e PAM (G3) apresentaram redução expressiva dessas variáveis, o que evidencia o efeito protetor dos tratamentos sobre a integridade da mucosa vesical (Figura 9). Esses achados sugerem que tanto o sulfato de condroitina quanto o PAM foram eficazes em minimizar hemorragias e instabilidade epitelial, contribuindo para a manutenção da integridade da mucosa vesical.

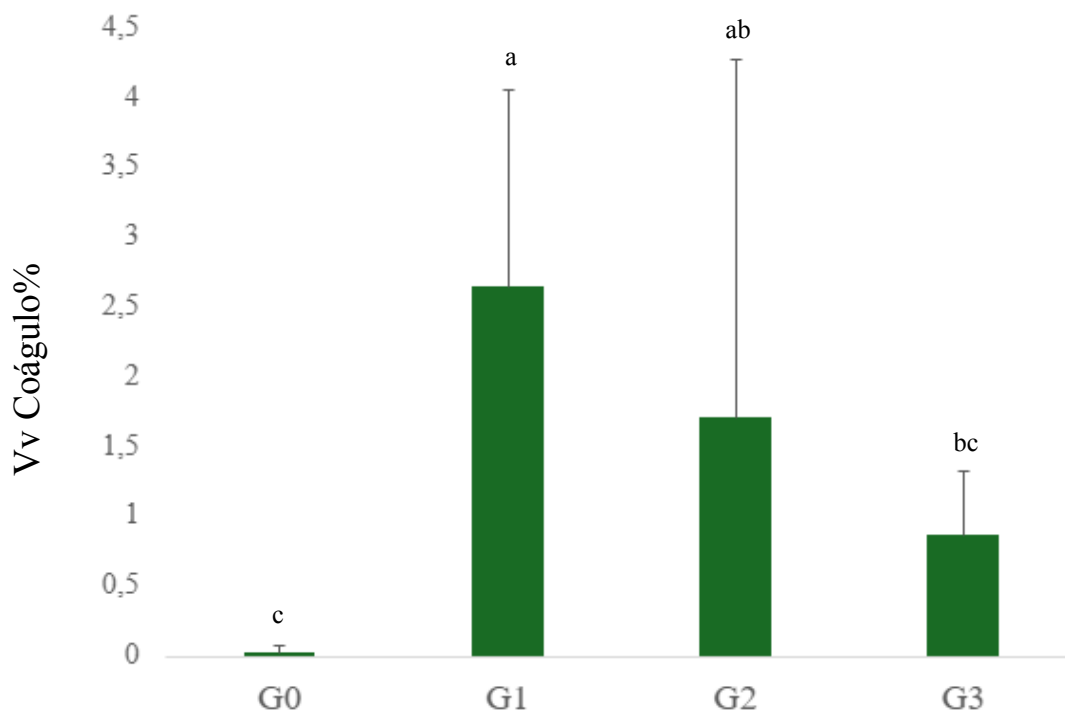


Figura 9 – Volume relativo de coágulo (VvCoág%) médio ± desvio-padrão (mediana) nos diferentes grupos experimentais. Observa-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,005$). O grupo tratado com solução fisiológica (G1 – NaCl) apresentou maior volume de coágulo, enquanto o grupo controle (G0) e o grupo tratado com solução ativada por plasma (G3 – PAM) apresentaram menores valores. O grupo tratado com sulfato de condroitina (G2) apresentou valores intermediários. Letras diferentes (^a, ^b, ^c) indicam diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$). ANOVA.

De modo geral, os resultados confirmam que a indução da cistite promoveu alterações estruturais marcantes, como hiperplasia urotelial, infiltrado inflamatório e formação de coágulos, sobretudo nos animais não tratados ou tratados apenas com solução fisiológica. O sulfato de condroitina (G2) demonstrou efeito protetor clássico, reduzindo a proliferação urotelial, atenuando o infiltrado inflamatório e diminuindo a formação de coágulos, o que está em conformidade com sua ação de reforço da camada de glicosaminoglicanos e proteção da barreira urotelial. O tratamento com PAM (G3), por sua vez, apresentou resultados semelhantes em alguns parâmetros, como a redução da hiperplasia urotelial e da presença de coágulos, mas destacou-se por apresentar maior espessamento da lâmina própria e infiltrado inflamatório mais acentuado. Esse padrão não caracteriza falha terapêutica, mas sim um perfil de resposta distinto, associado a processos de remodelamento tecidual ativo e cicatrização.

A ausência de diferenças significativas na camada muscular (Figura 10) e na densidade vascular (Figura 11) indica que os efeitos da cistite e das terapias, no período analisado, concentraram-se principalmente no urotélio e na lâmina própria, estruturas diretamente

envolvidas nos processos iniciais de inflamação e reparo. Nesse contexto, pode-se afirmar que a condroitina exerceu efeito protetor clássico, promovendo preservação estrutural e redução da inflamação, enquanto o PAM apresentou um efeito modulador, favorecendo remodelamento conjuntivo e reorganização da mucosa, ainda que acompanhado por infiltrado celular ativo.

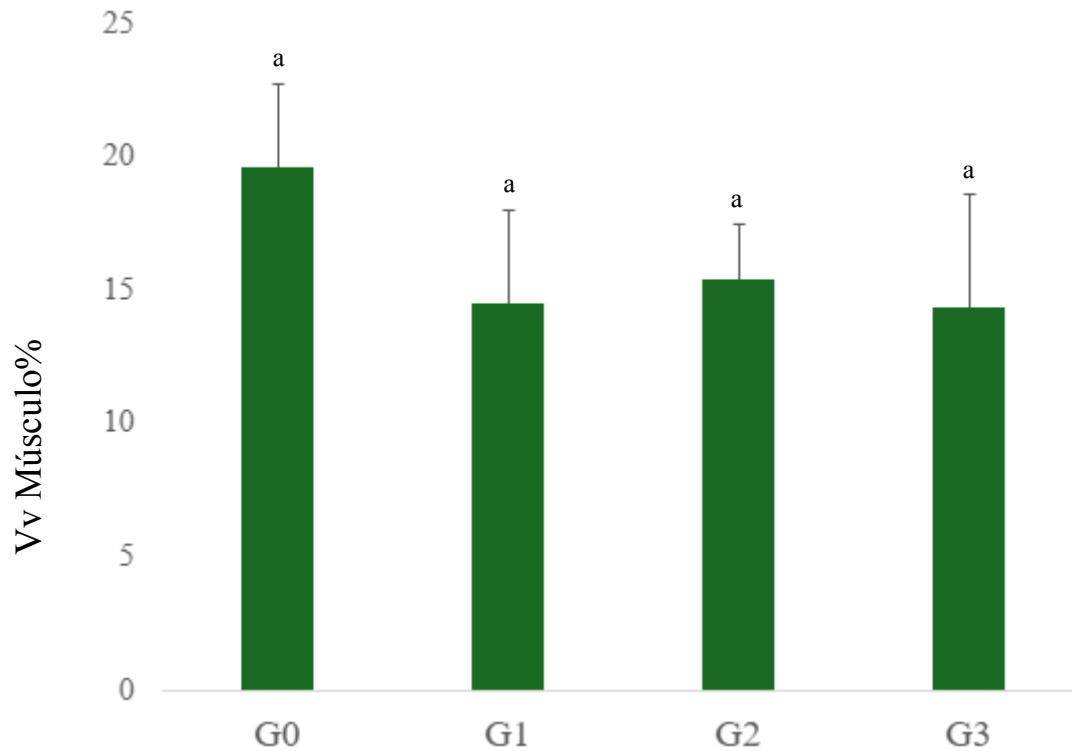


Figura 10 – Volume relativo do músculo vesical (VvM%) médio $\pm$ desvio-padrão (mediana) nos diferentes grupos experimentais. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p = 0,091$). Letras iguais (a) indicam ausência de diferença entre os grupos ($p > 0,05$). ANOVA.

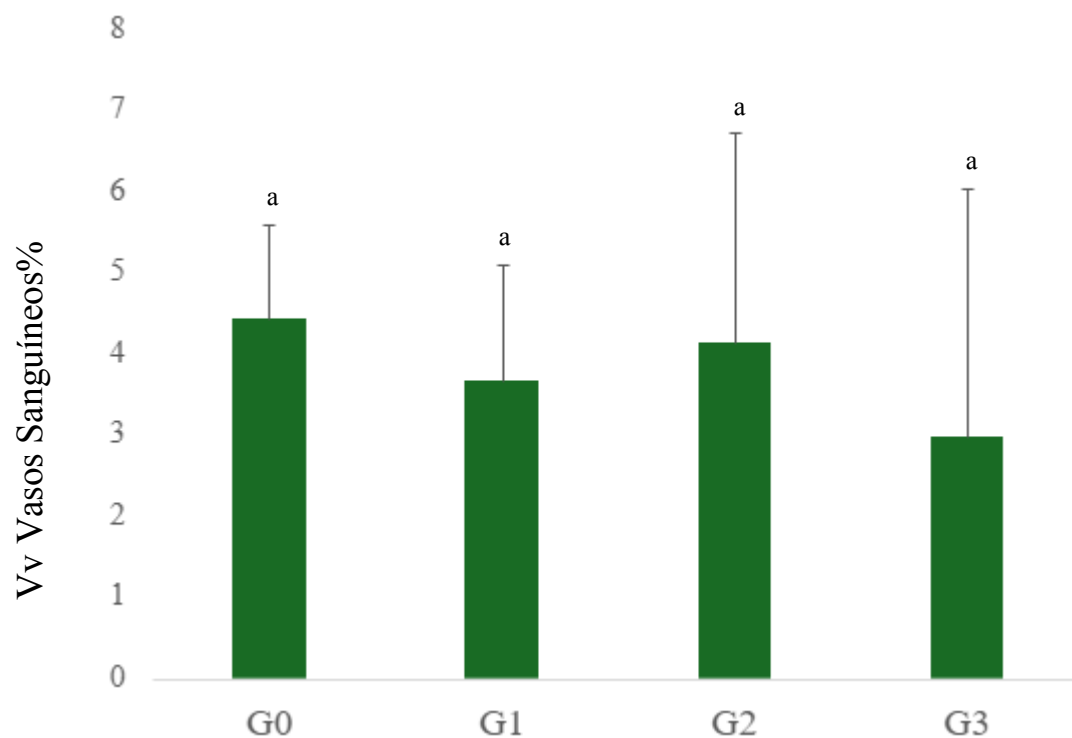


Figura 11 – Volume relativo de vasos sanguíneos (Vvvs%) médio $\pm$ desvio-padrão (mediana) nos diferentes grupos experimentais. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p = 0,760$). Letras iguais (a) indicam ausência de diferença entre os grupos ($p > 0,05$). *ANOVA*.

Assim, os resultados estereológicos reforçam que, embora ambos os tratamentos tenham se mostrado eficazes, atuam por mecanismos distintos: a condroitina como protetora da barreira urotelial e moduladora anti-inflamatória, e o PAM como indutor de remodelamento e cicatrização.

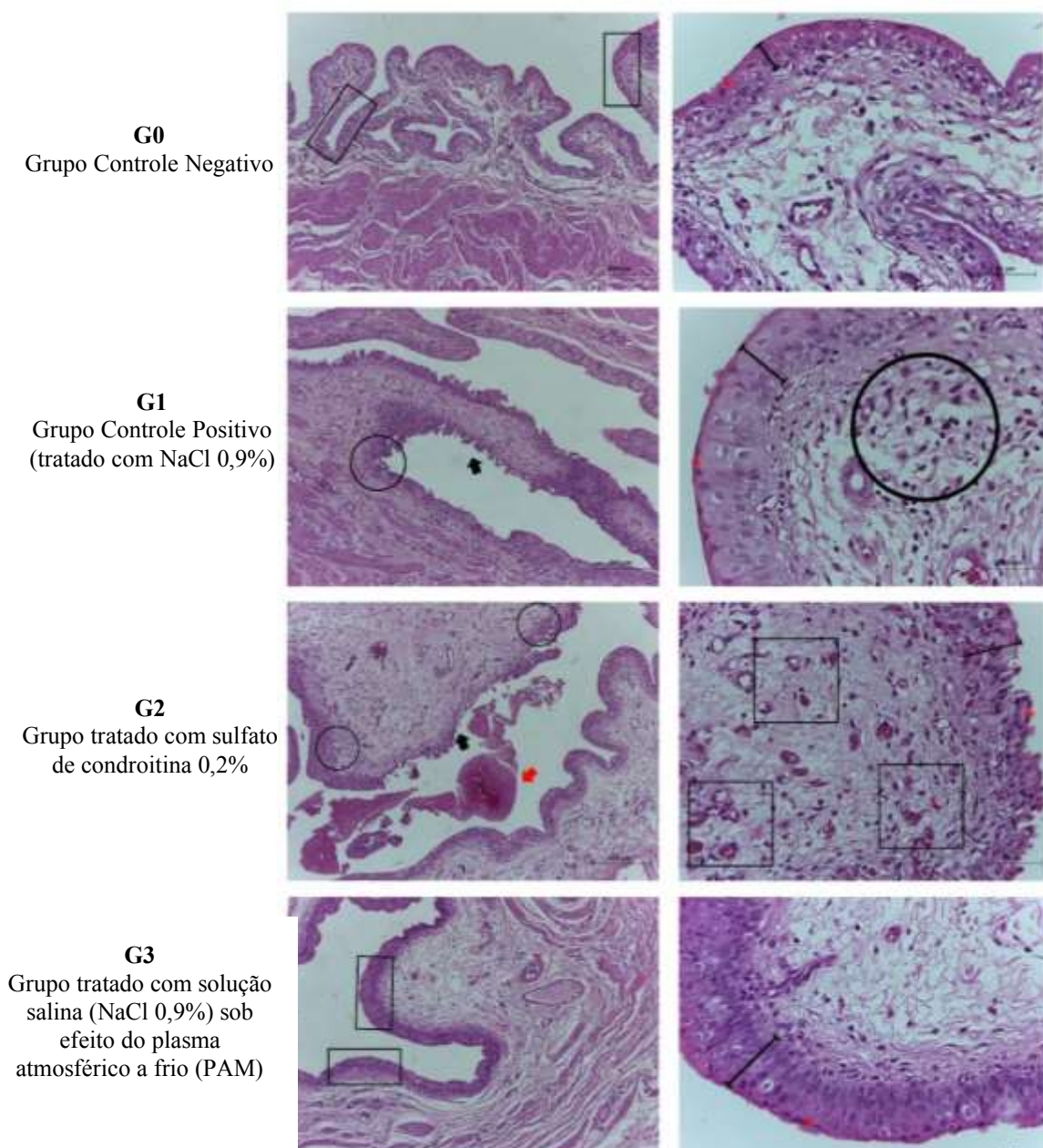


Figura 12. Fotomicrografias da parede vesical de ratas obtidas no 11º dia experimental (momento da eutanásia), após exposição aos diferentes tratamentos, sendo G0 – grupo controle negativo; G1 – grupo controle positivo; G2 – grupo tratado com sulfato de condroitina 0,2%; e G3 – grupo tratado com solução salina (NaCl 0,9%) sob efeito do plasma atmosférico a frio (PAM). Asterisco vermelho – células guarda-chuva do urotélio; linha de escala – espessura do urotélio; círculo – infiltrado inflamatório discreto; quadrado – área de neovascularização; seta preta – lesão erosiva no urotélio; seta vermelha – coágulo; retângulo – urotélio íntegro. A análise das lâminas foi feita às cegas.

A análise hematológica evidenciou que as concentrações de hemácias, hemoglobina e hematócrito apresentaram, segundo apontado pela correlação linear, que houve efeito biológico de redução no dia 2 após a indução da cistite, em comparação ao dia 0, especialmente no grupo G1. Esse achado é compatível com anemia inflamatória, condição frequentemente observada nesses processos, caracterizada pelo aumento do consumo e pela menor produção de hemácias.

Na contagem total de leucócitos, foi identificada diferença significativa apenas no dia 11 ($p = 0,030$). O grupo controle (G0) apresentou valores reduzidos (1900 mm^3), diferindo estatisticamente dos grupos tratados, que mantiveram leucocitose: G1 = 7525 mm^3 , G2 = 7100 mm^3 e G3 = 8300 mm^3 . Esses dados confirmam que, após a indução da cistite, os grupos experimentais apresentaram resposta inflamatória sistêmica persistente, enquanto o grupo controle manteve valores dentro do padrão fisiológico (Figura 13).

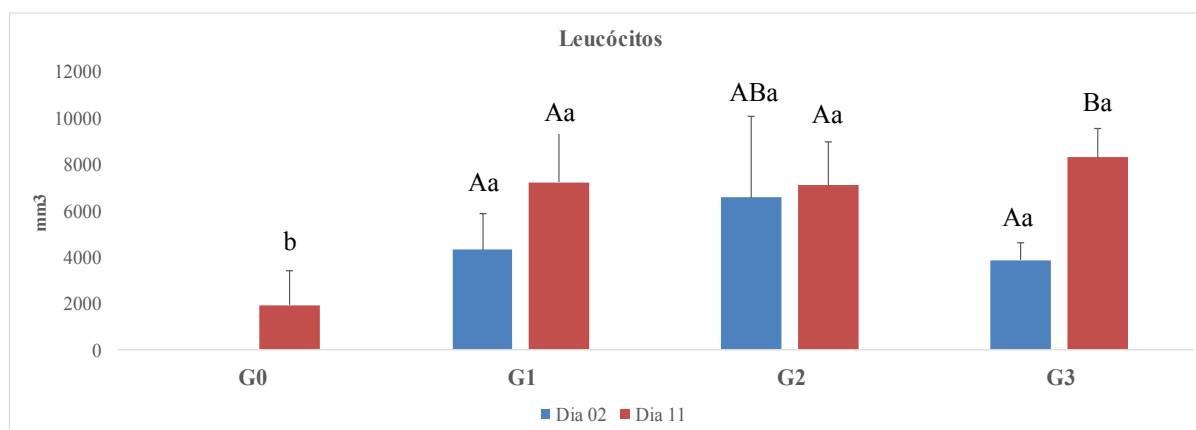


Figura 13 – Contagem total de leucócitos (mm^3) nos diferentes grupos experimentais nos dias 2 e 11. Barras representam média $\pm$ desvio padrão (mediana). No dia 11 observou-se diferença significativa entre os grupos ($p = 0,030$): G3 (PAM) apresentou valores superiores a G1 (NaCl) e G2 (Condroitina), que não diferiram entre si. Letras maiúsculas diferentes (^{A, B}) indicam diferença significativa entre grupos no mesmo dia ($p < 0,05$); letras minúsculas diferentes (^{a, b}) indicam diferença significativa entre dias de um mesmo grupo ($p < 0,05$). ANOVA.

Na contagem de neutrófilos, a significância também foi observada no dia 11 ($p = 0,046$). O grupo controle apresentou os menores valores (521 mm^3), diferindo significativamente dos grupos induzidos. Entre os grupos experimentais, não houve diferença estatística, mas todos mantiveram níveis mais elevados, com destaque para o G3 (1928 mm^3), seguido por G1 (1347 mm^3) e G2 (1224 mm^3), sugerindo manutenção da atividade inflamatória nos animais tratados (Figura 14).

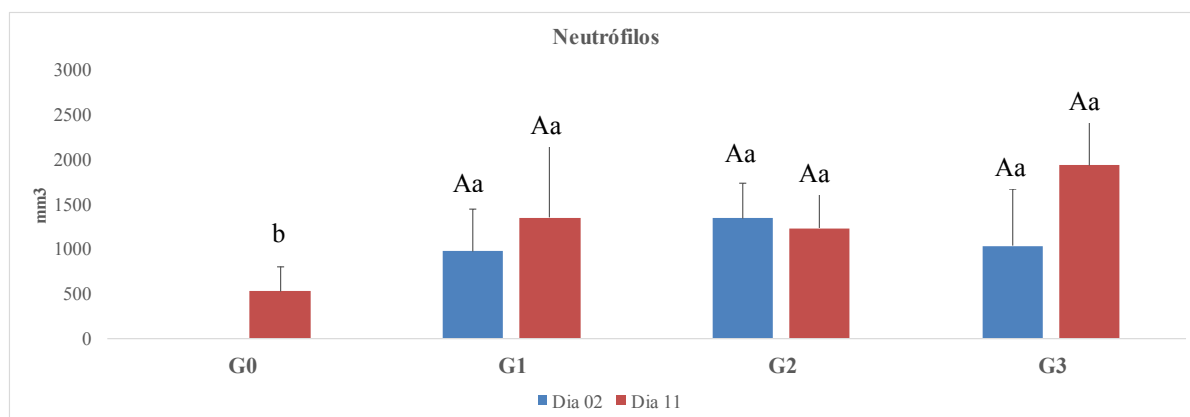


Figura 14 – Contagem total de neutrófilos (mm³) nos diferentes grupos experimentais nos dias 2 e 11. Barras representam média $\pm$ desvio-padrão (mediana). No dia 11, o valor global de $p = 0,046$. Observa-se que o grupo controle (G0) apresentou menor infiltrado neutrofilico em relação aos grupos tratados (G1, G2 e G3), que não diferiram entre si. Letras maiúsculas iguais (^{A,B}) indicam ausência de diferença entre grupos no mesmo dia ($p > 0,05$); letras minúsculas diferentes (^{a,b}) indicam diferença significativa entre dias de um mesmo grupo ($p < 0,05$). ANOVA.

Os linfócitos apresentaram diferenças significativas tanto no dia 0 ($p = 0,024$) quanto no dia 11 ($p = 0,033$). No dia 0, G1 exibiu valores mais elevados (3672 mm³), diferindo de G2 (2486 mm³) e G3 (2746 mm³), enquanto no dia 11, o grupo controle apresentou valores reduzidos (1722 mm³), diferindo significativamente de todos os grupos experimentais, que mantiveram linfocitose acentuada: G1 = 5815 mm³, G2 = 5414 mm³ e G3 = 6086 mm³. Esses achados sugerem predomínio de linfócitos nos grupos induzidos, compatível com resposta imune adaptativa na fase de resolução inflamatória (Figura 15).

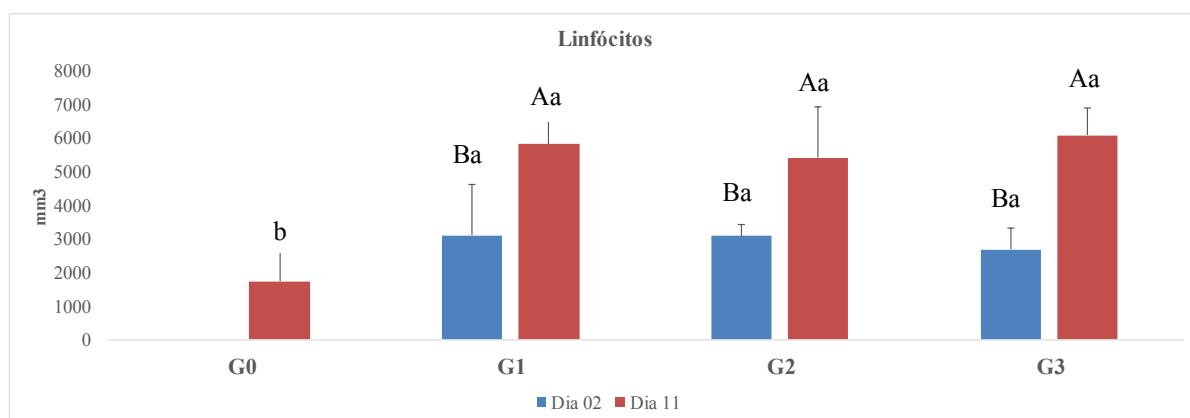


Figura 15 – Contagem de linfócitos. Valores médios $\pm$ desvio-padrão das variáveis analisadas nos diferentes grupos experimentais ao longo dos dias de avaliação. Observa-se a presença de variação entre os grupos e entre os períodos experimentais, conforme indicado pelas letras sobrescritas. Letras maiúsculas diferentes (^{A,B}) indicam diferença estatisticamente significativa entre os grupos no mesmo dia ($p < 0,05$), enquanto letras minúsculas diferentes (^{a,b}) indicam diferença estatisticamente significativa entre os dias dentro de um mesmo grupo ($p < 0,05$). ANOVA seguida de teste de comparações múltiplas (Tukey); valores expressos como média $\pm$ desvio-padrão.

As plaquetas apresentaram diferença significativa no dia 11 ($p = 0,040$). O grupo G2 (1019 mil/mm³) exibiu valores significativamente superiores em relação ao grupo controle (686 mil/mm³), indicando trombocitose. Já os grupos G1 (709 mil/mm³) e G3 (723 mil/mm³) não diferiram estatisticamente de G0, mantendo valores próximos ao fisiológico. Esse resultado sugere que o tratamento com condroitina (G2) esteve associado a maior ativação plaquetária, enquanto a solução fisiológica (G1) e o PAM (G3) não alteraram de forma expressiva esse parâmetro (Figura 16).

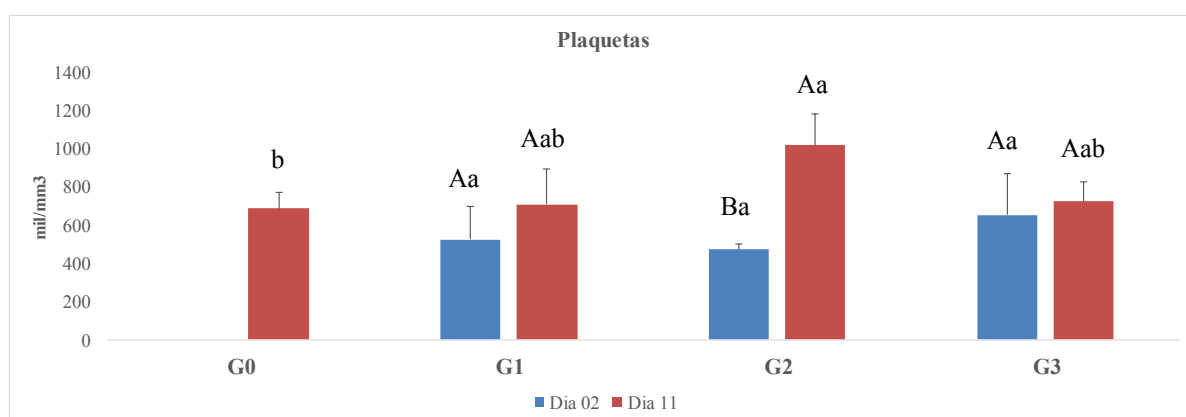


Figura 16 – Contagem de plaquetas. Média e desvio-padrão da variável analisada na parede vesical de ratas com cistite induzida por H₂O₂ nos dias 02 e 11 do experimento. Letras minúsculas distintas (^{ab}) indicam diferenças significativas entre grupos ($p = 0,040$; teste de Tukey). Observa-se que o grupo G2 apresentou valor significativamente superior ao controle (G0), enquanto G1 e G3 mostraram valores intermediários, sem diferença estatística em relação aos demais.

De modo geral, os parâmetros hematológicos confirmaram que a cistite experimental induziu um processo inflamatório sistêmico, caracterizado por leucocitose, neutrofilia, anemia inflamatória e trombocitose. Essas alterações foram evidentes em todos os grupos induzidos, com destaque para os níveis mais altos de plaquetas no grupo tratado com sulfato de condroitina (G2) e para a manutenção de leucocitose e neutrofilia em todos os grupos em relação ao controle. Esses resultados demonstram que a inflamação vesical repercutiu além do tecido local, produzindo respostas sistêmicas compatíveis com processos inflamatórios agudos e persistentes. Por outro lado, os tratamentos testados mostraram efeitos distintos sobre a resposta hematológica: o PAM (G3) manteve valores de plaquetas próximos ao controle, sugerindo efeito protetor frente à trombocitose, enquanto o sulfato de condroitina (G2) esteve associado a maior ativação plaquetária. Ambos os tratamentos favoreceram aumento relativo de células mononucleares (linfócitos e monócitos) no dia 11, padrão associado à fase de reparo tecidual e à resolução da inflamação. Os índices hematimétricos (VCM e CHCM) não apresentaram diferenças significativas, indicando que a anemia observada foi normocítica e normocrômica,

padrão típico de processos inflamatórios. A integração dos achados hematológicos, fisiológicos e histológicos evidencia, de forma consistente, os efeitos da indução da cistite e a ação moduladora dos tratamentos, com destaque para o potencial protetor do PAM sobre a ativação plaquetária e para o papel da condroitina na modulação da resposta inflamatória.

Na avaliação dos parâmetros urinários, observaram-se diferenças estatisticamente significativas principalmente no momento basal (dia 0), enquanto nos dias subsequentes as alterações tenderam a se equalizar entre os grupos.

Na variável volume urinário, houve diferença significativa no dia 0 ($p = 0,031$). O grupo tratado com PAM (G3) apresentou maior volume (466,7 μL), diferindo estatisticamente do grupo tratado com condroitina (G2), que exibiu o menor valor (268 μL). O grupo G1 apresentou valores intermediários (400 μL), sem diferença em relação aos demais. Essa diferença inicial sugere variação basal entre os grupos, já que nos dias 2 ($p = 0,276$) e 11 ($p = 0,215$) não foram identificadas diferenças estatísticas, embora tenha se observado tendência de maior volume em G3 (Figura 17). De forma geral, todos os grupos apresentaram aumento do volume urinário após a indução da cistite, sugerindo alteração do padrão miccional, mas sem efeito diferencial dos tratamentos.

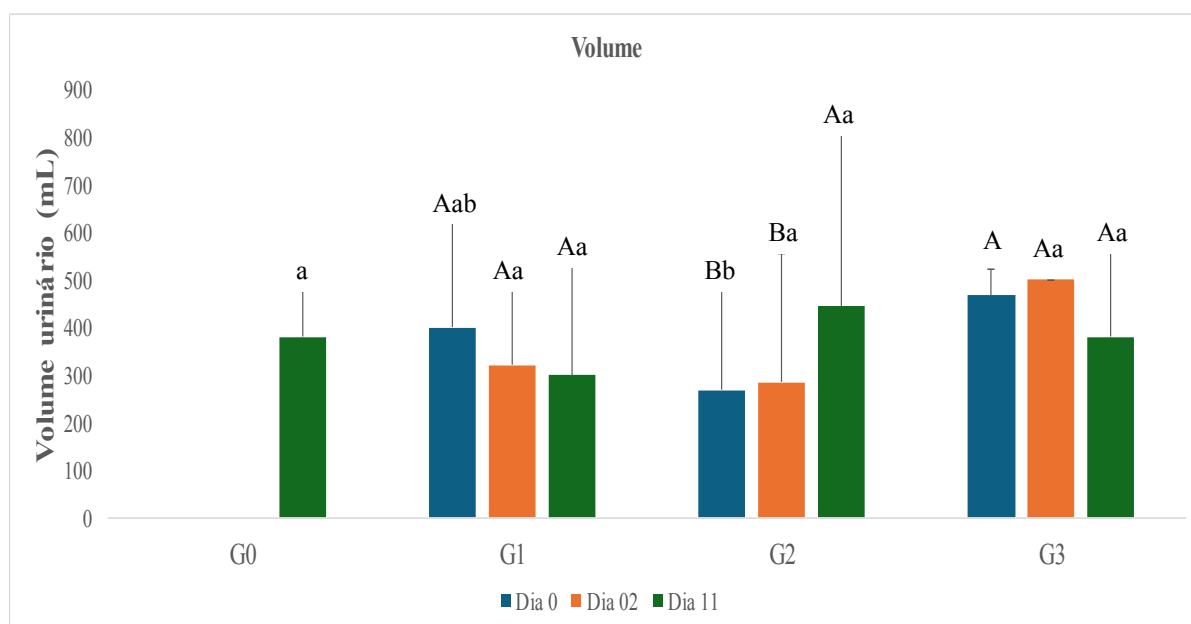


Figura 17 - Volume urinário médio ($\pm\text{DP}$) de ratas com cistite induzida por H_2O_2 no dia 0 do experimento. Letras maiúsculas distintas (^{AB}) indicam diferenças significativas entre dias dentro do mesmo grupo e letras minúsculas distintas (^{ab}) indicam diferenças entre grupos no mesmo dia ($p = 0,031$; teste de Tukey). Observa-se que o grupo

G3 apresentou volume urinário significativamente maior que o G2, enquanto o G1 exibiu valor intermediário, sem diferença estatística em relação aos demais.

Quanto à densidade urinária, os valores se mantiveram muito próximos entre os grupos (1,01–1,02), sem diferenças estatísticas em nenhum dos momentos avaliados ($p > 0,05$, Figura 18). Esse achado indica preservação da capacidade de concentração da urina, sem comprometimento funcional decorrente da inflamação vesical ou dos tratamentos.

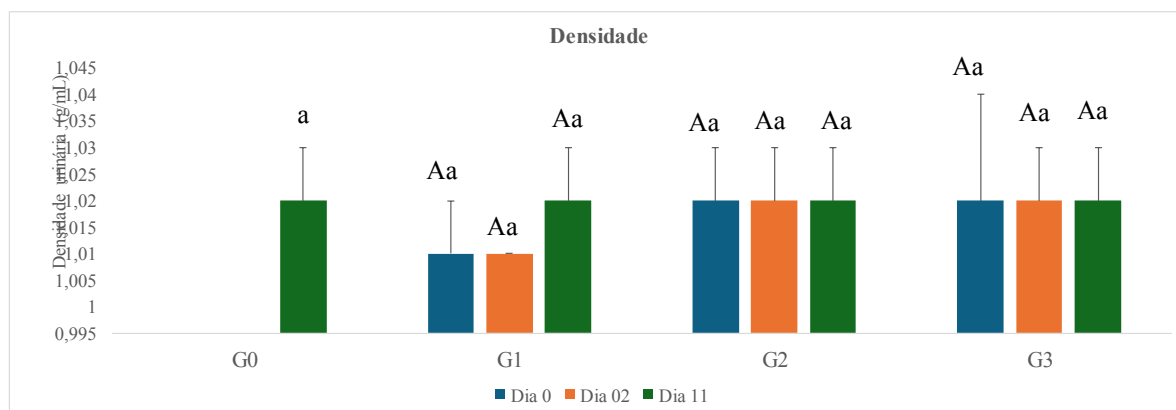


Figura 18 – Densidade urinária (g/mL) média $\pm$ desvio-padrão (mediana) das ratas nos diferentes grupos experimentais nos dias 0, 2 e 11. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nem ao longo do tempo ($p > 0,05$). Letras maiúsculas iguais (A) indicam ausência de diferença entre grupos no mesmo dia, e letras minúsculas iguais (a) indicam ausência de diferença temporal dentro do mesmo grupo. ANOVA.

O pH urinário variou entre 7,7 e 9,0, mantendo-se dentro da faixa fisiológica esperada para ratas. Não houve diferenças significativas entre os grupos ($p = 0,780$ no dia 0; $p = 0,106$ no dia 11), reforçando que tanto o modelo experimental quanto os tratamentos não alteraram de forma relevante a acidez urinária (Figura 19).

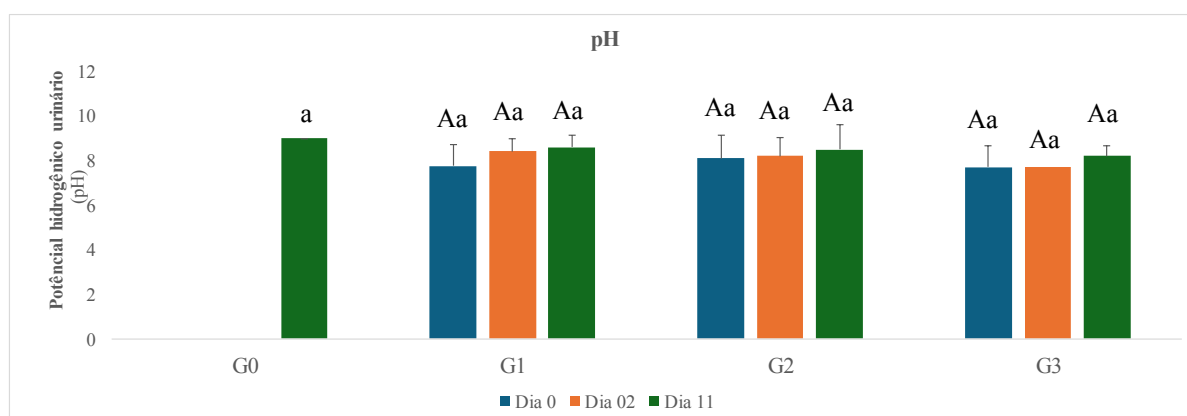


Figura 19 – pH urinário médio $\pm$ desvio-padrão (mediana) nos diferentes grupos experimentais nos dias 0, 2 e 11. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nem entre os dias de avaliação ($p > 0,05$). Letras maiúsculas iguais (A) indicam ausência de diferença entre grupos no mesmo dia; letras minúsculas iguais (a) indicam ausência de diferença temporal dentro do mesmo grupo. ANOVA.

Em relação à proteinúria, foi observada diferença significativa no dia 0 ($p = 0,041$). Os grupos G2 e G3 apresentaram valores elevados (123,14 e 90,93 mg/dL, respectivamente), em contraste com o G1, que apresentou níveis mais baixos (17,32 mg/dL). Esse achado pode indicar maior permeabilidade urotelial ou comprometimento da barreira glomerular em G2 e G3 naquele momento basal. Já no dia 11, verificou-se nova diferença significativa ($p = 0,014$), quando os grupos controle (G0) e G1 apresentaram valores mais elevados, enquanto os grupos tratados com condroitina (G2) e PAM (G3) mostraram redução significativa da proteinúria (Figura 20). Esse resultado sugere efeito protetor dos tratamentos sobre a barreira urotelial, condizentes com os achados histológicos e estereológicos.

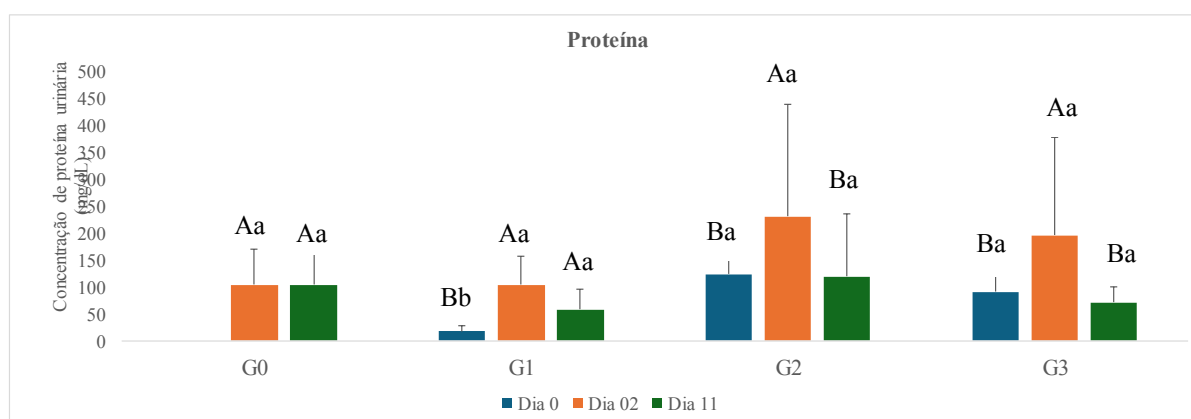


Figura 20 - Concentração média de proteína urinária ($\pm$ DP) em ratas com cistite induzida por H_2O_2 no dia 0 do experimento. Letras maiúsculas (^{AB}) distintas indicam diferenças entre dias dentro do mesmo grupo e letras minúsculas (^{ab}) distintas indicam diferenças entre grupos no mesmo dia ($p = 0,041$; teste de Tukey). Observa-se que o grupo G1 apresentou menor concentração de proteína urinária em comparação aos grupos G2 e G3, que não diferiram entre si.

A creatinina urinária também apresentou diferença significativa no dia 0 ($p = 0,036$). O grupo G2 exibiu níveis mais elevados (64,38 mg/dL), diferindo estatisticamente do G3 (19,58 mg/dL). O grupo G1 apresentou valores intermediários (33,33 mg/dL), sem diferença significativa em relação aos demais. Nos dias 2 e 11, não foram observadas diferenças estatísticas, sugerindo que não houve comprometimento relevante da função renal glomerular (Figura 21).

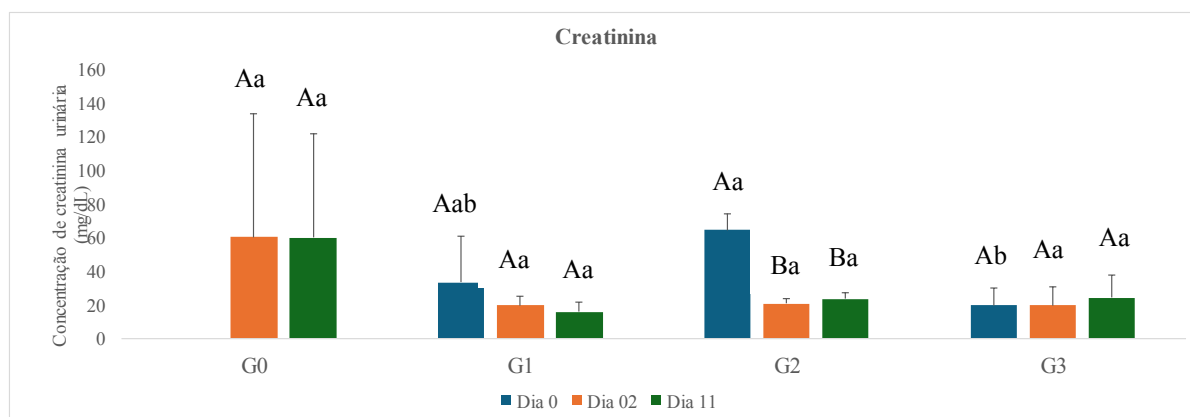


Figura 21 - Concentração média de creatinina urinária ($\pm$ DP) em ratas com cistite induzida por H_2O_2 . Dados dos dias 0, 02 e 11 do experimento. Letras maiúsculas distintas (^{AB}) indicam diferenças entre dias dentro do mesmo grupo e letras minúsculas distintas (^{ab}) indicam diferenças entre grupos no mesmo dia ($p = 0,036$; teste de Tukey). Observa-se que o grupo G2 apresentou maior concentração média de creatinina em relação ao G3, enquanto o G1 apresentou valor intermediário.

Na relação proteína/creatinina urinária (UPC), identificou-se diferença significativa no dia 0 ($p = 0,049$). O grupo G1 apresentou menor valor (0,50), enquanto o G3 apresentou o maior (1,13), sugerindo desequilíbrio inicial entre excreção proteica e função renal/urotelial. Entretanto, no dia 11, também foi observada significância ($p = 0,048$), com G0 e G1 apresentando valores mais elevados, compatíveis com proteinúria patológica, enquanto G2 e G3 mostraram valores significativamente menores, próximos ao intervalo fisiológico. Esse resultado reforça o papel protetor da condroitina e do PAM contra dano glomerular/tubular e perda de proteínas urinárias (Figura 22). De modo geral, os parâmetros urinários com significância estatística concentraram-se no momento basal, refletindo variações iniciais entre os grupos, mas, a partir do dia 2, observaram-se diferenças relacionadas aos efeitos dos tratamentos, sobretudo na redução da proteinúria e do UPC em G2 e G3, indicando ação protetora sobre a integridade urotelial e a função excretora da bexiga.

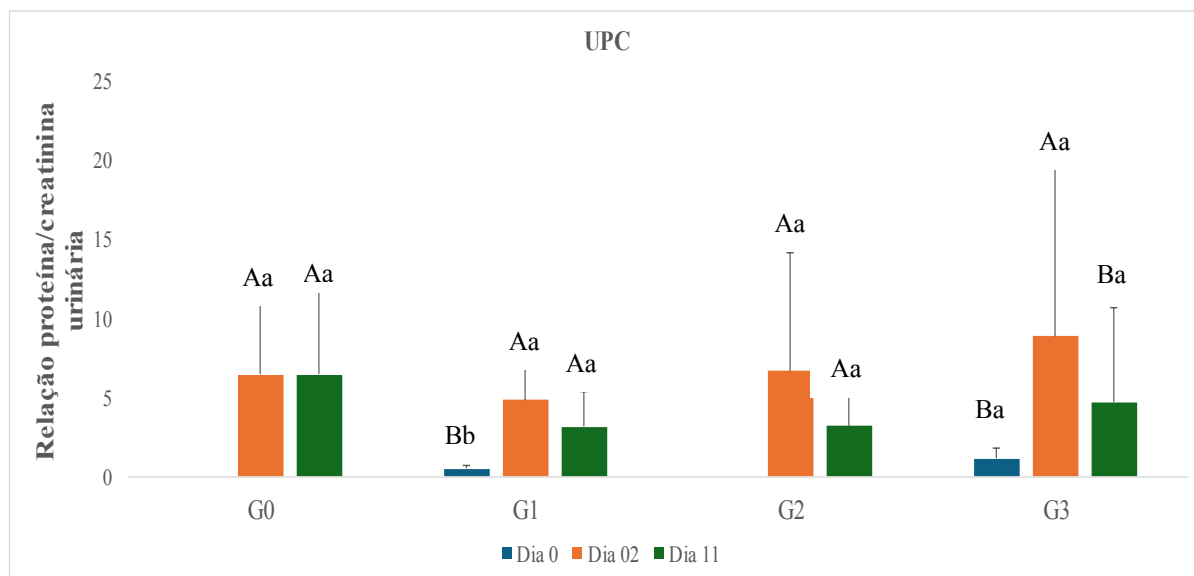


Figura 22 - Relação proteína/creatinina urinária (UPC) média ($\pm$ DP) em ratas com cistite induzida por H_2O_2 . Dados dos dias 0, 02 e 11 do experimento. Letras maiúsculas distintas (^{AB}) indicam diferenças entre dias dentro do mesmo grupo e letras minúsculas distintas (^{ab}) indicam diferenças entre grupos no mesmo dia ($p = 0,049$; teste de Tukey). Observa-se que o grupo G3 apresentou razão proteína/creatinina significativamente maior em comparação ao G1. Amostras sanguíneas do dia 0 do G2 coagularam e foram descartadas.

Nos parâmetros em que não foram observadas diferenças estatísticas, os valores se mantiveram estáveis entre os grupos e ao longo do tempo. A densidade urinária permaneceu próxima de 1,01–1,02 em todos os momentos avaliados ($p > 0,05$), sem variações relevantes, indicando manutenção da capacidade de concentração da urina. O pH urinário variou entre 7,7 e 9,0, sem diferenças significativas entre os grupos ($p > 0,05$), mantendo-se dentro da faixa esperada para urina alcalina de roedores. O peso corporal também não apresentou diferenças estatísticas ($p > 0,05$), com valores médios variando entre 150 g e 181 g ao longo do experimento, sugerindo que os tratamentos e a indução da cistite não repercutiram de forma expressiva sobre o crescimento ou manutenção do estado nutricional dos animais (Figura 23).

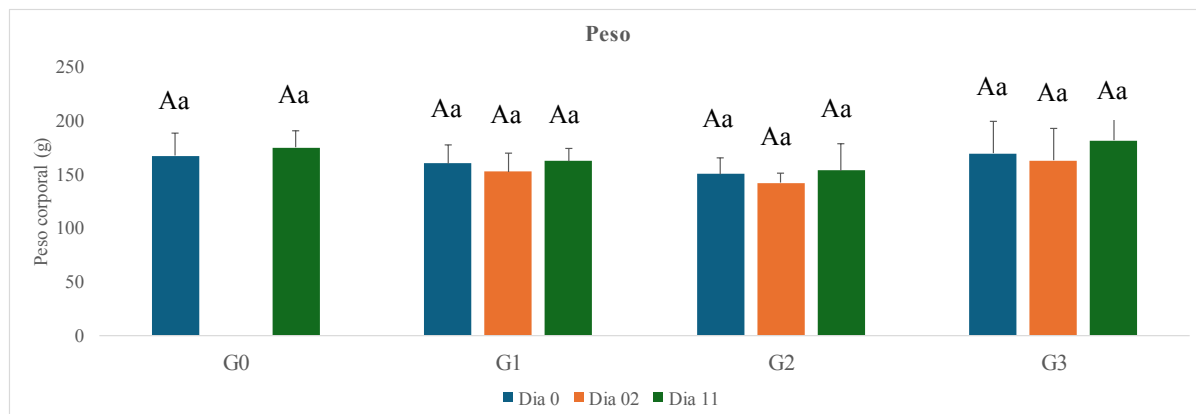


Figura 23 – Peso corporal (g) médio $\pm$ desvio-padrão (mediana) das ratas nos diferentes grupos experimentais nos dias 0, 2 e 11. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ou entre os dias de avaliação ($p > 0,05$). Letras maiúsculas iguais (^A) indicam ausência de diferença significativa entre grupos no mesmo dia; letras minúsculas iguais (^a) indicam ausência de diferença significativa entre dias de um mesmo grupo ($p > 0,05$). *ANOVA* seguida de teste de comparações múltiplas (Tukey); valores expressos como média $\pm$ desvio-padrão.

Tabela 1 – Valores de correlação (r) da relação entre variáveis urinárias, estereológicas e hematológicas significativas da pesquisa.

	Nº de micções/manchas/PI	Área da micção/mancha/PI	VvU%	Vvvs%	Vvi%	Vvlp%	Linfócitos reativos
Vvi%	-0,47*	-0,63*	-0,05	-0,37	1,00		
Vvlúmen%	0,01	-0,02	-0,88*	-0,40	-0,14	-0,24	
VvCoág%	-0,33	-0,12	0,09	0,21	0,51*	0,74*	
Leucócitos (mm ³)	-0,45	-0,51*	-0,16	-0,29	0,55*	0,43	
Linfócitos	-0,51	-0,68*	-0,08	-0,25	0,53*	0,36	
Volume urinário	0,34	0,13	0,14	0,25	-0,13	0,18	0,50*

*Correlação significativa para $p < 0,05$. VvU% = densidade volumétrica do urotélio; Vvvs% = densidade volumétrica dos vasos sanguíneos da parede vesical; Vvi% = densidade volumétrica do infiltrado inflamatório; Vvlp% = densidade volumétrica da lâmina própria; Vvlúmen% = densidade volumétrica do lúmen da bexiga; VvCoág% = densidade volumétrica de coágulos intraluminais; Nº de micções/manchas/PI = frequência miccional e número de manchas de urina por período de observação; Área da micção/mancha/PI = área média das manchas urinárias; Leucócitos (mm³) = contagem total de leucócitos; Linfócitos = contagem absoluta de linfócitos; Linfócitos reativos = subpopulação linfocitária ativada; Volume urinário = volume total de urina (mL).

Fonte: Dados da pesquisa (2025).

Para cada correlação listada, são apresentados a direção (positiva ou negativa) e o grau de intensidade (fraca $<0,3$; moderada $0,3-0,69$; forte $\geq 0,7$), permitindo interpretar a relevância estatística e biológica dos achados. Essas relações auxiliam na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da cistite e dos efeitos dos tratamentos aplicados (Tabela 1).

A correlação negativa moderada entre Vvi% e área da micção ($r = -0,63$) indica que quanto maior o infiltrado inflamatório na parede vesical, menor é a área de urina eliminada por micção. Esse achado é biologicamente coerente com o quadro de cistite, no qual o processo inflamatório compromete a capacidade de armazenamento da bexiga, aumentando a frequência

miccional e reduzindo o volume por micção. Esse resultado confirma a eficácia da indução da cistite no modelo experimental (Tabela 1).

De forma complementar, a correlação negativa entre leucócitos totais e área de micção ($r = -0,51$) e entre linfócitos e área ($r = -0,68$) reforça o papel da inflamação sistêmica e da resposta adaptativa no prejuízo funcional da bexiga. Valores mais altos de leucócitos e linfócitos estão associados a áreas menores de micção, caracterizando que a inflamação não se limita ao tecido local, mas repercute em nível sistêmico, reduzindo a capacidade de enchimento vesical e mantendo a irritabilidade urinária (Tabela 1).

A correlação negativa forte entre Vvlúmen% e VvU% ($r = -0,88$) mostra a relação inversamente proporcional entre o volume luminal e a espessura do urotélio. Quanto mais a bexiga se encontra repleta, mais delgada é a camada urotelial, o que é esperado do ponto de vista fisiológico. Esse resultado demonstra a adequação do modelo estereológico em refletir a dinâmica funcional da vesícula urinária, além de reforçar que alterações estruturais estão intimamente ligadas ao comportamento miccional (Tabela 1).

No campo da inflamação e reparo, a correlação positiva moderada entre VvCoág% e Vvi% ($r = 0,51$) sugere que a maior infiltração inflamatória está associada ao aumento da presença de coágulos no lúmen. Esse achado indica instabilidade epitelial e micro-hemorragias, manifestações típicas da cistite grave. Complementando, a correlação positiva entre leucócitos e Vvi% ($r = 0,55$) mostra que a intensidade do infiltrado inflamatório local acompanha o aumento da resposta inflamatória sistêmica, indicando sincronia entre os achados hematológicos e histológicos (Tabela 1).

Outro achado relevante foi a correlação forte entre VvCoág% e Vvlp% ($r = 0,74$), que evidencia que a maior presença de coágulos está relacionada ao aumento da lâmina própria. Esse resultado sugere remodelamento conjuntivo associado à resposta inflamatória, com participação de fibroblastos e deposição de matriz extracelular. A correlação positiva entre monócitos e Vvlp% ($r = 0,61$) reforça esse aspecto, já que os monócitos/macrófagos desempenham papel fundamental na remodelação tecidual e no reparo após lesão urotelial (Tabela 1).

Por fim, a correlação positiva entre volume urinário e linfócitos reativos ($r = 0,50$) aponta que animais com maior eliminação de urina apresentaram também maior ativação de linfócitos reacionais (Tabela 1). Isso pode indicar que a recuperação parcial da função vesical está associada à participação ativa da imunidade adaptativa, principalmente no contexto dos grupos tratados (condroitina e PAM), nos quais há evidências de efeito reparador.

Esses resultados em conjunto demonstram que a indução da cistite foi eficaz e que os parâmetros avaliados permitem integrar a resposta inflamatória local ($V_{vi}\%$, $V_{vCoág}\%$, $V_{vlp}\%$, $V_{vU}\%$) com as manifestações funcionais (área e número de micções) e sistêmicas (leucócitos, linfócitos). Clinicamente, a redução da área de micção associada ao aumento de infiltrado inflamatório e representa um paralelo direto com os sintomas observados em pacientes humanos com cistite intersticial ou em gatos com cistite idiopática: polaciúria, dor e eliminação de pequenos volumes urinários.

No contexto dos tratamentos, o PAM (G3) mostra-se mais associado à preservação funcional precoce, com redução de coágulos e melhora da repleção vesical. Já a condroitina (G2) parece atuar de forma mais tardia, associada ao remodelamento da lâmina própria e à participação de monócitos/macrófagos no reparo. O NaCl (G1), por outro lado, não exerceu efeito modulador, funcionando como controle negativo e mantendo os sinais de inflamação ativa.

De maneira integrada, reduzir o infiltrado inflamatório ($V_{vi}\%$) e a formação de coágulos ($V_{vCoág}\%$) mostrou impacto positivo na área e volume de micção, na preservação da barreira urotelial (queda da proteinúria/UPC) e no remodelamento vesical. Esses achados reforçam o potencial translacional dos tratamentos testados, especialmente do PAM como modulador oxidativo de efeito precoce e da condroitina como restaurador de longo prazo da matriz e da barreira de glicosaminoglicanos.

9. DISCUSSÃO

A indução da cistite com peróxido de hidrogênio a 1,5% mostrou-se eficaz, uma vez que os grupos tratados com solução fisiológica (G1) e com PAM (G3) apresentaram, no segundo dia após a indução, maior frequência miccional em comparação ao grupo controle (G0). Esse padrão, embora sem diferença estatística significativa, é compatível com o quadro clínico esperado de cistite, caracterizado por aumento do número de micções associado à redução do volume por eliminação (Zwaans et al., 2022). A variável “área de micção” reforça essa interpretação, pois no dia 2 os grupos induzidos exibiram manchas significativamente menores em relação ao controle, demonstrando que a bexiga não se encontrava completamente repleta a cada micção. Esse achado confirma a presença de irritação vesical e hiperatividade miccional induzidas pelo modelo experimental (Akiyama et al., 2023).

No acompanhamento temporal, observou-se tendência de redução da frequência miccional no G1 e no grupo tratado com PAM (G3), sugerindo efeito terapêutico parcial. Em contrapartida, no grupo tratado com sulfato de condroitina (G2), a frequência miccional aumentou, ainda que sem significância estatística. O grupo controle (G0) manteve o padrão fisiológico esperado, caracterizado pela eliminação de maiores volumes, refletido em áreas mais amplas de manchas no papel filtro. A diferença consistente entre os grupos induzidos e o controle confirma a robustez do modelo experimental em reproduzir os sintomas típicos de cistite, achado que está em consonância com os resultados descritos por Dogishi et al. (2017), que também relataram aumento da frequência miccional e redução do volume urinário em modelos murinos induzidos por peróxido de hidrogênio.

A análise estereológica da bexiga revelou modificações estruturais que diferenciaram de forma clara os grupos tratados. A densidade de volume do urotélio (VvU%) apresentou redução significativa no grupo tratado com sulfato de condroitina (G2) e ainda mais expressiva no grupo tratado com PAM (G3), que se destacou como o de maior diminuição em comparação ao controle no 11º dia. Esse resultado está em consonância com a forte correlação negativa observada entre Vvlúmen% e VvU% ($r = -0,88$), a qual reflete o comportamento fisiológico da repleção vesical, em que o aumento do volume luminal está associado ao adelgaçamento do urotélio. De fato, segundo Jafari et al. (2022), à medida que a bexiga se enche, o urotélio tende a afinar, já que durante esse processo as camadas intermediárias de células deslizam umas sobre

as outras, mantendo o contato célula-célula em espécies com múltiplas camadas intermediárias, como é o caso dos ratos. Sendo assim, a interpretação integrada desses achados sugere que, nos grupos tratados, a redução do VvU% não representa dano estrutural, mas sim maior capacidade de enchimento vesical, indicando efeito terapêutico funcionalmente relevante. Essa modulação foi particularmente evidente no grupo tratado com PAM, que demonstrou desempenho superior ao da condroitina, sugerindo efeito precoce e sustentado sobre a dinâmica miccional. Em contraste, o grupo tratado com solução salina (G1) não diferiu do controle, reforçando que esse tratamento não exerceu impacto clínico relevante sobre a espessura urotelial ou sobre a função vesical.

Na avaliação do infiltrado inflamatório (Vvi%), o grupo controle (G0) apresentou valores reduzidos, compatíveis com a fisiologia normal, enquanto os grupos G1 e G2 exibiram aumento significativo, confirmando o estabelecimento da inflamação vesical após a indução. O grupo tratado com PAM (G3), por sua vez, apresentou valores ainda mais elevados, o que sugere não apenas a persistência da inflamação, mas também uma possível transição para fases de reparo tecidual. Esse perfil inflamatório distinto pode refletir um estado ativo de remodelamento, no qual a infiltração celular exerce dupla função: perpetuar a inflamação e, ao mesmo tempo, contribuir para processos de cicatrização e reorganização da mucosa (Ogly, 2020). A correlação positiva entre VvCoág% e Vvi% ($r = 0,51$) reforça esse raciocínio, demonstrando que, em condições gerais, maior intensidade inflamatória associa-se a maior presença de coágulos intraluminais, um marcador de instabilidade epitelial e micro-hemorragias decorrentes da fragilidade da barreira urotelial em cistites induzidas por H_2O_2 (Dogishi et al., 2017). No entanto, o grupo tratado com PAM (G3) rompeu parcialmente esse padrão: apesar de apresentar o maior infiltrado inflamatório, exibiu o menor volume de coágulos intraluminais entre os grupos tratados. Esse achado é particularmente relevante, pois sugere que, no contexto do tratamento com PAM, a inflamação não se traduz diretamente em maior dano tecidual. Pelo contrário, indica uma resposta inflamatória mais organizada e orientada para o reparo, capaz de conter a formação de coágulos e reduzir a instabilidade epitelial. Assim, o PAM parece modular a inflamação de maneira singular, favorecendo o processo cicatricial sem intensificar os efeitos deletérios da fragilidade urotelial, o que o diferencia dos demais grupos e aponta para seu potencial como agente reparador precoce.

A análise do volume da lâmina própria (Vvlp%) evidenciou diferenças marcantes entre os grupos, revelando perfis distintos de remodelamento tecidual. Em estudos com modelos animais, a análise quantitativa revelou que a lâmina própria é significativamente mais espessa em animais com cistite intersticial, especialmente em fêmeas, devido à degradação de componentes da matriz e acúmulo de fluido (Peskar et al., 2023). Na presente pesquisa, o grupo tratado com PAM (G3) apresentou os menores valores de volume de Vvlp% entre os grupos experimentais e não diferiu estatisticamente do controle, o que sugere um efeito de reparo, reorganização mais eficiente e preservação da matriz conjuntiva, aproximando-se do padrão fisiológico. Em contraste, o grupo tratado com condroitina (G2) exibiu maior espessura da lâmina própria, indicando um remodelamento mais tardio, provavelmente associado à ação moduladora progressiva desse tratamento. Essa interpretação é fortalecida pela correlação forte entre VvCoág% e Vvlp% ($r = 0,74$), que evidencia que maior formação de coágulos está diretamente relacionada ao aumento da lâmina própria, sinalizando remodelamento em resposta à instabilidade epitelial. Além disso, a correlação positiva entre monócitos e Vvlp% ($r = 0,61$) destaca o papel central dessas células no reparo tecidual, reforçando a noção de que a condroitina pode induzir uma resposta mais prolongada e dependente da infiltração celular, enquanto o PAM promoveu reorganização mais precoce e sem dependência marcante desse mecanismo (Jhang et al., 2021; Yao et al., 2024). Portanto, esse resultado sugere que, embora o PAM tenha intensificado a infiltração inflamatória, essa resposta esteve mais relacionada a um estado ativo de remodelamento e reparo do que a um processo destrutivo. Assim, o PAM rompeu o padrão esperado — no qual maior inflamação leva a maior espessamento conjuntivo e instabilidade epitelial — e modulou a resposta inflamatória de maneira qualitativa, favorecendo a cicatrização e a reorganização da mucosa de forma mais precoce e eficiente que a condroitina.

Do ponto de vista funcional, os parâmetros urinários evidenciaram diferenças de grande relevância. No momento basal, os grupos tratados com condroitina (G2) e PAM (G3) apresentaram níveis mais elevados de proteinúria, sugerindo aumento inicial da permeabilidade da barreira urotelial, possivelmente relacionado ao efeito da indução da cistite por H₂O₂ e à instabilidade epitelial inicial (Taga et al., 2023). Entretanto, no 11º dia, ambos os tratamentos promoveram redução significativa da proteinúria e da relação proteína/creatinina urinária (UPC). Esse comportamento reforça a ação protetora de G2 e G3 sobre a integridade da barreira

urotelial, ainda que por mecanismos distintos: enquanto a condroitina parece atuar por um efeito restaurador tardio da camada de glicosaminoglicanos, o PAM se destaca pela modulação precoce e sustentada da permeabilidade epitelial. A forte correlação positiva entre UPC e proteinúria ($r = 0,78$) consolida essa interpretação, confirmando que a perda proteica urinária reflete diretamente disfunção da barreira (Kamińska et al., 2020; Fidalgo et al., 2022). Os resultados hematológicos complementam esse panorama. Houve tendência de redução de hemácias, hemoglobina e hematócrito no dia 2, especialmente em G1, compatível com anemia inflamatória. Os dados reforçam as correlações negativas entre leucócitos ($r = -0,51$) e linfócitos ($r = -0,68$) com a área de micção, demonstrando que a inflamação sistêmica acompanha a redução da capacidade vesical (Wei et al., 2024).

Em conjunto, os achados revelam que os tratamentos atuaram por mecanismos distintos, mas complementares. A condroitina (G2) demonstrou perfil de ação tardia, associado à reorganização progressiva da lâmina própria e à restauração da barreira urotelial, refletindo sua conhecida capacidade de reforçar a camada de glicosaminoglicanos; fato este confirmado por estudos em modelos animais em que o sulfato de condroitina ligou-se e reparou a superfície urotelial danificada, reduzindo o recrutamento de células inflamatórias e restaurando a impermeabilidade, como em pesquisa de Stellavato (2019). O PAM (G3), por outro lado, destacou-se por um efeito precoce e sustentado, caracterizado pela redução significativa de coágulos intraluminais, reorganização mais eficiente da matriz conjuntiva e maior preservação da função miccional desde os momentos iniciais entre os grupos tratados (Tornin et al., 2021). Essa diferenciação entre os tratamentos sugere que, enquanto a condroitina depende de um processo gradual de remodelamento tecidual, o PAM atua de forma mais imediata na modulação da inflamação ao aumentar a secreção de IL-6, a ativação de PPAR- γ após a exposição plasmática terapêutica atraindo neutrófilos e macrófagos para o local da lesão, facilitando a fase inflamatória essencial para iniciar o processo de cicatrização da ferida e no favorecimento da cicatrização funcional (Schmidt et al., 2019). Já a solução fisiológica (G1) não demonstrou benefício terapêutico, funcionando apenas como comparador negativo e reforçando a robustez do modelo experimental.

Do ponto de vista translacional, esses resultados são altamente relevantes, pois reproduzem aspectos fisiopatológicos centrais tanto da cistite intersticial humana quanto da

cistite idiopática felina, incluindo a disfunção da barreira urotelial, a polaciúria e a inflamação estéril persistente. Nesse contexto, a condroitina reafirma seu papel como restauradora clássica da barreira, enquanto o PAM desponta como uma alternativa inovadora, com ação rápida, sustentada e moduladora, abrindo perspectivas promissoras para aplicação clínica em diferentes espécies. Um período mais prolongado de análise permitiria verificar a evolução dos processos de remodelamento tecidual, a persistência ou resolução da inflamação e a estabilidade funcional da bexiga a longo prazo. Para tanto, é necessário que futuros estudos possam ser realizados com o intuito de aprofundar a compreensão sobre o potencial terapêutico do PAM e sua aplicabilidade translacional em modelos de cistite crônica.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados demonstram que a cistite induzida promoveu alterações funcionais, estruturais e sistêmicas consistentes com o quadro clínico esperado. A condroitina apresentou ação protetora clássica sobre a barreira urotelial, enquanto o PAM destacou-se como modulador precoce com potencial reparador. Ambos os tratamentos reduziram a perda proteica urinária e protegeram a função vesical, mas por mecanismos distintos, o que abre perspectivas translacionais tanto para a clínica veterinária quanto para a medicina humana. Esses achados contribuem para o entendimento da fisiopatologia da cistite e reforçam o potencial de novas terapias no manejo da CI/SDV e da CIF.

11. REFERÊNCIAS

- AH, J.-S.; SZILI, E.J.; GAUR, N.; HONG, S.H.-H.; FUTURA, H.; KURITA, H.; MIZUNO, A.; HATTA, A. How to Assess the Delivery of RONS Plasma into Tissue Fluid and Tissues. *Journal of Physics D: Applied Physics*. 2016, 49, 304005.
- AKIYAMA, Y.; NIIMI, A.; NOMIYA, A.; TAGUCHI, S.; YAMADA, Y.; SATO, Y.; KAWAI, T.; YAMADA, D.; KUME, H.; HOMMA, Y. Efficacy and safety of intravesical dimethyl sulfoxide treatment for patients with refractory Hunner-type interstitial cystitis: real-world data post-official approval in Japan. *International Journal of Urology*, Hoboken: Wiley, v. 31, n. 2, p. 111–118, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1111/iju.15320>. [org/10.1111/iju.15320](https://doi.org/10.1111/iju.15320).
- ALVES JÚNIOR, C. Cold Atmospheric Plasma – New Research Opportunities in a Versatile and Future-Bearing Platform. *Scielo Brazil*, 2020. Editorial • Matéria (Rio J.) 25 (04) • 2020.
- ALVES, C., DE ARAÚJO, F. O., RIBEIRO, K. J. B., DA COSTA, J. A. P., SOUSA, R. R. M.,; DE SOUSA, R. S. (2006). Use of cathodic cage in plasma nitriding. *Surface and Coatings Technology*, 201(6), 2450–2454.
- ANJUM, I.; NASIR, A.; NASEER, F.; IBRAHIM, A.; REHMAN, B.; BASHIR, F.; QURA, T. A. Exploring the anti-inflammatory effects of phytochemicals in attenuating interstitial cystitis – a literature review. *Frontiers in Pharmacology*, Lausanne: Frontiers Media, v. 16, 2025.
- BRANÝ, D.; DVORSKÁ, D.; HALAŠOVÁ, E.; ŠKOVIEROVÁ, H. Cold atmospheric plasma: a powerful tool for modern medicine. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 8, p. 2932, 2020.
- BUFFINGTON, C.A.T.; WESTROPP, J.L.; CHEW, D.J. From Fus to Pandora's.
- BUFFINGTON, CAT. Cistite idiopática em gatos domésticos além do trato urinário inferior. *J Vet Estagiário Med*. (2011) 25:784–96. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2011.0732.x.
- BUFFINGTON, CAT. Influências externas; internas no risco de doenças em gatos. *J Am Vet Med Assoc*. (2002) 220:994–1002. DOI: 10.2460/javma.2002.220.994.
- CACCIATORE, L.; TERRITO, A.; MINORE, A.; TESTA, A.; MANTICA, G.; ESPERTO, F. Bladder pain syndrome (BPS): a comprehensive review of management strategies and treatment approaches. *Research and Reports in Urology*, Auckland: Dove Medical Press, v. 16, p. 273–282, 2024.

CALIK, G.; ROSETTE, J. Bladder pain syndrome: a review. EMJ Urology, London: European Medical Journal, 2020.

CAMERON ME, CASEY RA, BRADSHAW JWS, WARAN NK, GUNN-MOORE DA. A Study of Environmental and Behavioral Factors That May Be Associated with Feline Idiopathic Cystitis. J Small Anim Pract. (2004) 45:144–7. DOI: 10.1111/j.1748- 5827.2004.tb00216.x.

CHEN, Z., CHENG, X., LIN, L.,; KEIDAR, M. (2017). Cold atmospheric plasma discharged into water and its potential use in cancer therapy. Physics Magazine D: Applied Physics, 50(1), 015208.

CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (Brasil). Manual do CONCEA: normas legais e diretrizes éticas para a utilização de animais no ensino e pesquisa científica . Brasília: Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações, 2019. mctic.gov.br/mctic/opencms/legislacao/consulta.html?busca=manual%20do%20concea . 2024.

DALGHI, M. G.; MONTALBETTI, N.; CARATTINO, M. D.; APODACA, G. The urothelium: life in a liquid environment. Physiological Reviews, Bethesda: American Physiological Society, v. 100, n. 4, p. 1621–1705, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00005.2019>. physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00005.2019.

DANACIOGLU, Yavuz Onur; EROL, Bulent; OZKANLI, Seyma; YILDIRIM, Asif; ATIS, Ramazan Gokhan; SILAY, Mesrur Selcuk; CASKURLU, Turhan. Comparison of intravesical hyaluronic acid, chondroitin sulfate, and combination of hyaluronic acid-chondroitin sulfate therapies in animal model of interstitial cystitis. International Neurourology Journal, [S.l.], v. 25, n. 1, p. 42-50, jan. 2021. [org/10.5213/inj.1938176.088](https://doi.org/10.5213/inj.1938176.088).

DEFAUW, PA, VAN DE MAELE I, DUCHATEAU L, POLIS IE, SAUNDERS JH, Daminet S. Risk factors and clinical presentation of cats with feline idiopathic cystitis. J Feline Med Surg. 2011 Dec;13(12):967-75. DOI: 10.1016/j.jfms.2011.08.001. Epub 2011 Nov 9.

DOBREK, Ł, BARANOWSKA A, CIESIELCZYK K, Thor PJ. Spectral heart rate variability in rats with cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis treated with cyclooxygenase inhibitors. Folia Med Cracov. 2015;55(3):57-68.

DOGISHI, K.; OKAMOTO, K.; MAJIMA, T.; KONISHI-SHIOTSU, S.; HOMAN, T.; KODERA, M.; OYAMA, S.; OYAMA, T.; SHIRAKAWA, H.; YOSHIMURA, N.; et al. A long-lasting cystitis model in rats induced by intravesical injection of hydrogen peroxide. *Physiological Reports*, Oxford: Wiley, v. 5, n. 4, e13127, 2017.

DOGISHI, K.; OKAMOTO, K.; MAJIMA, T.; KONISHI-SHIOTSU, S.; HOMAN, T.; KODERA, S.; OYAMA, S.; OYAMA, T.; SHIRAKAWA, H.; YOSHIMURA, N.; NAKAGAWA, T.; KANEKO, S. A long-lasting cystitis model in rats induced by intravesical injection of hydrogen peroxide. *Physiological Reports*, Oxford: Wiley, v. 5, n. 4, e13127, 2017. DOI: <https://doi.org/10.14814/phy2.13127>. org/10.14814/phy2.13127.

DORSCH R, ZELLNER F, SCHULZ B, SAUTER-LOUIS C, Hartmann K. Evaluation of meloxicam for the treatment of obstructive feline idiopathic cystitis. *J Feline Med Surg*. 2016 Nov;18(11):925-933. DOI: 10.1177/1098612X15621603. Epub 2016 Jul 10.

DUAN, J.; LUXO.; HE, G. On the Penetration Depth of Reactive Oxygen and Nitrogen Species Generated by a Plasma Jet through Real Biological Tissue. *Physics of Plasmas*. 2017, 24, 073506.

ELE, T.; LIU, D.; XU, H.; LIU, Z.; XU, D.; LI, D.; LI, Q.; RONG, M.; KONG, M. A Tissue Model' for Studying the Barrier Effectsof Living Tissu.

ERCAN, Utku Kürşat; ÖZDEMİR, Gizem Dilara; ÖZDEMİR, Mehmet Akif; GÜREN, Onan. Plasma medicine: the era of artificial intelligence. *Plasma Processes and Polymers*, Weinheim: Wiley Online Library, 2023.

FIDALGO, M.; LEAL, R.; DUARTE-CORREIA, J. Urinary protein/creatinine ratio in feline medicine: reasons to perform it and its role in clinical practice—a retrospective study. *Animals: an Open Access Journal from MDPI*, Basel: MDPI, v. 12, 2022.

FORRESTER, S. D. Feline idiopathic cystitis. *Merck Veterinary Manual*, Kenilworth: Merck & Co., Inc., 2015. merckvetmanual.com/cat-owners/urinary-disorders-of-cats/feline-idiopathic-cystitis-fic-in-cats.

GRIFFIN, S. Feline abdominal ultrasonography: what is normal? What is abnormal? Renal pelvis, ureters, and urinary bladder. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. (2020) 22:847–65. DOI: 10.1177/1098612X20941786.

GUNN-MOORE, D. Feline lower urinary tract disease. *J Feline Med Surg*. 2003 Apr;5(2):133-8. DOI: 10.1016/S1098-612X(02)00129-8.

HANNO, P. M.; ERICKSON, D.; MOLDWIN, R.; FARADAY, M. M.; AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION. Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome: AUA Guideline Amendment. *Journal of Urology*. (2015) 193:1545–53. DOI: 10.1016/j.juro.2015.01.086.

HE, C.; FAN, K.; HAO, Z.; TANG, N.; LI, G.; WANG, S. Prevalence, Risk Factors, Pathophysiology, Potential Biomarkers and Management of Feline Idiopathic Cystitis: An Update Review. *Frontiers in Veterinary Science*. Volume 9. 2022. frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2022.900847. DOI: 10.3389/fvets.2022.900847. ISSN 2297-1769.

HERMANN, H.W.; HENINS, I.; PARK, J.; SELWYN, G.S. Decontamination of Chemical and Biological Warfare (CBW) Agents Using Atmospheric Pressure Plasma Jet (APPJ). *Physics of Plasmas*. 1999, 6, 2284.

HERMANN, J.G.; HAMMERSTROM, D.J. Bacterial Decontamination Using Non- Thermal Atmospheric Pressure Discharges. *IEEE Transactions on Plasma Science*. 2000, 28, 51.

HOMMA, Y., AKIYAMA, Y., TOMOE, H., FURUTA, A., UEDA, T., MAEDA, D., LIN, AT, KUO, H.-C., LEE, M.-H., OH, S.-J., KIM, JC; LEE, K.-S. (2020), Diretrizes clínicas para cistite intersticial/síndrome da dor vesical. *Int. J. Urol.*, 27: 578-589.

HOSTUTLER RA, CHEW DJ, DiBartola SP. Recent concepts in feline lower urinary tract disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2005 Jan;35(1):147-70, vii. DOI: 10.1016/j.cvsm.2004.08.006.

ISHIBASHI, N.; UCHIYAMA, T.; TAO, S. Effect of photobiomodulation on lower urinary tract dysfunction in a rat cystitis model. *PLOS ONE*, San Francisco: Public Library of Science, v. 19, 2024.

JACKSON, K. A.; COLLINS, K. E.; KIM, T. Y.; DONALDSON, R. E. Incidence of feline idiopathic cystitis and urethral obstruction during COVID-19 movement restrictions in Queensland, Australia. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 25, n. 12, 2023.

JAFARI, Nazila V.; et al. The urothelium: a multifaceted barrier against a hostile environment. *Mucosal Immunology*, Amsterdam: Elsevier, v. 15, n. 6, p. 1127–1142, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mucimm.2022.10.009>.

JHANG, J.; HSU, Y.; HO, H.; JIANG, Y.; LEE, C.; YU, W.; KUO, H. Possible association between bladder wall morphological changes on computed tomography and bladder-centered interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Biomedicines*, Basel: MDPI, v. 9, 2021.

JIN, Xing-Wei; WANG, Qi-Zhang; ZHAO, Yang; LIU, Bo-Ke; ZHANG, Xiang; WANG, Xian-Jin; LU, Guo-Liang; PAN, Jun-Wei; SHAO, Yuan. An experimental model of epithelial-to-mesenchymal transition and pro-fibrogenesis in urothelial cells related to bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Translational Andrology and Urology*, v. 10, n. 11, 2021.

JONES, E.; PALMIERI, C.; THOMPSON, M.; JACKSON, K.; ALLAVENA, R. Feline idiopathic cystitis: pathogenesis, histopathology and comparative potential. *Journal of Comparative Pathology*, Amsterdam: Elsevier, v. 185, p. 18–29, 2021.

KALKSTEIN, T.S ; J. M, KRUGER; C. A, Osborne. Idiopathic disease of the feline lower urinary tract. Part III. Diagnosis. *Journal Citation Reports*, vol. 21, pág. 387, maio de 1999.

KAMIŃSKA, J.; DYMICKA-PIEKARSKA, V.; TOMASZEWSKA, J.; MATOWICKA-KARNA, J.; KOPER-LENKIEWICZ, O. Diagnostic utility of protein to creatinine ratio (P/C ratio) in spot urine sample within routine clinical practice. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, London: Taylor & Francis, v. 57, p. 345–364, 2020. DOI: .

KIM, N.; LEE, S.; LEE, S.; KANG, J.; CHOI, Y.; PARK, J.; PARK, C.; KHANG, D.; KIM, S. Portable cold atmospheric plasma patch-mediated skin anti-inflammatory therapy. *Advanced Science*, Weinheim: Wiley-VCH, v. 9, 2022.

KIM, S.; CHUNG, T. (2016). ERONs gerados por jato de plasma atmosférico frio e seus efeitos seletivos em células normais e carcinomatosas. *Scientific Reports* , 6. .

KIM, Y.; KIM, H.; PFEIFFER, D.; BRODBELT, D. EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF FELINE IDIOPATHIC CYSTITIS IN SEOUL, South Korea. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. (2018) 20:913–21. DOI: 10.1177/1098612X17734067.

- KONG, M.G.; KROESEN, G.; MORFILL, G.; NOSENKO, T.; SHIMIZU, T.; VANDIJK, J.; ZIMMERMANN, J.L. Plasma Medicine: An Introductory Review. *New Journal of Physics*. 2009, 11, 115012.
- KRUGER, J. M.; OSBORNE, C. A.; LULICH, J. P. Changing Paradigms of Feline Idiopathic Cystitis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. (2009) 39:15. DOI: 10.1016/j.cvsm.2008.09.008.
- LAROUSSI, M. (2018). Plasma Medicine: A Brief Introduction. *Plasma* 1, 47–60.10.3390/plasma1010005.
- LAURITANO, D., MASTRANGELO, F., D'OVIDIO, C., RONCONI, G., CARAFFA, A., GALLENGA, C., FRYDAS, I., KRITAS, S., TRIMARCHI, M., CARINCI, F., CONTI, P. (2023). Activation of Mast Cells by Neuropeptides: The Role of Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines. *International Journal of Molecular Sciences*, 24.
- LEKCHAROENSUK C, OSBORNE CA, LULICH JP. Epidemiological study of risk factors for lower urinary tract diseases in cats. *J Am Vet Med Assoc*. (2001) 218:1429–35. DOI: 10.2460/JAVMA.2001.218.1429.
- LI, J.; Yi, X.; Ai, J. Ampliando Horizontes: O Avanço da Cistite Intersticial/Síndrome da Dor na Bexiga. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 , 23 , 14594. <https://doi.org/10.3390/ijms232314594>.
- LIN HY, LU JH, CHUANG SM, CHUEH KS, JUAN TJ, LIU YC, Juan YS. Urinary Biomarkers in Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome and Its Impact on Therapeutic Outcome. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Dec 29;12(1):75. DOI: 10.3390/diagnostics12010075.
- LUND, HS; SAEVIK BK; FINSTAD, OW; GRONTVEDT , ET; VATNE, T;EGGERTSDOTTIR, AV. Risk factors for idiopathic cystitis in Norwegian cats: a matched case-control study. *J Felino Med Surg*. (2016) 18:483–91. DOI: 10.1177/1098612X15587955.
- M. de. R., HENRIQUE, B. F. Cistite idiopática felina: revisão de literatura. *Arq. Ciênc. Vet. Zool. UNIPAR, Umuarama*, v. 16, n. 1, p. 93-96, jan./jun. 2013.
- MACDIARMID SA, Sand PK. Diagnosis of interstitial cystitis/ painful bladder syndrome in patients with overactive bladder symptoms. *Rev Urol*. 2007 Winter;9(1):9-16.

- MACLEOD, B.; LAVEN, L.; LAVEN, R.; HILL, K. Understanding the current evidence base for commonly recommended management strategies for recurrent feline idiopathic cystitis: a systematic review. *New Zealand Veterinary Journal*, v. 73, n. 4, p. 233–245, 2025.
- MAEDA, D.; AKIYAMA, Y.; MORIKAWA, T.; KUNITA, A.; OTA, Y.; KATOH, H.; NIIMI, A.; NOMIYA, A.; ISHIKAWA, S.; GOTO, A.; IGAWA, Y.; FUKAYAMA, M.; HOMMA, Y. Hunner-type (classic) interstitial cystitis: a distinct inflammatory disorder characterized by pancystitis, with frequent expansion of clonal B-cells and epithelial denudation. *PLOS ONE*, San Francisco: Public Library of Science, v. 10, n. 11, e0143316, 2015.
- MARTIROSYAN D, GHOMI H, ASHOORI MR, REZAEINEZHAD A, MIRMIRANPOUR H. The effect of cold plasma on antioxidant enzymes, minerals, and some of the levels of the biochemical parameters in the subjects with type 2 diabetes mellitus samples. *Bioact Comp. Health Dis.* 2021;4(2):14-24. doi.org/10.31989/bchd.v4i2.783.
- MOSTAFA, M.; KAMEL, M.; KAMEL, M.; MAHDY, A. Interstitial cystitis/bladder pain syndrome: role of bladder inflammation in bladder function. *Current Bladder Dysfunction Reports*, New York: Springer, v. 19, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11884-023-00720-8>.
- MOURA, C. E. B.; QUEIROZ, G. F. (2023). Use of Cold Atmospheric Plasma in the Treatment of Squamous Cell Carcinoma: in vitro Effects and Clinical Application in Feline Tumors: A Pilot Study. *Topics in Companion Animal Medicine*, 53–54, 100773. <https://doi.org/10.1016/j.tcam.2023.100773>.
- NURURROZI, A.; YANUARTONO, Y.; SIVANANTHAN, P.; INDARJULianto, S. EVALUATION OF LOWER URINARY TRACT DISEASES IN THE CAT POPULATION OF YOGYAKARTA, Indonesia. *Veterinary World*. (2020) 13:1182–6. DOI: 10.14202/vetworld.2020.1182-1186.
- OGLY, S. Infiltration of lymphocytes and mast cells to bladder tissues in experimental models of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Nephro-Urology Monthly*, Tehran: Kowsar, 2020.
- OZTAN, M. O.; ERCAN, U. K.; AKSOY GOKMEN, A.; SIMSEK, F.; OZDEMIR, G. D.; KOYLUOGLU, G. Irrigation of peritoneal cavity with cold atmospheric plasma treated solution effectively reduces microbial load in rat acute peritonitis model. *Scientific Reports*,

London: Nature Portfolio, v. 12, n. 1, p. 3646, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07598-2>.

PATHOPHYSIOLOGY, Potential Biomarkers and Management of Feline Idiopathic Cystitis: An Update Review. *Frontiers in Veterinary Science*. Volume 9. 2022. 3389/fvets.2022.900847. ISSN 2297-1769.

PELÁ, Amanda Angélica; JERONIMO, Anna Clara; ARRUDA, Maria Júlia Spiasse de; FABRICIO, Yasmin dos Santos. Feline idiopathic cystitis: review of literature. *Revista Faculdade de Tecnologia, Ciências da Saúde*, v. 29, ed. 140, nov. 2024. DOI: <https://doi.org/10.69849/revistaft/fa10202411051539>.

PESKAR, D.; KURET, T.; LAKOTA, K.; ERMAN, A. Molecular profiling of inflammatory processes in a mouse model of IC/BPS: from the complete transcriptome to major sex-related histological features of the urinary bladder. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel: MDPI, v. 24, 2023.

PIRES, M. V.; CARVALHO, H. C.; MOREIRA, L. H.; et al. The role of intravesical ozone in the treatment of BPS/interstitial cystitis. *Current Bladder Dysfunction Reports*, Cham: Springer, v. 18, p. 381–388, 2023.

PORCIUNCULA, M.; MENEZES, M. S. O.; GUSMAN, H.; SIMÃO, R. A.; PRADO, M. (2015). Tecnologia de plasma na Odontologia: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Odontologia*, vol. 72, no. 1-2, Jan./Jun. ISSN 0034-7272, Rio de Janeiro.

RAHNAMA'I, M. S.; MARAND, Javan Balegh; RÖSCHMANN-DOOSE, K.; et al. A eficácia e segurança da solução intravesical de sulfato de condroitina em infecções recorrentes do trato urinário. *BMC Urology*, v. 22, p. 188, 2022. [org/10.1186/s12894-022-01149-7](https://doi.org/10.1186/s12894-022-01149-7).

RECHE JR, A.,; HAGIWARA, M. K. (2001). Histopatologia e morfometria da bexiga de gatos com doença idiopática do trato urinário inferior (DITUI). *Ciência Rural*, 31(6), 1045-1049. ISSN 0103-8478.

ROCHA, Vanessa. Esterilização de materiais termossensíveis através de aplicação de plasma gerado por descarga com barreira dielétrica (DBD). 2009.

RUDICK, C., BRYCE, P., GUICHELAAR, L., BERRY, R.,; KLUMPP, D. (2008). Mast Cell-Derived Histamine Mediates Cystitis Pain. *PLoS ONE*, 3.

- SAADATI, F.; MAHDIKIA, H.; ABBASZADEH, H. A.; et al. Comparison of direct and indirect cold atmospheric-pressure plasma methods in the treatment of B16F10 melanoma cancer cells. *Scientific Reports*, London: Nature Portfolio, v. 8, p. 7689, 2018.
- SAEVIK, B.K.; TRANGERUD, C.; OTTESEN, N.; SORUM, H.; EGGERTSDOTTIR, A.V. Causes of lower urinary tract diseases in Norwegian cats. *J Felino Med Surg.*, 2011, 13, p. 410–7. DOI: 10.1016/j.jfms.2010.12.012.
- SANT GR. Etiology, pathogenesis, and diagnosis of interstitial cystitis. *Rev Urol.* 2002;4 Suppl 1(Suppl 1):S9-S15.
- SCHMIDT, A., VON WOEDTKE, T., VOLLMAR, B., HASSE, S., BEKESCHUS, S. (2019). A sinalização e a inflamação do Nrf2 são eventos-chave na cicatrização de feridas estimulada por plasma físico. *Theranostics*, 9, 1066-1084 . .
- SENEVIRATNE, M.; STAMENOVA, P.; LEE, K. Comparison of surgical indications and short- and long-term complications in 56 cats undergoing perineal, transpelvic, or prepubic urethrostomy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 2021, v. 23, n. 6, p. 477-486. DOI: 10.1177/1098612X20959032.
- SHEKHTER, A.B.; KABISOV, R.K.; PEKSHEV, A.V.; KOZLOV, N.P.; PEROV, Y.L. Experimental and Clinical Validation of Wound Plasma Dynamic Therapy with Nitric Oxide. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 1998, 126, 829.
- SILVA, J. G. da; OLIVEIRA, M. F. de; BARBOSA, C. A. G.; ALVES JÚNIOR, C.; MOURA, C. E. B. de. PERSPECTIVAS DA APLICAÇÃO DO PLASMA ATMOSFÉRICO A FRIO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS CUTÂNEAS. *Ciência Animal*, [S. l.], v. 32, n. 4, p. 106–120, 2022. uece.br/index.php/cienciaanimal/article/view/9956. 2025.
- SOUZA, João Henrique Campos de. Estudos de esterilização por plasma a pressão atmosférica. 2012. 110 f., il. Tese (Doutorado em Física)—Universidade de Brasília, Brasília, 2012.
- SPARKES, A. (2018), Compreendendo a cistite idiopática felina. *Na Prática*, 40: 95-101.
- SRETENOVIC, Goran B.; KRSTIC, Ivan B.; KOVAČEVIC, Vesna V.; OBRADOVIC, Bratislav M.; KURAICA, Milorad M. Spatio-temporally resolved electric field measurements in helium plasma jet. *Journal of Physics D: Applied Physics*, v. 47, n. 10, p. 102001, 2014.

STAŃCZYK, B.; WIŚNIEWSKI, M. The promising potential of cold atmospheric plasma therapies. *Plasma*, v. 7, n. 2, p. 465–497, 2024.

STELLA, JL; LORD, LK; BUFFINGTON, CAT. Comportamentos de doença em resposta a eventos externos incomuns em gatos saudáveis; gatos com cistite intersticial felina. *J Am Vet Med A.* (2011) 238:67–73. DOI: 10.2460/javma.238.1.67.

STELLAVATO, A.; PIROZZI, A.; DIANA, P.; REALE, S.; VASSALLO, V.; FUSCO, A.; DONNARUMMA, G.; DE ROSA, M.; SCHIRALDI, C. Hyaluronic acid and chondroitin sulfate, alone or in combination, efficiently counteract damage and inflammation induced in bladder cells. *PLOS ONE*, San Francisco: Public Library of Science, v. 14, 2019.

STENQVIST, J., CARLSSON, T., WINDER, M.,; ARONSSON, P. (2020). Functional atropine sensitive purinergic responses in the healthy rat bladder. *Autonomic Neuroscience*, 227.

STOFFELS, E.; FLIKWEERT, A.J.; STOFFELS, W.W.; KROESEN, G.M.W. Plasma Needle: A Non-Destructive Atmospheric Plasma Source for Fine Surface Treatment of Biomaterials. *Plasma Sources Science and Technology*. 2002, 11, 383.

SUI, G., FRY, C., MONTGOMERY, B., ROBERTS, M., WU, R.,; WU, C. (2013). Purinergic and muscarinic modulation of ATP release from the urothelium and its paracrine actions. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 306, F286 - F298.

syndrome: where we are, how we got here, and where do we go now? *Journal of Feline Medicine and Surgery.* (2014) 16:385–94. DOI: 10.1177/1098612X14530212.

TAGA, H.; KISHIDA, T.; INOUE, Y.; YAMAMOTO, K.; KOTANI, S.; MASASHI, T.; UKIMURA, O.; MAZDA, O. TGF- β inhibitor treatment of H₂O₂-induced cystitis models provides biochemical mechanism for elucidating interstitial cystitis/painful bladder syndrome patients. *PLOS ONE*, San Francisco: Public Library of Science, v. 18, n. 11, e0293983, 2023.

TAVARES, E.; PEREIRA, E.; PIRES, A.S; NEVES, A.R; BRAZ, G.; MARQUES, I.A; ABRANTES, A.M; GONÇALVES, A.C; CAMELO, F.; TEIXEIRA, R. Plasma atmosférico frio, uma nova abordagem contra o câncer de bexiga, com maior sensibilidade para a linhagem celular de alto grau. *Biologia* 2021 , 10 , 41. <https://doi.org/10.3390/biology10010041>.

TAY, C.; GRUNDY, L. Animal models of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Frontiers in Physiology*, Lausanne: Frontiers Media, v. 14, 2023.

TAY, Cindy; GRUNDY, Luke. Animal models of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Frontiers in Physiology*, v. 14, 2023.

TAYLOR, S.; BOYSEN, S.; BUFFINGTON, T.; et al. iCatCare 2025 consensus guidelines on the diagnosis and management of feline lower urinary tract disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 27, n. 2, 2025. <https://doi.org/10.1177/1098612X241309176>.
<https://doi.org/10.1177/1098612X241309176>.

TORNÍN, J.; LABAY, C.; TAMPIERI, F.; GINEBRA, M.; CANAL, C. Evaluation of the effects of cold atmospheric plasma and plasma-treated liquids in cancer cell cultures. *Nature Protocols*, London: Nature Portfolio, v. 16, p. 2826–2850, 2021.

TOWNER, R., MEERVELD, G., MOHAMMADI, E., SAUNDERS, D., SMITH, N., SANT, G., SHAIN, H., JOZEFIAK, T.,; HURST, R. (2021). SuperGAG biopolymers for treatment of excessive bladder permeability. *Pharmacology Research & Perspectives*, 9.

TURRINI, E.; LAURITA, R.; STANCAMPIANO, A.; CATANZARO, E.; CALCABRINI, C.; MAFFEI, F.; GHERARDI, M.; COLOMBO, V.; FIMOGNARI, C. Plasma atmosférico frio induz apoptose e regulação da via de estresse oxidativo em células de leucemia linfoblástica T. *Óxido. Med. Célula. Longev.* 2017 , 2017 , 1–13.

WANG, P.; ZHOU, R.; THOMAS, P.; ZHAO, L.; ZHOU, R.; MANDAL, S.; JOLLY, M. K.; RICHARD, D. J.; REHM, B. H. A.; OSTRIKOV, K. K.; DAI, X.; WILLIAMS, E. D.; THOMPSON, E. W. Epithelial-to-mesenchymal transition enhances cancer cell sensitivity to cytotoxic effects of cold atmospheric plasmas in breast and bladder cancer systems. *Cancers (Basel)*, Basel: MDPI, v. 13, n. 12, p. 2889, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13122889>. [mdpi.com/2072-6694/13/12/2889](https://doi.org/10.3390/cancers13122889).

WEI, B.; ZHAO, Y.; LIN, P.; QIU, W.; WANG, S.; GU, C.; DENG, L.; DENG, T.; LI, S. The association between overactive bladder and systemic immunity-inflammation index: a cross-sectional study of NHANES 2005 to 2018. *Scientific Reports*, London: Nature Portfolio, v. 14, 2024.

- WESTROPP, J.L.; KASS, P.H.; BUFFINGTON, C.A. Evaluation of the effects of stress in cats with idiopathic cystitis. *American Journal of Veterinary Research*. (2006) 67:731– DOI: 10.2460/ajvr.67.4.731.
- WOEDTKE, T. von; REUTER, S.; MASUR, K.; WELTMANN, K.-D. Plasmas for medicine. *Physics Reports*, v. 530, n. 4, p. 291-320, 30 set. 2013. Elsevier.
- WOEDTKE, V., T.; REUTER, S.; MASUR, K.; WELTMANN, K.-D. Plasma for Medicine. *Physics Reports*. 2013, 530, 291.
- YAO, J.; CHEN, Y.; ZHANG, X.; CHEN, J.; ZHOU, C.; JIANG, J.; ZHANG, H.; WU, K. Slightly photo-crosslinked chitosan/silk fibroin hydrogel adhesives with hemostasis and anti-inflammation for pro-healing cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *Materials Today Bio*, Amsterdam: Elsevier, v. 25, 2024.
- YU, Y.; SUN, T.; REN, K.; MIN, T.; XIE, X.; WANG, H.; XU, G.; DANG, C.; ZHANG, H. Cold atmospheric plasma applications in immune-mediated inflammatory diseases via redox homeostasis: evidence and perspectives. *Heliyon*, Amsterdam: Elsevier, v. 9, e22568, 2023.
- ZHANG, H.; ZHANG, J.; GUO, B.; CHEN, H.; XU, D.; KONG, M. G. The antitumor effects of plasma-activated saline on muscle-invasive bladder cancer cells in vitro and in vivo demonstrate its feasibility as a potential therapeutic approach. *Cancers (Basel)*, Basel: MDPI, v. 13, n. 5, p. 1042, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13051042>. mdpi.com/2072-6694/13/5/1042.
- ZHOU, R.; ZHOU, R.; WANG, P.; XIAN, Y.; MAI-PROCHNOW, A.; LU, X.P.; CULLEN, P.J.; OSTRIKOV, K.K.; BAZAKA, K. Plasma-Activated Water: Generation, Origin of Reactive Species, and Biological Applications. *Journal of Physics D: Applied Physics*. 2020, 53, 303001.
- ZHU, E.; XU, S.; WU, T.; JING, X.; WANG, Z.; ZHOU, R.; ZHANG, H.; LIU, D.; RONG, M.; YANG, X. Perfusable plasma-activated saline for oxidative stress delivery to induce tumor cell apoptosis in non-muscle-invasive bladder cancer. *Plasma Processes and Polymers*, Weinheim: Wiley-VCH, v. 21, n. 11, e202400204, 2024.
- ZWAANS, B. M. M.; GROBBEL, M.; CARABULEA, A. L.; LAMB, L. E.; ROCCABIANCA, S. Increased extracellular matrix stiffness accompanies compromised bladder function in a

murine model of radiation cystitis. *Acta Biomaterialia*, Amsterdam: Elsevier, v. 144, p. 221–229, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.03.017>.
[org/10.1016/j.actbio.2022.03.017](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.03.017).

ANEXO I - CERTIFICADO COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAL



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

Mossoró, 27 de dezembro de 2024.

PARECER 47/2024

Certificamos que a proposta intitulada **"EFEITO DO PLASMA ATMOSFÉRICO FRIO COMO TERAPIA PARA CISTITE INDUZIDA EM RATAS WISTAR"**, sob a responsabilidade de Carlos Eduardo Bezerra de Moura - que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal - CONCEA, e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) da UFERSA em reunião no dia 19 de dezembro de 2024.

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	Abril/2025 a Julho/2025
Espécie/Linhagem	<i>Rattus norvegicus</i> / Wistar
Nº de animais	40
Peso/Idade	200-300g/8-9 semanas
Sexo	F
Origem	Biotério de Pequenos Mamíferos da Ufersa

Andrezza Araújo
de França

Assinado digitalmente por
Andrezza Araújo de França
Data: 2023.12.27 11:45:30 -0300

Coordenador CEUA-UFERSA

BR 110 - Km 47 - Bairro Pres. Costa e Silva
CEP 59625-900 - Mossoró - RN - (84) 3317-8360
<http://www2.ufersa.edu.br/portali/comissoes/ceua>