

UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI

MARIA VERÔNICA DE ARAÚJO PIRES

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO GÁS OZÔNIO INTRAVESICAL
NA CISTITE INTERSTICIAL/SÍNDROME DA BEXIGA
DOLOROSA ATRAVÉS DO ÍNDICE DE O'LEARY-SANT E
PARÂMETROS URODINÂMICOS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**MESTRADO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU**

São José dos Campos, Dezembro/2021

UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI

MARIA VERÔNICA DE ARAÚJO PIRES

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO GÁS OZÔNIO INTRAVESICAL NA CISTITE INTERSTICIAL/SÍNDROME DA BEXIGA DOLOROSA ATRAVÉS DO ÍNDICE DE O'LEARY-SANT E PARÂMETROS URODINÂMICOS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Engenharia Biomédica – Mestrado, da Universidade Anhembi Morumbi, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica

Orientadora Profa. Dra. Adriana Barrinha Fernandes Moretti

Co-orientador: Prof. Dr. Carlos José de Lima

São José dos Campos, Dezembro/2021

UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI

MARIA VERÔNICA DE ARAÚJO PIRES

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO GÁS OZÔNIO INTRAVESICAL NA CISTITE INTERSTICIAL/SÍNDROME DA BEXIGA DOLOROSA ATRAVÉS DO ÍNDICE DE O'LEARY-SANT E PARÂMETROS URODINÂMICOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Engenharia Biomédica – Mestrado, da Universidade Anhembi Morumbi, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica aprovada pela seguinte Banca Examinadora:

Prof. Dr. Adriana Barrinha Fernandes Moretti

Orientadora
Mestrado em Engenharia Biomédica
Universidade Anhembi Morumbi

Prof. Dr. Carlos José de Lima

Membro Interno
Universidade Anhembi Morumbi

Prof. Dr. Francisco Paulo Fonseca

Membro Externo
Hospital Nove de Julho

Prof. Dra. Lívia Helena Moreira

Suplente Membro Interno
Universidade Anhembi Morumbi

Prof. Dra. Túlia de Souza Botelho Almeida

Suplente Membro Externo
Universidade Santo Antônio

São José dos Campos, Dezembro/2021

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem autorização da Universidade, do autor e do orientador.

MARIA VÊRONICA DE ARAÚJO PIRES

Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal da Paraíba e Título de Especialista em Nefrologia pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), com experiência no atendimento de Nefrologia Clínica, Terapia Renal Substitutiva e Métodos Urodinâmicos. Atualmente é Presidente da Associação Distal Nefrologia e Urologia.

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca UAM
com os dados fornecidos pela autora

P 667a Pires, Maria Verônica de Araújo

Avaliação da eficácia do gás ozônio intravesical na cistite intersticial/síndrome da bexiga dolorosa através do índice de O'Leary-Sant e parâmetros urodinâmicos / Maria Vêronica de Araújo Pires – 2021.

150f.: il.; 30cm

Orientador: Adriana Barrinha Fernandes Moretti
Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica)
- Universidade Anhembi Morumbi, São José dos Campos, 2021.
Bibliografia: f. 91

1. Cistite intersticial 2. Síndrome da Bexiga Dolorosa 3.
Ozonioterapia

CDD 610.28

DEDICATÓRIA

Ao meu pai, **Rafael Antônio de Araújo (painho)**, engenheiro, matemático, pesquisador, que sonhava em me ter como colega de profissão e pesquisadora. Que investiu em mim todos os sonhos. realizo através deste trabalho o teu sonho

Á minha mãe, **Nely Pires (Mainha)**, que por mim, abdicou do sonho de ser médica. Que participou de toda minha vida. Que ficava ao meu lado durante todos os projetos

Ao meu marido, **Jorge Casotti**, amigo, parceiro, companheiro de muitas vidas. Obrigada por tudo, por participar, incentivar e compreender a minha ausência

Aos meus filhos, **Barbara e Lucas**, representação do amor. Obrigada pela força e compreensão

AGRADECIMENTOS

A Prof. (a). Dra. **Adriana Barrinha**, mestra querida, orientadora deste trabalho;

Ao Prof. Dr. **Carlos José Lima**, co-orientador, mestre dedicado e presente;

Ao Dr. **Henrique Carvalho**, pela dedicação, participação e orientação;

A Prof. Dra. **Lívia Melo**, responsável pelo meu encontro com o Ozônio;

Ao Prof. Dr. **José Ernesto Araujo** responsável pelo meu amor pela estatística;

A **todos os** professores dedicados que conheci durante a jornada no **CITE**;

A você querida **Nídia**, pela ajuda, participação, em seu silêncio carinhoso;

A todos os amigos queridos, companheiros de jornada;

A todas as pacientes que permitiram o desenvolvimento deste trabalho.

“Somos de vidro, também de pedra, água e areia. Viajantes do tempo. O remetente e o destinatário. Tudo o que jogarmos contra o vento virá ao nosso encontro. Somos o próprio reflexo que vemos no espelho e além dele. Somos a vida e a morte. O tudo e também o nada. Somos os idealizadores. Sonhadores. Propagadores. Feitos de inocência em um mundo de regras. Maldosos e bondosos – no tempo exato. Ora ofereceremos riscos, ora somos a mais perfeita das ternuras. O ponto de encontro está em cada um de nós. Encontrar-se é o desafio. Entender-se sagrado é o caminho. Enxergar além de, é o que falta. O que importa é a busca, olhar para dentro de si e observar que o mundo é benção, que somos filhos da graça e que temos a divindade dentro de nós.”

Vitor Ávila

RESUMO

A cistite intersticial/síndrome da bexiga dolorosa (IC/BPS) é uma patologia debilitante com impacto negativo na qualidade de vida dos indivíduos afetados. Alterações funcionais uroteliais, inflamação neurogênica e mecanismos autoimunes estão envolvidos na etiologia. A abordagem terapêutica não está estabelecida e apresenta baixa efetividade temporalmente. A ozonioterapia tem sido utilizado em patologias isquêmicas, infecciosas, dor neuropática com eficácia relacionada a modificações oxidativas, inflamatórias, imunes e na resposta apoptótica. Deste modo o objetivo deste estudo foi de avaliar a resposta clínica á administração de gás ozônio intravesical em pacientes portadoras de IC/BPS refratárias a tratamento convencional. Este trabalho se trata de um estudo experimental prospectivo realizado em 16 pacientes femininos com idade entre 27–74 anos, portadoras de cistite intersticial/síndrome da bexiga dolorosa refratárias a tratamento conservador e medicamentoso oral. O diagnóstico foi estabelecido através do Índice de Sintomas e Problemas de O' Leary-Sant (ICSI/ICPI) com valores de corte para ICSI/ICPI ≥ 12 e ICSI ≥ 6 . Os parâmetros mecânicos vesicais foram obtidos através de avaliação urodinâmica na admissão e urofluxometria ao final do seguimento. As pacientes receberam seis aplicações de gás ozônio intravesical com concentração de 41 $\mu\text{g/mL}$. A eficácia terapêutica foi avaliada através do percentual de redução dos escores ICSI/ICPI, ICSI, taxa de recorrência, refratariedade e efeitos colaterais, com dados coletados na admissão, término do protocolo terapêutico e avaliação após 180 dias do tratamento. Os parâmetros mecânicos vesicais foram avaliados através do índice de eficiência do ciclo miccional, resíduo, força e potência do detrusor. Os resultados obtidos com uso da ozonioterapia intravesical demonstram redução dos sintomas através do ICSI/ICPI de 92,3%. Evidências de benefícios no desempenho mecânico vesical são observadas através de métodos urodinâmicos com adequação da eficiência miccional em 95% das pacientes e melhora da potência do detrusor em 58,3%. Os resultados sugerem resposta clínica promissora com o uso do O_3 intravesical independente da faixa etária avaliada, com ação progressiva e duradoura durante o tempo de seguimento de 6 meses. Ao contrário dos protocolos terapêuticos propostos até o momento, parece apresentar interferência direta nos mecanismos etiológicos associados a IC/BPS, com melhora de parâmetros clínicos e de funcionalidade vesical com baixo custo e ausência de efeitos colaterais.

Palavras-chave: Engenharia Biomedica, Cistite intersticial, Síndrome da Bexiga Dolorosa, Ozonioterapia

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF INTRAVESICAL OZONE GAS IN INTERSTITIAL CYSTITIS/PAINFUL BLADDER SYNDROME THROUGH THE O'LEARY-SANT INDEX AND URODINAMIC PARAMETERS

ABSTRACT

Interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS) is a debilitating condition with a negative impact on the quality of life of affected individuals. Functional urothelial alterations, neurogenic inflammation, and autoimmune mechanisms are involved in the etiology. The therapeutic approach is not established and has low temporal effectiveness. Ozone therapy has been used in ischemic and infectious pathologies, neuropathic pain with efficacy related to oxidative, inflammatory, immune, and apoptotic response changes. The objective of this study was to evaluate the clinical response to intravesical ozone gas administration in patients with HF/BPS refractory to conventional treatment. This research is a prospective experimental study carried out in 16 female patients aged 27 - 74 years, with interstitial cystitis/bladder pain syndrome refractory to conservative treatment and oral medication. The diagnosis was established using the O'Leary-Sant Symptom and Problem Index (ICSI/ICPI) with cut-off values for ICSI/ICPI ≥ 12 and ICSI ≥ 6 . Bladder mechanic parameters were obtained through a urodynamic assessment on admission and uroflowmetry at the end of the follow-up. Patients received six applications of intravesical ozone gas at a concentration of 41 $\mu\text{g/mL}$. Therapeutic efficacy was evaluated through the percentage of reduction in ICSI/ICPI, ICSI scores, rate of recurrence, refractoriness, and side effects, with data collected on admission, completion of the therapeutic protocol, and evaluation after 180 days of treatment. The vesical mechanical parameters were evaluated through the efficiency index of the voiding cycle, residue, force, and power of the detrusor. The mean age was 52.9 (SD: 15.5, CI: 44.58-61.17) years and the duration of symptoms was 5.73 years (SD: 7.09 CI: 1.52-9.95). The ICSI/ICPI on admission had a median of 31.5 (IQR: 35.2-29) and at the end of follow-up 2.0 (IQR: 3.75-0) with a median score reduction of 92.3% (CI 88.8-100). The ICSI at admission had a median of 17 (IQR: 16-13) and 0.5 (IQR: 2.75-0) at the end of the follow-up with a median reduction of 97.5% (CI: 85.7-100) with a significant difference ($p < 0.001$) between admission and follow-up. Bladder emptying on admission was inadequate in 81.2% of patients, with adequacy in 80% at the end of the study. Bladder potency at maximum flow ($\text{WF}^{0.33}_{\text{QMAX}}$) increased in 58.3% of patients evaluated. The results obtained with the use of intravesical ozone

therapy demonstrate a 92.3% reduction in symptoms through the ICSI/ICPI. Evidence of benefits in vesical mechanical performance is observed through urodynamic methods, with the adequacy of voiding efficiency in 95% of patients and improvement in detrusor power in 58.3%. The results suggest a promising clinical response with the use of intravesical O_3 regardless of the age group evaluated, with progressive and lasting action. Unlike the therapeutic protocols proposed so far, it seems to have direct interference in the etiological mechanisms associated with IC/BPS, with improved clinical parameters and bladder functionality at a low cost and absence of side effects.

Keywords: Biomedical Engineering, Interstitial Cystitis; Bladder Pain Syndrome, Ozonotherapy.

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-----------|---|----|
| Figura 1 | Diagrama esquemático de trato urinário inferior | 26 |
| Figura 2 | Vias neurais eferentes do trato urinário inferior | 28 |
| Figura 3 | Interações químicas entre as células uroteliais, fibras nervosas aferentes e eferentes e células intersticiais na bexiga urinária | 30 |
| Figura 4 | Diagrama da parede vesical. Músculo detrusor | 31 |
| Figura 5 | Trabalho vesical interno | 32 |
| Figura 6 | Trabalho vesical externo | 33 |
| Figura 7 | Representação esquemática do fluxo de urina ao longo do tempo e parâmetros de urofluxometria. | 35 |
| Figura 8 | Representação esquemática da patogênese da IC/BPS | 38 |
| Figura 9 | Diagrama esquemático de gerador de Ozônio por descarga dielétrica (DBD) | 42 |
| Figura 10 | Representação do mecanismo molecular de ação do Ozônio: | 43 |
| Figura 11 | Vias funcionais dependentes da ativação do Nrf2 induzidas por baixas concentrações de ozônio | 46 |
| Figura 12 | Fluxograma de admissão dos pacientes | 49 |
| Figura 13 | Fluxograma da urofluxometria | 53 |
| Figura 14 | Urofluxometria | 53 |
| Figura 15 | Fluxograma de cistometria e estudo fluxo/pressão | 60 |
| Figura 16 | Traçado obtido Através da cistometria e estudo fluxo/pressão | 60 |
| Figura 17 | Fluxograma de admissão e seguimento | 65 |
| Figura 18 | Evolução ICSI - Períodos: Admissão, pós-tratamento e seguimento (30, 90 e 180 dias) | 68 |
| Figura 19 | Evolução do escore dos sintomas | 70 |
| Figura 20 | Eficiência de ciclo miccional. Períodos: pré e pós-tratamento | 79 |
| Figura 21 | Velocidade de encurtamento da fibra detrusora. Períodos pré e pós-tratamento por faixas etárias | 80 |
| Figura 22 | Força do músculo detrusor. Períodos pré e pós-tratamento por faixas | 82 |

etárias

Figura 23 Potência do músculo detrusor. Períodos pré e pós-tratamento por 83
faixas etárias

LISTA DE QUADROS

| | | |
|-----------|---|----|
| Quadro 1 | Equações que representam o trabalho vesical externo | 33 |
| Quadro 2: | Diferenças clínicas entre IC/BPS com e sem lesão de Hunner | 37 |
| Quadro 3: | Geração e dissociação do Ozônio | 42 |
| Quadro 4: | Respostas biológicas possivelmente induzidas pela terapia com Ozônio | 46 |
| Quadro 5: | Desenho do Estudo | 49 |
| Quadro 6 | Sistema de quantificação de prolapso de órgão pélvico | 52 |
| Quadro 7A | Equações utilizadas para avaliação dos valores de urofluxometria | 55 |
| Quadro 7B | Equações utilizadas para avaliação dos valores de urofluxometria parâmetro: Velocidade de encurtamento da fibra do detrusor | 56 |
| Quadro 7C | Equações utilizadas para avaliação dos valores de urofluxometria - Parâmetro: força do músculo detrusor | 57 |
| Quadro 7D | Equações utilizadas para avaliação dos valores de urofluxometria - Parâmetro: Eficiência de ciclo miccional | 58 |

LISTA DE TABELA

| | | |
|-----------|--|----|
| Tabela 1 | Características demográficas por faixas etárias | 66 |
| Tabela 2 | Características clínicas por faixas etárias | 67 |
| Tabela 3 | Evolução ICSI/ICPI - Períodos: admissão pós-tratamento e seguimento | 68 |
| Tabela 4 | Escore de Sintoma (ICSI) e percentual de eficácia clínica – Períodos: admissão, pós-tratamento e seguimento por faixas etárias | 70 |
| Tabela 5A | Valores da urofluxometria de admissão por faixas etárias | 72 |
| Tabela 5B | Valores da cistometria de admissão por faixas etárias | 72 |
| Tabela 5C | Valores estudo fluxo/pressão de admissão por faixas etárias | 73 |
| Tabela 6 | Valores contratilidade de detrusor (BCI, WF) Período: pré-tratamento por faixas etárias | 75 |
| Tabela 7 | Urofluxometria pós-tratamento por faixa etária | 75 |
| Tabela 8 | Eficiência do esvaziamento vesical, resíduo pós-miccional e índice de eficiência do ciclo miccional. Períodos: pré e pós-tratamento por faixas etárias | 77 |
| Tabela 9 | Valores da velocidade de encurtamento da fibra do detrusor. Períodos pré e pós-tratamento por faixas etárias | 80 |
| Tabela 10 | Valores da força do músculo detrusor. Períodos pré e pós-tratamento por faixas etárias. | 81 |
| Tabela 11 | Potência do músculo detrusor. Períodos pré e pós-tratamento por faixas etárias | 83 |

LISTA DE ABREVIATURAS

- ARE:** Elementos de Resposta Antioxidante
- ATP:** Adenosina trifosfato
- AVV:** Atrofia vulvovaginal
- BCI:** Índice de contratilidade vesical
- BPS:** Síndrome da Bexiga Dolorosa
- BTX–A:** Toxina Botulínica
- BVE:** Eficiência de esvaziamento vesical
- CAT:** Catalase
- CCL21:** Quimiocina ligante 21
- CCM:** Capacidade cistométrica máxima
- CGSP:** Peptídeo relacionado ao gene de calcitonina
- CsA:** Ciclosporina A.
- CUA:** Associação de Urologia Canadense
- DMSO:** Dimetilsulfoxido
- DN:** Desejo miccional normal
- DO:** Hiperatividade de detrusor
- DU:** Detrusor hipoativo
- ECM:** Matriz extracelular
- EF:** Eficiência do ciclo miccional
- EROS:** Espécies reativas de oxigênio
- ESSIC:** Sociedade Européia para Estudo da IC/BPS
- FGF 7:** Fator 7 de Crescimento Fibroblástico
- GACs:** Glicosaminoglicanos
- 6 GDP:** Pentose 6-fostato
- GPx:** Glutaciona Peroxidase
- GR:** Glutaciona Redutase
- GSH:** Glutaciona reduzida
- GSSG:** Glutaciona oxidada

GSHPx: Glutathione Peroxidase

H₂O₂: Peróxido de hidrogênio

4 – HNE: 4-hidroxi-2E-nonenal

HSF: Fator de transcrição de choque térmico

IC: Cistite intersticial

IL: Interleucina

ICS: Sociedade Internacional de Continência

ICSI: Índice de sintomas de Cistite Intersticial (O’Leary Sant)

ICPI: Índice de problemas de Cistite Intersticial (O’Leary Sant)

ITU: Infecção de trato urinário

LPO: Lipoperoxidação/Peroxidação lipídica

LUT: Trato Urinário Inferior

LUTS: Sintomas do Trato Urinário Inferior

MC: Mastócitos

MDA: Malondialdeído

NAD: Nicotinamida adenina dinucleotideo

NADP: Nicotinamida adenina dinucleotideo fosfato

NGF: Fator de crescimento neural

NF- κ B: Fator Nuclear kappa -beta

Nrf2: Fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2

NO: Oxido Nítrico

O₂: Oxigênio

O₂⁻: Ânion superóxido

O₃: Ozônio

OH: Radical hidroxila

P_{ABD}: Pressão abdominal

P_{DET}: Pressão do detrusor

PPS: Polissulfato de Pentosan

POP-Q: Sistema de Quantificação de Prolapso de Órgão Pélvico

P_{VES}: Pressão vesical

PVR: Resíduo pós-miccional

PUFA: Ácidos Graxos Poliinsaturados

Q: Fluxo urinário

Q_{MAX}: Fluxo urinário máximo

Q_{MAX livre}: Fluxo urinário máximo

Q_{MED}: Fluxo urinário médio

Q_{MED livre}: Fluxo urinário médio

RNA: Ácido ribonucleíco

SOD: Superóxido dismutase

SGM: Síndrome geniturinária

SNA: Sistema Nervoso Autônomo

SNC: Sistema Nervoso Central

TNF: Fator de Necrose Tumoral

TRPV1: Receptor potencial transitório vaniloide tipo 1

UF: Urofluxometria

URR: Resistência uretral

V: Volume vesical

V_{DET}: Velocidade de encurtamento da fibra detrusora

WF: Fator Watts

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1 - INTRODUÇÃO | 22 |
| 1.1 INTRODUÇÃO | 22 |
| 1.2 OBJETIVOS | 23 |
| 1.2.1 Objetivo primário | 23 |
| 1.2.2 Objetivo secundário | 24 |
| 1.3 JUSTIFICATIVA | 24 |
| 2 - REVISÃO TEÓRICA | |
| 2.1 PROPRIEDADES FUNCIONAIS DA BEXIGA | 26 |
| 2.1.1 Controle neural do trato urinário inferior | 27 |
| 2.1.2 Urotélio | 29 |
| 2.1.3 Músculo detrusor | 30 |
| 2.1.3.1 Trabalho vesical – Princípios da urodinâmica | 31 |
| 2.2 CISTITE INTERSTICIAL / SÍNDROME DA BEXIGA DOLOROSA | 35 |
| 2.3 OZÔNIO | 40 |
| 2.3.1 Geração de ozônio | 41 |
| 2.3.2 Mecanismo molecular de ação do ozônio | 43 |
| 2.3.3 Efeitos deletérios do ozônio | 44 |
| 2.3.4 Mecanismos potenciais de ação do ozônio | 45 |
| 2.3.5 Benefício do uso medicinal do ozônio | 46 |
| 3. METODOLOGIA | |
| 3.1 PACIENTES E DESENHO DO ESTUDO | 47 |
| 3.1.1 Diagnóstico e critérios de inclusão | 48 |
| 3.1.2 Critérios de exclusão | 48 |
| 3.1.3 Desenvolvimento | 48 |
| 3.1.4 Índice de sintomas e problemas de O’Leary–Sant | 50 |
| 3.2 Procedimentos técnicos | 50 |
| 3.2.1 Avaliação urodinâmica | 50 |
| 3.2.1.1 Equipamento de urodinâmica | 51 |

| | |
|--|----|
| 3.2.1.2 Equipamento de ultrassonografia | 51 |
| 3.2.1.3 Quantificação de prolapso de órgãos pélvicos | 51 |
| 3.2.1.1.4 Urofluxometria | 52 |
| 3.2.1.1.4.1 Urofluxometria - Metodologia | 52 |
| 3.2.1.1.4.2 Urofluxometria - Parâmetros de cálculo | 55 |
| 3.2.1.1.5 Cistometria | 59 |
| 3.2.1.1.5.1 Cistometria - Metodologia | 59 |
| 3.2.1.1.6 Estudo fluxo/pressão | 60 |
| 3.3 Protocolo de tratamento | 61 |
| 3.3.1 Geração de ozônio | 61 |
| 3.3.1 Gerador de ozônio | 61 |
| 3.3.2 Procedimento de administração de ozônio | 62 |
| 3.4 Abordagem de avaliação | 62 |
| 3.4.1 Desfecho inicial | 62 |
| 3.4.1.2 Índice de O'Leary-Sant | 62 |
| 3.4.1.3 Parâmetros mecânicos vesicais | 63 |
| 3.4.2. Desfecho secundário | 63 |
| 3.4.3 Desfechos associados | 63 |
| 3.4.4. Análise dos dados | 63 |
| 4 RESULTADOS | 65 |
| 5 DISCUSSÃO | 84 |
| 6 CONCLUSÃO | 90 |
| 7 REFERÊNCIAS | 91 |

APÊNDICE 1: TRATAMENTO DA IC/BPS

- 8.1 Tratamento conservador
- 8.2 Tratamento fisioterápico
- 8.3 Tratamento farmacológico oral
- 8.4. Terapia intravesical
- 8.5. Tratamento cirúrgico minimamente invasivo

APÊNDICE 2: QUESTIONÁRIO ÍNDICE DE SINTOMAS E

PROBLEMAS

9.1 Índice de sintomas

9.2 Índice de problemas

APÊNDICE 3: VALORES DE REFERÊNCIA URODINÂMICA /

FÓRMULAS

10.1 Urofluxometria

10.2 Cistometria

10.3 Estudo fluxo/pressão

10.4 Equação de Hill

ANEXO 1: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ANEXO 2: APROVAÇÃO PROJETO CEP

ANEXO 3: PROTOCOLO DE REGISTRO NO CLINICAL TRIALS

1. INTRODUÇÃO

1.1 INTRODUÇÃO

A Cistite Intersticial/Síndrome da Bexiga Dolorosa (IC/BPS) é uma patologia inflamatória crônica, debilitante, com impacto negativo na qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Segundo a Sociedade Europeia para Estudo de IC/BPS (ESSIC) é expressa como sensação de dor, pressão ou desconforto relacionada à bexiga urinária acompanhada de sintomas do trato urinário inferior. Os sintomas ocorrem na ausência de infecção e patologias pélvicas óbvias com duração superior a seis semanas (MALDE et al., 2018; COX et al., 2016; AKIYAMA et al., 2020; GARZON et al., 2020).

A prevalência é significativamente mais elevada em mulheres (1:4), provavelmente associada às características anatômicas e funcionais femininas. Acomete todas as faixas etárias especialmente dos 40 aos 60 anos. A prevalência varia em torno de 10,6 casos para cada 100.000 indivíduos. Quanto à incidência estima-se que seja de 45 para cada 100.000 mulheres e 8 para cada 100.000 homens. (HAN et al., 2018; PATNAIK et al., 2017).

A IC/BPS apresenta uma variedade de fenótipos clínicos, com fisiopatologia potencialmente distinta (AKIYAMA, HANNO, 2019). Duas entidades são frequentemente descritas na prática diária, os quadros com lesão Hunner (ESSIC BPS tipo 3) e sem lesão ulcerativa (ESSIC tipo 1 e 2). A diferenciação entre os fenótipos é realizada através de cistoscopia, porém características clínicas específicas podem sugerir diagnóstico (COX et al., 2016; AKIYAMA et al., 2020; HAN et al., 2018).

A IC com lesão de Hunner apresenta prevalência entre 5% a 20% acomete caracteristicamente pacientes mais idosas, com sintomas centrados na bexiga e intenso processo inflamatório que afeta diretamente a função vesical. Os quadros sem lesão ulcerativa ocorrem em cerca de 90% dos casos, em faixas etárias mais jovens. A ESSIC tipo 1 e 2 são frequentemente associadas a sintomas sistêmicos somatóformes e síndromes somáticas funcionais, com pequenas alterações histológicas uroteliais (COX et al., 2016; AKIYAMA et al. 2020; GROVER et al., 2011; HAN et al., 2018; QUAGHEBEUR, WYNDAELE, 2014a).

As disfunções decorrentes da IC/BPS têm origem em torno da bexiga, órgãos pélvicos adjacentes e em parte do tecido neural que controla a função vesical. Alterações funcionais do urotélio e da barreira epitelial, inflamação neurogênica e mecanismos

autoimunes estão envolvidos no desenvolvimento e manutenção da doença (AKIYAMA, HANNO, 2019; AKIYAMA et al., 2020; BIRDER 2019; GROVER 2011; PATNAIK 2017).

A abordagem terapêutica da IC/BPS não está estabelecida dada característica multifatorial e heterogênea da patologia. Apresenta baixa efetividade temporalmente com foco na redução dos sintomas em detrimento ao controle fisiopatológico (COX et al, 2016; GARZON 2020; RODRIGUES 2011).

O Ozônio (O_3) é uma molécula inorgânica, com propriedades alotrópicas, constituída por três átomos de oxigênio, identificada por Schönbein em 1868. A produção ocorre continuamente na estratosfera, podendo ser produzido artificialmente através de dispositivos de descarga elétrica com barreira de material dielétrico. O uso na desinfecção de água potável e tratamento de feridas são reportados por longa data (BOCCI, 2011; ELVIS, 2011; SIRE, 2017; SMITH, 2017).

O interesse no uso terapêutico do O_3 é crescente e associado a propriedades anti-inflamatória, citoprotetora, antioxidante, antimicrobiana e imunomoduladora. Em doses e concentrações adequadas, funciona como pró-droga, gerando mensageiros químicos que aceleram a transferência de elétrons e o metabolismo geral. A ativação de mensageiros em cascata apresenta múltiplas ações sistêmicas através de pré-condicionamento oxidativo, capaz de fornecer proteção contra estresse prolongado e severo. Concentrações terapêuticas determinam ativação de fatores de transcrição nuclear, especialmente o fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2), principal regulador da resposta antioxidante e anti-inflamatória (BOCCI, 2011; HÄNSLER, 2012; WEI, 2018).

Estudos em modelos animais demonstram benefício potencial da terapia com O_3 em patologias inflamatórias e infecciosas pélvicas e vesicais, associado ao controle do estresse oxidativo, alterações imunológicas e redução do processo inflamatório, com mínimos efeitos colaterais (BAYRAK, 2014; WEI, 2018; TADESMIR, 2012; TEKE, 201).

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Primário

Avaliar a eficácia do uso da mistura gasosa $O_2 - O_3$ intravesical como terapia complementar a medidas comportamentais em pacientes com cistite intersticial/síndrome

da bexiga dolorosa (IC/BPS) refratária a tratamento medicamentoso por via oral e intravesical.

1.2.2. Objetivo Secundário

- Desenvolver um método terapêutico alternativo em pacientes com cistite intersticial/síndrome da bexiga dolorosa utilizando ozonioterapia.
- Avaliar a redução percentual dos escores de sintomas da IC/BPS, através do índice de O'Leary-Sant obtidas com o uso da terapia proposta em pacientes refratárias a tratamento.
- Avaliar a duração do efeito terapêutico do gás ozônio intravesical em portadores de IC/BPS refratário ao tratamento.
- Avaliar os efeitos do fluxo urinário (na musculatura vesica) do gás ozônio (através de parâmetros urodinâmicos) ao final do seguimento.
- Avaliar os possíveis efeitos colaterais associados à administração de ozônio intravesical.

1.3 JUSTIFICATIVA

A IC/BPS é uma patologia prevalente em mulheres com impacto negativo na qualidade de vida das portadoras. Em sua patogênese estão envolvidas alterações uroteliais, inflamação neurogênica e mecanismos autoimunes que promovem destruição funcional da bexiga. A terapêutica não está estabelecida é de baixa efetividade temporalmente de custo elevado e associada a efeitos colaterais que comprometem o uso prolongado.

O ozônio em dose adequada e concentração efetiva, como qualquer outra terapia, apresenta propriedades anti-inflamatórias, citoprotetoras, antioxidantes, antimicrobianas e imunomoduladoras, com pequenos e evitáveis efeitos colaterais. Evidências atuais

demonstram efeitos terapêuticos consistentes do O_3 em patologias inflamatórias, tornando a avaliação do uso na IC/BPS interessante e potencialmente efetiva.

A proposta do estudo é avaliar o efeito do uso de O_3 intravesical em pacientes portadoras de IC/BPS refratárias a tratamento conservador e medicamentoso pela via oral verificando a eficácia na redução de sintomas através do índice O'Leary–Sant, validado como medida de autorrelato de sintomas, problemas urinários e parâmetros mecânicos vesicais através de métodos urodinâmicos.

2. REVISÃO TEÓRICA

2.1 PROPRIEDADES FUNCIONAIS DA BEXIGA

O sistema urinário é um conjunto de tubos conectados com a função de eliminação da urina formada continuamente pelos rins através de um complexo sistema de membranas que sob um diferencial de pressão controla a eliminação e retenção de substâncias mantendo a homeostase (GOMES, 2010; RODRIGUES, 2001; VAHABI; DRAKE, 2015).

A bexiga é um órgão muscular oco, cujas paredes têm propriedades viscoelásticas e contráteis. Apresenta função de reservatório para armazenamento e eliminação periódica de urina, transformando uma produção contínua (média de 1 mL/min.) em expulsão intermitente. Apresenta capacidade de armazenamento, sob baixa pressão, de 200-300 mL quando é desencadeado o reflexo da micção. A alternância entre armazenamento e esvaziamento é conhecido como ciclo miccional. É composta por três camadas: mucosa, epitélio estratificado de transição e lâmina própria de tecido conjuntivo denso. A Figura 1 representa um diagrama esquemático do trato urinário inferior (TUI) (GOMES, 2010, RODRIGUES, 2001; VAHABI; DRAKE, 2015).

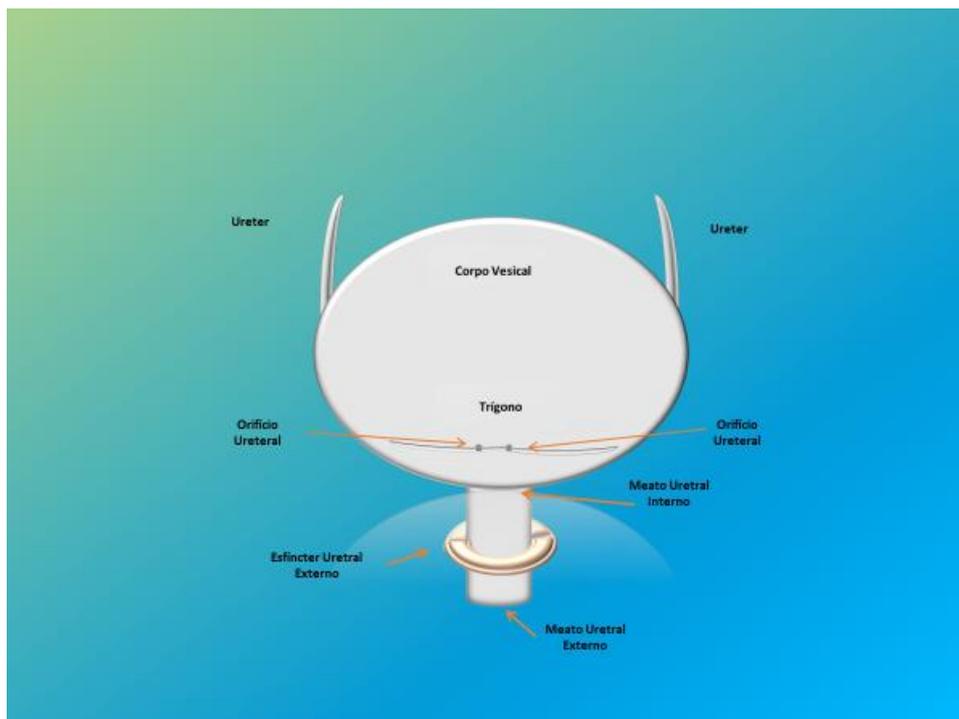


Figura 1. Diagrama esquemático do trato urinário inferior.

Fonte: Vahabi; Drake, 2015.

2.1.1 Controle Neural do Trato Urinário Inferior

O funcionamento vesical é coordenado por diferentes níveis do sistema nervoso central (SNC). Estes núcleos são localizados na medula, ponte e centros cerebrais superiores, que regulam os centros medulares através de tratos descendentes cefaloespinhais exercendo influências de excitação e inibição dirigidas ao LUT. (GOMES, 2010). As regiões centrais que apresentam destaque no controle da micção são: centro pontino micção (CPM), centro pontino da continência e a substância cinzenta periaqueductal (PAG).

O centro pontino da micção funciona como núcleo motor possuindo projeções diretas para medula espinhal que modulam a atividade vesical, sendo o ponto de convergência de motoneurônios da bexiga, localizados na medula espinhal. A micção depende do reflexo espino-bulbo-espinhal liberado por este centro, que recebe influências suprapontinas emitidas pelo córtex cerebral, cerebelo, gânglios da base, tálamo e hipotálamo (GOMES, 2010). A substância cinzenta periaqueductal localizada no interior do mesencéfalo participa do registro de sensações de enchimento vesical modulando o momento ideal de esvaziamento vesical sob influência cortical. Durante o enchimento vesical, centros cerebrais superiores podem suprimir estímulos excitatórios da substância cinzenta ao CPM (GOMES, 2010).

A bexiga é inervada pelo sistema nervoso autônomo (SNA) através das fibras simpáticas e parassimpáticas e nervos somáticos sob controle central. A inervação parassimpática emerge da medula espinhal á nível sacral (S2-S4) e apresenta a função de contração do detrusor e relaxamento uretral possibilitando a eliminação de urina com mínima resistência. A inervação simpática emerge da medula espinhal entre T10 e L2 e são responsáveis pela inibição do detrusor e estimulação do colo vesical e uretra proximal, facilitando o relaxamento vesical durante o enchimento (GOMES, 2010; RIOS, 2017). O esfíncter uretral externo recebe inervação somática através dos nervos pudendos originados dos segmentos sacrais S2-S4 (RIOS, 2017).

A coordenação da musculatura vesical e esfíncter uretral envolvem interações complexas entre sistemas nervosos central, periférico e fatores locais mediados por neurotransmissores (GOMES, 2010; ARYA, 2017; VAHABI; DRAKE, 2015).

A transmissão excitatória parassimpática é mediada pela acetilcolina (ACh) que atua em receptores muscarínicos dos subtipos M2 e M3 presentes na musculatura lisa vesical. A ativação de receptores M3 desencadeia a liberação de cálcio intracelular,

enquanto a ativação de receptores M2 inibe a adenilato-ciclase, suprimindo inibidores simpáticos (RIOS 2017). A via parassimpática colinérgica não é a única responsável pela contração do detrusor, existindo vias não colinérgicas, onde a adenosina trifosfato (ATP) é o transmissor excitatório. O ATP excita o músculo liso vesical através de receptores purinérgicos do tipo P2X e P2Y. Esta via não colinérgica parece estar envolvida em condições patológicas como hiperatividade do detrusor, obstrução infravesical e cistite intersticial (RIOS, 2017).

O sistema nervoso simpático exerce influência através de estimulação adrenérgica, liberando especialmente noradrenalina com estimulação de receptores alfa-adrenérgico β_2 e β_3 do corpo e base vesical, próstata e uretra (GOMES, 2010). A estimulação simpática aumenta os níveis de AMPc, determinando sequestro de cálcio ao retículo sarcoplasmático, diminuindo a excitabilidade celular (GOMES, 2010). A Figura 2 representa diagrama esquemático das vias neurais eferentes do trato urinário inferior e dos mecanismos de neurotransmissores e vias eferentes que regulam o TUI.

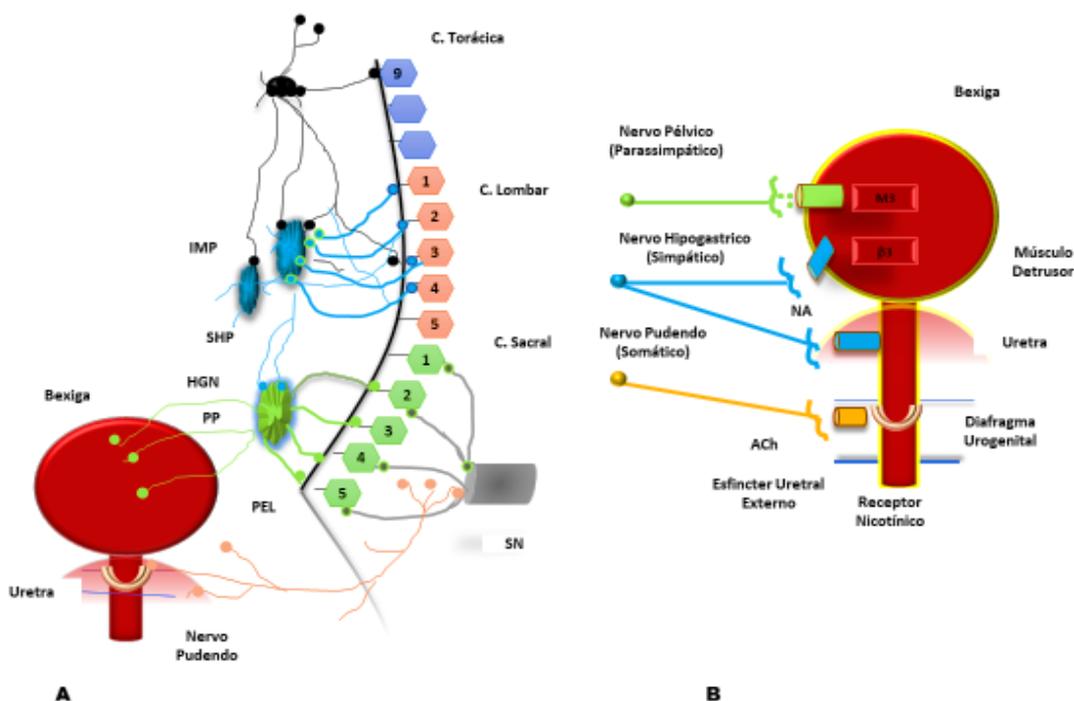


Figura 2: Vias neurais eferentes do trato urinário inferior.

Fonte: Fowler; Griffiths; Groat, 2008.

2.1.2. Urotélio

O urotélio, epitélio de transição que reveste internamente a bexiga, apresenta função de proteção contra componentes tóxicos e infecciosos urinários. É composto por três camadas morfológicamente distintas. A camada basal com células mononucleares (5–10 μ m) e a intermediária com células piriformes (20 μ m). Superficialmente a camada é composta por células hexagonais que na dependência do estiramento vesical o diâmetro se altera entre 50 e 120 μ m. A superfície apical é recoberta por uroplaquinhas dispostas em placas. Estas células são interconectadas por junções proteicas que permitem a manutenção da função de barreira apesar de variações, pressão/volume determinadas pelo enchimento e esvaziamento vesical (BIRDER, 2011).

As funções vesicais são moduladas pela matriz extracelular (ECM) que fornece estrutura de suporte, sinalização celular e tensão do citoesqueleto. A ECM corresponde a complexos macromoleculares, secretados primariamente por fibroblastos. As interações entre os constituintes celulares são realizadas através de receptores, em um modelo conhecido como reciprocidade dinâmica, fundamental na proliferação, diferenciação e respostas celulares homeostáticas. O colágeno (tipo I e III), fibras elásticas, proteoglicanos e glicosaminoglicanos (GAGs) são os principais componentes desta matriz extracelular. Estes elementos presentes na parede vesical desempenham papel relevante nas propriedades biomecânicas e viscoelásticas principalmente relacionados à complacência (BIRDER, 2011; AITKEN, 2009).

Os GAGs são macromoléculas heteropolissacarídeas, hidrofílicas, compostas por sulfato de heparan, sulfatos de condroitina e de dermatana. Formam uma camada gelatinosa que resiste a força compressora exercida sobre a ECM. Está associada à inibição da aderência bacteriana, sinalização, migração celular, modulação enzimática e de fatores de crescimento, inibidores de proteases e citocinas além de manutenção da impermeabilidade urotelial. A penetração de substâncias provenientes da urina em decorrência de alterações na camada protetora está relacionada à liberação local de neurotransmissores e mediadores inflamatórios (BIRDER, 2011; PATNAIK, 2011).

As células uroteliais apresentam receptores e canais iônicos semelhantes aos encontrados em nociceptores e mecanorreceptores que participam da detecção de estímulos físicos e químicos. Estes receptores permitem ao urotélio responder ao alongamento durante o enchimento vesical através de mediadores químicos e neuropeptídios, como substância P (SP) e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP). Fibras

nervosas peptidérgicas, P2X e TRPV1, imunorreativas são distribuídas por toda musculatura vesical e liberam neurotransmissores localmente. A liberação de neurotransmissores como ATP, prostaglandinas, prostaciclina, óxido nítrico (NO) e citocinas modulam, ativando ou inibindo nervos sensoriais, músculo liso, células imunológicas ou inflamatórias. Modificações do cálcio intracelular podem traduzir estímulos extracelulares em processos funcionais com liberação de mediadores neuroativos (AITKEN, 2009) (Figura 3).

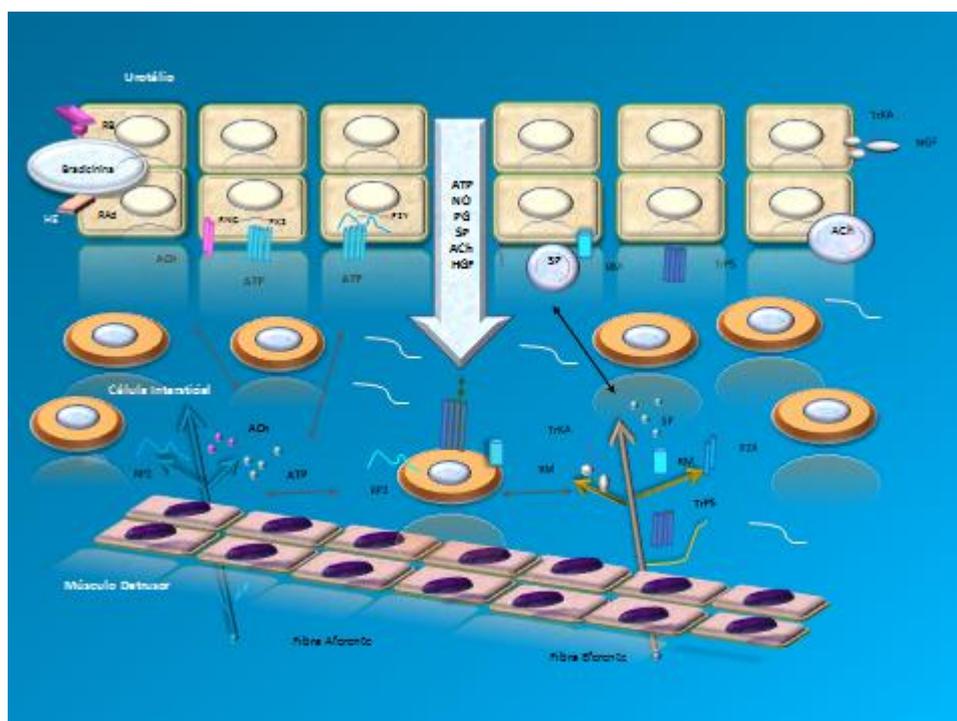


Figura 3. Interações químicas entre as células uroteliais, fibras nervosas aferentes e eferentes e células intersticiais na bexiga urinária.

Fonte: Fowler; Griffiths; Groat, 2008

2.1.3 Músculo Detrusor

O músculo detrusor, é o principal componente da parede vesical, com função de contração e esvaziamento da bexiga. É constituída por fibras musculares lisas dispostas em fascículos separados por septos compostos por fibras elásticas, colágenas, osteopontinas e fibroblastos. A orientação e interação entre os componentes determinam o comportamento

da parede em relação a alterações da pressão intravesical com aumento de volume. Estes elementos são permeados por vasos sanguíneos e ramificações neuronais que representam conexões colinérgicas e adrenérgicas aferentes e eferentes (ALEXANDER, 1971; VAHABI; DRAKE, 2015).

As células musculares lisas contêm filamentos de actina e miosina, formando pontes, cuja interação mediada pelo aumento do cálcio (Ca^{+2}) intracelular determina contração e geração de força. O aumento do Ca^{+2} citoplasmático ocorre através de canais na membrana celular ou por liberação de depósitos do retículo sarcoplasmático através de estímulo parassimpático em receptores muscarínicos. A contração muscular ocorre através de um ciclo da ponte de actina-miosina produzindo tensão e encurtamento das fibras musculares. O processo consome energia quando está ocorrendo e a manutenção da força gerada traduzida em tônus muscular depende da quantidade de ATP. Neurotransmissores liberados em terminações nervosas de eferência parassimpática podem interferir na concentração de Ca^{+2} e conseqüentemente na contração do detrusor (ALEXANDER, 1971; VAHABI; DRAKE, 2015).

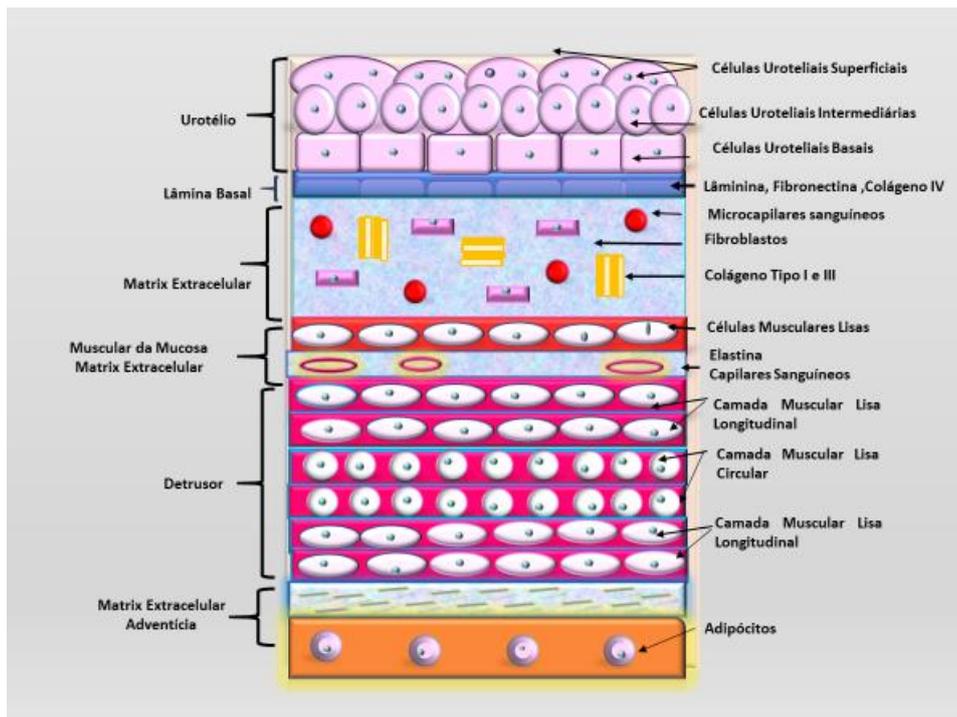


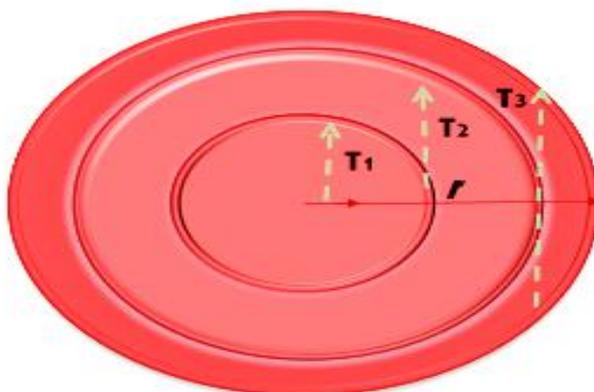
Figura 4. Diagrama da parede vesical.
Fonte: Ajalloueiian et al., 2013.

2.1.3.1 TRABALHO VESICAL – PRINCÍPIOS DA URODINÂMICA

A bexiga não é uma esfera regular com raio constante, mudando conforme o volume. Com volume próximo a 150 mL assume uma forma esférica, de 150 a 300 mL geoide, e com volumes superiores a 300 mL torna-se oblonga dando direção vetorial a tensão e a pressão intravesical. O aumento da distensão da fibra do detrusor é hiperbólico. Pequenas variações no diâmetro resultam em alterações significativas no comprimento da fibra muscular. Com enchimento, as paredes vesicais se desdobram e acomodam o volume infundido com mínima variação de tensão e pressão intravesical. Em enchimento pleno (450 a 600 mL) ocorre desconforto e intenso desejo miccional com aumento exponencial da pressão intravesical (RODRIGUES, 2001; ARYA, 2017).

A pressão desenvolvida pela bexiga urinária, denominada pressão do detrusor (P_{DET}), é composta por dois componentes: um componente decorrente da propriedade passiva (viscoelasticidades da parede vesical), associada ao volume e o segundo associado a propriedade ativa (capacidade de contração muscular, contratilidade). A contratilidade é dependente do volume e da estimulação nervosa do músculo detrusor. Os componentes da pressão vesical são aditivos, visto que a contratilidade gera uma tensão na parede vesical que depende da capacidade de estiramento (MASTRIGT, GRIFFTHS, 1979).

A distensão elástica da parede vesical associada a ativação metabólica da célula detrusora para contração, gera energia que corresponde a pressão máxima antes do início do esvaziamento (contração isovolumétrica) representando o trabalho vesical interno representando na Figura 5.



$$P_{DET} = T \text{ (tensão)} / \pi \cdot r$$

Figura 5. Trabalho vesical interno- Componente passivo da Pressão Detrusora (P_{DET}).

Esta energia durante a contração é transformada em fluxo (energia cinética). O fluxo (Q) apresenta uma relação temporal com o trabalho vesical e o tempo total para realizá-lo. Desta forma, a energia gerada em uma micção, pode ser calculada a partir da pressão do detrusor (P_{DET}) e do fluxo (Q) em função do tempo (t) e traduz o trabalho vesical externo Figura 6.

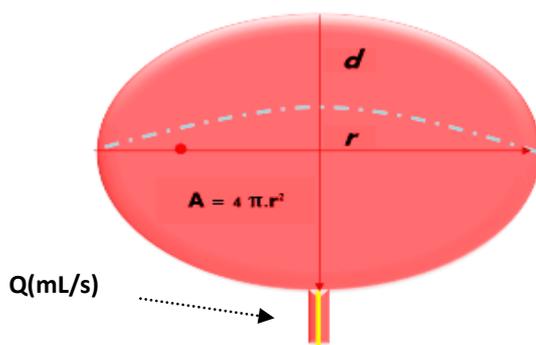


Figura 6. Trabalho vesical externo. A energia gerada é transformada em fluxo (Q) que apresenta relação com o trabalho e o tempo (t). A força é proporcional a distensão (volume).

Considerando a pressão intravesical e resistência uretral constantes e a bexiga uma circunferência perfeita com raio (r) o fluxo urinário é a expressão da velocidade de encurtamento da fibra muscular (V_{DET}) expresso por equações apresentadas no Quadro 1 (MASTRIGT, GRIFFITHS, 1979; 2001; RODRIGUES, 2001; ARYA, 2017).

Quadro 1 - Equações que representam o trabalho vesical externo.

$$Q = \Delta V / \Delta t$$

(1)

Sendo: Q – vazão de urina (ml/s); ΔV – volume intravesical (mL) e Δt – tempo (s)

$$V_{DET} = \frac{Q_{MAX}}{2 \left[\frac{3(V+V_0)}{4\pi} \right]^{2/3}}$$

(2)

Sendo: V_{DET} - Velocidade de encurtamento da fibra muscular; Q_{MAX} - Fluxo urinário máximo; V - volume intravesical (ml); V_0 : volume morto de tecido vesical (10mL).

Considerando o volume vesical morto (V_0) como 0 temos:

$$V_{DET} = \frac{Q_{MAX}}{2 \left[\frac{3 \cdot V}{4\pi} \right]^{2/3}}$$

Relacionando V_{MAX} ao Q_{MAX} :

$$Q_{MAX} = V_{DETMAX} \cdot 2 \left[\frac{3 \cdot V}{4\pi} \right]^{2/3}$$

(4)

Fonte: Rodrigues, 2001; Millard et al, 1984; Lecamwasam, 1998; Griffiths, 1977.

Durante uma micção real, a capacidade de contração do detrusor é relacionada a resistência uretral (URR). Em baixa resistência o fluxo urinário é quase que exclusivamente determinado pela capacidade de contração do detrusor. Ao contrário, se a resistência uretral está aumentada, como em processos obstrutivos, esta passa a governar o ciclo de gasto energético da musculatura para promover fluxo urinário à custa de aumento da pressão intravesical (RODRIGUES, 2001).

Do início da micção até a abertura da uretra a velocidade de contração do detrusor é nula e os elementos contrateis estão sendo contraídos. A maior parte energia será utilizada para abertura uretral e uma pequena parte será armazenada nos elementos elásticos. O período que compreende a abertura uretral até o fluxo urinário máximo a velocidade de encurtamento da fibra muscular aumenta com potência vesical máxima. A equação 4 apresentada no Quadro 1 expressa matematicamente o efeito e a Figura 7 demonstra graficamente. O fluxo máximo (Q_{MAX}) expresso em mL/s corresponde ao ponto médio de equilíbrio ótimo entre a velocidade de encurtamento da fibra (V_{DET}) e o fluxo urinário (Q). Após este ponto a velocidade de encurtamento aumenta pela queda do volume vesical assim como o comprimento da fibra. Na segunda metade da micção não há ativação

muscular, mas energia provinda dos elementos elásticos estirados no início da micção (RODRIGUES, 2001).

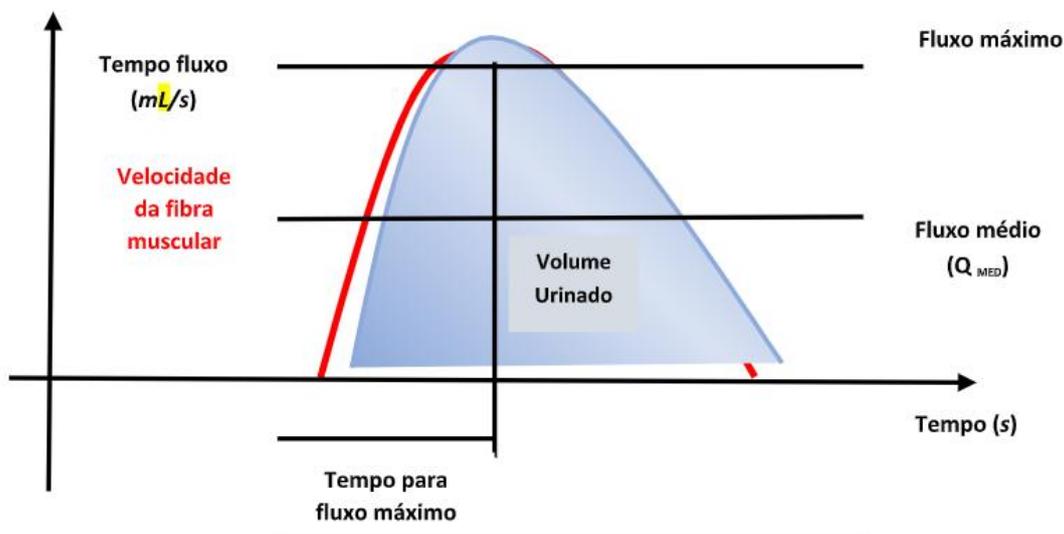


Figura 7. Representação esquemática do fluxo de urina ao longo do tempo e parâmetros de urofluxometria.

Fonte: D`Ancona et al, 2021.

A contração de pouco menos que 50% do comprimento do músculo resulta em expulsão de 90% do volume vesical. Para que não ocorra resíduo vesical o mesmo comprimento muscular deve ser contraído para os 10% restantes (RODRIGUES, 2001; MILARD, 1984).

A capacidade do detrusor de superar as forças de fechamento da uretra contribui para o início e o fim do fluxo (Q) e, portanto, “eficiência de micção”. Desta forma, pressão, fluxo e volume residual são resultados mensuráveis que formam base lógica para o índice de contratilidade. A contratilidade da bexiga, entendida como uma característica de miócitos do detrusor representa seu estado mecânico.

2.2 CISTITE INTERSTICIAL / SÍNDROME DA BEXIGA DOLOROSA

A Cistite Intersticial/Síndrome da Bexiga Dolorosa (IC/BPS) abrange patologias urológicas e dor pélvica crônica associadas a sintomas do trato urinário inferior (AKIYAMA, 2019). É uma patologia debilitante, frequentemente refratária a tratamento

com impacto negativo na qualidade de vida de seus portadores (MALDE, 2018; ZILLIOUX, 2019). Segundo a Sociedade Europeia para Estudo de IC/BPS (ESSIC) é expressa como sensação de dor, pressão ou desconforto relacionada à bexiga urinária (COX et al, 2016). Os sintomas ocorrem na ausência de infecção e patologias pélvicas óbvias com duração superior a seis semanas (MALDE 2018; CUA 2016; AKIYAMA 2020).

A CI/BPS apresenta uma variedade de fenótipos clínicos com fisiopatologia potencialmente distinta (AKIYAMA, 2019; COX et al, 2016). Duas entidades são frequentemente descritas na prática diária, os quadros com lesão Hunner (ESSIC BPS tipo 3) e sem lesão ulcerativa (ESSIC tipo 1 e 2). A diferenciação entre os fenótipos é realizada através de cistoscopia, porém características clínicas específicas podem sugerir diagnóstico (COX et al, 2016; AKIYAMA, 2020; HAN, 2018). O Quadro 2 apresenta características dos fenótipos com e sem lesão de Hunner.

O fenótipo com lesão de Hunner apresenta prevalência que varia entre 5% a 20% (HAN, 2017). Caracteristicamente as portadoras apresentam idade mais avançada no momento do diagnóstico. Os sintomas são centrados na bexiga, a capacidade vesical é reduzida com aumento marcante da frequência urinária. A histologia demonstra alterações inflamatórias crônicas, difusas (pancistite), linfoplasmocitose, infiltração de mastócitos, expansão e infiltração de células-B clonal, denudação epitelial, fibrose de estroma e edema. Os mecanismos de perpetuação do processo inflamatório crônico não estão totalmente esclarecidos. Genes envolvidos em vias biológicas relacionadas à proliferação celular, sistema imunológico e doenças infecciosas são positivamente regulados neste grupo. Autoanticorpos uroteliais tem sido encontrados sugerindo uma possível natureza autoimune da IC/BPS tipo 3 (AKIYAMA, 2020; HAN, 2018).

A IC/BPS sem lesões de Hunner ocorre em cerca de 90% dos casos (PATNAIK, 2017). Ao contrário do fenótipo tipo 3, acomete pacientes mais jovens, os sintomas extrapolam os limites vesicais com associação de patologias determinantes de dor sistêmica. A bexiga apresenta grande capacidade, com pequenas alterações histológicas uroteliais e possível mecanismo de inflamação neurogênica na fisiopatologia. Alterações sistêmicas somatóformes e síndromes somáticas funcionais como síndrome do Intestino Irritável, síndrome da fadiga crônica, fibromialgia, são fortemente associadas ao quadro. Fatores psicológicos decorrentes de distúrbios afetivos têm sido considerados como núcleo central das alterações somatóformes e síndromes somáticas (AKIYAMA, 2020; HAN, 2018).

Quadro 2 - Diferenças Clínicas entre IC/BPS com e sem lesão de Hunner.

| | Com lesão ulcerativa | Sem lesão ulcerativa |
|--|--|--|
| Frequência | 5%-20% | 90% |
| Idade no diagnóstico | Idoso | Jovem |
| Extensão dos sintomas | Centrados na bexiga | Síndromes somáticas funcionais |
| Gravidade dos sintomas vesicais | Severo | Menos severo |
| Capacidade vesical | Pequena | Grande |
| Histologia vesical | Pancistite, Denudação epitelial, edema | Pequena Distúrbio não inflamatório |

Fonte: Akiyama et al, 2020.

A liberação urotelial de neuropeptídios, neurotransmissores e fatores antiproliferativos perpetuam alterações da permeabilidade, promovem a liberação de citocinas inflamatórias, com aumento de sensibilidade e dor vesical e aumento da apoptose celular (AKIYAMA et al, 2020; GROVER, 2011; ARANCEA, 2013).

Mastócitos (MC) envolvidos na resposta imune neurogênica são ativados pelo dano urotelial. A degranulação dos MC promove a liberação de mediadores pró-inflamatórios como histamina, serotonina, triptase, TNF- α , NFk- β , NGF, IL6, IL8, IL 10, prostaglandinas e óxido nítrico. O fator 7 de crescimento fibroblástico (FGF7) e a quimiocina ligante 21 (CCL21) são particularmente alteradas e os seus níveis de RNAm tem correlação com a severidade dos sintomas (AKIYAMA et al, 2020; GROVER, 2011; ARANCEA, 2013; PATNAIK, 2019) observa que a estimulação prolongada resulta em secreção de mediadores inflamatórios mesmo quando o estímulo é removido.

Os mediadores inflamatórios atuam em neurônios aferentes em alça de feedback positivo resultando em liberação de neurotransmissores. Os neurotransmissores liberados

incluem peptídeos vasoativos, calcitonina, taquicinas. O ATP, neurotransmissor e molécula moduladora de dor tem sua produção aumentada. O sinal da dor é transmitido através de receptores purinérgicos (AKIYAMA et al, 2020; GROVER, 2011; ARANCEA, 2013; PATNAIK, 2019).

Segundo Patnaik (2017) a sinalização celular envolvida na transmissão de sinais entre os órgãos, sistema nervoso, cérebro e sistema endócrino está comprometida na IC/BPS. Uma possível alteração no processamento de informações aferentes cerebrais tem sido discutida apoiando uma interação somático-visceral (BIRDER, 2017). O estresse crônico determina efeitos persistentes mediados por atividade simpática que alteram as funções uroteliais e mitocondriais. A disfunção mitocondrial, o estresse oxidativo e a inflamação estão envolvidos na patogênese dos distúrbios neurológicos de dor crônica (BIRDER, 2017). A Figura 8 é a representação esquemática da patogênese da IC/BPS.

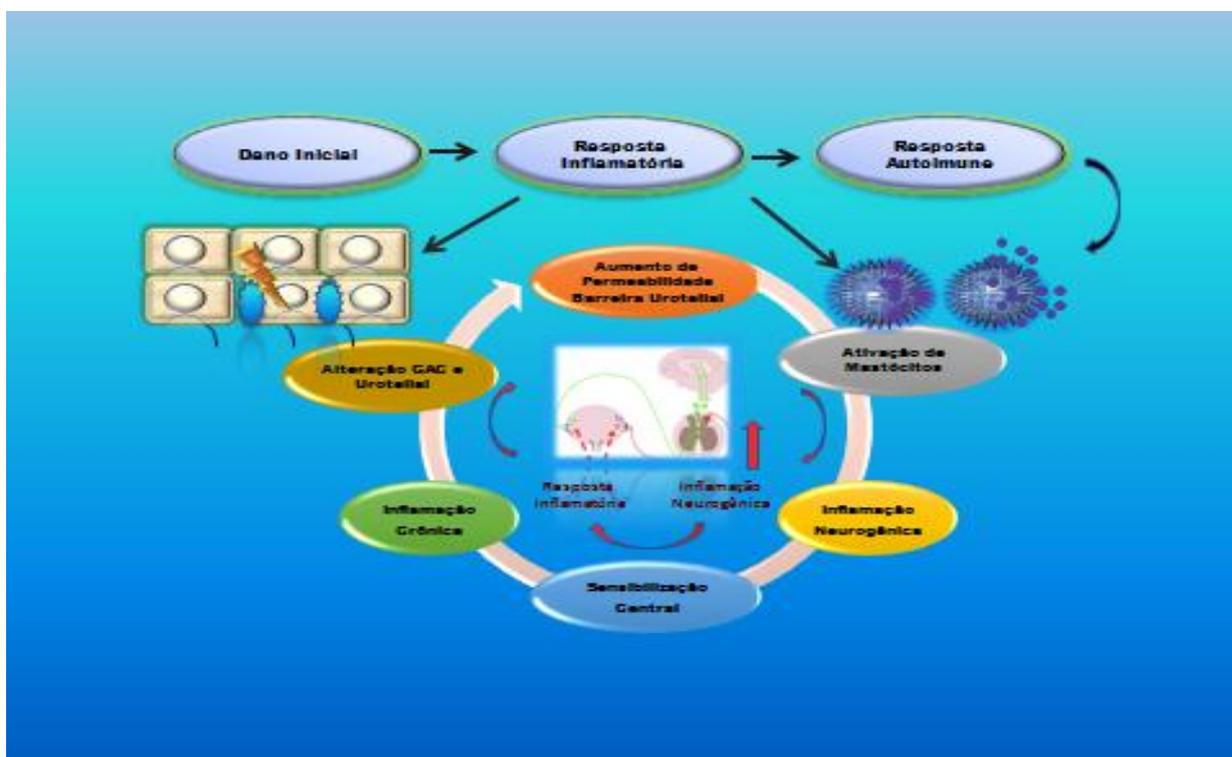


Figura 8. Representação esquemática da patogênese da IC/BPS.

Fonte: Lim et al, 2020.

A IC/BPS é uma doença heterogênea, com patogênese pobremente entendida apesar da prevalência elevada, não existindo tratamento definido. As diretrizes recomendam uma abordagem personalizada e progressiva iniciando com opções conservadoras seguida por tratamentos invasivos e combinados (GARZON, 2020).

A terapia conservadora representa a opção terapêutica inicial (primeira linha). Mudanças comportamentais (MESQUITA, 2010), restrições dietéticas (FRIEDLANDER 2010), gerenciamento do estresse são opções utilizadas.

O tratamento fisioterápico é recomendado pela Sociedade Americana de Urologia (AUA) tratamento de segunda linha¹ (HANNO, 2014) a pacientes com disfunção aguda da musculatura do assoalho pélvico (COX et al, 2016).

O tratamento medicamentoso pela via oral deve ser utilizado em combinação com o conservador, sendo considerada como terapia de segunda linha (GARZON, 2020). De acordo com Guidelines da AUA (HANNO, 2004) quatro classes de fármacos são propostas: antidepressivos tricíclicos, inibidores de receptores de leucotrienos, moduladores do sistema imunológico e o Pentosano polissulfato sódico (PPS), este último com aprovação da Food and Drug Administration (FDA) (GARZON, 2020; NICKELLI, 2015; OPHOVEN, 2019).

O PPS apresenta mecanismo de ação não totalmente esclarecido, mas se acredita que ao passar pela urina ajuda no reparo da camada de glicosaminoglicanos (GACs) que reveste o urotélio vesical reduzindo a permeabilidade a íons de potássio e toxinas bacterianas para a parede vesical, impedindo a ativação de mastócitos e a reação inflamatória determinantes da sintomatologia (ALMEIDA, 2018). O uso é controverso dada presença de efeitos colaterais (HAN, 2017).

Dentre os antidepressivos tricíclicos, a Amitriptilina, tem demonstrado eficácia no tratamento da dor neuropática, com evidências de melhora significativa do escore de sintomas através do índice de sintomas e problemas de O'Leary-Sant, em doses elevadas (ALMEIDA, 2018; GARZON, 2020).

Medicamentos antagonistas da histamina apresentam poucos estudos prospectivos e evidências discutíveis de eficácia. Apresentam como mecanismos de ação a supressão da degranulação de mastócitos através da competição como receptores H1 da histamina (ALMEIDA, 2018; GARZON, 2020).

A ciclosporina A (CsA) é utilizada em casos refratários, especialmente no fenótipo com lesão de Hunner (GARZON, 2020; OGAWA, 2018; SAIRANEN, 2008). A CsA é um medicamento imunossupressor com ação seletiva em linfócitos T através da inibição da produção de interleucina 2 (IL2) com reflexos mais evidentes na imunidade celular (ALMEIDA, 2018). Muitos estudos demonstram melhora significativa dos sintomas

¹ Terapia para doença depois que o tratamento inicial (de primeira linha) falhou, parou de funcionar ou causou efeitos indesejáveis.

clínicos, porém como atenção especial na monitorização da toxicidade especialmente na função renal e pressão arterial (HAN, 2017).

Tratamentos intravesicais são utilizados na ausência de resposta ao tratamento conservador e medicamentoso por via oral (GARZON, 2020; OGAWA, 2018). O objetivo terapêutico inclui reposição da camada de GACs, atividade anti-inflamatória, analgésica e músculo-relaxante (GARZON, 2020; GIUSTO, 2018). Vários fármacos são utilizados isoladamente ou em conjunto, porém apenas o Dimetilsulfóxido (DMSO) tem aprovação do FDA (GARZON, 2020; KEANE, 2020; GIUSTO, 2018; HAN, 2017). A heparina, análogo do GACs isoladamente ou em associação com lidocaína (NOMIYA, 2013), ácido hialurônico (ARANEA, 2013) também têm sido propostos.

Procedimentos minimamente invasivos também são utilizados, dentre eles hidrodistensão vesical (GARZON, 2020), injeções de toxina botulínica (BTX-A) (VARGAS, 2018) eletrofulguração de lesões de Hunner, neuromodulação sacral (GARZON, 2020; HAN, 2017) representando tratamento de quarta linha. Tratamentos cirúrgicos invasivos, como derivação urinária e cistectomia são propostos quando todos os métodos conservadores e terapêuticos falharam e os sintomas afetam de forma significativa a qualidade de vida do indivíduo (GARZON, 2020).

O apêndice 1 apresenta diversos tratamentos propostos e respectivos níveis de evidências.

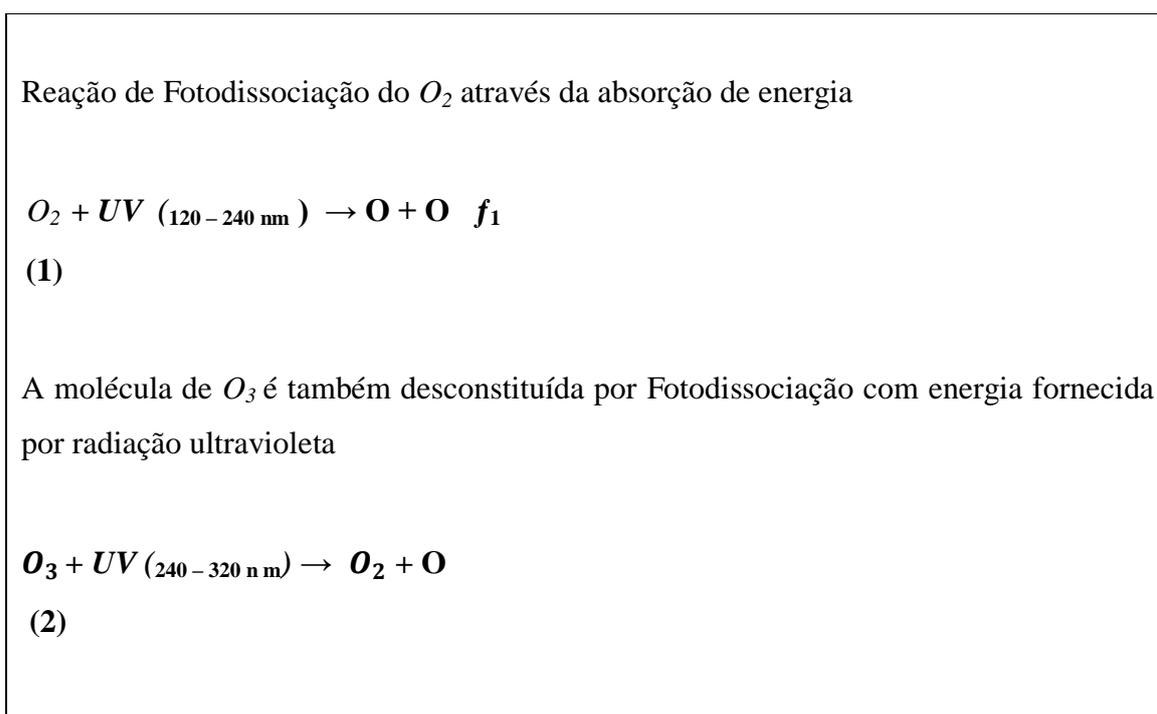
2.3 OZÔNIO

A primeira identificação do ozônio (O_3) como composto químico distinto foi feita por Christian Friedrich Schönbein na Sociedade de Pesquisa da Natureza em Basel, Suíça (1799-1868). Em 1845, de La Rede e Marignac propuseram que o ozônio é uma forma alotrópica de oxigênio. Em 1948 Mulliken e Dewar esclareceram a estrutura molecular do O_3 propondo o modelo de ângulo agudo. A molécula é composta por três átomos de oxigênio com peso molecular de 48 g/mol, apresenta estrutura cíclica com uma distância entre os átomos de 1,26 Å. Com relação ao potencial de oxidação o ozônio (2,07V) é o terceiro, após flúor (3,06V) e o radical hidroxila (2,80V) (DI MAURO, 2019; BOCCI, 2011; ELVIS, 2011).

2.3.1 Geração de Ozônio

O ozônio apresenta sua maior concentração (4×10^{12} moléculas/cm³) na estratosfera a uma distância de 25 km de altura formando a chamada camada de ozônio (DÜTSCH, 1971). As moléculas de O_3 são formadas e dissociadas em reações não catalíticas na estratosfera através de um mecanismo descrito por Chapman (1930). O processo preliminar para formação do O_3 é a fotodissociação do oxigênio molecular (O_2) por radiação de comprimento de onda 121 e 240 nm em dois átomos de oxigênio (Equação 1). Ao ser decomposto o O_3 absorve a radiação solar com comprimento de onda de 240 a 320 nm produzindo átomos de O_2 (Equação 2).

Quadro 3 - Geração e Dissociação do Ozônio



Fonte: Dütsch, 1971.

O ozônio para ser utilizado em suas diversas aplicações deve ser gerado no momento de uso dada sua instabilidade. O gás ozônio pode ser gerado através da eletrólise de soluções ácidas diluídas, por mecanismo fotoquímico ou através de um dispositivo que utiliza descarga elétrica com barreira dielétrica, esta última em uma configuração que foi inicialmente proposta por Siemens (1857).

A principal característica do sistema por descarga elétrica é a presença de uma camada dielétrica entre dois eletrodos que recebem um arco voltaico de elevado potencial em Volts (10-30 k V). Entre estes dois terminais há a presença de um material dielétrico e

sobre este último um espaço vazio onde o gás oxigênio flui com a finalidade de que através da descarga elétrica o O_3 seja produzido.

A concentração de ozônio ($\mu\text{g/ml}$) é determinada pela tensão elétrica (diferença de potencial elétrico, DPP), no espaço entre os eletrodos (modula o aumento gradual da concentração de O_3) e o fluxo de oxigênio (expresso como volume de litros por minuto). A maior parte da energia elétrica para um gerador de ozônio (85%) é perdida na forma de calor. Devido ao impacto negativo da temperatura na produção de O_3 deve existir um resfriamento adequado do sistema que em geradores comerciais de placas paralelas ocorre através do ar ou água (BOONDUANG, 2013; YANALLAH, 2008).

A Figura 9 apresenta um diagrama esquemático de um gerador de O_3 por descarga corona com eletrodos metálicos com ductos concêntricos e espaçados. O sistema é abastecido por um recipiente oxigênio do tipo “medicinal” (95%). A entrada de O_2 é controlada por uma válvula atenuadora de pressão e reguladora vazão. A concentração da mistura gasosa O_2O_3 deve apresentar composição ideal de 95% de O_2 e 5% de O_3 (SIRE, 2021; BOCCI, 2011).

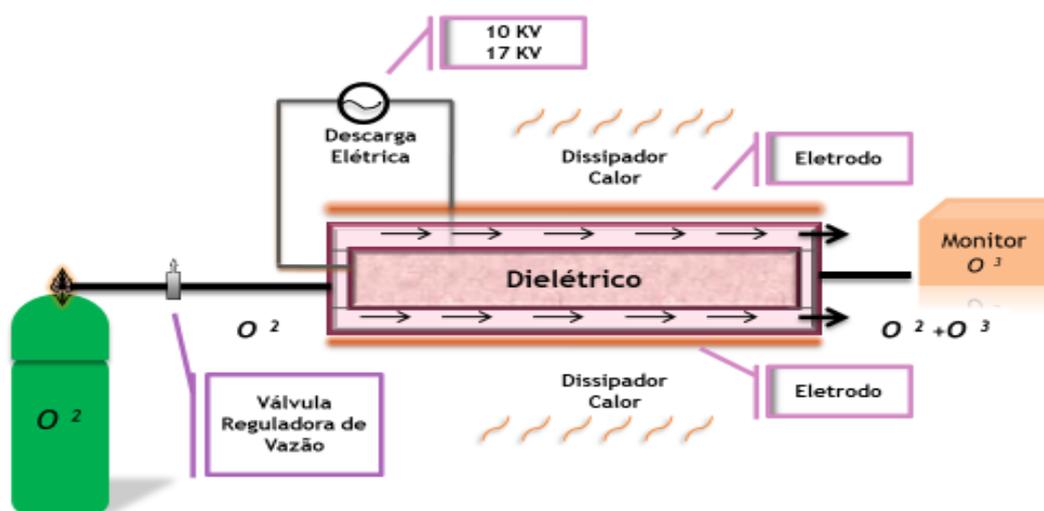


Figura 9. Diagrama esquemático de gerador de ozônio por descarga dielétrica (DBD)

Fonte: Próprio autor.

2.3.2 Mecanismo molecular de ação do Ozônio

Ao ser administrado sistemicamente o O_3 se dissolve rapidamente na água plasmática reagindo rapidamente com biomoléculas, antioxidantes hidrossolúveis e lipídeos ligados a albumina. O ozônio funcionando como pró-droga, gera mensageiros químicos com múltiplas ações sistêmicas através de um pré-condicionamento oxidativo (SMITH, 2017; UGUZ, 2016; BOCCI, 2011).

A reação do ozônio com água gera peróxido de hidrogênio (H_2O_2), íon superóxido (O_2^-) e radical hidroxila (OH) espécies reativas de oxigênio (ROS) que apresentam meia-vida plasmática curta, dada inativação por antioxidantes plasmáticos (DE SIRE, 2021; SMITH, 2017; MASARU, BOCCI, 2011). O H_2O_2 atua como mensageiro de ozônio, através da geração de um estado oxidante com ativação reversível da sinalização redox. O sistema antioxidante enzimático e não enzimático ativado reduz o peróxido de hidrogênio à água e oxigênio através da glutathione catalase e GPx (glutathione peroxidase) utilizando o fosfato de dinucleotídeo de adenina reduzida (NADPH) para reciclar a glutathione oxidada (GSSG) ao nível original de GSH. O NADPH oxidado é reduzido após ativação da via pentose -6-fosfato (G-6PD) sendo acelerada a glicólise com consequente aumento de ATP (SIRE, 2021; ZENG, 2018; SMITH, 2017; BOCCI, 2011). A Figura 10 representa o mecanismo molecular da ação do ozônio.



Figura 10. Representação do Mecanismo Molecular de Ação do Ozônio.

Fonte: Próprio autor.

Ao reagir com ácidos graxos poliinsaturados (PUFA) das membranas celulares o O_3 produz produtos de ozonização lipídica (LOPS), com meia-vida plasmática mais prolongada sendo responsáveis pelos efeitos biológicos e terapêuticos. Estes produtos atuam como moléculas de transdução de sinal iniciando uma série de cascatas metabólicas

associadas à terapia com ozônio (HERNANDEZ, 2007). Os LOPS gerados são radicais lipoperóxidos, hidroperóxidos, malonadeídos (MDA), F₂ – isoprostanes e aldeídos. Dentre os aldeídos o 4-HNE (4-hidroxi-2E-nonenal) é quantitativamente mais importante (BOCCI, 2011). O 4-HNE atua como molécula de sinalização capaz de ativar a síntese de substâncias envolvidas na defesa antioxidante. A síntese de GCLC (γ -glutamatocisteína sintase) é ativada proporcionando a síntese de GSH (glutathiona) fundamental na defesa antioxidante. A HSF (fator de transcrição de choque térmico) que regula a expressão de HSP-70 também é liberada. O HSP-70 apresenta função citoprotetora, anti-inflamatória e atuação na NO - sintase que regula a geração de óxido nítrico (NO). Enzimas como SOD (superóxido dismutase), Glutathiona peroxidase (GPx), catalase (CAT), heme oxigenase-1 (HO-1) e G6PDH também são ativadas. Muitas dessas enzimas agem como eliminadores de radicais livres clinicamente relevantes no desenvolvimento de doenças (SMITH, 2017; BOCCI, 2011; HERNANDEZ, 2007).

2.3.3 Efeitos Deletérios de Ação do Ozônio

A alta reatividade das EROS apresenta efeitos deletérios orgânicos, como aumento da peroxidação lipídica (LPO) e da oxidação de proteínas além de alterações no DNA, determinando questionamentos quanto a um possível efeito deletério da terapia com *O*₃. Segundo Bocci (2011) a toxicidade do ozônio para o sangue, fluídos biológicos e órgãos internos pode ser totalmente evitada quando a dose administrada reduz parcial e transitoriamente a capacidade antioxidante. Viebahn-Hänsler (2012) enfatiza que o efeito terapêutico do ozônio segue os princípios da hormese, onde baixas concentrações (ou doses) apresentam elevada eficiência que diminui com o aumento da concentração podendo em demasia ser tóxico.

2.3.4. Mecanismos Potenciais de Ação do Ozônio

A exposição a concentrações adequadas de *O*₃ determina estresse oxidativo com ativação de fatores de transcrição nuclear, especialmente fator eritróide 2 relacionado ao

fator 2 (Nrf2) cogitado como possível via metabólica de ação do O_3 (ZENG 2018, KNOPFOVÁ 2010). O O_3 em contato com componentes da membrana celular permite a dissociação do Nrf2 de sua proteína reguladora (Keap1) e aumenta sua translocação nuclear (SIRE, 2020; GALIÉ, 2019; ZENG, 2018; SAGAI, 2011).

A translocação nuclear do Nrf2 induz a transcrição de elementos de resposta antioxidante (ARE) no DNA e genes codificadores de funções biológicas envolvidas na homeostase proteica, biogênese mitocondrial, diferenciação de linfócitos e controle apoptótico. Enzimas antioxidantes como glutatona peroxidase (GPx), glutatona redutase (GRS), superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) são ativadas prevenindo o estresse oxidativo. O Nrf2 promove modulação da inflamação através da regulação da homeostase redox e da inibição da atividade transcricional de NF- κ B e recrutamento de RNA polimerase II envolvidos na transcrição gênica de citocinas inflamatórias (GALIÉ, 2019; SAGAI, 2011). Figura 11 apresenta sequência de eventos desencadeados pela ativação do Nrf2 induzidas por baixas concentrações do ozônio.

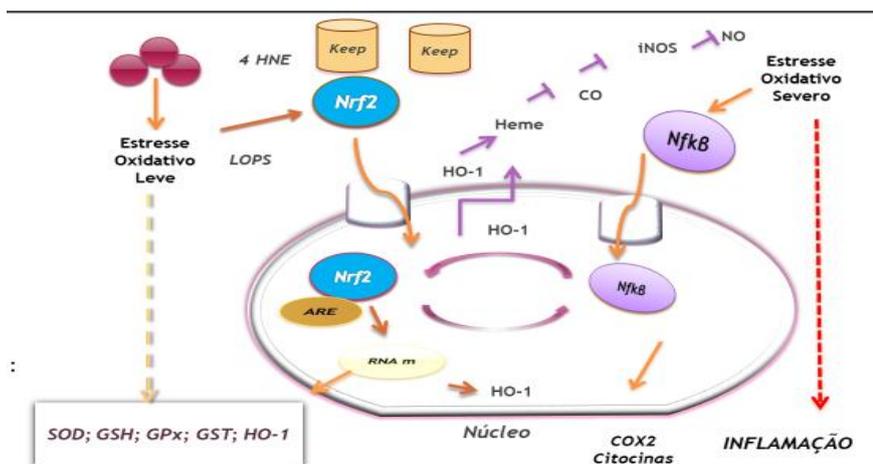


Figura 11. Vias funcionais dependentes da ativação do Nrf2 induzidas por baixas concentrações de ozônio.

Fonte: Sagai; Bocci, 2011.

A insuflação de ozônio causa estimulação seletiva de síntese de prostaciclina (PGI₂) por indução expressão vascular de COX-2. O aumento seletivo de PGI₂ desloca o sistema prostanóide para uma configuração anti-agregante, vasodilatadora, com efeito citoprotetor e regulador do sistema imune. A PGI₂ está envolvida na resolução de processos inflamatórios através da ativação do receptor PPAR γ (receptor ativado por

proliferadores de peroxissomos). A transcrição nuclear do PPAR γ é modulada pelo Nrf2. O mecanismo de indução seletiva da expressão de COX-2, não está esclarecido sendo discutida uma possível oxidação de LDL. (SCHULZ, 2011; KNOPFOVÁ, 2009)

2.3.5. Benefícios do Uso Medicinal do Ozônio

A mistura gasosa $O_2 - O_3$ tem sido usado como agente terapêutico em diversas patologias incluindo agressões isquêmicas, cardiomiopatias, aterosclerose e choque séptico (SMITH 2017, SAGAI 2011, ZAMORA 2005). A eficácia do uso do O_3 está relacionada às modificações oxidativas, inflamatórias, imunes e na resposta apoptótica. A terapia com O_3 altera os níveis de citocinas inflamatórias como fator de necrose tumoral (TNF- α), fator transformador de crescimento- β (TGF- β), interferon (INF- α) e interleucinas. (SMITH, 2017) Adicionalmente ocorre ativação de sistemas antioxidantes celulares envolvendo a glutatona, SOD, CAT, redução da peroxidação lipídica tecidual e do estresse nitrosativo e iNOS. (UGUZ, 2016; TASDEMIR, 2013)

Quadro 4 - Respostas Biológicas Possivelmente Induzidas pela Terapia com Ozônio.

1. Melhora da circulação sanguínea e oxigenação em tecidos isquêmicos associado a elevação de 2,3-DPG eritrocitário, elevação de NO (óxido nítrico) e CO (gás carbônico)
2. Regulação positiva de enzimas antioxidantes
3. Ativação do sistema imunológico através do aumento de células T e regulação da atividade de linfócitos
4. Aumento da produção de energia em linfócitos e monócitos em infecção aguda
5. Estimulação do sistema neuroendócrino
6. Ativação de neuroprotetores

Fonte: Sagai; Bocci, 2011.

Tasdemir (2012) avaliando o impacto do O_3 em modelo de cistite por Ciclofosfamida evidencia depleção significativa de NO (óxido nítrico) e aumento de GSH, com efeito inflamatório leve. O estudo sugere a habilidade do ozônio em reverter um estresse oxidativo crônico através de estimulação repetitiva do sistema antioxidante.

Adequação do estresse oxidativo e nitrosativo também tem sido referida em experimentos de lesão isquemia/reperfusão, pancreatite necrotizante, esofagite caustica e enterocolite necrotizante (TASDEMIR, 2013). Zamora (2005) avaliando a pré-condição oxidativa determinada pelo O_3 em modelo de choque endotóxico hepático, evidencia efeito inibitório na liberação de $TNF\alpha$, citocina envolvida em processos inflamatórios agudos e crônicos. A redução de $TNF\alpha$ e IL-6 também foi observada por Wei (2018) com infiltração de O_3 em cavidade pélvica. Xing (2015), investigando lesão por isquemia/reperfusão renal em modelo animal demonstra potente efeito anti-inflamatório do ozônio pela modulação da via $TNF\alpha - NF\kappa\beta$.

Bayrak (2012) avaliando em modelo animal o efeito do ozônio na IC evidencia efeito anti-inflamatório com redução do número de leucócitos e mastócitos e restauração epitelial, atribuindo os resultados a aumento da angiogênese capilar, proliferação de fibroblastos e formação de colágeno. Clavo (2005) demonstra controle de cistite hemorrágica induzida por radiação, refratária a tratamento com uso de instilações vesicais com água ozonizada.

3. METODOLOGIA

3.1 PACIENTES E DESENHO DO ESTUDO

A pesquisa consiste em um estudo experimental, prospectivo, longitudinal, controlado realizado em pacientes femininos com idade igual ou superior a 25 anos, portadoras de cistite intersticial/síndrome da bexiga dolorosa refratária a tratamento comportamental e medidas terapêuticas estabelecidas no Guideline of American Urological Association (HANNO, 2014), submetidas à administração da mistura gasosa O_2-O_3 intravesical como alternativa terapêutica.

O protocolo da pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética da ISCP – Sociedade Educacional LTDA – CAAE: 22106619.4.0000.5492, recebendo aprovação através do parecer 4.269.561. Posteriormente o projeto foi aprovado pelo Clinical Trials sob identificação NCT04789135.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi elaborado conforme a resolução 466/12 contendo os objetivos e detalhamento dos procedimentos propostos bem

como, os riscos e possíveis desconfortos decorrentes da participação. Todas as pacientes assinaram o TCLE no início do tratamento. O Apêndice 4 apresenta documentação elaborada.

Estudo realizado no período de outubro de 2019 a março de 2021 na unidade de atendimento ambulatorial da Associação Distal Nefrologia e Urologia, localizada no município de Jacareí, São Paulo.

3.1.1 Diagnóstico e Critérios de Inclusão

O critério de inclusão foi diagnóstico clínico de IC/BPS segundo critérios estabelecidos pela European Society for Study of Interstitial Cystitis (ESSIC) (HANNO 2014) e confirmados pelo Índice de Sintomas e Problemas de O'Leary-Sant (ICSI/ICPI). (O'LEARY, 1977).

3.1.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos casos com infecção do trato urinário na admissão, gestantes e portadoras de neoplasia vesical, quadros hemorrágicos agudos, hipertireoidismo tóxico, plaquetopenia, instabilidade hemodinâmica, angina instável.

3.1.3 Desenvolvimento

Na avaliação de admissão foi realizada a coleta dos dados clínicos, questionário ICSI/ICPI, dados laboratoriais, ultrassonografia e avaliação urodinâmica completa, sendo estes considerados ponto de partida para o protocolo terapêutico (período -1 – 0). No período de tratamento (período 1 -6) eram realizadas avaliações clínicas associada aos valores do ICSI/ICPI e verificação da ocorrência de efeitos colaterais. Ao término do protocolo terapêutico era realizada coleta de questionário pós-tratamento (período 6). Na avaliação programada após 30 dias (período 7) do término do tratamento as pacientes eram submetidas a urofluxometria, avaliação laboratorial para controle de infecção do trato urinário e coleta de dados ICSI/ICPI. O seguimento era mantido com consultas com 90 dias (período 8) e 180 dias (período 9) com coleta do índice de O'Leary-Sant a cada avaliação.

O Quadro 5 e a Figura 12 representam o fluxograma de admissão e desenho do seguimento clínico.

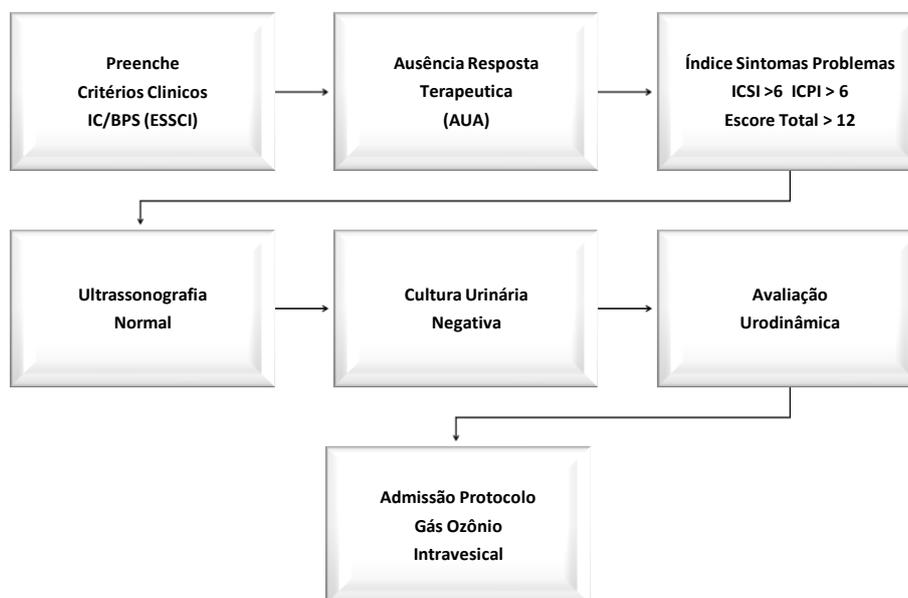


Figura 12. Fluxograma de admissão dos pacientes.

Quadro 5 - Desenho do Estudo

| Admissão | Tratamento | | | | | | | | Seguimento | | |
|--|--------------------------|---|---|---|---|---|---|---|----------------------|----|-----|
| Avaliação Clínica Laboratorial Urodinâmica | Protocolo Terapêutico | | | | | | | | 30 Urofluxometria | 90 | 180 |
| Períodos | | | | | | | | | | | |
| -1 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | |
| Pacientes após admissão para protocolo terapêutico eram submetidas a avaliação clínica e coleta de dados ICSI/ICPI a cada sessão. As consultas do período de seguimento foram realizadas com 30, 90 e 180 dias pós-tratamento. | | | | | | | | | | | |

3.1.4 Índice de Sintomas e Problemas de O'Leary-Sant

Foi utilizado o Índice de Sintomas e Problemas de O'Leary-Sant (O'LEARY, 1977). validado como medida de autorrelato de sintomas urinários e de percepção dos problemas associados à IC/BPS. As questões em número de quatro, em escala de Likert gera pontuações de sintomas (ICSI), problemas (ICPI) e gravidade total (ICSI/ICPI).

Os sintomas abrangem frequência, urgência e dor com intensidade variando de 0 (nenhuma vez) a 5 (quase sempre). A noctúria é mensurada de 0 (nenhuma vez) a 5 (cinco vezes ou mais). A percepção atribuída ao sintoma varia de 0 (nenhum problema) a 4 (grande problema). Os escores de sintomas (ICSI) variam de 0 a 20 e os escores de problemas de 0 a 16, com escore total combinado ICSI/ICPI variando de 0 a 36. Um escore total (ICSI >6, ICPI >6) superior a 12 são considerados sintomas severos e apresentam sensibilidade de 90% e 95% de especificidade diagnóstica de IC/BPS (O'LEARY, 1977). O Apêndice 2 apresenta o modelo do questionário utilizado.

A pontuação de sintomas IC/BPS foi utilizada para estabelecer uma linha de base da gravidade na admissão, e posteriormente avaliar, a resposta ao tratamento e definir recidiva da doença. Este estudo utilizou o escore total como diagnóstico de IC/BPS e indicação de gravidade de sintoma. O ICSI superior a 6 foi utilizado como ponto de corte e indicativo de recidiva ou ausência de resposta terapêutica.

Os questionários foram aplicados na admissão, após a terceira aplicação de gás ozônio intravesical, ao final do protocolo de tratamento, 30 dias após término do tratamento e trimestralmente até o sexto mês de seguimento.

3.2 PROCEDIMENTOS TÉCNICOS

3.2.1 Avaliação Urodinâmica

Todas as pacientes foram submetidas na admissão à avaliação urodinâmica, termo geral que descreve medições que avaliam a função e disfunção do trato urinário inferior (LUT) (CUA 2016). É considerado padrão ouro para diagnóstico de disfunções do LUT assim como preditor de resultados após intervenções terapêuticas (ROSIER, 2016), sendo esta a justificativa de realização ao término do protocolo terapêutico.

O procedimento compreende três fases: urofluxometria, cistometria, estudo fluxo/pressão. Para o procedimento de urofluxometria foi realizada com acompanhamento de ultrassonografia com a finalidade de verificação do volume de enchimento vesical e controle do esvaziamento.

A técnica utilizada esteve de acordo com os critérios estabelecidos pela Sociedade Internacional de Continência (ICS) (ROSIER, 2016).

3.2.1.1 Equipamento de Urodinâmica

O aparelho de urodinâmica utilizado foi Dynapack MPX 816, Dinamed Pro-Life Technology, Brasil com software de aquisição Urofive plus.

O aparelho apresenta célula de carga para urofluxometria gravimétrica com proteção de carga de até 05 Kgf. (quilograma força). A partir do peso da urina a taxa de fluxo é obtida pela estimativa da taxa de acumulação. Apresenta balança com saída de dados digitais captador de pressão tipo membrana ativa para 100 KPa de -50 +350 cmH₂O para pressão abdominal e vesical. Os volumes urinários foram avaliados através de balança digital de precisão Castellmag modelo SF-400.

3.2.1.2 Equipamento de Ultrassonografia

Para realização do procedimento de ultrassonografia foi utilizado ultrassom Medison SonoAce 8000 EX com captação de imagens através de transdutor convexo de 3,5 a 5,0 Mhz.

3.2.1.3 Quantificação de Prolapso de Órgãos Pélvicos.

Todas as pacientes foram submetidas à avaliação pélvica no momento de realização do procedimento de urodinâmica.

Foi utilizado o sistema POP-Q (Sistema de Quantificação de Prolapso de Órgão Pélvico) teste de escolha da ICS para classificação do prolapso de órgãos pélvicos, conforme apresentado no Quadro 6.

Quadro 6 - Sistema de Quantificação de Prolapso de Órgão Pélvico

| Estadio | Definição |
|----------------|---|
| 0 | Ausência de prolapso |
| I | Ponto de maior prolapso está localizado até 1 cm para dentro do hímen (-1cm) |
| II | Ponto de maior prolapso está localizado entre -1 centímetro e +1centímetro (entre 1 cm acima e 1 cm abaixo do hímen) |
| III | Ponto de maior prolapso está a mais de 1 centímetro para fora do hímen, porém sem ocorrer eversão total. |
| IV | Eversão total do órgão prolapsado. O ponto de maior prolapso fica no mínimo no comprimento vaginal menos dois centímetros |

Fonte: Horst; Silva, 2016.

Alterações físicas da vulva como ressecamento, irritação associados à menopausa foram também avaliadas. A presença de corrimento vaginal anormal foi seguida por avaliação de bacterioscopia e cultura. A avaliação de sedimento urinário e cultura de urina foram realizadas em todas as pacientes (ROSIER, 2016).

3.2.1.4. Urofluxometria

3.2.1.4.1 Urofluxometria - Metodologia

A urofluxometria (UF) é um método não invasivo onde é realizado o registro contínuo do fluxo urinário durante o esvaziamento vesical.

Pacientes recebem orientação de ingerir 600 mL de água na admissão com a finalidade de permitir enchimento da bexiga urinária. O procedimento foi realizado com desejo de urinar, presumindo enchimento vesical. A sensação de plenitude vesical é subjetiva e varia amplamente entre os indivíduos, podendo estar aumentada na IC/BPS. O volume de enchimento vesical foi avaliado através de ultrassonografia suprapúbica nas dimensões ântero-posterior transversal e sagital e utilizado como parâmetro de adequação ou inadequação da percepção de enchimento vesical.

Fluxograma do procedimento é representado na Figura 13 e imagem ilustrativa do procedimento na Figura 14 A e 14B.

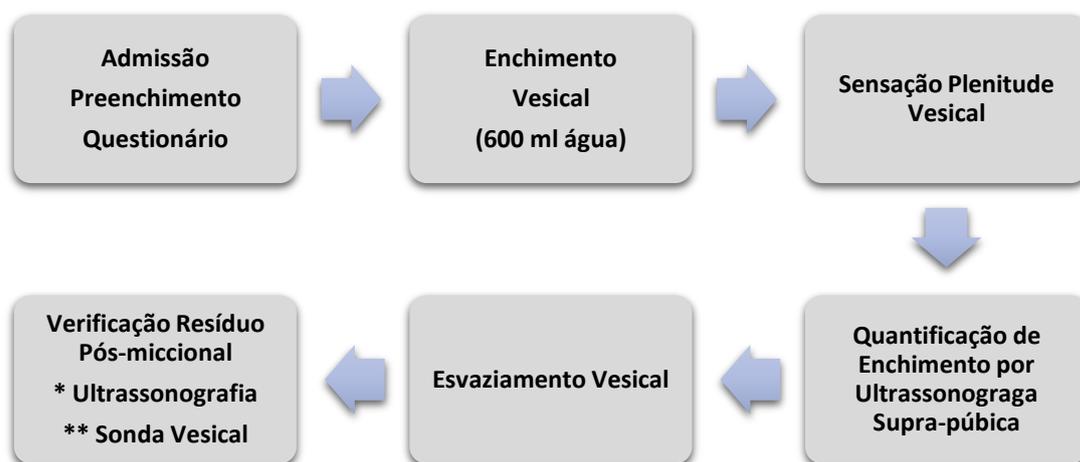


Figura 13. Fluxograma da Urofluxometria.

*Verificação de Resíduo pós-miccional realizado através de ultra-som em procedimentos de controle

** Verificação através de sonda uretral em procedimentos integrantes de urodinâmica completa

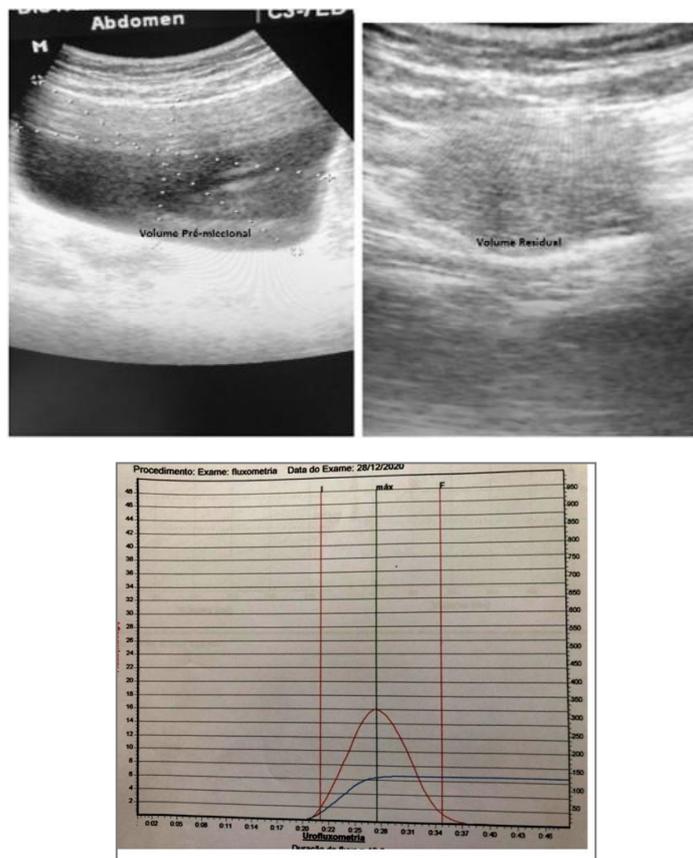


Figura 14. Urofluxometria **14.A** Avaliação através de ultrassonografia com volume pré-miccional e volume residual **14.B** Curva miccional em urofluxometria.

1. Urofluxometria Inicial

Procedimento realizado no momento da admissão (período -1 -0) como parte integrante da avaliação urodinâmica. A verificação do resíduo pós-miccional de acordo com a técnica é realizado através da quantificação do volume intravesical residual obtido após passagem de sonda uretral para o procedimento de cistometria.

2. Urofluxometria Final

Procedimento realizado na avaliação de 30 dias após término do protocolo terapêutico (período 7). A utilização do método como comparativo de parâmetros mecânicos vesicais entre os períodos pré e pós-tratamento é justificado por ser não – invasivo e pela ausência de sonda uretral durante o procedimento.

A contração do detrusor em micções com cateter não reflete circunstâncias naturais, podendo desestabilizar o reflexo de micção com fadiga prematura da musculatura além da associação de componente obstrutivo inexistente (BLAIVAS, 2000; GRIFFITHS; CONSTANTINOU; VAN MASTIRIGHT, 1986).

3.2.1.4.2 Urofluxometria – Parâmetros de Cálculo

O fluxo urinário (Q) ou vazão é definido como a taxa de volume de urina expelida através da uretra em relação ao tempo (mL/s). A taxa de fluxo urinário é dependente do enchimento vesical sendo representativos com eliminação entre 150 -400 mL (RODRIGUES, 2001). Tomando a bexiga como uma esfera de paredes finas, relações geométricas envolvem o volume, a força na parede vesical e a pressão do detrusor e entre a velocidade de encurtamento da circunferência e a taxa de fluxo de esvaziamento (HILL, 1938).

Considerando o fluxo urinário como função exponencial do volume vesical (V) $Q_{\text{máx livre}}$ (taxa de fluxo máximo livre) e $Q_{\text{méd livre}}$ (taxa de fluxo médio livre) foram normalizados para o volume de enchimento vesical (Equação 3) com expoente 0,66 de acordo com as Equações 4 e 5, Quadro 7A , resultando em uma medida normalizada (mL

$^{0,33}/s$) que permite a comparação entre volumes e fluxos diferentes (CUCCHI, QUAGLINI, ROVERETO 2008; GRIFFITHS; CONSTANTINOU; VAN MASTRIGHT, 1986). Valores normais mulheres variam entre 12 e 20 (mL/s) (HAYLEN, 1989). Os resultados foram avaliados em termos percentuais de acordo com a Equação 6, Quadro 7A.

Quadro 7A - Equações Utilizadas para Avaliação dos Valores de Urofluxometria

V (ml) = Volume eliminado (mL) + Volume residual (mL).

(3)

Onde: V – Volume de enchimento vesical (mL).

$$Q_{MAX}^{0,33} (\text{mL}^{0,33}/s) = Q_{MAX} / V^{0,66}$$

(4)

Onde: $Q_{MAX}^{0,33}$ = Fluxo máximo normalizado

Q_{MAX} = Fluxo urinário máximo

$V^{0,66}$ = Volume enchimento vesical 0,66

$$Q_{MED}^{0,33} (\text{mL}^{0,33}/s) = Q_{MED} / V^{0,66}$$

(5)

Onde: $Q_{MED}^{0,33}$ = Fluxo médio normalizado

Q_{MED} = Fluxo urinário médio

$V^{0,66}$ = Volume enchimento vesical 0,66

$$\% = (Q^{0,33} \text{ pós} \times Q^{0,33} \text{ pré} / Q^{0,33} \text{ pré}) \times 100).$$

(6)

Onde: $Q^{0,33} \text{ pós}$ = Fluxo máximo normalizado pós-tratamento

$Q^{0,33} \text{ pré}$ = Fluxo máximo normalizado pré-tratamento

Fonte: Hill, 1938; Cucchi; Quaglini; Rovereto, 2008; Griffiths; Constantinou; Van Mastright, 1986.

Para a avaliação comparativa da contração do detrusor nos períodos pré e pós-tratamento foi utilizada a velocidade de encurtamento da fibra detrusora ($V_{DET}^{0,33}$ cm/s) calculada através da Equação 7 (Quadro 7B). A V_{DET} inicial e pós-tratamento foram avaliadas em termos de diferença percentual, Equação 8 (Quadro 7B).

Quadro 7B - Equações Utilizadas para Avaliação dos Valores de Urofluxometria
Parâmetro: Velocidade Encurtamento Fibra do Detrusor

$$V_{DET\ MAX}^{0,33} = Q_{MAX}^{0,33} / 2 [3 (V + V_0) / 4\pi]^{2/3}$$

(7)

Onde: $V_{DET}^{0,33}$ = Velocidade de encurtamento da fibra detrusora (cm/s)

$Q_{MAX}^{0,33}$ = Fluxo máximo normalizado (mL/s)

V = Volume de enchimento vesical (mL).

V_0 = Volume vesical morto = 10 mL

$$\% = (V_{DET\ MAX}^{0,33\ pós} \times V_{DET\ MAX}^{0,33\ pré} / V_{DET\ MAX}^{0,33\ pré}) \times 100.$$

(8)

Onde: $V_{DET\ MAX}^{0,33\ pós}$ = Velocidade de encurtamento do detrusor pós-tratamento

$V_{DET\ MAX}^{0,33\ pré}$ = Velocidade de encurtamento do detrusor pré-tratamento

Fonte: Hill, 1938; Quaglini; Rovereto, 2008; Griffiths; Constantinou; Van Mastricht, 1986.

Considerando a pressão do detrusor (P_{DET}) como inalterada em um ciclo miccional, foi utilizada a P_{DET} no Q_{max} obtida no estudo fluxo/pressão para realização do cálculo de força e potência mecânica externa pré-tratamento. A força foi calculada através da Equação 9 utilizando a Equação 10 para cálculo da área (Quadro 7C).

Quadro 7C - Equações utilizadas para avaliação dos valores de urofluxometria
Parâmetro: Força do músculo detrusor

$$\mathbf{F = P_{DET} \cdot A}$$

(9)

Onde: F = força (N)

P_{DET} = Pressão do detrusor (Pascal)

A = Área vesical (m^2)

Para cálculo da área

$$\mathbf{A = 4 \pi x r^2}$$

(10)

Onde A = área (m^2)

r = raio (m^2)

$$r_{VESICAL} = \left[\left(\frac{V}{\pi} \right) \cdot (3/4) \right]$$

(11)

Onde: r = raio vesical / V – volume de enchimento vesical

Desde que a bexiga pode ser modulada como uma fonte de energia constante (SCHAFER, 1983) a potência desenvolvida pelo detrusor pode ser utilizada como uma aproximação da contratilidade. Utilizando a diferença percentual do $V_{DET\ MAX}^{0,33}$ pré e pós-tratamento e considerando a relação linear existente entre a força e velocidade, a força apresenta a mesma diferença observada para velocidade entre os períodos avaliados.

A capacidade do detrusor de superar as forças de fechamento uretral contribui para o início e final da micção e, portanto, na eficiência de micção (GRIFFITHS; CONSTANTINOU; VAN MASTIRIGHT, 1986). O resíduo pós-miccional (PVR), considerado como limite da contração vesical em aumentar a força propulsora do fluido através da uretra apresenta como valor ideal ≤ 50 mL (D'ANCORA, 2018). A eficiência da micção (EF) foi calculada através da Equação 12 considerando o volume eliminado no ciclo miccional com valor de corte de 95%. Os valores da eficiência do ciclo miccional

entre os períodos pré e pós-tratamento foram avaliados em termos percentuais (Equação 13) Quadro 7D.

Quadro 7D - Equações utilizadas para avaliação dos valores de urofluxometria
Parâmetro: Eficiência de ciclo miccional

$$EF (\%) = [V_{\text{eliminado}} / V_{\text{eliminado}} + PVR] \cdot 100$$

(12)

Onde: EF = Eficiência do ciclo miccional

$V_{\text{eliminado}}$ = Volume eliminado no ciclo miccional

PVR = Resíduo pós-miccional

$$EF (\%) = (EF \text{ pós} \times EF \text{ pré} / EF \text{ pré}) \times 100.$$

(13)

Onde: EF pós = Eficiência do ciclo miccional pós-tratamento (%)

EF pré = Eficiência do ciclo miccional pré-tratamento (%)

Fonte: Cucchi; Quaglino; Rovereto, 2008; Constantinou; Van Mastricht, 1986.

O Apêndice 3 apresenta valores de referência e as equações utilizadas para análise dos parâmetros.

3.2.1.1.5 Cistometria

A Cistometria avalia a sensibilidade e capacidade vesical e atividade do detrusor relacionando pressão-volume vesical durante o enchimento. Realizada para correlacionar os sintomas, geralmente subjetivos da IC/BPS, com o volume de enchimento vesical (VEIT-RUBIN, 2016; ROSIER, 2016).

3.2.1.1.5.1 Cistometria -Metodologia

Pacientes foram submetidas à passagem de sondas uretrais (2) n° 8 F com diâmetro externo de 2,7 mm, com a finalidade de enchimento vesical controlado e monitorização da pressão vesical (P_{VES}). A pressão abdominal (P_{ABD}) foi monitorada através de sonda retal n° 12 F com diâmetro externo de 4,0 mm com balão na extremidade de 20 mL.

O enchimento vesical foi realizado com Solução Fisiológica 0,9% em temperatura ambiente (23° C) com velocidade de infusão controlada em 30 mL/s, com paciente na posição sentada.

Foram monitoradas ao longo do enchimento as pressões vesical (P_{VES}), abdominal (P_{ABD}) e pressão do detrusor (P_{DET}). Os dados utilizados foram: sensibilidade vesical, complacência, volume de desejo normal (DN), capacidade cistométrica máxima (CCM). A presença de hiperatividade do detrusor (OD) e ocorrência de perdas urinárias também foram avaliadas. Os valores de referência, definições, fórmulas de cálculo são apresentadas no Apêndice 3.

A Figura 15 representa o Fluxograma da avaliação e a Figura 16 um exemplo do traçado obtido.

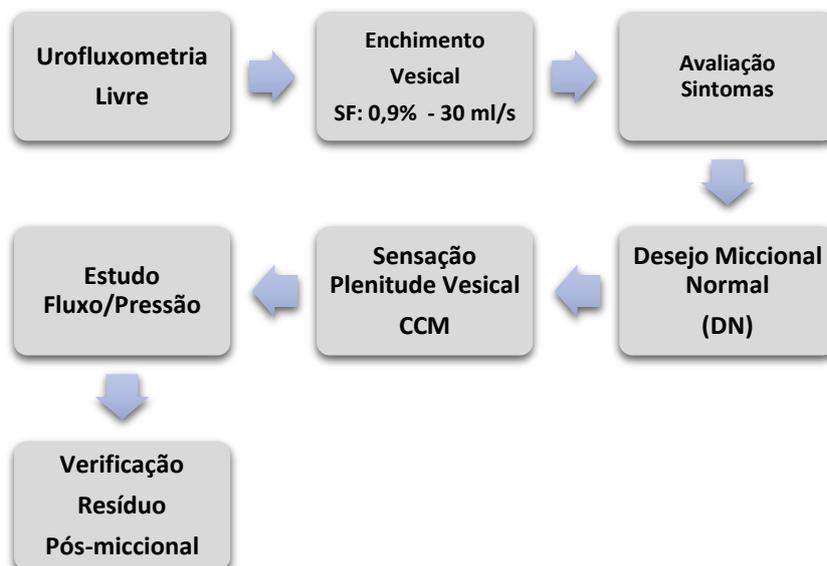


Figura 15. Fluxograma de Cistometria e Estudo Fluxo/Pressão

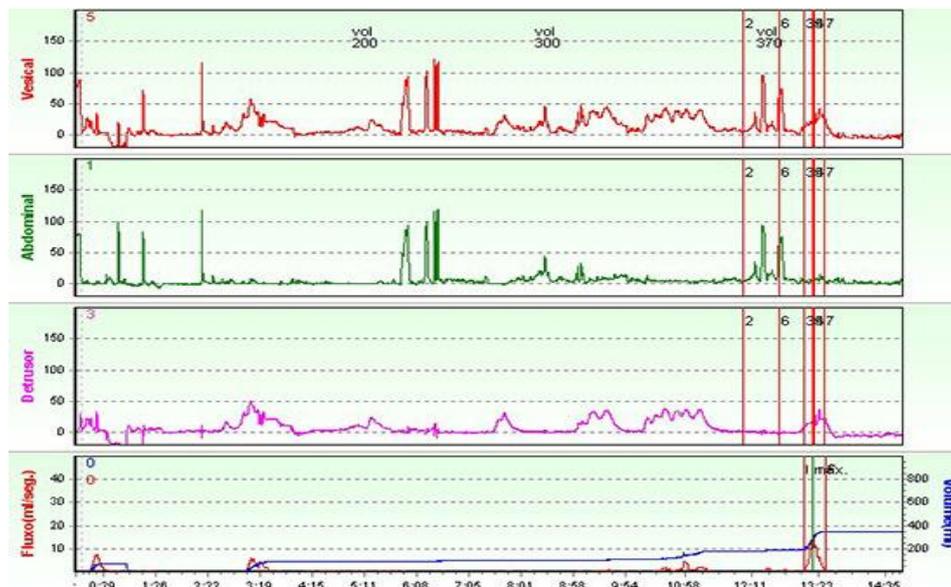


Figura 16. Traçado obtido através da cistometria e estudo fluxo/pressão.

3.2.1.1.6 Estudo fluxo /pressão

Foi coletada avaliação simultânea da $P_{DET\ QMAX}$ e taxa de fluxo urinário máximo (Q_{MAX}). Os valores do Q_{MAX} foram normalizados para o volume de enchimento vesical, da mesma forma que o obtido na urofluxometria livre inicial permitindo avaliação comparativa entre volumes e fluxos diferentes.

A função mecânica do detrusor foi avaliada através do índice de contratilidade vesical (BCI: Bladder Contractility Index) expresso em $cm\ H_2O$ descrito por Schäfer (1990) apresentando valores normais entre 100 -150 $cm\ H_2O$. Valores de BCI acima de 150 $cm\ H_2O$ denotam detrusor forte e inferiores a 100 $cm\ H_2O$ detrusor fraco.

O Fator Watts para o fluxo máximo ($WF^{0,33}_{QMAX}$) calculado a partir da velocidade de encurtamento do detrusor ($V_{DET}^{0,33}$) foi calculado para acessar a potência do detrusor por unidade de área.

O resíduo pós-miccional e o índice de eficiência do ciclo miccional foram utilizados como parâmetros de adequação do detrusor.

A hipocontratilidade do detrusor (Detrusor hipoativo - DU) definida pela ICS como “contração de força e/ou duração que resulta em esvaziamento prolongado ou falha em atingir esvaziamento completo dentro de intervalo de tempo normal” foi delineada através

BCI inferior a 100, WF inferior a 7 W/m^2 e resíduo pós-miccional superior a 50 mL. As definições, métodos de cálculos, valores de referência estão apresentados no Apêndice 3.

3.3 Protocolo de Tratamento

O protocolo terapêutico consistiu na utilização de gás ozônio intravesical como terapia complementar as medidas comportamentais no tratamento da IC/BPS.

3.3.1 Geração de Ozônio

3.3.1.2 Gerador de Ozônio

Para obtenção do gás ozônio foi utilizado um gerador (OZON & LIFE Medical Systems modelo MS3G) que produz ozônio por descarga elétrica a partir do fornecimento de oxigênio (99,5%) proveniente de um cilindro metálico. O equipamento permite o fornecimento de concentrações precisas de O_3 ($\mu\text{g/mL}$) e possui certificado conforme as Diretrizes e Recomendações para Planejamento de Gerador de Ozônio aprovado pela International Scientific Committee of Ozone Therapy (ISCO3) (SCHWARTZ, 2020).

Foi utilizada uma vazão de oxigênio na entrada do equipamento $1/8$ (0,125) L/min com concentração na saída de ozônio de $41 \mu\text{g/mL}$. A dose total de O_3 administrada foi estabelecida pelo volume dos gases (O_2+O_3 em mL) multiplicado pela concentração ($\mu\text{g/mL}$) obedecendo aos princípios da hormese (SCHWARTZ, 2020). A mistura de O_2+O_3 foi gerada no local de administração em decorrência da instabilidade apresentada pelo gás, e administrada prontamente ao paciente.

3.3.2 Procedimento de administração do Ozônio

As pacientes foram submetidas à passagem de sonda uretral siliconada nº 10 (3,3 mm) sob técnica asséptica com Clorexedina Aquosa a 0,2%. Cloridrato de Lidocaína 20 mg /g geleia foi utilizado como lubrificante e analgésico.

Foi realizada lavagem vesical, sem hidrodistensão, com Solução Fisiológica 0,9% (500 mL). Ao término da lavagem foi realizado esvaziamento vesical seguido pela administração 60 mL ($41 \mu\text{g/mL}$) de gás ozônio intravesical, dose total de 2,5 mg utilizando seringa de polipropileno *luer slip* para ozonoterapia.

A concentração de aplicação representa nível fisiologicamente eficaz para administração sistêmica de acordo com Viebahn-Hänsler (2012), com efeito imunomodulador e de estímulo antioxidante (SCHWARTZ, 2020). As pacientes foram orientadas a evitar a eliminação do gás intravesical por período mínimo de 15 minutos. As aplicações foram realizadas duas vezes por semana com um total de seis sessões.

3.4 Abordagem de Avaliação

3.4.1 Desfecho Inicial

3.4.1.1 Índice de O’Leary-Sant

A pontuação dos sintomas ICSI/ICPI foi utilizada para estabelecer uma linha de base da gravidade dos sintomas na admissão e posteriormente para o cálculo da avaliação de resposta ao tratamento e recidiva da doença. A eficácia do tratamento foi calculada através da variação percentual do escore na admissão e o valor ao final do protocolo terapêutico, por faixas etárias. A eficácia temporal foi avaliada através dos valores de escore ICSI apresentados na avaliação realizada em 180 dias de seguimento. A recidiva foi definida como retorno dos sintomas, avaliados através do ICSI ≥ 6 e/ou ICSI/ICPI ≥ 12 . Foram consideradas refratárias a tratamento pacientes que após administração de segundo protocolo terapêutico mantivessem ICSI e/ou ICSI/ICPI compatíveis com diagnóstico de IC/BPS. Quanto ao percentual de eficácia terapêutica foi estabelecido como resposta pobre, valor inferior a 50%, moderada valores entre 50% e 70%, boa resposta entre 71% e 85% e grande resposta valores superiores a 86%. Percentual de 100% define que os sintomas desapareceram. Cada incremento do valor percentual foi considerado melhora benéfica dos sintomas.

3.4.1.2 Parâmetros Mecânicos Vesicais

Os parâmetros mecânicos vesicais foram avaliados comparativamente entre os períodos pré e pós-tratamento através da diferença percentual da velocidade de encurtamento da fibra do detrusor ($V_{DET}^{0,33}$ cm/s), força e potência vesical.

O resíduo miccional (PVR) e a eficiência de micção (EF) no período pré e pós-tratamento foram avaliados como adequação do detrusor de superar as forças de fechamento uretral.

O volume de enchimento vesical foi utilizado como adequação da capacidade de armazenamento vesical.

3.4.2 Desfecho Secundário

A presença de efeitos colaterais atribuídos ao uso de ozônio como cefaleia, eventos hemorrágicos e dispneia foram acompanhados a cada procedimento. Eventos relacionados ao procedimento como trauma uretral, sangramento e infecção também foram avaliados.

3.4.3. Desfechos Associados

Foram coletados na história clínica e computados dados como menopausa, síndrome geniturinária, atrofia vulvovaginal, hematúria e depressão na admissão.

3.5 Análise dos Dados

As pacientes foram divididas em quatro faixas etárias (27-40; 41-54; 55-68; 69-76 anos) de acordo com o processo evolutivo das alterações ovarianas que têm início aos 40 anos, com redução progressiva de estrógeno e relacionadas a perturbações no trato geniturinário (CALLEJA-AGIUS, 2015).

Os dados quantitativos foram descritos em números absolutos, a medida de tendência central foi à média e a medida de dispersão o desvio padrão. Todos os dados foram submetidos a teste de distribuição Gaussiana. Para dados com distribuição normal o teste estatístico utilizado foi teste t Student e a comparação dos resultados através de Análise de Variância (ANOVA). Quando necessária a identificação das diferenças entre pares foi aplicado o teste post-hoc Tukey-Kramer. Em dados com distribuição livre foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis para amostras não-pareadas e Friedman para amostras pareadas. O teste de correlação de Pearson foi realizado entre as variáveis.

Para análise dos dados obtidos através do índice de sintomas e problemas de Ó Lear-Sant (não-paramétricos) a medida de tendência central foi a mediana e para dispersão,

os quatis e intervalo interquartis (IQR), com os resultados avaliados em percentuais e intervalo de confiança. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado como teste de significância estatística e o Dunn como post-hoc. A correlação de Spearman's foi realizada entre as variáveis.

A análise estatística foi realizada utilizando IBM SPSS Statistics para Windows versão XX (IBM Corp., Armonk, NY, USA) e GraphPad Prisma versão 6.04 para Windows (GraphPad Software, La Jolla, California, USA).

O nível de rejeição da hipótese de nulidade foi estabelecido em 0,05 com intervalo de confiança de 95%.

4. RESULTADOS

4.1 Dados demográficos

Foram recrutados para estudo 30 pacientes com sintomas urinários e histórico de refratariedade a medidas comportamentais e terapêutica por via oral. Destas 12 (40%) foram excluídas por apresentarem infecção do trato urinário na admissão. Dos 18 (60%) que preencheram os critérios diagnósticos para IC/BPS, uma paciente (5,5%) concluiu o protocolo terapêutico e houve perda de seguimento e uma abandonou o tratamento na terceira aplicação. O fluxograma de admissão e seguimento do estudo é apresentado na Figura 17.

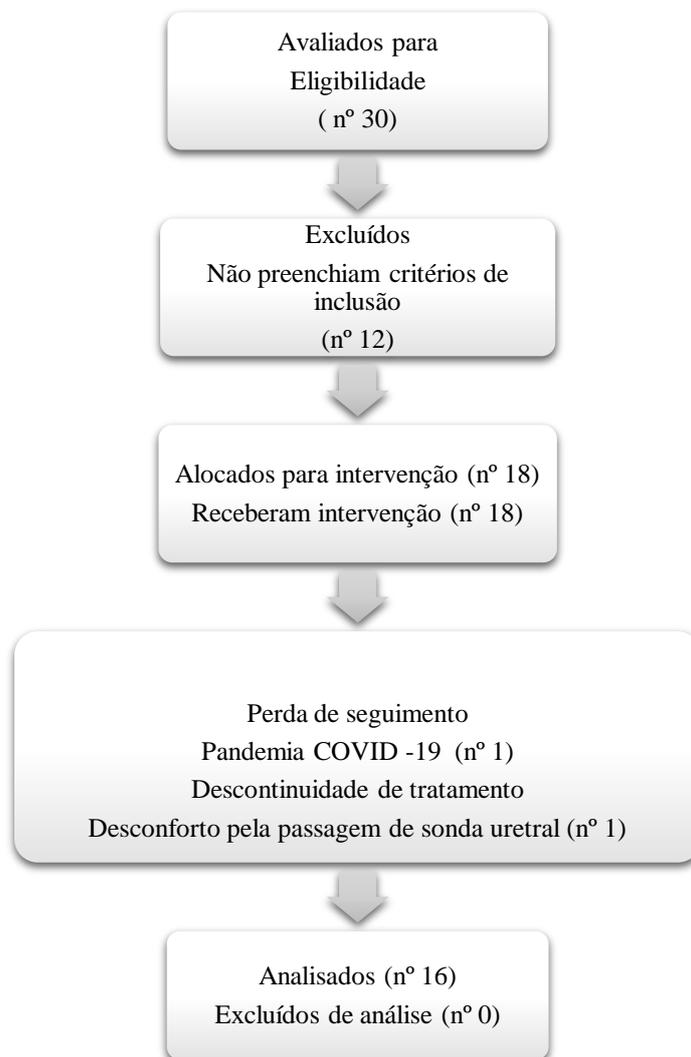


Figura 17. Fluxograma de admissão e seguimento

A média de idade foi de 52,9 anos (DP: 15,5; CI 44,58 - 61,17). A média de duração dos sintomas foi de 5,73 anos (DP: 7,09 CI: 1,52 – 9,95). Não houve associação entre a idade e a duração de sintomas ($p = 0,06$), apesar da faixa etária mais idosa (69-74 anos) apresentar média de duração mais elevada. A média de idade do início dos sintomas foi de 47,5 anos (DP: 14,12) com 43,8% das pacientes iniciando sintomas entre 34 e 47 anos, 25% entre 48 e 61 anos, 18,8% entre 20 e 33 anos e 12,5% após os 62 anos (Tabela 1).

Tabela 1. Características demográficas por faixas etárias

| Faixas etárias | 27 – 40 | 41 – 54 | 55 – 68 | 69 – 74 | Total |
|-----------------------------|---------------|----------------|------------------|------------------|----------------|
| <i>n</i> | 3 | 6 | 4 | 3 | 16 |
| <i>n</i> (%) | 18,75 | 37,5 | 25 | 18,75 | 100 |
| Média de Idade, (SD) | 28,7 (2,0) | 47,8 (2,0) | 63,8 (3,8) | 72,7 (1,1) | 52,9 (15,5) |
| Duração de sintomas (SD) | 4 (2,64) | 3 (1,26) | 10,75 (14,89) | 17,67 (13,65) | 5,73 (7,9) |
| Idade de início (SD) | 24,6 (3,5) | 45,6 (1,86) | 60,7 (2,3) | 54 (12) | 47,5 (14,1) |

Idade, início e duração dos sintomas em anos. Valores em média e Desvio Padrão (DP)

A menopausa foi observada em 50% (8) das pacientes, e destas, 8 (100%) apresentavam sintomas da síndrome geniturinária (SGM). Na faixa etária mais idosa, 4 (100%) pacientes apresentavam atrofia vaginal (AVV). Não houve diferença significativa quanto aos escores ICSI de admissão entre pacientes com e sem menopausa ($p = 0,432$). A análise do sedimento urinário demonstrou hematúria microscópica em 25% das pacientes avaliadas, cuja mediana do ICSI de admissão foi de 17,5 (IQR: 9,5–17). Em 100% das pacientes a cultura de urina foi negativa. A depressão foi verificada em 11 (68,7%) das pacientes (Tabela 2).

Tabela 2. Características clínicas por faixas etárias

| Faixas etárias | 27 – 40 | 41 – 54 | 55 – 68 | 69 – 74 | Total |
|-------------------------------|-------------|-------------|------------|-------------|--------------|
| Menopausa (%) | – | 1 (16,6) | 4 (100) | 3 (100) | 8 (50) |
| Síndrome geniturinária (%) | – | 1 (16,6) | 4 (100) | 3 (100) | 8 (50) |
| Atrofia vaginal (%) | – | – | 1 (25) | 3 (100) | 4 (25) |
| Depressão (%) | 2 (66,6) | 6 (100) | 2 (50) | 1 (33,3) | 11 (68,7) |

| | | | | | |
|-----------|--------|--------|---|--------|------|
| Hematuria | 2 | 1 | – | 1 | 4 |
| (%) | (66,6) | (16,6) | | (33,3) | (25) |

Dados associados a patologia apresentados em número absoluto e percentual

4.2 Índice de Sintomas e Problemas

O Índice de Sintomas e Problemas (ICSI/ICPI) na admissão apresentou mediana de 31,5 (IQR: 35,2-29), com ICSI de 17 (IQR: 19,5-14,25) e ICPI de 15,5 (IQR: 16-13). Não foi observada correlação entre os valores do ICSI/ICPI com idade ($p = 0,66$), duração de sintomas ($p = 0,87$) e faixas etárias ($p = 0,09$). Ao final do protocolo terapêutico a mediana ICSI/ICPI foi de 6,5 (IQR: 11-2,25) representando mediana de redução de sintomas de 76,7% (CI 63,6-93,1) e ICSI mediana de 4,0 (IQR: 5,5-2,0) com redução de 77,1% (CI: 64,7-87,5). Os valores de ICSI/ICPI ao final do seguimento (180 dias) apresentavam mediana de 2,0 (IQR: 3,75-0) com mediana de redução de 92,3% (CI: 88,8-100), a mediana do ICSI de 0,5 (IQR: 2,75-0), com mediana de redução de 97,5% (CI: 85,7-100) houve diferença significativa entre a admissão e o término do seguimento ($p < 0,001$) (Tabela 3). A Figura 18 representa a evolução dos valores de ICSI.

Tabela 3. Evolução ICSI/ICPI - Períodos: admissão pós-tratamento e seguimento

| Escore | Pré | Pós | 180 (dias) | <i>p</i> |
|-------------|-------------------|-----------------|----------------|----------|
| ICSI | 17 (14-19,5) | 4 (2-5,5) | 0,5 (0-2) | <0,001 |
| Redução (%) | – | 76,4 | 97 | |
| ICPI | 15,5 (13-16) | 3 (1-5,5) | 0,5 (0-2,7) | <0,001 |
| Redução (%) | – | 80,6 | 96,7 | |
| ICSI/ICPI | 31,5 (29-35,2) | 6,5 (2,2-11) | 2 (0-3,7) | <0,001 |
| Redução (%) | – | 79,3 | 93,6 | |

ICSI: índice de Sintomas, ICPI: Índice de Problemas, Valores: Quartis (entre parênteses), Significância: Kruskal-Wallis.

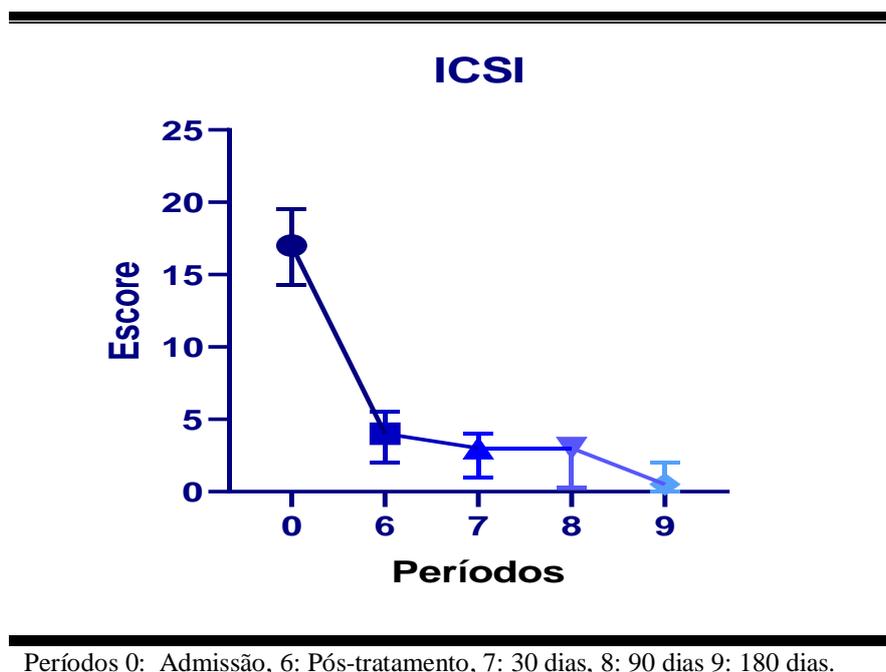


Figura 18. Evolução ICSI - Períodos: Admissão, Pós-tratamento e seguimento (30, 90 e 180 dias)

Ao término do protocolo terapêutico, 25% (4) das pacientes mantiveram escores ICSI/ICPI iguais ou superiores a 12, a mediana foi de 17 (IQR: 21,5-13,2) e ICSI de 8 (IQR: 11-6,5). A mediana de resposta foi de 47% (CI: 36,1-63,6) e 62,3% (CI: 64,7-45), respectivamente.

Cerca de 75% (3) destas pacientes eram da faixa etária entre 27 e 40 anos, com mediana de ICSI/ICPI na admissão de 34,5 (IQR: 36-30) e ICSI mediana de 18,5 (IQR: 20-14,75). As pacientes foram mantidas em observação, sem administração de segundo protocolo terapêutico em decorrência da redução de sintomas verificados na avaliação de 30 dias em que o ICSI/ICPI apresentou mediana de 9 (IQR: 9-3,25) com redução de 80,6% (CI: 73,2-90,2), ICSI com mediana de 3,5 (IQR: 4,75-2,25) e redução de 82,5 % (CI: 72,8-85,5). Ao final do seguimento o ICSI/ICPI apresentou mediana de 1,5 (IQR: 5,75-0,25) e redução de 95,1% (CI: 78,7-100), com mediana do ICSI de 1,5 (IQR: 2,75-0,5) e redução de 90,3% (CI: 82,3-100).

A mediana dos escores para urgência, frequência e dor eram máximos na admissão. Não foi encontrada diferença significativa quanto a intensidade dos sintomas e faixas etárias ($p= 0,5$). Ao final do protocolo terapêutico a urgência apresentou mediana de 1 (IQR: 1,0-0,25) com redução de 80% (CI: 66,6-100), sendo que houve diferença significativa entre as faixas etárias ($p =0,002$), as pacientes com idade entre 27-40 anos

apresentaram valores mais elevados, mediana de 2 (IQR:3-2). Os resultados para frequência mediana de 1 (IQR: 1,75-1) com redução de 80% (CI: 40-80), não houve diferença significativa entre as faixas etárias ($p= 0,08$). A dor apresentou ao final do tratamento mediana de 0 (IQR: 1-0) com redução de 90% (CI:50-100), não houve diferença significativa entre as faixas etárias ($p =0,66$). O final do seguimento demonstrou ausência de urgência e dor em 81,2% (13) e para frequência 75% (12). Os resultados demonstram diferença significativa ($p <0,001$) entre admissão e seguimento (Figura 19, Tabela 4).

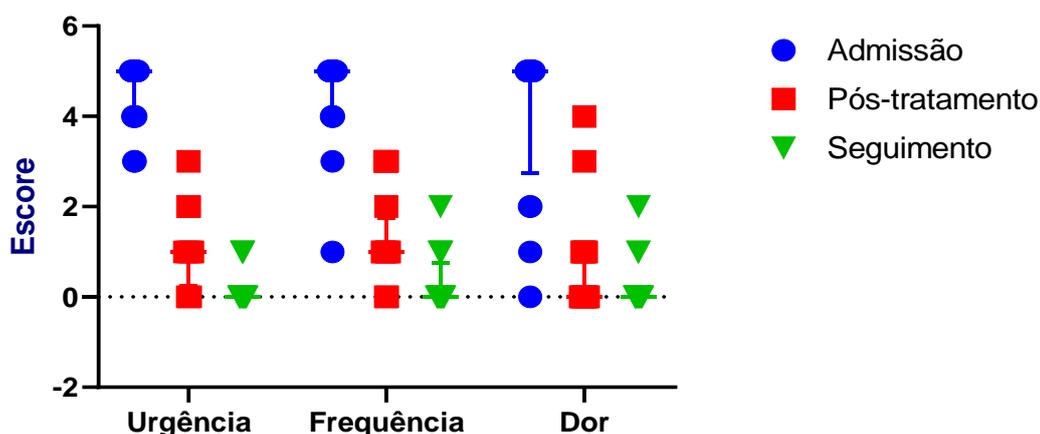


Figura 19. Evolução do escore dos sintomas.

Tabela 4. Escore de Sintoma (ICSI) e percentual de eficácia clínica – Períodos: admissão, pós-tratamento e seguimento por faixas etárias.

| Faixa etária | | 27 - 40 | 41 - 54 | 55 - 68 | 69 - 74 | Total | p | |
|--------------|----------------|------------|----------------|---------------|------------|---------------|-------------|---------|
| | | | | | | | Grupo Idade | Período |
| Urgência | Admissão | 5 (4-5) | 5 (3,5-5) | 5 (3,5-5) | 4 (4-5) | 5 (4-5) | 0,50 | |
| | Pós-tratamento | 2 (2-3) | 1 (0,75- 1) | 0 (0-0,75) | 1 (1) | 1 (0,25-1) | 0,021 | |
| | 180 dias | 1 (0-1) | 0 (0) | 0 (0-0,75) | 0 (0) | 0 (0) | 0,80 | <0,0001 |
| | Eficácia | 80 | 100 | 100 | 100 | 100 | | |
| Frequência | Admissão | 5 (5) | 5 (4-5) | 4 (1,5-5) | 5 (4-5) | 5 (4-5) | >0,99 | |

| | | | | | | | | |
|-----|----------------|------------|---------------|---------------|------------|---------------|------|---------|
| | Pós-tratamento | 3 (3) | 1 (0-1,25) | 1 (0,25-1) | 1 (1) | 1 (1-1,75) | 0,08 | |
| | 180 dias | 1 (0-1) | 0 (0-1,25) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0-0,75) | 0,17 | <0.0001 |
| | Eficácia | 80 | 100 | 100 | 100 | 100 | | |
| | Admissão | 5 (2-5) | 5 (0,75-5) | 5 (2,5-5) | 5 (5) | 5 (5) | 0,71 | |
| Dor | Pós-tratamento | 1 (0-3) | 0 (0-1,75) | 0 (0-0,75) | 1 (0-1) | 0 (0-1) | 0,66 | |
| | 180 dias | 0 (0-2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0-1) | 0 (0) | 0,30 | <0.0001 |
| | Eficácia | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | | |

Valores em mediana, quartis (em parênteses). Significância entre os períodos e faixas etárias Kruskal-Wallis

Nenhuma paciente desenvolveu efeitos colaterais atribuídos ao uso de ozônio. Desconforto uretral associado ao uso sonda uretral foi relatado em 9 (56,2%) pacientes. Não houve ocorrência de trauma uretral, sangramento e infecção de trato urinário em todos os períodos.

4.3 Resultados da Avaliação Urodinâmica

Os dados coletados na avaliação urodinâmica de admissão são apresentados na Tabela 5. As médias dos valores de enchimento vesical livre (em mililitros) foram de 359,3 mL (DP 255, CI: 223-495). Não existe correlação entre a idade e o volume de enchimento vesical ($p = 0,935$). A capacidade cistométrica máxima (CCM) apresenta média de 267,1 (DP 80,9, CI: 223,9-310,2). As médias dos valores de enchimento vesical livre e CCM não apresentam diferença significativa ($p = 0,52$) existindo correlação entre os métodos ($p = 0,0065$). Cerca de 60% (10) das pacientes apresentavam CCM inferiores a 300 ml e escores (ICSI) para urgência e frequência elevados (≥ 4). Estes resultados resultam em sensibilidade de 100% do índice para identificação de redução de capacidade vesical e baixa especificidade (33%). Não existe correlação entre idade ($p = 0,493$), duração de sintomas ($p = 0,519$) e CCM ($p = 0,935$).

Tabela 5 A. Valores da urofluxometria de admissão por faixas etárias

| Faixa Etária | 27-40 | 41 -54 | 55-68 | 69-74 | Total | <i>p</i> |
|----------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------|
| Volume | 550 ± 294,9 | 226,5±161,6 | 437,8±369 | 329±99,6 | 359,3±255 | 0,184 |
| Enchimento (mL) | (270-858) | (48-526) | (150-988) | (214-390) | (48-988) | |
| $Q_{MAX}^{0,33}$ (mL/s) | 0,21±0,02 (0,19-0,24) | 0,22±0,13 (0,13-0,41) | 0,16±0,07 (0,07-0,24) | 0,23±0,08 (0,15-,031) | 0,20±0,02 (0,07-0,41) | 0,723 |
| $Q_{MED}^{0,33}$ (mL/s) | 0,14±0,03 (0,11-0,17) | 0,13±0,03 (0,06-0,26) | 0,09±0,06 (0,02-0,16) | 0,09±0,02 (0,08-,12) | 0,11±0,01 (0,02-,26) | 0,626 |
| Duração do fluxo (s) | 54,5±22,7 (80,7-39,5) | 51,5±34,5 (20,8-104,7) | 78,5±48,6 (15,5-128) | 33,3±19,6 (12,5-,6) | 55,4±8,8 (12,5-128) | 0,744 |

Valores em média, desvio-padrão, máximo e mínimo (entre parênteses).
Significância estatística ANOVA para distribuições gaussianas e Mann–Whitney* em distribuições livres

Tabela 5B. Valores da cistometria de admissão por faixas etárias

| Faixa Etária | 27-40 | 41 -54 | 55-68 | 69-74 | Total | <i>p</i> |
|--------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------|
| Desejo Normal (mL) | 146±45 (100-190) | 149,3±85,3 (90-320) | 159±63 (100-235) | 198,7±53 (145-251) | 160,4±65 (90-320) | 0,072 |
| CCM (mL) | 320±99,1 (215-412) | 226±82,2 (165-387) | 288±69,1 (219-355) | 268±71 (190-329) | 267±80,9 (165-412) | 0,408 |
| C_{DET} Involuntárias (%) | 33,3 | 66,6 | 25 | 33,3 | 50 | |

| | | | | | |
|-------------------------------------|------|-----|----|---|------|
| Aumento de sensibilidade (%) | 66,6 | 100 | 25 | 0 | 56,2 |
|-------------------------------------|------|-----|----|---|------|

Valores em média, desvio-padrão, valores máximo e mínimo (entre parentes).
Significância estatística ANOVA

Tabela 5C. Valores Estudo Fluxo /Pressão de Admissão por Faixas Etárias

| Faixa etária | 27-40 | 41 -54 | 55-68 | 69-74 | Total | P |
|---------------------------------------|--------------|---------------|--------------|--------------|--------------|----------|
| Q_{MAX}^{0,33} | 0,26±0,05 | 0,31±0,12 | 0,15±0,06 | 0,28±0,13 | 0,25±0,02 | 0,273 |
| (mL/s) | (0,23-0,33) | (0,08-0,42) | (0,08-0,2) | (0,15-0,41) | (0,08-0,42) | |
| Q_{MED}^{0,33} | 0,17±0,005 | 0,19±0,09 | 0,08±0,03 | 0,16±0,07 | 0,16±0,07 | 0,173 * |
| (mL/s) | (0,17-0,18) | (0,02-0,28) | (0,04-0,12) | (0,08-0,22) | (0,02-0,28) | |
| V_{DET}^{0,33} | 0,006±0,002 | 0,001±0,005 | 0,003±0,0015 | 0,008±0,006 | 0,007±0,004 | 0,002** |
| (cm/s) | (0,004-,008) | (0,0-0,015) | (0,00-0,005) | (0,003-,015) | (0,002-,015) | |
| P_{DET} | 14± 8,7 | 55±51 | 41,2±15,3 | 40,6±26,1 | 41,2±35,3 | 0,478 |
| Q_{MAX} | (8-24) | (9-140) | (27-55) | (20-70) | (8- 140) | |
| (cmH₂O) | | | | | | |
| Duração | 36,9± 6,8 | 53,4±69,8 | 76,2±38,3 | 23,5±10,3 | 50,4± 48 | 0,048*** |
| fluxo (s) | (29,8-43,4) | (19-27,9) | (46,7-128) | (12,5-33,1) | (12,5-95,9) | |

Valores em média, desvio padrão, valores máximo e mínimo (entre parênteses)
Significância estatística ANOVA para distribuições gaussianas e Mann–Whitney * para distribuições livres

** Existe diferença significativa ($p = 0,0029$) quanto Vdet^{0,33} entre as faixas etárias 41-54 e 55-68 anos (Tukey post-hoc)

*** Ausência de significância estatística entre as faixas etárias (Tukey post-hoc)

A presença de hiperatividade de detrusor (HD) foi verificada em 50% dos procedimentos, com prevalência de 33,3% nas faixas etárias de 27–40 e 69–74 anos. As

pacientes entre 41-54 anos apresenta prevalência de 66,6% enquanto as pacientes de 55-68 anos, 25%.

Os resultados para o fluxo urinário máximo normalizado ($Q_{MAX}^{0,33}$) obtidos na urofluxometria livre e estudo fluxo-pressão apresentaram média de 0,20 mL/s (DP: 5,0 CI: 0,158-0, 260) e 0,25 mL/s (DP 0,11; CI: 0,196-0, 319) respectivamente, ocorrendo correlação entre os métodos ($p = 0, 037$).

Os valores de velocidade de encurtamento para $Q_{MAX}^{0,33}$ da fibra do detrusor ($V_{DET Q MAX}^{0, 33}$) verificados na urofluxometria livre de admissão apresentou média de 0,005 cm/s (DP 0,003 ; CI: 0,003-0,007) enquanto no estudo fluxo/pressão a média foi de 0,007 cm/s (DP: 0,004; CI: 0,005-0,010). Os métodos apresentam correlação ($p = 0,0007$).

O índice de contratilidade do detrusor (BCI) realizado no estudo fluxo/pressão de admissão apresentou média 94,6 cmH₂O (DP 44,8, CI: 70,75-118,6) com 75% das pacientes apresentando valores inferiores a 100 cmH₂O. As pacientes com idade igual ou superior a 55 anos apresentaram inadequação do BCI, não ocorrendo correlação entre idade e valores da BCI ($p = 0,715$) e duração de sintomas. Os valores do BCI por faixas etárias são apresentados na Tabela 6.

O Fator Watts para $V_{DET Q MAX}^{0,33}$ ($WF_{V_{DET Q MAX}^{0,33}}$) calculado a partir do estudo fluxo/pressão de admissão apresentou média de 7,91 W/m² (DP: 5,66; CI: 4,89-10,93) com cerca de 70% das pacientes apresentando valores inferiores a 7 W/m² (valor de corte para alteração mecânica do detrusor). Os valores não apresentam correlação com idade ($p = 0,112$). A correlação entre $WF_{V_{DET Q MAX}^{0,33}}$ e duração de sintomas é significativo ($p = 0,0028$). Os valores $WF_{V_{DET Q MAX}^{0,33}}$ por faixas etárias são apresentados na Tabela 6.

Duas pacientes (16,6%) com idade superior a 65 anos preencheram critérios para detrusor hipocontrátil (BCI inferior a 100 cmH₂O, $WF_{V_{DET Q MAX}^{0,33}} < 7,0$ e resíduo pós-miccional superior a 50 mL).

Tabela 6. Valores contratilidade de detrusor (BCI, WF) Período : Pré-tratamento, por faixas etárias.

| Faixa Etária | 27-40 | 41-54 | 55-68 | 69-74 | Total | p |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|----------|
| BCI | 79,4±25,3 (51,4-00,8) | 113,7±67 (23,9-16,6) | 76±5,67 (68,1-80,6) | 96,8±32,1 (72,2-3,2) | 94,6±44,8 (23,9-216,6) | 0,303 |
| WF (W/m²) | 3,44±1,18 (2,57-4,79) | 10,1± 9,46 (1,51-27) | 5,81±1,18 (4,65-7,17) | 7,49± 4,16 (4,78-12,2) | 7,31±6,28 (1,51-27) | 0,331 |
| VDET Q_{MAX}^{0,33} (cm/s) | 2,81±0,47 (2,29-3,23) | 10,2 ± 7,9 (3,0-23,6) | 8,10±2,36 (5,9-10,2) | 8, 0±4,0 (4,8-12,6) | 7,91±5,66 (2,29-23,6) | 0,253 |

Dados apresentados em média, desvio padrão, valores máximo e mínimo (entre parênteses)
Significância estatística ANOVA

Os resultados obtidos através da urofluxometria livre realizada ao final do protocolo terapêutico são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7. Urofluxometria pós-tratamento por faixa etária

| Faixa etária | 27-40 | 41 -54 | 55-68 | 69-74 | Total | p |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------|
| Volume enchimento (mL) | 255± 63,6 (210-300) | 357,8±212,5 (200-650) | 298± 95,7 (210-433) | 288± 31,1 (266 -310) | 309± 128,5 (200-650) | 0, 845 |
| Q_{Max}^{0,33} (mL/s) | 0,27±0,14 (0,17-0,37) | 0,27±0,14 (0,17-0,48) | 0,20±0,05 (0,14-0,27) | 0,28±0,08 (0,22-0,34) | 0,24±0,10 (0,14-0,48) | 0,781 |
| Q_{MED}^{0,33} (mL/s) | 0,14±0,05 (0,1-0,18) | 0,16±0,08 (0,1-0,27) | 0,12±0,03 (0,08-0,16) | 0,20±0,02 (0,19-0,22) | 0,15±0,05 (0,08-0,27) | 0, 472 |

| | | | | | | |
|----------------------|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------|
| Duração fluxo | 46,6±16,2 | 49,4±28,5 | 47,4±3,6 | 27,9±5,16 | 44,7±17,7 | 0, 596 |
| (s) | (35,2-58) | (26,1-86,1) | (44,4-52,2) | (24,3-31,6) | (0,08-0,48) | |

Valores apresentados em média, desvio padrão, máximo e mínimo (entre parênteses)
Significância estatística ANOVA para dados com distribuição gaussiana Mann-Whitney
para distribuições livres.

Os valores de enchimento vesical ao final do tratamento apresentaram média de 309 mL (DP: 128,5; CI: 227,5-390,7) enquanto na admissão a média foi de 359,3 mL (DP: 255,2; CI: 223,3-495,3). Não foi verificada diferença estatística significativa entre os períodos com relação ao enchimento vesical ($p = 0,981$). Todas as pacientes apresentaram volume de enchimento vesical acima de 200 mL ao contrário da urofluxometria inicial onde 25% apresentavam baixo enchimento. Todas as pacientes apresentavam ao final do tratamento escore (ICSI) para urgência e frequência inferiores a 4.

O resíduo pós-miccional apresentou na urofluxometria inicial média de 47,3 mL (DP 63,9 CI: 13,2 a 81,3) e pós-tratamento de 24,1mL (DP 18,3; CI: 12,52-35,81). A diferença percentual é de 49 % com média da diferença de -29,4 ml (DP 69,2; CI:-73,4 a 14,61). Não existe diferença significativa quanto ao resíduo entre os períodos pré e pós-tratamento ($p = 0,169$). A faixa etária 27-40 anos apresenta redução percentual do volume de resíduo de 66,1 % com média de diferença de -46,5mL (DP 23,3), seguida pelo grupo acima de 69 anos com diferença de 65,2% com média da diferença de -107,5mL (DP: 180,3). O percentual de redução para o grupo de 55-68 foi de 21,7% média de diferença de -9,0 ml (DP: 26,4) e entre 41-54 anos 15% com média de diferença de -2,25 mL (DP: 9,3). Cerca de 80% apresentavam ao final do tratamento resíduo inferior a 50 mL contra 16,6% na admissão. Os resultados referentes ao resíduo pós-miccional estão apresentados na Tabela 8 e representados na Figura 20.

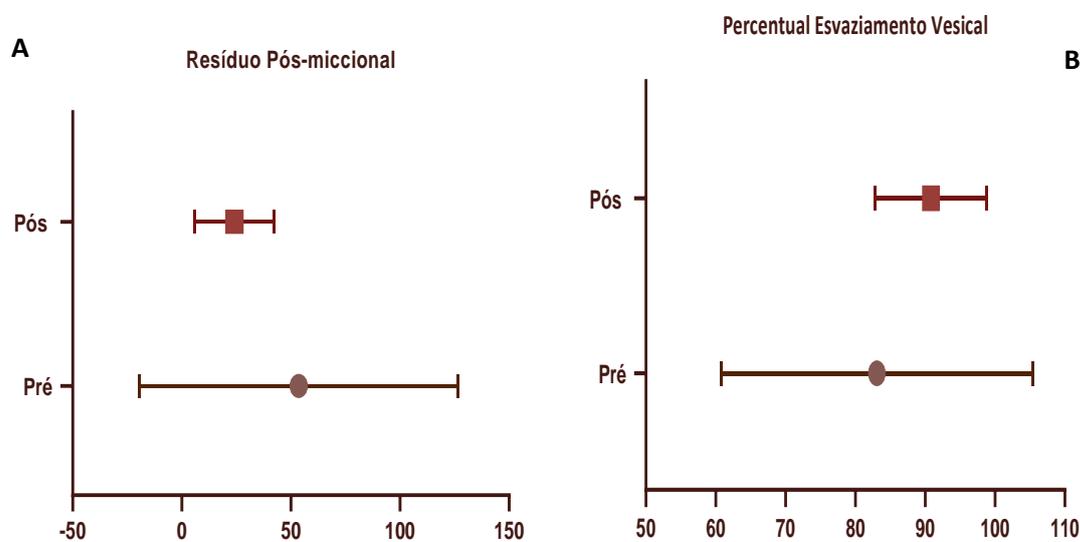
Os dados quanto ao índice de eficiência do ciclo miccional no período pré-tratamento apresentaram média 89,2% (DP 5,62; CI: 85,2 a 93,24) e no período pós-tratamento 90,8% (DP 8,0 CI: 85,68 a 95,92). A diferença média entre os períodos foi 7,71% (DP 21,4) com aumento percentual de 9,4%. A faixa etária acima de 69 anos apresentou aumento percentual do índice de eficiência do ciclo miccional de 64,1% com média de diferença de 33,6% (DP 55,6). O grupo de 41-54 apresenta diferença média de 5,47% (DP 3,9) com aumento percentual de esvaziamento de 6,13%. Na faixa etária mais jovem ocorre diferença estatisticamente significativa entre os períodos ($p = 0,002$), diferença da média era 2,90% (DP 0,14). Pacientes na faixa etária de 55-68 anos apresentam redução percentual de esvaziamento de 0,94%, e média de diferença de 0,6 %

(DP 8,5). Aproximadamente 81,2% das pacientes apresentavam inadequação da eficiência da micção no início do tratamento atingindo após o tratamento 5%. Dados apresentados na Tabela 8 e representados na Figura 20.

Tabela 8. Eficiência do esvaziamento vesical, resíduo pós-miccional e índice de eficiência do ciclo miccional. Períodos: pré e pós-tratamento por faixas etárias

| Faixas Etárias | | 27-40 | 41-54 | 55-68 | 69-74 | Total | p |
|--|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|----------|
| Resíduo Pós-miccional (ml) | Pré | 44,3±36,6 (10-83) | 18,3±8,81 (10-34) | 41,5±13,5 (30-56) | 115±139,4 (20-275) | 47,3±63,9 (10-275) | 0,324 |
| | Pós | 15±7,0 (10-20) | 12,5±5,0 (10-20) | 32,5±26,3 (10-60) | 40 (40) | 24,1±18,3 (10-60) | 0,448 |
| Resíduo Pós-miccional (%) | % | 66,1 | 15 | 21,7 | 65,22 | 49 | |
| | p | 0,217 | 0,662 | 0,544 | 0,554 | 0,169 | |
| Índice eficiência ciclo miccional (%) | Média Diferença (DP) | - 46,5 (23,3) | -2,25 (9,3) | -9,0 (26,4) | -107,5 (180,3) | -29,4 (69,2) | |
| | Pré | 91,3±1,48 (90,3-92,4) | 89,7±7,67 (79,2-96,2) | 87,6±5,3 (82,2-94,9) | 52,4±54,1 (87,2-90,7) | 83 ±22,3 (14,-96,2) | 0,207 |
| Índice eficiência ciclo miccional (%) | Pós | 94,2±1,34 (93,3-95,2) | 95,2±3,75 (90-98,5) | 87±12,4 (71,4-97,7) | 86±1,48 (85-87,1) | 90,8±8,0 (71,4-98,5) | 0,801 |
| | % | 3,18 | 6,13 | -0,94 | 64,1 | 9,4 | |
| | p | 0,021 | 0,060 | 0,897 | 0,549 | 0,238 | |
| | Média Diferença (DP) | 2,9 (0,14) | 5,47 (8,57) | -0,60 (8,57) | 33,6 (55,6) | 7,71 (21,4) | |

Dados dos volumes de resíduo pós-miccional e índice de eficiência do ciclo apresentados em média, desvio padrão, máximo, mínimo (entre parênteses) e diferença percentual entre as médias. Média da diferença com média e desvio padrão (entre parênteses) – Teste t pareado Significância estatística ANOVA



Resíduo pós-miccional em mililitros (mL)

Figura 20. Eficiência de ciclo miccional. Períodos: pré e pós-tratamento

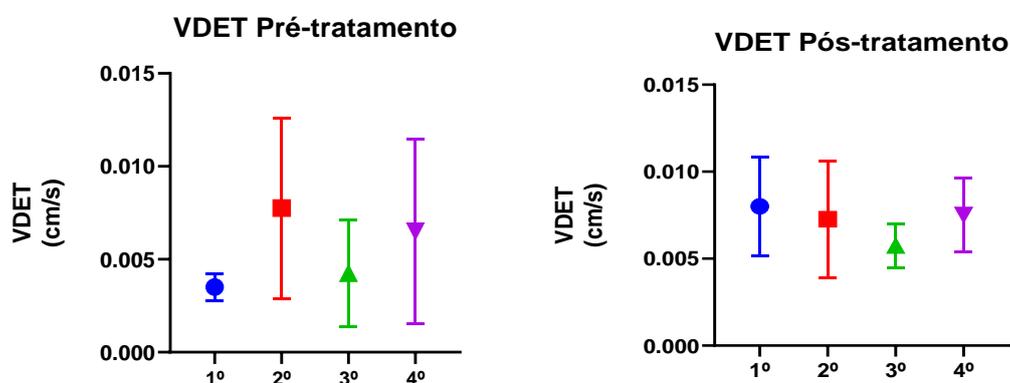
Os valores da velocidade de encurtamento da fibra do detrusor ($V_{DETQMAX}^{0,33}$) apresentaram na urofluxometria inicial média de 0,005 cm/s (DP: 0,003; CI: 0,005-0,010) e na avaliação pós-tratamento média de 0,006 cm/s (DP: 0,002; CI: 0,005 – 0,008) não ocorrendo diferença estatística entre os períodos ($p = 0,252$). Os valores representam aumento percentual de 20% após protocolo terapêutico. A faixa etária entre 27 e 40 anos apresentou média de $V_{DETQMAX}^{0,33}$ no período pré-tratamento de 0,003 cm/s (DP: 0,007 CI: 0,002 a 0,009) e após tratamento média 0,008 cm/s (DP: 0,002 CI: -0,017 a 0,03) estes valores representam aumento percentual de 166%. As pacientes da faixa etária entre 55 e 68 anos apresentaram média inicial de 0,004 cm/s (DP: 0,002 CI: -0,003 a 0,008) e após tratamento 0,005 cm/s (DP: 0,001; CI: 0,003 a 0,007) com aumento percentual $V_{DETQMAX}^{0,33}$ de 25%. O grupo de pacientes acima de 69 anos apresentavam média inicial de 0,006 (DP: 0,004; CI: -0,03 a 0,05) com aumento de 16,6% na velocidade de encurtamento fibra detrusora. A faixa etária entre 41 e 52 anos não apresentou variações nas médias entre o período pré e pós-tratamento. O comportamento das médias de velocidade de

encurtamento da fibra do detrusor está representado na Figura 21 e os valores apresentados na Tabela 9.

Tabela 9. Valores da velocidade de encurtamento da fibra do detrusor. Períodos pré e pós-tratamento por faixas etárias

| Faixas etárias | 27-40 | 41-54 | 55-68 | 69-74 | Total | <i>p</i> |
|---|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------|
| Pré | 0,003±0,0007 (0,003 -,004) | 0,007±0,004 (0,005 -,01) | 0,004±0,002 (0,002 -,008) | 0,006±0,004 (0,003-0,01) | 0,005±0,003 (0,002-,015) | 0,504 |
| V_{DET} QMAX^{0,33} (cm/s) | | | | | | |
| Pós | 0,008±0,002 (0,006-0,01) | 0,007±0,003 (0,003-0,01) | 0,005±0,0003 (0,004-0,007) | 0,007±0,002 (0,006-,009) | 0,006±0,002 (0,003-,011) | 0,381 |
| % | 166,6 | 0 | 25 | 16,6 | 20 | |
| <i>P</i> | 0,322 | 0,766 | 0,318 | 0,874 | 0,252 | |

Valores apresentados em média, desvio padrão, valores máximo e mínimo (entre parênteses) Significância estatística ANOVA.



Faixas etárias: 1º: 27-40 anos; 2º: 41-54 anos; 3º: 55-68 anos; 4º 69-74 anos

Figura 21. Velocidade de encurtamento da fibra detrusora. Períodos pré e pós-tratamento por faixas etárias

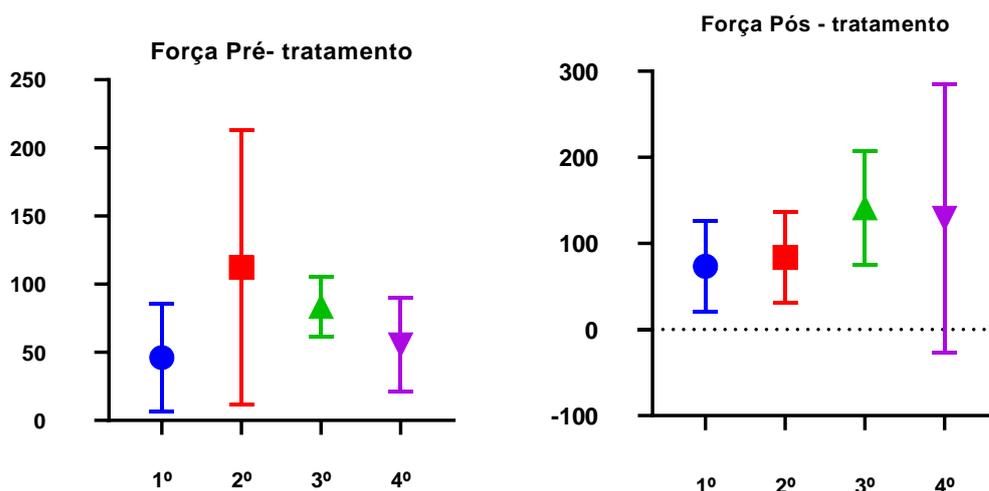
A força do músculo detrusor (N) no período de admissão apresentava média 82,3 N (DP: 61,9; CI: 42,9 a 121,7) e após tratamento a média foi de 104,8 N (DP: 60,7; CI: 61,3 a 148,3), os valores representam um aumento percentual de 27,3%, não existindo diferença significativa entre os períodos ($p = 0,238$). A faixa etária entre 69-74 anos apresentava na admissão, média de 55,6 N (DP: 33,4) e ao final do tratamento 129,2 N (DP: 156,1) com aumento percentual de 132,5%. As pacientes da faixa etária entre 55 e 68 anos apresentavam na admissão média de 83,6 N (DP: 22,16) com aumento percentual da força muscular de 68,6% apresentando ao término do tratamento de média 141,3 N (DP: 65,7). A faixa etária entre 27 a 40 anos com média inicial de 46N (DP: 39,3) apresenta ao final do protocolo média 73,5 N (DP: 52,8) representando um aumento de 59,8. Pacientes da faixa etária de 41 a 54 anos apresentaram ao final do protocolo redução de 25,5% da força do detrusor, neste grupo a média inicial foi de 112,5 N (DP: 100,5) e final de 83,8 N (DP: 53). Valores apresentados na Tabela 10 e representados na Figura 22.

Tabela 10. Valores da força do músculo detrusor. Períodos pré e pós-tratamento por faixas etárias.

| Faixas Etárias | | 27-40 | 41-54 | 55-68 | 69-74 | Total | <i>p</i> |
|------------------|----------|------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------|
| Força (N) | Pré | 46±39,3 (18,2-73,9) | 112,5±100,5 (14,6-247,7) | 83,6±22,1 (62,3-110,5) | 55,6±34,3 (31,3-79,8) | 82,3±61,9 (14,6-247,7) | 0,635 |
| | Pós | 73,5±52,8 (36-111) | 83,8±53 (19,4-148,6) | 141,3±65,7 (82,8-209,8) | 129,2±156,1 (18,8-239,6) | 104,8±60,7 (18,8-239,6) | 0,661 |
| | % | 59,8 | -25,5 | 68,6 | 132,3 | 27,3 | |
| | <i>p</i> | 0,212 | 0,344 | 0,217 | 0,549 | 0,238 | |

Valores apresentados em média, desvio padrão, valores máximo e mínimo (entre parênteses).

Significância estatística ANOVA



Faixas Etárias: 1º: 27–40 anos; 2º 41–54 anos; 3º: 55–68 anos; 4º 69–74 anos

Força do Músculo Detrusor: N

Figura 22. Força do músculo detrusor. Períodos pré e pós-tratamento por faixas etárias.

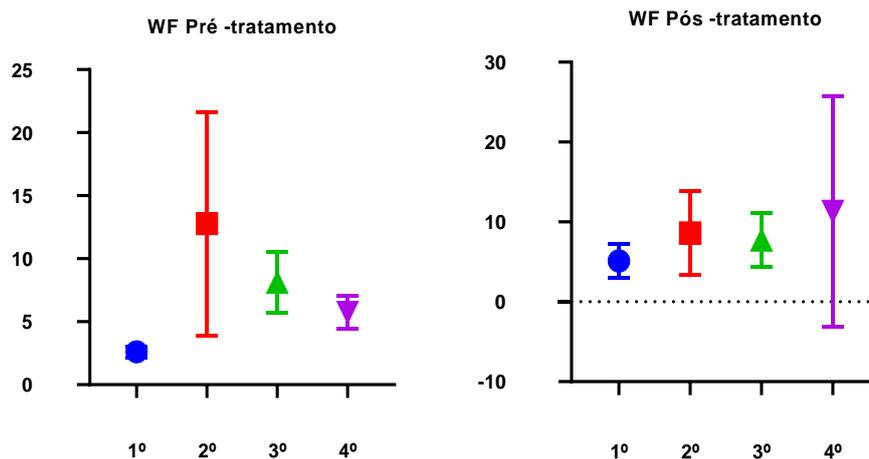
O Fator Watts ($WF_{VDET\ QMAX}^{0,33}$) apresentava na admissão, média de $8,35\text{ W/m}^2$ (DP:6,13 CI: 4,46 a 12,25) e ao final do protocolo terapêutico média de $8,19\text{ W/m}^2$ (DP: 5,78; CI: 4,52 a 11,87). Os valores representam uma diferença na potência do detrusor entre os períodos de -1,92% não existindo diferença significativa entre a admissão e tratamento ($p = 0,952$). Cerca de 60% das pacientes apresentaram melhora do $WF_{VDET\ QMAX}^{0,33}$.

As pacientes da faixa etária mais jovem (24–40 anos) apresentaram ao final do tratamento aumento da média de potência do detrusor de 97,3%, a média na admissão era de $2,6\text{ W/m}^2$ (DP: 0,44) e ao final do tratamento $5,13\text{ W/m}^2$ (DP: 2,15). A faixa etária entre 69 e 74 anos, apresentava média inicial de $5,74\text{ W/m}^2$ (DP: 1,32) e ao término do protocolo $11,3\text{ W/m}^2$ (DP: 14,4) representando um aumento de 96,8% da potência do detrusor. As pacientes na faixa etária entre 41 e 54 anos apresentaram redução da potência do detrusor de 32% ao final do tratamento, a média inicial foi de $12,7\text{ W/m}^2$ (DP: 8,87) e ao final $8,63\text{ W/m}^2$ (DP: 5,24) O grupo de pacientes com idade entre 55 e 68 anos também apresentou redução de potência do detrusor (-4,7%) com média na admissão de $8,12\text{ W/m}^2$ (DP: 2,39) e após protocolo terapêutico média $7,74\text{ W/m}^2$ (DP: 12,5). Dados representados na Figura 23 e apresentados n Tabela 11.

Tabela 11. Potência do músculo detrusor. Períodos pré e pós-tratamento por faixas etárias

| Faixas Etárias | 27-40 | 41-54 | 55-68 | 69-74 | Total | <i>p</i> |
|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------|----------|
| Pré | 2,6±0,44 (2,29- 2,92) | 12,7±8,87 (3,0-23,6) | 8,12±2,39 (5,9-10,3) | 5,74±1,32 (4,8-6,7) | 8,35±6,13 (2,29-3,6) | 0,117 |
| Fator Watts | | | | | | |
| WF^{0,33} | | | | | | |
| (W) | | | | | | |
| Pós | 5,13±2,15 (3,6 -6,65) | 8,63±5,24 (4,4-15,5) | 7,74±3,32 (5,0-12,5) | 11,3±14,41 (1,12-21,5) | 8,19±5,78 (1,12-21,5) | 0,878 |
| % | 97,3 | -32,0 | -4,7 | 96,8 | -1,92 | |
| p | 0,400 | 0,567 | 0,888 | 0,654 | 0,952 | |

Valores apresentados em média, desvio padrão, valores máximo e mínimo (entre parênteses). Significância estatística ANOVA



Faixas Etárias: 1°: 27–40 anos; 2° 41–54 anos; 3°: 55–68 anos; 4° 69–74 anos. Potência do Detrusor: Wm²

Figura 23. Potência do músculo detrusor. Períodos pré e pós-tratamento por faixas etárias.

5. DISCUSSÃO

A Cistite intersticial/Síndrome da Bexiga Dolorosa (IC/BPS) é uma doença inflamatória crônica com prevalência elevada em mulheres e impacto negativo na qualidade de vida dos indivíduos acometidos (AKIYAMA, 2020; HUN, 2018; MALDE, 2018; PATNAIK, 2017; ZILLIOUX, 2020). A etiologia é multivariada, com hipersensibilização neural onde se evidencia envolvimento preponderante de mastócitos (SHAN 2019) com liberação de mediadores pró-inflamatórios como histamina, serotonina, óxido nítrico (NO), fator de necrose tumoral (TNF- α) e ativação do Fator Nuclear Kappa β (NFk- β) (AKIYAMA, 2019; SHAN, 2019) regulador chave da expressão de genes inflamatórios. A persistência dos estímulos inflamatórios determina destruição funcional do tecido vesical com fibrose, alteração da capacidade de armazenamento vesical, desencadeando urgência frequência e dor, caracterizada pela tríade clássica da patologia.

De acordo com Garzon, (2020) apesar das múltiplas opções terapêuticas disponíveis o tratamento ideal não foi encontrado. A estratégia de tratamento inicialmente tinha como foco a bexiga, considerada fonte do quadro doloroso, no entanto, o conhecimento da natureza multifacetada da doença com associação de componentes sistêmicos ampliou a estratégia da abordagem atual. O tratamento conservador determina redução dos sintomas em 45-50% das pacientes (COX et al, 2016), é baseado em modificações dietéticas, controle do estresse, exercícios uroginecológicos e treinamento vesical, são opções de primeira linha estimuladas pelo baixo custo e inexistência de risco (MALDE, 2018; GARZON, 2020; COLEMEADOW, 2020).

As medicações orais são consideradas como terapias de segunda linha (MALDE, 2018; GARZON, 2020) e apresentam taxas de sucesso variáveis com altas taxas de descontinuação e eficácia mínima ao longo do tempo (COLEMEADOW, 2020). A amitriptylina, amplamente aceita como opção terapêutica na IC/BPS (COX et al,2016), apresenta redução nos escores do Índice de O'Leary-Sant em torno de 65%, porém com taxa de eventos colaterais relatados de 92% em doses propostas como efetivas (COX et al, 2016; COLEMEADOW, 2020). O Pentasulfato de Pentosan (PPS) uma das drogas mais estudadas no tratamento da IC/BPS, especialmente nos quadros ulcerativos (MALDE, 2018; GARZON, 2020; OPHOVEN, 2019) apresenta eficácia superior a 50% (MALDE 2018). No entanto, os efeitos colaterais, dentre eles a maculopatia pigmentar, comprometem o uso prolongado (COLEMEADOW, 2020). A taxa de abandono do tratamento gira em torno de 22% das pacientes (COLEMEADOW, 2020).

Instilações vesicais de anti-inflamatórios, analgésicos ou agentes que repõem a camada de glicosaminoglicanos (GARZON, 2020; ARANCE, 2013) têm sido utilizadas, com menos efeitos colaterais do que a terapia oral. Nomiya et al. (2013) avaliaram a eficácia de instilações vesicais com heparina e lidocaína no alívio dos sintomas da IC/BPS, reportaram eficácia inicial de 90% e efeitos colaterais semelhantes ao placebo, porém com redução gradual da resposta atingindo 6,7% ao final do sexto mês. Lim et al. (2020) avaliaram o uso de Dimetilsulfoxido (DMSO), droga mais utilizada em terapia intravesical com aprovação do FDA (Food and Drug Administration) combinado a heparina, hidrocortisona e bupivacaína. O autor relatou melhora na pontuação do escore de dor de 23–47%, com resolução dos sintomas em 34,5% das pacientes. Em 21,8% dos casos houve a necessidade de utilização de medicação oral complementar. O DMSO não é bem tolerado por alguns pacientes em decorrência da dor após a instilação. Akiyama et al. (2015) utilizaram toxina onobotulínica A (Bo-NT-A) em 30 pontos do trígono vesical, os autores relataram melhora em 72,2% na pontuação de escore em um mês, além de melhora significativa nas pontuações de qualidade de vida. No entanto, em 12 meses observaram redução de reposta para 20,6%, com média de duração de efeito de 5,4 meses. O Bo-NT-A previne a inflamação neurogênica através da redução da liberação de neurotransmissores e bloqueio da transmissão nociceptiva na medula espinhal (OCHOA, 2018).

Os resultados observados neste estudo com uso de ozônio intravesical, em dose anti-inflamatória, imunomoduladora e antioxidante demonstraram redução inicial no escore ICSI/ICPI de 76,7% e do ICSI de 77,1% valores considerados como boa resposta terapêutica, sem diferença significativa entre as faixas etárias ($p = 0,21$), sugerindo eficácia independente do fenótipo clínico existente. Ao final do sexto mês, a redução do escore total foi de 92,3% representando um ganho de eficácia de 20,3% no período e o ICSI com redução dos valores do escore de 97,5% apresentou ganho de 26,4%. Em 81,2% das pacientes ao final do seguimento não ocorria relato de urgência e dor em 81,2%. Aproximadamente 75% das pacientes não ocorriam frequência com diferença significativa ($p < 0,001$) para os escores ICSI/ICPI e ICSI entre admissão e seguimento.

Quatro pacientes (25%) mantiveram escores ICSI/ICPI igual ou superior a 12 ao final do protocolo terapêutico, sendo 75% destas na faixa etária entre 27-40 anos com redução no escore total de 47% e de 62,3% para o ICSI, valores considerados como resposta terapêutica pobre se comparados aos demais pacientes. Este grupo de pacientes apresentava uma maior prevalência de hematúria (66,6%), de acordo com Quaghebeur (2014) a hematúria apresenta alta sensibilidade e especificidade para diferenciar quadros

de IC/BPS ulcerativos e não-ulcerativos. Ao final do seguimento, a mediana de redução do ICSI destas pacientes foi de 90,3%, representando uma melhora no período de 45%. Lubeck et al. (2001) afirmaram que os itens e a pontuação do ICSI são uma medida válida, confiável e responsiva ao impacto de medidas terapêuticas nos sintomas da IC.

Os resultados obtidos no presente estudo sugerem um efeito duradouro do ozônio intravesical no seguimento destes pacientes, não limitado ao período de utilização. Os percentuais de eficácia de tratamento são superiores aos reportados em estudos experimentais e observacionais com outros agentes terapêuticos, sem a necessidade de medicação complementar para controle dos sintomas e sem efeitos colaterais.

A depressão foi verificada em 68,7% das pacientes, acometendo 66,6% das pacientes na faixa etária dos 27 a 40 e 100% no grupo entre 41 e 54 anos. Watkins et al (2011) relataram prevalência elevada de IC/BPS com patologias neurológicas e psiquiátricas, mas a relação não foi esclarecida, sendo cogitado envolvimento de vias neuroanatômicas e neuroquímicas. Arya et al (2017) relacionaram o quadro depressivo a uma disfunção do sistema nervoso central (SNC) associado a aumento da atividade do córtex cingulato anterior, região que processa respostas comportamentais a estímulos viscerais. Fuccio et al. (2008) avaliando a resposta ao uso de ozônio subcutâneo na dor neuropática em modelo animal, afirmaram que o O_3 poderia modular caspases pró-inflamatórias ou pró-apoptóticas cerebrais prevenindo a sensibilização neural. Hidalgo-Tallon et al. (2011) analisaram o uso de insuflação retal de O_3 em pacientes com fibromialgia e verificaram que associado a melhora relevante dos escores globais para dor, 47% das pacientes apresentaram melhora marcante do quadro depressivo. Atualmente, é estabelecido que os pacientes depressivos com IC/BPS referem mais dor que os não-depressivos. Contudo, a coexistência de dor e depressão dificultam o tratamento, reduzem a recuperação, aumentam a duração dos sintomas e predisõem a ideias suicidas (MACKERNAN, 2020; TRIPP, 2016). Os dados obtidos no presente estudo não evidenciaram correlação entre ICSI máximo para dor na admissão e coexistência de depressão ($p = 0,755$) como também relação com resposta tratamento ($p = 0,755$).

Os efeitos associados ao estresse oxidativo moderado e transitório desencadeado pelo O_3 promovem regulação positiva do sistema antioxidante, homeostase do óxido nítrico, cálcio e citocinas inflamatórias, melhora do metabolismo de oxigênio e modulação imunológica comprovados em estudos clínicos e pré-clínicos (TIRELLE, 2018; NEIMARK, 2014; XING, 2015; HIDALDO-TALLÓN, 2011; BAYRAK, 2012; TADESMIR, 2012; SCHULZ, 2012).

Bayrak et al (2012) avaliaram o efeito do O_3 na IC, em modelo animal, evidenciaram um efeito anti-inflamatório, restauração epitelial e aumento da angiogênese capilar. Neimark et al (2014) avaliaram em pacientes portadoras de cistite crônica a resposta ao uso de ozônio através de parâmetros de microcirculação e alterações morfológicas vesicais. Os dados demonstraram reestruturação da camada epitelial, com organização estrutural, redução do processo inflamatório e melhora significativa da microcirculação na mucosa vesical. De acordo com Schulz et al. (2011) avaliando o efeito da insuflação do O_3 intra-abdominal em modelo animal, evidenciaram a geração seletiva de prostaciclina (PGI₂). Este aumento seletivo de PGI₂ desloca o sistema prostanóide para uma configuração anti-agregante, vasodilatadora, com efeito citoprotetor e regulador do sistema imune (SCHULZ, 2011).

Wei et al. (2018) avaliaram a administração de O_3 em ratos fêmeas com doença inflamatória pélvica e observaram uma redução da concentração do IL-6 e TNF- α , determinando inibição da agressão inflamatória e melhora da função imune. Xing et al (2015) afirmaram que a precondição oxidativa induzida pelo O_3 atenua a resposta inflamatória em modelo animal de lesão hepática aguda por isquemia/reperfusão, através da redução da expressão de NF κ - β .

Logadotti et al. (2013) descreveram uma produção excessiva de óxido nítrico (NO) intraluminal na IC/BPS, com lesão de Hunner relacionada a atividade do óxido nítrico sintase (iNOS). O NO regula uma série de processos fisiológicos e fisiopatológicos, dentre os quais o tônus vascular e a função neural, migração e adesão de leucócitos polimorfonucleares na inflamação. Tasdemir et al (2013) avaliaram em modelo animal a cistite por Ciclofosfamida (CP) evidenciaram aumento significativo de peróxidos lipídicos (MPO), NO e redução de GSH. O estudo demonstrou que as alterações foram inteiramente prevenidas através do co-tratamento com O_3 e que os efeitos foram mais proeminentes no grupo em que o O_3 foi administrado após 24 horas do uso de CP, ocorrendo depleção significativa de NO e elevação de GSH.

Na admissão, as médias dos volumes de enchimento vesical observados na urofluxometria e capacidade cistométrica máxima (CCM) foram de 359,3 ml (DP 255) e 267,1 ml (DP 80,9) respectivamente, ocorrendo correlação entre os métodos ($p = 0,0065$). O desejo normal (DN – vontade confortável de esvaziamento) apresentou média de 160 ml (DP: 65). Cerca de 60% das pacientes apresentavam CCM inferior a 300 ml e 75% DN inferior a 200 ml demonstrando comprometimento da capacidade de armazenamento vesical (RODRIGUES, 2001). Pacientes com aumento da sensação de enchimento na

cistometria apresentam prevalência elevada de alterações na propagação de microcontrações fisiológicas vesicais resultando em urgência, frequência e incontinência de urgência e hiperatividade do detrusor (OD) (VAHABI; DRAKE, 2015). Cerca de 50% das pacientes apresentavam na admissão hiperatividade do detrusor, caracterizada por contrações inapropriadas durante a fase de armazenamento do ciclo miccional, com prevalência de 66,6% na faixa etária entre 41 e 54 anos. Peyronnet (2019) descreve um papel urotelial e da sinalização aferente vesical associado a mecanismos uretrais e do sistema nervoso central como determinantes das alterações associadas a OD.

Os valores de enchimento vesical, verificados através da urofluxometria, ao final do tratamento apresentavam média de 309 mL (DP: 128,5). Em todas as pacientes o enchimento vesical foi superior a 200 mL e ao mesmo tempo ocorreu uma redução de 80% nos escores (ICSI) para urgência e frequência em questionário realizado na avaliação simultânea do exame demonstrando adequação da capacidade de armazenamento vesical.

O esvaziamento vesical avaliado através do índice de eficiência do ciclo e resíduo pós-miccional demonstrava na admissão inadequação em 81,2% das pacientes com apenas 16,6% apresentando resíduo pós-miccional inferior a 50 mL. A avaliação realizada ao término do protocolo terapêutico demonstra que 80% apresentavam resíduo pós-miccional inferior a 50 mL com adequação da eficiência do ciclo miccional em 95% das pacientes.

Em uma micção ideal a força de contração do detrusor deve ser sustentada até que ocorra o esvaziamento existindo uma relação entre a força gerada pelo músculo que se contrai ativamente e sua velocidade de encurtamento (GRIFFITHS, 1990). A excitação para contração depende do influxo de cálcio extracelular e do bombeamento do Ca^{+2} para o sistema retículo-endotelial, com ativação do complexo Ca^{+2} – calmodulina que permite o deslizamento dos filamentos de actina-miosina (RODRIGUES, 2001). A amplitude contrátil inicial depende do ATP intracelular enquanto a capacidade de esvaziamento obtida através de uma contração duradoura e eficaz é ditada pelo ciclo oxidativo dependente da fosforilação mitocondrial (RODRIGUES, 2001). A contratilidade do detrusor caracteriza seu estado mecânico e define a eficiência da micção sendo desta forma o resíduo pós-miccional um parâmetro mensurável do índice de contratilidade (SMITH, 2019; ELBADAWIN, 1993; GRIFFITHS, 1990).

A análise conjunta dos resultados de BCI, WF e resíduo pós-miccional demonstra que 16,6% das pacientes apresentaram detrusor hipocontrátil (BCI <100 cmH₂O, WF <7,0 W/m² e resíduo >50 mL) e estas pacientes apresentavam idade superior a 60 anos. De acordo com Osman (2020) a prevalência de hipocontratilidade de detrusor é de 12% a 45%

em mulheres idosas. Segundo o autor, qualquer processo que altere a estrutura ou o funcionamento da matriz extracelular ou dos miócitos do detrusor pode determinar perda na geração ou transmissão de uma contração.

A força do músculo detrusor (N) calculada na admissão através da pressão do detrusor e área vesical e ao final do tratamento como uma relação percentual da velocidade de encurtamento da fibra do detrusor apresentou aumento de 27,3%. Os resultados foram mais evidentes nas faixas etárias de 55 a 68 anos e com idade superior a 69 anos com 132,5% e 68,6% respectivamente. Cerca de 25% das pacientes apresentaram redução de 25,5% na força do detrusor, sem alterações nos parâmetros de efetividade do ciclo miccional.

O $WF_{VDET QMAX}^{0,33}$, que representa a potência mecânica por unidade de área da bexiga gerada pela contração do detrusor, apresentou na faixa etária de 27 a 40 anos um aumento de 97,3% alteração também observada na faixa etária com 69 anos ou mais. Os resultados demonstram melhora da potência do detrusor em 58,3% das pacientes avaliadas.

A terapia com ozônio aumenta o influxo de Ca^{+2} , provavelmente através da modulação de canais ativados por hiperpolarização e nucleotídeo (HCN). O HCN, especialmente HCN1, pode modular contrações de feixes do detrusor controlando a excitabilidade e função vesical em condições fisiológicas e inflamatórias. A liberação do Ca^{+2} para o retículo endoplasmático pode ser aumentada através da terapia O_3 com o aumento da atividade da proteína quinase II dependente do complexo Ca^{+2} – calmodulina (SAGAI, 2011). O uso terapêutico do ozônio através da estimulação do 2,3 – difosfoglicerato determina aumento da liberação de oxigênio tecidual e ativa o ciclo de Krebs estimulando a produção de ATP.

O aumento do Ca^{+2} citosólico, maior produção de ATP, redução do processo inflamatório e interferência neural observadas como efeito terapêutico do ozônio podem justificar a melhora dos índices que avaliam a contratilidade do detrusor e a redução dos sintomas clínicos evidenciados através do ICSI. Investigações quanto aos efeitos diretos do O_3 vesical estabelecendo de forma definitiva a ação metabólica são necessárias.

6. CONCLUSÃO

O estudo avaliou a eficácia do gás ozônio intravesical como terapia complementar a medidas comportamentais em pacientes portadoras de IC/BPS refratárias a tratamento

comportamental e medicamentoso por via oral através do índice de O'Leary-Sant e métodos urodinâmicos.

Os resultados obtidos demonstram resposta clínica promissora que independe da idade com ação progressiva. O seguimento tem que ser aumentado para confirmar sua ação duradoura. Ao contrário dos protocolos terapêuticos propostos até o momento, parece apresentar interferência direta nos mecanismos etiológicos associados a patologia, com melhora de parâmetros clínicos e de funcionalidade vesical com baixo custo e ausência de efeitos indesejáveis.

O presente estudo é preliminar e demonstrou que o uso do gás intravesical é promissor devido as evidências clínicas obtidas. Neste sentido, novos estudos com um número de pacientes maior e análise do padrão histopatológico deverão ser realizados, com o intuito de determinar os possíveis mecanismos de ação do ozônio na IC/BPS.

7. REFERÊNCIAS

ABRAMS, P. Bladder outlet obstruction index, bladder contractility index and bladder voiding efficiency: three simple indices to define bladder voiding function. **BJU International**, v. 84, n. 1, p. 14–15. DOI: 10.1046/j. 1464-410x.1999.00121.x

AITKEN, K. J.; BAGLI, D. J. The bladder extracellular matrix. Part I: architecture, development, and disease. **Nature Reviews Urology**, v. 6, p. 596–611, 2009. DOI: 10.1038/nrurol.2009.201.

AJALLOUEIAN, F. et al. One-Stage Tissue Engineering of Bladder Wall Patches for an Easy-To-Use Approach at the Surgical Table. *Tissue engineering. Part C, Methods*, v. 19, n. 9, p. 688-696, 2013.

AKIYAMA, Y. et al: Botulinum toxin type A injection for refractory interstitial cystitis: a randomized comparative study and predictors of treatment response. **International Journal of Urology**. v. 22, n. 9, p.835–841, 2015. doi:10.1111/iju.12833.

AKIYAMA Y. et al: Interstitial cystitis/bladder pain syndrome: The evolving landscape, animal models and future perspectives. **International Journal of Urology**, v. 27, n. 6, p. 491-503, 2020. DOI: 10.1111/iju.14229.

AKIYAMA, Y.; HANNO, P. Phenotyping of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. **International Journal of Urology**, v. 26 n.1, p. 17—19, 2019. DOI: 10.1111/iju.13969.

ALEXANDER, R. S. Mechanical Properties of Urinary Bladder. **American Journal of Physiology**, v. 220, n. 5, 1971.

ARANEA I. et al Available evidence about efficacy of different restoring agents of glycosaminoglycans for intravesical use in interstitial cystitis. **Actas Urológicas Españolas**. v. 37, n. 2, p. 92-99, 2013.

ARYA, N. G.; WEISSBART, S. J.: Central Control of Micturition in Women: Brain-Bladder Pathways in Continence and Urgency Urinary Incontinence. **Clinical Anatomy**, v. 30, p. 373–384, 2017. DOI: 10.1002/ca.22840.

BASSIOUNI, W. et al: Hypoactivity of rat detrusor muscle in a model of cystitis: exacerbation by non-selective COX inhibitors and amelioration by a selective DP1 receptor antagonist. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 392, n. 4, p. 437-450, 2018. DOI: 10.1007/s00210-018-01599-7

BAYRAK, O. et al. Chemical cystitis developed in experimental animals' model: Topical effect of intravesical ozone application to bladder. **Urology Annals**, v. 6, n. 2, p. 122-126, 2014 DOI: 10.4103/0974-7796.130553.

BIRDER, L. A. **Urothelial Signaling**. In: ANDERSSON, K. E.; MICHEL, M. C. Handbook of Experimental Pharmacology v. 202, Springer. DOI: 10.1007/978-3-642-16499-6_10.

BIRDER, L. A. Pathophysiology of interstitial cystitis. **International Journal of Urology**, v. 26, n. 1, p. 12—15, 2019. DOI: 10.1111/iju.13985.

BLAIVAS, J. G.; GROUTZ, A. Bladder Outlet Obstruction Nomogram for Women with Lower Urinary Tract Symptomatology. **Neurourology and Urodynamics**, v. 19, n. 5, p. 553–564, 2000.

BOCCI, V. et al. Studies on the biological effects of ozone: 8. Effects on the total antioxidant status and on interleukin-8 production. **Mediators of Inflammation**, v. 7, p. 313–317, 1998.

BOCCI, V.: **Ozone**. A new Medical Drug. Dordrecht, The Netherlands: Springer; 2 2011. DOI: 10.1007/978-90-481-9234-2.

BOCCI, V., ZANARDI, I., TRAVAGLI, V. Ozone acting on human blood yields a hermetic dose-response relationship. **Journal of Translational Medicine**, v. 9, 2011.

BOONDUANG, S.; LIMSUWAN, P. Effect of Generating Heat on Ozone Generation in Dielectric Cylinder-Cylinder DBD Ozone Generator. **Energy and Power Engineering**, v. 5, p. 523-527, 2013. DOI: 10.4236/epe.2013.59057.

BOSCH, P. C. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Certolizumab Pegol in Women with Refractory Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. **European Urology**, v. 74, n. 5, p. 623-630, 2018.

BONKET, G. et al. **EAU Guidelines on Urological Infections**. European Association of Urology, 2018.

BYUN, S. S. et al. Accuracy of bladder volume determinations by ultrasonography: are they accurate over entire bladder volume range? **Urology**, v. 62, n. 4, p. 656–660, 2003. DOI:10.1016/s0090-4295(03)00559-4. (year)

CALLEJA-AGIUS, J.; BRINCAT, M.P.: The urogenital system and the menopause. **Climacteric**, v. 18, n. 1, p. 18-22, 2015. DOI: 10.3109/13697137.2015.1078206.

CECCARANI, C. et al. **Diversity of vaginal microbiome and metabolome during genital infections**. Scientific Reports, v. 9, 2019.

CLAVO, B. et al. Intravesical Ozone Therapy for Progressive Radiation-Induced Hematuria. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**. v. 11, n. 3, p. 539–541, 2005.

COLEMEADOW, J.; SAHAI, A.; MALDE, S. **Clinical Management of Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis: A Review on Current Recommendations and Emerging Treatment Options**. Research and Reports in Urology, v. 12, p. 331–343, 2020. DOI:10.2147/tru.s238746.

COX, A. et al. CUA guideline: Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/ Bladder Pain Syndrome. **Canadian Urological Association Journal**, v. 10, n. 5-6, p. 136-55, 2016.

COYNE, K. S. et al. National Community Prevalence of Overactive Bladder in the United States Stratified by Sex and Age. **Urology**, v. 77, n. 5, p. 1081–1087, 2011. DOI: 10.1016/j.urology.2010.08.039.

CUCCHI, A.; QUAGLINI, S.; ROVERETO, B. Development of Idiopathic Detrusor Underactivity in Women: From Isolated Decrease in Contraction Velocity to Obvious Impairment of Voiding Function. **Urology**, v. 71, p. 844 – 848, 2008. DOI:10.1016/j.urology.2007.11.145.

D' ANCONA, C. et al. The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction. **Neurourology and Urodynamics**, v. 28, n. 2, p. 1-45,2019. DOI: 10.1002/nau.23897.

DE SIRE, A. et al. Oxygen- Ozone Therapy in the Rehabilitation Field: State of the Art on Mechanisms of Action, Safety and Effectiveness in Patients with Musculoskeletal Disorders. **Biomolecules**, v. 11, n. 3, 2021.

DI MAURO, R. et al. The Biochemical and Pharmacological Properties of Ozone: The Smell of Protection in Acute and Chronic Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, 2019. DOI:10.3390 /ijms20030634.

DÜTSCH, H. U. **Photochemistry of Atmospheric Ozone**. Federal Institute of Technology. Laboratory of Atmospheric Physics. Zurich. Switzerland, 1971.

ELBADAWAI, A.; YALLA, S. V.; RESNICK, N. M. Structural Basis of Geriatric Voiding Dysfunction. II. Aging Detrusor: Normal versus Impaired Contractility. **The Journal of Urology**, v. 150, p. 1657-1667, 1993.

ELIASSON, B.; HITRTH, M.; KOGELSCHATZ, U. Ozone synthesis from oxygen in dielectric barrier discharges. **Journal of Physics D: Applied Physics**, v.20, p. 1421-1437, 1987.

ELRASHIDY, R. A., LIU, G. Long-term diabetes causes molecular alterations related to fibrosis and apoptosis in rat urinary bladder. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 111, 2019.

ELVIS, A. M.; EKTA, J. S. Ozone therapy: A clinical review. **Journal of Nature Science, Biology and Medicine**. v.2, n. 1, p. 66–70, 2011. DOI: 10.4103/0976-9668.82319.

FLOHÉ, B.; FLOHÉ, L. Basic Principles and Emerging Concepts in the Redox Control of Transcription Factors. **Antioxidans & Redox Signaling**, v.15, n. 8, 2011. DOI: 10.1089/ars.2010.3534.

FOWLER, C. J.; GRIFFITHS, D. J.; GROAT, W. C. The neural control of micturition. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 9, n. 6, p. 453-466, 2008.

FRIEDLANDER, J. I. SHORTER, B.; MOLDWIN, R. M.: Diet and its role in interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS) and comorbid conditions. **BJU International**, v. 109, n. 11, p. 1584–1591, 2012. DOI:10.1111/j.1464-410x.2011.10860.

FUCCIO, C. et al. A single subcutaneous injection of ozone prevents allodynia and decreases the over-expression of pro-inflammatory caspases in the orbito-frontal cortex of neuropathic mice. **European Journal of Pharmacology**, n. 603, 1-3, p. 42-49, 2009. DOI:10.1016/j.ejphar.2008.11.060.

GALIÉ, M. et al. The Role of Nrf2 in the Antioxidant Cellular Response to Medical Ozone Exposure. **International Journal of Molecular Sciences**.v. 20, n. 16, 2019. DOI: 10.3390/imjs20164009.

GAMMIE, A. et al. The calculation and comparison of the Detrusor Contractility Parameter and Watts Factor. **Neurourology and Urodynamics**, v. 37, n. 8, p. 2745-2752, 2018. DOI: 10.1002/nau.23745.

GARZON, S. et al. An update on treatment options for interstitial cystitis. **Menopause Review**, v. 19, n. 1, p. 35-43, 2020.

GIUSTO, L. L., ZAHNER, P. M., SHOSKES, D. A. **An evaluation of the pharmacotherapy for interstitial cystitis.** *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 19, n. 10, p. 1097-1108, 2018. DOI: 10.1080/14656566.2018.1491968.

GOMES, C. M.; HISANO, M. Anatomia e Fisiologia da Micção. In: NARDOZZA JUNIOR, A.; ZERATI FILHO, M.; REIS, R. B. **Urologia Fundamental.** São Paulo; Planmark, 2010.

GRIFFITHS, D. J.: Urodynamic Assessment of Bladder Function. **British Journal of Urology**, v. 49, p. 29-36, 1977.

GRIFFITHS, D. J.; VAN MASTRIGHT, R. The routine assessment of detrusor contraction strength. **Neurourology and Urodynamics**, v. 4, n. 2, p. 77-87, 1985. DOI: 10.1002/nau.1930040203.

GRIFFITHS, D. J.; CONSTANTINOU, C.; VAN MASTRIGHT, R. Urinary bladder function and its control in healthy females. **American Journal of Physiology**, v. 251, n.20, p. 225-230, 1986.

GRIFFITHS, D. J.: Assessment of Detrusor Contraction Strength or Contractility. **Neurourology and Urodynamics**, v. 10, n. 1, p. 1-18, 1991.

GROVER, S. et al. Role of inflammation in bladder function and interstitial cystitis. **Therapeutic Advances in Urology**, v. 3, n. 1, p. 19-33, 2011, DOI: 10.1177/1756287211398255.

GUANCHE, D. et al. Effect of ozone/oxygen mixture on systemic oxidative stress and organic damage. **Toxicology Mechanisms and Methods**, v. 20, e. 1, p. 25-30, 2009. DOI: 10.3109/1537651093503107.

HADJ-ZIANET, S. et al. **Ozone production in an oxygen-fed wire to cylinder ozonizer.** *Journal of Physics D: Applied Physics*, v. 23, p. 1390-1395, 1990.

HAN, E. et al. Current best practice management of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. **Therapeutic Advances in Urology**. v. 10, n. 7, p. 197-211, 2018. DOI: 10.1177/1756287218761574.

HANNO P. M. et al. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. AUA guideline amendment. **Journal of Urology**, v. 193, n. 5, p. 1545-1553, 2015.

HANSEN, H. C. Interstitial Cystitis, and the Potential Role of Gabapentin. **Southern Medical Journal**, v. 93, n. 2, 2000.

HAYLEN, B.T., et al. Maximum and Average Urine Flow Rates in Normal Male and Female Populations-the Liverpool Nomograms. **British Journal of Urology**, v. 64, n. 1, p. 30-38, 1989.

HERNANDEZ, F. A. To What Extent Does Ozone Therapy Need a Real Biochemical Control System? Assessment and Importance of Oxidative Stress. **Archives of Medical Research**, v. 38, n. 5, p. 571-578, 2007. DOI: 10.1016/j.arcmed.2007.03.002.

HILL, A. V. The heat of shortening and the dynamic constants of muscle. **Proceedings of the Royal Society of London**. Series B-Biological Sciences, v. 126, n. 843, p. 136-195, 1938.

HOLM-BENTZEN, M. et al. Nonobstructive Detrusor Myopathy in a Group of Patients with Chronic Abacterial Cystitis. **Scandinavian Journal of Urology and Nephrology**, v. 19, n.1, p. 21-26, 2010. DOI:10.3109/00365598509180217.

HORST, W.; SILVA, J. C. Prolapsos de Órgãos Pélvicos: Revisando a Literatura. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 45, n. 2, p. 91-101, 2016.

KARAMALI, M. et al Molecular pathogenesis of interstitial cystitis/bladder pain syndrome based on gene expression. **Journal of Cellular Physiology**, v. 234, n. 8, p. 12301-12308, 2019. DOI: 10.1002/jcp.28009.

KEANE, J. et al. A comparison of two intravesical bladder instillations for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 256, p. 230–234, 2021.

KNOPFOVÁ, L.; ŠMARDA, J. The use of Cox-2 and PPAR γ signaling in anti-cancer therapies (Review). **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 1, n. 2, p. 257-264, 2010. DOI 10.3892/etm_00000040.

KO, K. J. et al. Comparison of the Efficacy Between Transurethral Coagulation and Transurethral Resection of Hunner Lesion in Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome Patients: A Prospective Randomized Controlled Trial. **European Association of Urology**. v. 77, n. 5, p. 644–651, 2020.

KOÇAK, T. et al. Bladder Pain Syndrome (Interstitial Cystitis) Consensus 2019: The Report of the Turkish Continence Society Bladder Pain Syndrome/ Interstitial Cystitis Working Group. **Journal of Urology Surgery**, v. 7, n. 4, p. 251-262, 2020. DOI: 10.4274/jus.galenos.2020.0006.

KOEVERINGE, G. A. et al. Detrusor underactivity: a plea for new approaches to a common bladder dysfunction. **Urology Neurorol Urodyn**, v. 30, n. n. 5, p. 723-728, 2011.

KONKLE, K. S. et al. Comparison of an Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome Clinical Cohort with Symptomatic Community Women from the RAND Interstitial Cystitis Epidemiology Study. **The Journal of Urology**. v. 187, p. 508-512, 2012. DOI:10.1016/j.juro.2011.10.040.

KUO, Y. C.; KUO, H. C. O'Leary-Sant Symptom Index Predicts the Treatment Outcome for OnabotulinumtoxinA Injections for Refractory Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. **Toxins**, v. 7, p. 2860-2871, 2015. DOI:10.3390/toxins7082860.

LANCIA, P. M.; BONAFIM, M. C. Papel dos Glicosaminoglicanos no Urotélio dos Felinos: Revisão de Literatura. Ensaio e Ciência: **Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde**, v. XIII, n. 1, p. 25-132, 2009.

LARINI, A.; BOCCI, V. Effects of ozone on isolated peripheral blood mononuclear cells. **Toxicology in Vitro**, v. 19, p. 55-61, 2005. DOI:10.1016/j.tiv.2004.06.007.

LECAMWASAM, H S. et al. The Maximum Watts Factor as a Measure of Detrusor Contractility Independent of Outlet Resistance. **Neurourology and Urodynamics**, v. 17, p. 621–635, 1998.

LIM, Z. et al.: **Biomaterial-assisted drug delivery for interstitial cystitis/bladder pain syndrome treatment**. *Journal of Materials Chemistry B*, v. 9, p. 23-34, 2021. DOI: 10.1039/D0TB02094J.

LOGADOTTIRT, Y. R. et al. Bladder pain syndrome/interstitial cystitis ESSIC type 3C: High expression of inducible nitric oxide synthase in inflammatory cells. **Scandinavian Journal of Urology**, v. 47, p. 52–56, 2013. DOI: 10.3109/00365599.2012.699100.

LUBECK, D. P. et al. Psychometric validation of the O’leary-Sant interstitial cystitis symptom index in a clinical trial of pentosan polysulfate sodium. **Urology**, v. 57, n. 6, p. 62–66, 2001. DOI:10.1016/s0090-4295(01)01126.

MAHFOUZ, W. et al. **Normal urodynamic parameters in women. Part II—invasive urodynamics**. *International Urogynecology Journal*, v. 23, p. 269–277, 2012. DOI: 10.1007/s00192-011-1585-y.

MALDE, S. et al. Guideline of guidelines: bladder pain syndrome. **BJU International**, v. 122, n. 5, p. 729-743, 2018. DOI: 10.1111/bju.14399.

MARTÍNEZ-SÁNCHEZ G. et al. Ozone as U-shaped dose responses molecules (hormetins). **Dose Response**, v. 9, n. 1, p. 32–49, 2011.

McKERNAN, L. C. et al: Qualitative analysis of treatment needs in interstitial cystitis/bladder pain syndrome: Implications for intervention, **Canadian Journal of Pain**, v. 4, n. 1, p. 181-198, 2020. DOI: 10.1080/24740527.2020.1785854.

MEKKIOUI, D.; MEDJAHDI, I. S.: Ozone production and chemical kinetic corona discharge of pure gas O₂ species. **SN Applied Sciences**, v. 2, n. 4, 2020.

MESQUITA, L.A. et al.: Terapia comportamental na abordagem primária da hiperatividade do detrusor. **Femina**, v. 38, n. 1, p. 23-29, 2010.

MICHELS, T. C.; SANDS, J. E. **Dysuria: Evaluation and Differential Diagnosis in Adults**. *American Family Physician*, V.92, n. 9, p. 778-786, 2015.

MILLARD, R. J.: The Clinical Significance of Bladder Speed. **British Journal of Urology**, v. 56, p. 165-171, 1984.

MOGICA, J. A. P. et al.: Pentosan Polysulfate Maculopathy: What Urologists Should Know in 2020. **Urology**, v. 147, 109-118, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.08.072>.

NASEZADEH, P. et al. **Moderate O₃/O₂ therapy enhances enzymatic and non-enzymatic antioxidant in brain and cochlear that protects noise-induced hearing loss**. *Free Radical Research*. DOI: 10.1080/10715762.2017.1381695.

NICKEL, J. C. et al. Pentosan Polysulfate Sodium for Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: Insights from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. **The Journal of Urology**, v. 193, n. 3. p. 857-862, 2014. DOI: 10.1016/j.juro.2014.09.036.

NOMIYA, A. et al. **On- and post-treatment symptom relief by repeated instillations of heparin and alkalized lidocaine in interstitial cystitis**. *International Journal of Urology*, v. 20, p. 1118–1122, 2013. DOI: 10.1111/iju.12120.

OGAWA T., et al. Pharmacological management of interstitial cystitis /bladder pain syndrome and the role cyclosporine and other immunomodulating drugs play. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 11, n. 5, p. 495-505. DOI :10.1080/17512433.2018.1457435.

O'LEARY M.P.et al. The Interstitial Cystitis Symptom Index and Problem Index. **Urology**, v. 49, n. 5A, p. 56-63,1997.

OLIVEIRA, A. R. M.; WOSCH, C. L.: Ozonólise: a busca por um mecanismo. **Química Nova**, v. 35, n. 7, p. 1482-1485, 2012.

OPHOVEN, A. et al. Efficacy of pentosan polysulfate for the treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: results of a systematic review of randomized controlled trials. **Current Medical Research and Opinion**, v. 25, n. p. 1495-1503. DOI: 10.1080/03007995.2019.1586401.

OSMAN, N. et al. The underactive bladder: detection and diagnosis. **F1000Research**, v. 5, 2016.

PARSONS, C. L.; LILLY, J. D., STEIN, P. Epithelial Dysfunction in Nobacterial Cystitis (Interstitial Cystitis). **The Journal of Urology**, v. 145, p. 732-735, 1991.

PATNAIK, S.S. et al: Etiology, pathophysiology, and biomarkers of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. **Archives of Gynecology Obstetrics**, v. 295, n. 6, 2017. DOI:10.1007/s00404-017-4364-2.

PEYRONNET, B. et al. A Comprehensive Review of Overactive Bladder Pathophysiology: On the Way to Tailored Treatment. **European Urology**, v. 75, n. 6, 2019. DOI:10.1016/j.eururo.2019.02.038.

PRYOR, W. A. Mechanisms of radical formation from reactions of ozone with target molecules in the lung. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 17, n. 5, p. 451-465, 1994.

QUAGHEBEUR, J.; WYNDAELE, J. Comparison of Questionnaires Used for the Evaluation of Patients with Chronic Pelvic Pain. **Neurourology and Urodynamics**, v. 32, n. 8, 2013. DOI: 10.1002/nau.22364.

QUAGHEBEUR, J. WYNDAELE, J. Bladder pain syndrome (BPS): Symptom differences between type 3C BPS and non-type 3C BPS. **Scandinavian Journal of Urology**, v. 49, n. 4, p. 319-320, 2015. DOI: 10.3109/21681805.2014.982170.

QUAGHEBEUR, J. WYNDAELE, J. Prevalence of lower urinary tract symptoms and level of quality of life in men and women with chronic pelvic pain. **Scandinavian Journal of Urology**, v. 49, n. 3, 2014. DOI: 10.3109/21681805.2014.984325.

RADEMAKERS, K. et al. Can multicentre urodynamic studies provide high quality evidence for the clinical effectiveness of urodynamics? ICI- RS 2019. **Neurourology and Urodynamics**, v. 39, n. 3, p. 30-35, 2020. DOI: 10.1002/nau.24280.

RE, L., et al.: Is ozone pre-conditioning effect linked to Nrf2/EpRE activation pathway in vivo? A preliminary result. **European Journal of Pharmacology**, v. 742, p. 158-162, 2014.

RODRIGUES, A. M. et al. Síndrome da dor vesical/cistite intersticial: aspectos atuais. **Femina**, v. 39, n. 6, 2011.

RODRIGUES, P. **Urodinamica**: os fundamentos dos distúrbios miccionais. ROCA, 2001. ISBN 85-7241-315-4.

ROSIER, P. F. W. M. Good urodynamic practice: Pressure signal quality immediately after catheter insertion for cystometry with a water- filled pressure transducer system and its relevance for the ICS zero procedure. **Neurourology and Urodynamics**, v. 40, n. 1, p.319-325, 2020. DOI: 10.1002/nau.24561.

SAGAI, M.; BOCCI, V. Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? **Medical Gas Research**, v. 1, n. 29, 2011.

SCHAFER, W. Basic Principles and Clinical Application of advanced analysis of Bladder Voiding Function. **Urologic Clinics of North America**, v.17, n. 3, p. 553-566, 1990.

SCHULZ, S. et al. Ozone induces synthesis of systemic prostacyclin by cyclooxygenase-2 dependent mechanism in vivo. **Biochemical Pharmacology**, v. 83, n. 4, p. 506–513, 2012.

SHAN, H. et. al: Differential expression of histamine receptors in the bladder wall tissues of patients with bladder pain syndrome/ interstitial cystitis – significance in the responsiveness to antihistamine treatment and disease symptoms. **BMC Urology**, v. 19, n. 1, 2019.

SMITH, N. L. et al. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. **Medical Gas Research**, v. 7, n. 3, p. 212-219, 2017. DOI: 10.4103/2045-9912.215752.

SMITH, P. P. et al. Can we improve our diagnosis of impaired detrusor contractility in women? An ICI- RS 2019 proposal. **Neurourology and Urodynamics**, v. 39, n. 3, p. 43-49, 2019. DOI: 10.1002/nau.24260.

STURDEE, D. W.; PANAY, N.: Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. **Climacteric**, v. 13, p. 509-522, 2010. DOI:10.3109/13697137.2010.5222875.

TAN, T. L. et al. Stop Test or Pressure-Flow Study? Measuring Detrusor Contractility in Older Females. **Neurourology and Urodynamics**, v. 23, p. 184-189, 2004. DOI:10.1002/nau.20020.

TASDERMIR, S. et al. Effects of Ozone Therapy on Cyclophosphamide -induced Urinary Bladder Toxicity in Rats. **Clinical and Investigative Medicine**, v. 36, n. 1, 2013.

TEKE, K. et al. Preventive effect of intravesical ozone supplementation on n-methyl-n-nitrosourea-induced non-muscle invasive bladder cancer in male rats. **Experimental Animals**, v. 66, n. 3, p. 191-198, 2017.

TRIPP D. A. et al.: Depression and catastrophizing predict suicidal ideation in tertiary care patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. **Canadian Urological Association Journal**, v. 10, n. 11-12, p. 383-388, 2016.

UGUZ, S. et al. Medical ozone therapy reduces shock wave therapy-induced renal injury. **Renal Failure**, v. 38, n. 6, p. 974–981, 2016. DOI:10.3109/0886022x.2016.1172941.

VAHABI, B., DRAKE, M. J. Physiological and pathophysiological implications of micromotion activity in urinary bladder function. **Acta of Physiology**, v. 213, p. 360-370, 2015. DOI: 10.1111/apha.12373.

VALENTINI, F. A. et al.: Comparison of indices allowing an evaluation of detrusor contractility in women. **Progres en Urologie**, v. 30, n. 7, p. 396-401, 2019.

VAN MASTRIGT, R.; GRIFFITHS, D. J. Contractility of the Urinary Bladder. **Urology**, v. 34, p. 410-420, 1979.

VARGAS, O. D. C.; GARCÍA, P. H. A.: Eficacia de la toxina botulínica A para el tratamiento del síndrome de dolor vesical: una revisión sistemática. **Actas Urológicas Españolas**, v. 42, p. 152-162, 2018.

VEIT-RUBIN, N. et al. The Location of Pain and Urgency Sensations During Cystometry. **Neurourology and Urodynamics**, v. 36, n. 3, p. 620-625, 2017. DOI: 10.1002/nau.22975.

VIEBAHN-HANSLER, R.; LEÓN FERNÁNDEZ, O. S.; FAHMY, Z. Ozone in Medicine: The Low-Dose Ozone Concept—Guidelines and Treatment Strategies. **Ozone. Science & Engineering**, v. 34, n. 6, p. 408–424. DOI:10.1080/01919512.2012.717847.

VRIJENS, D. et al. Affective symptoms and the overactive bladder — A systematic review. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 78, n. 2, p. 95–108. DOI:10.1016/j.jpsychores.2014.11.019.

WATKINS, K. E. et al. Depressive disorders and panic attacks in women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a population-based sample. **General Hospital Psychiatry**, v. 33, p. 143–149, 2011. DOI:10.1016/j.genhosppsy.2011.01.004.

WEI, A. et al. Ozone therapy ameliorates inflammation and endometrial injury in rats with pelvic inflammatory disease. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 107, p. 1418–1425, 2018. DOI:/10.1016/j.biopha.2018.07.137.

WYMAN, J. F. et al. **Normative noninvasive bladder function measurements in healthy women: A systematic review and meta-analysis.** *Neurourology and Urodynamics*, v. 39, n. 2, p. 507-522, 2020. DOI: 10.1002/nau.24265.

WYNDAELE, J. J. **Neuro-Urologic Evaluation in Interstitial Cystitis.** In: HANNO, P. et al(eds) *Bladder Pain Syndrome – An Evolution.* Springer, Cham, 2018.

XING, B. et al. Ozone oxidative preconditioning protects the rat kidney from reperfusion injury via modulation of the TLR4-NF- κ B pathway. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 30, n. 1, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-86502015001000008>.

YANALLAH, K. et al. Ozone generation by negative corona discharge: the effect of Joule heating. **Journal of Physics D: Applied Physics**, v. 41, 2008.

ZAMORA, Z. B. et al. Effects of Ozone Oxidative Preconditioning on TNF- α Release and Antioxidant- Prooxidant Intracellular Balance in Mice During Endotoxic Shock. **Mediators of Inflammation**, v. 2005, n. 1, p. 16–22, 2005. DOI:10.1155/mi.2005.16.

ZENG, J.; LU, J. Mechanisms of action involved in ozone-therapy in skin diseases. **International Immunopharmacology**, v. 56, p. 235–241, 2018.

ZILLIOUX J. et al. Opioid prescription use in patients with interstitial cystitis. **International Urogynecology Journal**, v. 31, p. 1215-1220, 2020.

APENDICE 1

Tratamento de IC/BPS - Tratamento Conservador

Primeira Linha

| | Justificativa | Procedimento | Resposta (6 meses) % | Grau Recomendação - Guideline (AUA) |
|--|--|---|-------------------------------------|--|
| Restrições dietéticas | Alterações de permeabilidade urotelial permitem que metabólitos da dieta desencadeiem estimulação neural | Restrição Café, chá, frutas cítricas, bebidas alcoólicas, alimentos picantes, adoçantes artificiais | 45% - 50% | B |
| Treinamento vesical | Inibição cortical | Anulação cronometrada ou regulada da micção desconsiderando o desejo normal de esvaziar | 45% - 88% | B |
| Técnicas de redução de Estresse | Exacerbação dos sintomas com estresse | Exercícios Meditação Yoga | | B |

Referências:

COX, A. et al. CUA guideline: Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/ Bladder Pain Syndrome. **Canadian Urological Association Journal**, v. 10, n. 5-6, p. 136-55, 2016.

FRIEDLANDER, J. I. SHORTER, B.; MOLDWIN, R. M.: Diet and its role in interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS) and comorbid conditions. **BJU International**, v. 109, n. 11, p. 1584–1591, 2012. DOI:10.1111/j.1464-410x.2011.10860.

GARZON, S. et al. An update on treatment options for interstitial cystitis. **Menopause Review**, v. 19, n. 1, p. 35-43, 2020.

HAN, E. et al. Current best practice management of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. **Therapeutic Advances in Urology**. v. 10, n. 7, p. 197-211, 2018. DOI: 10.1177/ 1756287218761574.

HANNO P. M. et al. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. AUA guideline amendment. **Journal of Urology**, v. 193, n. 5, p. 1545-1553, 2015.

MESQUITA, L.A. et al.: Terapia comportamental na abordagem primária da hiperatividade do detrusor. **Femina**, v. 38, n. 1, p. 23-29, 2010.

Observações:

B: Estudos experimentais ou observacionais de menos consistência (outros ensaios clínicos não randomizados ou estudos observacionais ou estudos caso-controle).

Tratamento Fisioterápico de IC/BPS
Recomendado em pacientes com disfunção assoalho pélvico
Segunda Linha

| | Justificativa | Procedimento | Resposta (6 meses) % | Grau Recomendação Guideline (AUA) |
|---------------------------|---|--|-------------------------------------|--|
| Cinesioterapia | Eliminação de fatores musculoesqueléticos que contribuem para dor | Liberação miofascial Reeducação neuromuscular | 72% | B |
| Massagem de Thiele | Disfunção dos músculos assoalho pélvico | Massagem nos pontos de inserção dos músculos com pressão tolerável | 45 -88% | A |
| Eletroestimulação | Inibição reflexa motora da bexiga com ativação de fibras simpáticas inibitórias | | 50% - 60% | B |

Referências:

COX, A. et al. CUA guideline: Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/ Bladder Pain Syndrome. **Canadian Urological Association Journal**, v. 10, n. 5-6, p. 136-55, 2016.

FRIEDLANDER, J. I. SHORTER, B.; MOLDWIN, R. M.: Diet and its role in interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS) and comorbid conditions. **BJU International**, v.

109, n. 11, p. 1584–1591, 2012. DOI:10.1111/j.1464-410x.2011.10860.

GARZON, S. et al. An update on treatment options for interstitial cystitis. **Menopause Review**, v. 19, n. 1, p. 35-43, 2020.

HAN, E. et al. Current best practice management of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. **Therapeutic Advances in Urology**. v. 10, n. 7, p. 197-211, 2018. DOI: 10.1177/ 1756287218761574.

HANNO P. M. et al. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. AUA guideline amendment. **Journal of Urology**, v. 193, n. 5, p. 1545-1553, 2015.

MESQUITA, L.A. et al.: Terapia comportamental na abordagem primária da hiperatividade do detrusor. **Femina**, v. 38, n. 1, p. 23-29, 2010.

Observações:

A:Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência (metanálises ou ensaios clínicos randomizados).

B: Estudos experimentais ou observacionais de menos consistência (outros ensaios clínicos não randomizados ou estudos observacionais ou estudos caso-controle).

Tratamento de IC/BPS - Terapia Oral

Segunda Linha

| Fármaco | Mecanismo Ação | Resposta (6 Meses) % | Efeitos Colaterais % | Efeitos Colaterais | Grau Recomendação Guideline (AUA) |
|--|--|----------------------------|----------------------------|---|--|
| Polissulfato de Pentosan (PPS) | Redução da permeabilidade urotelial por reconstituição da camada de GACs | 33% | 56% | Diarreia Vômitos Sangramento Retal Alopecia | C |
| Antidepressivos Tricíclicos (Amitriptilina) | Bloqueio da receptação de Serotonina e Noradrenalina Bloqueio do receptor acetilcolina e histamina (H1) | 42% | 88 -90% | Náuseas Vômitos Constipação Ganho peso Boca seca Visão Turva Tontura Sedação | B |
| Hidroxyzine | Antagonista do receptor Histamina H1 Bloqueio degranulação mastócitos | 31% | | Sedação Fraqueza | C |
| Imunossuppressores Ciclosporina A | Inibidor da calcineurina | 92% | | Nefrotoxicidade Hipertensão | C |

| | | | |
|-------------------|--|-------------------|---------------------------|
| (CsA) | | Arterial | |
| | Supressão atividade células T | | |
| | Supressão liberação de Citocinas | | |
| Sildenafil | Inibição da fosfodiesterase 5 | Rubor Cefaleia | Sem evidências |

Referências:

COX, A. et al. CUA guideline: Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/ Bladder Pain Syndrome. **Canadian Urological Association Journal**, v. 10, n. 5-6, p. 136-55, 2016.

GARZON, S. et al. An update on treatment options for interstitial cystitis. **Menopause Review**, v. 19, n. 1, p. 35-43, 2020.

GIUSTO, L. L, ZAHNER, P. M., SHOSKES, D. A. **An evaluation of the pharmacotherapy for interstitial cystitis**. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 19, n. 10, p. 1097-1108, 2018. DOI: 10.1080/14656566.2018.1491968.

HAN, E. et al. Current best practice management of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. **Therapeutic Advances in Urology**. v. 10, n. 7, p. 197-211, 2018. DOI: 10.1177/1756287218761574.

HANNO P. M. et al. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. AUA guideline amendment. **Journal of Urology**, v. 193, n. 5, p. 1545-1553, 2015.

NICKEL, J. C. et al. Pentosan Polysulfate Sodium for Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: Insights from a Randomized, Double-Blind, Placebo-

Controlled Study. **The Journal of Urology**, v. 193, n. 3. p. 857-862, 2014. DOI: 10.1016/j.juro.2014.09.036.

OGAWA T., et al. Pharmacological management of interstitial cystitis /bladder pain syndrome and the role cyclosporine and other immunomodulating drugs play. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 11, n. 5, p. 495-505. DOI :10.1080/17512433.2018.1457435.

Observações:

A:Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência (metanálises ou ensaios clínicos randomizados).

B: Estudos experimentais ou observacionais de menos consistência (outros ensaios clínicos não randomizados ou estudos observacionais ou estudos caso-controle).

C: Relatos ou séries de casos (estudos não controlados)

Tratamento de IC/BPS Terapia Intravesical
Segunda Linha

| Fármaco | Mecanismo de ação | Resposta (6 meses) % | Efeitos Colaterais % | Efeitos Colaterais | Grau de Recomendação Guideline (AUA) |
|--------------------------------|---|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|---|
| Dimetilsulfoxido (DMSO) | Anti-inflamatório Inibição do colágeno Bloqueio neural Relaxamento da musculatura lisa | 70% Lesão Hunner | | Dor após aplicação | B |
| Heparina | Análogo GAC Utilizada com frequência associada à outras drogas | 56 -73% | | Efeitos relacionados ao procedimento | C |
| Ácido hialurônico | Efeito anti-inflamatório desativação | 30- 87% | | Efeitos relacionados ao procedimento | C |

| | | | | | |
|---|---------------------|--------|--------------|-----------|---|
| | | | NF-k β | | |
| Lidocaína alcalinizada | Anestesia local | 30% | | | B |
| Polisulfato Pentosan (PPS) | Análogo Heparina | 40-62% | Raro | Hematúria | C |

Referências:

COX, A. et al. CUA guideline: Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/ Bladder Pain Syndrome. **Canadian Urological Association Journal**, v. 10, n. 5-6, p. 136-55, 2016.

GARZON, S. et al. An update on treatment options for interstitial cystitis. **Menopause Review**, v. 19, n. 1, p. 35-43, 2020.

GIUSTO, L. L., ZAHNER, P. M., SHOSKES, D. A. **An evaluation of the pharmacotherapy for interstitial cystitis**. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 19, n. 10, p. 1097-1108, 2018. DOI: 10.1080/14656566.2018.1491968.

HAN, E. et al. Current best practice management of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. **Therapeutic Advances in Urology**. v. 10, n. 7, p. 197-211, 2018. DOI: 10.1177/ 1756287218761574.

HANNO P. M. et al. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. AUA guideline amendment. **Journal of Urology**, v. 193, n. 5, p. 1545-1553, 2015.

KEANE, J. et al. A comparison of two intravesical bladder instillations for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 256, p. 230–234, 2021.

NOMIYA, A. et al. **On- and post-treatment symptom relief by repeated instillations of heparin and alkalized lidocaine in interstitial cystitis.** International Journal of Urology, v. 20, p. 1118–1122, 2013. DOI: 10.1111/iju.12120.

OPHOVEN, A. et al. Efficacy of pentosan polysulfate for the treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: results of a systematic review of randomized controlled trials. **Current Medical Research and Opinion**, v. 25, n. p. 1495-1503. DOI: 10.1080/03007995.2019.1586401.

Observações:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência (metanálises ou ensaios clínicos randomizados).

B: Estudos experimentais ou observacionais de menos consistência (outros ensaios clínicos não randomizados ou estudos observacionais ou estudos caso-controlado).

C: Relatos ou séries de casos (estudos não controlados).

Tratamento de IC/BPS
Tratamento Cirúrgico Minimamente Invasivo
Terceira Linha

| | Resposta (6 meses) | Efeitos Colaterais % | Efeitos Colaterais | Grau Recomendação Guideline (AUA) |
|---|-------------------------------|---|---|--|
| Hidrodistensão (HD) | 0 - 37% | 20% | Surto de sintomas Ruptura bexiga Necrose | C |
| Eletrocoagulação Transuretral LASER (Nd-YAG) | 65 - 70% | | Perfuração Hemorragia Fibrose | C |
| Ressecção Transuretral Lesão Hunner | 40% | | Perfuração Hemorragia Fibrose | C |
| Toxina Botulínica (BTX-A) | | Bloqueio bioquímico reversível de acetilcolina 72% | Hematúria Retenção Urinária | C |
| Neuromodulação Sacrolíaca (SNM) | 50% | | Estimulação dor Infecção | C |

Referências:

COX, A. et al. CUA guideline: Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/ Bladder Pain Syndrome. **Canadian Urological Association Journal**, v. 10, n. 5-6, p. 136-55, 2016.

GARZON, S. et al. An update on treatment options for interstitial cystitis. **Menopause Review**, v. 19, n. 1, p. 35-43, 2020.

GIUSTO, L. L, ZAHNER, P. M., SHOSKES, D. A. **An evaluation of the pharmacotherapy for interstitial cystitis**. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 19, n. 10, p. 1097-1108, 2018. DOI: 10.1080/14656566.2018.1491968.

HAN, E. et al. Current best practice management of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. **Therapeutic Advances in Urology**. v. 10, n. 7, p. 197-211, 2018. DOI: 10.1177/1756287218761574.

HANNO P. M. et al. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. AUA guideline amendment. **Journal of Urology**, v. 193, n. 5, p. 1545-1553, 2015.

KO, K. J. et al. Comparison of the Efficacy Between Transurethral Coagulation and Transurethral Resection of Hunner Lesion in Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome Patients: A Prospective Randomized Controlled Trial. **European Association of Urology**. v. 77, n. 5, p. 644–651, 2020.

VARGAS, O. D. C.; GARCÍA, P. H. A.: Eficacia de la toxina botulínica A para el tratamiento del síndrome de dolor vesical: una revisión sistemática. **Actas Urológicas Españolas**, v. 42, p. 152-162, 2018.

Observações:

C: Relatos ou séries de casos (estudos não controlados).

APENDICE 2

| ÍNDICE DE SINTOMAS E PROBLEMAS CISTITE INTERSTICIAL | |
|---|--|
| Circule a resposta que melhor descreve como você se sente em relação a cada questão | |
| Q | Índice de Sintomas |
| Q1 | Durante o último mês quantas vezes você sentiu forte vontade de urinar de repente (com pouco ou nenhum aviso) |
| 0 | Nenhuma vez |
| 1 | Poucas vezes |
| 2 | Menos da metade das vezes |
| 3 | Quase metade das vezes |
| 4 | Mais da metade das vezes |
| 5 | Quase sempre |
| Q2 | Durante o último mês, você teve que urinar menos de duas horas (após urinar a última vez) |
| 0 | Nenhuma vez |
| 1 | Poucas vezes |
| 2 | Menos da metade das vezes |
| 3 | Quase metade das vezes |
| 4 | Mais da metade das vezes |
| 5 | Quase sempre |
| Q3 | Durante o último mês quantas vezes você levantou á noite para urinar |
| 0 | Nenhuma vez |
| 1 | Uma vez |
| 2 | Duas vezes |
| 3 | Três vezes |
| 4 | Quatro vezes |
| 5 | Cinco ou mais vezes |
| Q4 | Durante o último mês você sentiu dor ou ardência na bexiga |
| 0 | Nenhuma vez |

| | |
|----------|----------------------------------|
| 1 | Poucas vezes |
| 2 | Menos da metade das vezes |
| 3 | Quase metade das vezes |
| 4 | Mais da metade das vezes |
| 5 | Quase sempre |
| | Escore de Sintomas (ICSI) |

| ÍNDICE DE SINTOMAS E PROBLEMAS CISTITE INTERSTICIAL | |
|---|---|
| Circule a resposta que melhor descreve como você se sente em relação a cada questão | |
| P | Índice de Problemas |
| P1 | Durante o último mês, o quanto urinar muitas vezes foi um problema para você |
| 0 | Nenhum problema |
| 1 | Muito pequeno problema |
| 2 | Pequeno problema |
| 3 | Médio problema |
| 4 | Grande problema |
| P2 | Durante o último mês, o quanto levantar-se à noite para urinar foi um problema para você |
| 0 | Nenhum problema |
| 1 | Muito pequeno problema |
| 2 | Pequeno problema |
| 3 | Médio problema |
| 4 | Grande problema |
| P3 | Durante o último mês, o quanto a vontade (necessidade) de urinar de repente tem sido um problema para você |
| 0 | Nenhum problema |
| 1 | Muito pequeno problema |
| 2 | Pequeno problema |
| 3 | Médio problema |

| | |
|-----------|--|
| 4 | Grande problema |
| Q4 | Durante o último mês o quanto a ardência, a dor, o desconforto ou a pressão na bexiga foi um problema para você |
| 0 | Nenhum problema |
| 1 | Muito pequeno problema |
| 2 | Pequeno problema |
| 3 | Médio problema |
| 4 | Grande problema |
| | Escore de Problemas (ICPI) |
| | Escore Total (ICSI/ICPI) |

APENDICE 3

Definições e Parâmetros de Urofluxometria

| Parâmetro | Definição | Valor Normal |
|--|---|--------------------------------|
| Fluxo máximo livre ($Q_{\max \text{ livre}}$) Und:ml/s | Valor máximo do fluxo urinado durante a micção. Reflete a pressão gerada pelo detrusor (energia cinética) Expressa a velocidade de encurtamento da fibra detrusora. | 12 – 20 (mL/s) |
| Fluxo urinário livre normalizado ($Q_{\max \text{ livre}}^{0,33}$) Und: mL/s | Fluxo urinário máximo corrigido para volume vesical. Permite a comparação de diferentes fluxos em diferentes volumes. | Ausência de valores referência |
| Fluxo urinário médio livre (Q_{med}) Und:mL/s | Volume eliminado dividido pelo tempo de fluxo. Calculo: Volume total eliminado / tempo de fluxo (mL/s) | Ausência de valores referência |
| Fluxo urinário médio livre normalizado ($Q_{\text{med} \text{ livre}}^{0,33}$) Und: mL/s | Fluxo urinário médio corrigido para volume vesical. Permite a comparação de diferentes fluxos em diferentes volumes. | Ausência de valores referência |
| Tempo de fluxo FT (Und: s) | Tempo mensurável no qual a micção realmente ocorreu | 3 - 20s |
| Duração Total do Fluxo (VT) und: s | Duração total da micção incluindo interrupções. Quando não ocorrer interrupções o tempo de esvaziamento é igual ao tempo de fluxo | |

| | | |
|--|--|------------------------------|
| Tempo para fluxo máximo (t - Q_{max}) | Tempo transcorrido do início da micção até Q _{máx} Velocidade de encurtamento aumenta e a potência vesical é máxima | 1/3 do tempo total de micção |
| Volume eliminado (V mL) | Volume de urina eliminado pela uretra durante micção. Utilizado para avaliar função do trato urinário e pode refletir a disfunção de armazenamento e esvaziamento vesical | 121 a 638mL |
| Resíduo pós-miccional PVR (mL) | Volume de urina deixado na bexiga após micção. Avaliado através de ultrassom com tempo médio de 60s. | ≤ 50mL |
| Eficiência de esvaziamento BVE (%) | Descrição numérica da eficiência de esvaziamento Cálculo: (Volume eliminado / Volume eliminado + PVR) x 100 | ≥ 95% |

Definições e Parâmetros de Urofluxometria

| Parâmetro | Definição | Valor Normal |
|--|---|----------------------------|
| Velocidade de encurtamento detrusor (V_{DET}) | Parâmetro que reflete a contratilidade do Detrusor Cálculo: $V_{DET} = Q_{max} / \{ 2 [3 (V + V_0) / 4\pi]^{2/3} \}$ V₀ = 10 ml | |
| Área vesical (m²) | Raio $_{bexiga} = ((V/\pi) (3/4))^{1/3}$ $A_{m^2} = 4 \pi x r^2$ | |
| Força Und: N | $F_{(N)} = P_{DET (PASCAL)} x \acute{A}rea_{m^2}$. | |
| Potencia mecânica W/m² | $P_{(W/m^2)} = F_{(N)} x V_{DET (M/s)}$ | 11 -24 W/m ² |

Definições e Parâmetros Cistometria

| Parâmetro | Definição | Valores |
|--|---|----------------------------------|
| Primeiro desejo miccional | Primeira percepção de volume intravesical | ≈ 132 (mL) |
| Desejo miccional normal (DN) | Volume vesical que levaria paciente ao esvaziamento, podendo ainda ser retardado | 200 -330 (mL) |
| Forte desejo miccional | Desejo persistente de urinar sem medo de perda | > 280 (mL) |
| Aumento de sensibilidade vesical | Sensibilidade aumentada durante o enchimento vesical Forte desejo miccional com baixo volume vesical Capacidade cistométrica máxima inferior capacidade vesical esperada Ausência de alterações na pressão do detrusor | |
| Capacidade vesical Und: ml | Volume vesical ao final da fase de enchimento onde a micção não pode ser retardada. | 300 -500 (mL) |
| Pressão Detrusor (P_{DET}) Und: cmH ² O | Determinada pelo componentes ativos e passivos da parede vesical Calculo: $P_{DET} = P_{VES} - P_{ABD}$ | < 20 (cmH ² O) |
| Complacência vesical | Capacidade vesical de armazenar urina a baixas pressões. Representa a propriedade viscoelástica da bexiga e promove avaliação do risco da deterioração | 30 -100 (mL/cm H ₂ O) |

do trato urinário superior.

**Hiperatividade
detrusor
(DO)**

Contrações detrusoras involuntárias durante
enchimento

Ausente

Definições e Parâmetros Estudo Fluxo/pressão

| Parâmetro | Definição | Valores normais |
|--|---|---|
| Pressão do detrusor no fluxo máximo ($P_{DET} \cdot Q_{max}$) Und : cmH₂O | Magnitude de contração do Detrusor no fluxo máximo | 18 - 30 cmH ₂ O |
| Índice de Contratilidade Vesical (BCI) (cmH₂O) | Método de rastreamento de função do músculo detrusor $BCI = P_{DET} \cdot Q_{max} \times 5 Q_{max}$ | Forte: >150 Normal: 100 - 150 Fraco: <100 |
| Velocidade de encurtamento Detrusor (V_{DET}) cm/s | Parâmetro que reflete a contratilidade do Detrusor Cálculo: $V_{DET} = Q_{max} / \{ 2 [3 (V + V_0) / 4\pi]^{2/3} \}$ $V_0 = 10ml$ | |
| Fator Watts (WF) | Avaliação a força aplicada por unidade de área da bexiga Calcula a potência do detrusor necessária para contração volumétrica. Representa de potência mecânica vesical $WF = [(P_{DET} + a) \times (V_{DET} + b) - a \cdot b] / 2\pi$ $a = 25cmH_2O \quad b = 6mm/s$ | Valor corte: 7W/m ² |
| Detrusor | Contração detrusora continua que leva ao esvaziamento | |

| | | |
|---------------------------|--|--|
| normal | adequado da bexiga dentro de um intervalo de tempo normal A amplitude de contração do detrusor (força/potência) tende a aumentar em resposta a estímulos de resistência uretral até esvaziamento completo | |
| Detrusor | | BCI < 100 |
| Hipocontrátil (DU) | Força e/ou duração reduzida resultando em prolongamento ou falha em obter esvaziamento vesical. | WF: < 7W/m ² RPM: ≤ 50ml |

Equação de Hill

Relaciona a força ativa (F) produzida pelo músculo a velocidade de encurtamento

(v)

$$[(F+a) \cdot (v+b) = (F_{ISO} + a) b]$$

Onde:

a = constante igual a $\frac{1}{4} F_{ISO}$

Sob condições isométricas $v = 0$ então $F = F_{ISO}$

A velocidade máxima de encurtamento é atingida se $F = 0$ e igual $4b$.

***Supondo que a bexiga seja esférica, relações geométricas envolvem o volume da bexiga com a força na parede da bexiga e a pressão do detrusor e a velocidade de encurtamento da circunferência vesical e a taxa de fluxo urinário.**

Adaptado de Griffiths - 1991

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO E ESCLARECIDO (TCLE)

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**
1. Informações do Participante da Pesquisa

| | | |
|--|---------------------------------------|-----------------------------------|
| Nome: | | |
| Documento de Identidade (tipo): | Nº: | Sexo: () M () F |
| Local de Nascimento: | Data de Nascimento: / / | |
| Endereço: | | Nº.: |
| Complementos: | Bairro: | |
| Cidade: | | Estado: |
| CEP: | Telefones: | |

Você está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa abaixo identificado. O documento contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que estamos fazendo. Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se desistir, a qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você.

DADOS SOBRE A PESQUISA

2. Título do Projeto de Pesquisa

| |
|---|
| Avaliação da Reposta ao uso do Gás Ozônio Intravesical na Cistite e Síndrome da Bexiga Dolorosa |
|---|

3. Nome do Pesquisador Responsável

| | |
|---|---------------------------|
| Maria Verônica de Araujo Pires | |
| Afiliação: Universidade Anhembi Morumbi | |
| Cargo/ Função:Médica | Nº de registro: CRM:53798 |
| CV Lattes: | |

4. Nome do Pesquisador Assistente (Orientador)

| | |
|--|---|
| | |
| E-mail: | Fone |
| Cargo/Função: Pesquisador/Professor | Afiliação: Universidade Anhembi Morumbi |
| CV Lattes | |

5. Instituição/Instituições

| |
|------------------------------|
| Universidade Anhembi Morumbi |
|------------------------------|

ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA

O objetivo desta pesquisa é verificar a possibilidade de resposta à administração do gás Ozônio Intravesical em pacientes portadores de Cistite Intersticial e Síndrome da Bexiga Dolorosa.

O benefício esperado é uma redução dos sintomas clínicos, dos riscos inerentes à recorrência da doença e ao uso de antibióticos sistêmicos, determinante de desenvolvimento de resistência bacteriana o que torna os eventos subsequentes mais graves, controle parcial ou total do quadro de dor e redução do número de eventos por ano.

A Ozonioterapia é um procedimento médico praticado no Brasil desde o ano de 1975, com o conhecimento do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP). O Conselho Federal de Medicina considera o procedimento “**experimental**”, segundo a Resolução CFM nº 2.181/2018.

A mistura gasosa oxigênio-ozônio, apresenta propriedades terapêuticas, que permite a sua utilização em diversas doenças inflamatórias com ação comprovada através de estudos científicos. Tem capacidade de melhorar a oxigenação tecidual, além de ação “reguladora” no sistema imunológico. Estas ações são muito úteis no controle de eventos inflamatórios em conjunção ao tratamento convencional para tratamento das alterações verificadas no músculo da bexiga.

O tratamento proposto consiste na administração de 100 ml gás ozônio medicinal no interior da bexiga, através cateterismo vesical realizado com uma sonda uretral de alívio nº 10, precedido pela lavagem da cavidade vesical com Soro Fisiológico 0,9% com volume de 500 ml. O número total de sessões de Ozonioterapia Intravesical proposto é de seis sessões, podendo ocorrer aumento ou redução deste número de acordo com a evolução apresentada pelo paciente.

POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS ASSOCIADOS AO PROCEDIMENTO:

O **Cateterismo Vesical** é uma técnica comum em ambientes hospitalares e consiste na introdução de um cateter (sonda uretral) flexível com superfície rigorosamente lisa e ponta arredondada, pela uretra até a bexiga. Apesar de ser um procedimento de fácil execução por profissionais habilitados não se apresenta isento de riscos. Os riscos inerentes ao procedimento são:

1. Infecções determinadas pela contaminação do cateter no momento da execução do procedimento por bactérias locais (vulva, glândula) e condução destes patógenos para o interior da bexiga.
2. Trauma de uretra, determinado por alterações no trajeto da sonda uretral.
3. Dor e sangramento uretral

Utilização de Ozônio:

Apesar de praticamente isento de efeitos colaterais a utilização de ozônio gás pode determinar irritação nos olhos e de vias respiratórias determinadas pela inalação inadequada.

Para controle dos possíveis riscos relacionados ao procedimento todas as medidas de segurança serão utilizadas dentre elas:

1. Espaço físico utilizado para realização do procedimento equipado com ventilação e sistema de exaustão de ar.
2. Utilização de equipamentos de segurança ocupacional (EPI): luvas de procedimento descartáveis para assepsia, luva estéril para cateterização vesical, máscaras;
3. Uso de materiais descartáveis e de uso único.
4. Técnica rigorosamente asséptica.
5. Utilização de dispositivos uretrais de calibre adequado e procedimento de cateterização vesical realizado por profissionais habilitados para realização do procedimento.

Asseguro-lhe que serão respeitados os seus direitos de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12, citados abaixo, tendo você:

1º - a garantia de receber informações gerais sobre a justificativa, os objetivos e os procedimentos que serão utilizados, assim como o esclarecimento e orientação sobre qualquer dúvida referente a esta pesquisa;

2º - a liberdade de retirar o seu consentimento a qualquer momento e/ou deixar de participar deste estudo, sem que isto lhe traga penalização ou prejuízo de qualquer natureza à sua pessoa, ao doente e aos seus familiares;

3º - a segurança de que não será identificado (a) e que serão mantidos o sigilo e o caráter confidencial de informações relacionadas à sua privacidade. Caso haja necessidade de identificação, o consentimento deverá ser declarado junto à assinatura do Paciente/ Sujeito do Estudo/ Responsável Legal.

4º - a garantia de não existência de riscos, danos físicos ou mesmo constrangimento moral e ético;

5º - a garantia de que, se houver despesas decorrentes de sua participação na pesquisa, de qualquer espécie, em todas as situações em que dela necessite, serão garantidas por este pesquisador. A sua participação é isenta de despesas, não ocorrendo custeio de planos de saúde, ou SUS, com assistência integral gratuita devido a danos direto-indiretos, imediatos ou tardios determinados pelo uso do gás Ozônio pelo tempo necessário para recuperação; entretanto tenha ciência de que não será remunerado pela participação na pesquisa;

6º - a garantia de que toda e qualquer responsabilidade nas diferentes etapas desta pesquisa é deste pesquisador; incluindo os gastos relativos aos cuidados e assistência médica em caso de alguma reação relacionada ao procedimento objeto da pesquisa ou despesas comprovadamente decorrentes da participação no estudo nos dias em que for necessária sua presença para consulta ou exames, dentre elas, transporte, alimentação.

7º - a garantia de que todo o material referente à Coleta dos Dados para a construção dessa pesquisa e de outros estudos posteriores correlacionados ficará sob a guarda deste pesquisador, o qual poderá ser solicitado por você a qualquer momento.

8º - o sujeito da pesquisa será encaminhado ao seu médico assistente ou à rede pública, caso julgue necessário o pesquisador médico, mediante guia de encaminhamento.

9º - O (a) paciente autoriza a execução e utilização de fotografias, realização de exames complementares para seguimento da evolução apresentada e utilização dos resultados em estudos e pesquisa que objetivem o avanço científico da Medicina, eventos médicos científicos, publicações em revistas científicas desde que preservada a identidade, observadas a confidencialidade, o sigilo e a privacidade dos seus dados pessoais e identificação.

10º - Informamos que o participante da pesquisa apresenta o direito de buscar indenização diante de eventuais danos comprovadamente associados ou decorrentes da pesquisa.

11º - Informamos que o procedimento objeto da pesquisa é experimental, não existindo a garantia de cura sendo tratamento coadjuvante e que em nenhum momento deve ocorrer a suspensão de medicações de uso regular associados ao tratamento de patologias crônicas.

O (a) paciente ou responsável deverá comunicar ao pesquisado responsável todo e qualquer efeito ou sintoma clínico apresentado, no momento do procedimento e no período subsequente a qualquer hora:

Distal Day Clinic: Rua Alaska nº 40/70 Jd. Flórida – Jacareí.

Email: distal@distal.com.br

Fones: (12) 3354-4104/ 3354-4109/ 98850-1475

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, igualmente válidas, assinadas e **rubricadas em todas as suas páginas**, pelo pesquisador ou responsável por ele delegado e pelo participante ou responsável legal, sendo uma retida com o pesquisador responsável e outra com o participante da pesquisa conforme o disposto pela Resolução CNS nº 466 de 2012, itens IV. 3.f e IV. 5.d.

Pesquisa avaliada e autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Anhembí Morumbi, Estrada Dr. Altino Bondesan, 500, São José dos Campos/SP. CEP 12247-016. Telefone: (12) 3945-1359.

CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente protocolo de pesquisa, e inclusive torná-lo público em trabalhos científicos da pesquisadora Maria Verônica de Araújo Pires e do orientador deste estudo, o Dra. Adriana Barrinha F. Moretti desde que respeitado o aqui estipulado.

Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Sendo assim, declaro o meu consentimento em participar, livre e voluntariamente, como sujeito desta pesquisa, assinando com o pesquisador e rubricamos as páginas anteriores.

Assinatura do Paciente/ Responsável Legal

Data ____/____/____

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Data ____/____/____

ANEXO 2

| | | |
|---|---|---|
|  <p>Universidade Anhembi Morumbi <small>LALIMBATE INTERNACIONAL UNIVERSITATE</small></p> | <p>UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI/ INSTITUTO SUPERIOR DE COMUNICAÇÃO PUBLICITÁRIA - ISCP / SP</p> |  |
| PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP | | |
| DADOS DO PROJETO DE PESQUISA | | |
| <p>Título da Pesquisa: Avaliação da Resposta ao uso do Gás Ozônio Intravesical na Infecção Recorrente de rato Urinário Inferior Pesquisador: Maria Verônica de Araújo Pires Área Temática: Versão: 2 CAAE: 22106619.0000.5492 Instituição Proponente: ISCP - SOCIEDADE EDUCACIONAL LTDA.</p> | | |
| DADOS DO PROJETO DE PESQUISA | | |
| Número do Parecer: 3.825.596 | | |
| DADOS DO PARECER | | |
| <p>A infecção recorrente de trato urinário inferior apresenta importante prevalência em idosos frágeis portadores de alterações anatômicas e funcionais ou relacionadas ao uso de cateteres intravesicais de longa permanência. A incidência é elevada em mulheres pós-menopausa. A taxa de recorrência é caracteristicamente associada a eventos mais graves, com risco de desenvolvimento de septicemia e mortalidade importante com resistência a antibioticoterapia progressiva. O ozônio medicinal apresenta comprovado efeito bactericida com ação direta na membrana citoplasmática bacteriana com efeitos promissores em modelos animais. No sistema imune ativa a defesa não específica, modula a atividade fagocitária e adéqua a síntese de Cininas. O objetivo do trabalho é avaliar o efeito da administração de gás ozônio intravesical em pacientes portadores de infecção recorrente de trato urinário inferior com evidências clínicas e laboratoriais de baixa resposta a terapêutica convencional.</p> | | |
| Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: | | |
| <p>É um projeto com condições de realização, definido em termos metodológicos e logísticos, caracterizando exequibilidade na proposta.</p> | | |
| Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: | | |
| Estão adequados e contemplam as exigências da resolução 466/12 | | |
| Recomendações: | | |
| Sem recomendações. | | |
| Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: | | |
| Sem pendências | | |
| Considerações Finais a critério do CEP: | | |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Apresentar relatório parcial da pesquisa, semestralmente, a contar do início da mesma. 2. Apresentar relatório final da pesquisa até 30 dias após o término da mesma. 3. O CEP UAM deverá ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. | | |

4. Quaisquer documentações encaminhadas ao CEP UAM deverão conter junto uma Carta de Encaminhamento, em que conste o objetivo e justificativa do que esteja sendo apresentado.
5. Caso a pesquisa seja suspensa ou encerrada antes do previsto, o CEP UAM deverá ser comunicado, estando os motivos expressos no relatório final a ser apresentado.
6. O TCLE deverá ser obtido em duas vias, uma ficará com o pesquisador e a outra com o sujeito de pesquisa.
7. Em conformidade com a Carta Circular nº. 003/2011 CONEP/CNS, faz-se obrigatório a rubrica em todas as páginas do TCLE pelo sujeito de pesquisa ou seu responsável e pelo pesquisador.

Situação do Parecer:

Aprovado

ClinicalTrials.gov PRS

Protocol Registration and Results System

ClinicalTrials.gov Protocol Registration and Results System (PRS) Receipt

Release Date: March 1, 2021

ClinicalTrials.gov ID: [Not yet assigned]

Study Status

Record Verification: March 2021

Overall Status: Active, not recruiting

Study Start: March 20, 2020 [Actual]

Primary Completion: September 30, 2020 [Actual]

Study Completion: March 2021 [Anticipated]

Sponsor/Collaborators

Sponsor: Anhembi Morumbi University

Responsible Party: Principal Investigator

Investigator: Maria Verônica de Araújo Pires [mvdearaujopires]

Official Title: Master's Student

Affiliation: Anhembi Morumbi University

Collaborators:

Oversight

U.S. FDA-regulated Drug: No

U.S. FDA-regulated Device: No

U.S. FDA IND/IDE: No

Human Subjects Review: Board Status: Approved

Approval Number: 22106619.400005492

Board Name: CAAE

Board Affiliation: Anhembi Morumbi University

Phone: (11) 2790.4658

Email: cep@anhembi.br

Address: Rua Dr. Almeida Lima, 1.134 - 2º andar - sala 207.Moooca -São Paulo -

CEP:03.164-000

Data Monitoring: Yes

FDA Regulated Intervention: No

Study Description

Brief Summary:

Interstitial Cystitis / bladder pain syndrome (CI / BPS) is a debilitating pathology with a negative impact on the quality of life of affected individuals. It is characterized as the sensation of pain or discomfort related to the urinary bladder, accompanied by symptoms of the lower urinary tract, in the absence of infection. Among the phenotypes are Cystitis with Hunner's ulcer, essentially inflammatory pathology and without Hunner's lesion, non-inflammatory frequently associated with somatoform systemic changes. Functional changes in urothelium and epithelial barrier, neurogenic inflammation and autoimmune mechanisms are involved in the development of the disease. Medical ozone has anti-inflammatory, antioxidant, cytoprotective, antimicrobial and immunomodulatory properties. When administered, it is dissolved in biological fluids, immediately reacting with glycoproteins composed of carbohydrates and polypeptide chains. This reaction results in the formation of hydrogen peroxide (H₂O₂), lipid oxidation products (LOS), increased activation of erythroid-related nuclear transcription factors (Nrf2) activation of antioxidant response transcription elements (ARE) and increased variety of antioxidant enzymes that act as free radical scavengers. Benefits of O₃ have been demonstrated in the treatment of neuropathic pain

and hyperalgesia associated with the analgesic and anti-inflammatory effect.

The objective of this work is to evaluate the effect of intravesical ozone gas administration in patients with Interstitial Cystitis / Painful Bladder Syndrome with low response to conventional therapy.

Detailed Description:

Interstitial Cystitis / bladder pain syndrome (IC / BPS) is a debilitating pathology with a negative impact on the quality of life of its patients [1,3]. According to the European Society for the Study of IC / BPS (ESSIC) it is expressed as a sensation of pain, pressure or discomfort related to the urinary bladder accompanied by symptoms of the lower urinary tract [2]. Symptoms occur in the absence of infection and obvious pelvic pathologies lasting more than six weeks [1-3, 5].

The IC / BPS has a variety of clinical phenotypes and potential etiologies. Among the phenotypes are included cystitis (IC) associated with Hunner's ulcers, known as ESSIC BPS type 3 and without Hunner's lesion, ESSIC type 1, 2. Differentiation between the subtypes is performed through cystoscopy by the presence or absence of Hunner's lesions [2, 3, 8] The dysfunctions resulting from IC / BPS originate around the bladder, adjacent pelvic organs and part of the neural tissue that controls bladder function. Functional changes in urothelium and epithelial barrier, neurogenic inflammation and autoimmune mechanisms are involved in the development of the disease [3, 6, 10] The urothelium is covered by a layer of glycosaminoglycans (GACs) forming a protective barrier to the underlying tissues against urinary constituents and promoting selective control of molecules towards the bladder wall [10].

Molecular and structural changes in the GACs layer associated with the inflammatory process cause changes in urothelial permeability allowing toxic substances and urinary cations to reach the muscle and neural layer. The loss of the urothelial barrier allows chemical, cytotoxic stimuli to come into direct contact with peripheral bladder afferent neurons with persistent sensitization, central nervous amplification and local inflammatory reaction. [3,10] Neurotransmitters released by peripheral neurons, including vasoactive peptides, calcitonin and tachykinins induce mast cell degranulation and release of pro-inflammatory mediators such as histamine, serotonin, tryptase, TNF- α and NGF, IL6 resulting in local inflammation. These inflammatory mediators act on afferent neurons in a positive feedback loop resulting in the release of neurotransmitters that exacerbate mast cell degranulation and local inflammatory response, with functional destruction of bladder tissue, fibrosis, low Detrusor compliance and hyperactivity [3,4, 9, 10] Alterations in the Autonomic Nervous System with sympathetic hyperactivity and exacerbation of the sensation of pain induces a condition of hyperalgesia associated with stress, in addition to contributing to the maintenance and worsening of the functional changes of the bladder. Persistent spinal cord activation can mediate pain after resolution of the inflammatory process [6].

The bladder pain syndrome is a common cause of chronic pelvic pain. It presents low long-term therapeutic response, innovative therapeutic modalities in the field of current studies.

Ozone gas (O₃) is a molecule made up of three oxygen atoms with an unstable structure given a mesomeric effect. It has an average life of 40min at 20° C [11, 12, 16] The interest in the therapeutic use of O₃ in several diseases is growing. This interest is associated with anti-inflammatory, cytoprotective, antioxidant, antimicrobial and immunomodulatory properties. Animal models suggest

beneficial and prophylactic effects of O₃ therapy on age-related oxidative stress [12, 14,15].

When administered, O₃ is dissolved in biological fluids, reacting immediately with glycoproteins composed of carbohydrates and polypeptide chains (proteoglycans, collagen types II and IV). This reaction results in the formation of hydrogen peroxide (H₂O₂), lipid oxidation products (LOS), increased activation of erythroid-related nuclear transcription factors (Nrf2) activation of antioxidant response transcription elements (ARE) and increased variety of antioxidant enzymes that act as free radical scavengers. [11-14] Benefits of O₃ have been demonstrated in the treatment of neuropathic pain and hyperalgesia associated with the analgesic and anti-inflammatory effect. Animal models demonstrate decreased and normalized expression of caspases and IL -1 β , TNF- α [13,14]. At low doses, O₃ reduces the synthesis of prostaglandins (PGS) by inhibiting prostaglandin endoperoxide synthase (PGHS2) and cyclooxygenase (COXs). This fact is critical in preventing neural sensitization following persistent stimulation of intracellular pathways responsible for the excessive

release of cytokines, PGs, or glutamate [12,14,15].

ETHICAL CRITERIA.

All patients must undergo the signature of the Informed Consent Form for Medical Treatment with Medicinal Ozone METHODOLOGY This is an interventional, controlled study that provides for the application of intravesical ozone gas as an alternative treatment for patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome The study foresees the participation of 50 patients with interstitial cystitis /bladder pain syndrome and will be developed in the Hospital Unit of Nephrology and Urology Distal, located in the city of Jacareí, São Paulo, Brazil.

DIAGNOSTIC CRITERIA

1.1 History A thorough general medical history to identify typical diagnostic symptoms of Interstitial cystitis and bladder pain syndrome and other potential mimicking causative conditions. Figure 1 shows a flowchart of clinical approach.

1.2 Physical examination The physical exam include an abdominal and pelvic exam, with particular focus for masses, bladder distension and suprapubic tenderness. In men, sensitivity will be analyzed through palpation of the perineal area between the scrotum and anus. In women sensitivity will be analyzed through palpation of the anterior vaginal wall along the course of the urethra up to the bladder neck.

1.3 DIAGNOSTIC METHODS

A. Urinalysis and Culture A urine dipstick will be performed on all patients The laboratory method of qualitative and quantitative determination of pathogenic microorganisms in the urinary tract will be performed. Urinary tract infection will be characterized by the bacterial growth of at least 10⁵ Colony Forming Units per ml of urine (100.000 CFU / mL). The collection of urinary sample will be performed with aseptic technique avoiding contamination with the microbiota of the perineum, prostate, urethra and vagina.

B. Ultrasound Urinary Tract Abdominal and pelvic ultrasonography will be performed on all patients. C. Urodynamic Assessment Study carried out with the purpose of obtaining functional information on vesical storage and emptying. The procedure technique and suitability values are shown in Tables 4; 5 and 6 of Annex -1.

D Symptom scores Symptom score IC / BPS will be used to establish a baseline of symptom severity at admission and subsequently, track response to treatment and disease relapse. It Will be used the O'Leary-Sant Symptom and Problem Index, that is validated and widely used as a self-report measure of urinary and pain symptoms and how problematic these symptoms are for individuals [2, 21]. The measure assesses both symptoms and problems of IC/ BPS each with four questions, yielding a symptom score (ICSI), problem score (ICPI), and total severity score. Symptom scores (ICSI) range from 0 to 21 and problem scores (ICPI) range from 0 to 16, with a total ICSI/ICPI combined score ranging from 0 to 37[21].

TREATMENT PROTOCOL

Patients who meet inclusion criteria will be subjected to conventional treatment of the diagnoses made and submitted to the application of intravesical medicinal ozone gas.

Therapeutic Scheme

1° Bladder wash with 0.9% Saline - 500 ml performed through urethral tube n ° 10; 2° Bladder emptying ; 3° Medical Ozone gas infusion 20 µg / ml - 60ml, intravesical forecast of two weekly sessions, with a total of six applications.

Clinical Follow-up Patients will be evaluated at each session using the score IC/ BPS and possible side effects. At the end of the sixth session, Uroculture and Urofluxometry will be scheduled.

Monthly assessments will be scheduled for up to six months from the end of treatment to verify the maintenance of therapeutic response over time

DATA ANALYSIS Qualitative data will be grouped into categories followed by the corresponding percentage. The analysis will be performed using SPSS software and Microsoft Excel.

Quantitative data will be presented in frequency distribution tables with mean, median and descriptive statistics. Statistical analysis performed using Student's t-test with significance values $p > 0.05$.

CLINICAL RISK It is a risk procedure estimated as small since the administration of Ozone

with controlled doses is safe and determinant of small side effects. The discomfort caused by the use of the urethral tube is small and performed safely.

The specialized professionals who will conduct the experiments will be available and able to offer any necessary attention

BENEFIT Patients who will be included in the present study have chronic pathology with impaired quality of life and inadequate response to conventional therapy. Based on scientific evidence, Ozone Therapy is expected to be a treatment alternative.

Conditions

Conditions: Interstitial Cystitis, Chronic Bladder Pain Syndrome

Keywords: Interstitial cystitis; Bladder Pain Syndrome; Ozone Therapy

Study Design

Study Type: Interventional

Primary Purpose: Treatment

Study Phase: Phase 2

Interventional Study Model: Single Group Assignment

Experimental. Nature of descriptive analysis of the exploratory type, as it seeks to gather characteristics and information about the studied phenomena

Number of Arms: 1

Masking: None (Open Label)

Allocation: N/A

Enrollment: 50 [Actual]

Outcome Measures

Primary Outcome Measure:

1. It is estimated that this study will contribute to elucidate whether intravesical ozone has an effect in the treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome.

Patients with Interstitial Cystitis admitted for study will be subjected to intravesical ozone gas administration with a schedule of six sessions, held twice a week.

After a period of treatment followed up on an outpatient basis for a period of six months to verify the effectiveness of the treatment [Time Frame: Patients will be subjected to follow-up for a period of six months to verify the effective response to treatment]

Contacts/Locations

Central Contact Person: Maria Pires, Pires

Telephone: +55(12)99164-6826

Email: mariaveronicapires46@gmail.com

Central Contact Backup: Adriana Barrinha, Moretti

Telephone: +55 (11) 97699-6918

Email: abmoretti@anhembri.br

Study Officials: Maria Pires, Pires

Study Principal Investigator

Anhembi Morumbi University

Locations: **Brazil**

Distal Nefrologia e Urologia

Jacaré, SP, Brazil, 12327-300

Contact: Jorge Casotti, Legal Diretor +55 (12) 99153-3334

jorge@distal.com.br

Principal Investigator: Maria Pires

Sub-Investigator: Adriana Moretti, Dra.

Sub-Investigator: Carlos Lima, Dr.

Sub-Investigator: Henrique Carvalho