



Universidade Federal do Maranhão
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Mestrado

RAYSA LINS CALDAS

**ATIVIDADE DO ÓLEO DE PEQUI (*Caryocar brasiliense*
Cambess.) NO TRATAMENTO DE INFECÇÃO DO TRATO
URINÁRIO EM MODELO EXPERIMENTAL DE BEXIGA
NEUROGÊNICA EM RATOS**

São Luís (MA)

2026

RAYSA LINS CALDAS

**ATIVIDADE DO ÓLEO DE PEQUI (*Caryocar brasiliense* Cambess.) NO
TRATAMENTO DE INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO EM MODELO
EXPERIMENTAL DE BEXIGA NEUROGÊNICA EM RATOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Rafael Cardoso Carvalho

Coorientador: Prof. Dr. Eduardo Martins de Sousa

São Luís (MA)

2026

**ATIVIDADE DO ÓLEO DE PEQUI (*Caryocar brasiliense* Cambess.) NO
TRATAMENTO DE INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO EM MODELO
EXPERIMENTAL DE BEXIGA NEUROGÊNICA EM RATOS**

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

Aprovado em:29/04/ 2026.

Membros da Banca:

Prof. Dr. Rafael Cardoso Carvalho (Orientador) – Presidente
Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Prof. Dr. Eduardo Martins de Sousa (Coorientador)
Universidade CEUMA-UNICEUMA

Profa. Dra. Alcina Vieira de Carvalho Neta – 1ª Examinadora
Universidade Estadual do Maranhão – UEMA

Profa. Dra. Mayara Cristina Pinto da Silva – 2º Examinador
Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Profa. Dra. Joicy Cortez de Sá Sousa (Memória)
Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Dedico este trabalho ao Senhor Jesus, razão da minha existência e fundamento da
minha caminhada. Foi Ele quem me sustentou até aqui;

À minha família, pelo amor, cuidado e apoio constante, sendo instrumento de Deus
em todos os momentos;

Àqueles que Deus colocou na minha vida, que trouxeram alegria, aprendizado e
novos significados à minha jornada;

E a todos que, mesmo diante das dificuldades, decidiram permanecer!

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, meu Senhor e Salvador Jesus Cristo, que me sustentou até aqui. Foi Ele quem me concedeu ânimo nos momentos de angústia, sabedoria nas decisões e fé para prosseguir e concluir esta etapa.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Rafael Cardoso Carvalho, expressei minha sincera gratidão pela orientação ao longo desta caminhada. Sua confiança em meu potencial foi fundamental em momentos decisivos, contribuindo significativamente para o desenvolvimento deste trabalho e para o meu crescimento acadêmico e profissional.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Eduardo Sousa, registro igualmente meu agradecimento. Ambos estiveram presentes na bancada, nos experimentos, na escrita e em cada detalhe, sendo essenciais não apenas para a realização desta pesquisa, mas também por me mostrarem, na prática, o que é ser um professor que faz a diferença na vida de seus alunos — pela postura firme e, ao mesmo tempo, gentil, acolhedora, inovadora e sempre presente.

À minha família, em especial à minha mãe, Solange Lins, base firme da minha vida, agradeço por todo amor, dedicação e por nunca medir esforços para que eu chegasse até aqui. Cada conquista minha carrega também o sacrifício e o cuidado de vocês.

Aos que caminharam comigo, sendo fonte de apoio, leveza e encorajamento durante essa jornada, em especial aos meus colegas Mayanne Marques, Flávia Nunes, Israel Viegas, Isaías Moreira, Gabriel Pereira e Eduardo Rodrigues. A presença de vocês tornou esse percurso mais significativo. Compartilhamos experiências, desafios e aprendizados — meu sincero agradecimento pela parceria e pelo companheirismo.

Aos meus amigos e colegas de trabalho, que muito me ajudaram, incentivando, inspirando e oferecendo suporte durante esse processo, em especial ao Prof. Lucas Borba, à Profa. Jaiza Leite e à Profa. Karyne Martins. Também agradeço ao nosso gestor, Prof. Josivan Alves, pela compreensão, incentivo ao meu crescimento e por ser um exemplo de profissional a ser seguido.

Às professoras Joicy Cortez e Socorro Cartagenes, que foram fundamentais com seus comentários e contribuições durante a construção deste trabalho. Com elas, aprendi que fazer ciência vai muito além de dados: envolve colaboração, acolhimento e apoio, o que me motiva ainda mais a prosseguir neste caminho.

À equipe do Cernitas, na pessoa do Prof. Dr. Daniel Chaves, e à médica veterinária Letícia, por me acolherem durante meu processo de aprendizado; e à equipe da VetCito, na pessoa dos médicos veterinários Orestes Luiz e Kellen.

À equipe do Biotério Central — Giuliano Lima, Verônica Saraiva, Alexandre Furtado, Dona Erianda e Sr. Rodrigo — pelo apoio e colaboração.

À UFMA e ao PPGCS, pelo ambiente que, mesmo em meio a desafios e adversidades, foi determinante para o meu crescimento acadêmico e pessoal. Cada experiência vivida ao longo desse percurso foi fundamental para o desenvolvimento da minha resiliência e construção profissional.

Por fim, agradeço a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

Que cada passo dado até aqui seja também instrumento para propósitos maiores.

RESUMO

As infecções do trato urinário (ITUs) associadas à bexiga neurogênica representam um desafio clínico relevante, especialmente em decorrência da estase urinária, colonização bacteriana persistente e crescente resistência antimicrobiana. Nesse contexto, compostos bioativos naturais têm sido investigados como alternativas terapêuticas complementares. O presente estudo teve como objetivo avaliar o potencial terapêutico do óleo de *Caryocar brasiliense* Cambess. em modelo experimental de bexiga neurogênica associada à infecção urinária, integrando análises *in vitro* e *in vivo*. Para isso, foi utilizado modelo de lesão medular por transecção completa em ratos Wistar, seguido da indução de infecção urinária por microrganismos uropatogênicos isolados. No ensaio *in vivo*, os animais foram distribuídos em cinco grupos experimentais (n = 5/grupo): controle negativo (sem tratamento), controle positivo (antibioticoterapia) e três grupos tratados com óleo de pequi nas doses de 500, 1.000 e 2.000 mg/kg, administradas por gavagem a cada 12 horas. As avaliações foram realizadas nos tempos experimentais de 4 e 8 dias, incluindo análise microbiológica (UFC/mL), urinálise, parâmetros hematológicos e histopatológicos. Os resultados demonstraram que o modelo experimental foi efetivo, com carga bacteriana inicial superior a 10^5 UFC/mL e presença de hematúria e déficits motores. No grupo controle negativo, observou-se progressão da infecção com carga bacteriana média de 5×10^6 UFC/mL no 4º dia e letalidade de 100% no 8º dia. O grupo tratado com 500 mg/kg não apresentou redução significativa da carga bacteriana, com valores variando de $1,2 \times 10^6$ para $1,4 \times 10^6$ UFC/mL. Por outro lado, as doses de 1.000 e 2.000 mg/kg evidenciaram efeito dose-dependente, com redução da carga bacteriana de 9×10^5 para 6×10^5 UFC/mL e de 6×10^5 para 4×10^5 UFC/mL, respectivamente, entre os dias 4 e 8. O grupo controle positivo apresentou redução mais expressiva, com depuração bacteriana completa no 8º dia. A análise da urinálise demonstrou redução progressiva de hematúria, leucocitúria e bacteriúria nos grupos tratados com maiores doses, associada à melhora do perfil físico-químico urinário. Adicionalmente, os parâmetros hematológicos e histopatológicos indicaram preservação da integridade renal e hepática, sugerindo baixa toxicidade do óleo. No ensaio *in vitro*, não foi observada atividade antimicrobiana direta mensurável, o que foi atribuído à limitação de solubilidade do óleo em meio aquoso. Conclui-se que, embora não apresente efeito antimicrobiano direto nas condições avaliadas, o óleo de *Caryocar brasiliense* Cambess. demonstra potencial terapêutico relevante *in vivo*, com efeito dose-dependente na redução da carga bacteriana e modulação do processo inflamatório, configurando-se como estratégia complementar promissora no manejo de infecções urinárias em condições neurogênicas.

Palavras-chave: Produtos naturais. Modelo experimental. Disfunção vesical. Atividade anti-inflamatória. Terapia complementar.

ABSTRACT

Urinary tract infections (UTIs) associated with neurogenic bladder represent a significant clinical challenge, particularly due to urinary stasis, persistent bacterial colonization, and increasing antimicrobial resistance. In this context, natural bioactive compounds have been investigated as complementary therapeutic alternatives. This study aimed to evaluate the therapeutic potential of *Caryocar brasiliense* Cambess. oil in an experimental model of neurogenic bladder associated with urinary tract infection, integrating both in vitro and in vivo analyses. For this purpose, a complete spinal cord transection model was performed in Wistar rats, followed by induction of urinary infection using isolated uropathogenic microorganisms. In the in vivo assay, the animals were allocated into five experimental groups (n = 5/group): negative control (untreated), positive control (antibiotic therapy), and three groups treated with pequi oil at doses of 500, 1,000, and 2,000 mg/kg, administered by gavage every 12 hours. Evaluations were conducted at experimental time points of 4 and 8 days, including microbiological analysis (CFU/mL), urinalysis, hematological parameters, and histopathological assessment. The results demonstrated that the experimental model was effective, with an initial bacterial load exceeding 10^5 CFU/mL, along with the presence of hematuria and motor deficits. In the negative control group, infection progression was observed, with a mean bacterial load of 5×10^6 CFU/mL on day 4 and 100% mortality by day 8. The group treated with 500 mg/kg showed no significant reduction in bacterial load, with values ranging from 1.2×10^6 to 1.4×10^6 CFU/mL. In contrast, the doses of 1,000 and 2,000 mg/kg demonstrated a dose-dependent effect, with bacterial load reductions from 9×10^5 to 6×10^5 CFU/mL and from 6×10^5 to 4×10^5 CFU/mL, respectively, between days 4 and 8. The positive control group showed a more pronounced response, achieving complete bacterial clearance by day 8. Urinalysis revealed a progressive reduction in hematuria, leukocyturia, and bacteriuria in the higher-dose groups, associated with improvement in physicochemical urinary parameters. Additionally, hematological and histopathological findings indicated preservation of renal and hepatic integrity, suggesting low toxicity of the oil. In the in vitro assay, no measurable direct antimicrobial activity was observed, which was attributed to the limited solubility of the oil in aqueous media. It is concluded that, although no direct antimicrobial effect was observed under the tested conditions, *Caryocar brasiliense* Cambess. oil demonstrated relevant therapeutic potential in vivo, with a dose-dependent reduction in bacterial load and modulation of the inflammatory process, representing a promising complementary strategy in the management of urinary infections associated with neurogenic conditions.

Keywords: Natural products. Experimental model. Bladder dysfunction. Anti-inflammatory activity. Complementary therapy.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- ABNT** – Associação Brasileira de Normas Técnicas
- BDNF** – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*)
- BN** – Bexiga Neurogênica
- CBM** – Concentração Bactericida Mínima
- CEUA** – Comitê de Ética no Uso de Animais
- CG-EM** – Cromatografia em Fase Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas
- CG-MS** – Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (*Gas Chromatography–Mass Spectrometry*)
- CIM** – Concentração Inibitória Mínima
- CONCEA** – Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
- DSD** – Dissinergia Detrusor-Esfíncter (*Detrusor Sphincter Dyssynergy*)
- DTUIN** – Disfunção do Trato Urinário Inferior Neurogênico
- EPM** – Eosina, Peptona e Manitol
- HDN** – Hiperatividade Detrusora Neurogênica
- IL** – Interleucina (ex.: IL-6, IL-10)
- ITU** – Infecção do Trato Urinário
- LM** – Lesão Medular
- MILi** – Motilidade, Indol e Lisina
- MUFA** – Ácidos Graxos Monoinsaturados (*Monounsaturated Fatty Acids*)
- NF-κB** – Fator Nuclear kappa B (*Nuclear Factor kappa B*)
- NGF** – Fator de Crescimento Nervoso (*Nerve Growth Factor*)
- SBCAL** – Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório
- TNF-α** – Fator de Necrose Tumoral Alfa (*Tumor Necrosis Factor alpha*)
- UFMA** – Universidade Federal do Maranhão
- UFC** – Unidades Formadoras de Colônias
- UPEC** – *Escherichia coli* Uropatogênica

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1. Aspectos morfológicos do pequi (*Caryocar brasiliense* Cambess), destacando sua copa, flores e frutos. Fonte: todafruta.com.br.

Figura 2. Desenho experimental para indução de bexiga neurogênica em ratos Wistar. Os animais foram mantidos em condições controladas e submetidos à anestesia, seguida de laminectomia em T12–T13 com transecção medular completa. No pós-operatório, receberam analgesia e foram avaliados funcionalmente após 24 h pela escala BBB. Posteriormente, realizou-se eutanásia, coleta asséptica de urina e processamento das amostras para análise laboratorial. Imagem gerada pelo Gemini Pro 3.0.

Figura 3. Delineamento experimental do estudo in vivo para avaliação do óleo de pequi em modelo de bexiga neurogênica. Após 24 horas da indução cirúrgica, foi realizada coleta inicial de urina por massagem vesical sob fluxo laminar, sendo observada hematúria intensa como confirmação do modelo. Os animais foram então randomizados em cinco grupos (n = 5/grupo): controle positivo (antibiótico), controle negativo, e tratados com óleo de pequi nas doses de 500, 1.000 e 2.000 mg/kg. Os tratamentos foram administrados por gavagem a cada 12 horas. Os animais foram avaliados nos tempos de 4 e 8 dias, com eutanásia e coleta final de amostras. Foram realizadas análises microbiológicas (urocultura com diluições seriadas e contagem de UFC/mL), urinálise (avaliação físico-química e microscopia do sedimento) e análises hematológicas e histológicas (hemograma completo e avaliação morfoestrutural de bexiga, rim e fígado). Imagem gerada pelo Gemini Pro 3.0.

Figura 4. Cromatograma de íons totais (TIC) do óleo de pequi obtido por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-MS) após derivatização para ésteres metílicos. Observam-se picos na faixa de 18 a 24 minutos, correspondentes aos principais ácidos graxos identificados. O eixo x representa o tempo de retenção (min) e o eixo y a intensidade do sinal (abundância relativa). AP: ácido palmítico; AOL: ácido oleico.

Figura 5. Estruturas químicas dos principais ácidos graxos identificados no óleo de *Caryocar brasiliense* Cambess. (A) Ácido palmítico; (B) ácido oleico.

Figura 6. Avaliação da citotoxicidade de óleos em fibroblastos L929 após 72 horas de

exposição, por ensaio MTT. A viabilidade celular (%) é apresentada em função da concentração (escala logarítmica). A linha pontilhada indica 50% de viabilidade celular (IC_{50}). O óleo essencial de capim-limão apresentou IC_{50} de 91,39 $\mu\text{g/mL}$, enquanto o óleo de pequi e o óleo de girassol não atingiram IC_{50} nas concentrações testadas ($>500 \mu\text{g/mL}$).

Figura 7. Evolução da carga bacteriana urinária (UFC/mL) em escala logarítmica nos diferentes grupos experimentais ao longo do tempo. Observa-se redução dependente da dose no grupo tratado com óleo de Caryocar brasiliense Cambess, com maior diminuição da carga bacteriana nas doses mais elevadas. O grupo controle positivo apresentou eliminação bacteriana no 8º dia, enquanto o grupo controle negativo evoluiu com aumento da carga bacteriana e óbito.

Figura 8. Fotomicrografias da bexiga urinária de ratos tratados com óleo de Caryocar brasiliense Cambess. no quarto dia experimental (D4), coradas por hematoxilina-eosina (HE). (A–B) G1 (500 mg): leve irregularidade urotelial e infiltrado inflamatório discreto. (C–D) G3 (1000 mg): hiperplasia focal e inflamação moderada. (E–F) G4 (2000 mg): melhor preservação tecidual, com redução das alterações inflamatórias. Objetivas de 10x (A, C, E; 200 μm) e 40x (B, D, F; 50 μm).

Figura 9. Fotomicrografias da bexiga urinária de ratos tratados com óleo de Caryocar brasiliense Cambess. no oitavo dia experimental (D8), coradas por hematoxilina-eosina (HE). (A–B) G1 (500 mg): reorganização do urotélio e infiltrado inflamatório discreto, predominantemente mononuclear. (C–D) G3 (1000 mg): arquitetura tecidual relativamente preservada, com discretos focos de hiperplasia e inflamação moderada. (E–F) G4 (2000 mg): morfologia próxima à normalidade, com redução acentuada das alterações inflamatórias e melhor organização tecidual. Objetivas de 10x (A, C, E; 200 μm) e 40x (B, D, F; 50 μm).

Figura 10. Fotomicrografias representativas da bexiga urinária de ratos dos grupos não tratado (G2) e tratado com antibiótico (G5), nos períodos D4 e D8, coradas por hematoxilina-eosina (HE). (A–D) G2: no D4 (A–B), observa-se intensa resposta inflamatória, com congestão vascular, edema acentuado e infiltrado inflamatório misto; no D8 (C–D), há persistência das alterações e desorganização tecidual. (E–H) G5: no D4 (E–F), observa-se arquitetura vesical preservada, com discreto infiltrado inflamatório; no D8 (G–H), evidencia-se aspecto próximo à normalidade, com

integridade urotelial e ausência de edema. Objetivas de 10x (A, C, E, G; 200 μm) e 40x (B, D, F, H; 50 μm).

Tabela 1. Ácidos graxos identificados no óleo de Pequi por CG-MS. Legenda: TR – tempo de retenção; I – índice de Kovats experimental comparado com valores de referência da biblioteca NIST (National Institute Of Standards and Technology), além do perfil espectral.

Tabela 2. Avaliação físico-química e microscópica da urina de ratos submetidos ao modelo experimental de bexiga neurogênica, tratados com óleo de Caryocar brasiliense Cambess. em diferentes doses, nos tempos D4 e D8. Em vermelho: valores acima do esperado.

Tabela 3. Parâmetros hematológicos e bioquímicos de ratos submetidos ao modelo experimental de bexiga neurogênica tratados com óleo de Caryocar brasiliense Cambess; nos tempos D4 e D8. Em vermelho: valores acima do esperado.

Tabela 4. Síntese dos achados hematológicos, da função renal e da urinálise nos diferentes grupos experimentais.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1	O Pequizeiro (<i>Caryocar brasiliense</i> Cambess.): Aspectos Biológicos, Ecológicos e Socioeconômicos	17
2.2	Variabilidade Regional e Interespecífica no Gênero <i>Caryocar</i>	18
2.3	Atividades Biológicas do Pequi	20
2.3.1	Atividade Anti-inflamatória e Mecanismos Moleculares	20
2.3.2	Atividade Antioxidante e Metabólica	20
2.3.3	Atividade Analgésica e Antinociceptiva	20
2.4	Segurança, Toxicidade e Sustentabilidade	21
2.5	Bexiga Neurogênica Pós-Lesão Medular	21
3	OBJETIVOS	23
3.1	Objetivo Geral	23
3.2	Objetivos Específicos	23
4	METODOLOGIA	23
4.1	Produto vegetal	23
4.2	Derivatização do óleo de pequi para CG-MS	23
4.3	Análise do óleo de pequi por CG-MS	24
4.4	Modelo cirúrgico experimental – Indução da bexiga neurogênica	24
4.5	Identificação e caracterização bioquímica de microrganismos	26
4.5.1	Urocultura, isolamento e identificação bioquímica	27
4.6	Teste de susceptibilidade bacteriana – Antibiograma	27
4.7	Avaliação da atividade antimicrobiana do óleo de pequi <i>in vitro</i>	27
4.8	Avaliação da atividade antimicrobiana do óleo de pequi <i>in vivo</i>	28
4.8.1	Delineamento experimental	29
4.8.2	Urocultura	30
4.8.3	Urinálise – exames quantitativos e qualitativos	30
4.9	Análises hematológicas e histológicas	31
4.10	Uso de inteligência artificial	31
5	RESULTADOS	32
5.1	Análise química do óleo de pequi por CG-MS	32
5.2	Citotoxicidade em fibroblastos L929 (ensaio MTT)	34
5.3	Isolamento e caracterização de microrganismos	35
5.4	Padronização e qualificação do sistema de solubilização	36
5.5	Atividade antimicrobiana do óleo de pequi <i>in vitro</i> (CIM e CBM)	38

5.6	Validação do modelo experimental de bexiga neurogênica	39
5.7	Resultados <i>in vivo</i>	40
5.7.1	Análise microbiológica da urina (urocultura) em modelo experimental <i>in vivo</i>	40
5.7.2	Urinálise – Análise físico-química	42
5.7.2.1	Tempo experimental D4 (três dias de tratamento)	42
5.7.2.2	Tempo experimental D8 (sete dias de tratamento)	44
5.7.3	Hematologia e Bioquímica	46
5.7.3.1	Tempo experimental D4 (três dias de tratamento)	46
5.7.3.2	Tempo experimental D8 (sete dias de tratamento)	48
5.8	Análise histológica da bexiga	50
5.8.1	Urotélio (compartimento luminal)	50
5.8.2	Lâmina própria (alterações circulatórias e inflamatórias)	52
5.8.2.1	Alterações circulatórias	52
5.8.2.2	Infiltrado inflamatório – caracterização celular	53
5.8.3	Túnica muscular (camada detrusora)	54
5.9	Integração dos achados histológicos	55
6	DISCUSSÃO	57
7	CONCLUSÃO	62
	REFERÊNCIAS	64
	ANEXOS	72
	Anexo A – Certificado de análise do óleo	72
	Anexo B – Aprovação do CEUA	73
	Anexo C – Registro de uso de inteligência artificial	74

1 INTRODUÇÃO

As infecções do trato urinário (ITUs) constituem um importante problema de saúde em indivíduos com bexiga neurogênica, devido à interação de múltiplos fatores fisiopatológicos que favorecem a colonização bacteriana e a recorrência infecciosa. Essa condição, frequentemente associada à lesão medular, esclerose múltipla e espinha bífida, compromete a dinâmica do trato urinário, resultando em esvaziamento vesical inadequado e necessidade de cateterização, fatores diretamente relacionados à elevada prevalência de ITUs nesse grupo (Reasoner et al., 2025; Thomas et al., 2022; Sarangapani & Hopke, 2024; Singh et al., 2024).

Além da alta incidência, as ITUs em pacientes com bexiga neurogênica apresentam manifestações clínicas inespecíficas, o que dificulta o diagnóstico preciso e pode levar tanto ao uso inadequado quanto ao uso excessivo de antimicrobianos (Garcia, 2023; Wirth et al., 2023). Essas infecções impactam significativamente a qualidade de vida, restringindo atividades diárias e aumentando a morbidade, além de representarem uma das principais causas de hospitalização nessa população, com relevante impacto socioeconômico (Fitzpatrick et al., 2025; Thomas et al., 2022). Diante desse cenário, estratégias de manejo mais eficazes tornam-se necessárias, incluindo melhorias diagnósticas, medidas preventivas e abordagens terapêuticas mais direcionadas (Martinez et al., 2022).

Do ponto de vista fisiopatológico, a relação entre lesão medular, bexiga neurogênica é complexa e envolve a interrupção dos mecanismos neurais responsáveis pelo controle da micção. Essa desregulação compromete a coordenação entre o músculo detrusor e os esfíncteres uretrais, resultando em retenção urinária, aumento da pressão vesical e dissinergia funcional, condições que favorecem a infecção e suas complicações (Perez et al., 2022). Adicionalmente, a inespecificidade dos sinais clínicos nesses pacientes contribui para diagnósticos imprecisos e para a utilização recorrente de antibióticos (Fitzpatrick et al., 2023; Wirth et al., 2024).

Nesse contexto, a *Escherichia coli*, particularmente as cepas uropatogênicas (UPEC), destaca-se como o principal agente etiológico das ITUs. Sua elevada patogenicidade está relacionada à expressão de fatores de virulência, como adesinas, invasinas e capacidade de formação de biofilme, que favorecem a colonização,

persistência e recorrência das infecções (Gebremedhin et al., 2025; Miroshnikova et al., 2025). A formação de biofilmes, em especial, representa um importante mecanismo de resistência às terapias antimicrobianas, dificultando a erradicação bacteriana e contribuindo para a cronicidade do quadro infeccioso (Liao, 2023; Miroshnikova et al., 2025; Pellerin et al., 2024).

A limitação dos tratamentos convencionais, associada ao aumento da resistência antimicrobiana e aos efeitos adversos das terapias sintéticas, tem impulsionado a busca por alternativas terapêuticas baseadas em compostos bioativos naturais. Substâncias derivadas de plantas apresentam propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias relevantes, configurando-se como estratégias promissoras no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas mais seguras e sustentáveis (Ahmed et al., 2025; Dixit et al., 2025; Garg et al., 2025; Badaluta et al., 2025).

Entre essas alternativas, destaca-se o *Caryocar brasiliense* Cambess., conhecido como pequi, cujo óleo apresenta elevada concentração de ácidos graxos insaturados, carotenoides, compostos fenólicos e tocoferóis. Esses componentes estão associados a propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas, com potencial de modulação de mediadores inflamatórios e redução do estresse oxidativo (Guedes et al., 2017; Torres et al., 2018; Silva et al., 2023). Evidências experimentais e etnomedicinais indicam ainda seu potencial terapêutico em diferentes condições clínicas, incluindo processos inflamatórios e infecciosos (Almeida-Bezerra et al., 2022; Pegorin et al., 2020; Roll et al., 2018; Nascimento-Silva & Naves, 2019).

Apesar desses achados, ainda são limitadas as investigações que avaliam o efeito do óleo de pequi em modelos experimentais que reproduzam condições clínicas complexas, como a infecção urinária associada à bexiga neurogênica. Nesse sentido, a utilização de modelos animais representa uma abordagem relevante para compreender as interações entre disfunção vesical, infecção bacteriana e resposta terapêutica, ampliando o potencial translacional dos achados (Nematizadeh et al., 2019). Dessa forma, o presente estudo propõe avaliar a atividade antimicrobiana do óleo de *Caryocar brasiliense* Cambess. em modelo experimental de bexiga neurogênica, integrando análises in vitro e in vivo.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 O Pequizeiro (*Caryocar brasiliense* Cambess.): Aspectos Biológicos, Ecológicos e Socioeconômicos

O *Caryocar brasiliense* Cambess., popularmente conhecido como pequi, destaca-se como uma das espécies arbóreas mais emblemáticas do Cerrado brasileiro, apresentando relevância multifacetada que abrange desde o equilíbrio ecológico até o desenvolvimento socioeconômico regional (Pinto et al., 2016; Fonsêca et al., 2025). Sua ampla distribuição geográfica no bioma é sustentada por adaptações morfofisiológicas robustas, que permitem a sobrevivência em solos ácidos e a resiliência a períodos de déficit hídrico acentuado (Scalon et al., 2020; Pereira; Peixoto, 2023).

A espécie possui porte arbóreo com copa característica, cujas folhas apresentam morfologia trifoliolada adaptada às condições ambientais locais (Menezes Filho, 2020). Além de sua arquitetura foliar, a planta atua como um "super-hospedeiro" para diversas comunidades de insetos herbívoros e galhadores, evidenciando sua complexidade nas interações tróficas do Cerrado (Fernandes, 2004; Fernandes et al., 2025), conforme ilustrado na sequência de registros da Figura 1.



Figura 1. Aspectos morfológicos do pequi (*Caryocar brasiliense* Cambess), destacando sua copa, flores e frutos. Fonte: todafruta.com.br.

O fruto é uma drupa globosa composta por um exocarpo espesso e um

endocarpo que pode ou não apresentar espinhos, variação esta que demonstra a diversidade genética da espécie (Gomes et al., 2022). O mesocarpo (polpa) é rico em compostos fenólicos e possui propriedades termodinâmicas e nutricionais que variam conforme o processamento (Souza et al., 2019; Nascimento-Silva et al., 2020).

O perfil lipídico do pequi, extraído tanto da polpa quanto da amêndoa, é alvo de estudos avançados por sua composição rica em ácidos graxos essenciais (Mateus et al., 2023). Pesquisas indicam que a suplementação com óleo de pequi pode reduzir níveis de colesterol e frações de LDL, além de apresentar efeitos anti-inflamatórios em modelos de lesão pulmonar e em tecidos residuais da polpa (Silva et al., 2020; Coutinho et al., 2020; Fracasso et al., 2023).

O conhecimento tradicional sobre o pequi é profundo, especialmente entre comunidades quilombolas e extrativistas, onde o fruto é base da segurança alimentar e geração de renda (Pinto et al., 2016). Para além da culinária icônica do Brasil central, o óleo de pequi tem sido explorado na indústria de fitocosméticos, aproveitando suas propriedades emolientes e protetoras para o desenvolvimento de produtos enriquecidos (Pegorin et al., 2020)

2.2 Variabilidade Regional e Interespecífica no Gênero *Caryocar*

O gênero *Caryocar* integra a família Caryocaraceae, cujos aspectos fitoquímicos e biológicos revelam um vasto potencial terapêutico (Ascari et al., 2013). Embora o *Caryocar brasiliense* Cambess. (pequi) seja a espécie mais difundida, outras variedades como o *C. villosum* (piquiá) e o *C. coriaceum* (pequi-do-nordeste) apresentam propriedades botânicas e etnomedicinais significativas (Almeida-Bezerra et al., 2022). O piquiá (*C. villosum*), em particular, possui uma anatomia foliar e potencial fitoquímico que o posicionam como uma fonte importante de compostos bioativos na região amazônica (Tostes et al., 2019; Souza et al., 2024).

A composição química dessas espécies não é estática; ela é moldada por uma interação complexa entre genótipo, fatores edafoclimáticos e variações geográficas (Karimi et al., 2020; Liu et al., 2018). Estudos em diversas espécies vegetais reforçam que a altitude, o clima e as condições do solo são determinantes na plasticidade

fenotípica e no perfil de metabólitos secundários (Ouarghidi et al., 2025; Gašić et al., 2023). No caso do pequi, a procedência geográfica influencia diretamente o conteúdo energético, lipídico e a composição de polifenóis da polpa (Nascimento-Silva et al., 2022).

A variabilidade dentro da espécie *Caryocar brasiliense* Cambess. é evidente em seus traços morfométricos e genéticos (Hernández et al., 2020). Um exemplo notável é a ocorrência de genótipos que produzem frutos com ou sem espinhos no endocarpo, apresentando divergência genética e correlações morfológicas distintas (Gomes et al., 2022). Além disso, o manejo tradicional realizado por comunidades locais tem demonstrado afetar a diversidade fenotípica de frutos com importância econômica no Cerrado (Sousa Júnior et al., 2018).

A produção de compostos bioativos no pequi responde fortemente a estímulos externos e ciclos sazonais. A variação sazonal influencia a síntese de fenóis e flavonoides, como observado em folhas de *Caryocar brasiliense* Cambess., onde a presença de galhas (induzidas por insetos) altera o perfil químico em comparação a folhas saudáveis (Teixeira; Ferreira, 2021). Essa resposta adaptativa é comum na família Caryocaraceae, onde variações morfoanatômicas foliares podem moldar a resistência contra herbívoros (Xu et al., 2025).

A época de coleta e o estágio fenológico da planta são cruciais para a padronização de extratos. Assim como em outras espécies tropicais, a variabilidade sazonal pode alterar drasticamente o quimiotipo de óleos essenciais e a concentração de terpenos (Cruz et al., 2022). No *Caryocar brasiliense* Cambess., pesquisas recentes focam na identificação de genes putativos da terpeno sintase e na análise química dos principais componentes do exocarpo, visando entender a biossíntese desses compostos (Trindade et al., 2026).

A influência do ambiente sobre o perfil químico é um fenômeno amplamente documentado, onde a época de crescimento e a zona agroambiental configuram os perfis de metabólitos primários e secundários (Kyratzis et al., 2021; Bazargani et al., 2021). Essa relação entre o habitat e o fenótipo químico (quimiotipo) é fundamental para garantir a eficácia de aplicações farmacológicas (Thomya et al., 2023; Dehghani

et al., 2025).

2.3 Atividades Biológicas do Pequi

2.3.1 Atividade Anti-inflamatória e Mecanismos Moleculares

Os efeitos anti-inflamatórios do *Caryocar brasiliense* Cambess. são amplamente documentados, com evidências de que o óleo e seus extratos modulam a migração de neutrófilos e a produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-6), enquanto elevam citocinas reguladoras como a IL-10 (Silva et al., 2023; Figueiredo et al., 2025). Jorge et al. (2020) demonstraram redução significativa da inflamação e da dor em modelos de pleurisia.

A ciência atual destaca o uso de sistemas de entrega de fármacos, como nanoemulsões baseadas em óleo de pequi, que modulam a inflamação em lesões pulmonares agudas e demonstram alta biocompatibilidade in vitro e in vivo (Coutinho et al., 2020; Pinheiro et al., 2022). O mecanismo molecular central envolve a supressão da via de sinalização NF- κ B, similar ao observado em outros triterpenoides naturais (Yue et al., 2024; Zhao et al., 2022).

2.3.2 Atividade Antioxidante e Metabólica

O óleo de pequi, rico em ácidos graxos monoinsaturados (MUFA) e carotenoides, exerce proteção contra o estresse oxidativo e a resistência à insulina em modelos de obesidade (Moreno et al., 2023). Em atletas, o consumo do óleo reduziu marcadores inflamatórios e a pressão arterial pós-exercício (Miranda-Vilela et al., 2009). Além disso, o óleo da amêndoa e da polpa protege contra danos hepáticos agudos induzidos por agentes químicos e previne anemia e estresse oxidativo relacionados ao envelhecimento (Torres et al., 2016; Roll et al., 2018).

2.3.3 Atividade Analgésica e Antinociceptiva

A capacidade antinociceptiva do pequi estende-se a diferentes partes da planta. Enquanto o óleo da polpa reduz a hiperalgesia mecânica (Pinheiro et al., 2022), evidências recentes apontam que a casca da raiz de *Caryocar brasiliense* Cambess. é utilizada tradicionalmente e validada farmacologicamente para o controle da dor e

inflamação (Maciel et al., 2025). No caso do *Caryocar coriaceum*, o extrato da polpa demonstrou efeito eficaz em modelos de artrite induzida (Oliveira et al., 2015).

2.4 Segurança, Toxicidade e Sustentabilidade

O óleo de pequi é classificado como de baixa toxicidade aguda (DL50 > 2000 mg/kg), não apresentando efeitos genotóxicos ou clastogênicos (Figueiredo et al., 2025). Além do óleo purificado, o resíduo da polpa tem se mostrado uma matéria-prima sustentável com perfil toxicológico seguro e efeito anti-inflamatório preservado (Fracasso et al., 2023). No entanto, a eficácia e segurança podem variar conforme a diversidade fenotípica dos frutos, que é influenciada pelo manejo tradicional e pela variabilidade genética entre genótipos com e sem espinhos no endocarpo (Sousa Júnior et al., 2018; Gomes et al., 2022).

2.5 Bexiga Neurogênica Pós-Lesão Medular

A disfunção do trato urinário inferior neurogênico (DTUIN) após uma lesão medular (LM) é uma condição crônica que impacta severamente a saúde sistêmica. O manejo moderno foca na proteção do trato superior e na superação de desafios como a resistência antimicrobiana (Perez et al., 2022; Myers et al., 2019).

A micção fisiológica é um processo complexo que exige a coordenação precisa entre os sistemas nervosos simpático (originado nos níveis T10-L2), parassimpático e somático (ambos com centros nos níveis S2-S4). No entanto, a lesão medular (LM) interrompe essas vias de comunicação, desencadeando um processo de reorganização reflexa. Após a fase inicial de choque medular, fibras C aferentes, que em condições normais permanecem em estado "silente", tornam-se mecanossensíveis. Esse fenômeno passa a mediar contrações involuntárias do músculo detrusor, alterando permanentemente a dinâmica miccional do paciente (Shimizu *et al.*, 2023).

Somado à alteração dos reflexos, ocorrem mudanças significativas no microambiente molecular da bexiga. Observa-se um aumento na expressão de fatores neurotróficos, como o NGF (Fator de Crescimento Nervoso) e o BDNF (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro), tanto no urotélio quanto no detrusor. Essa sobre-

expressão promove uma hiperexcitabilidade neuronal crônica, que é um dos principais mecanismos contribuintes para o desenvolvimento da Hiperatividade Detrusora Neurogênica (HDN) (Shimizu et al., 2023; Perez et al., 2022).

Clinicamente, o comportamento da disfunção é classificado de acordo com o nível da lesão neurológica. As lesões suprossacrais geralmente resultam em um quadro de HDN associado à Dissinergia Detrusor-Esfíncter (DSD), uma condição de alto risco onde a bexiga e o esfíncter se contraem simultaneamente, elevando a pressão intravesical. Por outro lado, as lesões sacrais tendem a interromper o arco reflexo miccional, levando à arreflexia detrusora, caracterizada pela perda da capacidade de contração da bexiga (Hamid et al., 2018; Torres et al., 2025).

A relação entre a Bexiga Neurógena (BN) e a incidência de Infecções do Trato Urinário (ITU) é direta e multifatorial. A disfunção neurológica compromete o esvaziamento completo da bexiga, gerando um quadro de estase urinária que serve como meio de cultura para patógenos. Além disso, a falha na integridade da barreira urotelial, comum nesses pacientes, facilita a adesão e a invasão bacteriana, tornando as infecções recorrentes um dos principais desafios clínicos no manejo da BN.

No âmbito dos desafios terapêuticos, a *Escherichia coli* uropatogênica (UPEC) destaca-se como o agente etiológico predominante. Este patógeno possui uma notável capacidade de formar biofilmes, estruturas que conferem proteção contra o sistema imune do hospedeiro e elevam significativamente a resistência aos antibióticos convencionais. Essa crescente multirresistência bacteriana tem limitado as opções de tratamento e impulsionado a busca por novas estratégias farmacológicas (SABIH; LESLIE, 2023).

Nesse contexto, o uso de alternativas naturais, como o óleo de pequi, apresenta-se como uma via promissora para o manejo dessas complicações. Evidências sugerem que sua eficácia pode estar relacionada à presença de fitocitocinas, que atuam na modulação da resposta imune e na redução da inflamação vesical crônica. Essa abordagem terapêutica, ao interferir na sinalização de citocinas, pode auxiliar no controle do dano tecidual e oferecer uma camada adicional de proteção ao trato urinário de indivíduos com vulnerabilidade neurológica (HENSHAW

et al., 2021; SILVA et al., 2023).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar a atividade antimicrobiana do óleo de *Caryocar brasiliense* Cambess. no tratamento da infecção do trato urinário em modelo experimental de bexiga neurogênica em ratos.

3.2 Específicos

- Analisar a composição química do óleo de pequi;
- Isolar e caracterizar os microrganismos presentes na urina de ratos submetidos à indução experimental de bexiga neurogênica;
- Avaliar, *in vitro*, a atividade antimicrobiana do óleo de *Caryocar brasiliense* Cambess., por meio da determinação da concentração inibitória mínima (CIM) e da concentração bactericida mínima (CBM) frente aos microrganismos isolados;
- Analisar os efeitos *in vivo* e *post mortem* do tratamento sobre parâmetros clínicos, hematológicos, bioquímicos e histopatológicos, visando à avaliação integrada das repercussões sistêmicas e teciduais nos diferentes grupos experimentais.

4 METODOLOGIA

4.1 Produto vegetal

O óleo virgem da polpa de pequi (*Caryocar brasiliense* Cambess.) foi adquirido comercialmente de fornecedor qualificado (Amazon Oil®), devidamente autorizado para comercialização do produto. O material apresentou certificado de análise físico-química (Anexo A), com parâmetros de qualidade previamente validados, atendendo às especificações estabelecidas pela Farmacopeia Brasileira.

4.2 Derivatização do óleo de pequi para CG-MS

Para a esterificação das amostras, utilizou-se o método de metilação a frio (AOCS, Official Methods, Ce 2-66, 2009), onde os ésteres metílicos dos ácidos graxos presentes nos óleos foram obtidos. Pesou-se 0,1 g do óleo em um tubo e, em seguida,

adicionou-se 3 mL de n-hexano e 0,5 mL de solução de hidróxido metanólico de potássio 0,5 N. Posteriormente, agitou-se vigorosamente por 1 minuto em aparelho vortex e centrifugou-se a 3000 rpm durante 5 minutos. Retirou-se 500 uL da fase hexânica e foi adicionado 500 uL de hexano em vial.

4.3 Análise do óleo de Pequi por Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas (CG-MS)

As análises por cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massas com ionização por elétrons (CG-EM) foram realizadas em um cromatógrafo a gás GC-MS-QP-2010 (Shimadzu, Japão), equipado com auto injetor AOC-20i, no Núcleo de Bioensaios, Biossíntese e Ecofisiologia de Produtos Naturais no Instituto de Química da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araraquara, SP, Brasil. Utilizou-se uma coluna capilar DB-5MS (30 m × 0,25 mm × 0,25 µm). O hélio foi empregado como gás de arraste, com vazão constante de 1,0 mL min⁻¹. As amostras foram injetadas com volume de 1 µL, em modo split, com razão de divisão 1:50, mantendo-se a temperatura do injetor em 270 °C. O programa de temperatura do forno cromatográfico iniciou-se em 140 °C, mantida por 3 minutos, seguida por um aumento de temperatura à razão de 3 °C min⁻¹ até 320 °C, permanecendo nessa temperatura por 10 minutos. O tempo total da corrida cromatográfica foi de 73 minutos. O espectrômetro de massas operou em modo de ionização por impacto eletrônico (EI), com energia de ionização de 70 eV. A temperatura da fonte de íons foi mantida em 270 °C, enquanto a temperatura da interface foi ajustada para 280 °C. O tempo de corte do solvente (solvent cut time) foi fixado em 4 minutos. A aquisição dos dados foi realizada no modo full scan, com faixa de varredura de m/z 35 a 700 Da. A identificação dos compostos foi realizada com base na comparação com espectros de massas da biblioteca NIST Chemistry (National Institute of Standards and Technology), junto à análise dos índices de retenção dos compostos.

4.4 Modelo cirúrgico experimental – Indução da Bexiga Neurogênica

Para a indução do modelo experimental de bexiga neurogênica, foram utilizados três ratos machos, da espécie *Rattus norvegicus*, variedade albinus, linhagem Wistar, com 60 dias de idade, provenientes do Biotério e Centro de

Experimentação Animal – BCEA/UFMA. Os animais foram mantidos em gaiolas padrão, sob condições controladas de temperatura (22 ± 2 °C), ciclo claro/escuro de 12 horas e acesso *ad libitum* à ração e água.

Todos os procedimentos experimentais foram conduzidos em conformidade com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório (SBCAL) e do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA). O projeto foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal do Maranhão (protocolo nº 23115.002717/2023-07 - Anexo B).

Para indução do modelo experimental, os animais foram submetidos ao protocolo pré-anestésico por via intraperitoneal, utilizando cloridrato de dexmedetomidina (50 mg/kg), cloridrato de midazolam (7 mg/kg) e cloridrato de tramadol (5 mg/kg). A manutenção em plano anestésico foi realizada com isoflurano a 2%, administrado por máscara facial. Após confirmação da anestesia profunda, os animais foram posicionados em decúbito ventral, com membros torácicos e pélvicos estendidos, sendo realizada tricotomia da região dorsal seguida de antisepsia com solução de clorexidina a 2%. O procedimento cirúrgico consistiu na realização de laminectomia entre as vértebras T12 e T13, com auxílio de microalvélotomo, seguida de transecção completa da medula espinhal, conforme descrito por Silva et al. (2007). O fechamento cirúrgico foi realizado por planos anatômicos, com sutura da musculatura e da pele.

No pós-operatório, foi instituída analgesia com cloridrato de tramadol (10 mg/kg, via intramuscular), administrado imediatamente após o procedimento cirúrgico e mantido três vezes ao dia durante três dias. A avaliação funcional foi realizada 24 horas após a cirurgia, utilizando a escala de Basso, Beattie e Bresnahan (BBB) (Basso et al., 1995), em arena padronizada (90 cm de diâmetro, 7 cm de altura, ambiente silencioso e com fundo escuro). Foram incluídos nas etapas subsequentes apenas os animais que apresentaram escores entre 0 e 2, compatíveis com perda de motricidade e disfunção vesical, caracterizando o modelo de bexiga neurogênica.

Em seguida, os animais foram submetidos à eutanásia por superdosagem anestésica, utilizando cloridrato de cetamina (240 mg/kg) e cloridrato de xilazina (30 mg/kg), administrados por via intraperitoneal. Após a confirmação do óbito, os animais

foram posicionados em decúbito dorsal sob capela de fluxo laminar, e em seguida foi realizada a antisepsia da região pélvica com solução de clorexidina a 2%, procedendo-se à cistocentese. O procedimento consistiu em punção transabdominal com agulha de 0,6 mm de diâmetro, inserida em ângulo de 45° na região retroperitoneal e direcionada à base da bexiga, permitindo a aspiração asséptica da urina. As amostras coletadas foram imediatamente acondicionadas em tubos estéreis e encaminhadas para análise laboratorial e para urocultura (Figura 2).

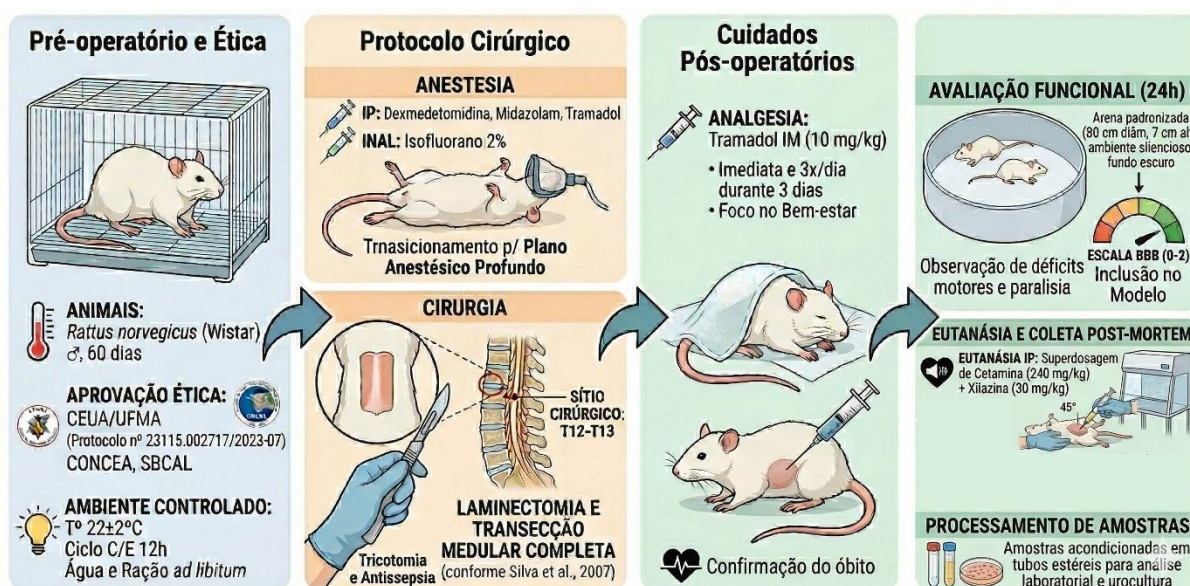


Figura 2. Desenho experimental para indução de bexiga neurogênica em ratos Wistar. Os animais foram mantidos em condições controladas e submetidos à anestesia, seguida de laminectomia em T12–T13 com transecção medular completa. No pós-operatório, receberam analgesia e foram avaliados funcionalmente após 24 h pela escala BBB. Posteriormente, realizou-se eutanásia, coleta asséptica de urina e processamento das amostras para análise laboratorial. *Imagem gerada pelo Gemini Pro 3.0.*

4.5 Identificação e caracterização bioquímica de microrganismos isolados da urina em modelo experimental de bexiga neurogênica

4.5.1 Urocultura, isolamento e identificação bioquímica

A quantificação bacteriana foi realizada pela técnica de semeadura em superfície, utilizando alça calibrada de 1 µL (0,001 mL), em ágar Müeller-Hinton. As amostras foram previamente homogeneizadas e semeadas em triplicata. Após a inoculação, as placas foram incubadas a 35 °C por 24 horas. A contagem das colônias foi expressa em unidades formadoras de colônia por mililitro (UFC/mL), sendo considerado crescimento bacteriano aquele igual ou superior a 10⁵ UFC/mL. As

colônias isoladas foram submetidas à identificação bioquímica utilizando o sistema Enterokit B, composto por três meios diferenciais. O meio EPM (Eosina, Peptona e Manitol) permitiu avaliar a fermentação da glicose com ou sem produção de gás, a produção de sulfeto de hidrogênio (H₂S), a hidrólise da ureia e a desaminação do triptofano. O meio MILi (Motilidade, Indol e Lisina) foi utilizado para avaliar a motilidade bacteriana, a produção de indol e a descarboxilação da lisina. O meio Citrato de Simmons permitiu verificar a capacidade do microrganismo em utilizar o citrato como única fonte de carbono.

A leitura dos testes bioquímicos foi realizada após 24 horas de incubação a 35 °C. A interpretação dos resultados foi conduzida de forma integrada, considerando o perfil bioquímico obtido e a capacidade de fermentação da lactose observada no meio de isolamento, permitindo a identificação de enterobactérias com base em critérios microbiológicos clássicos.

4.6 Teste de Susceptibilidade Bacteriana – Antibiograma

As amostras de urina foram coletadas em condições assépticas e imediatamente acondicionadas em recipientes estéreis, sendo mantidas sob refrigeração (2–8 °C) até o momento do processamento laboratorial. Em seguida, as amostras foram encaminhadas ao laboratório especializado CERNITAS para realização das análises microbiológicas.

A identificação bacteriana e o teste de suscetibilidade aos antimicrobianos foram realizados por meio de sistema automatizado, conforme protocolos padronizados do laboratório. Esse método baseia-se na detecção do crescimento bacteriano na presença de diferentes concentrações de antimicrobianos, permitindo a determinação do perfil de sensibilidade ou resistência dos microrganismos isolados.

Os resultados foram expressos em laudo microbiológico contendo a identificação do agente etiológico e o perfil de suscetibilidade, classificado como sensível, intermediário ou resistente, de acordo com critérios interpretativos padronizados para testes automatizados de susceptibilidade bacteriana.

4.7 Avaliação da atividade antimicrobiana do óleo de pequi *in vitro*

As culturas bacterianas isoladas da urina de ratos com bexiga neurogênica

foram inicialmente inoculadas em 5 mL de caldo Mueller-Hinton (MH, BD Difco™, EUA) e incubadas em estufa bacteriológica a 37 °C por 24 horas. Após esse período, foi preparado um inóculo bacteriano padronizado, ajustado à turbidez equivalente a 0,5 na escala de McFarland ($\approx 1,5 \times 10^8$ UFC/mL). Para o ensaio de microdiluição em caldo, alíquotas de 50 μ L do inóculo foram adicionadas a placas estéreis de 96 poços, conforme a distribuição experimental: coluna 1, controle negativo (meio + inóculo); coluna 2, controle positivo (meio + antibiótico padrão + inóculo); coluna 3, controle de esterilidade do meio (meio sem inóculo); e colunas 4 a 12, contendo as diluições seriadas do óleo de pequi, acrescidas de meio de cultura e inóculo.

As diluições seriadas foram realizadas na razão 1:2, em duplicata, com volume final de 200 μ L por poço. Todos os ensaios foram conduzidos em triplicata biológica e técnica. Após o preparo, as placas foram incubadas a 37 °C por 24 horas. Em seguida, foram adicionados 30 μ L de solução de resazurina a 0,03% (m/v) em cada poço, seguidos de nova incubação por 30 minutos.

A Concentração Inibitória Mínima (CIM) foi definida como a menor concentração do óleo de pequi capaz de inibir o crescimento bacteriano, evidenciada pela ausência de alteração da coloração da resazurina (azul indicando ausência de crescimento e rosa indicando crescimento bacteriano). Para a determinação da Concentração Bactericida Mínima (CBM), alíquotas de 10 μ L dos poços correspondentes ao ensaio de CIM foram semeadas em placas de Petri contendo ágar Mueller-Hinton e incubadas a 37 °C por 24 horas. A CBM foi definida como a menor concentração do óleo de pequi capaz de promover redução $\geq 90\%$ do crescimento bacteriano, evidenciada pela ausência de colônias visíveis na superfície do meio de cultura.

4.8 Avaliação da atividade antimicrobiana do óleo de pequi *in vivo*

O desenho experimental *in vivo* está ilustrado na Figura 3,

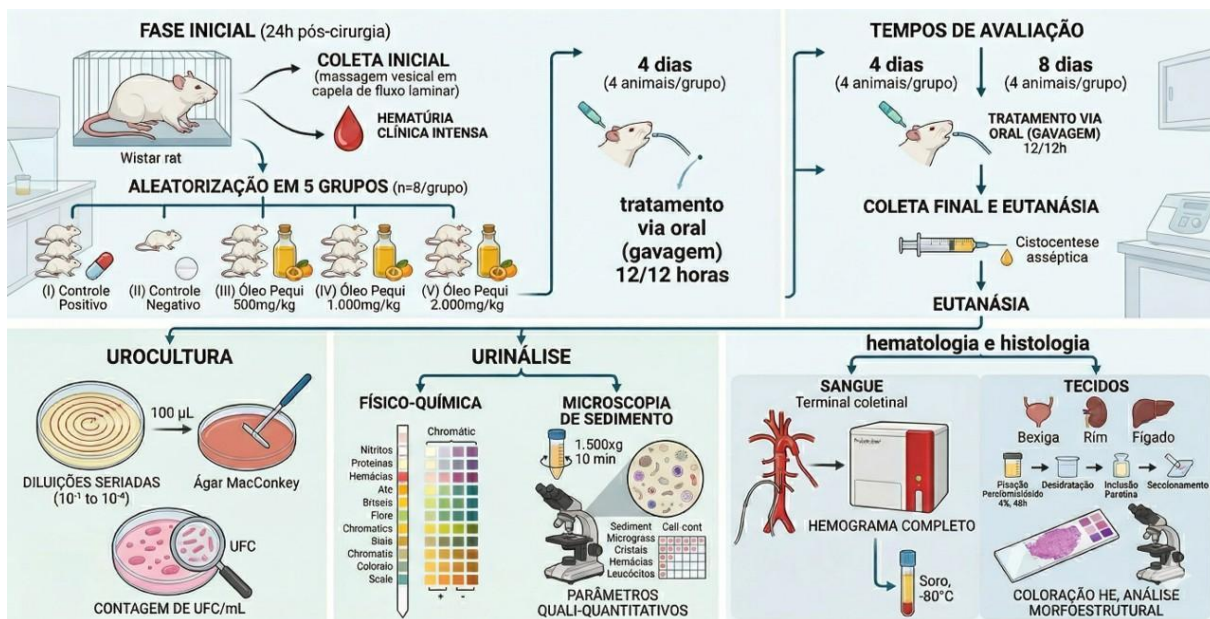


Figura 3. Delineamento experimental do estudo *in vivo* para avaliação do óleo de pequi em modelo de bexiga neurogênica. Após 24 horas da indução cirúrgica, foi realizada coleta inicial de urina por massagem vesical sob fluxo laminar, sendo observada hematúria intensa como confirmação do modelo. Os animais foram então randomizados em cinco grupos (n = 5/grupo): controle positivo (antibiótico), controle negativo, e tratados com óleo de pequi nas doses de 500, 1.000 e 2.000 mg/kg. Os tratamentos foram administrados por gavagem a cada 12 horas. Os animais foram avaliados nos tempos de 4 e 8 dias, com eutanásia e coleta final de amostras. Foram realizadas análises microbiológicas (urocultura com diluições seriadas e contagem de UFC/mL), urinálise (avaliação físico-química e microscopia do sedimento) e análises hematológicas e histológicas (hemograma completo e avaliação morfoestrutural de bexiga, rim e fígado). Imagem gerada pelo Gemini Pro 3.0.

4.8.1 Delineamento Experimental

Após a indução do modelo cirúrgico experimental, transcorridas 24 horas, foi realizada a coleta de urina por esvaziamento vesical, mediante massagem da bexiga, em capela de fluxo laminar. Durante essa avaliação inicial, observou-se clinicamente intensa hematúria. Em seguida, os animais foram distribuídos aleatoriamente em cinco grupos experimentais (n = 5 por grupo): (I) grupo controle positivo, tratado com amoxicilina com clavulanato na dose 14 mg/kg/BID; (II) grupo controle negativo, sem tratamento; (III) grupo tratado com óleo de pequi na dose de 500 mg/kg; (IV) grupo tratado com óleo de pequi na dose de 1.000 mg/kg; e (V) grupo tratado com óleo de pequi na dose de 2.000 mg/kg.

Cada grupo experimental foi subdividido em dois tempos de avaliação: 4 e 8 dias após a indução e tratamentos correspondentes. Dessa forma, três animais de

cada grupo foram eutanasiados no 4º dia e os demais foram eutanasiados no 8º dia do experimento. Os tratamentos foram administrados por via oral, (gavagem), tanto para o antibiótico (amoxicilina com clavulanato – dose de 14 mg/Kg/BID) quanto para o óleo de pequi nas diferentes doses avaliadas. A administração foi realizada em intervalos de 12 horas, ao longo de todo o período experimental correspondente a cada tempo de avaliação.

4.8.2 Urocultura

Ao final de cada período experimental (4 e 8 dias após a indução do modelo e início do tratamento), foi realizada a coleta de urina por cistocentese, em condições assépticas. As amostras foram submetidas a diluições seriadas em solução salina estéril a 0,9%, nas proporções de 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} e 10^{-4} . Em seguida, alíquotas de 100 µL de cada diluição foram semeadas em placas contendo ágar MacConkey, utilizando a técnica de espalhamento em superfície.

As placas foram incubadas a 37 °C por 24 horas. Após o período de incubação, foi realizada a contagem das unidades formadoras de colônia (UFC), sendo os resultados expressos em UFC/mL de urina, permitindo a quantificação da carga bacteriana.

4.8.3 Urinálise – Exames qualitativos

Nos mesmos períodos experimentais (4 e 8 dias), foi realizada a análise urinária por meio de avaliação físico-química e microscópica. A análise físico-química foi conduzida utilizando fitas reagentes (dipstick), permitindo a detecção semiquantitativa de nitritos, proteínas, urobilinogênio, densidade urinária, cetonas, leucócitos, glicose, bilirrubina e hemácias. A leitura dos parâmetros foi realizada após 1 minuto de contato com a amostra, por comparação com a escala cromática fornecida pelo fabricante.

Para a análise microscópica do sedimento urinário, alíquotas de 10 mL de urina foram centrifugadas a $1.500 \times g$ por 10 minutos. Após a centrifugação, o sobrenadante foi descartado e o sedimento ressuspenso. Uma alíquota foi depositada em lâmina para análise em microscopia óptica. Foram avaliados parâmetros qualitativos, incluindo presença de células epiteliais, leucócitos, hemácias, cilindros, cristais e microrganismos, bem como parâmetros quantitativos, expressos como média do

número de elementos por campo. Para cada amostra, foram analisados de 10 a 20 campos microscópicos.

4.9 Análises hematológicas, bioquímicas e histológicas

Ao final de cada período experimental (4 e 8 dias), os animais foram anestesiados com isoflurano a 2%, administrado por máscara facial, para realização da coleta terminal de sangue por punção da aorta abdominal, utilizando cateter 25 G. Uma alíquota de aproximadamente 3 mL de sangue foi destinada à realização de hemograma completo em analisador hematológico automatizado (ProCyte One®), no Laboratório de Análises Clínicas VetCito. O volume remanescente foi centrifugado a 3.000 rpm por 10 minutos para obtenção do soro, o qual foi aliquoteado (500 µL) e armazenado a -80 °C para análises posteriores.

Após a coleta sanguínea e aprofundamento do plano anestésico, os animais foram submetidos à eutanásia. Em seguida, foram coletados fragmentos de bexiga, rim e fígado para análise histológica. Os tecidos então foram fixados em solução de paraformaldeído a 4% por 48 horas, desidratados em série crescente de álcool etílico (70%, 80%, 90% e 100%), diafanizados em xilol, incluídos em parafina e seccionados. As lâminas histológicas foram coradas pela técnica de hematoxilina-eosina (HE) e analisadas em microscopia óptica, com avaliação qualitativa das alterações morfoestruturais.

4.10 Uso de Inteligência Artificial

A organização e revisão linguística deste trabalho contaram com o auxílio dos modelos de inteligência artificial Gemini3.0 Pro e ChatGPT. O uso dessas tecnologias restringiu-se ao suporte logístico da escrita e à formatação de dados, assim como, a elaboração de figuras ilustrativas, sem interferência na autonomia científica dos resultados e conclusões apresentadas. Ressalta-se que o uso da Inteligência Artificial foi realizado de forma ética, responsável e transparente e está em conformidade com o disposto no Art. 12, inciso I, da Resolução nº 374/2025 – CONSAD. Desta forma, informa-se que houve acordo prévio entre discente e docente, com registro da autorização para uso de IA no contexto acadêmico. Por fim, os comandos utilizados

(prompts) no uso de IA generativa estão anexados e referenciados como material suplementar (Anexo C).

5 RESULTADOS

5.1 Análise química do óleo de pequi por CG-MS

A análise cromatográfica por CG-MS permitiu a identificação de quatro ácidos graxos no óleo de pequi, com predominância de ácidos graxos insaturados. Os compostos identificados, seus tempos de retenção e proporções relativas estão apresentados na Tabela 1.

Código	Composto	TR (min)	Área (%)	I exp	I teórico
1	Ácido palmítico, Hexadecanoic acid (methyl ester)	18,009	37,80	1837	1894
2	Ácido linoleico, 9,12-Octadecadienoic acid (methyl ester)	22,849	1,16	2241	2173
3	Ácido oleico, 9-Octadecenoic acid (methyl ester)	23,153	58,49	2252	2141
4	Ácido esteárico, Octadecanoic acid (methyl ester)	23,809	2,56	1959	2106

Tabela 1. Ácidos graxos identificados no óleo de Pequi por CG-MS. Legenda: TR – tempo de retenção; I – índice de Kovats experimental comparado com valores de referência da biblioteca NIST (National Institute Of Standards and Technology), além do perfil espectral.

Observou-se que o óleo de pequi apresenta um perfil lipídico caracterizado pela predominância de ácidos graxos monoinsaturados, com destaque para o ácido oleico (58,49%), seguido pelo ácido palmítico (37,80%). Em menor proporção, foram identificados o ácido esteárico (2,56%) e o ácido linoleico (1,16%). A elevada proporção de ácido oleico sugere um perfil lipídico com predominância de cadeias insaturadas, o que pode influenciar diretamente propriedades físico-químicas do óleo, como fluidez e estabilidade oxidativa. Por outro lado, a presença expressiva de ácido palmítico, um ácido graxo saturado, indica contribuição relevante para a estabilidade

estrutural do óleo, podendo também impactar sua interação com sistemas biológicos.

A baixa concentração de ácido linoleico, um ácido graxo polinsaturado, indica menor participação de componentes mais susceptíveis à peroxidação lipídica, o que pode conferir maior estabilidade ao óleo em condições ambientais e experimentais. Adicionalmente, a presença de ácido esteárico, ainda que em baixa proporção, reforça o caráter misto do perfil lipídico, combinando ácidos graxos saturados e insaturados.

A comparação entre os índices de Kovats experimentais e teóricos demonstrou adequada concordância, confirmando a confiabilidade da identificação dos compostos por CG-MS. Pequenas variações observadas podem ser atribuídas a diferenças nas condições cromatográficas, como coluna utilizada, temperatura e fase estacionária. O perfil lipídico observado sugere que o óleo de pequi apresenta composição compatível com propriedades biológicas relevantes, especialmente no que se refere à modulação de processos inflamatórios e à interação com membranas celulares, aspectos que podem ser explorados em modelos experimentais envolvendo resposta inflamatória, cicatrização e atividade antimicrobiana.

A análise por CG-MS revelou um perfil lipídico caracterizado pela predominância de ácidos graxos monoinsaturados, com destaque para o ácido oleico, seguido pelo ácido palmítico (Figura 4 e 5). A baixa proporção de ácidos graxos poli-insaturados sugere maior estabilidade oxidativa do óleo. A literatura descreve o óleo de pequi como predominantemente rico em ácido oleico.

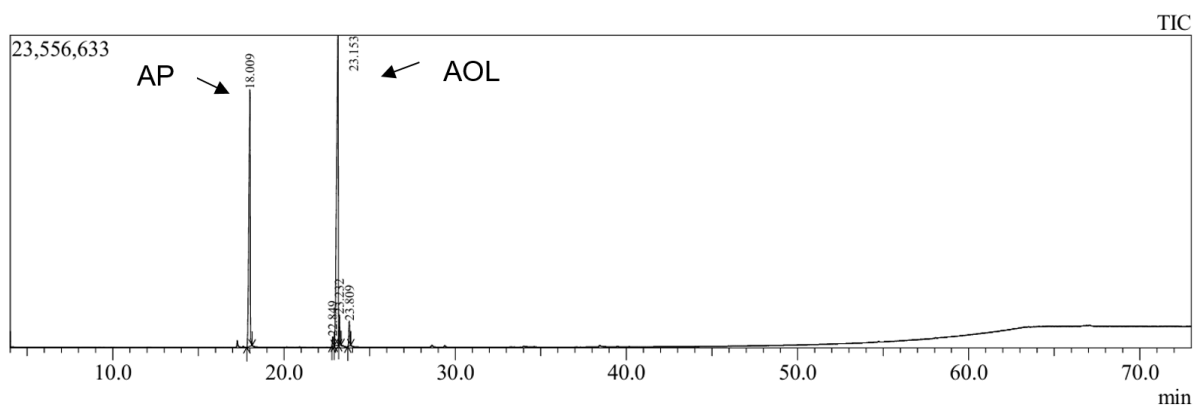


Figura 4. Cromatograma de íons totais (TIC) do óleo de pequi obtido por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-MS) após derivatização para ésteres metílicos. Observam-se picos na faixa de 18 a 24 minutos, correspondentes aos principais ácidos graxos identificados. O eixo x representa o tempo de retenção (min) e o eixo y a intensidade do sinal (abundância relativa). AP: ácido palmítico; AOL: ácido oleico.

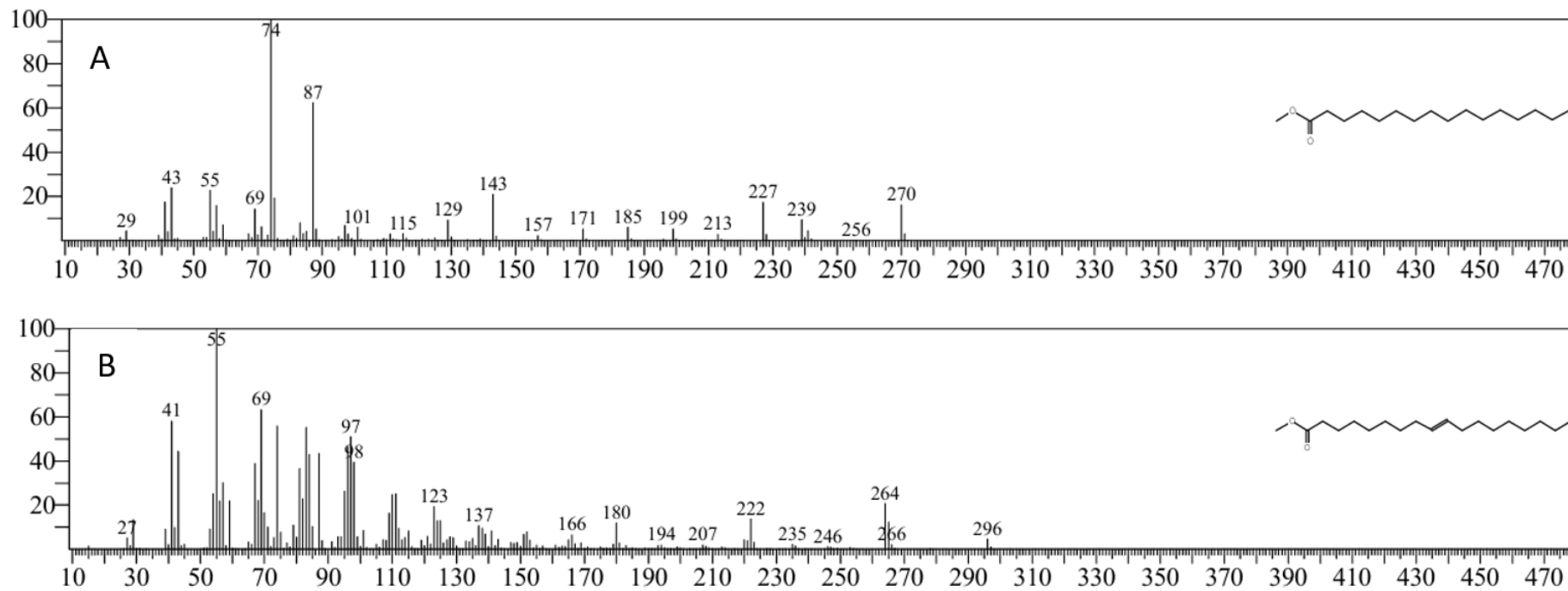


Figura 5. Estruturas químicas dos principais ácidos graxos identificados no óleo de *Caryocar brasiliense* Cambess. (A) Ácido palmítico; (B) ácido oleico.

5.2 Citotoxicidade em fibroblastos L929 (ensaio MTT)

Os ensaios de citotoxicidade foram conduzidos em colaboração com o grupo de pesquisa, incluindo a avaliação de diferentes óleos com potenciais aplicações biológicas. No presente estudo, o foco principal foi a análise do óleo de *Caryocar spp.* (pequi), sendo os demais utilizados para fins comparativos.

Conforme observado na Figura 6, o óleo de *Caryocar spp.* (pequi) apresentou baixa citotoxicidade em fibroblastos L929 após 72 horas de exposição, mantendo elevados níveis de viabilidade celular e IC_{50} superior a 500 $\mu\text{g/mL}$.

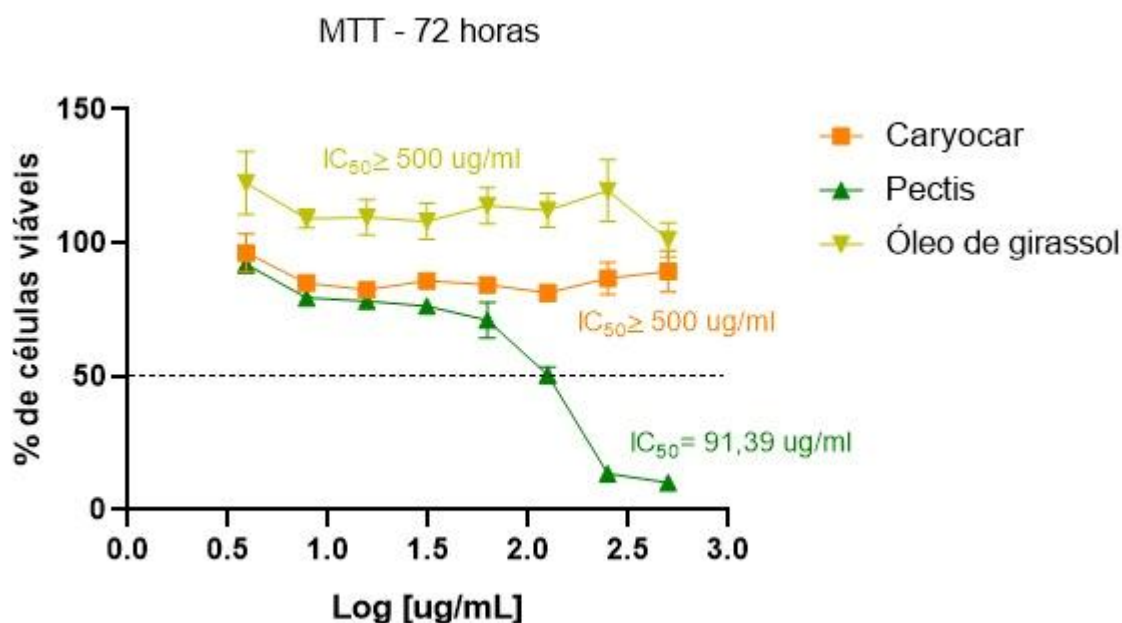


Figura 6. Avaliação da citotoxicidade de óleos em fibroblastos L929 após 72 horas de exposição, por ensaio MTT. A viabilidade celular (%) é apresentada em função da concentração (escala logarítmica). A linha pontilhada indica 50% de viabilidade celular (IC_{50}). O óleo essencial de capim-limão apresentou IC_{50} de 91,39 $\mu\text{g/mL}$, enquanto o óleo de pequi e o óleo de girassol não atingiram IC_{50} nas concentrações testadas (>500 $\mu\text{g/mL}$).

Em comparação, o óleo essencial de capim-limão demonstrou maior atividade citotóxica, com redução significativa da viabilidade celular e IC_{50} de 91,39 $\mu\text{g/mL}$. O óleo de girassol, por sua vez, não apresentou efeito citotóxico, mantendo viabilidade celular elevada em todas as concentrações testadas.

Os dados referentes aos diferentes óleos foram obtidos no contexto de experimentos colaborativos, sendo o óleo de pequi o objeto central desta

investigação.

5.3 Isolamento e caracterização de microrganismos

A análise microbiológica das amostras urinárias provenientes de ratos submetidos ao modelo experimental de bexiga neurogênica evidenciou crescimento bacteriano, com isolamento de *Escherichia coli*. A contagem bacteriana foi superior a 10^5 UFC/mL, caracterizando infecção do trato urinário. É importante destacar que o isolamento de *E. coli* como agente etiológico predominante está em consonância com o perfil típico de uropatógenos, especialmente em condições de disfunção vesical, como observado no modelo de bexiga neurogênica. A elevada carga bacteriana observada reforça a eficácia do modelo experimental na indução de infecção urinária, permitindo a padronização dos ensaios subsequentes. Além disso, a caracterização microbiológica demonstrou crescimento sem evidência de contaminação, o que valida a metodologia proposta para a coleta e o processamento das amostras.

Quanto a análise do perfil de susceptibilidade antimicrobiana da cepa isolada de *E. coli* revelou padrão heterogêneo de sensibilidade, com predomínio de susceptibilidade a antimicrobianos de amplo espectro. Observou-se sensibilidade a amicacina, amoxicilina associada ao ácido clavulânico, cloranfenicol, enrofloxacina, levofloxacina, nitrofurantoína, sulfametoxazol-trimetoprim e tetraciclina. Por outro lado, a cepa apresentou resistência à ampicilina, doxiciclina e gentamicina, e sensibilidade intermediária à ceftriaxona. Posto isto, destaca-se que o padrão de susceptibilidade observado permitiu a seleção racional do antibiótico utilizado como controle positivo no delineamento experimental.

5.4 Padronização e qualificação do sistema de solubilização

Durante a etapa experimental, foram realizados testes preliminares de solubilização do óleo de pequi, considerando sua natureza altamente lipofílica e a necessidade de dispersão homogênea em meio aquoso para a condução dos ensaios microbiológicos. Para isso, foram empregados os solubilizantes Tween 80 (polissorbato 80) e dimetilsulfóxido (DMSO), sendo também considerado o uso de álcool etílico (etanol) como alternativa para etapas subsequentes.

Foram avaliadas diferentes proporções entre o óleo de pequi e os

solubilizantes (1:2, 1:1, 2:1 e 2:0,5), com o objetivo de identificar a condição mais adequada para formação de emulsão. A proporção 2:0,5 (óleo:Tween 80), utilizando Tween 80 a 10%, apresentou melhor estabilidade inicial, indicando maior eficiência desse surfactante na formação de dispersões.

Entretanto, após a adição do meio de cultura Mueller-Hinton, todas as formulações testadas apresentaram separação de fases, evidenciando instabilidade do sistema e comprometendo a homogeneidade das amostras. Essa condição inviabilizou a padronização do ensaio de microdiluição em caldo para a determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM), conforme previamente planejado.

A dispersão inadequada do óleo no meio líquido prejudicou o contato com o inóculo bacteriano, limitando a interpretação do ensaio com resazurina. A ausência de alteração de cor indica limitação metodológica, e não ausência de atividade antimicrobiana.

Esses achados reforçam a complexidade experimental envolvida na avaliação microbiológica de substâncias lipofílicas, destacando a necessidade de ajustes no sistema de solubilização. Entre as estratégias possíveis, incluem-se a utilização de diferentes combinações de surfactantes, a incorporação de solventes como o etanol, bem como o emprego de técnicas auxiliares, como sonicação ou desenvolvimento de sistemas emulsificados mais estáveis, visando garantir distribuição homogênea e contato adequado com os microrganismos testados.

5.5 Atividade antimicrobiana do óleo de pequi *in vitro* (CIM e CBM)

A avaliação da atividade antimicrobiana do óleo de *Caryocar brasiliense* Cambess., por meio do ensaio de microdiluição em placa, demonstrou ausência de inibição do crescimento bacteriano frente à cepa de *E. coli* isolada. Em todas as concentrações testadas, observou-se alteração da coloração da resazurina, indicando manutenção da atividade metabólica bacteriana e, conseqüentemente, ausência de efeito inibitório mensurável nas condições experimentais empregadas.

Durante a execução do ensaio, verificou-se comportamento físico do óleo caracterizado por separação de fases ao longo do período de incubação, com formação de uma fração oleosa não homogênea nos poços da microplaca. Esse fenômeno comprometeu a dispersão adequada do composto no meio aquoso,

podendo ter reduzido a biodisponibilidade do óleo e, conseqüentemente, influenciado negativamente a interação com as células bacterianas.

Observou-se também que os poços correspondentes ao controle de esterilidade permaneceram incolores, evidenciando ausência de contaminação do óleo testado e confirmando a confiabilidade técnica do ensaio. Dessa forma, embora não tenha sido observada atividade antimicrobiana *in vitro* nas condições avaliadas, os resultados sugerem que limitações físico-químicas relacionadas à solubilidade e à estabilidade do óleo no sistema de microdiluição podem ter interferido na acurácia da avaliação. Esses achados reforçam a necessidade de estratégias de veiculação ou formulação que favoreçam a dispersão homogênea de compostos lipofílicos em ensaios microbiológicos, bem como justificam a continuidade da investigação em modelo *in vivo*.

Dessa forma, os resultados *in vitro* não permitem inferir ausência de atividade antimicrobiana do óleo, sendo mais apropriado interpretá-los como limitados por fatores físico-químicos relacionados à sua baixa solubilidade.

5.6 Validação do modelo experimental de bexiga neurogênica

A validação do modelo experimental de bexiga neurogênica foi realizada por meio da avaliação clínica e funcional dos animais nas primeiras 24 horas após a indução da lesão medular. Nesse período, todos os animais apresentaram perda significativa da motricidade dos membros posteriores, com escores compatíveis entre 0 e 2 na escala de Basso, Beattie e Bresnahan (BBB), confirmando o comprometimento neurológico esperado para o modelo.

Adicionalmente, durante a coleta inicial de urina por esvaziamento vesical sob capela de fluxo laminar, observou-se hematúria macroscópica intensa, evidenciada pela coloração avermelhada da urina. Esse achado clínico foi corroborado por análise laboratorial, que demonstrou presença elevada de hemácias (25–33 por campo) e hemoglobina (++++) na urinálise, caracterizando dano urotelial. A densidade urinária elevada (1,032) e o aspecto semi-turvo também demonstram alterações fisiopatológicas associadas à disfunção vesical, enquanto a presença aumentada de leucócitos (5–10 por campo) indicou processo inflamatório/infeccioso em curso.

5.7 Resultados *in vivo*

5.7.1 Análise microbiológica da urina (urocultura) em modelo experimental *in vivo*

A análise da carga bacteriana urinária revelou um perfil de resposta dose-dependente para o óleo de *Caryocar brasiliense* Cambess., apresentando variações na densidade populacional de microrganismos (UFC/mL) entre os grupos experimentais ao longo dos tempos experimentais propostos. No grupo controle negativo, a carga bacteriana no 4º dia pós-cirúrgico atingiu níveis elevados, com média de 5×10^6 UFC/mL. A letalidade de 100% observada neste grupo no 8º dia impossibilitou a coleta de dados longitudinais, o que evidencia a progressão da infecção e a elevada virulência do modelo experimental na ausência de tratamento.

Quanto à eficácia do óleo de pequi, a dose de 500 mg/kg mostrou-se subterapêutica, uma vez que não foi observada redução da carga bacteriana ao longo do tempo. Pelo contrário, houve uma tendência de ascensão na contagem média de $1,2 \times 10^6$ para $1,4 \times 10^6$ entre o 4º e o 8º dia, indicando que essa concentração foi insuficiente para o controle do quadro infeccioso. Em contrapartida, as doses mais elevadas demonstraram eficácia progressiva. O tratamento com 1.000 mg/kg promoveu uma redução moderada da densidade bacteriana, variando de 9×10^5 , para $6,0 \times 10^5$ UFC/mL. Resultados mais expressivos foram obtidos com a dose de 2.000 mg/kg, na qual a carga bacteriana apresentou declínio de 6×10^5 no 4º dia e reduzindo para 4×10^5 UFC/mL no 8º dia, o que consolida o efeito dose-dependente do composto.

Por fim, o grupo controle positivo, submetido à antibioticoterapia convencional, validou a sensibilidade do modelo experimental. Este grupo apresentou rápida redução da carga microbiana já no 4º dia (4×10^5 UFC/mL) e atingiu a depuração bacteriana total (clearance) até o 8º dia, confirmando a eficácia do tratamento padrão e a viabilidade do delineamento experimental adotado.

A figura 7, abaixo, demonstra a evolução da carga bacteriana urinária (UFC/mL) em escala logarítmica nos diferentes grupos experimentais ao longo do tempo.

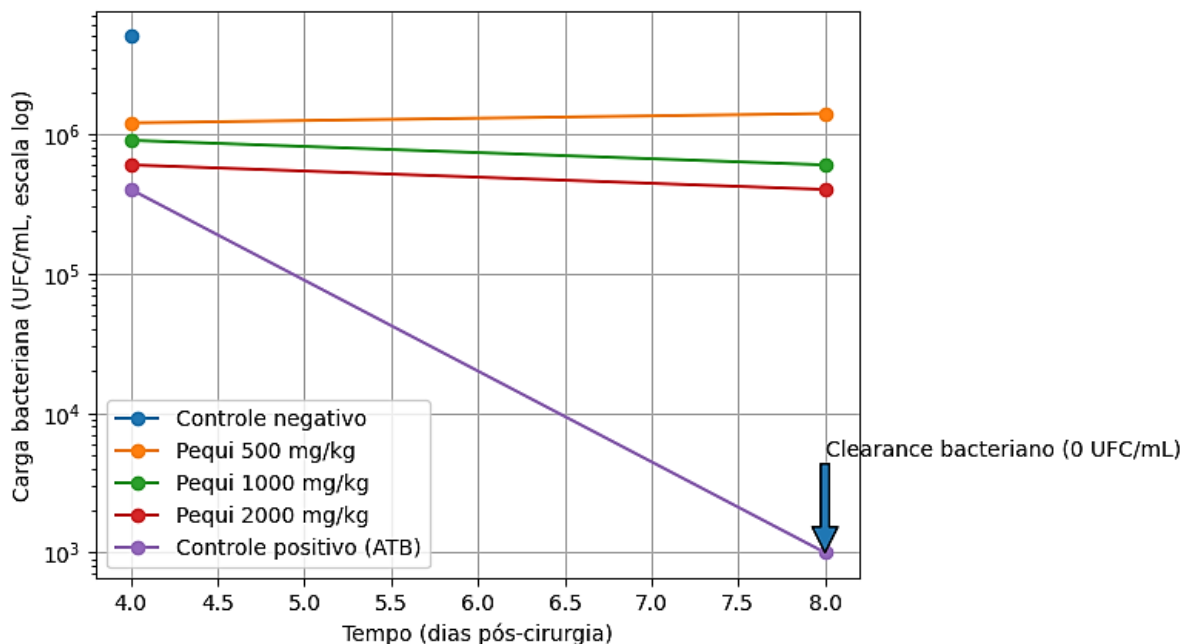


Figura 7. Evolução da carga bacteriana urinária (UFC/mL) em escala logarítmica nos diferentes grupos experimentais ao longo do tempo. Observa-se redução dependente da dose no grupo tratado com óleo de *Caryocar brasiliense* Cambess, com maior diminuição da carga bacteriana nas doses mais elevadas. O grupo controle positivo apresentou eliminação bacteriana no 8º dia, enquanto o grupo controle negativo evoluiu com aumento da carga bacteriana e óbito.

5.7.2 Urinálise – Análise físico-química

5.7.2.1 Tempo Experimental D4 – (três dias de tratamento)

A avaliação físico-química da urina dos animais do grupo controle negativo no 4º dia pós-indução revelou alterações compatíveis com disfunção urinária associada ao modelo experimental. Observou-se aumento do volume urinário (8–9 mL), acima do esperado para a espécie, associado à coloração amarelo-claro e aspecto predominantemente turvo, indicando alteração do padrão urinário. A densidade urinária manteve-se dentro da faixa de normalidade (1,020–1,022), sugerindo preservação parcial da capacidade de concentração renal nesse período inicial.

O pH urinário apresentou variação entre os animais (5,0–7,0), indicando possível instabilidade do equilíbrio ácido-base associada ao processo infeccioso e inflamatório. Quanto aos parâmetros químicos, observou-se proteinúria discreta (traços), além da presença de glicose, cetonas, bilirrubina e nitrito, sugerindo alterações metabólicas e infecção bacteriana ativa.

Nos animais tratados com óleo de *Caryocar brasiliense* Cambess. na dose de 500 mg/kg, verificaram-se alterações discretas, porém compatíveis com persistência do comprometimento urinário. O volume urinário permaneceu elevado ($\approx 7,0$ mL), com coloração amarelo-claro e aspecto turvo. A densidade urinária (1,013) e o pH ($\approx 7,0$) mantiveram-se próximos à faixa de referência. Na análise química, observou-se proteinúria em nível de traços, associada à presença de sangue, nitrito, cetonas e bilirrubina, sugerindo manutenção de processo inflamatório-infeccioso.

No grupo tratado com 1.000 mg/kg, as alterações foram mais evidentes, indicando persistência de atividade inflamatória. Observou-se volume urinário entre 6,5 e 7,0 mL, com densidade urinária variável (1,020–1,037) e pH neutro ($\approx 7,0$). Houve presença consistente de proteinúria (traços a +), além de hematúria em diferentes intensidades (++ a +++). A análise do sedimento revelou bacteriúria moderada a elevada, associada a leucocitúria (até 15–20/campo) e hematúria (5–10/campo), reforçando o caráter inflamatório-infeccioso ativo.

Por outro lado, os animais tratados com 2.000 mg/kg apresentaram melhora do perfil urinário. Observou-se menor variabilidade do volume urinário (6,0–7,0 mL), redução do grau de turbidez e manutenção da densidade dentro da normalidade (1,013–1,020). A proteinúria manteve-se apenas em traços, e os demais parâmetros bioquímicos permaneceram dentro da normalidade. Destaca-se a redução da hematúria e, principalmente, a ausência de bactérias no sedimento urinário, associada à diminuição do infiltrado inflamatório, evidenciando melhora do quadro infeccioso.

Conforme apresentado na Tabela 2, observou-se predominância de hematúria e proteinúria nos grupos tratados com 500 mg/kg e 1000 mg/kg, associadas à presença moderada de bactérias e cristais de estruvita. Em contraste, o grupo tratado com 2000 mg/kg demonstrou redução desses achados, com diminuição da bacteriúria e menor intensidade de alterações microscópicas.

Tabela 2. Avaliação físico-química e microscópica da urina de ratos submetidos ao modelo experimental de bexiga neurogênica, tratados com óleo de *Caryocar brasiliense* Cambess. em diferentes doses, nos tempos D4 e D8. Em vermelho: valores acima do esperado.

Dia Experimental	Grupo	Volume (ml)	Cor	Aspecto	Densidade	pH	Proteínas	Sangue	Hemácias/campo	Leucócitos/campo	Bactérias	Cristais
Referência	2 ml	Am. Citrino	Limpido	1007 - 1023	~7,5 - 8,0	Até 30mg/dL	Ausente	1 - 3	1 - 2	Ausente	Ausente	
D4	Pequi 500mg	4,5	Castanho	Turvo	1020	7,0	+++	+++	>20	Até 2	Moderada	Estruvita (alta)
D4	Pequi 500mg	6,0	Amarelo claro	Levemente turvo	1019	6,5	Traços	+	Ausente	Ausente	Moderada	Estruvita (moderada)
D4	Pequi 1000mg	6,5	Incolor	Levemente turvo	1020	7,0	Presente (+)	Presente (++)	3 - 5	Até 2	Moderada	Ausente
D4	Pequi 1000mg	6,5	Incolor	Levemente turvo	1011	7,0	Ausente	+	Ausente	Até 2	Discreta	Ausente
D4	Pequi 2000mg	7,0	Amarelo claro	Levemente turvo	1013	7,0	Traços	Ausente	Até 5	Raros	Ausente	Ausente
D4	Pequi 2000mg	6,0	Amarelo claro	Levemente turvo	1020	7,0	Traços	Presente (++)	5 - 10	Ausente	Ausente	Estruvita (moderada)
D4	Não Tratado	9,0	Amarelo claro	Levemente turvo	1020	7,0	Traços	Ausente	Ausentes	Ausentes	Ausente	Ausente
D4	Antibiótico	6,5	Amarelo claro	Limpido	1018	8,0	Presente (+)	Presente (+++)	3 - 5	Até 2	Ausente	Ausente
D4	Antibiótico	4,5	Amarelo claro	Levemente turvo	1009	6,0	Traços	Presente (+++)	+30	Ausente	Ausente	Ausente
D4	Não Tratado	8,0	Amarelo claro	Levemente turvo	1022	5,0	Ausente	Ausente	Ausentes	Ausente	Ausente	Ausente
D8	Pequi 500mg	4,5	Amarelo claro	Levemente turvo	1018	8,0	++	+++	Até 2	Ausente	Discreta	Ausente
D8	Pequi 500mg	8,0	Amarelo claro	Levemente turvo	1016	7,0	Traços	+	Até 2	Até 2	Rara	Ausente
D8	Pequi 500mg	7,0	Amarelo claro	Limpido	1012	7,0	Traços	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
D8	Pequi 1000mg	7,0	Amarelo claro	Turvo	1037	7,0	Traços	Presente (+++)	5 - 10	15 - 20	Alta	Ausente
D8	Pequi 1000mg	3,0	Amarelo claro	Levemente turvo	1017	8,0	Ausente	+++	Até 2	Ausente	Ausente	Ausente
D8	Pequi 2000mg	3,0	Amarelo claro	Levemente turvo	1030	8,0	+	++++	20 - 30	Ausente	Discreta	Estruvita rara
D8	Pequi 2000mg	2,0	Amarelo claro	Limpido	1012	8,0	++	++++	20 - 30	Ausente	Ausente	Ausente
D8	Antibiótico	3,5	Amarelo ouro	Levemente turvo	1035	6,0	Traços	++	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
D8	Antibiótico	4,0	Amarelo claro	Levemente turvo	1026	9,0	+	+	20 - 30	Até 2	Moderada	Ausente
D8	Antibiótico	10,0	Amarelo claro	Limpido	1024	8,0	Traços	Ausente	20 - 30	Ausente	Rara	Estruvita rara
D8	Não Tratado	7,0	Amarelo	Turvo	1027	7,0	+	+++	>25	Ausente	Moderada	Ausente
D8	Não Tratado	6,0	Amarelo claro	Turvo	1020	8,0	Traços	Ausente	Até 2	Ausente	Rara	Amorfos

Esses foram os valores referentes à análise físico-química (fita reagente) e microscópica (sedimentoscopia) da urina dos animais nos dias 4 (D4) e 8 (D8) após indução experimental. Os parâmetros incluem volume urinário, características macroscópicas (cor e aspecto), densidade urinária, pH, presença de proteínas e sangue (semiquantitativos), além da avaliação microscópica de hemácias, leucócitos, bactérias e cristais.

A intensidade dos achados foi expressa de forma semiquantitativa, sendo: discreto (+), moderado (++) , intenso (+++) e muito intenso (++++). A coloração e o aspecto urinário foram avaliados macroscopicamente, enquanto densidade e parâmetros químicos foram obtidos por fita reagente. A análise microscópica foi realizada por contagem média por campo.

5.7.2.2 Tempo Experimental D8 – (sete dias de tratamento)

No tempo experimental de 8 dias (D8), conforme apresentado na Tabela 1, não foram obtidos dados consolidados referentes ao grupo controle negativo (não tratado), uma vez que os animais desse grupo apresentaram evolução clínica desfavorável, culminando em óbito antes da conclusão do período experimental. Esse achado reforça a elevada gravidade do modelo de infecção urinária associado à bexiga neurogênica na ausência de intervenção terapêutica, evidenciando a progressão do quadro infeccioso e sistêmico.

No grupo tratado com óleo de *Caryocar brasiliense* Cambess. na dose de 500 mg/kg, a urinálise demonstrou persistência de alterações compatíveis com processo inflamatório-infeccioso ativo, porém com menor intensidade quando comparado ao D4. Observou-se manutenção do volume urinário elevado, coloração amarelo-claro

e aspecto predominantemente turvo. Os parâmetros físico-químicos permaneceram próximos da normalidade, com discreta alcalinização do pH em alguns animais. Na análise química, persistiram proteinúria em níveis baixos a moderados e hematúria, sugerindo manutenção de dano urotelial. A sedimentoscopia evidenciou bacteriúria discreta a rara, associada à presença reduzida de leucócitos e hemácias, indicando redução do infiltrado inflamatório, embora ainda presente.

No grupo tratado com 1.000 mg/kg, os resultados evidenciaram comportamento heterogêneo, conforme demonstrado na Tabela 2. Parte dos animais apresentou achados compatíveis com infecção persistente, incluindo bacteriúria elevada, leucocitúria significativa e hematúria, enquanto outros indivíduos demonstraram marcadores compatíveis com resolução parcial do processo infeccioso. Essa variabilidade sugere resposta intermediária ao tratamento, com coexistência de inflamação ativa e início de recuperação urotelial. Os parâmetros físico-químicos mantiveram-se relativamente estáveis, com tendência à alcalinização e variação da densidade urinária.

Por outro lado, o grupo tratado com 2.000 mg/kg apresentou padrão compatível com evolução favorável e resolução infecciosa, conforme evidenciado na Tabela 2. Observou-se melhora do aspecto urinário, com amostras predominantemente límpidas a levemente turvas, associadas à manutenção da densidade urinária dentro da faixa de normalidade. A análise química revelou apenas proteinúria discreta em alguns animais, sugerindo processo residual de reparo tecidual. A sedimentoscopia demonstrou ausência ou presença mínima de bactérias e leucócitos, além de discreta hematúria, indicando redução significativa da resposta inflamatória. A presença ocasional de cristais, sem relevância clínica expressiva, reforça a estabilização do ambiente urinário.

De modo geral, os achados do D8, apresentados na Tabela 2, evidenciam um efeito dependente da dose do óleo de *Caryocar brasiliense* Cambess., com melhora progressiva dos parâmetros urinários, especialmente na dose de 2.000 mg/kg, caracterizada pela redução da bacteriúria, hematúria e marcadores inflamatórios, em comparação aos grupos de menor dose.

5.7.3 Hematologia e Bioquímica

5.7.3.1 Tempo Experimental D4 – (três dias de tratamento)

No quarto dia após a indução da lesão medular, os animais do grupo não tratado apresentaram alterações hematológicas compatíveis com o modelo de bexiga neurogênica, caracterizadas por policitemia relativa associada à microcitose, evidenciada pela redução do volume corpuscular médio (VCM). O leucograma demonstrou leucopenia em parte dos animais, com diminuição das contagens celulares, enquanto a contagem plaquetária manteve-se em níveis elevados dentro da faixa fisiológica, sugerindo resposta inflamatória reacional.

Na análise bioquímica sérica, observou-se elevação da ureia, com creatinina predominantemente dentro da normalidade, indicando comprometimento renal funcional associado ao processo infeccioso e inflamatório. As atividades de AST e ALT mantiveram-se normais ou discretamente aumentadas, sem evidência consistente de lesão hepática significativa.

Os animais tratados com antibiótico no D4 apresentaram eritrograma com valores de VCM dentro da faixa de normalidade, diferindo do padrão microcítico observado no grupo não tratado. O leucograma mostrou maior estabilidade, com contagens dentro ou próximas dos valores de referência. Entretanto, em um dos animais, observou-se elevação acentuada de ureia e creatinina, sugerindo alteração renal pontual, possivelmente relacionada à progressão do quadro infeccioso inicial.

Os animais tratados com 500 mg de óleo de pequi apresentaram perfil hematológico semelhante ao grupo não tratado, com persistência de microcitose associada à policitemia relativa. O leucograma manteve-se sem alterações significativas adicionais, enquanto a bioquímica sérica evidenciou elevação da ureia, indicando manutenção do comprometimento sistêmico, sem alterações hepáticas relevantes.

No grupo tratado com 1000 mg, observou-se microcitose mais acentuada associada à policitemia relativa, além de discreta variação no leucograma, sem padrão infeccioso definido. A bioquímica demonstrou ureia elevada, com creatinina dentro da normalidade, sugerindo persistência de disfunção renal funcional.

Nos animais tratados com 2000 mg, as alterações hematológicas mantiveram esse padrão, com presença de microcitose e policitemia relativa, associadas a heterofilia em alguns indivíduos, reforçando a atividade inflamatória. Na bioquímica,

destacou-se elevação mais expressiva da ureia e aumento da atividade de AST, sem elevação concomitante de ALT, sugerindo estresse sistêmico sem evidência de hepatotoxicidade direta. A creatinina permaneceu dentro ou abaixo da faixa de referência. Esses achados, associados aos resultados da urinálise, reforçam a presença de disfunção urinária e inflamação ativa no D4.

Os dados hematológicos e bioquímicos obtidos nos tempos D4 e D8 estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Parâmetros hematológicos e bioquímicos de ratos submetidos ao modelo experimental de bexiga neurogênica tratados com óleo de *Caryocar brasiliense* Cambess; nos tempos D4 e D8. Em vermelho: valores acima do esperado.

Dia Experimental	Grupo	Hemácias (milh/mm ³)	Hemoglobina (g/dL)	Hematócrito (%)	VCM (fl)	CHCM (%)	Proteínas Totais (g/dL)	Leucócitos (/mm ³)	Heterófilos (%)	Linfócitos (%)	Plaquetas (/mm ³)	TGO / AST (U/L)	TGP / ALT (U/L)	Ureia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)
Referência		4.1 - 6.1	10.5 - 15.3	35 - 48	71 - 95	28.2 - 33	~6.5	7000 - 14000	20 - 60	30 - 80	260k - 740k	71 - 257	48 - 108	14 - 20	0.20 - 0.40
D4	Pequi 500mg	6,62	12,4	37	56	34	6,5	2500	61	37	305000	469	291	54,0	0,26
D4	Pequi 500mg	7,14	12,9	39	55	33	6	3600	76	24	490000	346	88	184,0	1,56
D4	Pequi 1000mg	6,45	11,9	35	54	34	6,50	5500	21	79	684000	258	63	62,0	0,20
D4	Pequi 1000mg	8,51	15,2	46	54	33	7,3	6500	19	80	738000	253	59	49,0	0,26
D4	Pequi 2000mg	8,40	16,1	49	58	33	6,50	6900	48	47	736000	268	71	45,0	0,15
D4	Pequi 2000mg	8,22	15,4	47	57	33	7,00	8400	61	39	710000	363	81	43,0	0,20
D4	Não Tratado	8,46	16,3	49	58	33	6,70	6100	39	61	638000	134	55	52,0	0,53
D4	Antibiótico	6,00	14,9	46	77	32	6,50	5400	40	60	662000	179	59	147,0	0,59
D4	Antibiótico	5,90	15,0	48	81	31	7,00	8800	42	57	705000	247	80	51,0	0,11
D4	Não Tratado	5,80	14,8	45	78	33	6,50	7200	44	56	709000	186	44	45,0	0,13
D8	Pequi 500mg	5,98	14,8	43	72	34	7	9300	50	49	570000	432	88	43,0	0,21
D8	Pequi 500mg	5,97	14,9	43	72	35	6,8	9100	38	58	690000	320	84	50,0	0,17
D8	Pequi 500mg	8,66	16,6	49	57	34	7	6900	43	54	660000	305	88	54,0	0,22
D8	Pequi 1000mg	10	17,9	46	46	39	6,8	12800	61	32	975000	172	34	56,0	0,18
D8	Pequi 1000mg	10,41	18,7	53	51	35	7,1	3400	56	43	1020000	237	66	48,0	0,31
D8	Pequi 2000mg	5,7	14,9	44	77	34	6,6	9900	30	69	930000	225	61	35,0	0,12
D8	Pequi 2000mg	5,99	15	47	78	32	7,6	8500	52	47	780000	240	84	89,0	0,70
D8	Antibiótico	8,48	15,2	44	52	35	6,7	8000	41	59	825000	261	79	58,0	0,14
D8	Antibiótico	8,65	14,6	42	49	35	7,2	8300	47	53	705000	122	51	46,0	0,22
D8	Antibiótico	9,47	17,1	49	52	35	6,9	12300	51	49	735000	206	55	64,0	-
D8	Não Tratado	8,91	16,2	48	54	34	7	6300	32	68	600000	270	80	63,0	0,39
D8	Não Tratado	7,92	15	44	56	34	7,2	9400	20	79	720000	149	64	44,0	0,23

5.7.3.2 Tempo Experimental D8 – (sete dias de tratamento)

No oitavo dia após a lesão medular, observou-se manutenção de alterações hematológicas compatíveis com o modelo experimental nos animais não tratados, com persistência de microcitose associada à policitemia relativa. O leucograma apresentou variabilidade individual, sem ocorrência de leucopenia acentuada, enquanto a contagem plaquetária manteve-se elevada, característica de resposta inflamatória sistêmica contínua. A bioquímica sérica demonstrou elevação persistente da ureia, com creatinina dentro da faixa de normalidade, sugerindo comprometimento renal funcional ainda presente.

Os animais tratados com antibiótico no D8 apresentaram eritograma semelhante ao padrão do modelo, com presença de microcitose em parte dos indivíduos. O leucograma manteve-se estável, sem evidência de leucopenia, e a

contagem plaquetária exibiu tendência à trombocitose. A ureia permaneceu elevada em alguns animais, embora sem associação consistente com aumento da creatinina, enquanto AST e ALT não apresentaram alterações relevantes.

No grupo tratado com 500 mg de óleo de pequi, o perfil hematológico manteve-se semelhante ao grupo não tratado, com persistência de microcitose e policitemia relativa. A bioquímica sérica evidenciou ureia ainda elevada, indicando manutenção da disfunção sistêmica, sem alterações significativas das enzimas hepáticas, sugerindo baixa eficácia terapêutica nessa dose.

Os animais tratados com 1000 mg apresentaram alterações hematológicas mais evidentes, incluindo leucopenia em parte dos indivíduos, associada à trombocitose persistente. O eritrograma manteve o padrão microcítico, enquanto a bioquímica revelou ureia elevada, porém sem aumento da creatinina, sugerindo disfunção ainda presente, porém potencialmente em processo de estabilização.

Por outro lado, os animais tratados com 2000 mg apresentaram um padrão mais compatível com modulação do processo inflamatório. Apesar da persistência de microcitose em alguns indivíduos, observou-se maior estabilidade do leucograma, sem leucopenia acentuada. A bioquímica sérica demonstrou redução relativa dos níveis de ureia em parte dos animais, sugerindo melhora da função renal quando comparada aos grupos de menor dose, embora ainda não completamente normalizada. As enzimas hepáticas mantiveram-se sem elevação consistente, reforçando a ausência de toxicidade sistêmica significativa.

De modo geral, os resultados do D8 evidenciam um efeito dependente da dose do óleo de *Caryocar brasiliense* Cambess., com tendência à melhora dos parâmetros hematológicos e bioquímicos, especialmente na dose de 2000 mg/kg, indicando recuperação progressiva do estado sistêmico e redução do impacto inflamatório associado ao modelo experimental. De forma integrada, os principais achados hematológicos, bioquímicos e urinários dos grupos experimentais estão sintetizados no Tabela 4.

Tabela 4. Síntese dos achados hematológicos, da função renal e da urinálise nos diferentes grupos experimentais.

GRUPO	HEMATOLOGIA	FUNÇÃO RENAL	URINÁLISE
Não-Tratado	Microcitose e policitemia basal; leucograma estável	Ureia elevada; creatinina normal	Hematúria e bacteriúria variáveis
Amoxicilina com clavulanato 14mg/kg/BID Pequi 500 Mg	Leucograma estável; trombocitose em parte dos animais	Ureia persistentemente elevada	Bacteriúria reduzida; hematúria persistente
Pequi 1000 Mg	Sem agravamento hematológico	Função renal preservada	Alterações típicas da bexiga neurogênica
Pequi 2000 Mg	Leucopenia e trombocitose	Função renal preservada	Sem agravamento estrutural
Pequi 500 Mg	Maior estabilidade do leucograma, com alterações residuais	Ureia elevada; creatinina normal	Hematúria persistente

5.8 Análise Histológica da Bexiga

A análise histopatológica das amostras vesicais coradas em hematoxilina-eosina evidenciou diferenças marcantes entre os grupos experimentais e os períodos avaliados (D4 e D8), envolvendo alterações no urotélio, na lâmina própria e na túnica muscular. Os grupos experimentais compreenderam: animais não tratados (G2), animais tratados com óleo de *Caryocar brasiliense* Cambess. em diferentes doses (G1 – 500 mg, G3 – 1000 mg e G4 – 2000 mg) e o grupo controle tratado com antibiótico (G5).

5.8.1 Urotélio (compartimento luminal)

O urotélio dos animais do grupo controle tratado com antibiótico (G5) apresentou arquitetura preservada, caracterizada por epitélio de transição com estratificação típica, superfície luminal regular com pregueamento mucoso e ausência de alterações degenerativas significativas. Em alguns campos, observaram-se discretos focos de descamação, sem comprometimento estrutural relevante.

Em contraste, o grupo não tratado (G2) apresentou as alterações mais severas. No D4, observou-se hiperplasia urotelial evidente, caracterizada pelo aumento do número de camadas celulares e irregularidade da superfície luminal. No D8, essas alterações persistiram e se intensificaram, com perda de coesão celular, presença de células descamando para o lúmen e desorganização epitelial, evidenciando injúria contínua ao epitélio de revestimento.

Nos grupos tratados com óleo de *Caryocar brasiliense* Cambess. (G1 – 500 mg, G3 – 1000 mg e G4 – 2000 mg), predominou a manutenção da estratificação epitelial, com discretas irregularidades luminais. Nos grupos tratados com doses intermediária e elevada (G3 e G4), observaram-se pontos focais de hiperplasia e descamação, sem evidência de ulceração ou necrose. No D8, especialmente nos grupos G1 e G4, o urotélio apresentou tendência à reorganização, com características próximas à normalidade, sugerindo efeito protetor e modulador do tratamento.

Com o objetivo de evidenciar o efeito dose-dependente do óleo de *Caryocar brasiliense* Cambess. no período inicial da resposta inflamatória (D4), a Figura 8 apresenta uma prancha histológica comparativa entre os grupos tratados com diferentes doses, permitindo a visualização das alterações uroteliais e da modulação da resposta tecidual.

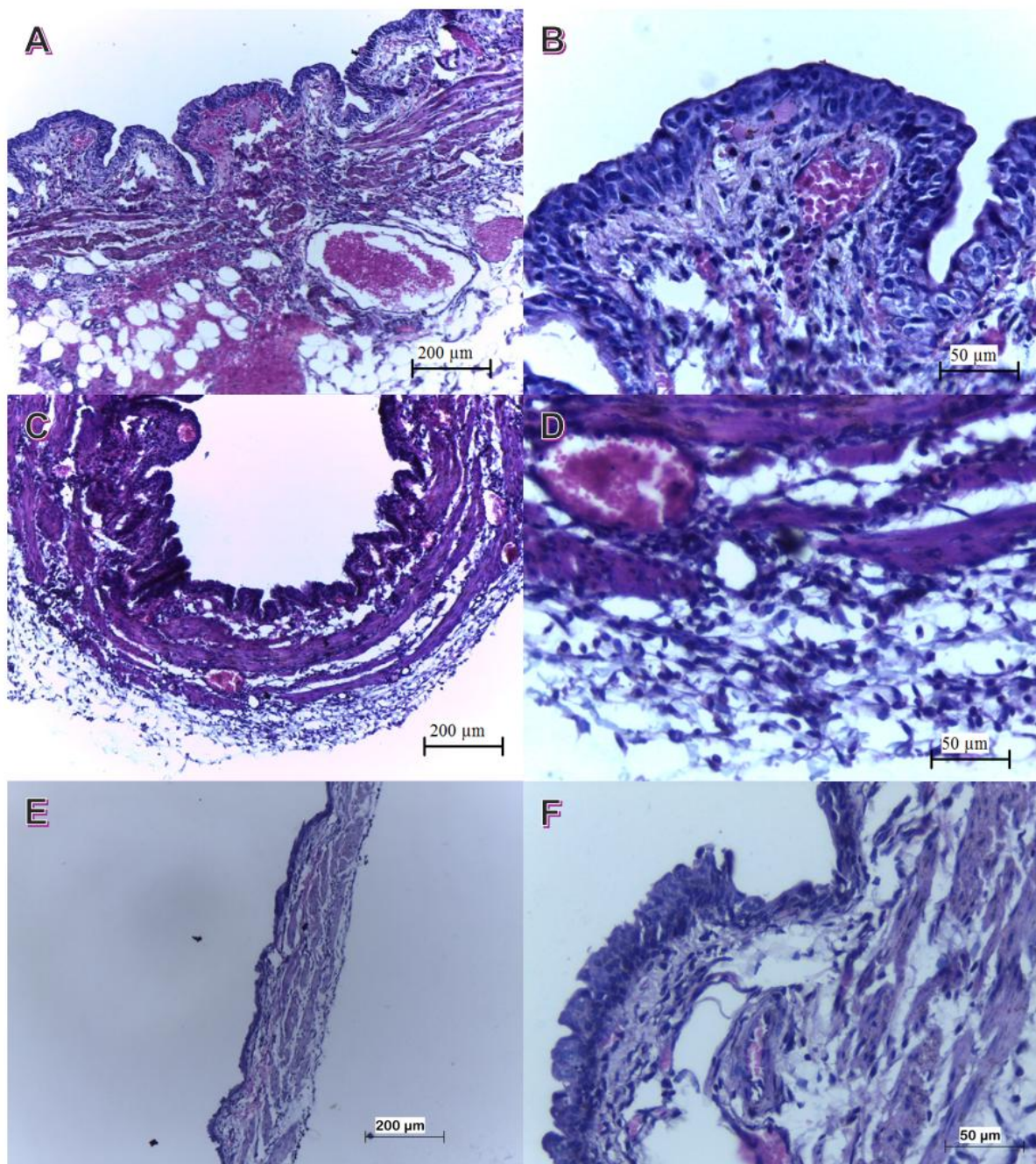


Figura 8. Fotomicrografias da bexiga urinária de ratos tratados com óleo de *Caryocar brasiliense* Cambess. no quarto dia experimental (D4), coradas por hematoxilina-eosina (HE). (A–B) G1 (500 mg): leve irregularidade urotelial e infiltrado inflamatório discreto. (C–D) G3 (1000 mg): hiperplasia focal e inflamação moderada. (E–F) G4 (2000 mg): melhor preservação tecidual, com redução das alterações inflamatórias. Objetivas de 10x (A, C, E; 200 µm) e 40x (B, D, F; 50 µm).

5.8.2 Lâmina própria (alterações circulatórias e inflamatórias)

5.8.2.1 Alterações circulatórias

As alterações circulatórias foram caracterizadas principalmente por congestão vascular e edema intersticial, com intensidade variável entre os grupos. No D4, observou-se um padrão generalizado de congestão, sendo mais intensa no grupo não tratado (G2), classificada como grau 3, associada a edema também intenso (grau 3), evidenciando comprometimento vascular significativo.

Nos grupos tratados com óleo de pequi (G1 – 500 mg, G3 – 1000 mg e G4 – 2000 mg), a congestão manteve-se presente, porém o edema apresentou menor intensidade (graus 1–2), sugerindo efeito modulador da intervenção terapêutica. De forma semelhante, no grupo controle tratado com antibiótico (G5), as alterações circulatórias foram discretas.

No D8, observou-se redução do edema em praticamente todos os grupos experimentais, especialmente no grupo tratado com 500 mg (G1) e no grupo tratado com antibiótico (G5), nos quais o edema foi ausente. Entretanto, a congestão vascular ainda pôde ser observada em grau leve a moderado, indicando evolução e resolução progressiva do processo inflamatório.

5.8.2.2 Infiltrado inflamatório – caracterização celular

O infiltrado inflamatório apresentou composição variável ao longo do tempo, sendo classificado como misto ou predominantemente mononuclear. O infiltrado misto, observado no grupo não tratado (G2) nos tempos D4 e D8 e no grupo tratado com maior dose (G4 – 2000 mg) no D4, foi constituído por neutrófilos — predominantes no D4 e caracterizados por núcleo segmentado, indicativos de resposta inflamatória aguda —, além de macrófagos, células maiores com citoplasma abundante relacionadas à fagocitose e à resolução inflamatória, e linfócitos, associados à resposta imune adaptativa.

Em menor proporção, também foram identificados plasmócitos, sugerindo o início de resposta inflamatória crônica. Esse perfil celular caracteriza uma condição de transição entre inflamação aguda e subaguda/crônica, mais evidente nos animais não tratados ou submetidos a maior agressão tecidual.

Por outro lado, o infiltrado predominantemente mononuclear foi observado nos grupos tratados com óleo de *Caryocar brasiliense* Cambess. (G1 – 500 mg, G3 – 1000

mg e G4 – 2000 mg no D8) e no grupo tratado com antibiótico (G5). Esse padrão foi composto principalmente por linfócitos e macrófagos e está associado a fases mais tardias do processo inflamatório, sugerindo evolução para resolução ou controle da inflamação. Observou-se ainda redução progressiva da intensidade do infiltrado ao longo do tempo nos grupos tratados, especialmente no G1 no D8 e no G5, nos quais o infiltrado variou de ausente a discreto.

5.8.3 Túnica muscular (camada detrusora)

As alterações estruturais da musculatura vesical variaram entre os grupos experimentais e os tempos avaliados. No grupo não tratado (G2), no D4, evidenciou-se acentuada desorganização das fibras musculares lisas, associada à hipertrofia celular, caracterizada pelo aumento do volume das fibras, compatível com resposta ao intenso estresse inflamatório e dano tecidual. No D8, esse grupo apresentou discreta melhora, com redução da desorganização, embora ainda persistente.

Nos grupos tratados com óleo de *Caryocar brasiliense* Cambess. (G1 – 500 mg, G3 – 1000 mg e G4 – 2000 mg), observou-se predominantemente discreta desorganização das fibras musculares no D4, com evidente reorganização no D8, especialmente nos grupos G1 e G4, nos quais a musculatura passou a apresentar disposição mais próxima do padrão normal. No grupo controle tratado com antibiótico (G5), a túnica muscular manteve-se preservada, com fibras organizadas e morfologia típica, reforçando a eficácia do controle antimicrobiano.

Conforme evidenciado na Figura 9, observa-se no D8 a modulação da resposta inflamatória nos grupos tratados com óleo de *Caryocar brasiliense* Cambess, evidenciada pela redução do infiltrado inflamatório e predominância de células mononucleares, associadas à reorganização tecidual.

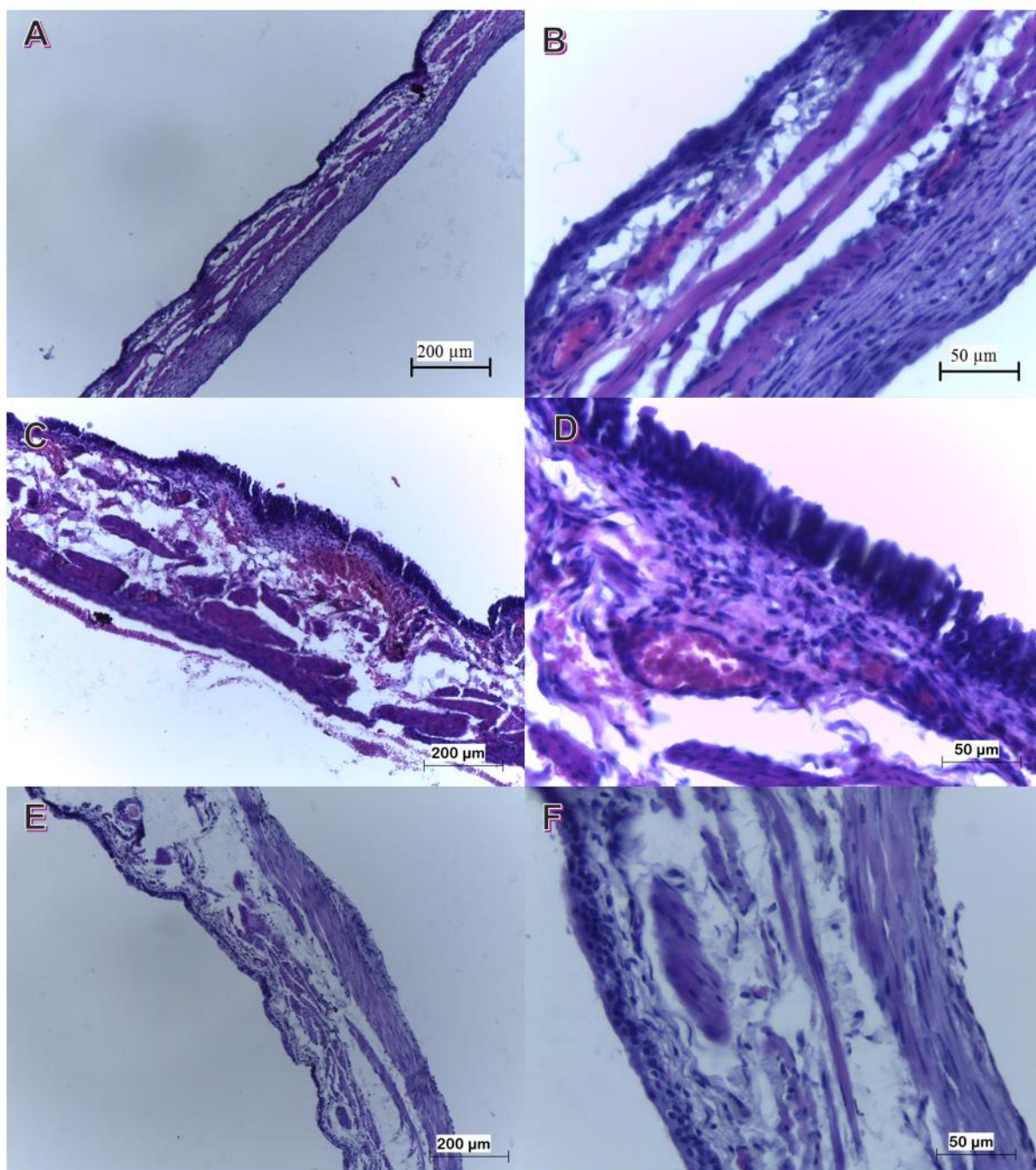


Figura 9. Fotomicrografias da bexiga urinária de ratos tratados com óleo de *Caryocar brasiliense* Cambess. no oitavo dia experimental (D8), coradas por hematoxilina-eosina (HE). (A–B) G1 (500 mg): reorganização do urotélio e infiltrado inflamatório discreto, predominantemente mononuclear. (C–D) G3 (1000 mg): arquitetura tecidual relativamente preservada, com discretos focos de hiperplasia e inflamação moderada. (E–F) G4 (2000 mg): morfologia próxima à normalidade, com redução acentuada das alterações inflamatórias e melhor organização tecidual. Objetivas de 10x (A, C, E; 200 µm) e 40x (B, D, F; 50 µm).

5.9 Integração dos achados histológicos

Os resultados evidenciam que o grupo não tratado (G2) apresentou o maior grau de comprometimento tecidual, caracterizado por alterações uroteliais acentuadas, resposta inflamatória intensa e persistente, além de comprometimento estrutural da musculatura vesical. No quarto dia (D4), esse grupo apresentou pico de congestão e edema (grau 3), associado a infiltrado inflamatório misto, caracterizando fase inflamatória aguda.

Em contrapartida, os grupos tratados com óleo de *Caryocar brasiliense* Cambess. (G1, G3 e G4) demonstraram modulação da resposta inflamatória ao longo do tempo, com redução do edema, transição para infiltrado predominantemente mononuclear no D8 e progressiva preservação da arquitetura tecidual. Esse efeito foi mais evidente nos grupos G1 e G4, que apresentaram reorganização mais pronunciada do urotélio e da musculatura vesical.

O grupo controle tratado com antibiótico (G5) apresentou preservação global da estrutura vesical, com discreta resposta inflamatória, servindo como referência de recuperação tecidual.

Os principais achados histológicos encontram-se sintetizados na Figura 8, apresentada em forma de prancha comparativa, na qual é possível visualizar, de maneira integrada, as alterações nos diferentes compartimentos da bexiga urinária, evidenciando as diferenças entre os grupos experimentais e o efeito do tratamento ao longo do tempo.

Em conjunto, esses achados corroboram os resultados microbiológicos e urinários, evidenciando efeito terapêutico dependente da dose do óleo de *Caryocar brasiliense* Cambess, caracterizado pela redução da intensidade inflamatória, melhora dos parâmetros estruturais e preservação da arquitetura vesical.

A seguir, a Figura 10 apresenta imagens comparativas entre os períodos D4 e D8 nos grupos não tratado (G2) e tratado com antibiótico (G5), evidenciando a evolução temporal das alterações histopatológicas, desde a fase inflamatória aguda até a reorganização e recuperação tecidual.

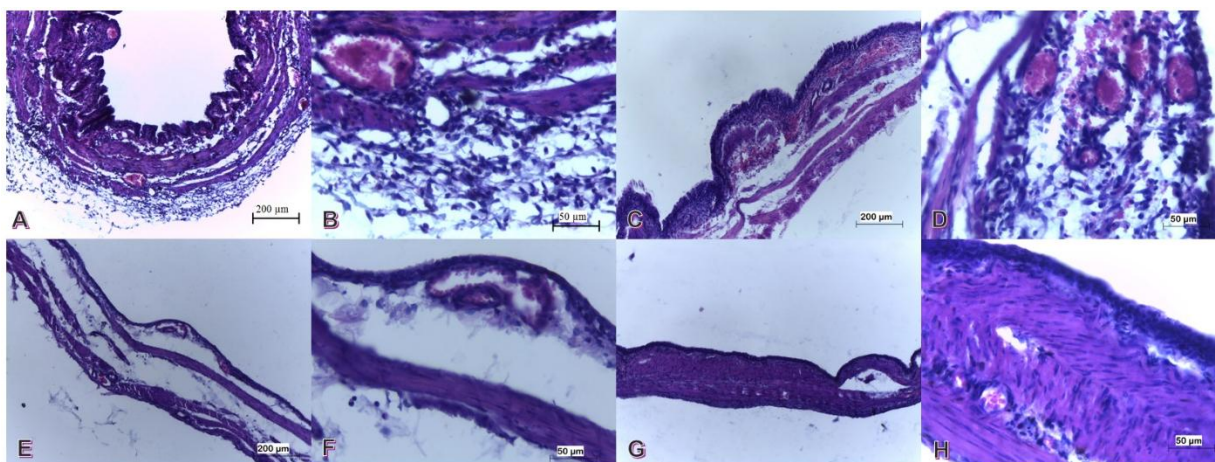


Figura 10. Fotomicrografias representativas da bexiga urinária de ratos dos grupos não tratado (G2) e tratado com antibiótico (G5), nos períodos D4 e D8, coradas por hematoxilina-eosina (HE). (A–D) G2: no D4 (A–B), observa-se intensa resposta inflamatória, com congestão vascular, edema acentuado e infiltrado inflamatório misto; no D8 (C–D), há persistência das alterações e desorganização tecidual. (E–H) G5: no D4 (E–F), observa-se arquitetura vesical preservada, com discreto infiltrado inflamatório; no D8 (G–H), evidencia-se aspecto próximo à normalidade, com integridade urotelial e ausência de edema. Objetivas de 10x (A, C, E, G; 200 µm) e 40x (B, D, F, H; 50 µm).

6 DISCUSSÃO

A indução da bexiga neurogênica por transecção medular completa mostrou-se eficaz e reprodutível, evidenciada pela perda motora, alterações urinárias e estabelecimento de infecção com elevada carga bacteriana.

Esses achados dialogam diretamente com a fisiopatologia descrita para lesão medular, na qual a interrupção do controle neural promove disfunção miccional, retenção urinária e favorece a colonização bacteriana persistente (Bing et al., 2024; Perez et al., 2022; Doelman et al., 2023).

A evolução para hematúria e alterações na urinálise observada no presente estudo reforça a capacidade do modelo em mimetizar condições clínicas reais, nas quais o manejo vesical inadequado está diretamente associado ao desenvolvimento de infecções recorrentes (Milicevic et al., 2024; Martinez et al., 2022).

A identificação de *Escherichia coli* como agente etiológico predominante está de acordo com o perfil clássico das infecções urinárias em pacientes com disfunção

vesical (Wirth et al., 2023; Reasoner et al., 2025).

No entanto, o perfil de susceptibilidade observado — com resistência à ampicilina, doxiciclina e gentamicina — sugere adaptação bacteriana relevante. Esse padrão pode estar associado ao contato prévio com resíduos antimicrobianos ou à pressão seletiva ambiental, situação que já foi descrita em microrganismos provenientes de ambientes controlados, como biotérios, que não são microbiologicamente estéreis e podem refletir exposições cumulativas (Oh; Rehmann, 2021; Rosshart et al., 2019). Esse aspecto confere maior complexidade ao modelo e o aproxima de cenários clínicos marcados pela resistência antimicrobiana.

A caracterização química do óleo de *Caryocar brasiliense* Cambess. evidenciou predominância de ácido oleico, corroborando dados prévios sobre a composição lipídica da espécie (Ascari; Takahashi; Boaventura, 2013; Mateus et al., 2023).

Esse perfil, rico em ácidos graxos monoinsaturados, tem sido associado a propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, com impacto direto na modulação da resposta inflamatória e na estabilidade de membranas celulares (Moreno et al., 2021; Silva et al., 2023). A presença desses compostos sustenta a interpretação de que os efeitos observados no estudo estão mais relacionados à modulação biológica do tecido do que a uma ação antimicrobiana direta.

Os ensaios de citotoxicidade reforçam essa interpretação, demonstrando alta viabilidade celular mesmo em concentrações elevadas, o que está em consonância com estudos que apontam a biocompatibilidade do óleo de pequi e seus derivados (Fracasso et al., 2023; Pinheiro et al., 2022). Essa característica é fundamental para sustentar sua aplicação em sistemas biológicos mais complexos, como o modelo *in vivo* utilizado.

No que se refere aos resultados *in vitro*, não foi observada inibição do crescimento bacteriano. Este achado, quando analisado isoladamente, poderia sugerir ausência de atividade antimicrobiana; entretanto, sua interpretação deve considerar as limitações do sistema experimental.

A instabilidade da emulsão e a separação de fases reduziram a interação efetiva entre o óleo e o inóculo bacteriano. Dessa forma, os dados *in vitro* não

permitem concluir sobre o efeito antimicrobiano do óleo, sendo considerados inconclusivos. Esse ponto é consistente com a literatura, que destaca a dependência da atividade de compostos naturais à sua biodisponibilidade e forma de apresentação (Ahmed; Tiwari; Gunjan, 2025; Rahman et al., 2024).

A análise integrada dos dados revela uma dissociação entre os achados *in vitro* e *in vivo*. Apesar da ausência de efeito direto sobre o crescimento bacteriano em ambiente controlado, o tratamento *in vivo* promoveu redução da carga bacteriana urinária de forma dependente da dose.

Esse comportamento sugere que o óleo não atua como agente antimicrobiano clássico, mas sim como modulador do microambiente inflamatório. A literatura descreve que compostos naturais podem reduzir a persistência bacteriana por mecanismos indiretos, como melhoria da resposta imune local e integridade tecidual (Badaluta et al., 2025; Latorre et al., 2025).

Os dados de urinálise corroboram essa hipótese, demonstrando redução de hematúria, leucocitúria e bacteriúria nos grupos tratados com doses mais elevadas. A melhora progressiva desses parâmetros indica controle do processo inflamatório e recuperação do urotélio, o que dificulta a manutenção do nicho infeccioso. Esse efeito está alinhado com estudos que demonstram ação anti-inflamatória do pequi em diferentes modelos experimentais, incluindo redução de citocinas inflamatórias e estresse oxidativo (Figueiredo et al., 2016; Coutinho et al., 2020; Moreno et al., 2023).

Os achados histológicos reforçam de forma consistente essa interpretação. A redução do edema, da congestão vascular e do infiltrado inflamatório, associada à transição de padrão inflamatório misto para mononuclear, indica evolução para resolução do processo inflamatório. Esse padrão é descrito como característico de recuperação tecidual e modulação imune (Dixit; Chauhan; Jain, 2025). Além disso, a reorganização do urotélio e da musculatura vesical nos grupos tratados demonstra efeito direto sobre a preservação estrutural, o que contribui para a restauração funcional do sistema urinário.

A segurança do tratamento também foi corroborada pelos dados sistêmicos. A ausência de alterações significativas em enzimas hepáticas e a manutenção da creatinina dentro da normalidade indicam boa tolerabilidade, mesmo em doses elevadas. Esses achados estão em concordância com estudos que descrevem o óleo

de pequi como seguro em modelos experimentais, sem evidência de toxicidade relevante (Torres et al., 2016; Fracasso et al., 2023).

Entre as limitações do estudo, destaca-se a dificuldade de solubilização do óleo em meio aquoso, que impactou diretamente os ensaios *in vitro*. Além disso, a avaliação frente a uma única cepa bacteriana limita a extrapolação dos dados microbiológicos. Ainda assim, essas limitações não comprometem a interpretação dos achados *in vivo*, mas indicam a necessidade de abordagens metodológicas mais adequadas, como sistemas de liberação que aumentem a biodisponibilidade de compostos lipofílicos.

Por fim, é importante destacar que a ausência de atividade antimicrobiana *in vitro* constitui um resultado relevante do ponto de vista científico. Quando analisado em conjunto com os demais dados, esse resultado contribui para redefinir o mecanismo de ação do óleo de *Caryocar brasiliense* Cambess, evidenciando que seus efeitos estão primariamente relacionados à modulação da resposta inflamatória e à preservação tecidual, e não a uma ação antimicrobiana direta.

7. CONCLUSÃO

O presente estudo confirmou que o modelo experimental de lesão medular por transecção completa em ratos Wistar é eficaz e reprodutível para a indução da bexiga neurogênica, sendo capaz de reproduzir alterações funcionais, microbiológicas, urinárias e histológicas compatíveis com a condição observada em humanos. A validação do modelo foi sustentada pela presença de disfunção vesical, elevada carga bacteriana urinária e alterações inflamatórias significativas, demonstrando sua aplicabilidade para investigações experimentais.

A caracterização química do óleo de *Caryocar brasiliense* Cambess. evidenciou um perfil lipídico predominante em ácidos graxos monoinsaturados, especialmente o ácido oleico, associado a propriedades biológicas relevantes. Os ensaios de citotoxicidade confirmaram baixa toxicidade celular, reforçando a biocompatibilidade do composto nas condições avaliadas.

Os dados obtidos nos ensaios *in vitro* não permitiram estabelecer evidências de atividade antimicrobiana, em razão de limitações relacionadas à solubilidade e à estabilidade do sistema experimental. Dessa forma, esses resultados devem ser

considerados inconclusivos quanto ao efeito direto do óleo sobre o crescimento bacteriano, destacando a importância de abordagens metodológicas adequadas para a avaliação de compostos lipofílicos.

No modelo *in vivo*, o tratamento com o óleo de pequi promoveu efeitos biológicos relevantes, com redução da carga bacteriana urinária de forma dependente da dose e melhora dos parâmetros de urinálise, especialmente nas concentrações mais elevadas. A análise integrada dos dados indica que esses efeitos não estão relacionados a uma ação antimicrobiana direta, mas sim à modulação da resposta inflamatória e à preservação da integridade tecidual da bexiga.

Os achados histológicos reforçam essa interpretação, evidenciando redução do infiltrado inflamatório, melhoria do padrão tecidual e reorganização da estrutura vesical nos grupos tratados, particularmente na maior dose. Em conjunto, esses resultados demonstram efeito anti-inflamatório consistente associado ao uso do óleo de *Caryocar brasiliense* Cambess.

A avaliação dos parâmetros hematológicos e bioquímicos não indicou toxicidade sistêmica relevante, mesmo nas doses mais elevadas, sugerindo boa tolerabilidade do tratamento nas condições experimentais adotadas.

Dessa forma, conclui-se que o óleo de pequi apresenta potencial biológico relevante no contexto da bexiga neurogênica, atuando predominantemente como modulador da resposta inflamatória, e não como agente antimicrobiano direto. Destaca-se que a ausência de atividade antimicrobiana *in vitro* constitui um resultado relevante e contribui para a compreensão mais precisa do seu mecanismo de ação.

Por fim, os dados obtidos reforçam a importância da investigação de produtos naturais da biodiversidade brasileira, ao mesmo tempo em que evidenciam a necessidade de estudos futuros voltados ao desenvolvimento de sistemas de formulação que otimizem a biodisponibilidade e ampliem a aplicabilidade terapêutica desses compostos.

REFERÊNCIAS

AHMED, I.; TIWARI, B.; GUNJAN, G. A review article on significance of natural active constituents in modern therapeutics. [S. l.], v. 10, n. 5, p. 529-536, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.35629/4494-1005529536>.

ALI, S.; KHAN, O. S.; YOUSSEF, A. M.; SABA, I.; ALFEDAIH, D. Hydrophilic catheters for intermittent catheterization and occurrence of urinary tract infections. A retrospective comparative study in patients with spinal cord Injury. BMC Urology, [S. l.], v. 24, n. 1, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12894-024-01510-y>.

ALMEIDA-BEZERRA, J. W.; BEZERRA, J. J. L.; SILVA, V.; COUTINHO, H.; COSTA, J. G. M.; CRUZ-MARTINS, N.; HANO, C.; MENEZES, S. A.; MORAIS-BRAGA, M.; OLIVEIRA, A. F. M. *Caryocar coriaceum* Wittm. (Caryocaraceae): botany, ethnomedicinal uses, biological activities, phytochemistry, extractivism and conservation needs. Plants, [S. l.], v. 11, n. 13, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/plants11131685>.

ASCARI, J.; TAKAHASHI, J.; BOAVENTURA, M. The phytochemistry and biological aspects of Caryocaraceae family. Revista Brasileira de Farmacognosia, [S. l.], v. 23, n. 2, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1516-05722013000200019>.

BADALUTA, V. A.; IONASCU, A.; DIȚU, L. M.; CURUȚIU, C.; HOLBAN, A. M. et al. Antimicrobial and immunomodulatory activity of natural bioactive compounds – an in vitro investigation with potential applications in managing Hidradenitis Suppurativa. Frontiers in Immunology, [S. l.], v. 16, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1608269>.

BADALUTA, V. A.; IONASCU, A.; DIȚU, L. M.; CURUȚIU, C.; HOLBAN, A. M. et al. Antimicrobial and immunomodulatory activity of natural bioactive compounds – an in vitro investigation with potential applications in managing Hidradenitis Suppurativa. Frontiers in Immunology, [S. l.], v. 16, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1608269>.

BARBEE, R. W.; TURNER, P. V. Incorporating laboratory animal science into

responsible biomedical research. *ILAR Journal*, [S. I.], v. 60, n. 1, p. 9–16, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ilar/ilz017>.

BARTH, S.; PREUSSGER, D.; PIETSCHMANN, J.; FEßLER, A. T.; HELLER, M. et al. In vitro antibacterial activity of microbial natural products against bacterial pathogens of veterinary and zoonotic relevance. *Antibiotics*, [S. I.], v. 13, n. 2, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antibiotics13020135>.

BAZARGANI, M. M.; FALAHATI-ANBARAN, M.; ROHLOFF, J. Comparative analyses of phytochemical variation within and between congeneric species of willow herb, *Epilobium hirsutum* and *E. parviflorum*: contribution of environmental factors. *Frontiers in Plant Science*, [S. I.], v. 11, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.595190>.

BING, J.; YOU, H.; DAI, Y.; DING, Y. Progress and research trends in neurogenic bladder after spinal cord injury: bibliometric analysis. *Medicine*, [S. I.], v. 103, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000038491>

BRITO, R. M.; BARCIA, M. T.; FARIAS, C.; ZAMBLAZI, R.; MARCHI, P. G. F. et al. *Bioactive compounds of pequi pulp and oil extracts modulate antioxidant and antiproliferative activity. Food & Nutrition Research*, [S. I.], 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.29219/fnr.v66.8282>.

CHABUNGBAM, M.; ROY, S.; VENKATARAMAN, S. Management of neurogenic bladder in traumatic spinal cord injury. *Indian Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, [S. I.], v. 34, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.4103/ijpmr.ijpmr_9_23

CHAGGAR, R.; GOETZ, L. L.; ADLER, J.; BHUIYAN, M. B. A.; MCAVOY, S. et al. Management of neurogenic bladder in patients with spinal cord injuries/disorders and end stage renal disease: a case series. *Spinal Cord Series and Cases*, [S. I.], v. 10, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41394-024-00623-8>

CHEN, Y.-C.; OU, Y.; HU, J.-C.; YANG, M.-H.; LIN, W.-Y. et al. Bladder management strategies for urological complications in patients with chronic spinal cord injury.

Journal of Clinical Medicine, [S. l.], v. 11, n. 22, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm11226850>

CORDERO, N. F. S.; JOHNSTON, A.; DANGLE, P. Optimal management of neurogenic bladder due to spinal cord injury in pediatric patients. *Current Bladder Dysfunction Reports*, [S. l.], v. 17, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11884-022-00681-4>

COUTINHO, D. S.; PIRES, J.; GOMES, H.; POHLMANN, A. R.; GUTERRES, S. S. et al. *Pequi (Caryocar brasiliense)-loaded nanoemulsion, orally delivered, modulates inflammation in LPS-induced acute lung injury in mice*. *Pharmaceutics*, [S. l.], v. 12, n. 11, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111075>.

CRUZ, E. D. N. S.; PEIXOTO, L. S.; COSTA, J. S.; MOURÃO, R.; NASCIMENTO, W. M. O.; MAIA, J.; SETZER, W.; SILVA, J. D.; FIGUEIREDO, P. L. Seasonal variability of a caryophyllane chemotype essential oil of *Eugenia patrisii* Vahl occurring in the Brazilian Amazon. *Molecules*, [S. l.], v. 27, n. 8, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules27082417>.

DEHGHANI, L.; FATTAHI, M.; ASHRAFI-SAEIDLOU, S. Morpho-phytochemical screening and biological assessments of aerial parts of Iranian populations of wild carrot (*Daucus carota* L. subsp. *carota*). *Scientific Reports*, [S. l.], v. 15, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-96965-w>.

DIXIT, K.; CHAUHAN, B.; JAIN, R. Anti-Inflammatory Potential of Medicinal Plants in the Management of Inflammatory Diseases: A Review of Mechanisms and Bioactive Compounds. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, [S. l.], v. 15, n. 6, p. 330-340, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.22270/jddt.v15i6.7203>.

DOELMAN, A.; STREIJGER, F.; MAJERUS, S.; DAMASER, M.; KWON, B. Assessing neurogenic lower urinary tract dysfunction after spinal cord injury: animal models in preclinical neuro-urology research. *Biomedicines*, [S. l.], v. 11, n. 6, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061539>

FERNANDES, I. S.; ARAÚJO, W. S.; CARNEIRO, R. G. S. *Gall responses to drying*

habitats: insights from the community of galling herbivores associated with the superhost Caryocar brasiliense (Caryocaraceae). *Plant Biology*, [S. I.], 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/plb.70008>.

FIGUEIREDO, P. R. L.; OLIVEIRA, I. B.; SANTANA NETO, J. B.; OLIVEIRA, J. A.; RIBEIRO, L. B. et al. *Caryocar coriaceum Wittm. (pequi) fixed oil presents hypolipidemic and anti-inflammatory effects in vivo and in vitro*. *Journal of Ethnopharmacology*, [S. I.], 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.06.038>.

FIGUEIREDO, S.; BEZERRA, L. R.; SOUZA, M.; SILVA FILHO, E. S.; OLIVEIRA, K. A. R. et al. *Functional activities and applications of pequi oil: a systematic review and meta-analysis*. *Food Science and Technology*, [S. I.], 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.5327/fst.485>.

FONSÊCA, M. B.; SILVA, P. V. S.; SANGLARD, D.; FALCÃO, L. A. D.; ESPÍRITO SANTO, M. M. et al. *Between phenolic compounds and polymorphic profiles: a robust strategy for genetic studies in Caryocar brasiliense Cambess*. *Revista de Gestão Social e Ambiental*, [S. I.], 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.24857/rgsa.v19n6-047>.

FRACASSO, J. A. R.; IBE, M. B.; COSTA, L. T. S.; GUARNIER, L. P.; VIEL, A. et al. *Anti-inflammatory effect and toxicological profile of pulp residue from the Caryocar brasiliense Cambess, a sustainable raw material*. *Gels*, [S. I.], v. 9, n. 3, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/gels9030234>.

GAŠIĆ, U.; BANJANAC, T.; ŠILER, B. T.; BOŽUNOVIĆ, J.; MILUTINOVIĆ, M.; ANIČIĆ, N.; DMITROVIĆ, S.; SKORIĆ, M.; NESTOROVIĆ ŽIVKOVIĆ, J.; PETROVIĆ, L. S.; TODOROVIĆ, M.; ŽIVKOVIĆ, S.; MATEKALO, D.; FILIPOVIĆ, B. K.; LUKIĆ, T.; MIŠIĆ, D. Variation in the chemical profiles of three foxglove species in the central Balkans. *Frontiers in Plant Science*, [S. I.], v. 14, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpls.2023.1155297>.

GOMES, B. H.; FARIA, M. V.; MENDES, M. G.; BONETTI, A.; OLIVEIRA JÚNIOR, R. J. D.; NOGUEIRA, A. Genetic diversity and correlation between morphological traits of

pequi fruits (*Caryocar brasiliense* Cambess Camb.) with and without thorns at the endocarp. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, [S. I.], v. 94, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0001-3765202220210016>.

GOMES, B. H.; MENDES, M. G.; FARIA, M. V.; BONETTI, A.; NOGUEIRA, A. *Genetic diversity of *Caryocar brasiliense* (Caryocaraceae: Malpighiales) among genotypes producing fruits with and without thorns in the endocarp*. *Scientia Forestalis*, [S. I.], 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.18671/scifor.v50.08>.

HAMID, R.; AVERBECK, M.; CHIANG, H.; GARCIA, A.; AL MOUSA, R. T. et al. Epidemiology and pathophysiology of neurogenic bladder after spinal cord injury. *World Journal of Urology*, [S. I.], v. 36, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2301-z>

HENSHAW, F.; DEWSBURY, L. S.; LIM, C.; STEINER, G. *The effects of cannabinoids on pro- and anti-inflammatory cytokines: a systematic review of in vivo studies*. *Cannabis and Cannabinoid Research*, [S. I.], 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/can.2020.0105>.

HERNÁNDEZ, L.; SANTOS, F. A.; PALOMINO, E.; TAMBARUSSI, E.; MORAES, C. B. Genetic variation of trees of *Caryocar brasiliense* Cambess for fruit morphometric traits. *Floresta e Ambiente*, [S. I.], v. 27, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2179-8087-floram-2018-0097>.

JEONG, S.; CHO, S.; OH, S.-J. Spinal cord/brain injury and the neurogenic bladder. *Urologic Clinics of North America*, [S. I.], v. 37, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2010.06.005>

JORGE, A.; LEITÃO, M.; BERNAL, L.; SANTOS, E.; KURAOKA-OLIVEIRA, Â. M. et al. *Analgesic and anti-inflammatory effects of *Caryocar brasiliense* Cambess*. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, [S. I.], 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1871523018666190408144320>.

KARIMI, A.; KRÄHMER, A.; HERWIG, N.; SCHULZ, H.; HADIAN, J.; MEINERS, T. Variation of secondary metabolite profile of *Zataria multiflora* Boiss. populations linked

to geographic, climatic, and edaphic factors. *Frontiers in Plant Science*, [S. I.], v. 11, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.00969>.

KIM, O.; AN, L.; LEE, B. C. Urodynamic evaluation of neurogenic bladder in patients with spinal cord injury within 6 months post-injury. *Spinal Cord*, [S. I.], v. 63, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41393-025-01074-0>

KOZOMARA, M.; BIRKHÄUSER, V.; ANDERSON, C.; BYWATER, M.; GROSS, O. et al. Neurogenic lower urinary tract dysfunction in the first year after spinal cord injury: a descriptive study of urodynamic findings. *The Journal of Urology*, [S. I.], v. 208, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/ju.0000000000003021>

KYRATZIS, A. C.; ANTONIOU, C.; PAPAYIANNIS, L.; GRAZIANI, G.; ROUPHAEL, Y.; KYRIACOU, M. Pod morphology, primary and secondary metabolite profiles in non-grafted and grafted carob germplasm are configured by agro-environmental zone, genotype, and growing season. *Frontiers in Plant Science*, [S. I.], v. 11, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.612376>.

LATORRE, R.; VALERII, M. C.; BENATI, M.; SPIGARELLI, R.; BERNACCHI, A. et al. Lights and Shadows of Essential Oil-Derived Compounds: Antimicrobial and Anti-Inflammatory Properties of Eugenol, Thymol, Cinnamaldehyde, and Carvacrol. *Current Issues in Molecular Biology*, [S. I.], v. 47, n. 11, p. 915-915, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cimb47110915>.

LATORRE, R.; VALERII, M. C.; BENATI, M.; SPIGARELLI, R.; BERNACCHI, A. et al. Lights and Shadows of Essential Oil-Derived Compounds: Antimicrobial and Anti-Inflammatory Properties of Eugenol, Thymol, Cinnamaldehyde, and Carvacrol. *Current Issues in Molecular Biology*, [S. I.], v. 47, n. 11, p. 915, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cimb47110915>.

LIU, Y.; CHEN, P.; ZHOU, M.; WANG, T.; FANG, S.; SHANG, X.; FU, X. Geographic variation in the chemical composition and antioxidant properties of phenolic compounds from *Cyclocarya paliurus* leaves. *Molecules*, [S. I.], v. 23, n. 10, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules23102440>.

MACIEL, E. P. S.; FARIAS, K. S.; MULLER, J. A. I.; MOSLAVES, I. S. B.; SANTOS, E. L. et al. *Traditional knowledge and pharmacological evidence of pequi (Caryocar brasiliense Cambess) root bark for pain and inflammation. Journal of Ethnopharmacology*, [S. I.], 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2025.120203>.

MARTINEZ, S.; ROTH, B.; GRILO, N.; ALETON, É. Infections urinaires chez les patients avec dysfonction neurogène du bas appareil urinaire. *Rev Med Suisse*, [S. I.], v. 18, n. 806, p. 2270-2273, 2022. Disponível em: [10.53738/REVMED.2022.18.806.2270](https://doi.org/10.53738/REVMED.2022.18.806.2270).

MATEUS, L. S.; DUTRA, J. M.; FAVARETO, R.; DA SILVA, E. D.; PINTO, L. F. et al. *Optimization studies and compositional oil analysis of pequi (Caryocar brasiliense) almonds by supercritical CO₂ extraction. Molecules*, [S. I.], v. 28, n. 3, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules28031030>.

MENEZES FILHO, A. C. P. D. *Contribuição ao estudo morfológico foliar de Caryocar brasiliense* [S. I.], 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.35512/ras.v4i5.4807>.

MILICEVIC, S.; SEKULIC, A.; NIKOLIC, D.; TOMASEVIC-TODOROVIC, S.; LAZAREVIC, K.; PELEMIS, S.; PETROVIC, M.; MITROVIC, S. Z. Urinary Tract Infections in Relation to Bladder Emptying in Patients with Spinal Cord Injury. *Journal of Clinical Medicine*, [S. I.], v. 13, n. 13, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm13133898>.

MIRANDA-VILELA, A.; PEREIRA, L. C. S.; GONÇALVES, C. A.; GRISOLIA, C. *Pequi fruit (Caryocar brasiliense Cambess Camb.) pulp oil reduces exercise-induced inflammatory markers and blood pressure of male and female runners. Nutrition Research*, [S. I.], 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2009.10.022>.

MORENO, L. G.; CÉSAR, N. R.; MELO, D.; FIGUEIRÓ, M. T. O.; SANTOS, E. C. et al. *A MUFA/carotenoid-rich oil ameliorated insulin resistance by improving inflammation and oxidative stress in obese rats. Molecular and Cellular Endocrinology*, [S. I.], 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2023.112110>.

MORENO, L. G.; SILVA, P. H. E.; SANTOS, E. C.; PRATES, R. P.; LIMA, A. C. et al. *Pequi oil, a MUFA/carotenoid-rich oil, exhibited protective effects against DSS-induced ulcerative colitis in mice. European Journal of Lipid Science and Technology*, [S. I.], 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ejlt.202000332>.

MYERS, J.; LENHERR, S. M.; STOFFEL, J.; ELLIOTT, S.; PRESSON, A. et al. Patient reported bladder related symptoms and quality of life after spinal cord injury with different bladder management strategies. *The Journal of Urology*, [S. I.], v. 202, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/ju.0000000000000270>

NASCIMENTO-SILVA, N.; ALVES-SANTOS, A. M.; OLIVEIRA, C. M. A.; TEREZAN, A.; SILVA, A. P. G.; NAVES, M. Energy and lipid contents, and polyphenols composition of pequi pulp according to the fruit native area. *Ciência Rural*, [S. I.], v. 52, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20220063>.

NASCIMENTO-SILVA, N.; MENDES, N. S. R.; SILVA, F. *Nutritional composition and total phenolic compounds content of pequi pulp (Caryocar brasiliense). Journal of Bioenergy and Food Science*, [S. I.], 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.18067/jbfs.v7i2.281>.

NEMATIZADEH, M.; PAYAB, M.; GHOLAMI, M.; ARJMAND, B.; LARIJANI, B. et al. Preclinical studies for development of biomedical products. In: [S. I.: s. n.], 2020. p. 49–60. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-030-35626-2_5.

OH, J. H.; REHERMANN, B. Natural versus laboratory world: incorporating wild-derived microbiota into preclinical rodent models. *Journal of Immunology*, [S. I.], v. 207, n. 7, p. 1703–1709, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100426>.

OLIVEIRA, F. F. B.; ARAÚJO, J. C. B.; PEREIRA, A. F.; BRITO, G.; GONDIM, D. et al. *Antinociceptive and anti-inflammatory effects of Caryocar coriaceum Wittm fruit pulp extract on zymosan-induced arthritis in rats. Journal of Ethnopharmacology*, [S. I.], 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.08.017>.

ONG, H.-L.; CHIANG, I.; HSU, L.-N.; CHIN, C.-W.; SHAO, I. et al. Conservative bladder management and medical treatment in chronic spinal cord injury patients. *Journal of*

Clinical Medicine, [S. I.], v. 12, n. 5, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm12052021>

OUARGHIDI, A.; ABBAD, I.; MFUNI, T. Factors shaping phenotypic variation in *Thymus saturejoides*. *Plants*, [S. I.], v. 14, n. 12, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/plants14121772>.

PEGORIN, G. S.; MARQUES, M.; MAYER, C. R. M.; SANTOS, L. *Development of a phytocosmetic enriched with pequi (Caryocar brasiliense) oil. Brazilian Archives of Biology and Technology*, [S. I.], 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2020190478>.

PEREIRA, C. S. G.; PEIXOTO, J. C. *Evaluation of the vital space of two native Cerrado species considering the morphology of their crowns. CIPEEX*, [S. I.], 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.37951/2596-1578.cipeex.2023.9995>.

PEREZ, N. E.; GODBOLE, N. P.; AMIN, K.; SYAN, R.; GATER, D. R. Neurogenic Bladder Physiology, Pathogenesis, and Management after Spinal Cord Injury. *Journal of Personalized Medicine*, [S. I.], v. 12, n. 6, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jpm12060968>.

PEREZ, N.; GODBOLE, N.; AMIN, K.; SYAN, R.; GATER, D. et al. Neurogenic bladder physiology, pathogenesis, and management after spinal cord injury. *Journal of Personalized Medicine*, [S. I.], v. 12, n. 6, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jpm12060968>

PINHEIRO, A. C.; OMBREDANE, A.; PINHEIRO, W.; ANDRADE, L.; SILVA, V. R. P. et al. *Evaluation of biocompatibility, anti-inflammatory, and antinociceptive activities of pequi oil-based nanoemulsions in in vitro and in vivo models. Nanomaterials*, [S. I.], v. 12, n. 23, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nano12234260>.

PINTO, L. C. L.; MORAIS, L. M. O.; GUIMARÃES, A. Q.; ALMADA, E.; BARBOSA, P. M. et al. *Traditional knowledge and uses of Caryocar brasiliense (pequi) by quilombolas of Minas Gerais, Brazil: subsidies for sustainable management. Brazilian Journal of Biology*, [S. I.], 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1519->

6984.22914.

RAHMAN, M. M.; RAHAMAN, M. S.; ISLAM, M. R.; HOSSAIN, E.; MITHI, F. M. et al. Multifunctional therapeutic potential of phytocomplexes and natural extracts for antimicrobial properties. [S. I.], 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.60692/mg3c3-nfw32>

REASONER, S. A.; FRAINEY, B. T.; HALE, O. F.; BORDEN, A.; GRAHAM, M. K. et al. Unmasking Pathogen Traits for Chronic Colonization in Neurogenic Bladder Patients. [S. I.], 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2025.08.14.669717>.

ROLL, M. M.; MIRANDA-VILELA, A.; LONGO, J. P.; AGOSTINI-COSTA, T.; GRISOLIA, C. *The pequi pulp oil (Caryocar brasiliense Cambess Camb.) provides protection against aging-related anemia, inflammation and oxidative stress in Swiss mice. Genetics and Molecular Biology*, [S. I.], 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2017-0218>.

ROMO, P. B.; SMITH, C. P.; COX, A.; AVERBECK, M.; DOWLING, C. et al. Non-surgical urologic management of neurogenic bladder after spinal cord injury. *World Journal of Urology*, [S. I.], v. 36, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2419-z>

ROSSHART, S. P.; HERZ, J.; VASSALLO, B. G.; HUNTER, A.; WALL, M. et al. Laboratory mice born to wild mice have natural microbiota and model human immune responses. *Science*, [S. I.], v. 365, n. 6452, p. 461, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.aaw4361>.

RUNGE, S.; VON ZEDTWITZ, S.; MAUCHER, A. M.; BRUNO, P.; OSBELT, L. et al. Laboratory mice engrafted with natural gut microbiota possess a wildling-like phenotype. *Nature Communications*, [S. I.], v. 16, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-025-60554-2>.

SABARUDIN, N. S.; AB GHANI, N.; AHMAT, N.; HARLIN, E. W.; HAO, L. Q. et al. Harnessing Plant Bioactive Compounds in Biomaterial Scaffolds for Advanced Wound Healing: A Comprehensive Review. *Advances in Cardiovascular Diseases*, [S. I.], v.

13, n. 10, p. 2414-2414, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines13102414>.

SABARUDIN, N. S.; AB GHANI, N.; AHMAT, N.; HARLIN, E. W.; HAO, L. Q. et al. Harnessing Plant Bioactive Compounds in Biomaterial Scaffolds for Advanced Wound Healing: A Comprehensive Review. *Advances in Cardiovascular Diseases*, [S. l.], v. 13, n. 10, p. 2414, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines13102414>.

SAMSON, G.; CARDENAS, D. D. Neurogenic bladder in spinal cord injury. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, [S. l.], v. 18, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2007.03.005>

SANTIAGO, P.; SANTIAGO, S. R. S. S.; ARÉVALO, A. S.; LOPES, A. Bioactive potential of *Justicia acuminatissima*: a review of antioxidant, antimicrobial, and anti-inflammatory activities. *Desarrollo Local Sostenible*, [S. l.], v. 18, n. 70, p. e6163, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.55905/rdelosv18.n70-047>.

SAYED, A. M.; ABDELKADER, K.; ABDELNASER, M.; YAHIA, R.; SABER, E. A. et al. Sparstolonin B attenuates MRSA-induced wound and peritonitis infection: in vivo, phytochemical, and computational investigation. *Dental science reports*, [S. l.], v. 15, n. 1, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-90710-z>.

SCALON, S. P. Q.; KODAMA, F. M.; DRESCH, D.; PEREIRA, Z. V.; MUSSURY, R. M. et al. *Gas exchange in Caryocar brasiliense seedlings in water deficit conditions. Floresta e Ambiente*, [S. l.], 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2179-8087.052017>.

SHANTHA, S.; KATHERINE, H. A Novel Approach for Reducing Catheter Associated Urinary Tract Infections in Intermittent Catheter Users. *Japan J Res*, [S. l.], v. 5, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.20944/preprints202408.0673.v1>

SHIMIZU, N.; SAITO, T.; WADA, N.; HASHIMOTO, M.; SHIMIZU, T. et al. Molecular mechanisms of neurogenic lower urinary tract dysfunction after spinal cord injury. *International Journal of Molecular Sciences*, [S. l.], v. 24, n. 9, 2023. Disponível em:

<https://doi.org/10.3390/ijms24097885>

SILVA, G. T.; FERNANDES, C. D. P.; HIANE, P.; FREITAS, K.; FIGUEIREDO, P. S. et al. *Caryocar brasiliense pulp oil supplementation reduces total cholesterol, LDL-c, and non-HDL-c in animals*. *Molecules*, [S. l.], v. 25, n. 19, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules25194530>.

SILVA, L. F. B. P.; POTY, J.; MARTINS, M.; COELHO, N. P. M. F.; MAIA FILHO, A. L. M. et al. *Anti-inflammatory action of pequi oil associated to ultrasound in tendinitis in rats: macroscopic and histological analysis*. *Manual Therapy, Posturology & Rehabilitation Journal*, [S. l.], 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.17784/mtprehabjournal.2016.14.347>.

SILVA, V. R. P.; PINHEIRO, A. C.; OMBREDANE, A.; MARTINS, N. O.; LUZ, G. et al. *Anti-inflammatory activity of pequi oil (Caryocar brasiliense Cambess): a systematic review*. *Pharmaceuticals*, [S. l.], v. 17, n. 1, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ph17010011>.

SINGH, G. K.; DESHPANDE, A. V.; SCHLEGEL, G.; STARKEY, M. R.; TAGHAVI, K. The rationale for bladder washouts in children with neurogenic bladder. *Neurourology and Urodynamics*, [S. l.], v. 43, n. 4, p. 1019-1024, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/nau.25450>.

SOUSA JÚNIOR, J. R.; COLLEVATTI, R.; LINS NETO, E. M. F. L.; PERONI, N.; ALBUQUERQUE, U. Traditional management affects the phenotypic diversity of fruits with economic and cultural importance in the Brazilian Savanna. *Agroforestry Systems*, [S. l.], v. 92, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10457-016-0005-1>.

SOUZA, D. F.; RODRIGUES, C. N.; DOMINGUES, P.; YAMAGUCHI, K.; VEIGA JÚNIOR, V. F. V.; PIERI, F. A. Chemistry and biology of piquiá: review. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, [S. l.], 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.70151/p4x1vd95>.

SOUZA, J. L. F.; OLIVEIRA, D. C. D.; PLÁCIDO, G. R.; EGEEA, M.; CALIARI, M. et al. *Thermodynamic and nutritional properties and drying kinetics of pequi (Caryocar*

brasiliense) mesocarp. *Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental*, [S. I.], v. 23, n. 9, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1807-1929/agriambi.v23n9p655-661>.

TEIXEIRA, É. C.; FERREIRA, R. Seasonal variation of phenols and flavonoids in non-galled and galled leaves of *Caryocar brasiliense* Cambess (Caryocaraceae). *Periódico Tchê Química*, [S. I.], v. 18, n. 38, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.52571/ptq.v18.n38.2021.04_teixeira_pgs_38_46.

THOMAS, S.; BRADLEY, J.; BHARADIA, T.; POMEROY, I.; ROBERTS, M. et al. Expert opinion consensus document: management of bladder dysfunction in people with multiple sclerosis. *British Journal of Nursing*, [S. I.], v. 31, p. S1-S31, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.12968/bjon.2022.31.sup3.s1>.

THOMYA, S.; WONGKAEW, M.; BUNDITHYA, W.; LUMSANGKUL, C.; JANTRAWUT, P.; SOMMANO, S. Relationship between phenotypes and chemical profiling of *Boesenbergia rotunda* collected from different habitats of Northern Thailand. *Agronomy*, [S. I.], v. 13, n. 6, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/agronomy13061435>.

TORRES, E. S.; SOTO-JUNCO, E. J.; BAIZAN ORIAS, S. D.; ROJAS PELÁEZ, A.; SÁENZ ARAYA, D. et al. Neurogenic voiding dysfunction in spinal cord injury and stroke: urodynamic evaluation, functional classification, and therapeutic strategies. *Cureus*, [S. I.], v. 17, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.7759/cureus.89348>

TORRES, L. R. D. O.; SANTANA, F. C. D.; TORRES-LEAL, F. L.; MELO, I. L. P. D.; YOSHIME, L. T. et al. *Pequi (Caryocar brasiliense Cambess Camb.) almond oil attenuates carbon tetrachloride-induced acute hepatic injury in rats: antioxidant and anti-inflammatory effects*. *Food and Chemical Toxicology*, [S. I.], 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.09.009>.

TOSTES, L. C. L.; LINS, A. L. D. A.; SANTOS, A. H.; GUIMARÃES, J. R. S.; FERREIRA, A. M. S. D.; DIAS, M. R. L. Anatomical aspects and phytochemical potential of *Caryocar villosum* (Aubl.) Pers. (pequiá). *Brazilian Journal of Development*, [S. I.], v. 5, n. 11, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bjdv5n11-235>.

TRINDADE, H.; NEVADO, B.; ARAÚJO, R. D.; SILVA, V. D. M.; AGUIAR, L. L.; RIBEIRO, A.; MELO, J.; BATISTA-SANTOS, P. Preliminary identification of putative terpene synthase genes in *Caryocar brasiliense* Cambess and chemical analysis of major components in the fruit exocarp. *Life*, [S. I.], v. 16, n. 1, 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/life16010067>.

WIRTH, M.; SOLANKI, P.; WEAVER, F. M.; SUDA, K. J.; BURNS, S. P. et al. Mixed-Methods Analysis of Provider-Documented and Patient-Reported Urinary Tract Infection Symptoms Among Veterans With Neurogenic Bladder. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, [S. I.], v. 103, n. 11, p. 1033-1038, 2024. Disponível em: [10.1097/PHM.0000000000002542](https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000002542).

WIRTH, M.; SUDA, K. J.; BURNS, S. P.; WEAVER, F. M.; COLLINS, E. et al. Retrospective Cohort Study of Patient-Reported Urinary Tract Infection Signs and Symptoms Among Individuals With Neurogenic Bladder. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, [S. I.], v. 102, n. 8, p. 663-669, 2023. Disponível em: [10.1097/PHM.0000000000002204](https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000002204).

WYNDAELE, J. The management of neurogenic lower urinary tract dysfunction after spinal cord injury. *Nature Reviews Urology*, [S. I.], v. 13, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrurol.2016.206>

WYNDAELE, J.; BIRCH, B.; BORAU, A.; BURKS, F.; CASTRO-DÍAZ, D. et al. Surgical management of the neurogenic bladder after spinal cord injury. *World Journal of Urology*, [S. I.], v. 36, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2294-7>

XIANG, L.; LI, H.; XIE, Q.; SIAU, C.; XIE, Z. et al. Rehabilitation care of patients with neurogenic bladder after spinal cord injury: a literature review. *World Journal of Clinical Cases*, [S. I.], v. 11, n. 1, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i1.57>

XU, Z.; YANG, W.; SHANG, X.; FU, X.; SUN, C.; FANG, S. Foliar morphoanatomical and phytochemical variations shape resistance to key insect herbivores and leaf quality in *Cyclocarya paliurus*. *Plants*, [S. I.], v. 14, n. 16, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/plants14162495>.

YUE, L.; LUO, J.; ZHAO, C.; ZHAO, J. F.; YE, J. et al. *Oleanane triterpenoids with C-14 carboxyl group from *Astilbe grandis* inhibited LPS-induced macrophage activation by suppressing the NF- κ B signaling pathway. *Frontiers in Pharmacology*, [S. l.], 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1413876>.*

ZHAO, Q.; ZHU, L.; WANG, S.; GAO, Y.; JIN, F. *Molecular mechanism of the anti-inflammatory effects of plant essential oils: a systematic review. *Journal of Ethnopharmacology*, [S. l.], 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115829>.*

CERTIFICADO DE ANÁLISE (CDA)

ÓLEO VIRGEM DE PEQUI

Nome científico: <i>Caryocar brasiliense</i>	Código do produto: 028
Origem da matéria prima: Cerrado / Brasil	Número do lote: AMO 028 – 002/05/2025
Parte utilizada da planta: polpa da fruta	Data de fabricação: 13/05/2025
Processo produtivo: prensado a frio	Número de análise: 151/05/2025
Conservantes: ausente	Validade: 18 meses
Extração com solvente: ausente	Rastreabilidade: garantida
Origem das espécies vegetais: extrativista	

ITEM	UNIDADE	ESPECIFICAÇÕES	MÉTODO	RESULTADOS
COMPOSIÇÃO FÍSICO-QUÍMICA				
Aparência (25° C)	---	Líquido	Organoléptico	De acordo
Cor	---	Amarelo para laranja	Organoléptico	De acordo
Odor	---	Característico	Organoléptico	De acordo
Índice de Acidez	mg KOH/g	< 20,0	AOCS CD3D-63	4,15
Índice de peróxido	meq O ₂ /Kg	< 15,0	AOCS CD8 – 53	1,79
Índice de iodo	gI ₂ /100g	40 – 55	AOCS TG2A – 64	47
Índice de saponificação	mg KOH/g	190 – 210	AOCS CD3 - 25	184,8
Densidade (25°C)	g/mL	0,856 – 0,998	AOCS 10C - 95	0,902
Matéria insaponificável	%	< 1,5	AOCS CA 6A – 40	De acordo
Ponto de fusão	°C	21	AOCS CC1 - 25	De acordo
MICROBIOLOGIA				
Bactérias totais	ufc/mL	<10 ³	NF ISO 4833	Ausente
Fungos e leveduras	ufc/mL	<2 x 10 ²	NF V 08-036	Ausente
RESULTADOS: (X) APROVADO () REPROVADO				



JAQUELINE KELLY DA SILVA MODESTO
 Eng. Química / Responsável Técnica
 CRQ 063000475 IV REG

SEGURANÇA DE SAÚDE: produto inofensivo, exclusivamente para uso cosmético, não é adequado para consumo humano

ARMAZENAMENTO: deve ser armazenado hermeticamente fechado, ao abrigo da luz e do calor.

Observação: Considerando que se trata de um produto natural, se as diretrizes de armazenamento não forem atendidas, as propriedades físico-químicas podem variar, reduzindo assim seu prazo de validade. Após a abertura, o produto deve ser consumido o mais rápido possível. O contato com o oxigênio gera um processo oxidativo, diminuindo a vida útil do produto.

CERTIFICADO (06/2023)

Certificamos que a proposta intitulada: “**AÇÃO ANTIMICROBIANA DA DESFERROXAMINA NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO EM MODELO EXPERIMENTAL DE BEXIGA NEUROGÊNICA EM RATOS**” Processo 23115.002717/2023-07, sob a responsabilidade do **Prof. Dr. Rafael Cardoso Carvalho**, que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi considerado **APROVADO** pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA - UFMA) da Universidade Federal do Maranhão, na reunião realizada em 14 de abril de 2023.

We certify that the proposal: “**ANTIMICROBIAL ACTION OF DEFERROXAMINE IN THE TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTIONS IN EXPERIMENTAL MODEL OF NEUROGENIC BLADDER IN RATS**”, Process 23115.002717/2023-07, under the responsibility of **Prof. Dr. Rafael Cardoso Carvalho**, which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, sub phylum Vertebrata (except humans beings) for scientific research purposes (or teaching) - is in accordance with Law No. 11,794, of October 8, 2008, Decree No. 6.899, of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **APPROVED** by the Ethics Committee on Animals Use of the Federal University of Maranhão (CEUA - UFMA), in meeting of April 14, 2023.

PROPOSTA

Finalidade: Pesquisa **Área:** Ciências da Saúde

Vigência: 01/06/2024 a 30/07/2027

ANIMAIS

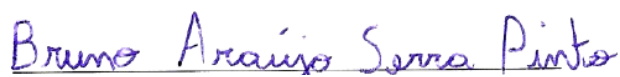
Origem: Biotério Central da UFMA

Espécie: *Rattus norvegicus Wistar* **Sexo:** Fêmeas **Idade:** 60 dias **Peso:** ± 250g

AMOSTRA
65 ratas

Local do experimento: Biotério Setorial da Pós-Graduação do CCBS/UFMA.

São Luís, 24 de abril de 2023


Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais



Documento assinado digitalmente

BRUNO ARAUJO SERRA PINTO

Data: 24/04/2023 12:31:29-0300

Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

ANEXO C – Uso de Inteligência Artificial

DECLARAÇÃO DE ACORDO PARA UTILIZAÇÃO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

(Art. 12, inciso I, da Resolução nº 374/2025 – CONSAD)

Eu, **Raysa Lins Caldas**, discente regularmente matriculada no Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, declaro que fui devidamente autorizada pelo **Prof. Dr. Rafael Cardoso Carvalho**, orientador do projeto de pesquisa intitulado: “**ATIVIDADE DO ÓLEO DE PEQUI (*Caryocar brasiliense* Cambess.) NO TRATAMENTO DE INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO EM MODELO EXPERIMENTAL DE BEXIGA NEUROGÊNICA EM RATOS**” a utilizar ferramentas de Inteligência Artificial, no desenvolvimento das atividades acadêmicas relacionadas a este trabalho.

O uso da Inteligência Artificial foi realizado de forma ética, responsável e transparente, com finalidade de apoio à organização de ideias, revisão textual, esclarecimento conceitual e aprimoramento da escrita, não substituindo a autoria intelectual, a análise crítica ou a responsabilidade acadêmica da discente.

Este acordo está em conformidade com o disposto no Art. 12, inciso I, da Resolução nº 374/2025 – CONSAD, que estabelece a necessidade de acordo prévio entre discente e docente, com registro da autorização para uso de IA no contexto acadêmico.

Declaro, ainda, que todas as informações, análises, interpretações e conclusões apresentadas no trabalho são de minha inteira responsabilidade, respeitando os princípios da integridade acadêmica e da originalidade.

Por ser verdade, firmamos a presente declaração.

Prompts/Comandos Utilizados (Art. 12, inciso III)

- i. *“Atue como um pesquisador em microbiologia clínica. Realize uma revisão da literatura científica sobre a atividade antimicrobiana de compostos lipofílicos de origem vegetal, com foco em óleos ricos em ácidos graxos (como o *Caryocar brasiliense*). Explique por que esses compostos frequentemente apresentam limitações na determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) em meio aquoso.”*
- ii. *“Atue como um especialista em infectologia. Descreva o perfil microbiológico das infecções do trato urinário associadas à bexiga neurogênica, com ênfase na prevalência de *Escherichia coli* uropatogênica (UPEC) e nos fatores que contribuem para resistência antimicrobiana em pacientes com retenção urinária e cateterização.”*
- iii. *“Como microbiologista, descreva os principais fatores de virulência da *Escherichia coli* uropatogênica (UPEC), incluindo adesinas, formação de biofilme e invasão celular. Explique como esses mecanismos influenciam a persistência da infecção urinária em modelos experimentais.”*
- iv. *“Atue como farmacologista clínico. Analise o uso de amoxicilina associada ao ácido clavulânico no tratamento de ITUs, considerando os valores de CIM para *E. coli*. Explique em quais condições terapêuticas podem ocorrer falhas, especialmente em pacientes com bexiga neurogênica.”*
- v. *“Atue como pesquisador em farmacologia experimental. Compare a eficácia de tratamentos convencionais com antibióticos versus terapias complementares baseadas em compostos naturais, como óleos vegetais, no contexto de infecções urinárias associadas à lesão medular.”*

- vi. *“Atue como um bioquímico. Descreva a composição química do óleo de Caryocar brasiliense, destacando a presença de ácidos graxos como ácido oleico, palmítico e linoleico. Explique como essas moléculas podem influenciar processos inflamatórios e resposta celular.”*
- vii. *“Atue como um especialista em bioquímica celular. Explique os mecanismos pelos quais compostos lipídicos naturais exercem efeito anti-inflamatório, incluindo modulação de citocinas (IL-6, TNF- α) e vias de sinalização como NF- κ B.”*
- viii. *“Atue como um especialista em microbiologia experimental. Analise os desafios metodológicos na avaliação da atividade antimicrobiana de substâncias hidrofóbicas em ensaios de microdiluição em caldo, incluindo o papel da emulsificação, solubilidade e formação de fases.”*
- ix. *“Atue como um especialista em química analítica. Descreva os princípios da cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-MS) na identificação de ácidos graxos em óleos vegetais, incluindo interpretação de cromatogramas e índices de retenção.”*
- x. *“Atue como um fisiologista. Explique as alterações fisiopatológicas da bexiga neurogênica após lesão medular, incluindo disfunção do detrusor, retenção urinária e predisposição a infecções recorrentes.”*
- xi. *“Atue como um especialista em patologia experimental. Descreva as principais alterações histológicas observadas em tecidos vesicais, renais e hepáticos em modelos de infecção urinária associada à bexiga neurogênica.”*
- xii. *“Atue como um especialista em toxicologia. Avalie a segurança de compostos derivados de óleos vegetais, destacando parâmetros como citotoxicidade (ensaio MTT), efeitos hematológicos e alterações histológicas.”*
- xiii. *“Atue como um especialista em análise de dados experimentais. Interprete resultados microbiológicos expressos em UFC/mL em modelos experimentais de infecção urinária, considerando evolução da carga bacteriana ao longo do tempo e resposta a diferentes tratamentos.”*
- xiv. *“Atue como um pesquisador em farmacologia translacional. Discuta por que um composto pode não apresentar atividade antimicrobiana in vitro, mas demonstrar efeito terapêutico in vivo, considerando fatores como biodisponibilidade, modulação inflamatória e interação com o sistema imune.”*
- xv. *“Atue como um especialista em metodologia científica. Avalie um delineamento experimental com grupos controle (positivo e negativo) e tratamentos em diferentes doses, discutindo a importância da análise dose-dependente em estudos pré-clínicos.”*

Documento assinado digitalmente



RAYSA LINS CALDAS
Data: 28/05/2026 00:30:18-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Assinatura do Discente: _____

Documento assinado digitalmente



RAFAEL CARDOSO CARVALHO
Data: 29/05/2026 07:04:49-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Assinatura do Docente: _____