

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

ISAIAS MOREIRA DE FIGUEIREDO

**AÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA E ANALGÉSICA DO ÓLEO DE
ANDIROBA (*Carapa guianensis* Aubl.) EM MODELO EXPERIMENTAL
DE OSTEOARTRITE**

São Luís
2026

ISAIAS MOREIRA DE FIGUEIREDO

**AÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA E ANALGÉSICA DO ÓLEO DE
ANDIROBA (*Carapa guianensis* Aubl.) EM MODELO EXPERIMENTAL
DE OSTEOARTRITE**

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

Co-orientadora: Profa. Dra. Maria do Socorro de Sousa Cartágenes

São Luís
2026

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

de Figueiredo, Isaias Moreira.

Ação anti-inflamatória e analgésica do óleo de andiroba
Carapa guianensis Aubl. em modelo experimental de
osteoartrite / Isaias Moreira de Figueiredo. - 2026.

79 p.

Coorientador(a) 1: Maria do Socorro de Sousa
Cartágenes.

Orientador(a): Rafael Cardoso Carvalho.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Ciências da Saúde/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,
São Luís - Ma, 2026.

1. Inflamação. 2. Dor. 3. Plantas Medicinais. 4.
Óleo Vegetal. 5. Andiroba. I. Carvalho, Rafael Cardoso.
II. Cartágenes, Maria do Socorro de Sousa. III. Título.

**AÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA E ANALGÉSICA DO ÓLEO DE
ANDIROBA (*Carapa guianensis* Aubl.) EM MODELO EXPERIMENTAL
DE OSTEOARTRITE**

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

Aprovado em: / / 2026.

Membros da Banca:

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

Profa. Dra. Maria do Socorro de Sousa Cartágenes (Coorientadora)
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

Profa. Dra. Daniele Ribeiro de Araújo – 1ª Examinadora
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

Profa. Dra. Haissa Oliveira Brito – 2ª Examinadora
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

Profa. Dra. Joicy Cortez de Sá Sousa – Examinadora Memória
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

Aos meus pais, Graciene Nunes Moreira e Abilio Barroso de Figueiredo Filho (*in memoriam*), por serem o meu alicerce em todos os meus primeiros passos na vida, dedico.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me permitir chegar até aqui e não ter me desamparado nos dias difíceis. Pela graça da vida.

Aos meus pais amados, Graciene Nunes Moreira e Abilio Barroso de Figueiredo Filho (*in memoriam*), pelo amor e cuidado irrestritos, por me permitirem sonhar sem medo. Ao meu pai, que precisou se despedir de mim durante essa trajetória, a minha saudade, gratidão e o meu amor.

Ao meu amigo e companheiro de vida, Wellison Vinicius, pela leveza dos dias e pelo companheirismo.

Aos meus amores de quatro patas lindos e perfeitos, meus gatos Kika Moreira e Hércules Moreira, por tanto afeto e tanta alegria. Por serem o meu lar.

Aos meus amigos de longas datas, Luana Matos, Karol Santos, Theo Carvalho, Peterson Barros, Jone Moreira, Rosemary Silva, Arcângela Sampaio, Daniella Patrícia, Rafaela Góes, José Filho, Maria Luiza, Gustavo Souza e Elza Moraes, obrigado por serem um presente para mim.

Ao meu orientador, Rafael Cardoso Carvalho, por ser um professor e orientador amigo, gentil, acolhedor e por sempre ter estendido a mão ao longo dessa jornada. Pela escuta e pelas palavras de incentivo e motivação. Obrigado, professor!

À professora Maria do Socorro de Sousa Cartágenes, pela coorientação e pela disponibilidade em me ajudar sempre que necessário.

À professora Joicy Cortez de Sá Sousa, pela generosidade e presteza na ajuda ao desenvolvimento desse trabalho.

Ao Laboratório de Histologia da Universidade Estadual do Maranhão, pelo espaço cedido para análises. Ao Laboratório de Estudos Experimentais da Dor da UFMA, pelo suporte para o desenvolvimento de todo o protocolo experimental. Ao Núcleo de Bioensaios, Biossíntese e Ecofisiologia de Produtos Naturais da Universidade Estadual Paulista de Araraquara, pela realização da análise química do meu material vegetal.

Aos amigos de pesquisa, Lucinerges Reis, Davi Pinheiro, Lilah Karen, Gabriel Moreira, Eduardo Rodrigues, Gabriele, Giuliano e Emanuella por toda ajuda no processo experimental. Sem vocês, eu não conseguiria realizar esse trabalho sozinho.

Aos colegas de turma do Mestrado, Jayne Pimenta, Nayna Vieira, Thiago Mendonça e Raysa Lins, pela amizade e pelo apoio sempre que necessário.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFMA e a todos os professores, pelo acolhimento e pelos conhecimentos compartilhados.

Minha gratidão.

“No meio, a gente descobre que tudo o que faz você voltar pra casa de mãos abanando (sem uma emoção, um conhecimento, uma surpresa, uma paz, uma ideia) foi perda de tempo.

Que a primeira metade da vida é muito boa, mas da metade pro fim pode ser ainda melhor, se a gente aprendeu alguma coisa com os tropeços lá do início.

Que é preciso abrir a nossa caixa preta de vez em quando, apesar do medo do que vamos encontrar lá dentro.

Que fazer a coisa certa é sempre um ato revolucionário.

Que subir na vida é algo para se fazer sem pressa.

Que a vida não oferece opção: ou você segue, ou você segue.

Que ser feliz pode ser uma decisão...

E que a gente precisa guardar a senha não apenas do banco e da caixa postal, mas a senha que nos revela a nós mesmos.”

Martha Medeiros

RESUMO

A osteoartrite é uma das doenças crônicas mais limitantes, podendo resultar em quadros de dor e impossibilidade funcional de movimento de algumas articulações. Nesse cenário, as plantas medicinais representam uma alternativa terapêutica por possuírem referido uso popular medicinal como agente anti-inflamatório e analgésico, a exemplo de *Carapa guianensis* Aubl (andiroba). O objetivo deste trabalho foi investigar a ação farmacológica do óleo das sementes de *C. guianensis* Aubl. em modelo experimental de osteoartrite em ratos. O óleo de andiroba foi submetido à Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas (CG-MS) para separação e identificação dos componentes majoritários do óleo e administrado via oral diariamente, por gavagem, nas doses de 250, 500 e 1000 mg/kg. A osteoartrite foi induzida no joelho direito dos animais usando-se o monoiodoacetato de sódio (MIA) e os mesmos foram submetidos aos testes comportamentais de deambulação forçada (*Rotarod test*), de quantificação da dor espontânea (*Von Frey test*) e de distribuição de peso (*Weight Bearing*) para avaliação do efeito antinociceptivo do óleo. Além disso, foram realizados exames radiológicos do joelho e análises histológicas dessa articulação. Os compostos majoritários identificados no óleo de andiroba por CG-MS foram ácido palmítico, ácido oleico, ácido linoleico e ácido esteárico. Esse óleo exerceu efeito anti-inflamatório, antinociceptivo e condroprotetor no modelo empregado. Os testes comportamentais demonstraram que as doses mais altas melhoraram a deambulação e o uso da pata afetada. As análises radiológicas e histológicas confirmaram a preservação da estrutura articular, redução da esclerose do osso subcondral e redução na presença de osteófitos marginais, sobretudo na dose mais alta de tratamento, e identificaram diferenças nas respostas entre os sexos. Assim, o óleo de *C. guianensis* (andiroba) representa um bioproduto promissor na descoberta de novos fármacos para a osteoartrite.

Palavras-chave: inflamação; dor; plantas medicinais; óleo vegetal; andiroba.

ABSTRACT

Osteoarthritis is one of the most limiting chronic diseases, often resulting in pain and functional impairment of affected joints. In this context, medicinal plants represent a therapeutic alternative due to their well-documented traditional use as anti-inflammatory and analgesic agents, such as *Carapa guianensis* Aubl. (andiroba). The aim of this study was to investigate the pharmacological effects of *C. guianensis* seed oil in an experimental model of osteoarthritis in rats. The oil was analyzed by Gas Chromatography coupled with Mass Spectrometry (GC-MS) to identify its major components and was administered orally, by gavage, at doses of 250, 500, and 1000 mg/kg. Osteoarthritis was induced in the right knee of the animals using sodium monoiodoacetate (MIA). The animals were subjected to behavioral tests, including forced locomotion (Rotarod test), spontaneous pain assessment (Von Frey test), and weight distribution (Weight Bearing test), to evaluate the antinociceptive effect of the oil. In addition, radiological examinations and histological analyses of the knee joint were performed. The major compounds identified in the andiroba oil by GC-MS were palmitic acid, oleic acid, linoleic acid, and stearic acid. The oil exhibited anti-inflammatory, antinociceptive, and chondroprotective effects in the experimental model. Behavioral tests demonstrated that higher doses improved locomotion and the use of the affected limb. Radiological and histological analyses confirmed preservation of joint structure, reduction of subchondral bone sclerosis, and decreased presence of marginal osteophytes, particularly at the highest treatment dose. Differences in treatment response between sexes were also observed. Thus, *C. guianensis* (andiroba) oil represents a promising bioproduct for the development of new therapeutic approaches for osteoarthritis.

Keywords: inflammation; pain; medicinal plants; vegetable oil; andiroba.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

- Figura 1.** Internações por osteoartrite segundo regiões brasileiras em pessoas entre 50 e 80 anos ou mais, de 2012 a 2021. Fonte: Dados coletados no DATASUS por Vaz e colaboradores (2023).....18
- Figura 2.** Andirobeira, partes aéreas da planta, sementes e o seu óleo vegetal. Fonte: Horto Didático da UFSC (2025).....30
- Figura 3.** Prevalência geográfica de *Carapa guianensis* Aubl. e seus efeitos terapêuticos. Fonte: Adaptado de Fonseca e colaboradores (2024).....31
- Figura 4.** Estrutura química (2D) dos principais ácidos graxos encontrados no óleo das sementes de andiroba (*C. guianensis*). Fonte: PubChem, National Library of Medicine, 2025.....33
- Figura 5.** Estrutura química 2D (A) e 3D (B) de um limonóide do tipo gedunina ($C_{28}H_{34}O_7$). Fonte: PubChem, National Library of Medicine, 2025.....36
- Figura 6.** Desenho do estudo experimental da ação do óleo de andiroba (*C. guianensis*) na OA. Legenda: OA – osteoartrite; D0 – dia 0, D4 – dia 4 de tratamento; D8 – dia 8 de tratamento; D15 – dia 15 do tratamento; D22 – dia 22 do tratamento; ADB OIL – óleo de andiroba em diferentes concentrações.....37
- Figura 7.** A) Cromatograma de íons totais (TIC) obtido por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC–MS) do óleo de andiroba (*Carapa guianensis*), registrado no intervalo de 0–70 min. B) Ampliação do cromatograma destacando os compostos majoritários, com indicação de seus respectivos tempos de retenção em minutos. C) Identificação dos compostos por comparação dos espectros de massas com bibliotecas espectrais.....46
- Figura 8.** Testes comportamentais de avaliação motora de animais machos *Rattus norvegicus* (Wistar) submetidos ao modelo de osteoartrite induzida por MIA.....47
- Figura 9.** Análise radiológica da articulação fêmur-tíbio patelar (joelho) de *Rattus norvegicus* (Wistar) submetidos ao modelo experimental de OA, no D4 (três dias de tratamento).....48
- Figura 10.** Análise radiológica da articulação fêmur-tíbio patelar (joelho) de *Rattus norvegicus* (Wistar) submetidos ao modelo experimental de OA, no D8 (sete dias de tratamento).....49
- Figura 11.** Análise radiológica da articulação fêmur-tíbio patelar (joelho) de *Rattus norvegicus* (Wistar) submetidos ao modelo experimental de OA, no D15 (quatorze dias de tratamento).....50

Figura 12. Análise radiológica da articulação fêmur-tíbio patelar (joelho) de <i>Rattus novergicus</i> (Wistar) submetidos ao modelo experimental de OA, no D22 (vinte e um dias de tratamento).....	51
Figura 13. Análise histológica da articulação fêmur-tíbia patelar (joelho) de <i>Rattus novergicus</i> (Wistar).....	54
Tabela 1. Produtos naturais com ação na osteoartrite em modelos animais e seus efeitos.....	25
Tabela 2. Ácidos graxos majoritários identificados no óleo de andiroba por CG-MS.....	45

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADB Oil	Óleo de Andiroba
AE	Ácido Esteárico
AINE	Anti-inflamatório não esteroidal
AL	Ácido linoleico
AMPK	Proteína quinase ativada por AMP
AOL	Ácido oleico
AP	Ácido Palmítico
CG-MS	Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas
CTRL (-)	Controle Negativo
F	Fêmeas
IL-1B	Interleucina 1B
IL-6	Interleucina 6
LTA3	Leucotrieno A3
LTB4	Leucotrieno B4
M	Machos
MIA	Monoiodoacetato de Sódio
MLX (+)	Controle Positivo
NF-kB	Fator Nuclear Kappa B
NO	Óxido Nítrico
OA	Osteoartrite
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
RPM	Rotações por Minuto
RR	Rotarod Test
SOD	Superóxido Dismutase
TIMP-1	Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1
TNF-a	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TRPV1	Receptor de potencial transitório vaniloide-1
TRPA1	Receptor de potencial transitório de anquirina-1
uL	Microlitro
VF	Von Frey Test
WB	Weigth Bearing Test

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1 Osteoartrite: etiologia e fisiopatologia.....	17
2.2 Epidemiologia da osteoartrite.....	19
2.3 Diagnóstico e farmacoterapia da osteoartrite	20
2.4 O uso de produtos naturais e espécies vegetais como recurso terapêutico na OA..	22
2.5 Revisão de literatura sobre <i>Carapa guianensis</i> Aubl.	30
2.5.1 Extrativismo do óleo de andiroba (<i>C. guianensis</i> Aubl.) em comunidades tradicionais	30
2.5.2 Aspectos químicos, farmacológicos e terapêuticos	33
2.5.2.1 Toxicidade do óleo de <i>Carapa guianensis</i> Aubl.	34
2.5.2.2 Limonóides do óleo das sementes de andiroba (<i>C. guianensis</i>) e seu efeito anti-inflamatório.....	35
3 HIPÓTESE	37
4 OBJETIVOS	37
5 MATERIAIS E MÉTODOS.....	38
5.1 Desenho do estudo experimental	38
5.3 Animais	39
5.4 Produto vegetal	39
5.4.1 Derivatização do óleo de andiroba para CG-MS	39
5.4.2 Análise do óleo de andiroba por Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas (CG-MS)	40
5.5 Experimentação animal	40
5.5.3 Avaliação da atividade antinociceptiva do óleo de andiroba (<i>Carapa guianensis</i> Aubl.)	41
5.5.4 Avaliação por Raio X	43
5.5.5 Análises Histológicas	43
5.6 Análise Estatística.....	44
6 RESULTADOS	45
6.1 Análise química do óleo de andiroba por Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massa.....	45
6.2 Avaliação da atividade antinociceptiva do óleo de andiroba	47
6.3 Avaliação radiológica dos joelhos dos ratos com OA	49
6.4 Avaliação histopatológica dos joelhos dos ratos com OA.....	53
7 DISCUSSÃO.....	57
8 CONCLUSÃO	64
ANEXO A - Certificado Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA).....	65
ANEXO B - Certificado de Análise Físico-Química do Óleo Virgem de Andiroba (AmazonOil®)	66
REFERÊNCIAS	67

1 INTRODUÇÃO

A osteoartrite ou artrose (OA) é uma doença crônica caracterizada por múltiplas alterações anatômicas e fisiológicas nos tecidos articulares, marcada pela ruptura e potencial perda de cartilagem articular e manifestações clínicas que incluem dor, rigidez, inchaço e limitação de movimento na região acometida (Bonetti; Souza e Resmini, 2020). Esse quadro apresenta piora se associado à movimentação, ao sobrepeso, esforços e, quando em estágios mais avançados, pode ocorrer também em repouso (Allen *et al.*, 2022).

A OA é a forma mais prevalente de artrite e é uma das principais causas de dor crônica em adultos, além de ser uma das principais causas de incapacidade em indivíduos com 60 anos ou mais, segundo estudo global sobre osteoartrite no âmbito do *Global Burden of Disease Study 2021* (2023). Apresenta baixa prevalência antes dos 40 anos de vida, sendo mais frequente após os 60 anos, normalmente correlacionada, ainda, a outras comorbidades, como a hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença cardiovascular, a diabetes, a dislipidemia e a obesidade (Pacca *et al.*, 2018).

No aspecto do tratamento dessa doença, tem-se o tratamento não-farmacológico e o farmacológico a fim de promover o alívio dos sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, além do tratamento cirúrgico, quando houver indicação. O tratamento não-medicamentoso inclui, nesse caso, a combinação de intervenções educativas, terapias físicas domiciliares, acupuntura, reabilitação fisioterapêutica, uso de órteses e a prevenção de quedas, enquanto o tratamento farmacológico é baseado no uso de analgésicos e anti-inflamatórios, os quais, por vezes, são marcados pelo aparecimento de efeitos colaterais importantes, conforme as diretrizes do *American College of Rheumatology/Arthritis Foundation* (2019).

Nessa perspectiva, terapias complementares ao tratamento da OA têm sido evidenciadas como alternativas aos efeitos indesejados trazidos pelos medicamentos comumente empregados, a exemplo do uso de plantas medicinais para alívio da dor e da inflamação. Diversas espécies vegetais estão sendo utilizadas em estudos a fim de se esclarecer a ação anti-inflamatória e analgésica em OA, seus constituintes responsáveis por esse efeito e o seu mecanismo de ação, destacando-se os resultados obtidos em estudos experimentais e o uso popular das espécies *Chenopodium ambrosioides*,

Boswellia serrata, *Harpagophytum procumbens*, *Curcuma longa* e *Carapa guianensis* (Palavro & Veiga, 2018; Calado *et al.*, 2015).

A espécie *Carapa guianensis* Aubl., popularmente conhecida como andiroba, é nativa do Brasil e há muitos anos é utilizada por populações originárias da floresta amazônica. Esse uso na medicina popular justifica-se pelo emprego contra patologias a partir da observação de suas propriedades analgésicas, anti-inflamatórias, contra reumatismo, torcicolo e também por suas ações cicatrizante, bactericida, fungicida, repelente contra insetos e antiparasitária (Brasil, 2021).

Dentre as partes da andiroba utilizadas para fins terapêuticos, a literatura cita a casca do caule, as folhas, flores, sementes, o óleo das flores e o óleo das sementes, sendo esta última a principal parte relatada em trabalhos científicos sobre a espécie. Araújo-lima e colaboradores (2018) correlacionam as atividades antimicrobianas, imunomoduladoras e anti-inflamatórias desse óleo com a sua composição química marcada pela presença de terpenos, compostos fenólicos, cumarinas e flavonóides, como produtos do metabolismo secundário da espécie.

Para o estudo da ação desse óleo e/ou de seus componentes e a elucidação de sua ação farmacológica na inflamação e na dor, o modelo experimental foi o do monoiodoacetato de sódio como indutor químico da osteoartrite em ratos. Tal modelo, que já vem sendo utilizado pelo nosso grupo de pesquisa no estudo de outros extratos, óleos e compostos isolados derivados de plantas, no Laboratório Experimental de Estudo da Dor (LEED), apresenta características que se aproximam de alterações importantes da osteoartrite em humanos, a exemplo de: esclerose do osso subcondral, formação de osteófitos, lesão da cartilagem e alterações de biomarcadores, como glicosaminoglicanos e metaloproteinases (Silva *et al.*, 2025; Calado *et al.*, 2015; Morais *et al.*, 2024; Santiago *et al.*, 2023; Neto *et al.*, 2024).

Assim, considerando: a) a importância da descoberta de novos princípios ativos e produtos com ação analgésica e anti-inflamatória na osteoartrite; b) os problemas relacionados ao uso prolongados dos medicamentos utilizados na clínica atualmente; e c) o uso medicinal popular da espécie *Carapa guianensis* Aubl. (andiroba) na dor e inflamação, é importante avaliar e elucidar, por meio de evidências científicas e estudos pré-clínicos, o potencial antiartrítico do óleo da semente de andiroba em modelo experimental de OA em ratos a fim de propor

possibilidades terapêuticas a partir dessa espécie vegetal no modelo experimental utilizado.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Osteoartrite: etiologia e fisiopatologia

Segundo a *Osteoarthritis Research Society International (OARSI)* e *Food and Drug Administration (FDA)*, a osteoartrite é uma doença progressiva das articulações sinoviais, com importante insuficiência na reparação das lesões articulares, sendo o tecido cartilaginoso o mais afetado. Ocorre pelo desequilíbrio entre a formação e a degradação dos componentes da matriz cartilaginosa, com aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias capazes de destruir os condrócitos e de ocasionar um processo inflamatório e dor local, comprometendo a integridade e funcionalidade da articulação (Djibersou *et al.*, 2020).

Essas alterações afetam estrutural e funcionalmente a sinóvia e o líquido sinovial, tecidos adjacentes, tendões, ligamentos, meniscos, cápsula articular e osso subcondral, componentes amplamente inervados por fibras nociceptivas. O processo degenerativo inicia com a degradação progressiva da cartilagem, espessamento ósseo subcondral e formação de osteófitos, eventos que antecedem dano tecidual local e prolongado, inflamação e, pela inervação local, quadro de dor (Philpott & Mcdougall, 2020).

O processo inflamatório, enquanto aspecto inicial dessa degradação articular, estimula citocinas - um grupo especial de glicoproteínas produzidas no sistema imune - responsáveis pela regulação e duração da cascata de inflamação e seus efeitos. Entre esses mediadores pró-inflamatórios, destacam-se o fator de necrose tumoral (TNF- α), primeira citocina liberada após lesão tecidual local e responsável por estimular outras citocinas, a interleucina-1 (IL-1), a interleucina-6 (IL-6) e a interleucina-8 (IL-8). Essas, por sua vez, induzem a síntese de prostaglandina E2 (PGE2), de óxido nítrico (NO) e de ciclooxigenase 2 (COX-2), a liberação de metaloproteinases líticas (colagenase, gelatinase, estromelisinase) e reduzem a produção de agentes inibitórios das metaloproteinases catabólicas, mediando a inflamação em OA (Berenbaum, 2013; Deng *et al.*, 2018).

A produção das enzimas do tipo MMPs (metaloproteinases da matriz) e ADAMTSs (uma desintegrina e uma metaloprotease com motivos de trombospondina), impulsionada por citocinas pró-inflamatórias, óxido nítrico (NO), prostaglandinas e pelo fator nuclear Kappa B (NF- κ B), leva a uma extensa degradação e perda de matriz na cartilagem, o que estimula os condrócitos a produzirem mais citocinas e proteases de maneira autócrina e parácrina (Yunus *et al.*, 2020). A IL-1 β e o TNF- α , por exemplo, inibem a via de síntese de componentes da matriz extracelular e a IL-1 β ainda suprime a produção dos colágenos do tipo II e IX, inerentes à composição da cartilagem, ou seja, conferindo baixa capacidade de reparação tecidual à região articular (Deng *et al.*, 2018). A inibição da inflamação na cartilagem é, portanto, uma via promissora no tratamento da OA.

Dado o exposto, toda articulação sinovial é suscetível à osteoartrite, contudo, aquelas submetidas a sobrecarga mecânica e impactos repetitivos nos tornozelos, quadris e joelhos apresentam maior prevalência da doença. Assim, são fatores de risco o gênero, a idade, presença de trauma, uso excessivo da articulação, fatores hereditários e obesidade e, a considerar a origem de seu desenvolvimento, a osteoartrite pode ser classificada em primária e em secundária (Carvalho; Costa e Silva, 2018).

A OA primária possui lesão de ordem desconhecida, enquanto a secundária alguns fatores podem ser a origem desse quadro. Na primária, tem-se o fator hereditário, o envelhecimento natural e a sobrecarga nas articulações enquanto precursores dos processos degenerativos. Na secundária, o trauma, as infecções articulares, a necrose avascular, as doenças inflamatórias, doenças metabólicas e doenças hemorrágicas são os principais fatores associados (Bonetti; Souza e Resmini, 2020).

Os quadros de OA degenerativos são, em sua maioria, pertencentes à OA primária e envolvem toda a articulação. Clinicamente, é tratada como anti-inflamatórios não esteroidais, terapia por ondas de choque extracorpóreas, artroplastia total do joelho e exercícios de fortalecimento. Convém destacar, que, na OA degenerativa, os tratamentos mais eficazes são os medicamentos destinados às condições que aumentam a progressão da doença, em detrimento do uso de condroprotetores, que impedem o início do dano (Zheng *et al.*, 2021; Schott *et al.*, 2021).

2.2 Epidemiologia da osteoartrite

De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2017), um aumento considerável da população brasileira foi observado nos últimos censos populacionais e estimativas apontam para uma variação de 338% entre 2000 e 2050 (Vaz *et al.*, 2023). Esses dados mostram que o brasileiro vive um processo de envelhecimento em rápido crescimento, resultado da mudança de hábitos comportamentais, nutricionais e sociais capazes de aumentar a expectativa de vida e a proporção de indivíduos ativos.

Paralelo a essa crescente, também houve aumento no número de doenças ortopédicas não traumáticas degenerativas. Em 2021, foi relatado que mais de 240 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de OA, sendo a segunda doença crônica mais comum tratada na clínica, depois da hipertensão arterial (Katz *et al.*, 2021). No Brasil, estratificando alguns dados, um levantamento realizado por Vaz e colaboradores (2023) mostra o perfil de internações entre 2017 e 2021 por regiões. Esse trabalho revela um número de 74.730 internações de pessoas entre 50 a 80 anos ou mais no período analisado, das quais a região Nordeste ocupa a terceira posição, com 7.458 internações, ficando atrás das regiões Sudeste e Sul. Desse número total, os pacientes com idade entre 60 e 69 anos foram os mais afetados, com 31.268 casos de internações (41,84%) e apresentam prevalência do sexo feminino, com 61.302 internações (62,69%).

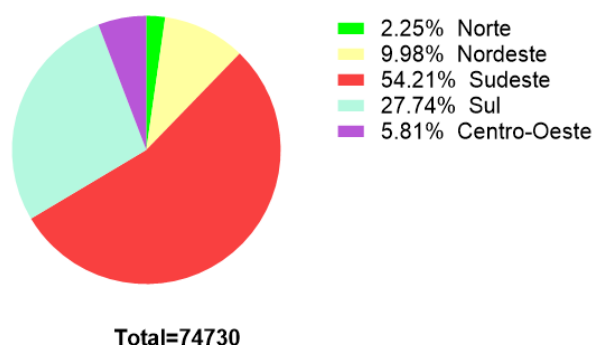


Figura 1. Internações por osteoartrite segundo regiões brasileiras em pessoas entre 50 e 80 anos ou mais, de 2012 a 2021. Fonte: Dados coletados no DATASUS por Vaz e colaboradores (2023).

Tais dados concordam com o que propõe Rillo e colaboradores (2016), ao apontar a idade e o sexo biológico como os fatores mais significativos à predisposição ao desenvolvimento de osteoartrite. Nas articulações mais acometidas, joelho, mão e quadril, a OA sintomática é muito maior do que a OA radiográfica, sendo a mulher muito mais acometida do que os homens e o joelho a articulação mais atingida, representando cerca de 56% dos casos globais de OA (Nelson, 2018). Além das taxas mais elevadas para indivíduos do sexo feminino, estudos apontam os indivíduos obesos como um importante grupo a ser observado quanto à progressão da OA – em razão da carga mecânica do excesso de peso corporal exercida sobre a articulação – e uma tendência de crescimento da OA em indivíduos mais jovens ocasionada pelo sedentarismo, pela obesidade na adolescência e por eventuais lesões derivadas de traumas em esportes de impacto (Kumar *et al.*, 2020).

Esses dados sugerem, portanto, um aumento global da OA à medida que a expectativa de vida e as taxas de obesidade aumentam. Entretanto, esses não são os únicos fatores predisponentes da OA. A predisposição genética, alterações hormonais em mulheres no pós-menopausa, lesões prévias nas articulações, fatores socioeconômicos, raça e etnia e localização geográfica são determinantes não só no desenvolvimento do quadro, como nos aspectos de prevenção, tratamento e desfecho clínico da OA.

2.3 Diagnóstico e farmacoterapia da osteoartrite

Para fins de diagnóstico, os parâmetros clínicos avaliados são dor na articulação acometida, rigidez articular, edema, limitação funcional dos movimentos. Além disso, são achados observados em exames radiológicos a diminuição do espaço articular, esclerose óssea subcondral, aparecimento de cistos subcondrais e osteófitos marginais (Cardoso, 2015).

Por se tratar de uma condição que acompanha o indivíduo por um longo período de sua vida, podendo representar dor e sofrimento, as intervenções farmacológicas visam controlar os sinais de dor e inflamação. Dentre as classes de medicamentos amplamente empregados ao tratamento da OA, pode-se citar os analgésicos não-opioides, os anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs), analgésicos tópicos, analgésicos opioides e injetáveis intra-articulares de

esteroides. Todavia, a resposta a esses tratamentos farmacológicos não é efetiva em alguns pacientes, e a presença de reações adversas aos medicamentos é frequente (Kolasinski *et al.*, 2019).

Os AINEs constituem a classe farmacológica de escolha padrão no tratamento da osteoartrite, sendo a sua eficácia comprovada nesse emprego. Possuem propriedades antipiréticas, anti-inflamatórias e analgésicas e sua ação decorre da inibição da síntese de prostaglandinas e tromboxano A, por meio da inibição das enzimas cicloxigenase-1 (COX-1, constitutiva, encontrada em diversos tecidos e responsável pela hemostasia) e cicloxigenase-2 (COX-2, induzida na inflamação). Alguns AINEs inibem essas isoenzimas de maneira reversível e não-seletiva, enquanto outros inibem de maneira seletiva e irreversível. Entretanto, sabe-se que as ações anti-inflamatória e analgésica decorrem da inibição sobre a COX-2, atenuando, com isso, os efeitos indesejáveis decorrentes da inibição da COX-1 (Silva; Mendonça e Partata, 2014).

Nesse contexto, o uso dos AINEs tradicionais tem um papel consolidado no manejo da dor e inflamação em OA, no entanto, com uma atenção crucial à sua toxicidade. Os fármacos que inibem as isoenzimas COX-1 e COX-2 em graus variados apresentam elevados riscos cardiovascular, gastrointestinal, renal e de disfunção plaquetária e broncoespasmo, sendo os AINEs seletivos para a COX-2 (coxibes) uma alternativa mais segura, *a priori*, mas que vem sendo clinicamente associado a um alto risco de eventos cardiovasculares (Magni *et al.*, 2021). Os efeitos completos desses fármacos de primeira escolha são, para analgesia, cerca de até uma semana após o início, enquanto para redução da inflamação, até três semanas; deve-se, em razão de seus efeitos indesejáveis, não ultrapassar o período de três semanas de uso, caso não tenha sido observado efetividade.

Outras opções terapêuticas são utilizadas, a exemplo dos glicocorticoides, contudo, essa conduta depende do critério médico a partir das diretrizes terapêuticas para osteoartrite. De maneira geral, o uso clínico prolongado desses medicamentos anti-inflamatórios traz desvantagens pelo fato de apresentarem sérios efeitos colaterais, como hipertensão, hiperglicemia, aumento da susceptibilidade à infecção, osteoporose, glaucoma e problemas cardiovasculares (Marmitt *et al.*, 2015).

Além disso, considera-se combinar AINEs com analgésicos centrais, como os opioides e o paracetamol – mesmo este fármaco apresentando baixa inibição sobre as COX-1 e COX-2 e tendo pouca eficácia contra a dor inflamatória. Essas combinações permitem que a dose seja ajustada e limitada, reduzindo, assim, os riscos do aparecimento de efeitos adversos. Por outro lado, a associação de AINEs e esteroides não é recomendada: embora apresentem boa efetividade em seu efeito anti-inflamatório, podem retardar processos citriais de erosão gástrica e úlceras induzidas por AINEs (Magni *et al.*, 2021).

Observa-se, pois, que os tratamentos para a dor inflamatória da OA, embora efetivos, apresentam ressalvas e cuidados em seu uso decorrentes de seus efeitos adversos. Tais eventos, a depender do manejo clínico de cada quadro de OA, pode ou não ser evitado ou revertido, o que incita a necessidade de mais estudos e descobertas de novos fármacos para integrar o arsenal terapêutico da OA – preferencialmente, sem os efeitos colaterais já observados nas opções terapêuticas disponíveis.

2.4 O uso de produtos naturais e espécies vegetais como recurso terapêutico na OA

O uso de plantas medicinais é uma prática milenar da população e representa um recurso alternativo para o tratamento de diversas patologias. Por possuírem grande diversidade química e biológica, as plantas têm sido alvo de pesquisa a fim de se elucidar o potencial terapêutico de diversas substâncias para o desenvolvimento de novos medicamentos. Dentre as suas vantagens, os produtos fitoterápicos – aqueles derivados de plantas medicinais - destacam-se por apresentarem baixo custo, eficácia e, em geral, efeitos colaterais mais toleráveis (Brasil, 2024).

Os produtos naturais, obtidos a partir do metabolismo secundário de plantas, e também de animais, microrganismos etc., têm sido amplamente empregados como drogas farmacêuticas por oferecerem estratégias terapêuticas para várias doenças, incluindo câncer, diabetes e doenças imunológicas. Atualmente, descobriu-se que terpenóides, polifenóis, flavonóides, quinonas, ácidos fenólicos, polissacarídeos, alcalóides e saponinas possuem ação farmacológica contra a osteoartrite (Barros-Dias *et al.*, 2023). A curcumina e a quercetina são exemplos de anti-inflamatórios e antioxidantes

derivados de plantas que podem performar menos efeitos tóxicos e colaterais e possibilitar melhor adesão do paciente em quadro artrítico. Na OA, modelos animais e estudos clínicos confirmam os efeitos benéficos dos produtos naturais na inibição da inflamação, na regulação do anabolismo e catabolismo e na prevenção da destruição dos condrócitos, entre outras ações (Maiuolo *et al.*, 2021).

Os efeitos desses produtos naturais na OA concentram-se, principalmente, nos condrócitos. Como citado anteriormente, são capazes de melhorar o conteúdo de citocinas e as vias de sinalização nos condrócitos, reduzindo fatores inflamatórios, o estresse oxidativo, regulando o metabolismo dos condrócitos, promovendo a proliferação ou a inibição da apoptose dos condrócitos, o que tem sido demonstrado em modelos animais de OA e estudos clínicos (Gao *et al.*, 2021; Deligiannidou *et al.*, 2020). Aqui, para o entendimento da tabela seguinte (Tabela 1), na qual são descritos alguns produtos naturais de origem vegetal com ação contra a OA em modelos animais, convém retomar que o acúmulo dos fatores inflamatórios, como IL-1B, TNF- α , NO, PGE2 e COX-2 pode induzir mais NO nos condrócitos e ocasionar a degradação e apoptose dos condrócitos e que a redução da produção desses fatores inflamatórios propicia o crescimento normal dos condrócitos (Shen *et al.*, 2017).

Percebe-se que os marcadores avaliados nos estudos com produtos naturais costumam convergir quanto à sua avaliação na instalação e desenvolvimento da OA. Assim, o colágeno do tipo II e as metaloproteinases de matriz (MMP-1, MMP-3, MMP-9, MMP13 E TIMPS) têm sido marcadores frequentemente avaliados. Os marcadores inflamatórios IL-1B, IL-6 e COX-2 estão presentes na maioria dos estudos, bem como as vias de sinalização do NF-kappa B, fosfatidilinositol-3-quinase, proteína quinase B e MAPK como as mais conhecidas no desenvolvimento e progressão da OA (Deligiannidou *et al.*, 2020).

Acerca da ação do óleo de andiroba na OA, um estudo realizado em camundongos, com artrite induzida por Zymozan, demonstrou o efeito anti-inflamatório de tetranortriterpenóides isolados desse óleo, administrados por via oral, controlando o edema, a infiltração celular e a hiperalgesia após indução da artrite no joelho dos animais (Penido *et al.*, 2006). Essa atividade foi atribuída à

sua ação inibitória na via de transcrição do fator nuclear NF- κ B para a indução de agentes pró-inflamatórios, bloqueando, por exemplo, ação do TNF- α na instalação do processo inflamatório (Carvalho *et al.*, 2019), elencando a espécie como um potencial agente na OA.

Entretanto, mais estudos precisam ser conduzidos no intuito de validar essa ação farmacológica. Além disso, embora o modelo utilizado no estudo supracitado seja capaz de instalar e permita avaliar o processo inflamatório e sua resposta a tratamentos, ele não induz tão fielmente a osteoartrite em animais quanto o MIA. Por esse motivo, o nosso estudo se propõe a utilizar o MIA para trazer maior especificidade de processos artríticos, a saber, a destruição dos condrócitos, da cartilagem, a presença de fibrilações e fissuras e a formação de osteófitos (Zhang *et al.*, 2020; Fei *et al.*, 2019) e ampliar, assim, a avaliação do potencial terapêutico do óleo de andiroba.

Tabela 1. Produtos naturais com ação na osteoartrite em modelos animais e seus efeitos.

Extrato/Composto/ Espécie vegetal	Classe Principal do(s) Fitoconstituente(s)	Modelo animal	Via de tratamento com produto natural	Efeito farmacológico	Refer ência
Extrato de <i>Bixa orellana</i> (fração acetato de etila)	Padronização 59,35 mg/g de ácido elágico (polifenol) na fração acetato de etila	Ratos Wistar fêmeas injetados com MIA no joelho direito	Via oral	Efeito anti-inflamatório e analgésico; Redução de TNF- α e aumento de IL-10 séricos; Redução da dor segundo testes comportamentais; Redução da progressão da OA segundo achados histológicos e radiológicos.	Santiago <i>et al.</i> , 2023
Extrato etanólico de <i>Curcuma longa</i>	Padronização 500 mg/g de curcuminoides (polifenol)	Ratos Sprague Dawley injetados com MIA no joelho	Via oral	Redução de inchaço do joelho e degradação da cartilagem; Aumento da expressão de colágeno tipo II;	Lee <i>et al.</i> , 2025

				Redução da expressão de óxido nítrico, ciclooxigenase-2, 5-lipooxigenase, IL-1B, IL-6, TNF-a, MMP-2, MMP-3, MMP-9 e MMP-13 no líquido sinovial dos joelhos	
Luteolina (<i>Arachis hypogaea</i> L)	Flavonóide	Ratos Wistar injetados com MIA	Injeção intra-articular no joelho direito	Redução da degradação da cartilagem; Aumento na expressão do colágeno II.	Fei <i>et al.</i> , 2019
Epigallocatequina 3-galato (EGCG) (<i>Camellia sinensis</i>)	Fenol	Ratos machos SD com cirurgia no ligamento meniscotibial medial	Injeção intraperitoneal	Redução da degradação do colágeno II; Redução de MMP13 e ADAMTS5; Redução da expressão de IL-1b e TNF-a.	Leong <i>et al.</i> , 2014
Silibinina (<i>Silybum marianum</i>)	Flavonóide	Ratos Wistar	Injeção intra-articular no	Redução do conteúdo de NO e IL-1B no tecido	Ashkavand <i>et al.</i> , 2012

		injetados com MIA	joelho direito	sinovial; Aumento da espessura da cartilagem.	
Eupatilina (<i>Artemisia princeps</i>)	Flavonóide	Ratos machos Wistar injetados com MIA no joelho direito	Via oral	Redução dos osteoclastos; Redução da expressão de IL-1B, IL-6, NO; Redução de metaloproteinases-1 (TIMP-1).	Jeong <i>et al.</i> , 2015
Berberina (<i>Coptis chinensis</i>)	Alcalóide	Ratos Wistar injetados com colagena se no joelho direito	Injeção intraperitoneal	Redução do nível sérico de IL-1B; Redução da degradação de proteoglicanos.	Liu <i>et al.</i> , 2015
Resveratrol	Polifenol	Ratos Wistar injetados com MIA	Via oral	Redução da expressão de IL-1B, TNF-a, IL-6; Supressão de NO, NF-kB, p-AMPK; Aumento do nível de	Wei <i>et al.</i> , 2017

SOD.

Curcumina (<i>Curcuma longa</i>)	Polifenol	Ratos machos SD submetidos à ACLT	Injeção intra-articular no joelho direito	Diminuição dos níveis de IL-1B, TNF- α ; Supressão de NF- κ B; Redução da perda de condrócitos e proteoglicanos.	Yan <i>et al.</i> , 2019 Feng <i>et al.</i> , 2019
Benzoil-hipaconitina (<i>Aconitum carmichaeli</i>)	Alcalóide	Ratos machos e fêmeas Wistar injetados com MIA no joelho direito	Via oral	Aumento da expressão de colágeno II; Prevenção da degradação articular.	Zhang <i>et al.</i> , 2020
Celastrol (<i>Tripterygium wilfordii</i>)	Triterpenóide	Ratos fêmeas Wistar injetados com adjuvante completo de Freund	Administração intraperitoneal	Redução da expressão de genes osteoclásticos; Inibição da via de sinalização do NF- κ B; Redução da perda óssea e microestrutura óssea.	Cascão <i>et al.</i> , 2017

Harpagida <i>(Harpagophytum procumbens)</i>	Glicosídeo iridóides	Camundo ngos ovariecto mizados	Administração oral	Inibição da IL-6 e MMP; Aumento na diferenciação de osteoblastos; Redução da diferenciação de osteoclastos; Melhora da densidade mineral óssea e do volume ósseo.	Chung <i>et al.</i> , 2016
---	----------------------	---	-----------------------	--	--------------------------------

Fonte: Autor, 2026.

2.5 Revisão de literatura sobre *Carapa guianensis* Aubl.

2.5.1 Extrativismo do óleo de andiroba (*C. guianensis* Aubl.) em comunidades tradicionais

O extrativismo vegetal é uma atividade historicamente utilizada como fonte de renda para as populações tradicionais em regiões brasileiras, especialmente pelos povos amazônicos. Por meio dessa prática, uma diversidade de produtos oriundos da biodiversidade nativa é explorada, a base econômica local é movimentada e a permanência das pessoas no campo mantida, aumentando a qualidade de vida das populações e a preservação ambiental (Damasceno *et al.*, 2024).

Nessa perspectiva, a exploração de recursos naturais definidos como “Produtos Florestais não Madeiros (PFNMS)” é uma alternativa ao desenvolvimento sustentável, sem que haja a supressão da cobertura florestal por possuir um menor impacto e possibilitar, ainda, a diminuição da taxa de desmatamento (David & Passa, 2016). Segundo a definição de Elias e Santos (2016), esses PFNMS são produtos derivados das florestas, a exemplo de cascas, resinas, fibras, sementes, flores, frutos, que podem ser classificados em diferentes etnocategorias de uso a partir da relação estabelecida entre as comunidades rurais, os recursos vegetais do ambiente e a sua cultura.

A andiroba (*Carapa guianensis* Aubl.) compõe a diversidade biológica da Amazônia, pertence à família Meliaceae, ocorre em terra firme e em regiões alagadas e concentra maiores proporções de sua distribuição nos estados do Pará, Amapá, Amazonas e Roraima (Figura 2). A andirobeira é uma árvore perenifólia, de médio a grande porte, chegando a alcançar de 20 a 30 metros de altura, sendo a madeira e o óleo extraído das sementes os produtos mais representativos ao extrativismo dessa espécie (Brito *et al.*, 2020).



Figura 2. Andirobeira, partes aéreas da planta, sementes e o seu óleo vegetal. Fonte: Horto Didático da UFSC (2025).

O óleo de andiroba é um dos PFNMS mais conhecidos da Amazônia, destacando-se por seu processo de coleta de sementes e de extração do óleo não ter caráter destrutivo, contrário ao que acontece com a madeira. É um óleo versátil e amplamente utilizado para fins medicinais, como matéria-prima na fabricação de cosméticos e em investigação científica como antialérgico, repelente de insetos, anti-inflamatório, acaricida, vermícida, cicatrizante, analgésico, antibacteriano, antifúngico, antimalárico (Cavalcante *et al.*, 2016; Ferreira & Ueta, 2022; Ribeiro *et al.*, 2021), efeitos amplamente utilizados e relatados na medicina popular por moradores de comunidades tradicionais onde ela é amplamente distribuída, como pode ser observado na Figura 3.

O processo de extração desse óleo pode acontecer por prensagem mecânica ou artesanalmente. De modo artesanal, como acontece nas comunidades, a extração ocorre por meio da coleta e seleção das sementes, preparo da massa e extração do óleo, havendo discrepâncias quanto ao rendimento desse óleo em razão da falta de padronização dos processos extrativos. Além disso, mesmo com as várias finalidades de uso, as limitações do processo extrativo por vezes ocasionam um menor retorno financeiro às comunidades, que utilizam o extrativismo desse óleo majoritariamente como um complemento à renda ou para uso medicinal próprio (Sousa *et al.*, 2019).

O estudo de Brito e colaboradores (2020) sobre saberes e práticas da extração desse óleo na cidade de Igarapé-Miri, no Pará, revela essa valorização do uso terapêutico do óleo. Quando questionados sobre a preferência entre o uso

do óleo de andiroba ou “remédios farmacêuticos”, todos os entrevistados relataram preferir o óleo, por ser um produto de fácil acesso, totalmente natural e capaz de tratar qualquer enfermidade, segundo eles. As falas revelam, ainda, o senso de pertencimento com a comunidade e a importância e o reconhecimento do produto naquele local. Dois dos entrevistados declaram:

“nós sempre usamos e vamos usar porque é natural, e é um dos melhores remédios que se tem, esse de farmácia não presta.” (Entrevistado 1)

“o óleo de fora é adulterado, vem gorado e ensebado, o nosso é puro, se eu não tirar o óleo eu compro de alguém na comunidade que tira, pois aqui nós sabe que é confiável.” (Entrevistado 2)

Outro estudo sobre o conhecimento popular de extratoras ribeirinhas na Vila de Fortalezinha, Maracanã, Pará, realizado por Teixeira (2024), mostra a relevância de considerar o aspecto etnofarmacológico como norteador para o nosso trabalho sobre osteoartrite. Da entrevista, destaco algumas falas que reforçam a necessidade do nosso estudo de avaliação do óleo de andiroba em modelo de inflamação e dor:

“uso para dor de cabeça e para baque, para tosse, é bom também para tirar carrapato de animais.” (Entrevistada 1)

“ixi andiroba é bom pra tosse, é bom para baque, para passar em baque (...) quando a gente bate, é muito bom para passar em baque.” (Entrevistada 2)

“uso para massagem, dores reumáticas, para contusões, para várias coisas.” (Entrevistada 3)

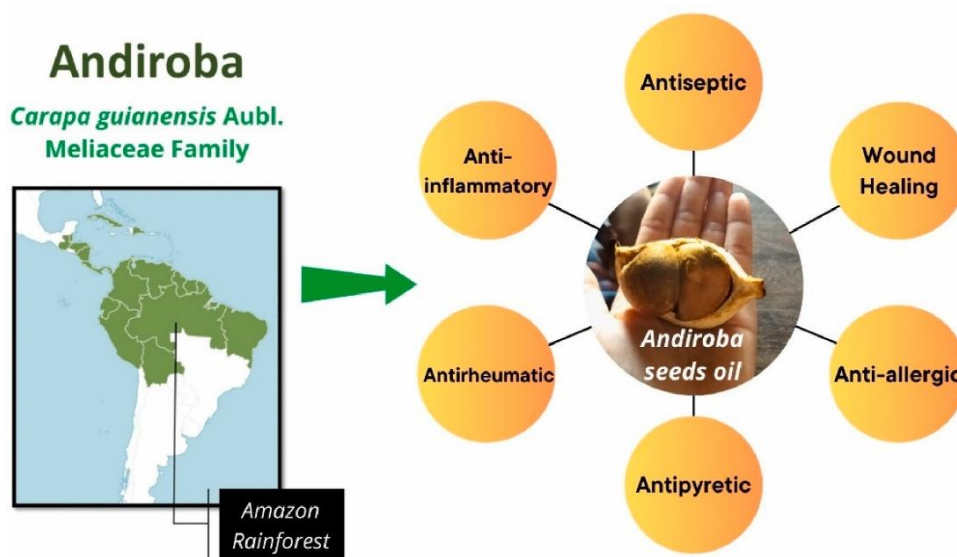


Figura 3. Prevalência geográfica de *Carapa guianensis* Aubl. e seus efeitos terapêuticos. Fonte: Adaptado de Fonseca e colaboradores (2024).

2.5.2 Aspectos químicos, farmacológicos e terapêuticos

Do óleo das sementes de andiroba, compostos como os limonóides, triterpenos, esteróides, cumarinas e flavonóides são amplamente isolados e avaliados quanto à sua ação farmacológica. Além de suas propriedades antimicrobianas, antiparasitárias e cicatrizantes, a ação dos limonoides e tetranortriterpenóides têm sido associadas ao potencial anti-inflamatório e analgésico da espécie, sobretudo do óleo vegetal obtido a partir de suas sementes (Machado & Mendes, 2021; Barros-Dias, 2023). Importa ressaltar que, embora o enfoque do nosso estudo seja o óleo das sementes de andiroba, outras partes da planta apresentam potencial biotecnológico e farmacêutico por também apresentarem diferentes classes desses compostos secundários, como mostra Luz e colaboradores (2019) em estudo farmacognóstico utilizando as folhas de *C. guianensis*.

O perfil químico da espécie é representado majoritariamente pela composição de ácidos graxos saturados e insaturados. Sousa e colaboradores (2021) demonstram a análise por Cromatografia Gasosa acoplada à Espectômetro de Massas (CG/MS) do óleo virgem, revelando ácidos graxos saturados (42,06%) e insaturados (57,57%) e os seguintes componentes principais: ácidos oleico (47,19%), palmítico (27,3%), esteárico (12,52%) e linoleico (9,29%), perfil semelhante ao encontrado em outros estudos da composição química desse óleo (Araújo-Lima *et al.*, 2018; Milhomem-Paixão *et al.*, 2016), sendo estes os principais ácidos graxos presentes no óleo, os quais estão com suas estruturas descritas na Figura 4.

Araújo-lima e colaboradores (2018) mostram que, independente do modo de extração, a composição química do óleo e seus aspectos físico-químicos são mantidos (acidez, peróxidos, refração, densidade, eliminação de DPPH e teor fenólico), sendo o rendimento o parâmetro mais sensível a sofrer alteração nesse processo. Em seu trabalho, a extração por Soxhlet apresentou melhor rendimento (61,50%) comparado à prensagem sem autoclavagem (14,85%) e prensagem com autoclavagem (20,62%).

Dos ácidos graxos principais desse óleo, o ácido oleico destaca-se por sua maior proporção. Este ácido graxo apresenta diversos efeitos farmacológicos, entre eles, o de prevenção no risco de desenvolvimento de artrite reumatoide por

meio do aumento dos níveis de leucotrieno A3, um potente inibidor do leucotrieno B4 (LTB4), que é um importante mediador inflamatório (De Vito *et al.*, 2023). Além disso, o ácido oleico é capaz de reduzir efeitos inflamatórios induzidos pela ativação do NF-κB (Harvey *et al.*, 2010).

Outro componente importante é o ácido linoleico, muito associado a processos anti-inflamatórios no tratamento de distúrbios cutâneos, tais como: cicatrização de feridas e eritema causado por luz intensa pulsada (Lania *et al.*, 2019; Cella *et al.*, 2014). Nesse aspecto, o óleo da semente de andiroba já demonstrou eficácia na cicatrização através da modulação de fibroblastos, na formação de fibras colágenas, regeneração tecidual e desbridamento autolítico de feridas em modelos *in vitro* e *in vivo* (Araújo *et al.*, 2018). Os ácidos saturados palmítico e esteárico, não recomendados para administração pela via oral, destacam-se por suas propriedades oclusivas sobre a pele por apresentarem estrutura molecular mais forte e formarem uma barreira protetora, evitando, assim, a perda de água e melhorando a permeação de princípios ativos no local (Sousa *et al.*, 2021).

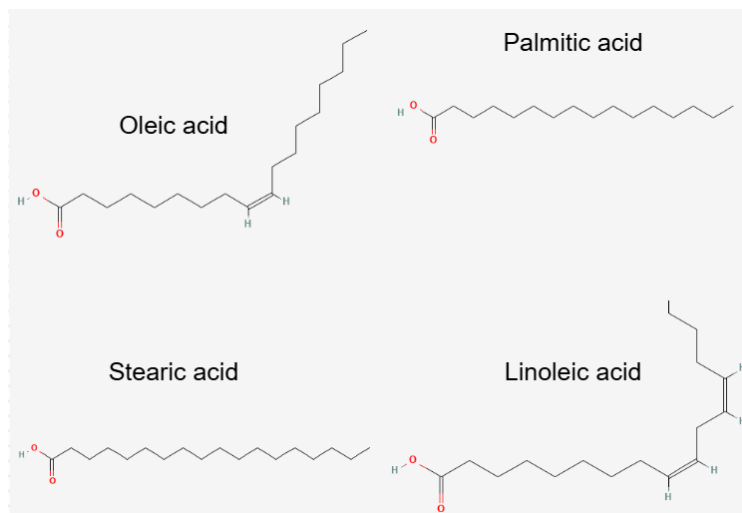


Figura 4. Estrutura química (2D) dos principais ácidos graxos encontrados no óleo das sementes de andiroba (*C. guianensis*). Fonte: PubChem, National Library of Medicine, 2025.

2.5.2.1 Toxicidade do óleo de *Carapa guianensis* Aubl.

A toxicidade oral desse óleo já foi verificada em diferentes modelos animais. Costa-Silva e colaboradores (2008) concluíram, após administração oral do óleo de andiroba em ratos machos Wistar, que não havia sinal de toxicidade

aguda ou morte de animais em doses testadas até 5 g/Kg. A toxicidade subaguda foi avaliada em dose de 1,5 g/Kg, também sem alterações nos parâmetros bioquímicos avaliados, apontando para um aumento sérico de alanina aminotransferase (ALT) e aumento do peso do fígado, o que pode representar tendência de sobrecarga leve hepática em doses mais altas. Em outro estudo, o óleo de andiroba não mostrou toxicidade na fertilidade de ratas Wistar nem no desenvolvimento normal da prole (Costa-Silva *et al.*, 2007). Miranda-Júnior e colaboradores (2012) administraram o óleo de andiroba por gavagem em camundongos na dose de 2 g/Kg, durante 14 dias, e não observaram alterações hematológicas e bioquímicas.

Já em camundongos Swiss fêmeas, Milhomem-Paixão e colaboradores (2016) demonstraram ausência de efeitos hematotóxicos, genotóxicos e mutagênicos e alterações clínicas ou comportamentais na exposição a esse óleo. Em outro estudo deste mesmo autor e colaboradores (2017), observou-se ausência de citotoxicidade em linhagem de fibroblastos, de genotoxicidade através do teste de micronúcleo em camundongos e de alterações hematológicas e comportamentais nos animais. Demonstrou, inclusive, que o óleo nanoemulsionado apresenta menor citotoxicidade quando comparado ao óleo puro.

Do mesmo modo, Lemes e colaboradores (2017) avaliaram o efeito protetor na medula óssea de camundongos, não observando citotoxicidade nem genotoxicidade nas doses de 250, 500 e 1000 mg/Kg. Pelo contrário, o óleo apresentou efeito antígeno-tóxico em todas as concentrações contra a toxicidade da mitomicina C e da ciclofosfamida, quimioterápicos alquilantes que inibem a síntese de DNA e RNA. Vale ressaltar que as doses utilizadas no estudo acima são as mesmas doses utilizadas em nosso protocolo experimental.

2.5.2.2 Limonóides do óleo das sementes de andiroba (*C. guianensis*) e seu efeito anti-inflamatório

Os limonóides são considerados os compostos naturais mais importantes isolados de espécies da família Meliaceae. São tetranortriterpenoides oxidados originados de um esqueleto de carbono tetracíclico 6/6/6/5 fundido, com grupos metil (-CH₃) nas posições C-4, C-8, C-10 e C-13 e um anel de furano em C-17,

apresentando variações estruturais e diferentes subtipos de limonoides em razão de clivagens e rearranjos químicos (Kikuchi *et al.*, 2020).

Na família Meliaceae, mais de 300 limonóides já foram isolados e são descritos como os mais abundantes e diversos no gênero *Carapa* (Paritala *et al.*, 2015). Esse gênero se destaca por possuir sementes ricas em triacilgliceróis com altos percentuais de ácidos graxos insaturados e saponificáveis, a exemplo dos discutidos na seção anterior. Já a sua fração insaponificável é constituída principalmente por metabólitos tetranortriterpenoides, sobretudo no óleo das sementes de *C. guianensis*, também referidos como limonóides: gedunina, 6-acetoxigedunina, 7-desacetoxi-7-oxogedunina, xilocesina k, angolensato de metila, andirobina, carapanosina C, carapanólídeo J, carapanina A, entre outros (Da Silva *et al.*, 2023).

Em razão da presença desses compostos, esse óleo vem sendo utilizado em diversas propriedades curativas relacionadas ao seu efeito anti-inflamatório, a saber, como agente analgésico em condições de reumatismo e artrite (SOUSA *et al.*, 2021; NAYAK *et al.*, 2011). Desde meados de 1982, esse óleo vem sendo referido no uso popular para inflamação, contusão, dor óssea, artrite e reumatismo e como analgésico (Van Den Berg, 1982; Van Den Berg, 1984; Hammer & Johns, 1993; Coelho-Ferreira, 2009; Miranda-Júnior *et al.*, 2012; Nardi *et al.*, 2016).

Em sistemas biológicos, o óleo de andiroba e seus limonóides isolados são capazes de inibir importantes mediadores inflamatórios. Os mediadores eosinofilotáticos CCL11/eotaxina e IL-5 e as citocinas inflamatórias TNF- α e IL-1 β são inibidos por esses compostos por meio da inibição da ativação do fator NF- κ B. Além disso, muitas populações de células de defesas são reduzidas, como linfócitos T, eosinófilos e mastócitos, reduzindo a inflamação (Penido *et al.*, 2006; Henriques e Penido, 2014).

Além desses trabalhos, outros autores têm evidenciado as propriedades anti-inflamatórias do óleo de andiroba a partir dos compostos limonoides presentes no mesmo. Estudos experimentais *in vitro* e *in vivo* demonstraram que amostras ricas em limonóides, sobretudo o tetranortriterpenóide gedunina (Figura 5) e as carapanosinas também isoladas do óleo de *C. guianensis*, possuem atividade anti-inflamatória e imunomoduladora. Em um modelo de osteoartrite induzida por Zymosan em camundongos, o limonóide gedunina reduziu o edema e mediadores pró-inflamatórios, como TNF- α , PGE2 e IL-6, além da observação

in vitro da inibição da produção de óxido nítrico (NO) por macrófagos e alteração na expressão de proteínas de choque térmico HSP-70 (Conte *et al.*, 2015; Higuchi *et al.*, 2017; Miyake *et al.*, 2015). Oliveira e colaboradores (2019) demonstraram a redução da expressão de TNF- α , IL-1B e IL-6, assim o aumento de IL-10, ao testar emulsão contendo o óleo de andiroba em lesão cutânea induzida por carragenina em roedores, indicando o potencial anti-inflamatório do óleo de andiroba.

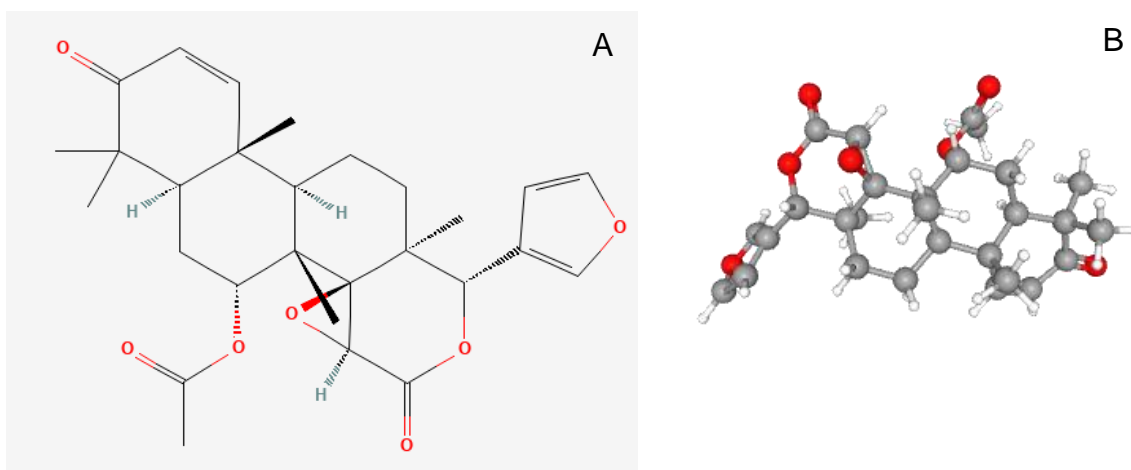


Figura 5. Estrutura química 2D (A) e 3D (B) de um limonóide do tipo gedunina ($C_{28}H_{34}O_7$). Fonte: PubChem, National Library of Medicine, 2025.

3 HIPÓTESE

O óleo das sementes de andiroba (*Carapa guianensis* Aubl.) possui ação analgésica e anti-inflamatória, sendo uma alternativa terapêutica eficaz ao tratamento sintomático da osteoartrite e poderá resultar em um bioproduto efetivo e seguro.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Avaliar a ação farmacológica do óleo das sementes de andiroba (*Carapa guianensis* Aubl.) em modelo experimental de osteoartrite em ratos.

4.2 Objetivos Específicos

- Analisar a composição química do óleo de andiroba;

- Investigar os efeitos analgésicos e anti-inflamatórios do óleo das sementes de andiroba (*Carapa guianensis*) por meio de testes comportamentais;
- Analisar as alterações estruturais articulares a partir dos achados radiológicos e histológicos;
- Comparar perfil de resposta ao tratamento considerando a variável sexo dos animais.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Desenho do estudo experimental

O estudo foi realizado no Biotério Setorial da Pós-Graduação, no Laboratório de Estudos Experimentais da Dor LEED – UFMA e no Laboratório de Anatomopatologia da Universidade Estadual do Maranhão e seguiu o desenho experimental descrito abaixo na Figura 6.

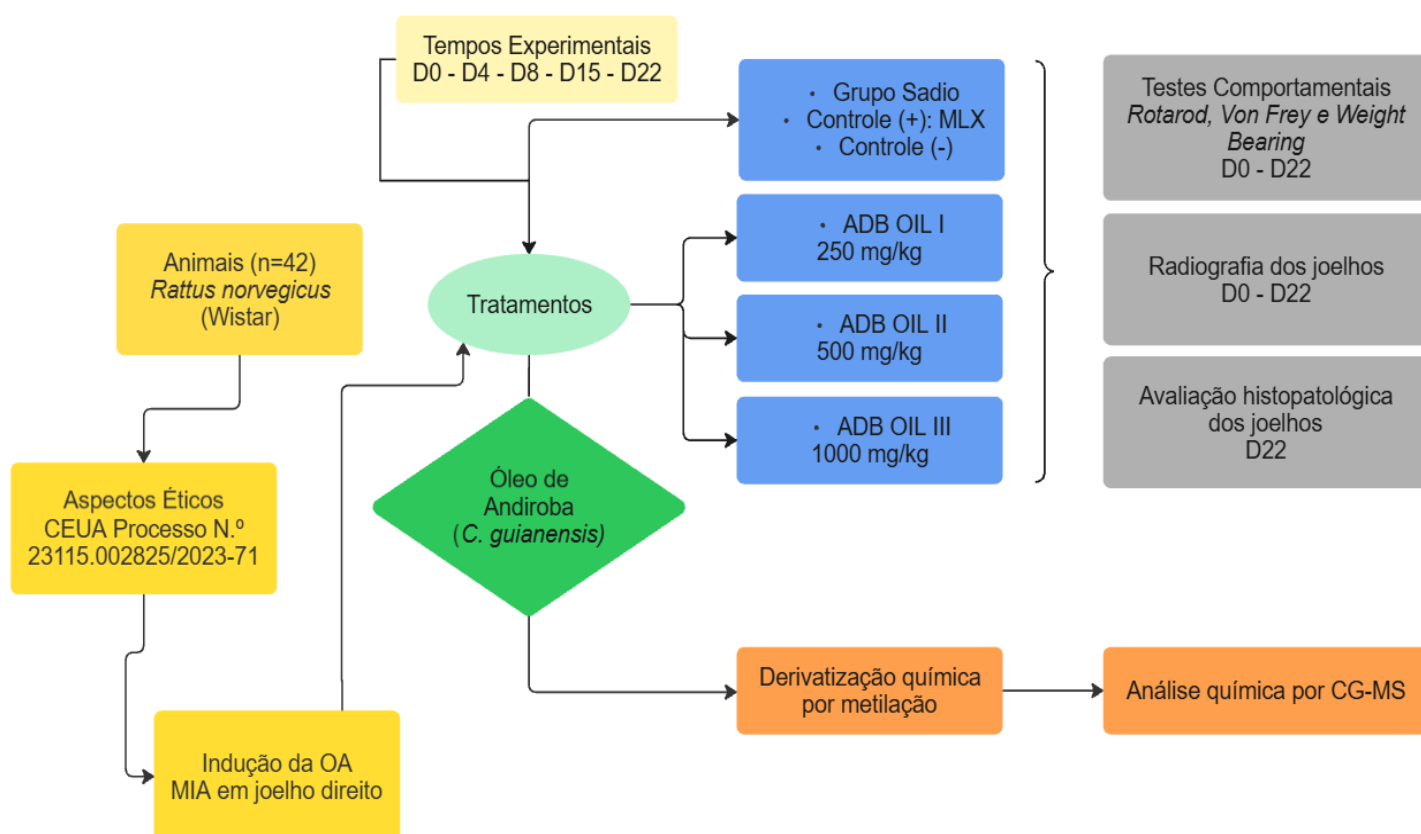


Figura 6. Desenho do estudo experimental da ação do óleo de andiroba (*C. guianensis*) na OA. Legenda: OA – osteoartrite; D0 – dia 0, D4 – dia 4 de tratamento; D8 – dia 8 de tratamento; D15 – dia 15 do tratamento; D22 – dia 22 do tratamento; ADB OIL – óleo de andiroba em diferentes concentrações.

Os procedimentos experimentais estão de acordo com as normas estabelecidas pela Sociedade Brasileira de Animais de Laboratório – SBCAL e do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal - CONCEA. Os protocolos desenhados para a experimentação animal foram submetidos e aprovados para apreciação pela Comissão de Ética no Uso de Animais da UFMA sob número 23115.002825/2023-71 (Anexo A).

5.3 Animais

Foram utilizados 42 ratos da espécie *Rattus norvegicus* (variedade albinus) da linhagem Wistar, machos e fêmeas, adultos, com 60 dias de idade, provenientes do Biotério e Centro de Experimentação Animal da UFMA. Os animais foram alimentados com ração e água *Ad libitum* e mantidos em temperatura, luminosidade e umidade controladas (ciclo claro-escuro em padrão de 12 em 12 horas, temperatura ($24\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$) e umidade do ambiente inferior a 60%).

5.4 Produto vegetal

O óleo virgem das sementes de andiroba (*Carapa guianensis* Aubl.) foi obtido comercialmente a partir de fornecedor qualificado para venda do produto (Amazon Oil®). O produto apresentou os testes validados de controle de qualidade do produto e o certificado de análise físico-química (Anexo B), respeitando as preconizações da Farmacopeia Brasileira.

5.4.1 Derivatização do óleo de andiroba 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.

5.4.2 Análise do óleo de andiroba 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, um centro de pesquisa de excelência localizado 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.

5.5 Experimentação animal

5.5.1 Protocolo de anestesia e indução de osteoartrite por monoiodoacetato de sódio (MIA)

Para a indução da OA, o protocolo pré-anestésico consistiu na administração de cloridrato de cetamina (50 mg/kg, cloridrato de midazolam (1 mg/kg) e cloridrato de tramadol (5mg/kg) por via intraperitoneal. Os animais foram mantidos em plano anestésico em máscara de isoflurano a 2,5%. Após certificação da anestesia, com a perda dos reflexos motores e do reflexo de

retirada da pata, foi realizada tricotomia no joelho direito e, em seguida, solução tópica de iodopovidona a 10% foi aplicada para antisepsia local. A lesão articular foi induzida por uma única injeção intra-articular de 2 mg/kg de MIA no joelho direito flexionado através do ligamento patelar lateral, no espaço intra-articular (PITCHER *et al.*, 2016).

5.5.2 Protocolo experimental

Os tratamentos com o óleo de andiroba foram iniciados por via oral, por gavagem, após o terceiro dia da indução da OA, durante 21 dias, 1x ao dia. Os tempos experimentais foram o D0, D4, D8, D15 e D22. Considera-se o D0 – antes da indução da OA e o D4 – três dias após a indução do modelo nos animais, quando o tratamento é iniciado. No D0, D4, D8, D15, D22 foram realizados exames de radiografia; no D8, D15 e D22, exames de radiografia e testes comportamentais; e no D22, além dos testes acima, foi realizada a eutanásia, seguida de coleta de joelhos para análise histológica.

5.5.3 Avaliação da atividade antinociceptiva do óleo de andiroba (*Carapa guianensis* Aubl.)

5.5.3.1 Avaliação da atividade motora / deambulação forçada (*Rotarod Test*)

Os animais do estudo foram colocados em aparelho Rotarod (Il Life Science, California, Estados Unidos) para avaliação de atividade motora, na velocidade de 16 rpm por um período de 5 minutos. A utilização do membro afetado foi avaliada pela deambulação forçada. O uso da pata foi gradado em uma escala numérica que varia de 5 a 1, em que: 5 = uso normal do membro; 4 = claudicação leve; 3 = claudicação grave; 2 = intermitente desuso da pata afetada; 1 = completo desuso da pata afetada (MONVILLE; TORRES; DUNNETT, 2006).

5.5.3.2 Quantificação da dor espontânea e avaliação da alodinia mecânica (*Von Frey Test*)

A alodínea tátil foi realizada com um analgesímetro digital (modelo Insight, São Paulo, Brasil), que consiste em um transdutor de pressão conectado a um contador digital de força expressa em gramas (g). O contato do transdutor

de pressão com a pata dos animais foi realizado por meio de uma ponteira descartável de polipropileno com 0,5 mm de diâmetro adaptada ao aparelho (KALFF *et al.*, 2010; VIVANCOS *et al.*, 2004;).

Para adaptação ao ambiente, os animais foram colocados em caixas de acrílico medindo 12 x 20 x 17 cm, cujo assoalho consiste em uma rede de malha de 5 mm², constituída de arame não maleável de 1 mm de espessura, durante 15 minutos antes do experimento. Espelhos foram posicionados 25 cm abaixo das caixas de experimentação para facilitar a visualização da região plantar das patas dos animais.

O experimentador aplica, entre as malhas da rede, uma pressão linearmente crescente no centro da região plantar de pata do rato até o animal produzir uma resposta caracterizada como sacudida (“*flinch*”) da pata estimulada. Os estímulos foram repetidos por até seis vezes, nas patas ipsilateral e contralateral, até o animal apresentar três medidas similares de resposta “*flinch*” após a retirada da pata (VIVANCOS *et al.*, 2004; KALFF *et al.*, 2010). O limiar nociceptivo de retirada da pata (LNRP) foi definido como o percentual de força para provocar uma suspensão ativa na pata ipsilateral afetada e foi determinado da seguinte maneira:

$$\text{LNRP (g)} = \frac{\text{LNRPA}}{\text{LNRPA} + \text{LNRPC}} \times 100$$

Em que: LNRPA - limiar nociceptivo de retirada da pata afetada; LNRPC - limiar nociceptivo de retirada da pata contralateral.

5.5.3.3 Teste de incapacitância / Distribuição do peso nas patas traseiras (*Weight Bearing Test*)

Os animais foram alocados em uma câmara de vidro angulada e posicionados de modo que cada pata traseira repousasse sobre plataformas diferentes. O peso exercido sobre cada pata traseira (mensurado em gramas - g) é avaliado em um período de cinco segundos (5 s). A aferição final da distribuição do peso é dada por uma medida de três aferições (SCHOTT *et al.*, 1994).

$$\text{Distribuição do peso (\%)} = \frac{\text{PPA}}{\text{PPA} + \text{PPC}} \times 100$$

Em que: PPA – Peso da Pata Afetada e PPC – Peso da Pata Contralateral .

5.5.4 Avaliação por Raio X

As radiografias dos joelhos dos animais foram obtidas através de aparelho de raio-x Micro Imagem Diox-602, com tensão do tubo de 60 Kv (fixo) e corrente do tubo de 4 mA (fixo), por meio de um sistema de imagem computadorizada com sensor eletrônico para radiografia digital (digitalizador de imagens radiográficas Micro Imagem).

Os animais anestesiados com cloridrato de ketamina (50 mg/kg) e cloridrato de midazolam (5 mg/kg), por via intraperitoneal, e mantidos em máscara de isoflurano a 2%. Em seguida foram posicionados em decúbito lateral direito, e as imagens foram realizadas em projeção latero-lateral e crânio-caudal, com os joelhos em extensão e flexão. A partir destes dados, foram atribuídos scores específicos. Os exames radiológicos foram realizados nos tempos D0, D4, D8, D15 e D22, nos grupos experimentais propostos. Para a análise descritiva dos Raios X, foram adotados os seguintes achados radiológicos, os quais nortearão os critérios de classificação:

(a) - formação de osteófitos nas margens articulares; (b) – presença/ausência de ossículos periarticulares; (c) - estreitamento da cartilagem articular associado ou não a esclerose do osso subcondral; (d) – presença ou ausência de áreas pseudocísticas com margens situadas geralmente no osso subcondral; (e) – alterações e graus de alterações das superfícies articulares.

5.5.5 Análises Histológicas

Após eutanásia dos animais por coleta de sangue terminal no tempo D22, foram coletados os joelhos direitos por meio de ressecção articular (retirado o segmento compreendido entre terço médio do fêmur, até o terço médio da tíbia). Após a coleta, o material foi fixado em formaldeído 10% + PBS tamponado, e em seguida o material foi submetido ao processo de descalcificação em ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) a 20%, por 10 dias. Posteriormente foram submetidos aos protocolos para processamento histológico, como desidratação em série crescente de álcoois, diafanização em xilol, inclusão em parafina,

microtomia e corados em hematoxilina-eosina (HE). O sistema de avaliação histopatológica das cartilagens seguirá os protocolos adaptados de acordo com as diretrizes da *Osteoarthritis Research Society International* – OARSI - (PRITZKER *et al.*, 2006).

5.6 Análise Estatística

A análise estatística dos dados foi realizada utilizando o software GraphPad Prism®. Os dados foram submetidos à avaliação da normalidade por meio do teste de Shapiro-Wilk, com o objetivo de determinar a distribuição das variáveis analisadas e orientar a escolha dos testes estatísticos subsequentes.

Para os dados que apresentarem distribuição normal ($p > 0,05$), foram aplicados testes paramétricos, enquanto os dados com distribuição não normal ($p < 0,05$) foram analisados por testes não paramétricos.

Para comparações múltiplas, ANOVA de duas vias seguida do teste de Tukey (dados paramétricos) ou o teste de Kruskal-Wallis, seguido de Dunn (dados não paramétricos) foram aplicados, conforme apropriado. A significância estatística foi considerada quando o valor de $p < 0,05$.

5.7 Uso de Inteligência Artificial

A organização e revisão linguística deste trabalho contaram com o auxílio dos modelos de inteligência artificial Gemini 2.5 Pro e ChatGPT. O uso dessas tecnologias restringiu-se ao suporte logístico da escrita e à formatação de dados, 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*) estão anexados e referenciados como material suplementar (Anexo C).

6 RESULTADOS

6.1 Análise química do óleo de andiroba por Cromatografia Gasosa acoplada a Espectômetro de Massa

O CG-MS foi capaz de separar e caracterizar constituintes orgânicos mais leves e menos polares da mistura química presente no óleo de andiroba, descritos abaixo na Tabela 2. Os principais compostos identificados foram os ácidos oleico (C18:1), palmítico (C16:0), esteárico (C18:0) e linoleico (C18:2), ácidos de cadeia longa saturados e insaturados, liberados na transesterificação no processo de derivatização desse óleo, conforme representados na Figura 7 da corrida cromatográfica. Esse achado confirma o padrão químico da espécie relatada no laudo técnico emitido pelo fornecedor.

Tabela 2. Ácidos graxos majoritários identificados no óleo de andiroba por CG-MS.

	Composto	TR (min)	Área (%)	IR exp.	IR literatura
1	Ácido palmítico <i>Hexadecanoic acid</i> C ₁₆ H ₃₂ O ₂	17,98	25,62	1928	1934
2	Ácido linoleico <i>9,12-Octadecadienoic acid</i> C ₁₈ H ₃₂ O ₂	22,86	10,72	2095	2096
3	Ácido oleico <i>9-Octadecenoic acid</i> C ₁₈ H ₃₄ O ₂	23,14	45,90	2104	2109
4	Ácido esteárico <i>Octadecanoic acid</i> C ₁₈ H ₃₆ O ₂	23,83	11,35	2129	2133

Legenda: exp. - experimental; TR - tempo de retenção; I - índice de Van den Dool & Kratz.

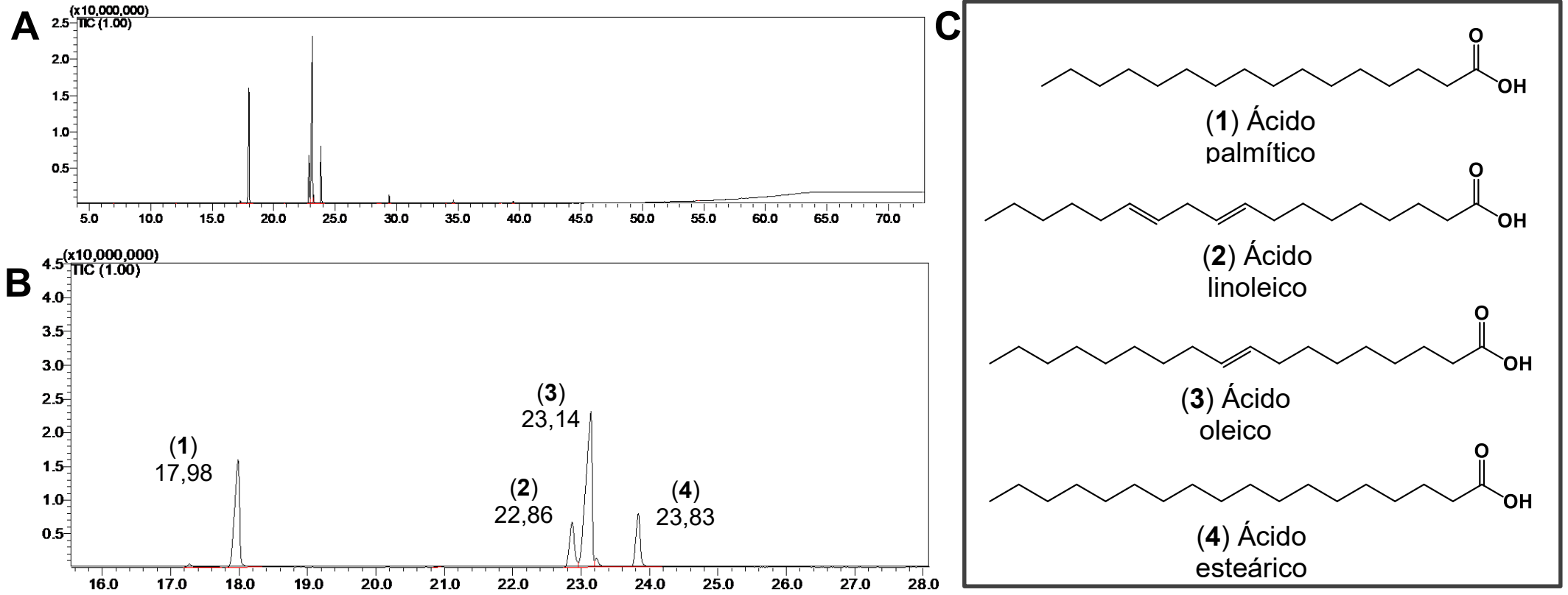


Figura 7. A) Cromatograma de íons totais (TIC) obtido por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS) do óleo de andiroba (*Carapa guianensis*), registrado no intervalo de 0–70 min. **B)** Ampliação do cromatograma destacando os compostos majoritários, com indicação de seus respectivos tempos de retenção em minutos. **C)** Identificação dos compostos por comparação dos espectros de massas com bibliotecas espectrais.

6.2 Avaliação da atividade antinociceptiva do óleo de andiroba

A avaliação pelo Rotarod Test demonstrou que, em fêmeas e machos (Figuras 8A e 8B, respectivamente, houve redução importante da função motora após a indução da osteoartrite, sobretudo no grupo controle negativo e nos animais machos. Nos grupos tratados com o óleo de andiroba, a dose mais alta (1000 mg/kg) foi mais eficaz em fêmeas do que em machos, e a partir do 14º dia todas as doses tiveram efeito ($p < 0,05$). Nos grupos de animais machos, as doses mais altas (500 e 1000 mg/kg) apresentaram efeito mais significativo, sobretudo no dia 14, sendo o efeito de melhora em machos menos evidente do que em fêmeas. Por esse teste, o tratamento com o óleo apontou que grupos tratados com as maiores doses apresentaram melhor resposta analgésica na pata afetada. Do D15 para o D22, uma queda no escore de marcha da dose mais alta foi observada nos animais machos.

No Von Frey test, os grupos de tratamento com o óleo de andiroba apresentaram boa resposta de tratamento do D8 ao D22 nas doses de 500 e 1000 mg/kg, especialmente as fêmeas (Figura 8C). Os animais machos tratados (Figura 8D) apresentaram melhora ligeiramente menos que as fêmeas, com resposta ao tratamento nas doses mais altas e melhora com a dose de 250 mg/kg somente no D15.

A comparação da distribuição de peso entre as patas, por meio do teste de Weight Bearing, demonstrou que a dose mais alta trouxe melhor efeito em fêmeas (Figura 8E), seguida pela dose de 500 mg/kg. O mesmo padrão de resposta foi observado nos animais machos, entretanto, sendo uma resposta mais leve, mas igualmente observada em D8, D15 e D22 (Figura 8F). Logo, o tratamento com o óleo permitiu melhora no uso da pata afetada ao ser comparada com a pata não afetada, segundo a atividade de apoio, e a consequente distribuição próxima de peso entre os membros.

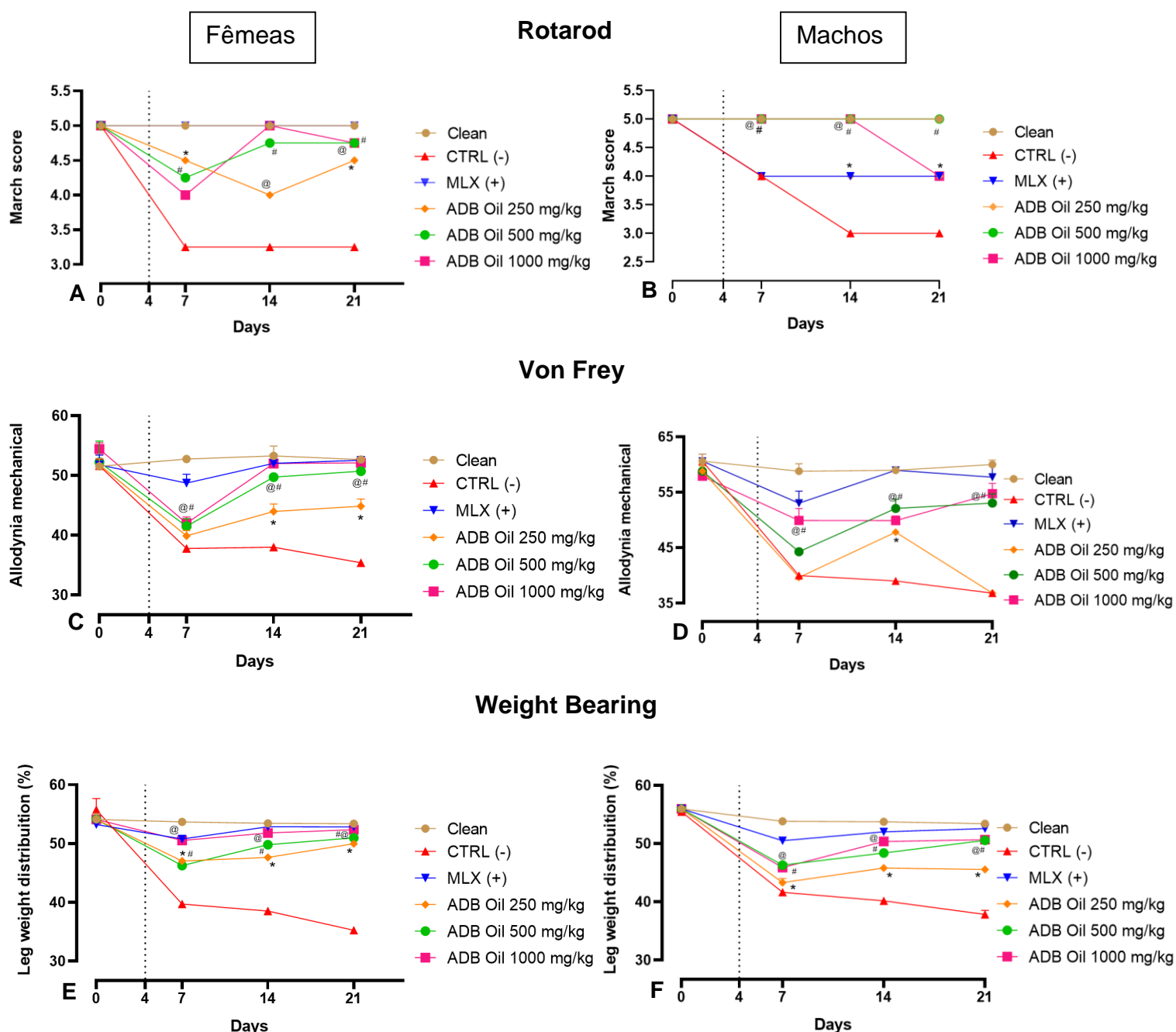


Figura 8. Testes comportamentais de avaliação motora de animais machos *Rattus norvegicus* (Wistar) submetidos ao modelo de osteoartrite induzida por MIA. Em A – Rotarod de Fêmeas; Em B – Rotarod de Machos; Em C – Von Frey de Fêmeas; Em D – Von Frey de Machos; Em E – Weight Bearing de Fêmeas; Em F – Weight Bearing de Machos. Dados analisados no *software* GraphPad Prism 8.0.1. A análise estatística foi realizada utilizando ANOVA bidirecional. * $p < 0,05$ ao comparar CTRL (-) com ADB OIL 250; # $p < 0,05$ ao comparar CTRL (-) com ADB OIL 500; @ $p < 0,05$ ao comparar CTRL (-) com ADB OIL 1000. Abreviações: F – animais fêmeas; M – animais machos; clean – sadio; CTRL (-) – controle negativo; MLX (+) – controle positivo Meloxicam; ADB OIL 250 mg/kg, 500 mg/kg, 1000 mg/kg – óleo de andiroba em diferentes concentrações.

6.3 Avaliação radiológica dos joelhos dos ratos com OA

As radiografias evidenciaram diferenças qualitativas na morfologia dos joelhos entre os grupos nos tempos experimentais do estudo. O grupo controle negativo apresentou alterações importantes no período D8-D22, evidenciando a ausência de tratamento e a efetiva instalação do modelo químico de OA com MIA, ao passo que o controle positivo, tratado com meloxicam, confirma o efeito anti-inflamatório desse AINE.

No tempo experimental D4, mostrado na Figura 9 abaixo, nota-se a preservação da região osteoarticular, com algumas pequenas alterações já visíveis. As setas azuis apontam para a diminuição do espaço articular e os contornos pontilhados amarelos para a esclerose do osso subcondral. Não há, no entanto, diferença qualitativa entre os grupos experimentais nesse momento, mesmo considerando a variável sexo.

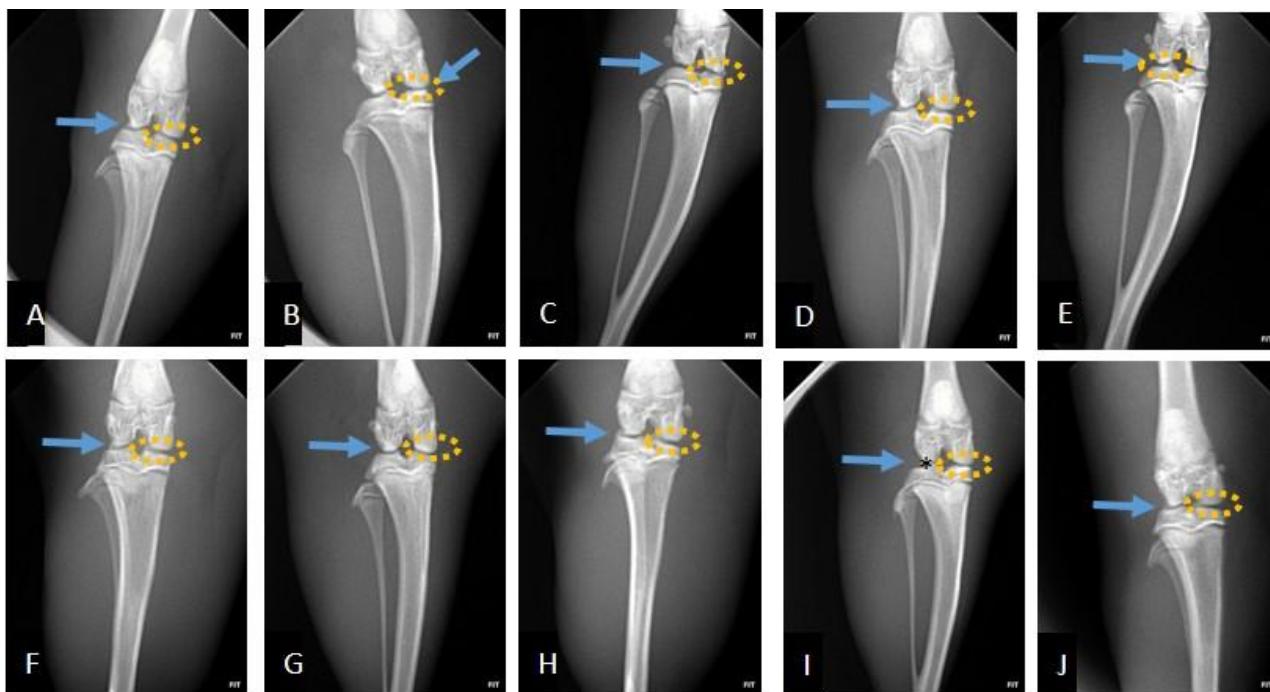


Figura 9. Análise radiológica da articulação fêmur-tíbio patelar (joelho) de *Rattus norvegicus* (Wistar) submetidos ao modelo experimental de OA, no D4 (três dias de tratamento). Em A, C, E, G e I, fêmeas; em B, D, F, H e J, machos. Grupos A e B – controle negativo; C e D – meloxicam; E e F – óleo de andiroba na dose de 250 mg/kg; G e H – óleo de andiroba na dose de 500 mg/kg e I e J – óleo de andiroba na dose de 1000 mg/kg. Setas azuis – redução do espaço articular; contornos pontilhados amarelos – esclerose do osso subcondral; (*) presença de osteófitos marginais.

No D8 (Figura 10), foi observado um agravamento das alterações articulares em ambos os grupos, sinalizando o processo de degradação osteoarticular e o estágio inicial da resposta inflamatória ocasionada pelo MIA. As imagens mostram a diminuição do espaço articular (setas azuis) e esclerose do osso subcondral (contornos amarelos pontilhados), assim como a presença de osteófitos marginais (*), destacando a progressão da OA.

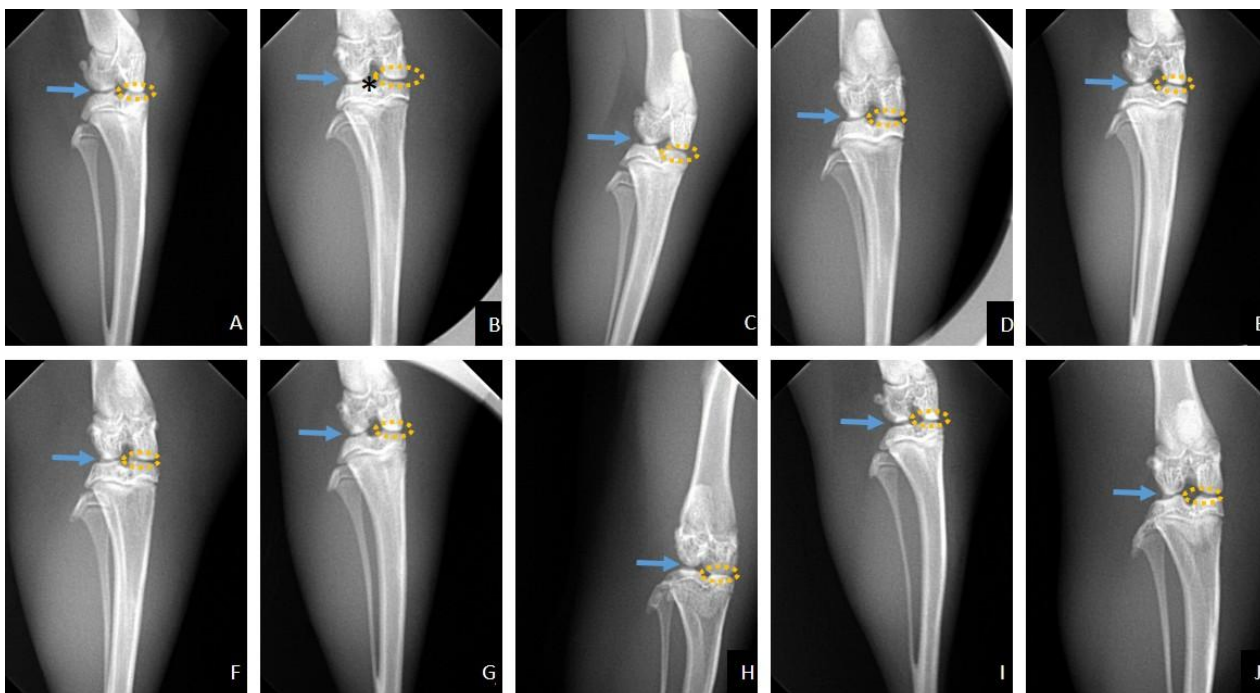


Figura 10. Análise radiológica da articulação fêmur-tíbio patelar (joelho) de *Rattus norvegicus* (Wistar) submetidos ao modelo experimental de OA, no D8 (sete dias de tratamento). Em A, C, E, G e I, fêmeas; em B, D, F, H e J, machos. A e B – controle negativo; C e D – meloxicam; E e F – óleo de andiroba na dose de 250 mg/kg; G e H – óleo de andiroba na dose de 500 mg/kg e I e J – óleo de andiroba na dose de 1000 mg/kg. Setas azuis – redução do espaço articular; contornos pontilhados amarelos – esclerose do osso subcondral; (*) presença de osteófitos marginais.

A partir dos quatorze dias de tratamento (D15), observado na Figura 11, se mantiveram a esclerose do osso subcondral, o estreitamento intra-articular e a formação de osteófitos observados desde o D8. As imagens do grupo controle negativo (A e B) revelam que, embora ambos os sexos apresentem processo de degradação comuns à OA, pode-se visualizar uma maior sensibilidade dos machos ao modelo. O grupo controle positivo (C e D) demonstrou uma razoável preservação da estrutura articular e redução da esclerose do osso subcondral, sobretudo nas fêmeas, mesmo com a permanência de outras alterações degenerativas.

Os grupos tratados com o óleo de andiroba apresentaram, a partir do D15, efeito protetor da articulação (Figura 11). Os machos e as fêmeas apresentaram preservação parcial do espaço articular na dose de 250 mg/kg, mais evidente em machos e inferior às doses mais altas, enquanto as fêmeas apresentaram maior preservação da articulação e redução de osteófitos na dose de 500 mg/kg. Na dose mais alta, de 1000 mg/kg, ambos os sexos apresentaram preservação evidente da articulação, sem padrão de superioridade de resposta entre os sexos.

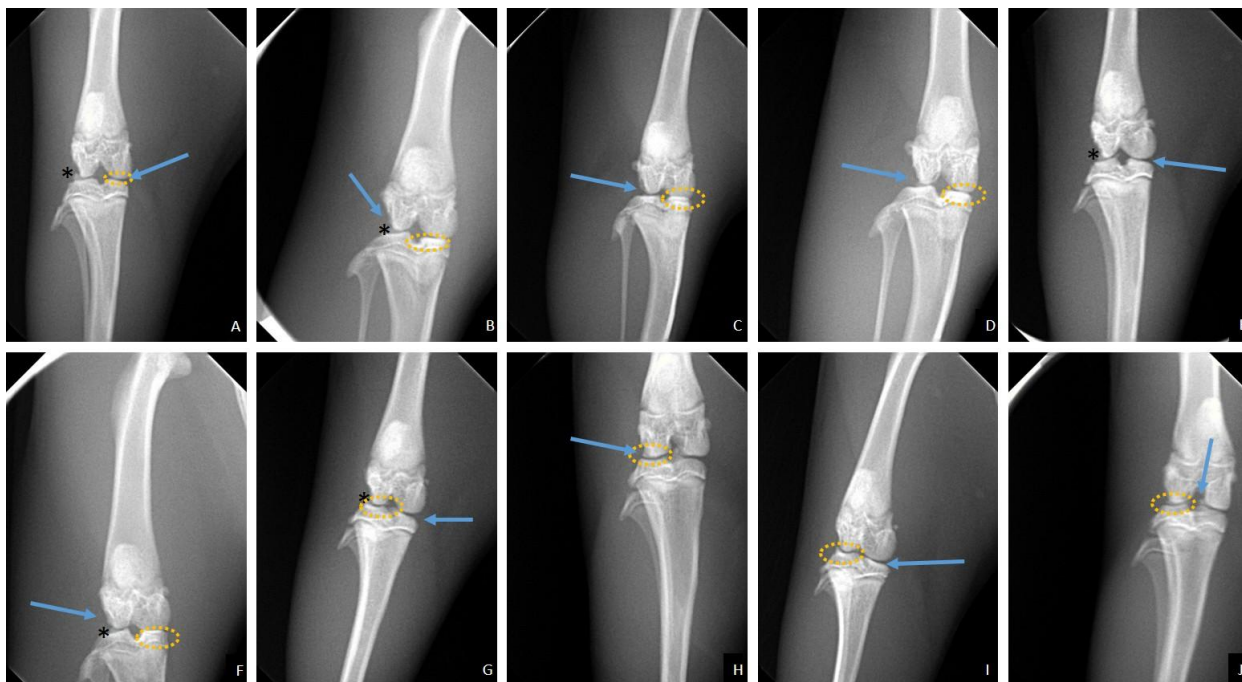


Figura 11. Análise radiológica da articulação fêmur-tíbio patelar (joelho) de *Rattus norvegicus* (Wistar) submetidos ao modelo experimental de OA, no D15 (quatorze dias de tratamento). Em A, C, E, G e I, fêmeas; em B, D, F, H e J, machos. Grupos A e B – controle negativo; C e D – meloxicam; E e F – óleo de andiroba na dose de 250 mg/kg; G e H – óleo de andiroba na dose de 500 mg/kg e I e J – óleo de andiroba na dose de 1000 mg/kg. Setas azuis – redução do espaço articular; contornos pontilhados amarelos – esclerose do osso subcondral; (*) presença de osteófitos marginais.

A avaliação radiográfica da articulação do joelho no D22, após vinte e um dias de tratamento, demonstrou progressão significativa das alterações comuns à OA, com diferenças entre os sexos. As imagens em projeção crânio-caudal (Figura 12) demonstraram importante redução do espaço articular, intensificação da esclerose do osso subcondral, presença de osteófitos marginais e osteofitose bilateral no grupo controle negativo. Alterações em menor grau foram observadas no grupo tratado com meloxicam.

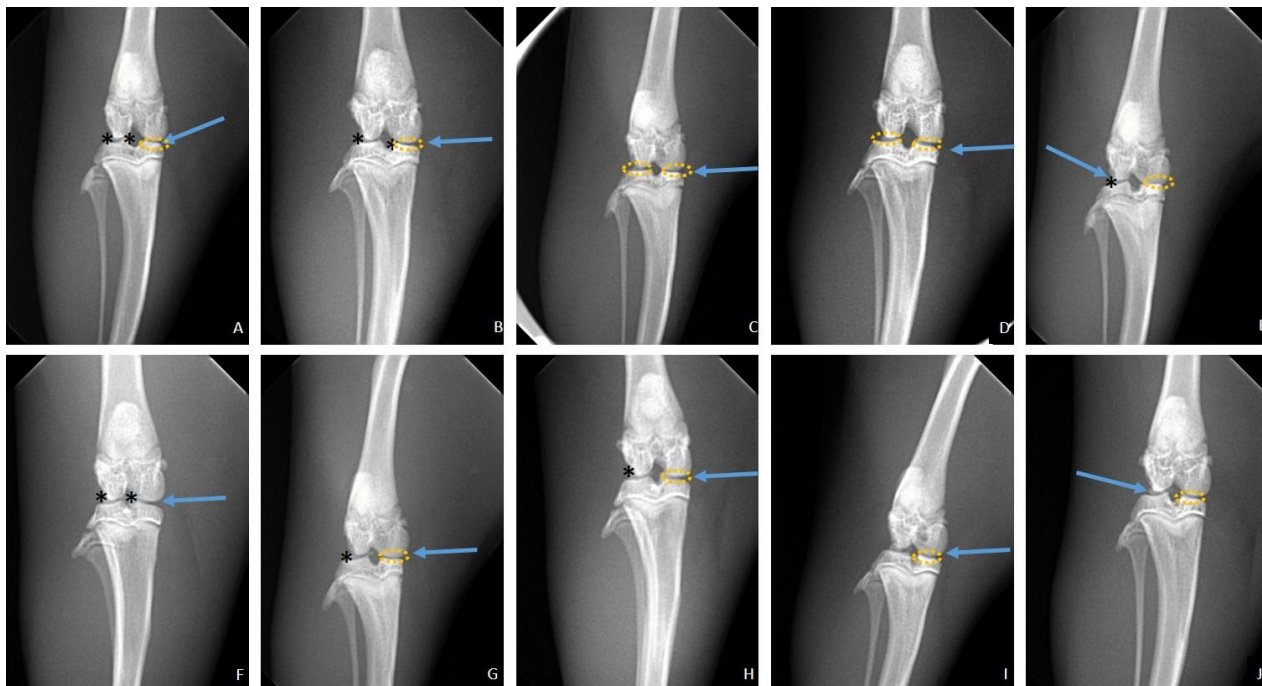


Figura 12. Análise radiológica da articulação fêmur-tíbio patelar (joelho) de *Rattus norvegicus* (Wistar) submetidos ao modelo experimental de OA, no D22 (vinte e um dias de tratamento). Em A, C, E, G e I, fêmeas; em B, D, F, H e J, machos. Grupos A e B – controle negativo; C e D – meloxicam; E e F – óleo de andiroba na dose de 250 mg/kg; G e H – óleo de andiroba na dose de 500 mg/kg e I e J – óleo de andiroba na dose de 1000 mg/kg. Setas azuis – redução do espaço articular; contornos pontilhados amarelos – esclerose do osso subcondral; (*) presença de osteófitos marginais.

Os grupos tratados com o óleo de andiroba apresentaram atenuação das alterações radiográficas. Na dose de 250 mg/kg, foi possível observar presença de osteófitos marginais, sobretudo em machos, e leve redução da esclerose do osso subcondral em relação ao grupo controle, representando condroproteção limitada. Na dose de 500 mg/kg, notou-se melhor preservação do espaço articular, menor intensidade da esclerose e redução na presença de osteófitos, principalmente em fêmeas. Já na dose de 1000 mg/kg, foi evidenciada uma melhor resposta ao tratamento com o óleo de andiroba, marcada por um espaço articular mais preservado, esclerose do osso reduzida e discreta ou nenhuma formação de osteófitos em machos e fêmeas, com resposta de proteção articular mais favorável em fêmeas.

Os achados radiográficos indicam, portanto, que a ausência de tratamento aumenta a progressão da OA, sobretudo no D22 do tempo experimental e em animais machos. O tratamento com o meloxicam resultou em redução parcial da degradação articular, enquanto o óleo de andiroba se mostrou como promissor no efeito antinociceptivo e condroprotetor nas doses mais altas (500 e 1000 mg/kg).

6.4 Avaliação histopatológica dos joelhos dos ratos com OA

A análise histológica das articulações fêmur-tíbia-patelar dos animais saudáveis (Figura 13A) demonstrou padrão morfológico de estrutura articular íntegra, adotando-se este como referência na comparação da progressão da OA entre os grupos. A superfície articular mostrou-se contínua e lisa, sem fibrilações nem fissuras. A matriz extracelular e a organização dos condrócitos mostraram-se dentro da normalidade nas três zonas cartilaginosas: superficial, média e profunda (acima da *tidemark*), assim como na zona calcificada (abaixo da *tidemark*). A *tidemark* se mostrou íntegra e contínua, delimitando a transição entre cartilagem calcificada e não calcificada. O osso subcondral não apresentou proliferação celular nem esclerose.

No grupo controle negativo (Figuras 13C E 13D), alterações iniciais da OA foram observadas, novamente confirmando, agora na avaliação histopatológica, a instalação do modelo de OA com MIA. Nas fêmeas, fibrilações discretas foram observadas na cartilagem, mas sem fissuras e com matriz extracelular e condrócitos dentro da normalidade nas zonas superficial, média e profunda, enquanto na zona calcificada foi observada hipercelularidade e hipertrofia dos condrócitos. A *tidemark* manteve-se íntegra e o osso subcondral sem alterações. Nos machos, foram observadas fibrilações discretas e hipocelularidade dos condrócitos nas zonas acima da *tidemark*.

O grupo controle positivo (meloxicam) (Figura 13B) apresentou-se preservado estruturalmente, com fibrilações sutis, sem fissuras e *tidemark* intacta. A zona calcificada manteve-se com celularidade normal e discreta hipocelularidade foi observada nas zonas acima da *tidemark*, sem comprometer, contudo, a sua integridade, efeitos previstos ao tratamento com o AINE empregado.

O grupo de tratamento com o óleo de andiroba na dose de 250 mg/kg (Figuras 13E e 13F) evidenciou resposta limitada, porém distinta entre os sexos. Nas fêmeas, foi possível observar desorganização estrutural da matriz, fibrilações na superfície alterações nos condrócitos em várias zonas, *tidemark* pouco visível e proliferação subcondral. Em machos, a resposta foi mais discreta, com algumas fibrilações, hipertrofia superficial de condrócitos, ausência de fissuras e de alterações no osso subcondral. No grupo tratado com 500 mg/kg (Figuras 13G e 13H), as fêmeas apresentaram lesões severas, fissuras, hipocelularidade

generalizada, desorganização de condrócitos, *tidemark* fragmentada e osso subcondral em proliferação celular ativa, indicando a progressão do quadro de OA. Os machos, por sua vez, apresentaram efeito protetor da articulação parcial, com fibrilações discretas, sem fissuras, hipocelularidade moderada e *tidemark* preservada.

No grupo tratado com o óleo de andiroba na dose de 1000 mg/kg (Figura 13I), não foram observados diferentes padrões de resposta entre os grupos e considerando a variável sexo. Mesmo com a presença de fibrilações e hipocelularidade, não foram encontradas fissuras nem perda estrutural. A *tidemark* manteve-se intacta e houve espessamento da matriz óssea subcondral, o que sugere efeito condroprotetor importante nessa dose de tratamento.

Os achados histológicos confirmam a eficácia do modelo experimental de osteoartrite induzida por monoiodoacetato (MIA), que demonstrou as principais alterações fisiológicas da OA, tais como fibrilações, fissuras, alterações nos condrócitos e desorganização da matriz extracelular, fragmentação da *tidemark* e erosão no osso subcondral. O grupo controle positivo (meloxicam) apresentou melhor perfil condroprotetor na manutenção da integridade estrutural da cartilagem, com preservação da *tidemark* e ausência de danos subcondrais significativos em ambos os sexos.

Nos grupos de tratamento com o óleo de andiroba apresentaram, nesses achados, uma resposta aparentemente dose-dependente e modulada pelo sexo dos animais. O grupo tratado com a dose de 1000 mg/kg apresentou proteção parcial da estrutura cartilaginosa, com preservação da *tidemark* e poucas fissuras pontuais em alguns animais de ambos os sexos, mas sem danos à arquitetura articular evidentes e apresentando um perfil histológico mais equilibrado. Já a dose de 500 mg/kg demonstrou diferente perfil de resposta considerando a variável sexo, com piora em fêmeas e efeito protetor da articulação leve em machos. Em ambos os sexos, a dose de 250 mg/kg revelou efeito terapêutico, mas não tão significativo por não ter conseguido conter os sinais iniciais de lesão no osso subcondral.

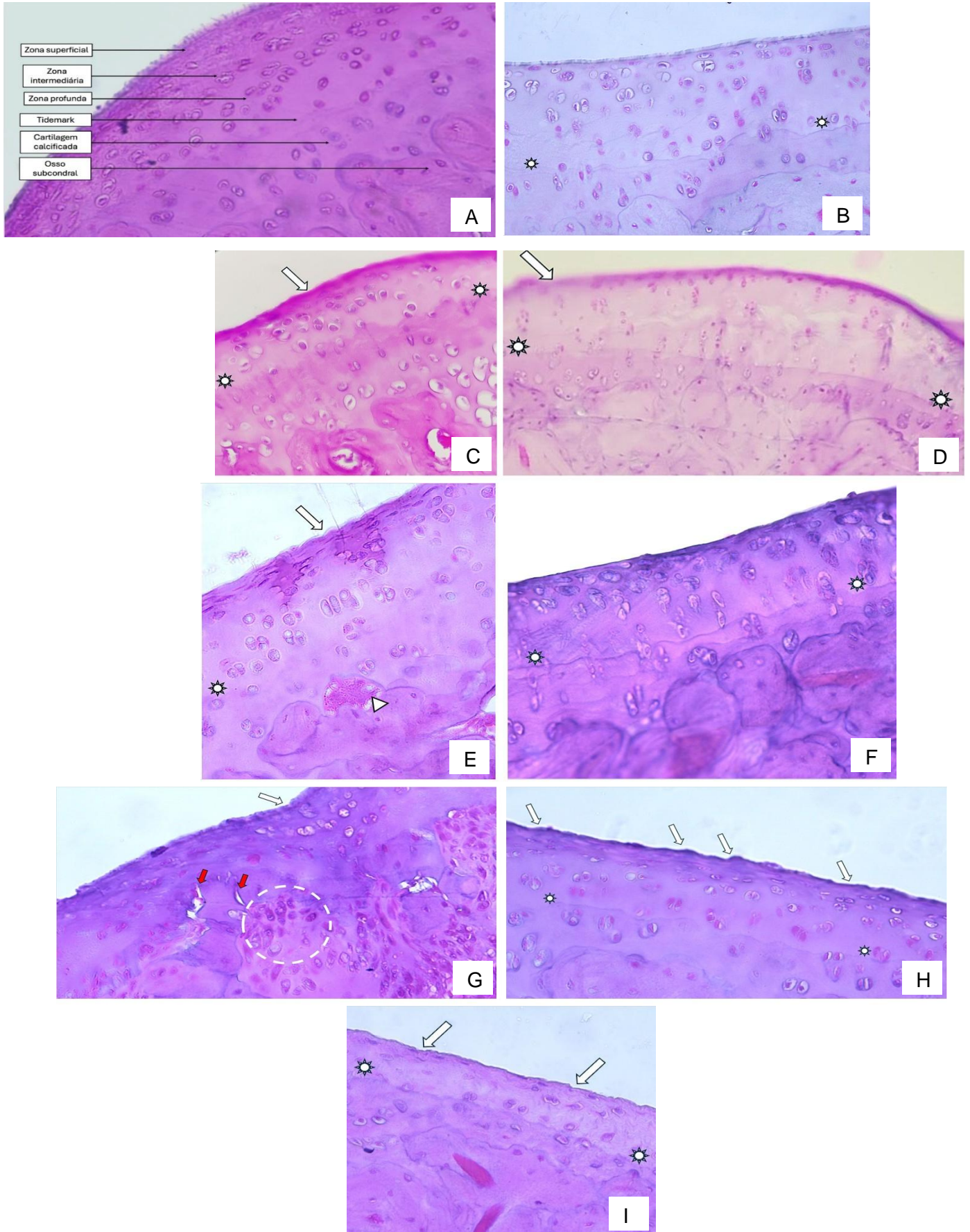


Figura 13. Análise histológica da articulação fêmur-tíbia patelar (joelho) de *Rattus norvegicus* (Wistar). Aumento 400X. HE.

Legenda:

Figura 13A - Cartilagem articular dentro dos padrões de normalidade, com superfície articular íntegra, sem fibrilações e fissuras. A matriz e a celularidade dos condrócitos dentro da normalidade, nas três zonas (superficial, média e profunda) acima da *tidemark* e abaixo dela (zona calcificada). *Tidemark* íntegra em toda a cartilagem e o osso subcondral sem alterações histológicas significativas. Aumento 400X. HE.

Figura 13B - Análise histológica da articulação fêmur-tíbia patelar (joelho) de *Rattus norvegicus* (Wistar) submetidos ao modelo de osteoartrite induzida e tratada experimentalmente com Meloxicam. Superfície articular íntegra, sem fibrilações e fissuras. Hipertrofia e aglomeração dos condrócitos da zona superficial e hipocelularidade dos condrócitos nas duas zonas (média e profunda) acima da *tidemark* e abaixo dela (zona calcificada). *Tidemark* (*) íntegra em toda a cartilagem o osso subcondral sem alterações histológicas significativas. Aumento 400X. HE.

Figuras 13C e 13D - Análise histológica da articulação fêmur-tíbia patelar (joelho) de *Rattus norvegicus* (Wistar) submetidos ao modelo de osteoartrite induzida e sem tratamento experimental. Em C – Fêmeas – superfície articular com discretas fibrilações (seta) e sem fissuras. A matriz e a celularidade dos condrócitos dentro da normalidade, nas três zonas (superficial, média e profunda) acima da *tidemark*. Abaixo da *tidemark*, na zona calcificada, hiper celularidade/hipertrofia dos condrócitos. *Tidemark* (*) íntegra em toda a cartilagem e o osso subcondral sem alterações histológicas significativas. Em D – Machos – Superfície articular com discretas fibrilações (seta) e sem fissuras. Nas três zonas (superficial, média e profunda) acima da *tidemark*, hipocelularidade dos condrócitos. Abaixo da *tidemark*, na zona calcificada, celularidade normal dos condrócitos. *Tidemark* (*) íntegra em toda a cartilagem e osso subcondral sem alterações histológicas significativas. Aumento 400X. HE.

Figuras 13E e 13F - Análise histológica da articulação fêmur-tíbia patelar (joelho) de *Rattus norvegicus* (Wistar) submetidos ao modelo de osteoartrite induzida e tratada experimentalmente com a dose de 250mg/kg de óleo de andiroba. Em E – Fêmeas - Superfície articular com fibrilações (seta) e alterações na composição da matriz. Hipocelularidade e hipertrofia dos condrócitos da zona média e hipocelularidade dos condrócitos nas zonas profunda e calcificada. *Tidemark* (*) com pouca visibilidade e o osso subcondral com proliferação celular (ponta seta) em direção a cartilagem. Em F – Machos - Superfície articular com discretas fibrilações e sem fissuras. Hipertrofia dos condrócitos da zona superficial e hipocelularidade dos condrócitos nas duas zonas (média e profunda) acima da *tidemark* e abaixo dela (zona calcificada). *Tidemark* (*) íntegra em toda a cartilagem e osso subcondral com aumento da matriz óssea. Aumento 400X. HE.

Figuras 13G e 13H - Análise histológica da articulação fêmur-tíbia patelar (joelho) de *Rattus norvegicus* (Wistar) submetidos ao modelo de osteoartrite induzida e tratada experimentalmente com 500 mg/kg de óleo de andiroba. Em G – Fêmeas - Superfície articular com fibrilações bem evidentes (seta branca) e fissuras nas camadas média e profunda (seta vermelha). Hipocelularidade e desorganização dos condrócitos em todas as zonas da cartilagem (superficial, média, profunda e calcificada). *Tidemark* fragmentada. Osso subcondral com proliferação celular (círculo) em direção a cartilagem. Em H - Superfície articular com inúmeras fibrilações (seta) e sem fissuras. Discreta hipocelularidade dos condrócitos nas zonas média e profunda (acima da *tidemark*). Na zona calcificada (abaixo da *tidemark*) notável hipocelularidade/hipertrofia dos condrócitos. *Tidemark* (*) íntegra em toda a cartilagem e o osso subcondral sem alterações histológicas significativas. Aumento 400X. HE.

Figura 13I - Análise histológica da articulação fêmur-tíbia patelar (joelho) de *Rattus norvegicus* (Wistar) submetidos ao modelo de osteoartrite induzida e tratadas na dose de 1000 mg/kg de óleo de andiroba. Em ambos os sexos, superfície articular com fibrilações (seta) e sem fissuras. Evidente hipocelularidade dos condrócitos em todas as zonas da cartilagem acima da *tidemark* (zonas superficial, média e profunda) e na zona calcificada (abaixo da *tidemark*). *Tidemark* (*) íntegra em toda a cartilagem e o osso subcondral com aumento da matriz óssea. Aumento 400X. HE.

7 DISCUSSÃO

Dados de Sousa e colaboradores (2021), em estudo químico de óleo de andiroba de origem na mesma região do óleo utilizado neste trabalho, identificaram o ácido oleico (47,19%), ácido palmítico (27,3%), ácido esteárico (12,52%) e ácido linoleico (9,29%) como componentes majoritários em sua análise por CG-MS. O ácido oleico e o ácido linoleico são compostos insaturados com ação anti-inflamatória reconhecida em diferentes condições. O ácido oleico, principal componente, é um potente indutor dos níveis de leucotrieno A₃, sendo útil à prevenção do desenvolvimento da artrite reumatoide por inibir o leucotrieno LTB₄ (De Vito *et al.*, 2023). O ácido linoleico é importante na analgesia e como anti-inflamatório em distúrbios de pele ocasionados por condições como queimadura por exposição à luz UV, depilação e em cicatrizações (Lania *et al.*, 2019). Os ácidos palmítico e esteárico, por serem saturados e mais estáveis, são agentes oclusivos capazes de melhorar a permeabilidade e a distribuição de outros compostos na derme, importantes para diversos sistemas de liberação de fármacos (Sousa *et al.*, 2021).

Esses achados confirmam o que a literatura traz enquanto propriedade biológica da andiroba, bem como reitera o conhecimento popular de comunidades tradicionais que vivem o ciclo produtivo dessa espécie. Por sua ampla distribuição na região amazônica na América Latina, a andiroba é muito utilizada para fins terapêuticos como anti-inflamatório, analgésico e antirreumático em decorrência da presença desses lipídeos saponificáveis, que correspondem de 95 a 98% do óleo, e de componentes não saponificáveis, a exemplo de limonoides e de compostos fenólicos que integram os 2 – 5% de fitoativos restantes (James *et al.*, 2023).

Trata-se de um complexo de lipídeos, em que ácidos graxos insaturados, compostos fenólicos e limonóides atuam de modo aditivo ou sinérgico sobre vias inflamatórias, oxidativas e nociceptivas. A presença de ácidos graxos insaturados é capaz de interferir na ativação de NF-κB, via que funciona como eixo central na inflamação sinovial, no catabolismo cartilaginoso e na sensibilização nociceptiva na OA. A concentração majoritária do ácido oleico no óleo de andiroba, por exemplo, pode criar um microambiente menos pró-inflamatório, com menor produção de mediadores capazes de ativar nociceptores e degradar a matriz

extracelular.

Além disso, o potencial antioxidante da andiroba contribui para o potencial efeito condroprotetor e anti-inflamatório desse óleo. Na cartilagem afetada, o excesso de espécies reativas de oxigênio favorece a expressão de MMPs e ADAMTs, reduz a síntese de colágeno do tipo II e agregado aumenta a produção de NO e PGE2. Estudos recentes mostram que a ativação de fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) pode reduzir estresse oxidativo, modular NF-κB, proteger condrócitos e atenuar a degradação da matriz (Sheng *et al.*, 2024; Cheng *et al.*, 2024; Zou *et al.*, 2025). Como o óleo de andiroba é rico compostos antioxidantes, é provável que esse efeito anti-inflamatório observado também esteja relacionado à redução de ROS e à reprogramação de Nrf2 e NF-κB (Araujo-Lima *et al.*, 2018; Leal *et al.*, 2023).

Assim, os resultados radiológicos, histológicos e de comportamento dos animais durante os nossos experimentos são fruto da interação entre os componentes químicos presentes nesse óleo e sistemas biológicos, sendo capaz de modular estímulo à dor e modular vias inflamatórias de sinalização.

Nos testes comportamentais, do D15 para o D22, uma queda no escore de marcha da dose mais alta foi observada nos animais machos, o que pode ser reflexo não exatamente de dor, mas de fadiga e de cansaço dos animais, fatores que interferem na avaliação no teste de *Rotarod* (Otis *et al.*, 2016). A queda do desempenho após a indução da OA indica comprometimento motor-funcional associado à dor, à instabilidade articular e à redução do apoio. A recuperação do desempenho nos grupos tratados com óleo de andiroba, principalmente nas doses de 500 e 1000 mg/kg, sugere melhora funcional decorrente de menor dor ao movimento e de menor inflamação articular. Esse resultado no *Rotarod* é melhor compreendido quando analisado junto ao *Weight Bearing*, pois a distribuição mais equilibrada de peso entre os membros indica menor comportamento de proteção ou recolhimento da pata acometida. Os animais machos tratados (Figura 8D) apresentaram melhora ligeiramente menor que as fêmeas, com resposta ao tratamento nas doses mais altas e melhora com a dose de 250 mg/kg somente no D15, o que sugere uma resposta de variação entre grupos não por aparente baixa eficácia do óleo de andiroba, mas também por alterações comportamentais de aprendizagem dos animais e adaptação ao estímulo nociceptivo mesmo diante de um baixo limiar de dor (Alsalem *et al.*, 2020; Wang *et al.*; 2023).

Na OA, a sensibilização periférica decorre de mediadores inflamatórios

produzidos na sinóvia, no osso subcondral e em tecidos periarticulares ao reduzirem o limiar de excitabilidade dos nociceptores. Citocinas IL-1B, TNF-a e IL-6, PGE2, bradicinina, NO e espécies reativas de oxigênio podem modular canais e receptores nociceptivos, incluindo TRPV1, TRPA1, canais de sódio voltagem-dependentes e receptores acoplados à proteína G. Esse ambiente neuroinflamatório aumenta o disparo de fibras aferentes primárias e favorece alodinia mecânica e hiperalgesia (Ohashi *et al.*, 2023; Yu *et al.*, 2022; Zou *et al.*, 2025). Assim, a melhora dos animais tratados no *Von Frey* entre D8 e D22, especialmente nas doses de 500 e 1000 mg/kg, indica que o óleo reduziu mecanismos de sensibilização mecânica.

No WB, a dose de 1000 mg/kg promoveu melhor distribuição de peso entre as patas, seguida pela dose de 500 mg/kg, com efeito mais pronunciado em fêmeas. Essa melhora não significa necessariamente um simples aumento da atividade motora, mas aponta para a redução da dor articular espontânea e maior tolerância ao apoio, sobretudo porque os achados radiológicos e histológicos na mesma dose indicaram menor dano osteocondral. É importante ressaltar que, embora semelhantes em nosso estudo, o efeito analgésico pode não ser concordante ou igual em todos os testes. Muitas respostas podem ser melhores no WB, avaliando a capacidade de carga, enquanto os efeitos no RR e VF podem ser menores ou ausentes e vice-versa, como aponta Hong e colaboradores (2020).

Apesar da ausência de estudos utilizando o óleo de andiroba no modelo experimental do estudo com a aplicação dos testes acima, outros trabalhos evidenciam a ação de extratos e compostos naturais com efeito antinociceptivo em OA. Extratos de *Boswellia serrata* reduziram significativamente sinal de dor, melhoraram a função de carga nas doses de 150 mg/kg e 300 mg/kg nos testes de WB e VF, além da promoção de proteção da cartilagem (Alluri *et al.*, 2023). A combinação de 200 mg/kg de curcumina com o exercício de nado em OA em ratos também se mostrou uma combinação eficaz quando submetidos ao RR e VF, demonstrando melhor efeito analgésico para a terapia combinada. Esses autores demonstraram alívio da dor, redução da inflamação por regulação de NF-kB e das citocinas IL-1B e TNF-a e de achados radiográficos e histológicos que evidenciaram a preservação osteoarticular (Saber *et al.*, 2023).

O presente estudo, assim como o de Santiago e colaboradores (2023), mostra que, a resposta ao tratamento se acentua ao longo do tempo, que, em nosso caso, foi a partir do dia 14. O nosso trabalho, além disso, identifica a diferença de resposta ao estímulo de dor entre fêmeas e machos, sendo o limiar nociceptivo de fêmeas superior

ao de machos. Esse achado é sustentado por estudos que sugerem que os hormônios estrogênicos, com receptores amplamente distribuídos em tecidos envolvidos na nocicepção, são capazes de modular vias inflamatórias e de percepção e resposta à dor, além de participarem do metabolismo da cartilagem e, portanto, contribuírem para o controle da progressão da OA em fêmeas (Nguyen *et al.*, 2023; Mogil *et al.*, 2024).

A partir do encontrado na literatura para comparação, aos oito dias de tratamento, o modelo já corresponde a uma fase primária associada a edema e aumento de mediadores inflamatórios, podendo resultar em processo de degradação osteoarticular ocasionada pelo MIA e marcada por recrutamento de mediadores pró-inflamatórios, como IL-6, IL-1B e TNF- α (Zhang *et al.*, 2020; Fei *et al.*, 2019). As imagens radiográficas mostram a diminuição do espaço articular e esclerose do osso subcondral, assim como a presença de osteófitos marginais, destacando a progressão da OA.

A partir dos quatorze dias de tratamento (D15), se mantiveram a esclerose do osso subcondral, o estreitamento intra-articular e a formação de osteófitos observados desde o D8. As imagens do grupo controle negativo (A e B) revelam que, embora ambos os sexos apresentem processo de degradação comuns à OA, pode-se visualizar uma maior sensibilidade dos machos ao modelo.

Os grupos tratados com o óleo de andiroba apresentaram, a partir do D15, efeito protetor da articulação. Os machos apresentaram boa preservação do espaço articular na dose de 250 mg/kg, enquanto as fêmeas apresentaram maior preservação da articulação e redução de osteófitos na dose de 500 mg/kg. Ambos os sexos apresentaram preservação mais evidente da articulação e menor esclerose do osso subcondral na dose de 1000 mg/kg.

A avaliação radiográfica da articulação do joelho no D22, após vinte e um dias de tratamento, demonstrou progressão significativa das alterações comuns à OA, com diferenças entre os grupos experimentais e os sexos. As imagens em projeção crânio-caudal demonstraram importante redução do espaço articular, intensificação da esclerose do osso subcondral, presença de osteófitos marginais e osteofitose bilateral no grupo controle negativo. Alterações em menor grau foram observadas no grupo tratado com meloxicam, sendo mais evidente nas fêmeas essa melhor resposta de preservação articular

Os grupos tratados com o óleo de andiroba apresentaram atenuação das alterações radiográficas. Na dose de 250 mg/kg, foi possível observar presença de

osteófitos marginais, sobretudo em machos, e leve redução da esclerose do osso subcondral em relação ao grupo controle. Na dose de 500 mg/kg, notou-se melhor preservação do espaço articular, menor intensidade da esclerose e redução na presença de osteófitos, principalmente em fêmeas. Já na dose de 1000 mg/kg, foi evidenciada uma melhor resposta ao tratamento com o óleo de andiroba, marcada por um espaço articular mais preservado, esclerose do osso reduzida e discreta ou nenhuma formação de osteófitos em machos e fêmeas.

Resultado equivalente foi encontrado por Erten e colaboradores em um mesmo modelo de OA experimental em ratos, tratando com curcuminoides isolados e incorporados em formulações farmacêuticas. Os autores observaram principalmente essas alterações e sua resposta efetiva ao tratamento com as formulações: alteração no espaço articular e esclerose e erosão subcondral. Lee e colaboradores (2025) obtiveram melhora parcial em modelo semelhante de OA utilizando como tratamento um extrato padronizado de *Curcuma longa*, espécie bastante referida popularmente como anti-inflamatório para dores reumáticas, e observaram menor estreitamento articular e destruição do osso subcondral. Resultados semelhantes foram obtidos a partir de frações de *Arrabidaea chica* Verlot no mesmo modelo, com dados *in silico* apontando 90% de inibição da COX-2 na fração de maior bioatividade, a qual foi reforçada pelos compostos de maior interação presentes na mesma: alfa-tocoferol, esqualeno e beta-sitosterol (Vasconcelos *et al.*, 2021).

Assim, o estreitamento do espaço articular sugere perda de cartilagem; a esclerose subcondral revela adaptação óssea à sobrecarga e ao dano osteocondral; e os osteófitos representam resposta reparativa irregular em bordas articulares submetidas à inflamação e ao estresse mecânico. A redução dessas alterações nos grupos tratados, sobretudo com 1000 mg/kg, reforça que o óleo de andiroba não atuou apenas sobre a nocicepção, mas também sobre a progressão estrutural da OA.

A análise histológica das articulações fêmur-tíbia-patelar dos animais saudáveis demonstrou padrão morfológico de estrutura articular íntegra, adotando-se este como referência na comparação da progressão da OA entre os grupos. A superfície articular mostrou-se contínua e lisa, sem fibrilações nem fissuras. A matriz extracelular e a organização dos condrócitos mostraram-se dentro da normalidade nas três zonas cartilaginosas: superficial, média e profunda (acima

da *tidemark*), assim como na zona calcificada (abaixo da *tidemark*). A *tidemark* se mostrou íntegra e contínua, delimitando a transição entre cartilagem calcificada e não calcificada. O osso subcondral não apresentou proliferação celular nem esclerose.

No grupo controle negativo, alterações iniciais da OA foram observadas, novamente confirmando, agora na avaliação histopatológica, a instalação do modelo de OA com MIA. Nas fêmeas, fibrilações discretas foram observadas na cartilagem, mas sem fissuras e com matriz extracelular e condrócitos dentro da normalidade nas zonas superficial, média e profunda, enquanto na zona calcificada foi observada hiperplasticidade e hipertrofia dos condrócitos. A *tidemark* manteve-se íntegra e o osso subcondral sem alterações. Nos machos, foram observadas fibrilações discretas e hipocelularidade dos condrócitos nas zonas acima da *tidemark*.

O grupo controle positivo (meloxicam) apresentou-se preservado estruturalmente, com fibrilações sutis, sem fissuras e *tidemark* intacta. A zona calcificada manteve-se com celularidade normal e discreta hipocelularidade foi observada nas zonas acima da *tidemark*, sem comprometer, contudo, a sua integridade, efeitos previstos ao tratamento com o AINE empregado.

O grupo de tratamento com o óleo de andiroba na dose de 250 mg/kg evidenciou resposta limitada, porém distinta entre os sexos. Nas fêmeas, foi possível observar desorganização estrutural da matriz, fibrilações na superfície alterações nos condrócitos em várias zonas, *tidemark* pouco visível e proliferação subcondral. Em machos, a resposta foi mais discreta, com algumas fibrilações, hipertrofia superficial de condrócitos, ausência de fissuras e de alterações no osso subcondral. No grupo tratado com 500 mg/kg, as fêmeas apresentaram lesões severas, fissuras, hipocelularidade generalizada, desorganização de condrócitos, *tidemark* fragmentada e osso subcondral em proliferação celular ativa, indicando a progressão do quadro de OA. Os machos, por sua vez, apresentaram efeito protetor da articulação parcial, com fibrilações discretas, sem fissuras, hipocelularidade moderada e *tidemark* preservada.

No grupo tratado com o óleo de andiroba na dose de 1000 mg/kg (Figura 18), houve tendência de convergência das respostas entre os grupos considerando a variável sexo. Mesmo com a presença de fibrilações e hipocelularidade, não foram encontradas fissuras extensas nem perda estrutural. A *tidemark* manteve-se intacta

e houve espessamento da matriz óssea subcondral, o que sugere efeito de proteção estrutural da articulação importante nessa dose de tratamento.

Nos grupos de tratamento com o óleo de andiroba apresentaram, nesses achados, uma resposta aparentemente dose-dependente e modulada pelo sexo dos animais. O grupo tratado com a dose de 1000 mg/kg apresentou proteção histológica parcial, com preservação da *tidemark* e poucas fissuras, sugerindo ação de modulação inflamatória. Já a dose de 500 mg/kg demonstrou diferente perfil de resposta considerando a variável sexo, com piora em fêmeas e efeito protetor da articulação leve em machos. Em ambos os sexos, a dose de 250 mg/kg revelou efeito terapêutico, mas não tão significativo por não ter conseguido conter os sinais iniciais de lesão no osso subcondral.

Em estudos com o mesmo modelo de OA induzido por MIA, outras espécies vegetais também demonstraram efeito semelhante na redução dessa resposta inflamatória e degradação da cartilagem. Lee e colaboradores (2025) avaliaram melhora no escore histopatológico (OARSI) ao testar o extrato padronizado de *Veronica incana*, destacando seu efeito na redução do desgaste de cartilagem. Menor escore histopatológico (OARSI) foi associado a melhor função no uso do membro afetado e redução de citocinas pró-inflamatórias ao se utilizar o composto isolado cuminaldeído, presente em alguns óleos essenciais, do mesmo modo que outros compostos, sinomenina e curcumina nanoparticulada, reduziram IL-1B, TNF-a e IL-6 e apresentaram efeito protetor osteoarticular (Morais *et al.*, 2023; Hamdalla *et al.*, 2023; Lei *et al.*, 2024).

Desses achados, a preservação da *tidemark* foi acompanhada por melhores desfechos, o que nos permite associar a integridade osteocondral e redução da nocicepção visualizada nos testes comportamentais. Na OA, o rompimento ou a duplicação da *tidemark* está relacionada à progressão do processo de calcificação, remodelamento ósseo, neovascularização e de formação de fibras nervosas para regiões pouco inervadas. Isso explica, por exemplo, a relação entre lesão estrutural e o quadro de dor na OA, considerando que maior será a dor persistente quanto mais comprometido for o conjunto formado por cartilagem, osso subcondral e estruturas neurovasculares adjacentes. A partir dessa observação, é possível associar a melhor resposta comportamental dos animais tratados com a dose de 1000 mg/kg de óleo de andiroba e a melhor preservação da *tidemark*, resultando em menor dor funcional

e menor hipersensibilidade mecânica.

Apesar dos resultados acima discutidos, é importante considerar algumas limitações para a compreensão deste trabalho. O presente estudo não avaliou biomarcadores inflamatórios e oxidativos, como IL-1 β , IL-6, TNF- α , espécies reativas de oxigênio e metaloproteinases, o que dificulta a confirmação precisa de possíveis mecanismos moleculares envolvidos nos efeitos obtidos. Além disso, não foram realizados métodos quantitativos de avaliação histopatológica capazes de caracterizar detalhadamente o processo de degradação da cartilagem. Na análise química, a caracterização do óleo concentrou-se na fração de ácidos graxos pela técnica de CG-MS, não permitindo a identificação e quantificação de limonoides e outros metabólitos secundários bastante associados à atividade farmacológica desse óleo. Também não foi realizado o monitoramento do ciclo estral das fêmeas, fator determinante para respostas inflamatórias e nociceptivas. Sugerimos que estudos futuros incorporem essas abordagens a fim de melhorar a compreensão dos mecanismos de ação do óleo de andiroba na osteoartrite.

Assim, os resultados do presente estudo evidenciam o potencial efeito antinociceptivo e de proteção estrutural articular do óleo de andiroba, especialmente nas doses mais elevadas, reforçando a necessidade de investigações adicionais para elucidação de seus mecanismos de ação e validação de seu potencial terapêutico na osteoartrite.

8 CONCLUSÃO

A análise dos achados comportamentais, radiográficos e histológicos demonstram que o óleo de andiroba apresenta efeito antinociceptivo e condroprotetor no modelo experimental de osteoartrite induzida quimicamente pelo MIA, sugerindo provável ação moduladora de vias inflamatórias, sobretudo nas doses mais altas, de 500 mg/kg e 1000 mg/kg, destacando-se a partir do dia D15 de tratamento.

ANEXO A - Certificado Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA)



COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CIAEP: 02.0341.2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO

**C E R T I F I C A D O****(07/2023)**

Certificamos que a proposta intitulada: **“Osteoartrite em modelo experimental: estabelecimento de parâmetros morfológicos e radiológicos, associados aos testes de motricidade, para avaliação e caracterização da evolução da osteoartrite induzida por MIA em ratos”** Processo 23115.002825/2023-71, 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: **“Osteoarthritis in an experimental model: establishment of morphological and radiological parameters, associated with motor tests, for the evaluation and characterization of the evolution of osteoarthritis induced by MIA in rats”**, Process 23115.002825/2023-71, 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.

PROPOSTAFinalidade: **Pesquisa** Área: **Ciências da Saúde**Vigência: **01/09/2024 a 31/08/2027****ANIMAIS**Origem: **Biotério Central da UFMA**Espécie: **Rattus norvegicus Wistar**Sexo: **Ambos sexos** Idade: **60 dias** Peso: **200-300g****AMOSTRA****66 ratos****66 ratas**Local do experimento: **Biotério Setorial da Pós-Graduação do CCBS/UFMA.**

São Luís, 24 de abril de 2023

Bruno Araujo Serra Pinto
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.iti.gov.br>

ANEXO B - Certificado de Análise Físico-Química do Óleo Virgem de Andiroba (AmazonOil®)

AmazonOil
The Rain Forest Company

Preserving the future
Amazon Oil Industry

CERTIFICADO DE ANÁLISE (CDA)

ÓLEO VIRGEM DE ANDIROBA

Nome científico: <i>Carapas guianensis</i>	Código do produto: 019
Origem da matéria prima: Floresta Amazônica / Brasil	Número do lote: AMO 019 – 003/05/2025
Parte utilizada da planta: semente	Data de fabricação: 30 /05 /2025
Processo produtivo: prensado a frio	Número de análise: 171/05/2025
Conservantes: ausente	Validade: 24 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 marrom	Organoléptico	De acordo
Odor	----	Característico	Organoléptico	De acordo
Índice de acidez	mg KOH/g	< 20	AOCS CD3D-63	6,32
Índice de peróxido	meq O ₂ /kg	< 15	AOCS CD8 – 53	8,99
Índice de iodo	gI ₂ /100g	50 – 80	AOCS TG2A – 64	70
Índice de saponificação	mg KOH/g	190 – 210	AOCS CD3 - 25	193
Densidade(25°C)	g/mL	0,900 – 0,998	AOCS 10C-95	0,901
Matéria insaponificável	%	3 – 5	AOCS CA 6A - 40	De acordo
Ponto de fusão	°C	22	AOCS CC1 - 25	De acordo
MICROBIOLOGIA				
Bactérias totais	Ufc/ml	<10 ³	NF ISO 4833	Ausente
Fungos e leveduras	Ufc/ml	<2.10 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.

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, **Isaias Moreira de Figueiredo**, discente regularmente matriculado no Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (Mestrado), declaro que fui devidamente autorizado pelo **Prof. Dr. Rafael Cardoso Carvalho**, orientador do projeto de pesquisa intitulado: **“AÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA E ANALGÉSICA DO ÓLEO DE ANDIROBA (*Carapa guianensis* Aubl.) EM MODELO EXPERIMENTAL DE OSTEOARTRITE”** 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 Produtos Naturais. Realize uma busca detalhada na literatura científica (bases como PubMed, SciELO e Google Scholar) sobre o uso popular e medicinal do óleo de andiroba. Priorize trabalhos de cunho regional, derivados de pesquisas e instituições do norte e nordeste, mas não exclua outros trabalhos importantes que versem o tema”*
- ii. “Mescle as duas imagens enviadas em anexo. Uma corresponde à distribuição geográfica nas Américas da árvore andirobeira; a outra, aos principais usos terapêuticos dessa espécie relatados na literatura nacional e internacional”*
- iii. “Atue como um pesquisador em Produtos Naturais. Realize uma busca detalhada na literatura científica (bases como PubMed, SciELO e Google Scholar) sobre artigos científicos que mostrem a ação de diferentes produtos naturais, em diferentes apresentações (extratos, óleos, compostos isolados, compostos derivados de semi síntese etc.) em modelo experimental de osteoartrite induzida quimicamente por monoiodoacetato de sódio”*
- iv. “Atue como um pesquisador em Química de Produtos Naturais. Realize uma busca detalhada na literatura científica (bases como PubMed, SciELO e Google Scholar) sobre artigos científicos que mostrem a análise química por CG-MS do óleo de andiroba, sem processos de fracionamento ou isolamento de substâncias do óleo. Priorize trabalhos de cunho regional, derivados de pesquisas e instituições do norte e nordeste, mas não exclua outros trabalhos que versem o tema”*

- v. *“Atue como um pesquisador em Medicina Veterinária. Realize uma busca detalhada na literatura científica (bases como PubMed, SciELO e Google Scholar) sobre artigos científicos que mostrem a influência do ciclo estral/hormônios sexuais na progressão de doenças e na resposta ao tratamento com drogas. Priorize estudos experimentais que incluem fêmeas de Rattus norvegicus Wistar”*
- vi. *“Atue como um pesquisador em Toxicologia. Realize uma busca detalhada na literatura científica (bases como PubMed, SciELO e Google Scholar) sobre artigos científicos que mostrem a toxicidade do óleo de andiroba. Priorize estudos experimentais que incluem machos e fêmeas de Rattus norvegicus Wistar”*
- vii. *“Atue como um revisor de trabalhos acadêmicos. Realize uma busca detalhada nas referências citadas no texto deste trabalho e verifique quais não estão devidamente listadas no item de referências utilizadas”*
- viii. *“Atue como um revisor de trabalhos acadêmicos. Realize uma busca detalhada nas siglas e abreviaturas empregadas ao longo do texto deste trabalho e liste, uma a uma, com sua respectiva descrição; verifique, ainda, se todas as siglas e abreviaturas inseridas no texto deste trabalho foram devidamente descritas”*



Documento assinado digitalmente

ISAIAS MOREIRA DE FIGUEIREDO
Data: 26/04/2026 11:31:36-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Assinatura do Discente: _____



Documento assinado digitalmente

RAFAEL CARDOSO CARVALHO
Data: 26/04/2026 11:34:01-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Assinatura do Docente: _____

REFERÊNCIAS

- ALLEN, K.D.; THOMA, L.M.; GOLIGHTLY, Y.M. Epidemiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, n. 30, 2022.
- ALLURI, V.K.; KUNDIMI, S.; SENGUPTA, K.; GOLAKOTI, T.; KILARI, E.K. An Anti-Inflammatory Composition of *Boswellia serrata* Resin Extracts Alleviates Pain and Protects Cartilage in Monoiodoacetate-Induced Osteoarthritis in Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v.21, 2020.
- ALSALEM, M.; HADDAD, M.; ALTARIFI, A.; ALDOSSARY, S.A.; KALBOUNEH, H.; ABOJARADEH, A.M.; EL-SALEM, K. Impairment in locomotor activity as an objective measure of pain and analgesia in a rat model of osteoarthritis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, v.20, n.6, 2020.
- ALVES, A.Q.; DA SILVA, V.A; GÓES, A.J.S.; SILVA, M.S.; DE OLIVEIRA, G.G.; BASTOS, I.V.G.A.; DE CASTRO, N.A.G.; ALVES, A.J. The Fatty Acid Composition of Vegetable Oils and Their Potential Use in Wound Care. *Adv Skin Wound Care*, v. 32, n. 8, p.1-8, 2019.
- ARAUJO-LIMA, C.F.; FERNANDES, A.S.; GOMES, E.M.; OLIVEIRA, L.L.; MACEDO, A.F.; ANTONIASSI, R.; WILHELM, A.E.; AIUB, C.A.F.; FELZENSWALB, I. Antioxidant activity and genotoxic assessment of crabwood (*Andiroba*, *Carapa guianensis* Aublet) Seed Oils. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v.2018, n.1, 2018.
- ASHKAVAND, Z.; MALEKINEJAD, H.; AMNIATTALAB, A.; REZAEI-GOLMISHEH, A.; VISHWANATH, B.S. Silymarin potentiates the anti-inflammatory effects of Celecoxib on chemically induced osteoarthritis in rats. *Phytomedicine*, v.19, p. 1200-1205, 2012.
- BARROS-DIAS, K.K.; CARDOSO, A.L.; COSTA, A.A.F.; PASSOS, M.F.; COSTA, C.E.F.; ROCHA-FILHO, G.N.; ANDRADE, E.H.A.; LUQUE, R.; NASCIMENTO, L.A.S.; NORONHA, R.C.R. Biological activities from andiroba (*Carapa guianensis* Aubl.) and its biotechnological applications: A systematic review. *Arabian Journal of Chemistry*, v.16, n.4, 2023.
- BERENBAUM F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis And Cartilage*, v.21, 2013.
- BONETTI, D. F., SOUZA, L. & RESMINI, M. B. Avaliação do perfil epidemiológico de pacientes atendidos no ambulatório de reumatologia das clínicas integradas de uma universidade. *Revista Saúde*, v.46, n.1, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Informações sistematizadas da Relação Nacional da Plantas Medicinais de interesse ao Sus *Carapa guianensis* Aublet. Meliaceae – Andiroba. Brasília, DF, 2021. Ed.1, p.81. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/daf/cbaf/arquivos/arquivos-plantas-medicinais-efitoterapicos/carapa_guianensis.pdf. Acesso em:

12/11/2023.

BRITO, A.D.; SILVA, T.F.A.; COELHO, R.F.R.C.; ROSAL, L.F. Saberes e práticas tradicionais da extração do óleo de *Carapa guianensis* Aubl. (andiroba) em área de várzea do município de Igarapé-Mirim, Pará. *Revista Brasileira de Agroecologia*, v.15, n.3, p.110-122, 2020.

C.A.; CUNHA, F.Q.; FERREIRA, S.H. An electronic pressure-meter nociception paw test for rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 37, n. 3, 391-399, 2004.

CALADO, G.P.; LOPES, A.J.; COSTA-JUNIOR, L.M.; LIMA, F.D.; SILVA, L.A.; PEREIRA, W.S.; AMARAL, F.M.M.; GARCIA, J.B.; CARTÁGENES, M.S.S.; NASCIMENTO, F.R. *Chenopodium ambrosioides* L. Reduces Synovial Inflammation and Pain in Experimental Osteoarthritis. *PLoS One*, v.2, n.10, 2015.

CARDOSO, CINDY CRUZ. Fitoterapia aplicada ao tratamento da Osteoartrite, Universidade Fernando Pessoa [Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas], 2015, Porto, Portugal. Acesso em: 12/11/2023. Disponível em: [PPG_19817.pdf \(ufp.pt\)](#).

CARVALHO, F. M. COSTA, M. C. & SILVA, T. C. D. Doenças reumáticas no Brasil: revisão de estudos epidemiológicos. *EFDeportes.com Revista Digital*, n.184, v.18, 2018.

CARVALHO, S. B. A.; CARVALHO, C. C.; SIRQUEIRA, B. P. C.; SILVA, R. A.; CASCÃO, R.; VIDAL, B.; FINNILA, M.A.J.; LOPES, I.P.; TEIXEIRA, R.L.; SAARAKKALA, S.; MOITA, L.F.; FONSECA, J.E. Effect of celastrol on bone structure and mechanics in arthritic rats. *RMD Open*, v.3, 2017.

CAVALCANTE, G.H.R.; CAVALCANTE, K.S.B.; MARTINIANO, L.C.; MARQUES, A.L.B.; MARQUES, E.P. Estudo viscosimétrico de polióis a base do óleo de andiroba (*Carapa guianensis* Aubl.). *Revista Virtual de Química*, v.8, n.3, p.926-944, 2016.

CELA, E.V.S.S.; ROCHA, M.B.; CHIA, C.Y.; ALVES, C.F. Treatment of first-degree burns with andiroba oil emulsion: a prospective, comparative, double-blind study. *Surgical and Cosmetic Dermatology*, v.6, n.1, p.44-49, 2014.

CHALICHEM, N.S.S.; KIM, M.J.; KIM, T.J.; KIM, S.U.; RAJA, P.; KHAN, M. S.; Anti-osteoarthritic effect of high bioavailable curcumin formulation by balancing cartilage synthesis and cartilage degradation in MIA-induced osteoarthritis rats. *Pharmacognosy Magazine*, v.22, n.1, 2025.

CHENG, H. L.; YEN, C.C.; HUANG, L.W.; HU, Y.C.; HUANG, T.C.; HSIEH, B.S.; CHANG, K.L. Selenium lessens osteoarthritis by protecting articular chondrocytes from oxidative damage through Nrf2 and NF-κB pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 5, art. 2511, 2024. DOI: 10.3390/ijms25052511.

CHUNG, H.-J.; KIM, W.K.; PARK, H.J.; CHO, L.; KIM, M.-R.; KIM, M.J.; SHIN, J.-S.; LEE, J.H.; HA, I.-H.; LEE, S.K. Anti-osteoporotic activity of harpagide by regulation of bone formation in osteoblast cell culture and ovariectomy-induced bone loss mouse models. *Journal of Ethnopharmacology*, v.179, p. 66-75, 2016.

COELHO-FERREIRA, M. Medicinal knowledge and plant utilization in na Amazonian coastal community of Marudá, Pará, Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, v.126, n.1, pp.159-175, 2009.

CONTE, F.P.; FERRARIS, F.K.; COSTA, T.E.; PACHECO, P.; SEITO, L.N.; VERRI, W.A. J.R.; CUNHA, F.Q.; PENIDO, C.; HENRIQUES, M.G. Effect of gedunin on acute articular inflammation and hypernociception in mice. *Molecules*, v.20, n.2, p.2636-57, 2015.

COSTA-SILVA, J.H., LYRA, M.M., LIMA, C.R., ARRUDA, V.M., ARAÚJO, A.V., RIBEIRO E RIBEIRO, A., ARRUDA, A.C., FRAGA, M.C., LAFAYETTE, S.S., WANDERLEY, A.G. A toxicological evaluation of the effect of *Carapa guianensis* Aublet on pregnancy in Wistar rats. *Journal of Ethnopharmacology*, v.112, n. 1, p.122-126, 2007.

COSTA-SILVA, J.H.; LIMA, C.R.; SILVA, E.J.; ARAUJO, A.V.; FRAGA, M.C.; RIBEIRO, E.R.A.; ARRUDA, A.C.; LAFAYETTE, S.S.; WANDERLEY, A.G. Acute and subacute toxicity oh the *Carapa guianensis* Aublet (Meliaceae) seed oil. *Journal of Ethnopharmacology*, v.116, n.3, pp.495-500, 2008.

DA SILVA, V.P.; BRITO, L.C.; MARQUES, A.M.; CAMILO, F.C.; FIGUEIREDO, M.R. Bioactive limonoids from *Carapa guianensis* seeds oil and the sustainable use of its by-products. *Current Research in Toxicology*, v.4, 2023.

DALSGAARD CJ, BRODIN E. Weight bearing as an objective measure of arthritic pain in the rat. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 31:79-83; 1994.

DAMASCENO, D.C.; PINA, E.A.; SOUSA, F.F.; SILVA, J.B.; DE JESUS, R.T. Caracterização da produção de óleo de andiroba (*Carapa guianensis* Aubl.) por mulheres ribeirinhas da comunidade da Ilha de Mutuacá, Cametá-PA. *Revista de Gestão Social e Ambiental*, v.18, n.12, p.1-24, 2024.

DAVID, M.; PASA, M. Ribeirinhos e recursos vegetais: a etnobotânica em Bonsucesso, Várzea Grande, Mato Grosso. *Flovet*, v.1, n.8, p.35-49, 2016.

DELIGIANNIDOU, G.-E.; PAPADOPOULOS, R.-E.; KONTOGIORGIS, C.; DETSI, A.; BEZIRTZOGLU, E.; CONSTANTINIDES, T. Unraveling Natural Products' Role in Osteoarthritis Management—An Overview. *Antioxidants*, v.9, 2020.

DENG, Y.; LU, J.; LI, W.; WU, A.; ZHANG, X.; TONG, W.; HO, K.; QIN, L.; SONG, H.; MAK, K. Reciprocal inhibition of YAP/TAZ and NF- κ B regulates osteoarthritic cartilage

degradation. *Nature Communications*, v.9, 2018.

DE VITO, R.; FIORI, F.; FERRARONI, M.; CAVALLI, S.; CAPORALI, R.; INGEGNOLI, F.; PARPINEL, M.; EDEFONTI, V. Olive Oil and Nuts in Rheumatoid Arthritis Disease Activity. *Nutrients*, v.15, n.4, 2023.

DJIBERSOU, D.G.; GALANI, B.R.T.; CHUISSEU, P.D.D.; NJINTANG, N.Y. Anti-oxidant and anti-inflammatory potential of aqueous extracts of leaves, barks and roots of *Bixa orellana* L. (Bixaceae) on acetaminophen-induced liver damage in mice. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, v.10, n.4, 2020.

ERTEN, F.; OZDEMIR, O.; TOKMAK, M.; DURMUS, A.S.; OZERCAN, I.H.; MORDE, A.; PADIGARU, M.; SAHIN, K. Novel formulations ameliorate osteoarthritis in rats by inhibiting inflammation and oxidative stress. *Food Science & Nutrition*, v.12, n.10, 2024.

FARAG, M.A. & GAD, M.Z. Omega-9 fatty acids: potential roles in inflammation and cancer management. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, v. 20, n. 48, 2022.

FEI, J.; LIANG, B.; JIANG, C.; NI, H.; WANG, L. Luteolin inhibits IL-1 β -induced inflammation in rat chondrocytes and attenuates osteoarthritis progression in a rat model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v.109, p. 1586–1592, 2019.

FENG, Q.; CHENG, S.-Y.; YANG, R.; ZENG, X.-W.; ZHAO, F.-M.; ZHAN, X.-Q. Puerarin promotes the viability and differentiation of MC3T3-E1 cells by enhancing LC3B-mediated autophagy through downregulation of miR-204. *Experimental and Therapeutic Medicine*, v. 19, p. 883-890, 2019.

FERREIRA, S. M. B.; UETA, A.Y. Análise do Potencial Terapêutico do óleo das sementes de andiroba *Carapa guianensis* Aublet. Universidade Paulista. Tribunal de Contas da União – Brasília, DF, 2022.

FIGUEIREDO, O.M.; DA SILVA, E.L.D. Análise das características epidemiológicas e hospitalares da osteoartrite referente aos casos registrados no Brasil nos últimos 5 anos. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 16, 2022.

FONSECA, A.S.A.; MONTEIRO, I.S.; SANTOS, C.R.; CARNEIRO, M.L.B.; MORAIS, S.S.; ARAUJO, P.L.; SANTANA, T.F.; JOANITTI, G.A. Effects of andiroba oil (*Carapa guianensis* Aublet) on the immune system in inflammation and wound healing: A scoping review. *Journal of Ethnopharmacology*, v.327, n.12,2024.

GAO, H.; PENG, L.; LI, C.; JI, Q.; LI, P. Salidroside alleviates cartilage degeneration through NF- κ B pathway in osteoarthritis rats. *Drug Design, Development and Therapy*, v.14, p.1445–54, 2020.

Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2013. *The Lancet*, n.22, 2014. Disponível em: <http://www.thelancet.com/themed/global->

burden-of-disease. Acesso em: 20/05/2024.

HAMDALLA, H.M.; AHMED, R.R.; GALALY, S.R.; NAGUIB, I.A.; ALGHAMDI, B.S.; AHMED, O.A.; FARGHALI, A.; ABDUL-HAMID, M. Ameliorative effect of Curcumin Nanoparticles against MIA-induced knee Osteoarthritis in Rats. *Mediators of Inflammation*, v.22, n.1, 2022.

HAMMER, M.L.; JOHNS, E.A. Tapping an Amazônian plethora: four medicinal plants of Marajó Island, Pará (Brazil). *Journal of Ethnopharmacology*, v.40, n.1, pp.53-75, 1993.

HARVEY, K.A.; WALKER, C.L.; XU, Z.; WHITLEY, P.; PAVLINA, T.M.; HISE, M.; ZALOGA, G.P.; SIDDIQUI, R.A. Oleic acid inhibits stearic acid induced inhibition of cell growth and pro-inflammatory responses in human aortic endothelial cells. *Journal of Lipid Research*, v.51, n.12, p.3470-80, 2010.

HENRIQUES, M.G.; PENIDO, C. The therapeutic properties of *Carapa guianensis*. *Current Pharmaceutical Design*, v.20, n.6, pp. 850-856, 2014.

HIGUCHI, K.; MIYAKE, T.; OHMORI, S.; TANI, Y.; MINOURA, K.; KIKUCHI, T.; YAMADA, T.; TANAKA, R. Carapanosins A-C from Seeds of Andiroba (*Carapa guianensis*, Meliaceae) and Their Effects on LPS-Activated NO Production. *Molecules*, v.22, n.3, 2017.

HONG, J.I.; PARK, I.Y.; KIM, H.A. Understanding the Molecular Mechanisms Underlying the Pathogenesis of Arthritis Pain Using Animal Models. *International Journal of Molecular Sciences*, v.21, 2020.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censos Demográficos. <http://www.ibge.gov.br>. 2017. Acesso em 04 de maio de 2024.

ILLO, O.; RIERA, H.; ACOSTA, C.; LIENDO, V.; BOLAÑOS, J.; MONTEROLA, J.B. Prevalência de dor articular e osteoartrite na população obesa brasileira. *ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, n. 31, 2018.

JAMES, S.O.; BOUZIDI, L.; EMERY, R.J.N.; NARINE, S.S. Lipid fractionation and physicochemical characterization of *Carapa guianensis* Seed Oil from Guyana. *Processes*, v.11, n.9, 2023.

JEONG, J.H.; MOON, S.J.; JHUN, J.Y.; YANG, E.J.; CHO, M.L.; MIN, J.K. Eupatilin exerts antinociceptive and chondroprotective properties in a rat model of osteoarthritis by downregulating oxidative damage and catabolic activity in chondrocytes. *PLoS ONE*, v. 10, 2015.

KALFF KM, ELL MOUEDDEN M, VAN EGMOND J, VEENING J, Joosten L, KATZ, J.N.; ARANT, K.R.; LOESER, R.F. Diagnosis and treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. *JAMA*, v. 325, n. 6, p. 568 – 578, 2021.

KIKUCHI, T.; AKITA, K.; KOIKE, HIROKI.; YASUKO, IN.; YAMADA, T.; TANAKA, R.

Carapanins A-C: New limonoids from andiroba (*Carapa guianensis*) fruit oil. *Organic and Biomolecular Chemistry*, v.18, pp.9268-74, 2020.

KOLASINSKI S. L. Diretrizes da American College of Rheumatology/Arthritis Foundation para o tratamento da osteoartrite da mão, quadril e joelho. 2019.

KUMAR, H.; PAL, C.P.; SHARMA, Y.K.; KUMAR, S.; UPPAL, A. Epidemiology of knee osteoarthritis using Kellgren and Lawrence scale in Indian population. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, v. 11, n. 1, p. 125-129, 2020.

L. PANLAR Consensus Recommendations for the Management in Osteoarthritis of Hand, Hip, and Knee. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, v.22, n.7, 2016.

LANIA, B.G.; MORARI, J.; ALMEIDA, A.R.; SILVA, M.N.; VIEIRA-DAMIANI G, LINS KA.; CESAR, C.L.; VELLOSO, L.A.; MAIA, N.B.; CINTRA, M.L.; FERREIRA-VELHO, P.E.N. Topical essential fatty acid oil on wounds: Local and systemic effects. *PLoS ONE*, v.14, n.1, 2019.

LEAL, A. B.; HACKBART, H. C. S.; MACUEIA, F. B. E. D.; ROMBALDI, C. V. Andiroba oil (*Carapa guianensis*): descriptive analysis and applicability. *Industrial Crops and Products*, v. 202, 2023.

LEE, H.S.; JUNG, J.I.; HUR, N.; BAE, J.; LEE, J.K.; KIM, E.J. Anti-osteoarthritis effect of a standardized *Curcuma longa* extract in monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis rats. *Nutrition Research and Practice*, v.19, n.4, pp.537-553, 2025.

LEI, Y.H.; HU, X.X.; WEN, H.J.; DENG, Y.C.; JIANG, J.L.; ZHAO, Q.G.; ARE, M.M. Bone protective effect of sinomenine against MIA-induced knee and hip injury in rat model: an inflammatory pathway. *Acta Cirúrgica Brasileira*, v.39, 2024.

LEMES, S.R.; CHAVES, D.A.; SILVA, N.J.D. JÚNIOR.; CARNEIRO, C.C.; CHEN-CHEN, L.; ALMEIDA, L.M.; GONÇALVES, P.J.; MELO-REIS, PR. Antigenotoxicity protection of *Carapa guianensis* oil against mitomycin C and cyclophosphamide in mouse bone marrow. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v.89, n.3, 2017.

LEONG, D.J.; CHOUDHURY, M.; HANSTEIN, R.; HIRSH, D.M.; KIM, J.J.; MAJESKA, R.J.; SCHAFFLER, M.B.; HARDIN, J.A.; SPRAY, D.C.; GOLDRING, M.B. Green tea polyphenol treatment is chondroprotective, anti-inflammatory and palliative in a mouse posttraumatic osteoarthritis model. *Arthritis Research Therapy*, v.16, 2014.

LIU, S.C.; LEE, H.P.; HUNG, C.Y.; TSAI, C.H.; LI, T.M.; TANG, C.H. Berberine attenuates CCN2-induced IL-1 β expression and prevents cartilage degradation in a rat model of osteoarthritis. *Toxicology and Applied Pharmacology*, v. 289, p. 20-29, 2015.

LUZ, T.R.; LEITE, J.A.; BEZERRA, S.A.; DE MESQUITA, L.S.; RIBEIRO, E.C.; DE MESQUITA, J.W.; SILVEIRA, D.P.B.; BRITO, M.C.A.; VILANOVA, C.M.;

AMARAL, F.M.M.; COUTINHO, D.F. Pharmacognostic evaluation of *Carapa guianensis* Aubl. leaves: A medicinal plant native from Brazilian Amazon. *Pharmacognosy Research*, v.11, p.333-8, 2019.

MACHADO, I. R. & MENDES, K. R. Ethnobotanical, Medical, Therapeutical and Pharmacological Study of *Carapa guianensis* Aublet. – a Review. *Biodiversidade Brasileira*, v.1, n.11, 2021.

MAGNI, A.; AGOSTONI, P.; BONEZZI, C.; MASSAZZA, G.; MENÈ, P. SAVARINO, V.; FORNASARI, D. Management of osteoarthritis: expert opinion on NSAIDS. *Pain and Therapy*, v. 10, p. 783-808, 2021.

MAIUOLO, J.; GLIOZZI, M.; CARRESI, C.; MUSOLINO, V.; OPPEDISANO, F.; SCARANO, F. Nutraceuticals and cancer: potential for natural polyphenols. *Nutrients*, v.13, n.11, 2021.

MARMITT, D. J.; REMPEL, C.; GOETTERT, M. I.; SILVA, A. C. Plantas Medicinais da RENISUS Com Potencial Anti-inflamatório: Revisão Sistemática Em Três Bases de Dados Científicas. *Revista Fitos*, v. 9, n. 2, 2015.

MEMARZADEH, M.R.; TALAEI, S.A. Anti-osteoarthritis potential of peppermint and rosemary essential oils in a nanoemulsion form: behavioral, biochemical, and histopathological evidence. *BMC Complement Med Ther*, v.21, n.1, p.1-12, 2021.

MILHOMEM-PAIXÃO, S.S.R.; FASCINELI, M.L.; MUELHMANN, L.A.; MELO, K.M.; SALGADO, H.L.C.; JOANITTI, G.A.; PIECZARKA, J.C.; AZEVEDO, R.B.; SANTOS, A.S.; GRISOLIA, C.K. Andiroba Oil (*Carapa guianensis* Aublet.) Nanoemulsions: Development and Assesment of Cytotoxicity, Genotoxicity and Hematotoxicity. *Journal of Nanomaterials*, 2017, v.1.

MILHOMEM-PAIXÃO, S.S.R.; FASCINELI ML, ROLL MM, LONGO JPF, AZEVEDO RB, PIECZARKA JC.; SALGADO, H.L.C.; SANTOS, A.S.; GRISOLIA, C.K. The lipidome, genotoxicity, hematotoxicity and antioxidant properties of andiroba oil from the Brazilian Amazon. *Genetics and Molecular Biology*, v.39, n.2, p.248-56, 2016.

MIRANDA-JÚNIOR, R.N.C.; DOLABELA, M.F.; SILVA, M.N.; PÓVOA, M.M.; MAIA, J.G.S. Antiplasmodial activity of the andiroba (*Carapa guianensis* Aubl., Meliaceae) oil and its limonoid-rich fraction. *Journal of Ethnopharmacology*, v.142, n.3, p.679-683, 2012.

MIYAKE, T.; ISHIMOTO, S.; ISHIMATSU, N.; HIGUCHI, K.; MINOURA, K.; KIKUCHI, T.; YAMADA, T.; MURAOKA, O.; TANAKA, R. Carapanolides T–X from *Carapa guianensis* (Andiroba) Seeds. *Molecules*, v.20, 2015.

MOGIL, J.S.; ZAHN, E.M.P.; VINCENT, K.; ROCHE, M. Biological Mechanisms Underlying Sex Differences in Pain, IASP 2024 Global Year.

MONVILLE, C.; TORRES, E.M.; DUNNETT, S.B. Comparison of incremental and accelerating protocols of the rotarod test for the assessment of motor deficits

in the 6-OHDA model. *Journal of Neuroscience Methods*, v.158, n.2, p.219-23, 2006.

MORAIS, S.V.; CALADO, G.P.; CARVALHO, R.C.; GARCIA, J.B.S.; QUEIROZ, T.M.; CANTANHEDE, A.J.; LOPES, A.J.O.; CARTAGENES, M.S.S.; DOMINGUES, G.R.S. Impact of Cuminaldehyde and Indomethacin Co-Administration on Inflammatory Responses in MIA-induced Osteoarthritis in Rats. *Pharmaceuticals*, v.17, p.630, 2024.

MORAIS, S.V.; MENDONÇA, P.G.; VASCONCELOS, C.C.; LOPES, P.L.A.; GARCIA, J.B.S.; CALZERRA, N.T.M.; QUEIROZ, T.M.; LIMA, S.T.J.R.M.; SILVA, G.E.B.; LOPES, A.J.O.; CARTÁGENES, M.S.S.; DOMINGUES, G.R.S. Cuminaldehyde Effects in a MIA-Induced Experimental Model Osteoarthritis in Rat Knees. *Metabolites*, v.13, n.3, 2023.

NARDI, M.; LIRA-GUEDES, A.C.; CUNHA, H.F.A.; GUEDES, M.C.; MUSTIN, K.; GOMES, S.C.P. Artisanal Extraction and Traditional Knowledge Associated with Medicinal Use of Crabwood Oil (*Carapa guianensis* Aublet.) in a Peri-Urban Várzea Environment in the Amazon Estuary. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, v.12, 2016.

NAYAK, B.S.; KANHAI, J.; MILNE, D.M.; PEREIRA, L.P.; WANSTON, W.H. Experimental Evaluation of Ethanolic Extract of *Carapa guianensis* L. Leaf for its wound healing activity using three wound models. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, v.6, 2011.

NELSON, A.E.; Osteoarthritis Year in Review 2017: Clinical. *Osteoarthritis and Cartilage*, v. 26, n. 3, 2018.

NETO, E.S.; PEDRO, P.P.A; CARTAGENES, M.S.S.; NETO, J.O.B.; GARCIA, J.B.S. The effect of low dose intra-articular S(+)-ketamine on osteoarthritis in rats: an experimental study. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, v. 74, n.3, 2024.

NGUYEN, U.S.D.T.; SAUNDERS, F.R.; MARTIN, K. Sex difference in OA: Should We Blame Estrogen?. *European Journal of Rheumatology*, v.23, n.11, 2023.

NYLANDER, B. V. R.; BARROS, C. A. V. Estudo em bases de patentes sobre a andiroba e suas propriedades anti-inflamatórias. *Pará Research Medical Journal*, v.3, n.2, 2019.

OHASHI, Y.; UCHIDA, K.; FUKUSHIMA, K.; INOUE, G.; TAKASO, M. Mechanisms of peripheral and central sensitization in osteoarthritis pain. *Cureus*, v. 15, n. 2, e35331, 2023.

OLIVEIRA, V.S.; BORGES, Q.I.; SILVA, F.F.; FERRARI, M.; DAMAZO, A.S. Óleo de *Carapa guianensis* Aublet: potencialização dos efeitos anti-inflamatórios na pele de camundongos por formulação em emulsão. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, v.19, n.4, p.565-576, 2019.

OTIS, C.; GERVAIS, J.; GUILLOT, M.; GERVAIS, J.A.; GAUVIN, D.; PÉTHEL, C.; AUTHIER, S.; DANSEREAU, M.A.; SARRET, P.; MARTEL-PELLETIER, J.; PELLETIER, J.P.; BEAUDRY, F.; TRONCY, E. Concurrent validity of different functional and neuroproteomic pain assessment methods in the rat osteoarthritis monosodium iodoacetate (MIA) model. *Arthritis Research Therapy*, v.18, 2016.

PACCA, D.M.; DE-CAMPOS, G.C.; ZORZI, A. R.; CHAIM, E. A.; DE-MIRANDA, PALAVRO, G. T.; VEIGA, R. S. *Boswellia serrata*, *Harpagophytum procumbens* e *Curcuma longa* no manejo da osteoartrite. *Brazilian Journal of Natural Sciences*, v. 1, n. 2, p. 6, 2018.

PARITALA, V.; CHIRUVELLA, K.K.; THAMINNENI, C.; GHANTA, R.G.; MOHAMMED, A. Phytochemicals and antimicrobial potentials of mahogany Family. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.25, n.1, pp. 61-83, 2015.

PENIDO, C.; CONTE, F.P.; CHAGAS, M.S.; RODRIGUES, C.A.; PEREIRA, J.F.; HENRIQUES, M.G. Antiinflammatory effects of natural tetranortriterpenoids isolated from *Carapa guianensis* Aublet on zymosan induced arthritis in mice. *Inflammatory Research*, v.55, p.457-64, 2006.

PHILPOTT, H.T. E MCDOUGALL, J.J. Combatting joint pain and inflammation by dual inhibition of monoacylglycerol lipase and cyclooxygenase-2 in a rat model of osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy*, v.22, n.9, 2020.

PITCHER, T.; SOUSA-VALENTE, J.; MALCANGIO, M. The Monoiodoacetate Model of Osteoarthritis Pain in the Mouse. *Journal of Visualized Experiments*, v.111, pp.1-5, 2016.

PRITZKER, K.P.H.; GAY, S.; JIMENEZ, S.A.; OSTERGAARD, K.; PELLETIER, J.P.; REVELL, P.A.; SALTER, D.; VAN DEN BERG, W.B. Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging. *Osteoarthritis and Cartilage*, v.14, n.1, p.13-29, 2006.

RIBEIRO, C..D.B.; COSTA, P.A.; LIMA, S.R.V.; SILVA, M.T. O uso medicinal de *Carapa guianensis* Aubl. (andiroba). *Research, Society and Development*, v.10, n.15, 2021.

RILLO, O.; RIERA, H.; ACOSTA, C.; LIENDO, V.; BOLAÑOS, J. MONTEROLA, L. PANLAR Consensus Recommendations for the Management in Osteoarthritis of Hand, Hip, and Knee. *Journal of Clinical Rheumatology*, v.22, n.7, p.345-354, 2016.

SABER, M.M.; MAHMOUD, M.M.; AMIN, H.M.; ESSAM, R.M. Therapeutic effects of combining curcumin and swimming in osteoarthritis using a rat model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v.166, 2023.

SANTIAGO, L.A.M.; ATAIDE, A.C.S.; MORAIS, D.A.; LIMA, A.S.; MARTINS, N.S.; DOURADO, A.V.C.A.; RIBEIRO, R.M.; LIMA-NETO, L.G.; SOUSA, J.C.S.; ROCHA, C.Q.; CARTAGENES, M.S.S.; CARVALHO, R.C.; SOUSA, E.M. *Bixa orellana* ethyl acetate fraction and its isolated compound ellagic acid attenuate

the progression of MIA-induced osteoarthritis in rat knees. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, v.168, 2023.

SANTOS, A.S. Efeitos da andiroba (*Carapa guianensis*) no edema articular e na deambulação de camundongos com artrite experimental induzida por Zymosan. *Revista Interdisciplinar em Saúde, Cajazeiras*, v. 7, 2020.

SCHEFFER GJ, MEERT T, VISSERS K. Pre-treatment with capsaicin in a rat osteoarthritis model reduces the symptoms of pain and bone damage induced by monosodium iodoacetate. *European journal of pharmacology*, 641: 108-113, 2010.

SCHOTT, E., BERGE O. G.; ANGEHY-MÖLLER, K.; HAMMARSTRÖM, G.; SHARMA, L. Osteoarthritis of the Knee. *The New England Journal of Medicine*, v. 384, n. 1, p. 51 – 59, 2021.

SHEN, J.; ABU-AMER, Y.; O'KEEFE, R.J.; MCALINDEN, A. Inflammation and epigenetic regulation in osteoarthritis. *Connective Tissue Research*, v.58, n.1, p. 49-63, 2017.

SHENG, W.; YUE, Y.; QI, T.; HAOTIAN, QIN.; LIU, P.; WANG, D.; ZENG, H.; YU, F. The multifaceted protective role of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in osteoarthritis: regulation of oxidative stress and inflammation. *Journal of Inflammation Research*, v. 17, p. 6619-6633, 2024.

SILVA, A.R.M.; SILVA, E.R.; GARCES, J.R.C.; PEREIRA, G.M.; CALDAS, R.L.; DE FIGUEIREDO, I.M.; FERREIRA, L.K.R.; SOUSA, D.V.; SANTOS, N.M.; DOURADO, A.A.; SOUSA, E.M.; CARTAGENES, M.S.S.; CARVALHO, R.C. Radiological-behavioral disparities in experimental osteoarthritis: sex-specific progression and therapeutic response in a rat model. *Veterinary World*, v.18, n.9, p.2712-2722, 2025.

SILVA, J. M.; MENDONÇA, P. P.; PARTATA, A. K. Anti-inflamatórios não-esteróides e suas propriedades gerais. *Revista Científica do ITPAC*, v.7, n.4, 2014.

SOUSA, R.L.; MIRANDA, A.U.S.; CORDEIRO, Y.E.M.; PEREIRA, M.G. Extração e comercialização do óleo de andiroba (*Carapa guianensis* Aublet.) na comunidade da Ilha das Onças, no município de Barcarena, Pará, Brasil. *Interações*, v.20, n.3, 2019.

SOUSA, R.L.; SILVA, E.C.; SILVA, A.F.; MESQUITA, S.S.; SOUSA, D.R.; MAIA, A.A.; SILVA, S.G.; COSTA, J.M.; FONSECA, D.J.; PEREIRA, M.G.; CORDEIRO, Y.E. Etnobotânica das plantas medicinais utilizadas no tratamento de ferimentos na pele em duas comunidades rurais da região do Baixo Tocantins, Amazônia, Brasil. *Research, Society and Development*, v.10, n.7, 2021.

SOUSA, R.L.; SILVA, S.G.; COSTA, J.M.; COSTA, W.A.; MAIA, A.A.B.; OLIVEIRA, M.S.; ANDRADE, E.H.A. Chemical profile of manually extracted andiroba oil (*Carapa guianensis* Aubl., Meliaceae) from Mamangal community, located in Igarapé-Miri, Pará, Brazil. *Scientia Plena*, v.17, n.12, 2021.

TEIXEIRA, K.M. Coleta e extração do óleo de andiroba (*Carapa guianensis*) na Vila de Fortalezinha (Maracanã, Pará): práticas das extratoras ribeirinhas e conhecimento popular. Trabalho de Conclusão de Curso (Biologia), Universidade Federal Rural da Amazônia (UFRA), Belém, Pará, 2024.

VAN DEN BERG, M.E. Plantas Medicinais na Amazônia: contribuição ao seu conhecimento sistemático. CNPq, p.223, 1982.

VAN DEN BERG, M.E. Ver-o-Peso: The ethnobotany of an Amazonian market. *Advances in Economic Botany*, v.1, pp.140-149, 1984.

VASCONCELOS, C.C.; LOPES, A.J.O.; ATAIDE, E.J.G.; CARVALHO, K.W.P.; BRITO, M.F.F.; RODRIGUES, M.S.; MORAIS, S.V.; SILVA, G.E.B.; ROCHA, C.Q.; GARCIA, J.B.S.; CARTAGENES, M.S.S. *Arrabidaea chica* Verlot fractions reduce MIA-induced osteoarthritis progression in rat knees. *Inflammopharmacology*, v.21, pp.735-52, 2021.

VAZ, G. A. R.; SILVA, G.; LEONARA, E.; LUCIANO, A. P. Analysis of the epidemiological profile of hospitalization for osteoarthritis in Brazil from 2017 to 2021. *Revista de Epidemiologia e Saúde Pública*, v.1, n.2, 2023.

VIVANCOS, G.G.; VERRI J.R.; W.A.; CUNHA, T.M.; SCHIVO, I.R.S.; PARADA, C.A.; CUNHA, F.Q.; FERREIRA, S.H. An electronic pressure-meter nociception paw test for rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v.37, n.3, p.391-399, 2004.

WANG, X.; SONG, J.; XIA, P.; LIN, Q.; CHEN, A.; CHENG, K.; KONG, F.; SHI, Y.; LI, X. High intensity interval training attenuates osteoarthritis-associated hyperalgesia in rats. *The Journal of Physiological Sciences*, v.73, n.8, 2023.

WANG, Y.; WAGNER, E.S.; YU, D.; CHEN, K.J.; KEEL, T.J.; POWNDER, S.L.; KOFF, M.F.; CHEETHAM, J.; SAMAROO, K.J.; REESINK, H.L. Assessment of osteoarthritis functional outcomes and intra-articular injection volume in the rat anterior cruciate ligament transection model. *Journal of Orthoptera Research*, v.40, n.9, pp.2004-2014, 2022.

WEI, Y.; JIA, J.; JIN, X.; TONG, W.; TIAN, H. Resveratrol ameliorates inflammatory damage and protects against osteoarthritis in a rat model of osteoarthritis. *Molecular Medicine Reports*, v.17, p. 1493-1498, 2017.

YABAS, M.; ORHAN, C.; ER, B.; TUZCU, M.; DURMUS, A.S.; OZERCAN, I.H.; SAHIN, N.; BHANUSE, P.; MORDE, A.A.; PADIGARU, M.; SAHIN, K. A Next Generation Formulation of Curcumin Ameliorates Experimentally Induced Osteoarthritis in Rats *via* Regulation of Inflammatory Mediators. *Frontiers in Immunology*, v.12, pp.609-29, 2021.

YAN, S.; MIAO, L.; LU, Y.; WANG, L. Sirtuin 1 inhibits TNF- α -mediated osteoclastogenesis of bone marrow-derived macrophages through both ROS generation and TRPV1 activation. *Molecular and Cellular Biochemistry*, v. 455, p. 135-145, 2019.

YUNUS, M.H.M.; NORDIN, A.; KAMAL, H. Pathophysiological Perspective of Osteoarthritis. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, v. 56, n. 11, 2020.

ZHANG, G.; ZHANG, H.; YOU, W.; TANG, X.; LI, X.; GONG, Z. Therapeutic effect of Resveratrol in the treatment of osteoarthritis via the MALAT1/miR-9/NF- κ B signaling pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*, v. 19, p. 2343–2352, 2020.

ZHENG, L.; ZHANG, Z.; SHENG, P.; MOBASHERI, A. The role of metabolism in chondrocyte dysfunction and the progression of Osteoarthritis. *Ageing Research Reviews*, 66, 101249, 2021.

ZOU, Z. PAN, S.; SUN, C.; WEI, J.; XU, Y.; XIAO, K.; ZHAO, J.; GU, R. AM1241 inhibits chondrocyte inflammation and ECM degradation through the Nrf2/HO-1 and NF- κ B pathways and alleviates osteoarthritis in mice. *Molecular Medicine*, v. 31, art. 9, 2025.