



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ÉRIKA THATYANA NASCIMENTO SANTANA

**EFEITO DE UMA DISPERSÃO MICELAR NANOESTRUTURADA
CONTENDO ÓLEO DE PIQUI *CARYOCAR CORIACEUM WITTM* NA DOR
E FUNCIONALIDADE EM MULHERES COM OSTEOARTRITE DE
JOELHO: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DUPLO CEGO**

ARACAJU

2024

ÉRIKA THATYANA NASCIMENTO SANTANA

**EFEITO DE UMA DISPERSÃO MICELAR
NANOESTRUTURADA CONTENDO ÓLEO DE PIQUI
CARYOCAR CORIACEUM WITTM NA DOR E
FUNCIONALIDADE EM MULHERES COM OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DUPLO
CEGO**

2024

ÉRIKA THATYANA NASCIMENTO SANTANA

**EFEITO DE UMA DISPERSÃO MICELAR NANOESTRUTURADA
CONTENDO ÓLEO DE PIQUI *CARYOCAR CORIACEUM WITTM* NA DOR E
FUNCIONALIDADE EM MULHERES COM OSTEOARTRITE DE JOELHO:
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DUPLO CEGO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. Lucindo José Quintans Júnior

Coorientador: Prof. Dr. Walderi Monteiro da Silva Júnior

ARACAJU

2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE – BISAU
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

S232e	Santana, Érika Thatyana Nascimento Efeito de uma dispersão micelar nanoestruturada contendo óleo de piqui <i>Caryocar Coriaceum Wittm</i> na dor e funcionalidade em mulheres com osteoartrite de joelho: ensaio clínico randomizado duplo cego / Érika Thatyana Nascimento Santana ; orientador Lucindo José Quintans Júnior ; coorientador Walderi Monteiro da Silva Júnior. – Aracaju, 2024. 86 f. : il. Tese (doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2024. 1. Ciências da saúde. 2. Osteoartrite do joelho. 3. <i>Caryocar coriaceum</i>. 4. Terapia por exercício. 5. Tratamento da dor. 6. Tratamento farmacológico. I. Quintans Júnior, Lucindo José, orient. II. Silva Júnior, Walderi Monteiro da, coorient. III. Título. CDU 616.71-007.1
-------	---

ÉRIKA THATYANA NASCIMENTO SANTANA

**EFEITO DE UMA DISPERSÃO MICELAR NANOESTRUTURADA
CONTENDO ÓLEO DE PIQUI *CARYOCAR CORIACEUM WITTM* NA DOR E
FUNCIONALIDADE EM MULHERES COM OSTEOARTRITE DE JOELHO:
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DUPLO CEGO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

Aprovada em: ____/____/____

Orientador: Prof. Dr. Lucindo José Quintans Júnior

Universidade Federal de Sergipe – São Cristóvão

Coorientador: Prof. Dr. Walderi Monteiro da Silva Júnior

Universidade Federal de Sergipe – São Cristóvão

1º Examinador: Prof^a. Dr^a. Karina Conceição Gomes Machado de Araújo

Universidade Federal de Sergipe – São Cristóvão

2º Examinador: Prof^a. Dr^a. Gabriela das Graças Gomes Trindade

SENAI/Cimatec

3º Examinador: Prof^a. Dr^a. Marcela Ralin de Cravalho Deda Costa

Universidade Federal de Sergipe – Campus Lagarto

4º Examinador: Prof^a. Dr^a. - Júlia Guimarães Reis da Costa

Universidade Federal de Sergipe – Campus Lagarto

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos aqueles que me transmitiram forças para que eu pudesse superar qualquer dificuldade e alcançar todos os meus objetivos. Dedico aos meus familiares, amigos, alunos e professores.

AGRADECIMENTOS

É muito difícil colocar em palavras o sentimento de gratidão. Vem um filme na cabeça com todos os momentos e pessoas que contribuíram durante toda minha trajetória. Sempre digo que sou muito abençoada por ter ao meu lado pessoas que me inspiraram e dão forças quando necessário. Deus foi muito generoso comigo, iniciando pela minha família, os meus pais são meus maiores exemplos de persistência, e sou muito grata por muitas vezes terem abdicado dos seus sonhos, para realizarem os meus.

Gostaria de agradecer a todos meus amigos e colegas de trabalho da Ages, Allan Rezende, Fábio, Dalmo, Abel, Allan Bruno, João, Vanessa, que fizeram meus dias mais leves, com vocês os desafios são mais fáceis, a gente ri do estresse, e o trabalho vira diversão, obrigada por me ajudarem a conciliar o estudo com o trabalho. Aos meus alunos, que realizaram um verdadeiro Efeito Pigmeleão em mim, nos momentos que pensei em desistir em segundos vinha a certeza de que eu precisava continuar, por eles.

Deixo aqui meu singelo agradecimento a todos os professores do PPGCS, aos meus orientadores, professor Lucindo Quintans, por toda confiança depositada, por sempre me guiar pelos caminhos do aprendizado e por promover meu crescimento, ao professor Walderi Monteiro que assumiu o papel de pai não só academicamente, mas também pessoalmente. Muito obrigada por todos os conselhos, por realizar uma pesquisa humanizada, por puxar na minha orelha quando necessário. Agradeço também a todos que fazem parte do Grupo de Pesquisa em Funcionalidade Humana (GPEFH), em especial Victor Augusto, João Victor, Letícia Vitória, Giulia e Grazi, por toda ajuda nas coletas. Não poderia deixar de agradecer também ao professor Leonardo Yung que me acompanha desde a graduação, obrigada por ver em mim um potencial que eu não conhecia, e me apresentar o “mundo da pesquisa”, fazendo admirar cada vez mais essa linda profissão.

Um agradecimento especial a toda equipe da URCA, professores Irwin Rose Alencar de Menezes e Henrique Douglas Melo Coutinho, pela obtenção do óleo, caracterização e registro etnobotânico. Aos parceiros da UFG, em nome do professor Ricardo Neves Marreto, Stephânia Fleury Taveira e Gustavo pelo desenvolvimento e caracterização da formulação. Aos grupos LANEF e LEFT na pessoa de Fabíola e professora Julyanna Quintans. Como também as agências de fomento FAPITEC, CNPQ, FINEP e CAPES.

A Universidade Federal de Sergipe foi uma instituição que me abriu portas desde o mestrado, gostaria de deixar meu agradecimento, a cada um que compõe a UFS, professores, funcionários, a todos do PPGCS. E a toda equipe do HU, EBSERH e UFS, pela disponibilidade dos espaços e todo suporte necessário para realização dessa pesquisa. Sabemos as dificuldades e limitações em realizar pesquisas clínicas, mas poder contar com todos foi de suma significância. Sou filha de políticas públicas, e mais uma vez estou colhendo frutos desses incentivos.

No dia a dia, existem pessoas que seguram nossa barra, que são nossa válvula de escape nas crises de ansiedade, muito obrigada Mauricio, Vivi, Nanda, Giselle vocês representam minha rede de apoio.

RESUMO

Efeito de uma dispersão micelar nanotruturada contendo óleo de piqui *Caryocar coriaceum Wittm* na dor e funcionalidade em mulheres com osteoartrite de joelho: ensaio clínico randomizado duplo cego, Érika Thatyana Nascimento Santana, Aracaju-SE, 2024.

A osteoartrite (OA) do joelho é uma condição clínica que envolve a degeneração progressiva das estruturas anatômicas, comprometendo especialmente as cartilagens e os meniscos. Essa condição é uma das principais causas de dor e limitações na mobilidade em todo o mundo, afetando também a qualidade de vida dos indivíduos. Diante desse contexto, é contínua a busca por novas abordagens terapêuticas, especialmente, aquelas que envolvem produtos naturais. A espécie *Caryocar coriaceum*, também conhecida como “piqui”, planta nativa explorada de forma extrativista, típica da região da Chapada do Araripe-CE, contém propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes devido à presença de compostos bioativos, como os ácidos graxos insaturados e tocoferol. Esses compostos têm a capacidade de reduzir a produção de mediadores pró-inflamatórios, como as citocinas e as prostaglandinas, reduzir o estresse oxidativo, além de atividade analgésica, auxiliando no alívio da dor associada à artrite. Nesse sentido, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da aplicação de uma nanoemulsão contendo óleo de “piqui” na dor e capacidade funcional de mulheres com osteoartrite de joelho. Para isso, foi realizado um ensaio clínico com mulheres de 40 a 65 anos, pacientes do ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário de Sergipe com diagnóstico clínico de OA. Todos os protocolos do projeto foram devidamente aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe (UFS) (parecer n. 6494407). As participantes foram alocadas em quatro grupos: Grupo Fisioterapia, Grupo Terapia Combinada, Grupo Formulação e Grupo Placebo. Foram realizados diferentes testes antes e após o tratamento (8 semanas, totalizando 2 meses), dentre eles: dosagem de citocinas, aplicação do questionário de qualidade de vida (WOMAC), Escala TAMPA de cinesiofobia, Escala de catastrofização da dor, Questionário de Lysholm para sintomas do joelho, Escala verbal numérica para dor, dinamometria para avaliação da força muscular, algometria para percepção da dor, fleximetria para amplitude de movimento, teste de caminhada de seis minutos e Time Up And Go (TUG) para avaliação da agilidade. Os dados obtidos foram analisados por meio de ANOVA de duas vias para medidas repetidas. Observou-se que a formulação contendo “piqui” proporcionou melhorias em diversos parâmetros quando comparada ao grupo placebo, incluindo sintomas de dor ($F_{1, 13}=38,322$; $p=0,000$); força muscular para flexão ($F_{3, 98}=0,216$; $p=0,884$), extensão ($F_{3, 99}=0,008$; $p=0,999$); modulação condicionada da dor e limiar de dor por pressão (Algometria) ($F_{1, 13}=13,827$; $p=0,000$); e amplitude de movimento ($F_{1, 14}=7,712$; $p=0,002$). Em relação à amplitude de movimento, somente a formulação foi capaz de promover melhorias significativas no quadro das pacientes. Além disso, os tratamentos com fisioterapia e terapia combinada também demonstraram resultados benéficos em comparação ao grupo placebo, melhorando sintomas do joelho ($p<0,05$), qualidade da caminhada ($p<0,05$). Em relação aos parâmetros bioquímicos, IL-6 e TNF-alfa, não foram observadas diferenças entre os grupos. Com base nos resultados obtidos, a nanoemulsão contendo óleo de “piqui” apresentou resultados promissores no tratamento da osteoartrite, seja como tratamento isolado ou como adjuvante à fisioterapia convencional, podendo ser considerada uma alternativa terapêutica de interesse para novos estudos. Ademais, o estudo corrobora com o uso popular do “piqui” no manejo de dores articulares.

Palavras-chave: *Caryocar coriaceum*, Osteoartrite do joelho, Terapia por exercício, Tratamento farmacológico.

ABSTRACT

Effect of a nanoemulsion containing piqui oil *Caryocar coriaceum* wittm on pain and functionality in women with knee osteoarthritis: double blind clinical trial. Érika Thatyana Nascimento Santana, Aracaju-SE, 2024.

Knee osteoarthritis (KO) is a clinical condition that involves the progressive degeneration of anatomical structures, especially affecting the cartilage and menisci. This condition is one of the main causes of pain and mobility limitations worldwide, also affecting individuals' quality of life. Given this context, the search for new therapeutic approaches is ongoing, especially those involving natural products. The *Caryocar coriaceum* specie, also known as “piqui”, natively exploited plant, typical of the Chapada do Araripe region in Ceará (Brazil), has anti-inflammatory and antioxidant properties due to the presence of bioactive compounds, such as unsaturated fatty acids and tocopherol. These compounds can reduce the production of pro-inflammatory mediators, such as cytokines and prostaglandins, reduces oxidative stress, in addition to analgesic activity, which helps to relieve pain associated with arthritis. In this sense, the objective of this study was to evaluate the effects of applying a nanoemulsion formulation in spray form containing piqui oil on pain and functional capacity in women with knee osteoarthritis. To this end, we carried out a study with women aged 40 to 65 years, who had received a clinical diagnosis of KO and who were patients at a rheumatology outpatient clinic at a University Hospital of Sergipe. All project protocols were duly approved by the Human Research Ethics Committee of the Federal University of Sergipe (UFS) (opinion no. 6494407). Participants were allocated into four groups: Physiotherapy Group, Combined Therapy Group, Formulation Group and Placebo Group. Different tests were carried out before and after treatment (8 weeks), including: collection of biochemical indicators, application of the quality of life questionnaire (WOMAC), TAMP Scale of kinesiphobia, Pain Catastrophizing Scale, Lysholm Questionnaire for symptoms of knee, Numerical Verbal Scale for pain, dynamometry to assess muscle strength, algometry for pain perception, fleximetry for range of motion, six-minute walk test and Time Up And Go (TUG) for cognitive motor assessment. The data obtained were analyzed using two-way ANOVA for repeated measures. It was observed that the formulation containing piqui provided improvements in several parameters when compared to the placebo group, including pain symptoms ($F_{1, 13}=38.322$; $p=0.000$); muscle strength for flexion ($F_{3, 98}=0.216$; $p=0.884$), extension ($F_{3, 99}=0.008$; $p=0.999$); conditioned pain modulation and pressure pain threshold (Algometry) ($F_{1, 13}=13.827$; $p=0.000$); and range of movement ($F_{1, 14}=7.712$; $p=0.002$). In relation to range of motion, only the formulation was able to promote significant improvements in the patients' condition. Furthermore, treatments with physiotherapy or combined therapy also demonstrated beneficial results compared to the placebo group, improving pain and knee symptoms ($p<0.05$) and walking quality ($p<0.05$). Regarding biochemical parameters, IL-6 and TNF-alpha, no differences were observed between the groups. Based on the results obtained, the nanostructured pharmaceutical formulation containing piqui oil showed promising results in the treatment of osteoarthritis, either as an isolated treatment or as an adjuvant to conventional physiotherapy and can be considered a therapeutic alternative of interest for further studies. Furthermore, the study corroborates the popular use of piqui in the management of joint pain.

Keywords: *Caryocar coriaceum*, Osteoarthritis of the knee, Exercise therapy, Pharmacological treatment.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Delineamento da pesquisa.....	17
Figura 2. Fluxograma de seguimento das pacientes	26
Figura 3. IL-1 β	27
Figura 4. TNF- α	28
Figura 5. Questionário de qualidade de vida específico para osteoartrite (WOMAC). ...	29
Figura 6. Escala de cinesiofobia	30
Figura 7. Escala de catastrofização da dor	30
Figura 8. Escala de Lysholm	31
Figura 9. Escala verbal numérica	32
Figura 10. Algometria.....	33
Figura 11. Fleximetria.....	33
Figura 12. Dinamometria.....	34
Figura 13. Teste de caminhada de 6 minutos.	35
Figura 14. Time up and go test.	36

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Testes realizados na avaliação do estudo.	18
Quadro 2. Protocolo de fisioterapia	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Caracterização das pacientes quanto a idade, peso, altura e índice de massa corporal (IMC) dos pacientes tratados com uma nanoemulsão na forma de spray contendo óleo de “piqui”.	27
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR - American College of Rheumatology

ADM - Amplitude de Movimento

AINEs - Anti-Inflamatórios Não Esteroides

AO - Osteoartrite

AP – Anteroposterior

AVD's - Atividades de Vida Diária

CCBS - Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

COX - Cicloxigenase

DP – Desvio-Padrão

ETC - Escala Tampa para Cinesiofobia

EULAR - European League Against Rheumatism

EVN - Escala Verbal Numérica

FDA - Food and Drug Administration

HU – Hospital Universitário

IL-1 β – Interleucina-1-beta

IL-6 - Interleucina-6

IL-8 - Interleucina-8

IMC – Índice de Massa Corpórea

INPI - Instituto Nacional de Propriedade Industrial

LDP - Limiar de Dor por Pressão

MMPs - Metaloproteinases da Matriz

N – Newton

NF- κ B – Fator Nuclear Kappa B

OP – Óleo de Piqui

PPT - Limiar de Dor de Pressão Profunda

RANK - Receptor Ativador do Fator Nuclear Kappa-B

SISGEN - Sistema Nacional de Gerenciamento do Patrimônio Genético e Conhecimento Tradicional Associado

TC6 - Teste de Caminhada de 6 Minutos

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa

TUG - Time Up And Go

UFG - Universidade Federal de Goiás

UFS - Universidade Federal de Sergipe

URCA - Universidade Regional do Cariri

WOMAC - Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

X – Média

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	5
2.1 Osteoartrite de Joelho	5
2.2 Modalidades de Tratamento	6
2.3 Óleo de “piqui”	9
2.4 Nanoemulsão	11
3. OBJETIVOS	13
3.1 Objetivo Geral	13
3.2 Objetivo Específico	13
4. MÉTODOS	14
4.1. Obtenção do óleo de piqui (<i>Caryocar coriaceum</i> Wittm) e Preparação da formulação ..	14
4.2 Preparo da formulação.....	14
4.3 Tipo de estudo	15
4.4 Aspectos éticos.....	15
4.5 Amostra.....	16
4.6 Delineamento	17
4.6.1 Delineamento da pesquisa	17
4.6.2 Avaliação	17
4.6.3 Instrumentos	18
4.6.3.1 Dosagem de citocinas	18
4.6.3.2 Questionário de qualidade de vida específico para osteoartrite (WOMAC) ..	19
4.6.3.3 Escala Tampa para Cinesiofobia (ETC)	19
4.6.3.4 Escala de Catastrofização da dor	19
4.6.3.5 Escala de Lysholm	20
4.6.3.6 Escala Verbal Numérica (EVN)	20
4.6.3.7 Dinamometria	20
4.6.3.8 Algometria	21
4.6.3.9 Fleximetria	22
4.6.3.10 Teste de caminhada de 6 minutos	22
4.6.3.11 Time up and go test	22
4.6.4 Intervenções	22
4.6.4.1 Grupo formulação	22
4.6.4.2 Grupo terapia combinada	23
4.6.4.3 Grupo controle fisioterapia	23
4.6.4.4 Grupo placebo	23

4.6.5 Análise estatística	25
5. RESULTADOS	26
5.1 Dosagem de citocinas	26
5.2 Questionário de qualidade de vida específico para osteoartrite (WOMAC)	27
5.3 Escala Tampa para Cinesiofobia (ETC)	28
5.4 Escala de Catastrofização da dor	29
5.5 Escala de Lysholm	30
5.6 Escala Verbal Numérica (EVN)	30
5.7 Dinamometria	31
5.8 Algometria	32
5.9 Fleximetria	33
5.10 Teste de caminhada de 6 minutos	34
5.11 Time up and go test	35
6. DISCUSSÃO	37
7. CONCLUSÃO	46
REFERÊNCIAS	47
ANEXO 1	58
ANEXO 2	59
ANEXO 3	60
ANEXO 4	61
ANEXO 5	62
ANEXO 6	63
APÊNDICE 1	64
APÊNDICE 2	65
ARTIGOS	67
ARTIGO 1	67
ARTIGO 2	67
APÊNDICE 3	68

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento progressivo da população tem gerado um aumento significativo na prevalência de doenças crônico-degenerativas, especialmente aquelas relacionadas ao aparelho locomotor (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019). Dentre essas, a osteoartrite/osteoartrose (OA) destaca-se pela sua elevada incidência tanto globalmente quanto no Brasil, afetando principalmente indivíduos mais idosos e mulheres, sendo a articulação do joelho a mais frequentemente comprometida (ALLEN et al., 2022; COIMBRA et al., 2019). Essa condição é marcada pela deterioração progressiva ou desgaste das estruturas anatômicas, resultante de alterações bioquímicas e metabólicas (LO-CIGANIC, 2017).

O principal sintoma descrito pelos indivíduos portadores desta afecção é a dor no joelho, cuja intensidade é correlacionada com a limitação funcional imposta e com o estágio da doença (FU et al., 2018). Nesse sentido, ela pode ser classificada de acordo com a gravidade dos achados radiográficos, apesar de não haver uma correlação clínico-radiológica. Tais estágios são, geralmente, apresentados de forma progressiva, o que torna a intervenção precoce imprescindível para o bloqueio de seu avanço (FRAVE; ERHART-HLEDIK; ANDRIACCHI, 2014).

O *American College of Rheumatology* (ACR) e a *European League Against Rheumatism* (EULAR) desenvolveram através de um consenso entre especialistas e evidências científicas, orientações para otimizar o tratamento da OA (PENDLETON et al., 2000; ZHANG et al., 2010). Intervenções não farmacológicas, não cirúrgicas, e principalmente a prática de exercício foram recomendadas como a primeira linha de tratamento, capaz de minimizar a dor e incapacidade de indivíduos com OA. Isso se deve pelos exercícios demonstrarem ter efeito similar aos analgésicos simples e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Além disso, observou-se que os benefícios dos medicamentos são geralmente de curta duração, e os eventos adversos ao uso, como os distúrbios gástricos, redução da eficácia dos diuréticos, inibição da função renal, dentre outros, acabam comprometendo a reabilitação (MENEZES-REIS et al., 2016; LOPATO et al., 2016). Contudo, o tratamento de condições dolorosas causadas pela OA continua sendo um desafio para medicina moderna e, portanto, novas propostas terapêuticas, medicamentosas ou não, têm sido buscadas por vários grupos de pesquisas ao redor do mundo (NELSON, 2018).

Diante do contexto de novas propostas terapêuticas, os produtos naturais são responsáveis, direta ou indiretamente, por cerca de 42% das novas moléculas bioativas que fazem parte dos medicamentos registrados pela agência americana *Food and Drug Administration* (FDA) entre 1981 e 2014 (NEWMAN; CRAGG, 2016). O Brasil é detentor da maior biodiversidade do mundo que compreende mais de 45.000 espécies (20-22% do total mundial) e o mercado de fitomedicamentos no país está em franco crescimento, apesar de ocupar cerca de 5% do mercado nacional de medicamentos, é o setor que mais cresce (DUTRA et al., 2016; GRIBNER et al., 2022).

O grupo de pesquisa de Biotecnologia e Inovação Terapêutica - - BioINOVATEC (dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/5508325612122479) da Universidade Federal de Sergipe, vem estudando, em parceria com a Universidade Regional do Cariri (URCA) e a Universidade Federal de Goiás (UFG), algumas das propriedades terapêuticas do "piqui" (*C. coriaceum*), bem como sua composição química e possíveis aplicabilidades no desenvolvimento de propostas terapêuticas para doenças articulares, entre outras (LACERDA NETO et al., 2018; QUINTANS-JÚNIOR et al., 2019). Pereira et al. (2020) demonstrou a presença de dois principais ácidos graxos, sendo o ácido oleico (72,41% e 48,09%) e o ácido palmítico (27,59% e 46,27%) verificados em concentrações mais elevadas na polpa e no óleo da amêndoa, respectivamente, os quais têm conhecido efeito modulador de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-1 β e TNF- α e da via do NF- κ B (OLIVEIRA et al., 2013; CARRILLO et al., 2012; CARTA et al., 2017), mediadores chaves para a modulação dos principais sintomas presentes na OA (NELSON, 2018). Além disso, estudos clínicos têm evidenciado a expressão de IL- β e TNF- α nas cartilagens de pacientes com OA, com níveis elevados também detectados no fluido sinovial de alguns indivíduos. Dessa forma, essas moléculas destacam-se como alvos relevantes para atenuar os sintomas associados à OA (VINCENT, 2019; MENG et al., 2022).

Ainda, vale destacar que De Faro-Silva e colaboradores (2022) realizaram estudo clínico que investigou o efeito terapêutico de uma preparação farmacêutica nanoestruturada contendo óleo de *C. coriaceum*, na forma de hidrogel, na dor, força muscular e funcionalidade de mulheres com osteoartrite de joelho e mostraram que a formulação permitiu a obtenção de uma formulação estável e segura para uso tópico em humanos. Além disso, foi evidenciado que a formulação incrementou a força muscular e

funcionalidade associados à redução dos sintomas do joelho e melhora na qualidade de vida das pacientes avaliadas.

O presente estudo buscou dar continuidade ao estudo clínico, mas com outra formulação, igualmente nanoestruturada e contendo o óleo de "piqui" (*C. coriaceum wittm*), na forma de dispersão micelar em spray e com modificações nos agentes farmacotécnicos, buscando ampliar a penetrabilidade da formulação, aliado ao tratamento fisioterapêutico tradicional, que demonstrou ser promissor em sua aplicabilidade (DE FARO SILVA et al, 2022), mas que necessita de aperfeiçoamento, especialmente na promoção de redução do processo algico, na redução de mediadores inflamatórios e, especialmente, na promoção de melhoria da funcionalidade do paciente. Assim, o presente estudo busca avaliar a resposta da dor e da função física em mulheres com osteoartrite de joelho após aplicação de uma formulação farmacêutica contendo o óleo de “piqui”.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Osteoartrite de Joelho

A OA é uma desordem articular degenerativa com implicações musculoesqueléticas, e sua sintomatologia vai desde dor articular até crepitação, edema e fraqueza muscular (BURGOS-VARGAS et al., 2014). Contudo, a dor é considerada o principal fator limitante dessa condição, pois afeta diretamente a realização das atividades de vida diária (AVD's), reduzindo a qualidade de vida e gerando impactos biopsicossociais (MINSHULL; GLEESON, 2017).

Considerada a principal causa de incapacidade musculoesquelética do mundo, a OA apresenta etiologia multifatorial podendo ser idiopática ou surgir a partir de traumas, malformações congênitas, pós-operatório, osteonecrose asséptica e distúrbios metabólicos, endócrinas e posturais que geram impacto direto entre a degeneração articular e a síntese da mesma (COUDEYRE et al., 2016).

A articulação do joelho é a mais comumente afetada (TAKACS et al., 2017), sendo essa essencial para suporte de peso e manutenção do equilíbrio. Os indivíduos com osteoartrite possuem maior perda proprioceptiva em relação a pessoas da mesma idade sem a doença (WITTENAUER; SMITH; ADEN, 2013), aumentando o risco de quedas e consequentes morbidades (LOURES et al., 2016). Além disso, é sabido que o processo inflamatório predispõe alterações importantes no joelho, contribuindo para a perda de funcionalidade (TAMURA et al., 2016).

No Brasil, a osteoartrite é responsável por 65% das causas de incapacidade, sendo que representa 6,2% dos determinantes de aposentadoria precoce, ocupando ainda o segundo lugar como justificativa dos auxílios-doença (7,5%) e o terceiro lugar na lista dos segurados da Previdência Social (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2019). Além disso, possui grande associação com a idade, fatores genéticos e ambientais, estando a articulação do joelho mais propensa ao seu aparecimento, devido à grande sobrecarga imposta à esta articulação (PENDLETON et al., 2000).

Epidemiologicamente, a osteoartrite ocorre três vezes mais no sexo feminino, isso pode ser explicado visto que as mulheres apresentam a pelve mais larga e anteriorizada em relação aos homens, como também um maior valgo de joelho, o que ocasiona maior carga compressiva no compartimento dessa articulação, predispondo ao aparecimento da osteoartrite (EDMONDS et al., 2016). Sendo que a incidência é maior na população

acima dos 75 anos, com cerca de 50% destas pessoas apresentando sinais clínicos, como dor, rigidez articular matinal, crepitação óssea, perda de força e massa muscular; e radiográficos – estreitamento do espaço intra-articular, osteófitos, esclerose do osso subcondral e formações císticas (CROSS et al., 2014).

A patogênese da OA de joelho em mulheres envolve uma complexa interação de diversos mediadores inflamatórios moleculares; destacam-se citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina-1 beta (IL-1 β) e a interleucina-6 (IL-6). Essas citocinas desempenham um papel fundamental na indução da resposta inflamatória local, promovendo a degradação da matriz cartilaginosa e a ativação de células inflamatórias residentes na sinóvia (SANCHEZ-LOPEZ et al., 2022). Além das citocinas, as metaloproteinases da matriz (MMPs) também estão envolvidas na OA de joelho em mulheres, e são responsáveis pela degradação dos componentes da matriz extracelular da cartilagem, contribuindo para o processo de destruição da articulação. Especificamente, MMP-1, MMP-3 e MMP-13 têm sido implicadas na progressão da OA de joelho (CUI et al., 2017). Outro mediador inflamatório molecular de importância é o receptor ativador do fator nuclear kappa-B (RANK), que desempenha um papel essencial na regulação da diferenciação e atividade dos osteoclastos. A ativação do RANK pode resultar em aumento da reabsorção óssea, contribuindo para as alterações observadas no osso subcondral na OA de joelho (KOVACS et al., 2019).

Esses mediadores inflamatórios moleculares atuam sinergicamente no contexto da OA de joelho em mulheres, desempenhando papéis cruciais na instauração da inflamação crônica, degradação da cartilagem e remodelação óssea característica da doença. O entendimento aprofundado desses mecanismos inflamatórios moleculares abre caminho para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas à modulação da resposta inflamatória e à preservação da integridade articular (PENDLETON et al., 2000; ZHANG et al., 2010).

No intuito de diminuir o quadro inflamatório e algico, e promover a melhoria na funcionalidade desses indivíduos, alguns métodos de tratamento estão sendo estudados e aplicados, farmacológicos e não farmacológicos (MENEZES-REIS et al., 2016; LOPATO et al., 2016; PENDLETON et al., 2000; ZHANG et al., 2010).

2.2 Modalidades de Tratamento

No tratamento da OA do joelho, uma abordagem multimodal que combina métodos farmacológicos e não farmacológicos é geralmente recomendada para proporcionar alívio dos sintomas, melhorar a função articular e retardar a progressão da doença (MICHAEL; SCHLUTER-BRUST; EYSEL, 2010).

Foram estabelecidas diretrizes para o tratamento clínico da OA, nas quais especialistas no campo, com base em estudos clínicos, propuseram orientações gerais para a seleção do tratamento clínico, seja farmacológico ou não farmacológico (PENDLETON et al., 2000; ZHANG et al., 2010, HOCHBERG et al., 2012). A abordagem terapêutica não cirúrgica tem como objetivo fornecer educação ao paciente sobre o manejo da dor, fatores que contribuem para a desaceleração da progressão da doença e melhora da função articular. O uso de exercícios de baixo impacto é considerado um dos principais recursos para o controle dos sintomas nesses pacientes (MCALINDON et al., 2014). Os métodos farmacológicos incluem o uso de analgésicos, como paracetamol e tramadol, para o controle da dor. AINEs, como ibuprofeno e diclofenaco, podem ser prescritos para reduzir a inflamação. Em alguns casos, os corticosteróides podem ser injetados diretamente na articulação para alívio rápido da dor (HEPPER et al., 2009; KATZ et al., 2021).

Além dos medicamentos, os métodos não farmacológicos desempenham um papel crucial no tratamento da OA de joelho. A perda de peso em casos de sobrepeso ou obesidade é recomendada para reduzir a carga articular e aliviar os sintomas. A fisioterapia desempenha um papel importante, incluindo exercícios de fortalecimento muscular, alongamentos e modalidades de fisioterapia, como terapia por calor ou frio. O uso de dispositivos de auxílio, como órteses ou bengalas, pode ajudar na redução do estresse articular durante a atividade (MUTLU et al, 2018). Além disso, terapias complementares, como acupuntura e massagem, podem proporcionar alívio sintomático em alguns pacientes. A educação do paciente sobre a doença, técnicas de gerenciamento da dor e estratégias de estilo de vida saudável, como atividade física regular e dieta balanceada, também são componentes importantes do tratamento não farmacológico (VINCENT et al., 2022). De fato, a abordagem ideal para o tratamento da OA de joelho deveria ser personalizada, levando em consideração a gravidade dos sintomas, o estágio da doença e as necessidades individuais de cada paciente. A combinação de métodos

farmacológicos e não farmacológicos tem como objetivo controlar a dor, melhorar a função e proporcionar uma melhor qualidade de vida às mulheres com OA de joelho.

Algumas novas abordagens vêm utilizando produtos naturais, associados à fisioterapia buscando reduzir o processo algico, mitigar a redução de mobilidade e, consequentemente, melhorar a qualidade de vida dos pacientes (GANDHI et al., 2023; DE FARO SILVA et al., 2022). Nesse mesmo contexto, muitos óleos fixos, inclusive usados in natura, são utilizados com essa finalidade, uma vez que possuem propriedades anti-inflamatórias e analgésicas, com capacidade de inibir a produção de citocinas, reduzir os processos algicos e promover melhoria na qualidade de vida dos pacientes (SARAIVA et al., 2011; MOURA et al., 2017; DE FARO SILVA et al., 2022). Estudos clínicos corroboram a hipótese de que a aplicação tópica regular de vários óleos fixos pode promover a redução dos níveis de IL-1 β , IL6, TNF- α e IL-8 em pacientes com doenças articulares (BAHR et al., 2018; CHIN; PANG, 2017).

Dentre esses óleos, destaca-se os derivados das espécies de Caryocar, comumente usados de forma tópica e com resultados relevantes no manejo da inflamação local e da dor, além de demonstrar ser seguro e atóxico para o uso em humanos (OLIVEIRA et al., 2010; SARAIVA et al., 2011; OLIVEIRA et al., 2017; DE FIGUEIREDO et al., 2016). Contudo, vale ressaltar que apesar do amplo uso in natura do óleo das espécies de Caryocar para diversas doenças, os produtos naturais utilizados dessa forma podem ser instáveis, pois podem sofrer reações que levam à diminuição ou perda de eficácia e, até mesmo, a degradação do produto. Desta forma, se faz necessário o uso de novas tecnologias para melhorar o desempenho terapêutico destes óleos, sua segurança e eficácia, além de aumentar sua estabilidade. Uma opção é o encapsulamento de substâncias ativas em sistemas de base nanotecnológica (DAUDT et al., 2013).

O nanoencapsulamento de óleos fixos é uma estratégia farmacotécnica promissora para aprimorar a eficácia farmacológica destes compostos e agregar valor de mercado aos mesmos. Nesse processo, os óleos fixos são encapsulados em sistemas nanoestruturados, como lipossomas, nanopartículas ou micelas, visando otimizar suas propriedades físico-químicas e biológicas (VERGALLO, 2020). O nanoencapsulamento confere maior estabilidade aos óleos fixos, protegendo-os da oxidação e prolongando sua vida útil. Além disso, a liberação controlada dos princípios ativos dos óleos fixos é viabilizada, permitindo uma melhor absorção e distribuição nos tecidos-alvo. Essa abordagem

também supera limitações de solubilidade dos óleos fixos, ampliando suas possibilidades de formulação em diversas formas farmacêuticas, como cremes, géis e emulsões (NARVAEZ et al., 2022). O nanoencapsulamento de óleos fixos apresenta vantagens significativas tanto do ponto de vista tecnológico quanto comercial, despertando interesse da indústria farmacêutica e cosmética para o desenvolvimento de produtos de maior valor agregado e eficácia terapêutica aprimorada. Assim, o nanoencapsulamento se mostra uma estratégia promissora para impulsionar avanços na área farmacotécnica e atender às demandas do mercado atual (SILVA et al., 2023).

Desta forma, a importância da utilização de agentes que auxiliam na redução do quadro algico, e consequentemente funcionalidade desses indivíduos, a fim de auxiliar na progressão do tratamento com exercícios e reduzir a necessidade de procedimento invasivo são requeridos, e o óleo fixo (vegetal) do piqui (*C. coriaceum*), quando incorporado numa formulação nanoestruturada, tem demonstrado ser promissor promovendo melhoria na qualidade de vida dos pacientes (DE FARO SILVA et al., 2022).

2.3 Óleo de “piqui”

A microrregião do Cariri cearense destaca-se como uma das principais produtoras de pequi no Brasil, com ênfase na espécie nativa *Caryocar Coriaceum* encontrada na Chapada do Araripe, na confluência dos estados do Ceará, Pernambuco e Piauí (VERA et al., 2007). O pequizeiro, pertence à família *Caryocaraceae* e ao gênero *Caryocar*, compreende 16 espécies, das quais 12 são encontradas no Brasil. Além disso, o pequizeiro é conhecido popularmente como “piqui”, “pequá”, “amendoim-espinho”, feijão-de-cavalo”, “grão de cavalo”, “amêndoa do Brasil” e “almen-brasileiro”. Entre as espécies do gênero *Caryocar*, destacam-se *C. Brasiliense*, *C. Villosum*, *C. coriaceum*, *C. Cuneatum* e *C. Glabrum* (PRANCE, DA SILVA, 2006).

A família *Caryocaraceae* é amplamente utilizada na culinária regional, na indústria cosmética, para a produção de sabonetes e cremes, e igualmente na medicina tradicional devido as propriedades terapêuticas. Dentre as famílias botânicas que ocorrem no Brasil, a *Caryocaraceae* (1845) apresenta um total de 25 espécies distribuídas na América Central e do Sul, e compreende apenas dois gêneros, *Anthodiscus* G. Mey. e *Caryocar* L. As espécies pertencentes ao gênero *Caryocar* são encontradas em diversos domínios fitogeográficos, como a Amazônia, o Cerrado ou Savana, a Mata Atlântica e a

Caatinga ou Floresta Tropical Sazonalmente Seca (GUEDES, 2017). No Nordeste Brasileiro é encontrada a espécie *Caryocar coriaceum*, que exerce importante papel sócio-econômico na Chapada do Araripe e em cidades circunvizinhas nos Estados do Ceará, Pernambuco e Piauí (OLIVEIRA et al., 2009). O nome *Caryocar* vem do grego *caryon* (= núcleo, noz) e *kara* (= cabeça), referindo-se ao fruto globoso (BARROSO et al., 2002). Já o nome “pequi” ou “piqui” tem origem indígena, do Tupi (py-qui, py = pele, casca; qui = espinho), significando “casca espinhenta” ou “pele espinhenta”, decorrente dos espinhos do endocarpo (BRAGA, 1960). A espécie *C. coriaceum* é mais conhecida por “piqui”, enquanto a espécie *C. brasiliense*, mais encontrada no Cerrado brasileiro, é conhecida popularmente por “pequi”, contudo, as duas nomenclaturas populares são usadas para a *C. coriaceum* (PERDIZ et al., 2012).

A planta possui porte arbóreo, alcançando em média 6 a 8 metros de altura, suas inflorescências produzem flores hermafroditas e actinomorfas, de dimensões consideráveis (5,0 a 7,5 cm de diâmetro) e coloração que varia do esverdeado ao branco, com antese crepuscular (ARAÚJO, 1995).

A espécie *C. coriaceum* destaca-se por apresentar uma ampla variedade de propriedades biológicas, conforme evidenciado em estudos pré-clínicos, destacando-se especialmente por seus efeitos gastroprotetores, anti-inflamatórios e analgésicos (ARARUNA et al., 2013; 2014). Além disso, Lacerda-Neto et al. (2017) demonstrou que o extrato hidroetanólico das folhas de *C. coriaceum* exibe atividade gastroprotetora, cujo mecanismo de ação farmacológica parece envolver os sistemas opioides e adrenérgicos, além da modulação na produção de prostaglandinas.

Dessa forma, embora várias partes da planta apresentem atividade biológica, destaca-se o óleo extraído da polpa do fruto como o mais comercialmente atrativo, revelando propriedades particularmente promissoras (DE FIGUEIREDO et al., 2016).

O óleo extraído da polpa do fruto de *C. coriaceum* destaca-se por sua riqueza em ácidos graxos, conforme evidenciado por Ramos e Souza (2011) e Sena et al. (2010). Este óleo, rico em gorduras insaturadas, tem sido utilizado como coadjuvante no tratamento de hiperlipemias, apresentando potencial efeito cardioprotetor, conforme apontado por Salgado et al. (2008). Além disso, a substância demonstra propriedades antibacterianas (SARAIVA et al., 2011), anti-inflamatórias (DE OLIVEIRA et al., 2015; SARAIVA et

al., 2011), contribui para a cicatrização de feridas (QUIRINO et al., 2009) e mostra eficácia no alívio de dores reumáticas e musculares (MATOS, 2007).

Estudos fitoquímicos do óleo obtido do fruto de *C. coriaceum* revelaram que seus principais constituintes são ácidos graxos e seus ésteres metílicos, incluindo ácido palmítico, ácido oleico, ácido linoleico e ácido linolênico (LIMA et al., 1981; FIGUEIREDO et al., 1989; SARAIVA et al., 2011). A capacidade do óleo de piqui em modular as concentrações de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- alfa) e a interleucina 1 beta (IL-1beta), inibir a cicloxigenase (COX) reduzindo a produção de prostanóides e, consequentemente, modular o processo inflamatório, parece ser mediada pelos principais componentes do óleo, a saber, ácido palmítico, ácido oleico e ácido linoleico (PEREIRA et al., 2016; OLIVEIRA et al., 2015; FIGUEIREDO et al., 2016; PALOMER et al., 2018).

A aplicação tópica do óleo de piqui (OP) como agente anti-inflamatório tem sido evidenciada como uma abordagem segura e atóxica, sendo descrita para uso em humanos. Resultados promissores indicam sua eficácia no gerenciamento da inflamação local e no alívio da dor, conforme relatado em estudos anteriores (OLIVEIRA et al., 2010; SARAIVA et al., 2011; OLIVEIRA et al., 2015; FIGUEIREDO et al., 2016, SILVA et al., 2023). Uma investigação específica, conduzida com a administração tópica do OP em um modelo pré-clínico, revelou que seu efeito parece estar associado à inibição da via do ácido araquidônico, resultando na supressão da formação de prostanóides (SARAIVA et al., 2011).

Apesar do amplo uso do OP in natura para tratar diversas doenças, especialmente aquelas de natureza inflamatória, há escassez de produtos ou formulações descritas, inclusive em bancos de patentes. Uma busca por patentes internacionais usando a palavra "*Caryocar*" resultou em 11 registros, dos quais seis estão relacionados à aplicação em cosméticos, dois relacionados a alimentos e três relacionados a outros processos. No entanto, é importante notar que a maioria dessas patentes trata da espécie *Caryocar brasiliensis* (JOHNER FLÔRES, 2018).

É crucial destacar que os produtos naturais, em sua forma in natura, podem ser suscetíveis à instabilidade, sujeitos a reações que comprometem sua eficácia e, em alguns casos, resultam na degradação do produto. Diante desse desafio, têm surgido novas

tecnologias com o intuito de aprimorar o desempenho, a segurança e a estabilidade desses produtos naturais, visando garantir sua eficácia ao longo do tempo.

Uma abordagem promissora nesse sentido é o uso de tecnologias de encapsulamento de substâncias ativas em sistemas nanotecnológicos, conforme proposto por Daudt et al. (2013). Essa estratégia não apenas oferece aperfeiçoamento na estabilidade do produto, mas também possibilita a liberação controlada da substância ativa, contribuindo para otimizar sua eficácia e segurança durante a aplicação.

2.4 Nanoemulsão

O nosso grupo de pesquisa tem se dedicado à investigação dos potenciais efeitos biológicos do óleo de "piqui". A escolha da forma farmacêutica para este trabalho foi embasada em um estudo prévio conduzido por De Faro Silva et al. (2022). Nesse estudo, os autores exploraram o hidrogel de carbopol como uma alternativa biotecnológica para formulação tópica. Apesar dos resultados promissores, identificou-se a oportunidade de otimizar as características físico-químicas para melhor evidenciar os efeitos terapêuticos. Assim, considerando as propriedades físico-químicas específicas do óleo de "piqui", optou-se neste estudo, por uma nanoemulsão na forma de spray micelar, incorporando o óleo de "piqui" (*C. coriaceum*). Essa escolha visou potencializar a eficácia terapêutica, levando em consideração a necessidade de uma observação mais aprimorada dos efeitos buscados.

A dispersão micelar é caracterizada por moléculas de surfactante que se organizam em micelas na presença de solvente, sendo chamado também de sistema coloidal, sendo que normalmente o solvente é a água. Vale mencionar que essas micelas têm uma central hidrofóbica, cujas moléculas lipofílicas, como óleos ou fármacos insolúveis em água, podem ser encapsulados; enquanto a região externa é composta por grupamentos que são hidrofílicos, o que permite a dispersão das micelas em meio aquoso (ATANASE, 2021).

Este tipo de estruturação confere muitas vantagens às dispersões micelares, como: 1) o aumento da capacidade de solubilização de substâncias lipofílicas, a qual melhora a biodisponibilidade e a eficácia terapêutica das moléculas bioativas encapsuladas; 2) pode proteger essas moléculas contra degradação e, conseqüentemente, aumenta sua estabilidade; 3) capacidade de controle da liberação do fármaco; 4) altamente versáteis e

podem ser modificadas para atender a requisitos específicos de certas formulações; e aplicação e 5) consideradas seguras e biocompatíveis (ATANASE, 2021; BERA e BELHAJ, 2016; JIN et al., 2022).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Avaliar a resposta da dor e da função física em mulheres com osteoartrite de joelho após aplicação de uma nanoemulsão na forma de spray contendo o óleo de “piqui” (*C. coriaceum*).

3.2 Objetivo Específico

- Avaliar os efeitos das intervenções na função de mulheres com osteoartrite de joelho através de indicadores mecânicos.

- Comparar os efeitos da fisioterapia e da formulação contendo “piqui”:

- 1) Nos sintomas da dor em pacientes com osteoartrite de joelho.
- 2) Na força muscular de pacientes com osteoartrite de joelho.
- 3) Na modulação condicionada da dor e limiar de dor por pressão de pacientes com osteoartrite de joelho.
- 4) Na amplitude de movimento de pacientes com osteoartrite de joelho.
- 5) Em biomarcadores da inflamação, TNF- α e interleucina 6.
- 6) No medo do movimento e catastrofização da dor.

4. MÉTODOS

4.1. Obtenção do óleo de Piqui (*Caryocar coriaceum wittm*)

Parte do projeto consta em processo de pedido de patente junto ao Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), portanto, sendo realizada em processo de sigilo conforme Lei nº 10.196, de 14 de fevereiro de 2001, que altera e acresce dispositivos à Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996, que regulamenta direitos e obrigações relativos à propriedade industrial, e dá outras providências. Dessa forma, serão descritos aqui os itens de domínio público.

O óleo de “piqui” foi obtido e caracterizado previamente pelo grupo de pesquisa coordenado pelo Prof. Dr. Irwin Rose Alencar Menezes da Universidade Regional do Cariri (URCA) e sua composição foi previamente publicada no trabalho de Figueiredo et al. (2016). Desta forma, as amostras de *C. coriaceum* foram coletadas na Chapada do Araripe, no município do Crato (Ceará) (S 7 ° 21'53.1 ", W 39 ° 28'42.6") durante o período da manhã, no mês de outubro de 2016, com autorização do Instituto Chico Mendes de Biodiversidade. Uma amostra está depositada no Herbário Caririense Dárdano de Andrade-Lima da URCA (Número da Exsicata: 44523), sendo a espécie identificada pela botânica Dra. Arlene Pessoa. As propriedades físico-químicas do óleo fixo da polpa de *C. coriaceum* foram previamente descritas por Pereira et al. (2020). Esses autores relataram a presença de dois ácidos graxos principais tanto na polpa quanto no óleo da amêndoa, o ácido oleico (72,41% e 48,09%) e o ácido palmítico (27,59% e 46,27%), respectivamente. Destaca-se que o óleo usado no presente estudo foi o da polpa. Além disso, o estudo foi cadastrado na base de dados do Sistema Nacional de Gerenciamento do Patrimônio Genético e Conhecimento Tradicional Associado (SISGEN) sob o protocolo AC44072 (ANEXO 1).

4.2 Preparo da formulação

Os materiais empregados no preparo da formulação foram o co-solvente hidrofílico Transcutol HP® (monoetil éter de dietilenoglicol), gentilmente cedido pela Gattefossé Corp. (Saint Priest, França). O tensoativo hidrofílico Tween 80 (polisorbato) e o tensativo hidrofóbico Span 80 (monooleato de sorbitano) foram adquiridos junto à Sigma-Aldrich do Brasil (São Paulo, Brasil).

Antes do preparo das formulações, o óleo de “piqui” foi mantido à temperatura ambiente protegido da luz por 24 horas. Inicialmente, foram pesados, separadamente, a água destilada e o Transcutol[®]. Em seguida, a água foi vertida sobre o Transcutol[®] sob agitação mecânica a 500 rpm. O passo seguinte foi incorporar o tensoativo hidrofílico Tween 80[®] sob agitação constante. A mistura foi mantida sob agitação por 10 min até completa mistura dos componentes (fase aquosa). Separadamente, foram pesados o óleo de piqui e o Span 80[®] (fase oleosa), os quais foram mantidos sob agitação mecânica (900 rpm) por 10 min. Após a mistura, a fase oleosa foi lentamente vertida sobre a fase aquosa sob agitação magnética constante (500 rpm) por 15 min. As formulações foram então armazenadas em frascos de vidro à temperatura ambiente, sob abrigo da luz.

4.3 Tipo de estudo

Trata-se de um ensaio clínico controlado, com distribuição aleatória e duplamente encoberto (duplo-cego). A distribuição aleatória aconteceu de forma digital através do site www.random.org, foi realizada de forma bloqueada, na proporção de 1:1, a fim de garantir a proporcionalidade do número de pacientes alocadas nos grupos.

Houve dois investigadores no estudo, o investigador 1 ficou responsável pela avaliação das pacientes e mensuração de todas as variáveis, antes e após o tratamento. O investigador 2 realizou a administração do tratamento, aplicando as intervenções terapêuticas destinadas a cada grupo durante todos os atendimentos. O investigador 1 e o pesquisador responsável pela estatística não souberam em qual grupo de tratamento o paciente foi alocado. Este procedimento garantiu que o estudo fosse caracterizado como duplamente encoberto.

4.4 Aspectos éticos

O projeto analisou os aspectos éticos relativos a pesquisas com sujeitos humanos e atende as determinações da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, visando assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica, aos sujeitos da pesquisa e ao Estado. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe (UFS) sob parecer (n. 6494407). Todos os critérios éticos foram rigorosamente seguidos e com os pacientes sendo informados sobre cada etapas do estudo.

Sendo assim, os objetivos do estudo foram apresentados às pacientes incluídos na pesquisa com a finalidade de obter consentimento por escrito através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) por todas as pacientes (APÊNDICE 1) previamente à avaliação.

4.5 Amostra

A amostra foi formada por mulheres acompanhadas no ambulatório de Ortopedia e Traumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (UFS), com diagnóstico clínico de OA primária de joelho realizado por um médico ortopedista do hospital especialista em joelho. A avaliação e os atendimentos aconteceram no laboratório do GPEFH (Grupo de Pesquisa e Extensão em Funcionalidade Humana) e no ambulatório de fisioterapia localizado no Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS).

Foram utilizados como critérios de inclusão: mulheres com idade de 40 a 65 anos; que apresentaram diagnóstico de OA primária não-inflamatória sintomática; capazes de entender e responder os questionários; disponibilidade para realização do programa e que concordaram com o TCLE. Não incluídos ou foram descontinuados da pesquisa aqueles que: apresentaram procedimentos cirúrgicos prévios no joelho; estivessem em tratamento prévio da OA do joelho nos últimos 6 (seis) meses; não conseguiram realizar as avaliações ou o protocolo de exercícios; apresentaram feridas abertas ou lesão de pele na região do joelho, aqueles que apresentaram dor ou limitação funcional em algum outro segmento que seja superior a dor no joelho; pacientes com diagnóstico de doenças inflamatórias no joelho ou sistêmicas; uso crônico contínuo de medicamentos analgésicos ou anti-inflamatórios por qualquer diagnóstico.

As etapas da pesquisa foram iniciadas após o esclarecimento do indivíduo sobre os objetivos e que não trouxesse risco à sua condição de saúde, entretanto, ainda assim, os indivíduos poderiam se retirar a qualquer momento.

4.6 Delineamento

4.6.1 Delineamento da pesquisa

Inicialmente as participantes foram avaliadas pelo ortopedista sobre o grau de severidade da osteoartrite do joelho e elegibilidade das mesmas na pesquisa. Posteriormente ao concordar com o TCLE, as participantes passaram por uma avaliação (APÊNDICE 2), contendo dados epidemiológicos e sociodemográficos. Logo após realizar o protocolo de avaliação, foram aleatorizadas e destinadas para o grupo pertencente. A linha do tempo está apresentada na figura 1.

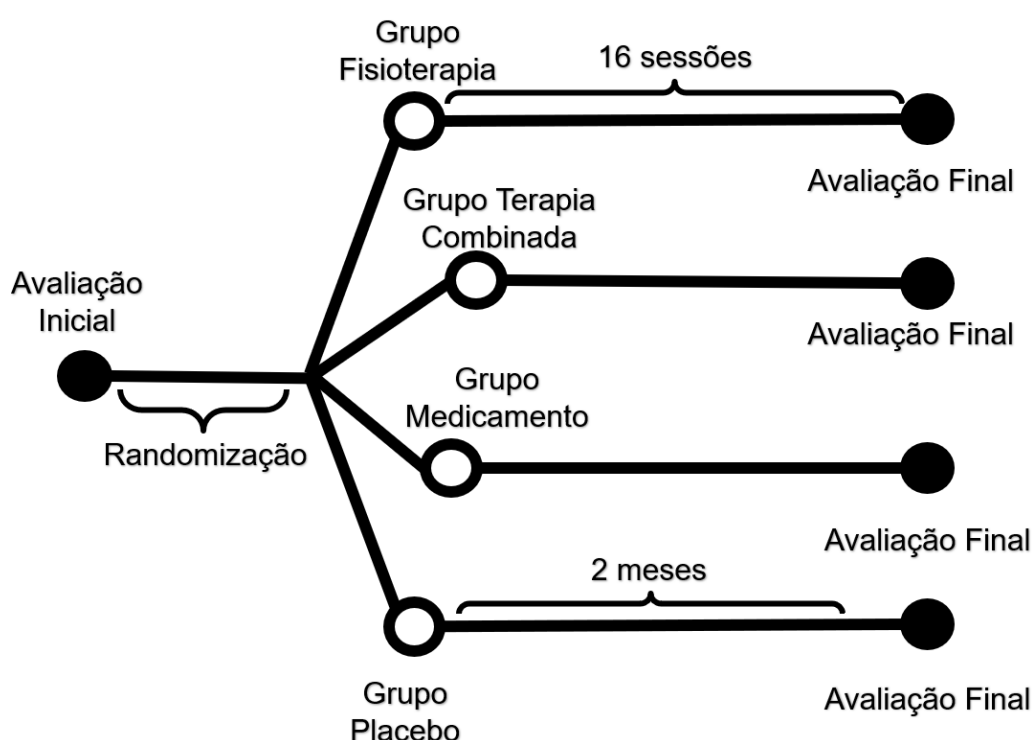


Figura 1: Delineamento da pesquisa

4.6.2 Avaliação

Todos os grupos realizaram duas avaliações (inicial e final). Nelas, as participantes passaram pelas seguintes fases de avaliação de acordo com o quadro 1, nesta ordem:

Quadro 1: Testes realizados na avaliação do estudo			
Teste	Objetivo/Avaliar	Forma/Itens	Escore/Obs
Coleta Sanguínea	Dosagem de citocinas	IL6 e TNF- α	
WOMAC	Dor, rigidez articular e atividade física	Dor – 5 questões Rigidez – 2 questões Física – 17 questões	0 a 4 (0–25–50–75–100)
Escala Tampa de Cinesiofobia	Nível de medo ao movimento	17 itens	Varia de 1 – 4
Escala de Catastrofização da Dor	Grau de cognição catastrófica relacionado à dor	13 itens	Escore total: 0 a 52
Questionário Lysholm	Avaliação de sintomas do joelho	8 questões	"excelente": 95 a 100 pontos; "bom": 84 a 94 "regular": 65 a 83 "ruim" > 64 pontos.
EVN	Dor	Escala com escore de 0 a 10	0 – Nenhuma dor 10 – Dor máxima
Dinamometria	Força	Flexão e extensão	
Algometria	Limiar de dor por pressão	8 locais	-
Fleximetria	ADM do joelho	Flexão e extensão máxima ativa	-
Teste de caminhada de 6 min	Capacidade aeróbica	Corredor 30 metros	-
Timed Up and Go	Agilidade	Cadeira – corredor de 3 metros	-
Legenda: WOMAC=Questionário de qualidade de vida específico para osteoartrite; AP= Anteroposterior; ADM= Amplitude de movimento; EVN= Escala Verbal Numérica.			

4.6.3 Instrumentos

4.6.3.1 Dosagem de citocina

As coletas de sangue foram realizadas na primeira e última avaliação, por uma enfermeira seguindo os protocolos de biossegurança. As amostras de sangue acondicionadas em tubos contendo EDTA foram centrifugadas a 2500 rpm por 15 minutos, em temperatura ambiente para a obtenção do plasma que foi utilizado na dosagem de citocinas. As concentrações de TNF- α e IL-1 β foram obtidas através do kit de ensaio imunoenzimático – ELISA (eBioscience®) seguindo as instruções do protocolo do fabricante. A leitura das placas foi realizada em uma leitora de microplacas de ELISA

(ASYS®) no comprimento de onda de 450nm. Por fim, a concentração das citocinas foi obtida através da interpolação da curva padrão.

4.6.3.2 Questionário de qualidade de vida específico para osteoartrite (WOMAC):

Neste instrumento, avalia-se a interferência da osteoartrite nos seguintes domínios: dor, rigidez e atividade física, onde o paciente é instruído a responder o questionário de acordo com o que sentiu nas últimas 72 horas. Os escores são apresentados numa escala Likert; cada questão tem um escore que varia de 0 a 100, assim distribuídos: nenhuma = 0; pouca = 25; moderada = 50; intensa = 75; muito intensa = 100. O WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) (ANEXO 2) foi traduzido e validado para a língua portuguesa por Fernandes em 2001 (FERNANDES, 2001).

4.6.3.3 Escala Tampa para Cinesiofobia (ETC)

Com esse instrumento foi avaliado o nível de medo do movimento dos pacientes. É composto por 17 itens que abordam dor e intensidade dos sintomas, os escores variam de 1 a 4, o máximo obtido são 68 pontos e o mínimo 17 pontos. De acordo com o escore da escala, 1 ponto representa “discordo totalmente”, 2 pontos “discordo parcialmente”, 3 pontos “concordo parcialmente” e 4 “pontos concordo totalmente”. Quanto maior a pontuação, maior o grau de cinesiofobia do paciente (SIQUEIRA, TEIXEIRA-SALMELA, MAGALHÃES, 2007) (ANEXO 3).

4.6.3.4 Escala de Catastrofização da dor

A Escala de Catastrofização da Dor (ANEXO 4) é um questionário utilizado para avaliar o grau de cognição catastrófica relacionado à dor. Foi desenvolvida por Sullivan et al. 1995 e validada e adaptada para a língua portuguesa por Sehn em 2012. Este instrumento é composto de 13 itens, no qual o paciente deve relatar o grau de pensamento ou sentimento descrito em relação à dor, sempre respeitando uma graduação de 5 pontos. O escore total é dado pela somatória de todos os itens, variando de 0 a 52 pontos e quanto maior a pontuação apresentada pela escala, pior a paciente se apresenta (SEHN, 2012). A presença de uma elevada catastrofização da dor é um indicativo de maior risco de desenvolver dores crônicas e incapacidades (SEVEREIJNS et al., 2002; GEORGE et al., 2008; NIEDERSTRASSER et al., 2014).

4.6.3.5 Escala de Lysholm

Esta escala foi desenvolvida para avaliação de sintomas do joelho. A escala de Lysholm inclui aspectos básicos da escala de Larson, introduzindo, contudo, o sintoma instabilidade e correlacionando-o com atividade. Essa escala posteriormente foi modificada por Tegner e Lysholm em 1985. Esses, reconheceram a dificuldade de um escore para lesão ligamentar e resolveram pesquisar achados clínicos e somente avaliar sintomas e função. A escala Lysholm (ANEXO 5) é composta por oito questões, com alternativas de respostas fechadas, cujo resultado final é expresso de forma nominal e ordinal, sendo "excelente" de 95 a 100 pontos; "bom", de 84 a 94 pontos; "regular", de 65 a 83 pontos e "ruim", quando os valores forem iguais ou inferiores a 64 pontos. Este questionário tem um sistema de avaliação que inclui três critérios funcionais e cinco critérios subjetivos. Ao todo, 50% da pontuação total baseiam-se nos sintomas de dor e instabilidade (TEGNER; LYSHOLM, 1985).

4.6.3.6 Escala Verbal Numérica (EVN)

Esse instrumento (ANEXO 6) foi utilizado para avaliar o nível de dor dos indivíduos. É composto por uma variação de 11 números, entre 0 e 10, onde 0 é considerado dor nenhuma e 10 dor máxima insuportável (DUMOND, 2000). Essa avaliação foi feita todos os dias de tratamento, antes e após cada atendimento.

4.6.3.7 Dinamometria

A avaliação da força muscular foi realizada para os grupos musculares flexores e extensores do joelho através do dinamômetro manual isométrico (dinamômetro manual MeEOR Medtech®) e a força isométrica calculada em Newton (N). As medidas para o grupo muscular de flexores foram realizadas com sujeitos na posição de decúbito ventral em uma maca, e para os músculos extensores as pacientes permaneciam sentadas, sem apoio nos pés, partindo de uma flexão em 90° do joelho (HART et al., 1984).

O comprimento do braço da alavanca foi mantido constante colocando o dinamômetro perto do tornozelo em um ponto a 80% de distância entre a linha lateral do joelho e o maléolo lateral. Os examinadores mantiveram o dinamômetro perpendicularmente à superfície do membro. A paciente foi instruída a exercer a maior força possível contra o dinamômetro, enquanto o investigador analisava o máximo esforço do sujeito. Os indivíduos mantiveram a contração por 5 segundos, realizando 2 repetições de teste, com intervalo de 30 segundos entre as mensurações, e em seguida 3

repetições válidas com intervalo de 30 segundos entre as mensurações. Os examinadores registraram a leitura em Newton (N) (KAREN et al., 1992; ALMEIDA, ALBANO, MELO, 2019).

Em todos os testes, foram realizadas quatro repetições, sendo que o primeiro registro teve como objetivo apenas familiarizar o sujeito ao movimento; nas três medidas seguintes foi registrada a força e, posteriormente, calculou-se a média aritmética dentre os três valores obtidos. Durante a execução do teste foi utilizado o comando verbal “Força, força, força” para que o paciente contraísse o músculo durante o teste e relaxasse ao final do teste (VAN DER PLOEG et al., 2001).

4.6.3.8 Algometria

Para determinar o limiar de dor de pressão profunda (LDP) através da algometria foi utilizado algômetro de pressão digital MED.DOR®. No momento em que a pressão fosse atingida, o indivíduo foi instruído a dizer “pare” quando a dor se tornasse insuportável.

Este dispositivo tem uma base de borracha de 1 cm² de diâmetro e medida a pressão em Newton (N). Foi aplicado nos seguintes locais; local 1: 2 cm distal a borda medial inferior da patela; local 2: 2 cm distal a borda lateral inferior da patela; local 3: 3 cm lateral ao ponto médio na borda lateral da patela; local 4: 2 cm proximal à borda lateral superior da patela; local 5: 2 cm proximal à borda superior da patela; local 6: 2 cm proximal à borda medial superior da patela; local 7 : 3 cm medial ao ponto médio da borda medial da patela; local 8: no centro de patela. Foram feitas três medições, sendo considerada a média da LDP obtida em cada momento do teste, com intervalo de 60 segundos para cada aferição (ARENDT-NIELSEN et al., 2010).

Para normalizar os dados do teste algométrico, foi escolhido um ponto localizado abaixo da fossa cubital, como medida de referência (GRONE et al., 2012).

4.6.3.9 Fleximetria

A medida da amplitude de movimento angular foi realizada a partir do Flexímetro (Sanny TM americano Medical do Brasil Ltda, São Bernardo do Campo, Brasil), durante os movimentos de flexão e extensão do joelho, de forma ativa. Para a flexão, o paciente em decúbito ventral, com joelhos apoiados sobre uma maca e os tornozelos fora dela, o flexímetro foi posicionado na face lateral do tornozelo, do lado analisado, impedindo a pelve de realizar hiperlordose lombar. Para a extensão, o movimento inicia-se na posição

de máxima flexão, calculando-se o valor de extensão a partir da subtração do valor obtido no posicionamento inicial. Ambas as medidas foram realizadas de forma bilateral. Duas repetições de cada movimento foram realizadas e a média foi usada para análise (RAIMUNDO; MOREIRA; SANTANA, 2007).

4.6.3.10 Teste de caminhada de 6 minutos

Num corredor marcado a cada 1 metro, totalizando 30 metros de extensão, o indivíduo percorreu o trajeto caminhando, sendo instruído a manter a velocidade o mais constante possível, durante 6 minutos, perfazendo a maior quantidade de voltas no corredor até o final do tempo. A paciente foi orientada a verbalizar desconfortos, bem como a possibilidade de interromper o teste a qualquer instante. Ao final do teste, foi anotado a quantidade de metros percorridos por cada paciente.

4.6.3.11 *Time up and go test*

Inicialmente, o indivíduo esteve sentado numa cadeira sem apoio de braços, com as costas apoiadas, quando foi instruído a levantar-se, caminhar um corredor de três metros marcado ao seu final e voltar pelo mesmo percurso, sentando-se novamente na cadeira. O tempo gasto para realizar esta tarefa – levantar da cadeira, caminhar 3 metros, retornar e sentar-se novamente – foi cronometrado. O teste foi realizado 2 vezes, a primeira para ambientação do indivíduo, e a segunda considerada como resposta do teste (PODSIADLO, RICHARDSON, 1991).

4.6.4 Intervenções

Logo após a avaliação, as pacientes foram alocadas em um dos grupos de forma aleatória.

4.6.4.1 Grupo Formulação

As pacientes fizeram uso da formulação diariamente, duas vezes ao dia, uma pela manhã e outra a noite, durante 8 semanas. O investigador entregou a paciente 1 spray mensalmente, a mesma foi orientada a apertar a válvula 7 vezes e fazer a aplicação de forma tópica em toda região do joelho que apresentasse quadro algico até não haver sobra do produto na pele. Também receberam um diário para controle da aplicação, onde elas registravam o dia, horário da aplicação e o nível de dor.

4.6.4.2 Grupo Terapia Combinada

Os indivíduos fizeram uso da formulação seguindo as mesmas orientações do Grupo Formulação, no entanto eles receberam atendimento fisioterapêutico duas vezes por semana, em dias intercalados, durante o período de 8 semanas, totalizando 16 sessões em 2 meses. Foi utilizado o mesmo protocolo de Santana, (2022), como está descrito no Quadro 2.

A progressão dos exercícios foi realizada de acordo com o que foi descrita para cada tipo de movimento. Entretanto, no início do atendimento, a paciente era questionada quanto ao nível de dor sentido; havendo piora na Escala verbal numérica da dor (EVN), as progressões eram suspensas. Caso a dor permanecesse no mesmo nível ou diminuísse, as progressões eram mantidas.

4.6.4.3 Grupo Fisioterapia

Foi realizado o mesmo protocolo de exercício do Grupo Terapia Combinada, no entanto, as pacientes não fizeram uso da formulação.

4.6.4.4 Grupo Placebo

Os indivíduos seguiram as mesmas orientações do Grupo Formulação, contudo a formulação que eles receberam não continha o “piqui”. Após finalizar o período de tratamento todos foram submetidos ao protocolo de reabilitação pela fisioterapia, o que lhes garantiu os princípios de beneficência e justiça preconizada em pesquisas realizadas em seres humanos.

Quadro 2: Protocolo de fisioterapia

	Objetivo	Tempo/Parâmetros	Descrição	Evolução / OBS
MOBILIDADE	Treino de mobilidade			
	Ganho de ADM	30 segundos cada	1 – Tornozelo (circundução, dorsiflexão) 2- Quadril (latero-lateral, ântero-posterior, rotação)	-
FORTELECIMENTO	Elevação Pélvica/ Ostra DD/ Ostra DL			
	Fortalecimento de MMII em cadeia cinética fechada	3 séries, com 10 repetições cada, descanso de 30 segundos entre as séries	Elevação pélvica- Paciente em decúbito dorsal, quadril e joelhos flexionados e pés apoiados no chão, realiza a elevação do quadril. Ostra DD e DL Paciente realiza movimento de rotação externa e abdução de quadril, em DL e DD com os joelhos semifletidos e pés juntos	Evolui 2 repetições por semana
	Abdominal Infra			
	Fortalecimento de Abdômen	3 séries, com 10 repetições cada, descanso de 30 segundos entre as séries	Paciente em decúbito dorsal, realiza flexão de quadril	Evolui 2 repetições por semana
	Prancha Frontal			
	Fortalecimento de Abdômen	3 séries de 30 segundos	Paciente em decúbito ventral com apoio de cotovelo e pés.	Evolui 10 segundos por semana
	Subida e descida de escada			
	Fortalecimento de MMII em cadeia cinética fechada (unipodal)	3 séries, subindo e descendo 10 degraus, pausa de 30 segundos entre cada série	Paciente fará a subida e descida de escada, com supervisão do fisioterapeuta e se necessário utilizar do auxílio do corrimão	Evolui 3 degraus a cada semana
F	Agachamento bipodal (dominância de quadril)			
	Fortalecimento de MMII em cadeia cinética fechada	3 séries, com 10 repetições cada, descanso de 30 segundos entre as séries	Paciente fará agachamento, até 90° de flexão de joelho	Evolui 2 repetições por semana
	Fortalecimento muscular de quadríceps com caneleira			
E	Fortalecimento de MMII em cadeia cinética fechada	3 séries, com 10 repetições cada, descanso de 30 segundos entre as séries	Paciente sentado irá realizar a extensão de joelho	Evolui 2 repetições por semana
	Treino aeróbico, agilidade e marcha/ Bicicleta			

	Ganho de capacidade aeróbica e treino de marcha	1 – Caminha em linha reta por 60 metros; 2 – Caminha em zig zag por um corredor de 50 metros; 3 – Caminhada com 10 obstáculos de 20cm de altura por 50 metros 4- Bicicleta	O paciente será instruído a caminhar na velocidade maior possível, de forma confortável, sem dor. O mesmo começará o percurso e terminará sentado, cronometrando-se o tempo total para sua finalização. 10 minutos na bicicleta	O paciente será instruído a diminuir cerca de 25% do seu tempo inicial.
--	---	---	---	---

4.6.5 Análise estatística

Para a análise descritiva foram utilizadas as medidas de tendência central, média ($\bar{X}$) $\pm$ Desvio Padrão (DP). Para a verificação da normalidade das variáveis foi utilizado o teste de Shapiro Wilk, tendo em vista o tamanho da amostra. Para a avaliação do desempenho entre os grupos foi realizado o teste ANOVA (TwoWay), com pós-teste de Bonferroni. O tratamento estatístico foi realizado através do software *GraphPad Prism*. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

A seleção das participantes para o presente estudo decorreu da seleção por amostra de conveniência com um total de 263, porém, 198 foram excluídas por não entrarem nos critérios de inclusão necessários, sendo eles: 1) Idade ($n = 134$); 2) Gênero ($n = 17$); 3) Outros ($n = 45$) e por não conseguir realizar atividade ($n = 2$). Deram início ao tratamento 65 mulheres, e deste número, 15 abandonaram durante o tratamento por motivos pessoais diversos e 10 não realizaram a avaliação final. Sendo assim, 40 pacientes concluíram o estudo (Figura 2). O tamanho da amostra neste estudo foi determinado com base em uma revisão da literatura, considerando trabalhos anteriores que abordaram questões semelhantes (AGUIAR et al., 2016; BRAGHIN et al., 2018; ALMEIDA et al., 2021).

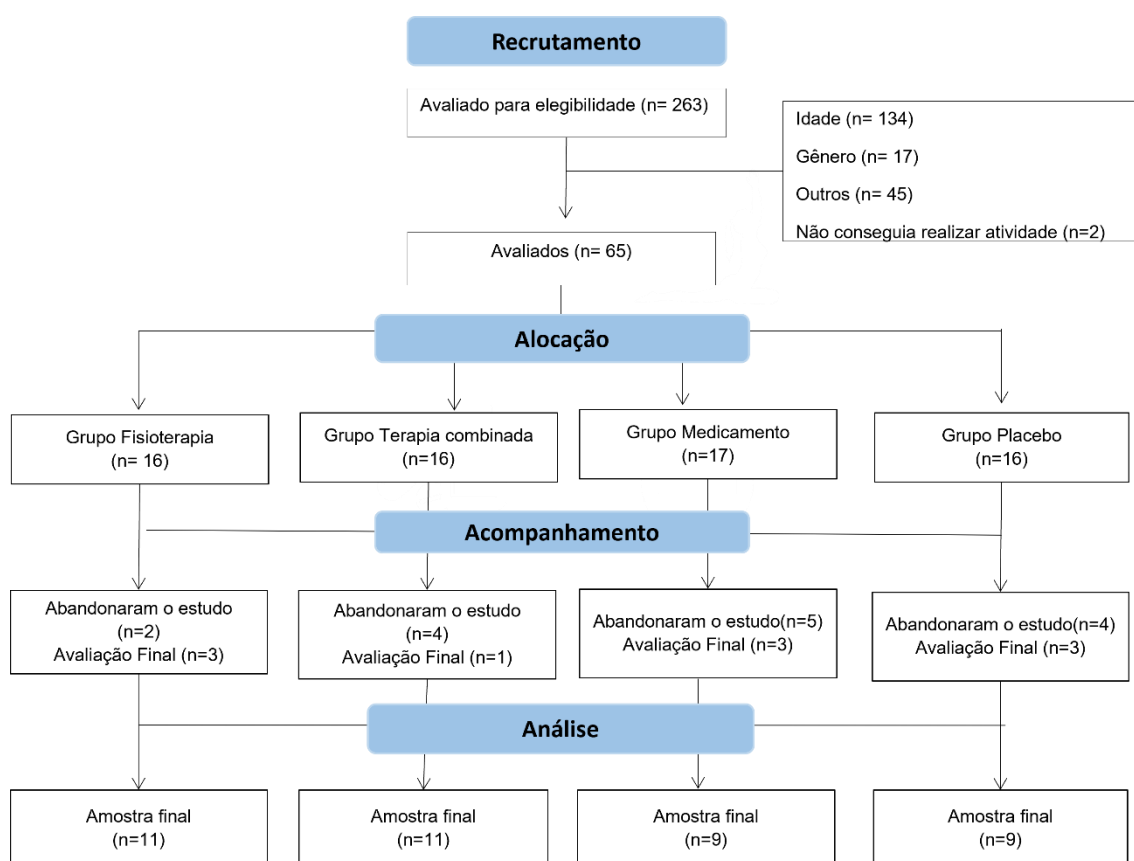


Figura 2. Fluxograma de seguimento das pacientes.

Em relação à caracterização dos sujeitos, as mulheres do presente estudo apresentaram uma pequena variação nas idades sem diferença estatística entre os grupos para este parâmetro ($p > 0,05$). A menor média ($\pm dp$) de idade foi observada no grupo fisioterapia ($52,6 \pm 4,6$) e a maior média foi observada no grupo formulação ($57,1 \pm 7,2$). Em relação ao IMC, não foi observada diferença entre os grupos ($p = 0,510$), o grupo

terapia combinada apresentou a menor média ($\pm$ dp) ($29,7 \pm 6,3$), enquanto o grupo placebo apresentou a maior média ($33,4 \pm 4,8$). Também não foram observadas diferenças na altura das pacientes, nem em relação ao peso ($p = 0,209$) (Tabela 1).

Tabela 1: Caracterização quanto a idade, peso, altura e índice de massa corporal (IMC) das pacientes tratados ou não com uma nanoemulsão na forma de spray contendo óleo de “piqui”

VARIÁVEL	GRUPO				Valor <i>p</i>
	Fisioterapia (n= 11)	Combinada (n= 11)	Formulação (n= 9)	Placebo (n= 9)	
Idade, anos $\bar{x}$ (DP)	52,6 (4,6)	56,1 (4,5)	57,1 (7,2)	54,5 (4,4)	0,104
Peso, kg $\bar{x}$ (DP)	74,2 (10,2)	73,9 (13,4)	78,9 (19,1)	84 (10,8)	0,209
Altura, m $\bar{x}$ (DP)	1,57 (0,05)	1,58 (0,06)	1,57 (0,06)	1,59 (0,01)	0,801
IMC, kg/m ² $\bar{x}$ (DP)	30 (4,2)	29,6 (6,2)	30 (9,6)	33,3 (4,7)	0,510

Legenda: IMC: índice de massa corpórea, kg: quilograma, m: metros, *p* é significativo quando < 0,05. Para análise estatística foi utilizado o Teste de Shapiro Wilk.

5.1 Dosagem de citocinas

A análise dos dados do IL-1 β mostrou que não houve interação significativa entre os fatores TEMPO e TRATAMENTO ($F_{3, 60}=0,455$; $p=0,714$) (Figura 3).

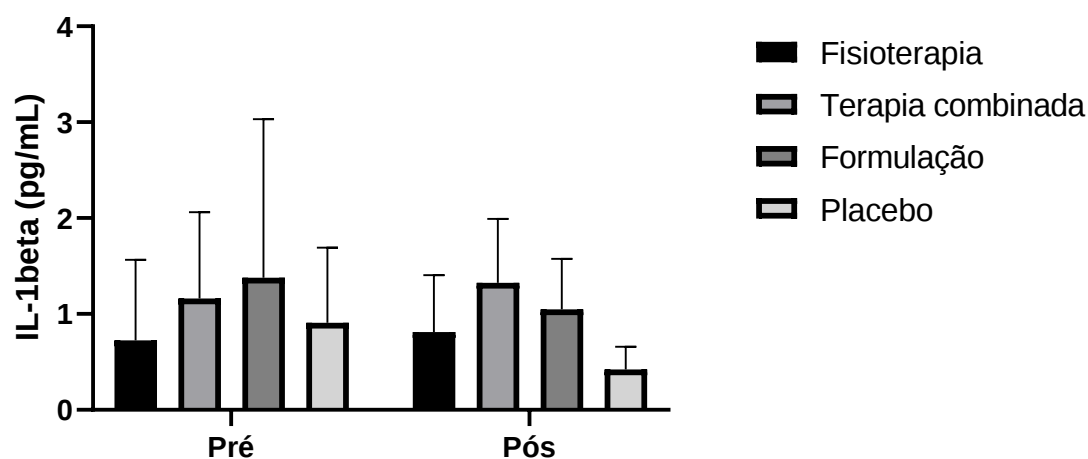


Figura 3. Concentração de IL-1 β sanguínea obtida de pacientes com OA tratados ou não com uma nanoemulsão na forma de spray contendo óleo de “piqui”. ANOVA de duas vias para medidas repetidas seguida de pós-teste de Bonferroni. Dados em média $\pm$ desvio-padrão.

Já em relação à análise dos dados do TNF- α , ANOVA mostrou que não houve interação significativa entre os fatores TEMPO e TRATAMENTO ($F_{3, 48}=1,493$;

$p=0,228$) (Figura 4). Não foi possível analisar as amostras do grupo placebo, devido o número da amostra.

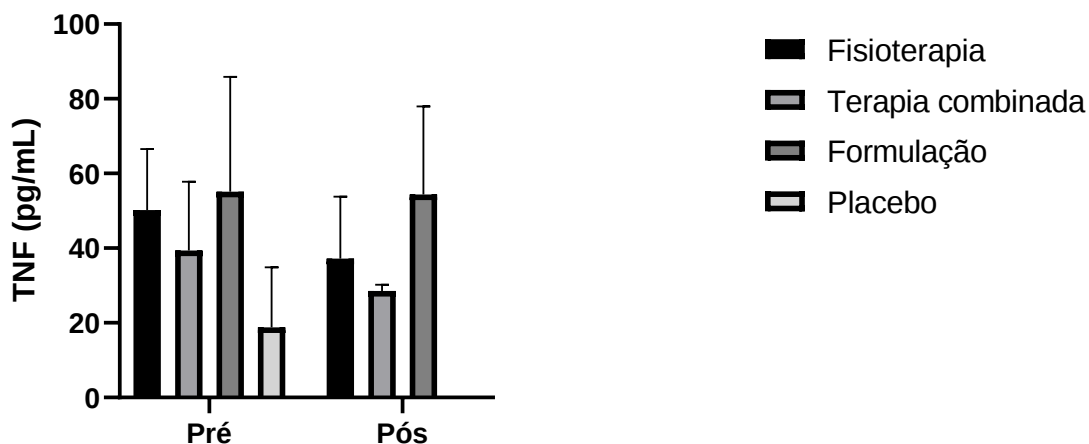


Figura 4. Concentração de TNF- α sanguínea obtida de pacientes com OA tratados ou não com uma nanoemulsão na forma de spray contendo óleo de “piqui”. ANOVA de duas vias para medidas repetidas seguida de pós-teste de Bonferroni. Dados em média $\pm$ desvio-padrão. Obs.: Devido a problemas técnicos não foi possível analisar as amostras do grupo placebo no pós.

5.2 Questionário de qualidade de vida específico para osteoartrite (WOMAC)

Os dados obtidos após a aplicação do WOMAC foram analisados pelo teste ANOVA de duas vias, o qual mostrou que houve interação significativa entre os fatores TEMPO e TRATAMENTO ($F_{3, 100}=6,449$; $p<0,01$), portanto, foi realizado o pós-teste. A análise dos dados mostrou que houve diferença significativa no grupo fisioterapia no pré e pós, de modo que foi observada melhoria nos indicadores de qualidade de vida (Figura 5).

Ao analisar os dados em separado, função, dor e rigidez, foi observado que apenas no parâmetro rigidez houve interação significativa entre os fatores TEMPO e TRATAMENTO ($F_{3, 84}=2,855$; $p=0,042$), porém a análise em separado não foi significativa (Figura 5).

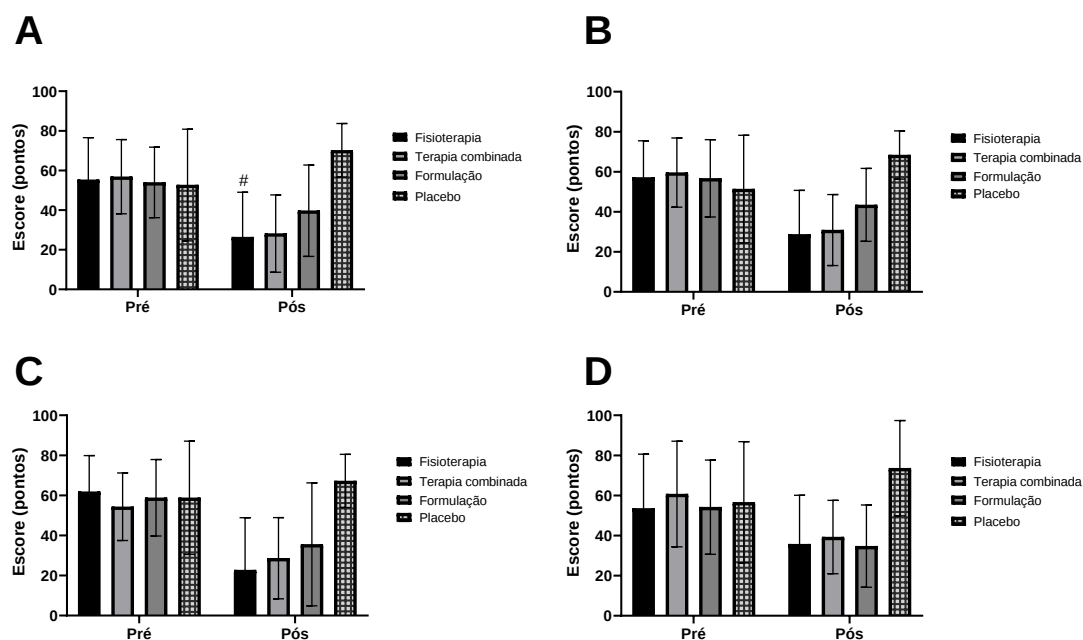


Figura 5. Questionário de qualidade de vida específico para osteoartrite (WOMAC) com paciente tratados ou não com uma nanoemulsão na forma de spray contendo óleo de “piqui”. (A) Pontuação geral, (B) Função, (C) Dor, (D) Rigidez articular. ANOVA de duas vias para medidas repetidas. Dados em média $\pm$ desvio-padrão. #Diferença significativa em relação ao antes no grupo fisioterapia ($p < 0,05$).

5.2 Escala Tampa para Cinesiofobia (ETC)

A análise dos dados da cinesiofobia através da escala tampa mostrou que não houve interação significativa entre os fatores TEMPO e TRATAMENTO ($F_{3, 101} = 2,565$; $p = 0,06$), portanto os fatores principais foram analisados individualmente de forma que também não foram observadas diferenças estatisticamente significantes nos fatores (Figura 6).

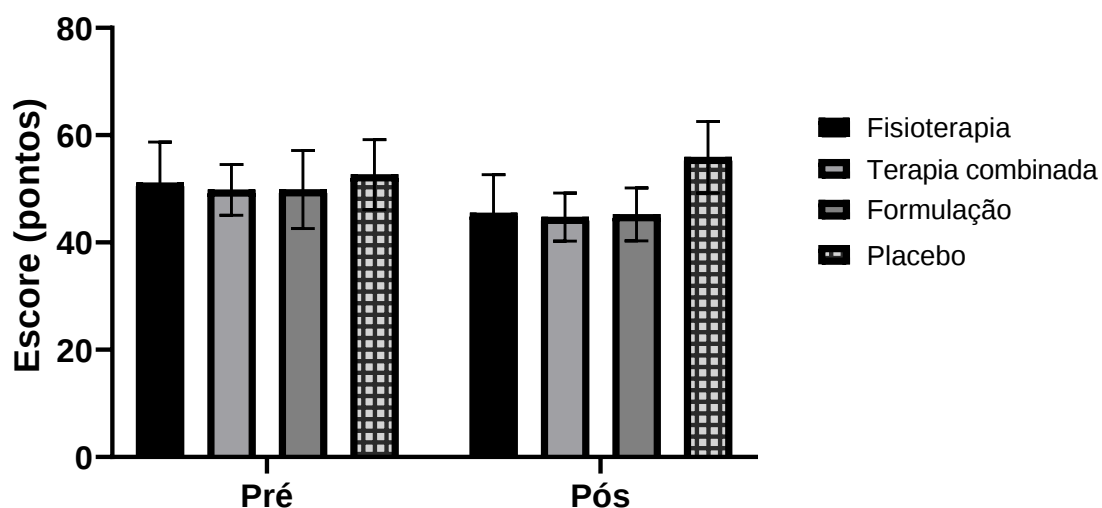


Figura 6. Escala de cinesiofobia em pacientes com OA tratados ou não com uma nanoemulsão na forma de spray contendo óleo de “piqui”. ANOVA de duas vias para medidas repetidas. Dados em média $\pm$ desvio-padrão.

5.3 Escala de Catastrofização da dor

A análise dos dados da catastrofização da dor mostrou que não houve interação significativa entre os fatores TEMPO e TRATAMENTO ($F_{3, 101}=1,840$; $p=0,144$), portanto os fatores principais foram analisados individualmente de forma que não foi evidenciado diferenças significativamente estatísticas nos fatores (Figura 7).

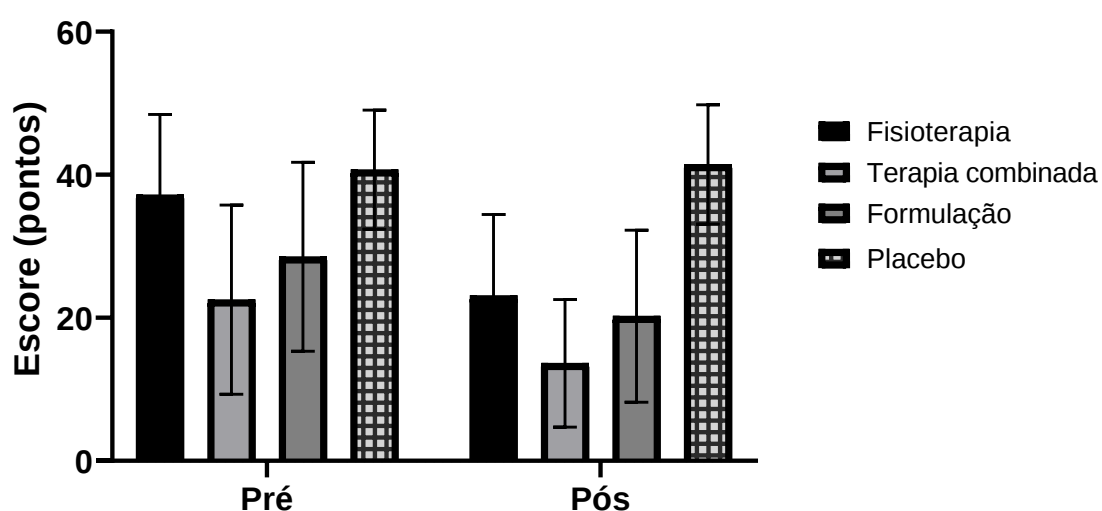


Figura 7. Escala de catastrofização da dor em pacientes com OA tratados ou não com uma nanoemulsão na forma de spray contendo óleo de “piqui”. ANOVA de duas vias para medidas repetidas. Dados em média $\pm$ desvio-padrão.

5.4 Escala de Lysholm

Os dados obtidos após a aplicação da escala de Lysholm, onde foram avaliados os sintomas do joelho, foram analisados pelo teste ANOVA de duas vias, o qual mostrou que houve interação significativa entre os fatores TEMPO e TRATAMENTO ($F_{3, 101}=11,050$; $p<0,001$). A análise pelo pós-teste mostrou que houve diferença apenas entre o grupo fisioterapia e grupo placebo, de modo que a fisioterapia melhorou os sintomas do joelho ($p = 0,005$) (intergrupo). Além disso, o grupo fisioterapia ($p = 0,002$) (intragrupo) e o grupo terapia combinada ($p<0,05$) mostraram melhoria nos sintomas quando comparados com o pré de cada grupo (Figura 8).

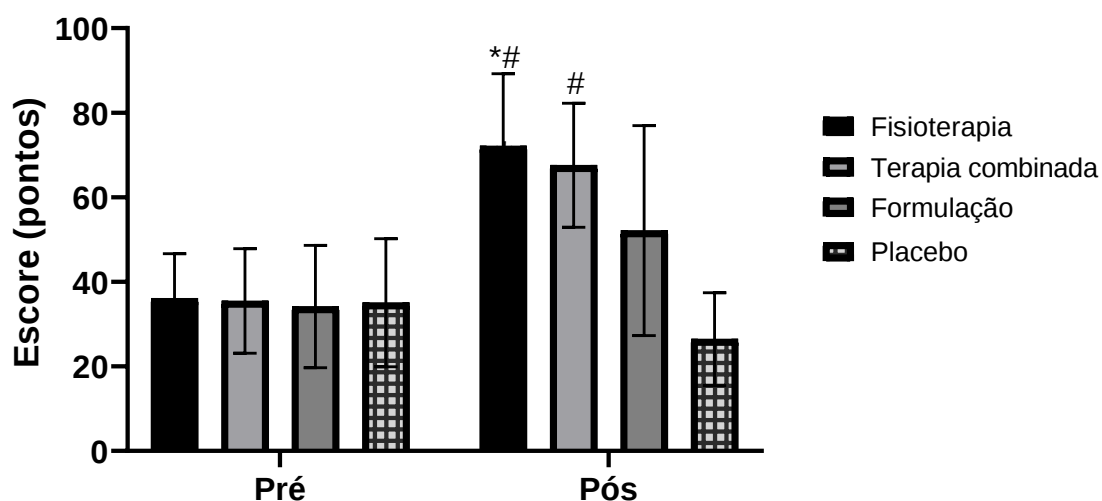


Figura 8. Escala de Lysholm em pacientes com OA tratados ou não com uma nanoemulsão na forma de spray contendo óleo de “piqui”. *Diferença significativa em relação ao grupo placebo no pós ($p<0,05$). #Diferença significativa em relação ao pré – intragrupo ($p<0,05$). ANOVA de duas vias para medidas repetidas seguida de pós-teste de Bonferroni. Dados em média $\pm$ desvio-padrão.

5.5 Escala Verbal Numérica (EVN)

A análise dos dados da dor mostrou que houve interação significativa entre os fatores TEMPO e TRATAMENTO ($F_{3, 101}=13,020$; $p<0,001$). A análise pelo pós-teste mostrou que houve diferença entre o grupo fisioterapia e grupo placebo ($p < 0,001$), terapia combinada e o grupo placebo ($p < 0,001$) e o grupo formulação e grupo placebo ($p < 0,001$) após a intervenção, indicando que os tratamentos diminuíram o nível de dor das pacientes. Ao realizar análise intragrupo, foi observado também que os grupos

fisioterapia, terapia combinada e formulação apresentaram menores níveis de dor após a intervenção ($p = 0,000$), diferentemente do grupo placebo ($p = 0,913$) (Figura 9).

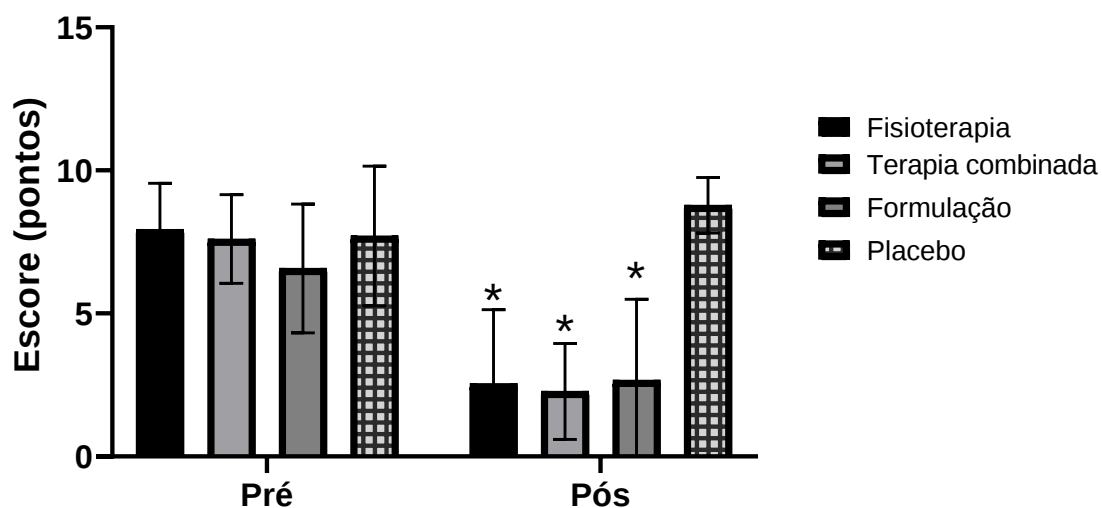


Figura 9. Escala verbal numérica em pacientes com OA tratados ou não com uma nanoemulsão na forma de spray contendo óleo de “piqui”. *Diferença significativa em relação ao grupo placebo no pós ($p < 0,05$). ANOVA de duas vias para medidas repetidas seguida de pós-teste de Bonferroni. Dados em média $\pm$ desvio-padrão.

5.6 Algometria

A análise dos dados do limiar de dor por pressão mostrou que houve interação significativa entre os fatores TEMPO e TRATAMENTO ($F_{3, 101} = 4,562$; $p = 0,000$). A análise pelo pós-teste mostrou que houve diferença entre o grupo terapia combinada e grupo placebo ($p = 0,05$), e formulação e o grupo placebo ($p = 0,001$), ou seja, as pacientes destes grupos tiveram uma percepção menor da dor. Foi observado também que o grupo formulação apresentou menor percepção de dor no ‘pós’ quando comparado com o ‘pré’ da intervenção ($p = 0,012$) (Figura 10).

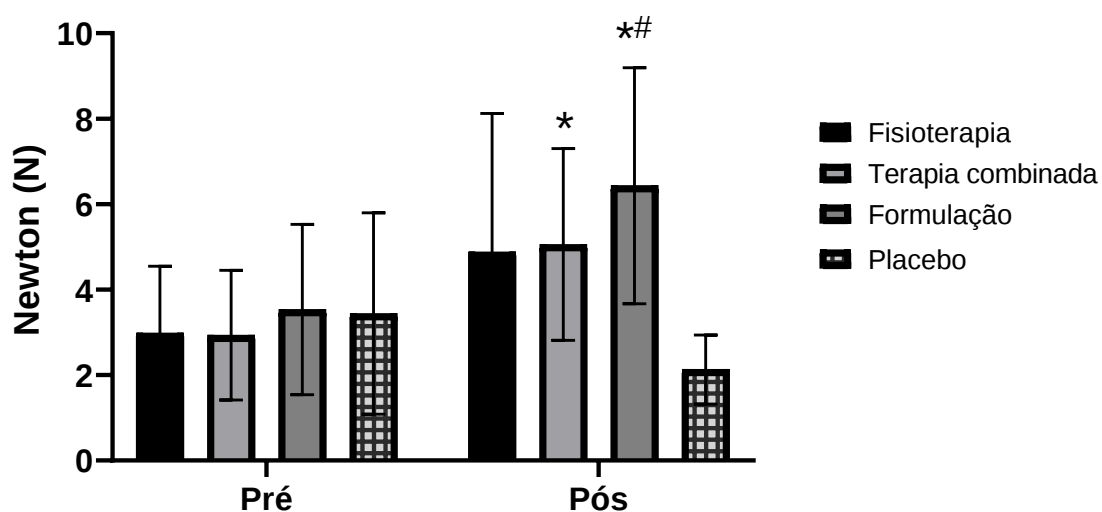


Figura 10. Algometria em pacientes com OA tratados ou não com uma nanoemulsão na forma de spray contendo óleo de “piqui”. *Diferença significativa em relação ao grupo placebo no pós. #Diferença significativa em relação ao pré no grupo terapia combinada ($p < 0,05$). ANOVA de duas vias para medidas repetidas seguida de pós-teste de Bonferroni. Dados em média $\pm$ desvio-padrão.

5.7 Fleximetria

A análise estatística dos dados de amplitude do movimento para flexão do joelho, obtidos por meio da fleximetria não revelou interação significativa entre os fatores TEMPO e TRATAMENTO ($F_{3, 78} = 2,325$; $p = 0,008$). (Figura 11).

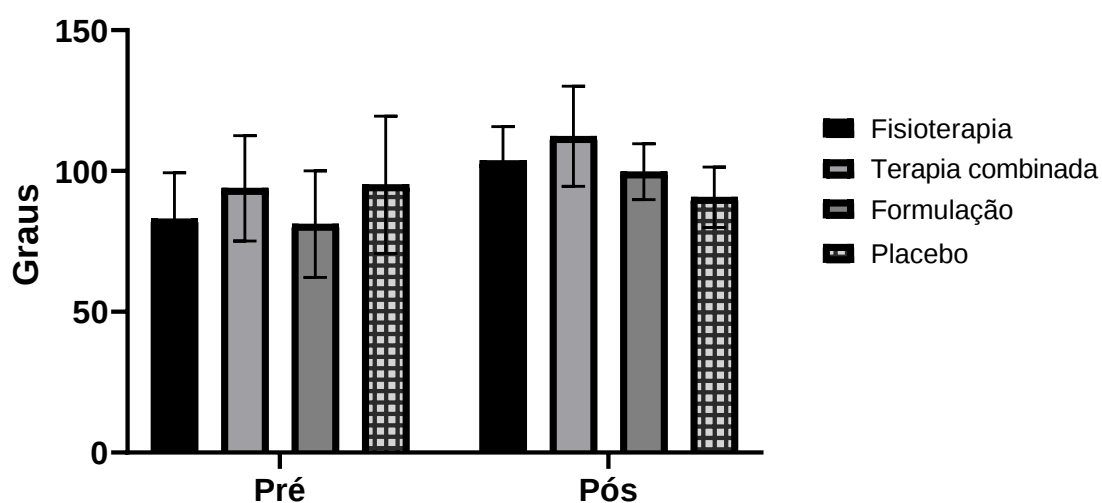


Figura 11. Fleximetria em pacientes com OA tratados ou não com uma nanoemulsão na forma de spray contendo óleo de “piqui”. ANOVA de duas vias para medidas repetidas. Dados em média $\pm$ desvio-padrão.

5.8 Dinamometria

A análise dos dados da força muscular mostrou que não houve interação significativa entre os fatores TEMPO e TRATAMENTO para nenhuma das movimentações FLE ($F_{3, 98}=0,216$; $p=0,884$), EXT ($F_{3, 99}=0,008$; $p=0,999$), para nenhum dos grupos investigados (Figura 12).

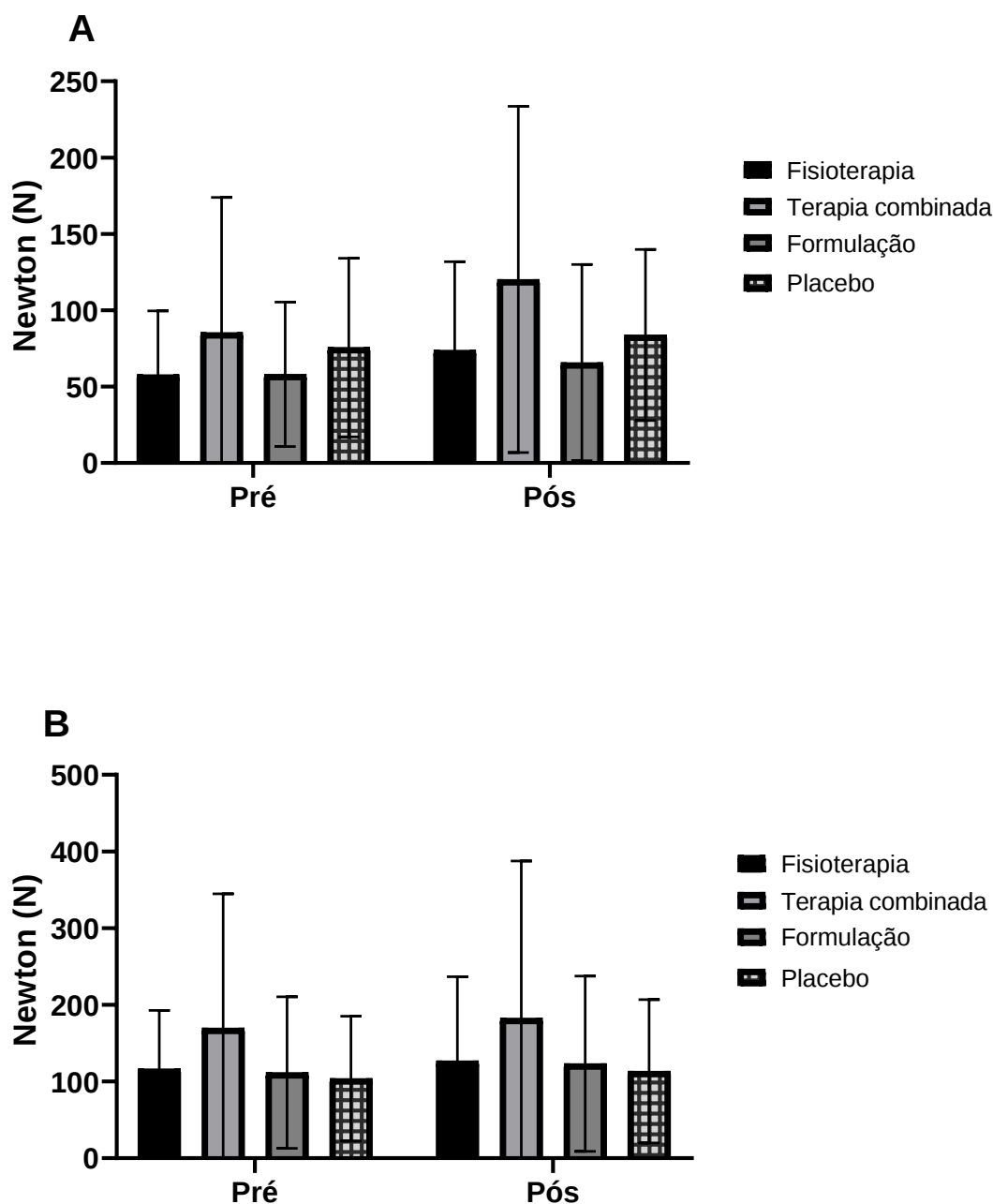


Figura 12. Dinamometria em pacientes com OA tratados ou não com uma nanoemulsão na forma de spray contendo óleo de “piqui”. (A) Flexão e (B) Extensão. ANOVA de duas vias para medidas repetidas. Dados em média $\pm$ desvio-padrão.

5.9 Teste de caminhada de 6 minutos

A análise dos dados do teste de caminhada de 6 minutos, com intuito de verificar a qualidade da locomoção mostrou que houve interação significativa entre os fatores TEMPO e TRATAMENTO ($F_{3, 101}=2,619$; $p=0,050$). A análise pelo pós-teste mostrou que houve diferença entre o grupo fisioterapia e grupo placebo ($p > 0,001$), e terapia combinada e o grupo placebo ($p = 0,001$), de modo que as pacientes destes grupos caminharam mais e melhor que as pacientes do grupo placebo. (Figura 13).

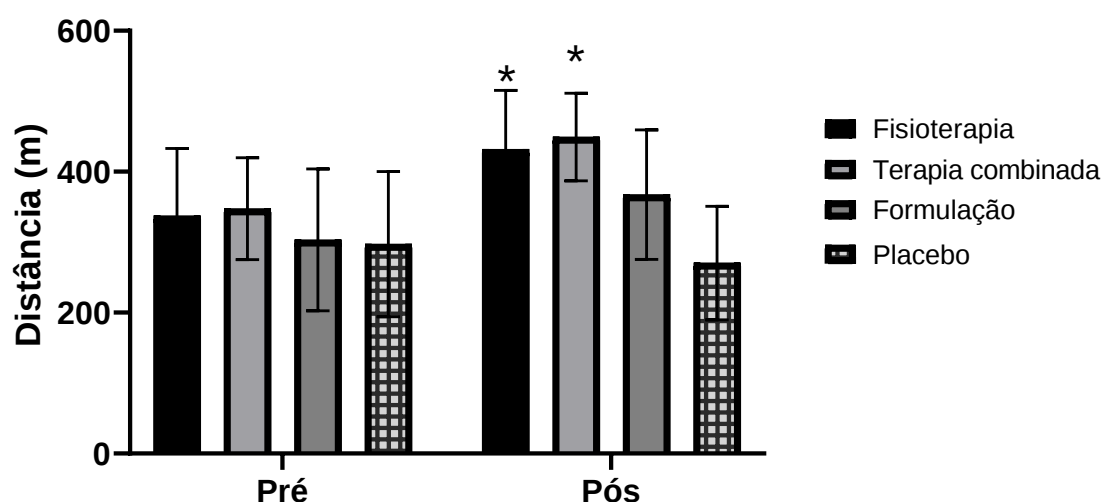


Figura 13. Teste de caminhada de 6 minutos em pacientes com OA tratados ou não com uma nanoemulsão na forma de spray contendo óleo de “piqui”. *Diferença significativa em relação ao grupo placebo no pós ($p<0,05$). ANOVA de duas vias para medidas repetidas seguida de pós-teste de Bonferroni. Dados em média $\pm$ desvio-padrão.

5.10 Time up and go test

A análise dos dados do *Time up and go test* mostrou que não houve interação significativa entre os fatores TEMPO e TRATAMENTO ($F_{3, 101}=1,777$; $p=0,156$). Essa avaliação possui intuito de avaliar a mobilidade e equilíbrio, além de ter uma relação com o risco de queda, medo de cair e desempenho funcional (Figura 14).

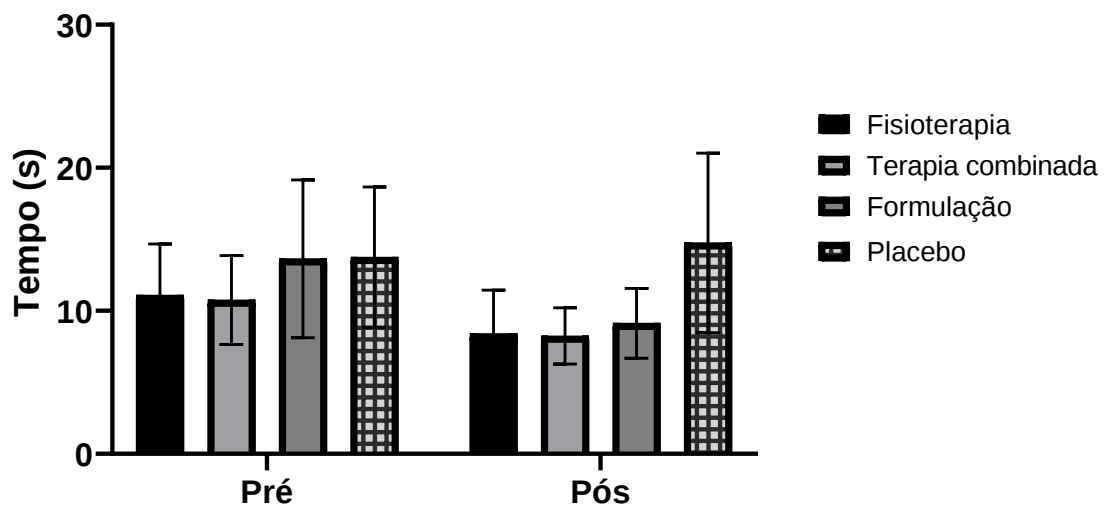


Figura 14. *Time up and go* teste em pacientes com OA tratados ou não com uma nanoemulsão na forma de spray contendo óleo de “piqui”. ANOVA de duas vias para medidas repetidas seguida de pós-teste de Bonferroni. Dados em média $\pm$ desvio-padrão.

6 DISCUSSÃO

Diante dos dados da literatura e dos resultados preliminares obtidos com uma formulação desenvolvida por De Faro Silva et al. (2022), o presente estudo buscou aperfeiçoar a formulação, mudando parâmetros farmacotécnicos, buscando otimizar o perfil anti-inflamatório do óleo de “piqui”, para isso optou-se utilizar uma nanoemulsão, onde foi possível aumentar a concentração de óleo “piqui” na fórmula, e a partir disso avaliar seu perfil terapêutico, associado ou não, ao tratamento fisioterapêutico em pacientes com osteoartrite de joelho num ensaio clínico randomizado duplo cego. De maneira geral, o presente estudo mostrou que os grupos ativos (formulação, terapia combinada, fisioterapia) apresentaram resultado terapêutico benéfico nas variáveis: sintomas de dor, força muscular para flexão e extensão do joelho, modulação condicionada da dor, limiar de dor por pressão e amplitude de movimento. Destacando que, especificamente em relação à amplitude de movimento, somente a formulação foi capaz de promover melhorias significativas no quadro das pacientes.

Os grupos de pacientes avaliados não apresentavam diferenças significativas no índice de massa corporal (IMC), peso, idade e altura, portanto, estes fatores não foram considerados vieses para os efeitos observados decorrentes do tratamento. A média de idade dos grupos no presente estudo foi mais ou menos cinquenta e um anos, dados estes que estão de acordo com o observado nas estimativas. Há a estimativa de que a osteoartrite esteja presente em cerca de 27% dos pacientes com menos de setenta anos, destacando-se que ela é muito mais expressiva em mulheres acima dos cinquenta anos, devido ao período de menopausa (NATIONAL INSTITUTE ON AGING, 2022; WADE, 2011; HUNTER, MARCH, CHEW, 2020; POMPEI et al., 2022).

Ainda, no presente estudo, as pacientes foram classificadas como estando levemente acima do peso ou com obesidade grau I. Esta condição pode aumentar o risco de osteoartrite, uma vez que se sabe que tanto o sobrepeso quanto a obesidade aumentam significativamente o risco de osteoartrite do joelho (ZHENG et al., 2015). Além disso está diretamente relacionada a piores prognósticos físicos e clínicos, devido a maiores cargas mecânicas articulares, como também a predisposição a síndromes metabólicas, como diabetes, que acarretam efeitos sistêmicos e nas articulações (RAUD et al., 2020). Outro ponto que se destaca com a obesidade é que ela pode contribuir para a morbidade da OA através de um “estado micro inflamatório crônico”, em que ocorrem mudanças a

nível do sistema imune, com a manutenção de cascatas pró inflamatórias, que podem gerar piores prognósticos nesta população (NEDUNCHEZHIAN et al., 2022). Uma das justificativas para tal, é o fato de que o aumento da carga sobre a articulação do joelho em indivíduos com excesso de peso e à elevação das concentrações séricas e teciduais de citocinas e adipocinas pró-inflamatórias, que podem acelerar o desenvolvimento da doença e aumentar o risco de dor e perda de funcionalidade nas articulações (THIJSEN et al., 2015; STANNUS et al., 2010; JIN et al., 2015).

Como uma das principais intenções com o tratamento conservador é inibir a transição de pacientes para fila de cirurgias, foi importante dar autonomia ao paciente com a aplicação do óleo sendo realizada pelo mesmo em casa, e a longo prazo, gerar uma promoção de independência funcional desses indivíduos. O acompanhamento direto das aplicações diárias do óleo pela paciente em casa foi realizado por meio de um diário autorrelatado.

A amostra do presente estudo foi por conveniência, composta por pacientes vinculados ao ambulatório de reumatologia do hospital universitário. O estudo atendeu pacientes do SUS encaminhados por fluxo interno do HU e pela rede NUCAR, contribuindo para a redução de filas e resolutividade na condição de saúde, inferindo diretamente no quadro de dor/incapacidade dos pacientes. O protocolo proposto pelo estudo foi de fácil realização, pensando na expansibilidade e possibilidade de extrapolar os resultados e intervenções para serem aplicados em quaisquer pacientes com osteoartrite de joelho. Devido às dificuldades de locomoção até o centro de saúde, problemas de saúde associados, ou até mesmo por se sentirem melhor ao ponto de não necessitarem dar continuidade, a porcentagem de pacientes que desistiram do estudo se tornou uma limitação do presente estudo.

Os resultados do estudo demonstraram que a formulação contendo o óleo obtido da polpa dos frutos de *C. coriaceum*, rica em ácido palmítico e ácido oleico, apresentou melhorias significativas em diversos parâmetros relacionados à osteoartrite. E que a formulação associada a fisioterapia e a fisioterapia isolada igualmente mostraram benefícios clínicos e estatisticamente significativos aos pacientes. Essa melhoria clínica dos pacientes incluiu manejo da dor, na força muscular, modulação condicionada da dor, limiar de dor por pressão e amplitude de movimento.

Quanto aos parâmetros sanguíneos, não foram observadas diferenças entre os grupos para o TNF- α e IL-1 β , sabe-se que ambos são centrais na orquestração da resposta imune inflamatória e da dor; e que os tratamentos neutralizantes do TNF- α têm sido bem-sucedidos no tratamento de patologias inflamatórias e autoimunes crônicas (SEBBA, 2021; VAN LOO; BERTRAND, 2023). Já é bem conhecido que diversos tipos de exercício, aeróbicos, multimodal, resistido, são capazes de reduzir ambos os fatores (AMIN et al., 2021). No entanto, a depender do protocolo e de outras variáveis, como tipo, volume, intensidade e frequência de exercício, pode-se não observar diferença (AMIN et al., 2021).

Vale destacar que a condição clínica das pacientes pode ter influenciado o resultado, uma vez que a osteoartrite é uma condição clínica em que se observa o aumento da TNF- α e IL-1 β , consequentemente, o protocolo aplicado não tenha sido suficiente para observar uma diferença significativa nesses parâmetros. Runhaar et al. (2019) mostraram que a mudança nos fatores inflamatórios após a intervenção com exercício foi um mediador que não teve um efeito tão significativo quanto o efeito sobre a função em indivíduos com sobrepeso e obesos com osteoartrite. Resultados estes que se assemelham aos observados no presente estudo, pois não foi observado efeito nas citocinas, porém observamos alteração na função.

Ainda, uma meta-análise sugere que tanto o sobrepeso quanto a obesidade aumentam significativamente o risco de osteoartrite do joelho (ZHENG et al., 2015). Isso pode ser atribuído ao aumento da carga sobre a articulação do joelho em indivíduos com excesso de peso e à elevação das concentrações séricas e teciduais de citocinas e adipocinas pró-inflamatórias, que podem acelerar o desenvolvimento da doença e aumentar o risco de dor e perda de funcionalidade nas articulações (THIJSEN et al., 2015; STANNUS et al., 2010; JIN et al., 2015). De acordo com o presente estudo, as pacientes foram classificadas como estando levemente acima do peso ou com obesidade grau I.

Os ácidos palmítico e oleico, presentes no óleo de “piqui”, podem estar envolvidos nos efeitos terapêuticos observados (KORBECKI e BAJDAK-RUSINEK, 2019). O ácido oleico, um ácido graxo monoinsaturado, possui propriedades anti-inflamatórias e pode modular a resposta imune e inflamatória. Estudos mostram que o ácido oleico pode inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α e a IL-6 (CARRILO et al.,

2012; KORBECKI e BAJDAK-RUSINEK, 2019). Além disso, o ácido palmítico, um ácido graxo saturado, também pode exercer efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes (KORBECKI e BAJDAK-RUSINEK, 2019). Destaca-se que compostos fenólicos presentes no óleo de “piqui” (tais como rutina, quercetina, epicatequina e isoquercetina), com propriedades analgésicas e anti-inflamatórias já descritas na literatura e que modulam citocinas pró-inflamatórias importantes, ao mesmo tempo que estimulam citocinas anti-inflamatórias, como IL-10, podem estar contribuindo para os efeitos terapêuticos evidenciados no presente estudo (ALVES et al., 2017; ARARUNA et al., 2014; LACERDA-NETO et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2017).

De Faro Silva et al. (2022) relataram que o uso da preparação farmacêutica contendo o óleo de “piqui” melhorou a qualidade de vida das pacientes nos aspectos sociais e funcionais, embora, não tenham observado alterações nos aspectos físicos, dor, emocionais, vitalidade, mental e geral. É importante ressaltar que, no presente estudo, as médias dos grupos diminuíram em todos os domínios, enquanto a média do grupo placebo permaneceu constante. Portanto, é possível que um tempo ou frequência de aplicação mais longos possam resultar em uma melhora significativa na qualidade de vida das pacientes, sendo necessário outros estudos para confirmar essa hipótese.

Pesquisas prévias, realizadas para avaliar a percepção de melhoria da qualidade de vida em pacientes, revelaram que uma diminuição no escore final entre 16% e 18% é o bastante para que o próprio paciente declare notável progresso em seu estado clínico (HMAMOUCI et al., 2012; MAILLEFERT et al., 2001). Nesse mesmo sentido, porém com porcentagens maiores, o nosso estudo mostrou que os tratamentos apresentaram diminuição do escore final ao avaliar a WOMAC (fisioterapia: 52,3%, terapia combinada: 50,5%, formulação: 26,3%), enquanto o grupo placebo apresentou um aumento no escore final. Ainda, em uma revisão sistemática conduzida por Devji e colaboradores (2017), os pesquisadores empenharam-se na definição da diferença clínica mínima, identificando uma variação de 12 pontos para a dor e 13 para o componente funcional. Em um estudo adicional conduzido por Clement e colaboradores (2018), que visava determinar a diferença mínima indicativa de melhoria clínica após a artroplastia total do joelho, foram encontradas variações mínimas de 8, 9 e 11 para rigidez, atividade física e dor, respectivamente, além de uma faixa de 10 a 17 pontos no escore total.

Ademais, em relação à catastrofização da dor, não houve alteração significativa em nenhum dos grupos avaliados no presente estudo. Esses resultados são corroborados

por estudos anteriores (DANCE, 2019; TONELLI et al., 2011; KEEFE et al., 2000), que indicam que mulheres tendem a relatar maior percepção de dor e têm maior propensão à catastrofização da dor, tornando mais difícil observar alterações nesse parâmetro nessa amostra especificamente. Também é possível que a aplicação tópica da formulação contendo o óleo de “piqui” por algumas semanas não tenha a capacidade de modificar a função cognitiva relacionada à catastrofização, mesmo que as pacientes tenham percebido uma melhora na dor. Portanto, esses dados ressaltam a importância de considerar a formulação e o tipo de administração ao avaliar os efeitos terapêuticos de compostos como o óleo de “piqui”. Além disso, destacam a complexidade da percepção da dor e da sua influência em aspectos cognitivos, o que pode limitar a capacidade de observar alterações nesse parâmetro em estudos clínicos (MORIARTY et al., 2011).

Como esperado, foi observado que a fisioterapia foi capaz de melhorar os sintomas relacionados ao joelho das pacientes. É conhecido que a fisioterapia pode trazer benefícios para os sintomas em quadros de osteoartrite de joelho (ATALAY; DURMUS; GEZGINASLAN, 2021; PAGE; HINMAN; BENNELL, 2011). Além disso, estudos anteriores também relataram melhorias nos sintomas do joelho com a aplicação tópica do hidrogel contendo óleo de “piqui” (DE FARO SILVA et al., 2022), ou *in natura* em modelos experimentais pré-clínicos (SARAIVA et al., 2011). Embora não tenhamos observado um efeito significativo no presente estudo, é possível sugerir que a duração do tratamento ou a concentração do óleo não tenham sido adequadas para melhorar os sintomas do joelho, sendo necessário novos estudos para melhor caracterizá-la.

Em relação à dor, foi observado que as intervenções diminuíram a dor das pacientes. Assim, independente das intervenções, elas se mostraram significativamente efetivas em reduzir a dor a níveis praticamente nulos, mitigando um dos principais sintomas que criam perda da qualidade de vida para os pacientes (SHALHOUB et al., 2022).

O exercício físico é considerado padrão ouro no tratamento da osteoartrite de joelho, sendo indicado como primeira linha de tratamento (XIAO, 2020). O protocolo de exercício utilizado nesse estudo visou atingir as quatro variáveis mais comprometidas em pacientes com osteoartrite de joelho, a dor, rigidez articular, fraqueza muscular e diminuição da ADM, sendo composto por exercícios de mobilidade, fortalecimento muscular e aeróbicos.

Exercícios físicos multimodais geram melhora da capacidade funcional, através do aumento de força muscular, aumento de endurance e aptidão cardiorrespiratória, além da diminuição da inflamação local e sistêmica. Ao reunir essas funções o corpo consegue desempenhar com excelência os movimentos, reduzindo assim o impacto nas articulações e uma maior absorção de carga, além de melhorar características biomecânicas e estruturais do tendão e cartilagem e osso subcondral, reduzindo a expressão de fatores inflamatórios, aliviando a degeneração articular e reduzindo a dor (ZENG et al., 2021).

Algometria

O efeito da formulação na dor mostrou-se efetivo uma vez que também foi observado o aumento do limiar da dor por pressão para os grupos em que a formulação foi utilizada, os quais podem ter relação com a presença do ácido oleico e palmítico (SANTA-MARIA et al., 2023). Estes dados corroboram com estudos prévios que mostraram efeitos antinociceptivos e anti-inflamatórios do óleo de “piqui” em modelos experimentais usando roedores, os quais associaram estes efeitos a redução da migração leucocitária, sendo observadas reduções na liberação de citocinas no líquido sinovial e na imunomarcagem de TNF- α e ciclooxigenase-1 no tecido sinovial (OLIVEIRA et al., 2015). De acordo com estudos realizados por Saraiva et al. (2011), foi observado que o uso tópico do óleo de “piqui” apresentou efeitos anti-inflamatórios em modelos de edema de orelha induzido por diferentes agentes irritantes.

No entanto, em contraste com o presente estudo, De Faro Silva et al. (2022) avaliaram uma formulação de gel contendo óleo de “piqui” (*C. coriaceum*) nanoencapsulado para o tratamento da dor em mulheres com osteoartrite no joelho e não observaram efeito significativo para redução dos parâmetros algícos, mas a funcionalidade motora dos pacientes foi melhorada. É possível que a diferença de resultados esteja relacionada ao tipo de formulação utilizada, uma vez que o presente estudo empregou uma formulação em spray, contendo transcutol, agente que melhora a penetrabilidade dos princípios ativos, que pode favorecer a absorção do óleo de “piqui” em comparação com o gel utilizado no estudo de De Faro Silva et al. (2022). Consequentemente, os compostos fenólicos e os ácidos graxos presentes no óleo podem ter sido melhor absorvidos, aumentando a biodisponibilidade (utilizando um sistema nanoencapsulado, por exemplo) e o efeito terapêutico ter sido significativamente pronunciado. Além disso, a concentração utilizada também pode ter sido insuficiente para a redução dos parâmetros algícos.

Os resultados da força isométrica de quadríceps e isquiotibiais indicaram uma melhora clínica na função física nos grupos que receberam tratamento com fisioterapia, terapia combinada e formulação em comparação ao grupo controle-placebo. O resultado significativamente positivo para a fisioterapia era esperado, uma vez que estudos prévios já haviam demonstrado melhorias na função física em pacientes com osteoartrite de joelho submetidos a esse tipo de intervenção (FRANSEN et al., 2015). No entanto, os resultados obtidos com a formulação contendo o óleo de “piqui” mostrou-se particularmente promissora.

Ademais, como observado no presente, houve um aumento significativo na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6) nos grupos submetidos à fisioterapia e terapia combinada. A inatividade física em indivíduos com osteoartrite pode levar ao agravamento da dor e acelerar o comprometimento físico. Portanto, a prática de exercícios, a educação do paciente e a redução do sobrepeso são considerados o tratamento de primeira linha recomendado nas diretrizes para o manejo da osteoartrite de joelho e quadril (SKOU; ROSS, 2019).

O American College of Rheumatology estabelece como parâmetros saudáveis de normalidade para o Teste de Caminhada de 6 Minutos (TC6) uma faixa entre 400 a 700 metros, esses resultados foram encontrados no grupo fisioterapia e terapia combinada (CAZZOLETTI et al., 2022). No que tange à avaliação da melhora clínica mínima necessária para o TC6, um estudo conduzido por King e colaboradores (2022) buscou estabelecer essa relação, realizando um acompanhamento de indivíduos submetidos à artroplastia total de joelho. Os resultados indicaram que uma melhora de 74,3 metros correlacionou-se positivamente com as variáveis de qualidade de vida e percepção de melhora.

A melhora nos resultados do Teste de Caminhada de 6 Minutos (TC6) em ambos os grupos submetidos a exercícios terapêuticos pode ser atribuída à natureza da intervenção física, que inclui exercícios de fortalecimento muscular abrangendo diversos grupos musculares relevantes para a marcha, além de atividades aeróbicas utilizando a bicicleta ergométrica. Esses resultados corroboram com pesquisas recentes que apontam para os benefícios de programas abrangentes de exercícios para membros inferiores, os quais demonstram uma melhora significativa na distância percorrida. Isso ocorre devido à redução da dor, ganhos de força muscular e aprimoramento da mobilidade, fatores que

podem ser associados diretamente à melhoria dos resultados no TC6 (OERNER et al., 2018; RAPOSO et al., 2021; MONTGOMERY et al., 2022).

O aumento da distância percorrida no grupo da terapia combinada pode ainda ser explicado pela redução da dor articular e, conseqüentemente, pela melhora da função, devido ao uso da formulação contendo óleo de “piqui”. Isso resulta em uma melhor capacidade de realizar atividades diárias. Estudos têm demonstrado que quanto menor o tempo de execução no TC6, melhor é o desempenho funcional do indivíduo (BARRY et al., 2014).

O TUG é comumente utilizado como preditor de queda, sendo considerado com maior risco de queda pacientes que apresentem tempo de realização do teste $\geq 13,5$ segundos (KENNY et al., 2011; BARRY et al., 2014). Pode ser aplicado tanto para avaliação da marcha e equilíbrio como na prevenção de quedas em idosos (KENNY et al., 2011; BARRY et al., 2014). Idosos que o realizam em um tempo superior aos 20s tendem a ser mais dependentes nas suas tarefas diárias (DELBAERE et al., 2006). O presente estudo apesar de não ter observado diferença entre os grupos, ressalta que além de melhorar a mobilidade funcional, esses indivíduos, conseqüentemente, diminuíram o risco de queda, sendo um dado especialmente relevante para pacientes idosos que são significativamente mais suscetíveis (MACHADO-FRÁGUA et al., 2019).

Embora este estudo apresente algumas limitações, os resultados obtidos fornecem uma base consistente para futuras investigações e reforçam o potencial terapêutico dos produtos naturais, como o óleo de “piqui”, no tratamento da osteoartrite. Novos estudos são necessários para explorar ainda mais os mecanismos moleculares envolvidos, os benefícios clínicos e a eficácia dessa formulação, considerando diferentes protocolos de tratamento e populações de pacientes.

7 CONCLUSÃO

Em conclusão, os resultados demonstraram que a formulação contendo o óleo de “piqui” (*Caryocar coriaceum*) apresentou melhorias significativas em diferentes parâmetros em comparação ao grupo placebo, incluindo sintomas de dor, modulação condicionada da dor, limiar de dor por pressão e amplitude de movimento. Assim a formulação contendo o óleo de “piqui” mostrou-se promissora como um potencial agente terapêutico para o tratamento da OA e servirá de base para pesquisas com número de pacientes mais robusto. Além disso, o tratamento fisioterapêutico e a terapia combinada também demonstraram melhorias nos sintomas de joelho e na função física das pacientes.

REFERÊNCIAS

ABBOTT, J. H. et al. Manual therapy, exercise therapy, or both, in addition to usual care, for osteoarthritis of the hip or knee: a randomized controlled trial. 1: clinical effectiveness. **Osteoarthritis Cartilage**. v.21, n.4, p.525-34, 2015.

ABDEL-AZIEM, A.A. et al. Effect of a physiotherapy rehabilitation program on knee osteoarthritis in patients with different pain intensities. **Journal of physical therapy science**. v. 30, n. 2, p. 307-312, 2018.

AGUIAR, G. C.; ROCHA, S.G.; REZENDE, G.A.S.; NASCIMENTO, M.R.; SCALZO, P.L. Effects of resistance training in individuals with knee osteoarthritis. **Fisioterapia em Movimento**, v. 29, n. 3, p. 589–596, set. 2016.

ALMEIDA, G.P.L., ALBANO, T.R., MELO, A.K.P Hand-held dynamometer identifies asymmetries in torque of the quadriceps muscle after anterior cruciate ligament reconstruction. **Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc**. v. 27, p. 2494, 2019.

ALLEN, K. D.; THOMA, L. M.; & GOLIGHTLY, Y. M. Epidemiology of osteoarthritis. **Osteoarthritis and cartilage**, 30(2), 184–195, 2022.

ALMEIDA-BEZERRA, J.W.; BEZERRA, J.J.L; SILVA, V.B.D.; COUTINHO, H.D.M.; COSTA, J.G.M.D.; CRUZ-MARTINS, N.; HANO, C.; MENEZES, S.A.; MORAIS-BRAGA, M.F.B.; OLIVEIRA, A.F.M. *Caryocar coriaceum* Wittm. (Caryocaraceae): Botany, Ethnomedicinal Uses, Biological Activities, Phytochemistry, Extractivism and Conservation Needs. **Plants (Basel)**. v. 11, n. 13, p. 1685, 2022.

ALMEIDA-BEZERRA, J. W., PEREIRA DA CRUZ, R., SILVA PEREIRA, R. L., BEZERRA DA SILVA, V., DE OLIVEIRA BEZERRA DE SOUSA, D., DA SILVA NETO, J. X., LOPES DE SOUZA, L. A., SALGUEIRO ARAÚJO, N. M., GOMES SILVA, R. G., LUCETTI, D. L., MELO COUTINHO, H. D., BEZERRA MORAIS-BRAGA, M. F., & MORAIS DE OLIVEIRA, A. F. *Caryocar coriaceum* fruits as a potential alternative to combat fungal and bacterial infections: In vitro evaluation of methanolic extracts. **Microbial pathogenesis**, n. 181, p. 106203, 2023.

ALMEIDA, C. C. DE.; DeSANTANA, J.M.; DURINGAN, J.L.Q.; AZEVEDO, P.G. Relationship between the ability to walk long distances and to climb up and down stairs with the health-related quality of life of older adults with symptomatic knee osteoarthritis. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 24, n. 5, p. e220007, 2021.

ALVES, D.R.; MAIA DE MORAIS, S.; TOMIOTTO-PELLISSIER, F.; MIRANDA-SAPLA, M.M.; VASCONCELOS, F.R.; DA SILVA, I.N.G.; ARAUJO DE SOUSA, H.; ASSOLINI, J.P.; CONCHON-COSTA, I.; PAVANELLI, W.R.; FREIRE, F.D.C.O. Flavonoid Composition and Biological Activities of Ethanol Extracts of *Caryocar coriaceum* Wittm., a Native Plant from Caatinga Biome. **Evidence Based Complementary Alternative Medicine**. p. 6834218, 2017.

AMIN, M. N.; EL-MOWAFY, M.; MOBARK, A.; ABASS, N.; & ELGAML, A. Exercise-induced downregulation of serum interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in Egyptian handball players. **Saudi journal of biological sciences**, v. 28, n. 1, p. 724–730, 2021.

ARARUNA, M.K.A. et al. Effect of pequi tree *Caryocar coriaceum* Wittm. leaf extracts on different mouse skin inflammation models: Inference with their phenolic compound content. **African Journal Pharmacy Pharmacology**. v. 8, p. 629–637, 2014.

ARARUNA, M. K. A. et al. Phenolic composition and in vitro activit of the Brazilian fruit tree *Caryocar coriaceum* Wittm. **European Journal of Integrative Medicine**, v. 5, n. 2, p. 178-183, 2013.

ARAUJO, F.D. A review of *Caryocar brasiliense* (Caryocaraceae) – na economically valuable species of the central brazilian cerrados. **Economic Botany**, v.49, n.1, p.40-48, 1995.

ARENDT-NIELSEN, L., GRAVEN-NIELSEN, T. Central sensitization in fibromyalgia and other musculoskeletal disorders. **Current Pain and Headache Reports**, v. 7, n. 5, p. 355–361, 2023.

ATALAY, S. G.; DURMUS, A.; & GEZGINASLAN, Ö. The Effect of Acupuncture and Physiotherapy on Patients with Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Study. **Pain physician**, v. 24, n. 3, p. E269–E278, 2021.

ATANASE L. I. Micellar Drug Delivery Systems Based on Natural Biopolymers. **Polymers**, v. 13, n. 3, p. 477, 2021.

BAHR, T.; RODRIGUEZ, D.; ALLRED, K. Immediate and lasting effects of the dō TERRA Aroma Touch Technique®, a topical essential oil application procedure, on autonomic function and salivary biomarkers: a pilot trial. **Journal of Integrative Medicine Therapy**. v. 5, n. 1, p. 1–7; 2018.

BARROSO, G.M. et al. Sistemática de angiospermas do Brasil. **Viçosa: UFV**, 2002. p.309, 2002.

BARRY E, et al. Is the Timed Up and Go test a useful predictor of risk of falls in community dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. **BMC Geriatr**. v. 1; n.14, p.14, 2014.

BARTELS, E. M.; FOLMER, V. N.; BLIDDAL, H.; ALTMAN, R. D.; JUHL, C.; TARP, S., ZHANG, W.; & CHRISTENSEN, R. Efficacy and safety of ginger in osteoarthritis patients: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. **Osteoarthritis and cartilage**, v. 23, n. 1, p. 13–21, 2015.

BATISTA, J. S; SILVA, A. E; RODRIGUES, C. M. F; COSTA, K. M. F. M; OLIVEIRA, A. F; PAIVA, E. S; NUNES, F. V. A; OLINDA, R. G. Avaliação da atividade cicatrizante do óleo de pequi (*Caryocar coriaceum* Wittm) em feridas cutâneas produzidas experimentalmente em ratos / Evaluation of the healing activity of pequi (*Caryocar coriaceum* Wittm) oil in cutaneous wounds induced experimentally in rats. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 77, n. 3, p. 441-447, 2010.

BERA, A.; BELHAJ, H. Application of nanotechnology by means of nanoparticles and nanodispersions in oil recovery - A comprehensive review, **Journal of Natural Gas Science and Engineering**, v 34, p. 1284-1309, 2016.

BRAGA, R. Plantas do Nordeste, especialmente do Ceará. **Fortaleza: Imprensa Oficial**, p.540, 1960.

BRAGHIN, R. M. B.; LIBARDI, E. C.; JUNQUEIRA, C.; NOGUEIRA-BARBOSA, M. H.; & DE ABREU, D. C. C. Exercise on balance and function for knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. **Journal of Bodywork and Movement Therapies**, v. 22, n. 1, p. 76–82, 2018.

BROSSEAU, L. Ottawa Panel evidence-based clinical practice guidelines for therapeutic exercise in the management of hip osteoarthritis. **Clinical Rehabilitation**, 2015.

BURGOS-VARGAS, R.; CARDIEL, M. H.; LOYOLA-SÁNCHEZ, A.; DE ABREU, M. M.; PONS-ESTEL, B. A.; ROSSIGNOL, M.; AVOUAC, B.; FERRAZ, M. B.; & HALHOL, H. Characterization of knee osteoarthritis in Latin America. A comparative analysis of clinical and health care utilization in Argentina, Brazil, and Mexico. **Reumatología Clínica**, v. 10, n. 3, p. 152–159, 2014.

CARDOSO, F.M.; FERNANDES, R.M.N.; RODRIGUES, M.A.M.; PANONTIN, J.F.; SCAPIN, E. Phytochemical Bioprospecting, Antioxidative Activity in vitro and Toxicity of *Caryocar coriaceum* leaves from the Tocantins Cerrado region. **Gaia Scientia**. v. 15, n. 3, p 89-104, 2021.

CARRILLO, C.; CAVIA, M.D.E.L.M.; ALONSO-TORRE, S. Role of oleic acid in immune system; mechanism of action; a review. **Nutrition Hospital**. v. 27, n. 4, p. 978-90, 2012.

CARTA, G.; MURRU, E.; BANNI, S.; MANCA, C. Palmitic Acid: Physiological Role, Metabolism and Nutritional Implications. **Frontiers in Physiology**. v.8, p. 902, 2017.

CAZZOLETTI, L. et al. Six-minute walk distance in healthy subjects: reference standards from a general population sample. **Respiratory Research**, v. 23, n. 1, p. 83, 2022.

COIMBRA, I. B.; PLAPLER, P. G.; CAMPOS, G. C. Generating evidence and understanding the treatment of osteoarthritis in Brazil: a study through Delphi methodology. **Clinics (São Paulo, Brazil)**, v. 74, e722, 2019

COLE, B.; HARNER, C. Degenerative Arthritis of the Knee in Active Patients: Evaluation and Management. **Journal American Academy Orthopaedic and Surgery**, v. 7, n. 6, p. 389–402, 1999.

COUDEYRE, E.; JEGU, A. G.; GIUSTANINI, M.; MARREL, J. P.; EDOUARD, P.; & PEREIRA, B. Isokinetic muscle strengthening for knee osteoarthritis: A systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis. **Annals of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 59, n. 3, p. 207–215, 2016.

CROSS, M.; SMITH, E.; HOY, D.; NOLTE, S.; ACKERMAN, I.; FRANSEN, M.; BRIDGETT, L.; WILLIAMS, S.; GUILLEMIN, F.; HILL, C. L.; LASLETT, L. L.; JONES, G.; CICUTTINI, F.; OSBORNE, R.; VOS, T.; BUCHBINDER, R.; WOOLF, A.; & MARCH, L. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 73, p. 1323–1330. 2014.

CUI, N., HU M., KHALIL R.A. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. **Prog Mol Biol Transl Sci**. v.147, n.1, p.73, 2017.

DANCE A. Why the sexes don't feel pain the same way. **Nature**, 567(7749), 448–450, 2019.

DAUDT, R. M. EMANUELLI, J.; KÜLKAMP-GUERREIRO, I. C.; POHLMANN, A. R.; GUTERRES, S. S. A nanotecnologia como estratégia para o desenvolvimento de cosméticos. **Ciência e Cultura**, v. 65, n. 3, p. 28-31, 2013

DE FARO SILVA, R., BARRETO, A. S., TRINDADE, G. D. G. G., LIMA, C. M., ARAÚJO, A. A. S., MENEZES, I. R. A., CANDIDO, E. A. F., SANTANA, É. T. N., SILVA-JÚNIOR, W. M., QUINTANS, J. S. S., COUTINHO, H. D. M., KIM, B., & QUINTANS-JÚNIOR, L. J. Enhancement of the functionality of women with knee osteoarthritis by a gel formulation with *Caryocar coriaceum* Wittm ("Pequi") nanoencapsulated pulp fixed oil. **Biomedicine & pharmacotherapy**, 150, 112938, 2022.

DE FIGUEIREDO, P.R.L.; OLIVEIRA, I.B.; NETO, J.B.S.; DE OLIVEIRA, J.A.; RIBEIRO, L.B.; DE BARROS VIANA, G.S.; ROCHA, T.M.; LEAL, L.K.A.M.; KERNTOPF, M.R.; FELIPE, C.F.B.; COUTINHO, H.D.M.; DE ALENCAR MENEZES, I.R. *Caryocar coriaceum* Wittm. (Pequi) fixed oil presents hypolipemic and anti-inflammatory effects in vivo and in vitro. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 191, p. 87-94, 2016.

DELBAERE, K. et al. The risk of being fearful or fearless of falls in older people: an empirical validation. **Disability and Rehabilitation**, v. 28, n. 12, p. 751-756, 2006.

DE OLIVEIRA, M. L.; NUNES-PINHEIRO, D. C.; TOMÉ, A. R.; MOTA, E. F.; LIMA-VERDE, I. A.; PINHEIRO, F. G.; CAMPELLO, C. C.; & DE MORAIS, S. M. In vivo

topical anti-inflammatory and wound healing activities of the fixed oil of *Caryocar coriaceum* Wittm. seeds. **Journal of ethnopharmacology**, v. 129, n. 2, p. 214–219, 2010.

DE OLIVEIRA, F. F.; DE ARAÚJO, J. C.; PEREIRA, A. F.; BRITO, G. A.; GONDIM, D. V.; RIBEIRO, R.DEA.; DE MENEZES, I. R.; & VALE, M. L. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Caryocar coriaceum* Wittm fruit pulp fixed ethyl acetate extract on zymosan-induced arthritis in rats. **Journal Ethnopharmacology**, v.174, p.452-63, 2015.

DELLAROZA, M. S. G.; FURUYA, R. K.; CABRERA, M A. S.; MATSUO, T.; TRELHA, C.; YAMADA, K.N.; PACOLA, N.. Caracterização da dor crônica e métodos analgésicos utilizados por idosos da comunidade. **Revista Associação Medicina Brasileira**. v.54, n.1, p. 36-41, 2008.

DUMOND, J. Dor aguda: fisiopatologia, clínica e terapêutica. **São Paulo: Atheneu**. 2000

DUTRA, R.C.; CAMPOS, M.M.; SANTOS, A.R.; CALIXTO, J.B. Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. **Pharmacology Research**, v.112, p.4-29, 2016.

EDMONDS, D.W.; MCCONNELL, J.; EBERT, J.R.; et al. Biomechanical, neuromuscular and knee pain effects following therapeutic knee taping among patients with knee osteoarthritis during walking gait. **Clinical Biomechanics**. v. 39, p. 28-43, 2016

FAVREA, F.; ERHART-HLEDIK, J.C.; ANDRIACCHI, T.P. Age-related differences in sagittal-plane knee function at heel-strike of walking are increased in osteoarthritic patients. **Osteoarthritis and Cartilage**. v. 22, n.3, p. 464-471, 2014.

FERNANDES, M. I. Tradução e validação do questionário de qualidade de vida específico para osteoartrose WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) [dissertação]. **(E. P. Medicina, Ed.)** São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, 2001.

FIGUEIREDO, R.W.; et al. Propriedades físico-químicas e composição dos ácidos graxos da fração lipídica da polpa e amêndoa do piqui (*Caryocar coriaceum* Wittm). **Revista de Ciências Agronômicas**. v.20, n. 1/2, p. 135-139, 1989.

FRANSEN, M.; MCCONNELL, S.; HARMER, A. R.; VAN DER ESCH, M.; SIMIC, M.; & BENNELL, K. L. Exercise for osteoarthritis of the knee: a Cochrane systematic review. **British journal of sports medicine**, v. 49, n. 24, p. 1554–1557, 2015.

FU, K., ROBBINS, S.R., MCDOUGALL, J.J. Osteoarthritis: the genesis of pain. **Rheumatology**. v. 57, p. 43–50, 2018.

GEORGE SZ, WALLACE MR, WRIGHT TW, et al. Evidence for a biopsychosocial influence on shoulder pain: pain catastrophizing and catechol-O-methyltransferase (COMT) diplotype predict clinical pain ratings. **Pain**. v.136, n. 1-2, p. 53-61, 2008.

GRIBNER, C; MOURA, P.F.; RIGONI, A.G.R.; CLEMENTE, M.; RATTMANN, Y.D.; GOMES, E.C. Herbal medicines from the industry in the unified health system: challenge faced by medical professionals. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences (Online)** ; v. 58, p. e18701, 2022.

GRÖNE, E.V.A et al. Test order of quantitative sensory testing facilitates mechanical hyperalgesia in healthy volunteers. **The Journal of Pain**, v. 13, n. 1, p. 73-80, 2012.

GUEDES, A.M.M.; ANTONIASSI, R.; FARIA-MACHADO, A.F.F. Pequi: a Brazilian fruit with potential uses for the fat industry. **OCL**, v. 24, n. 5, 2017.

HART, D. L., STOBBE, T. J., TILL, C. W., PLUMMER, R. W. Effect of Trunk Stabilization on Quadriceps Femoris Muscle Torque. **Physical Therapy**, v. 64, n. 9, p. 1375–1380, 1984.

HEPPER, C. T.; HALVORSON, J. J.; DUNCAN, S. T.; GREGORY, A. J.; DUNN, W. R.; & SPINDLER, K. P. The efficacy and duration of intra articular corticosteroid injection for knee osteoarthritis: a systematic review of level I studies. **The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons**. v.17, p. 638–646, 2009.

HOCHBERG M.C., et a. American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. **Arthritis Care Res (Hoboken)**. v.64, n. 4, p. 465-74, 2012.

HSU, R. W. Normal axial alignment of the lower extremity and load-bearing distribution at the knee. **Clinical Orthopaedics and related research**, v.277, p.215-227, 1990.

HUNTER, D. J.; MARCH, L; CHEW, M.I. Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission. **The Lancet**, v. 396, n. 10264, p. 1711-1712, 2020.

JIN, X; BEGUERIE, JR; ZHANG, W; et al. Circulating C reactive protein in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. **Annals Rheum Diseases**, v. 74, n. 4, p. 703–10; 2015.

JIN, G. W., REJINOLD, N. S., & CHOY, J. H. Multifunctional Polymeric Micelles for Cancer Therapy. **Polymers**, v. 14, n. 22, p. 4839, 2022.

JOHNER FLÔRES, J.C. Montagem de um equipamento de extração e fracionamento com fluido supercrítico assistida por prensagem: adaptações e validação utilizando diferentes matrizes vegetais. **Campinas, SP** : [s.n.], 2018.

KAREN, W., JUDITH, F. Differential Muscle Strength Decline in Osteoarthritis of the Knee. **Arthritis Care and Research**. 1992.

KATZ, J.N. et al. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. **JAMA**. v. 325, n. 6, p. 568-578, 2021.

KEEFE, FJ; LEFEBRE, JC; EGERT, JR; et al. The relationship of gender to pain, pain behavior, and disability in osteoarthritis patients: the role of catastrophizing. **Pain**; v.87, n. 3, p. 325-34; 2000.

KENNY, Rose Anne M. et al. Summary of the updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society clinical practice guideline for prevention of falls in older persons. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 59, n. 1, p. 148-157, 2011.

KHAN, F. A.; KOFF, M. F.; NOISEUX, N. O.; BERNHARDT, K. A.; O'BYRNE, M. M.; LARSON, D. R.; AMRAMI, K. K.; & KAUFMAN, K. R. Effect of local alignment on compartmental patterns of knee osteoarthritis. **Journal of Bone and Joint Surgery**, v.90, p. 1961-1969, 2008.

KING, L. K. et al. Minimal clinically important difference for improvement in six-minute walk test in persons with knee osteoarthritis after total knee arthroplasty. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 23, n. 1, p. 307, 2022.

KLAUMANN, P. R.; WOUK, A. F. P. F.; SILLAS, T. Fisiopatologia da dor. **Archives of Veterinary Science**, v. 13, n.1, p.1-12, 2008.

KORBECKI, J.; BAJDAK-RUSINEK, K. The effect of palmitic acid on inflammatory response in macrophages: an overview of molecular mechanisms. **Inflammation Research**. v. 68, n. 11, p. 915-932, 2019.

KRAUS, V. B.; VAIL, T. P.; WORRELL, T.; & MCDANIEL, G. A comparative assessment of alignment angle of the knee by radiographic and physical examination methods. **Arthritis & Rheumatism**, v. 52, p. 1730-1735, 2005.

LACERDA NETO, L.J.; RAMOS, A.G.B.; KERNTOPF, M.R.; COUTINHO, H.D.M.; QUINTANS-JUNIOR, L.J.; ALMEIDA, J.; RIBEIRO-FILHO, J.; MENEZES, I.R.A. Modulation of antibiotic activity by the hydroalcoholic extract from leaves of *Caryocar coriaceum* Wittm. **Natural Products Research**. v. 32, p. 477–480, 2018.

LACERDA NETO, L.J.; RAMOS, A.G., SANTOS SALES, V. et al. Gastroprotective and ulcer healing effects of hydroethanolic extract of leaves of *Caryocar coriaceum*: Mechanisms involved in the gastroprotective activity. **Chemistry Biology Interactive**; v. 261, p. 56-62; 2017.

LIMA, M. T.; MAIA, G. A.; GUEDES, Z. B. L.; ORIÁ, H. F. Composição de ácidos graxos da fração lipídica do piqui (*Caryocar coriaceum* Wittm). **Ciência Agronômica**, Fortaleza. v. 12, n. 1/2, p. 93-96, 1981.

LO-CIGANIC, W. H.; FLODEN, L.; LEE, J. K.; ASHBECK, E. L.; ZHOU, L.; CHINTHAMMIT, C.; PURDY, A. W.; & KWOH, C. K. Analgesic Use and Risk of Recurrent Falls in Participants With or At Risk of Knee Osteoarthritis: Data from the Osteoarthritis Initiative. **Osteoarthritis and Cartilage**, 2017.

LOURES, F. B.; DE ARAÚJO GÓES, R. F.; LABRONICI, P. J.; BARRETTO, J. M.; & OLEJ, B. Evaluation of body mass index as a prognostic factor in osteoarthrosis of the knee. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 51, n. 4, p. 400–404, 2016.

MACHADO, S.; ÉRIKA SANTANA, BRITO, V.; MACIEL, L.; QUINTANS JÚNIOR, L. J.; DA SILVA JUNIOR, W.; DE FARIAS NETO, J.; MELO COUTINHO, H. D.; KIM, B.; & DE SANTANA FILHO, V. J. Knee Osteoarthritis: Kinesiophobia and Isometric Strength of Quadriceps in Women. **Pain research & management**, p. 1466478, 2022.

MACHADO-FRÁGUA, M. D.; STRUIJK, E. A.; BALLESTEROS, J. M.; ORTOLÁ, R.; RODRIGUEZ-ARTALEJO, F.; & LOPEZ-GARCIA, E. Habitual coffee consumption and risk of falls in 2 European cohorts of older adults. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, v. 109, n. 5, p. 1431–1438, 2019.

MARQUEZ, J. O. Dor e seus aspectos multidimensionais. **Cienc. Cult.** v. 63, n.2, 2011.

MATOS, F.J.A. Plantas Medicinais: Guia de Seleção e Emprego de Plantas Usadas em Fitoterapia no Nordeste do Brasil. **Imprensa Universitária**, Fortaleza, Brazil. 3a ed, p. 394, 2007.

MCALINDON, T. E.; BANNURU, R. R.; SULLIVAN, M. C.; ARDEN, N. K.; BERENBAUM, F.; BIERMA-ZEINSTRA, S. M.; HAWKER, G. A.; HENROTIN, Y.; HUNTER, D. J.; KAWAGUCHI, H.; KWOH, K.; LOHMANDER, S.; RANNOU, F.; ROOS, E. M.; & UNDERWOOD, M. OARSI guidelines for the non-surgical management of Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). **Annals of Rheumatic Diseases**, v.59, p. 936-944, 2014.

MENG F, LI H, FENG H, LONG H, YANG Z, LI J, WANG Y, XIE D. Efficacy and safety of biologic agents for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. **Ther Adv Musculoskelet Dis.** v.8; n.14, p. 1759720X221080377, 2022.

MICHAEL, J. W.-P.; SCHLÜTER-BRUST, K. U.; EYSEL, P. THE Epidemiology, Etiology, Diagnosis, and Treatment of Osteoarthritis of the Knee. **Deutsches Ärzteblatt International**, v.107, p.152–62, 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Brasil (2006). Envelhecimento e Saúde da Pessoa Idosa. Cadernos de Atenção Básica. Brasília: Secretaria de Atenção à Saúde, **Ministério da Saúde**.

MINSHULL, C.; GLEESON, N. Considerations of the Principles of Resistance Training in Exercise Studies for the Management of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 98, n. 9, p. 1842–1851, 2017.

MORIARTY, O.; MCGUIRE, B. E.; & FINN, D. P. The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Progress in neurobiology*, v. 93, n. 3, p. 385–404, 2011.

MUTLU E. K. et al. A comparison of two manual physical therapy approaches and electrotherapy modalities for patients with knee osteoarthritis: A randomized three arm clinical trial. **Physiother Theory Pract.** v.34, n.8, p.600-612, 2018.

NATIONAL INSTITUTE ON AGING; Available in: <<https://www.nia.nih.gov/health/osteoarthritis/osteoarthritis>> , conteúdo revisado em novembro de 2022.

NEDUNCHEZHIAN, U.; VARUGHESE, I.; SUN, A. R.; WU, X.; CRAWFORD, R.; & PRASADAM, I. Obesity, Inflammation, and Immune System in Osteoarthritis. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 907750, 2022.

NELSON, A. E. Osteoarthritis year in review 2017: clinical. **Osteoarthritis and Cartilage**, v.26, n.3, p. 319-325, 2018.

NEWMAN, D.J.; CRAGG, G.M. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. **J Nat Prod.** 2016; v.79, n.3, p.629-61, 2016.

NIEDERSTRASSER, N. G. et al. An experimental approach to examining psychological contributions to multisite musculoskeletal pain. **The Journal of Pain**, v. 15, n. 11, p. 1156-1165, 2014.

OLIVEIRA, C.C.; OLIVEIRA, C.V.; GRIGOLETTO, J.; RIBEIRO, L.R.; FUNCK, V.R.; MEIER, L.; FIGHERA, M.R.; ROYES, L.F.F.; FURIAN, A.F.; MENEZES, I.R.A.; et al. Anticonvulsant activity of *Caryocar coriaceum* Wittm. fixed pulp oil against pentylenetetrazol-induced seizures. **Neurology Research**. v. 39, p. 667–674, 2017.

OLIVEIRA, F. F. B. et al. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Caryocar coriaceum* Wittm fruit pulp fixed ethyl acetate extract on zymosan-induced arthritis in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v.174, p.452–463, 2015.

OLIVEIRA, M.E.B. Características físicas, químicas e compostos bioativos em pequis (*Caryocar coriaceum* Wittm.) nativos da chapada do Araripe-CE. 2009. 146f. Tese (Doutorado em Nutrição) – **Universidade Federal de Pernambuco**, Recife, 2009.

OLIVEIRA, M.E.B. et al. Chemical and physical–chemical characteristics in pequi from the chapada do Araripe, Ceara, Brazil. **Revista Brasileira de Fruticultura**. v.32, p. 114–125, 2010.

PAGE, C. J.; HINMAN, R. S.; & BENNELL, K. L. Physiotherapy management of knee osteoarthritis. **International journal of rheumatic diseases**, v. 14, n. 2, p. 145–151, 2011.

PALOMER, X.; PIZARRO-DELGADO, J.; BARROSO, E.; et al. Palmitic and Oleic Acid: The Yin and Yang of Fatty Acids in Type 2 Diabetes Mellitus. **Trends in Endocrinology & Metabolism**. v. 29, 2018.

PENDLETON, A. et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International knee. **Osteoarthritis and cartilage**, v.22, p. 363-388, 2000.

PERDIZ, R. de O.; SÃO-MATEUS, W. M. B.; AMORIM, A. M. Flora of Bahia: Caryocaraceae. **SITIENIBUS série Ciências Biológicas**, [S. l.], v. 12, n. 1, p. 109–113, 2012.

PEREIRA, F.F.G.; FEITOSA, M.K.S.B.; COSTA, M.S.; TINTINO, S.R.; RODRIGUES, F.F.G.; MENEZES, I.R.A.; COUTINHO, H.D.M.; DA COSTA, J.G.M.; DE SOUSA, E.O. Characterization, antibacterial activity and antibiotic modifying action of the *Caryocar coriaceum* Wittm. pulp and almond fixed oil, **Natural Product Research**, v. 34, n. 22, p. 3239-3243, 2020

PEREIRA, R. L.; LEITES, F. I.; PAESE, K.; SPONCHIADO, R. M.; MICHALOWSKI, C. B.; GUTERRES, S. S.; & SCHAPOVAL, E. E. Hydrogel containing adapalene- and dapsone-loaded lipid-core nanocapsules for cutaneous application: development, characterization, in vitro irritation and permeation studies. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 42, n. 12, p. 2001–2008, 2016.

PODSIADLO, D.; RICHARDSON, S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. **J Am Geriatr So**. 39, p. 142-8, 1991.

POMPEI, L. M.; BONASSI-MACHADO, R.; STEINER, M. L.; POMPEI, I. M.; DE MELO, N. R.; NAPPI, R. E.; & FERNANDES, C. E. Profile of Brazilian climacteric women: results from the Brazilian Menopause Study. **Climacteric**, v. 25, p. 1–7, 2022.

PRANCE, G.T.; DA SILVA, M.F. Flora da reserva Ducke, Amazonas, Brasil: Caryocaraceae. **Rodriguésia**, p. 155–157; 2006.

QUINTANS-JUNIOR, L. et al. **Nanoformulação contendo o óleo de pequi (*Caryocar coriaceum wittm*) melhora a funcionalidade motora de mulheres com osteoartrose de joelho**. Resumo (Tec2457) apresentado no VII Simpósio de Plantas Medicinais do Vale do São Francisco e 1st France-Brazil Meeting on Natural Products, 2019.

QUIRINO, G.S.; LEITE, G.O.; et al. Healing potential of Pequi (*Caryocar coriaceum* Wittm.) fruit pulp oil. **Phytochem. Lett.** 2, p. 179–183, 2009.

RAIMUNDO, A.K.S., MOREIRA, D., SANTANA, L.A. Manual fotográfico de goniometria e fleximetria – 2ª ed. Brasília, Brazil: **Thesaurus Editora**, 2007.

RAMOS, K.M.C.; SOUZA, V.A.B. Physical and chemical-nutritional characteristics of pequi fruits (*Caryocar coriaceum* WITTM.) in natural populations of the mid-north region of Brazil. **Rev. Bras. Frutic.** v.33, p. 500–508, 2011.

RAPOSO, F.; RAMOS, M.; LÚCIA CRUZ, A. Effects of exercise on knee osteoarthritis: A systematic review. **Musculoskeletal Care**, v. 19, n. 4, p. 399–435, dez. 2021.

RAUD, B.; GAY, C.; GUIGUET-AUCLAIR, C.; BONNIN, A.; GERBAUD, L.; PEREIRA, B.; DUCLOS, M.; BOIRIE, Y.; & COUDEYRE, E. Level of obesity is directly associated with the clinical and functional consequences of knee osteoarthritis. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 3601, 2020.

RUNHAAR, J.; BEAVERS, D. P.; MILLER, G. D.; NICKLAS, B. J.; LOESER, R. F.; BIERMA-ZEINSTR, S.; & MESSIER, S. P. Inflammatory cytokines mediate the effects of diet and exercise on pain and function in knee osteoarthritis independent of BMI. **Osteoarthritis and cartilage**, v. 27, n. 8, p. 1118–1123, 2019.

SANCHEZ-LOPEZ E, et al. Synovial inflammation in osteoarthritis progression. **Nat Rev Rheumatol.** V. 18, n. 5, p. 258-275, 2022.

SANTA-MARÍA, C. et al. Update on Anti-Inflammatory Molecular Mechanisms Induced by Oleic Acid. **Nutrients.** v. 15, n. 1, p. 224, 2011.

SANTANA, E.T.N et al. Comparison between exercise therapy and non-hydrolyzed collagen (UC-II) in functionality and quality of life in women with knee osteoarthritis. **WIENER KLINISCHE WOCHENSCHRIFT**, v. s, p. 1, 2022.

SALGADO, J.M.; BIN, C.; MANSI, D.N.; SOUZA, A. Effect of the hass avocado (American *Persea* Mill) on hipercolesterolemic rats. **Ciênc. Tecnol. Aliment.** v. 28, p. 922–928, 2008.

SARAIVA, R.A.; MATIAS, E.F.F.; COUTINHO, H.D.M; et al. Synergistic action between *Caryocar coriaceum* Wittm. fixed oil with aminoglycosides in vitro. **European Journal of Lipid Science and Technology**, v. 113, p. 967–972, 2011.

SARAIVA, R. A. et al. Topical anti-inflammatory effect of *Caryocar coriaceum* Wittm. (*Caryocaraceae*) fruit pulp fixed oil on mice ear edema induced by different irritant agents. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 136, n.3, p. 504–510, 2011.

SEBBA A. Pain: A Review of Interleukin-6 and Its Roles in the Pain of Rheumatoid Arthritis. **Open Access Rheumatology**, v. 13, p. 31-43, 2021.

SEHN, F. et al. Cross-cultural adaptation and validation of the Brazilian Portuguese version of the pain catastrophizing scale. **Pain Medicine**, v. 13, n. 11, p. 1425-1435, 2012.

SENA, J.R.; RODRIGUES, F.F.G.; FREIRE, P.T.C. Physicochemical and spectroscopical investigation of Pequi (*Caryocar coriaceum* Wittm.) pulp oil. **Grasas y Aceites**; v. 61, p. 191-196, 2010.

SEVEREIJNS, R. et al. Pain catastrophizing and general health status in a large Dutch community sample. **Pain**. v. 99, n.1-2, p. 367-76, 2002.

SHALHOUB, M.; ANAYA, M.; DEEK, S.; ZABEN, A. H.; ABDALLA, M. A.; JABER, M. M.; KONI, A. A.; & ZYOUD, S. H. The impact of pain on quality of life in patients with osteoarthritis: a cross-sectional study from Palestine. **BMC musculoskeletal disorders**, v. 23, n. 1, p. 248, 2022.

SILVA, V.R.P; PINHEIRO, A.C.; OMBREDANE, A.S.; MARTINS, N.O.; LUZ, G.V.S.; CARNEIRO, M.L.B.; JOANITTI, G.A. Anti-Inflammatory Activity of Pequi Oil (*Caryocar brasiliense*): A Systematic Review. **Pharmaceuticals (Basel)**. v. 21 n. 17(1), p. 11, 2023.

SKOU, S. T.; ROOS, E. M. Physical therapy for patients with knee and hip osteoarthritis: supervised, active treatment is current best practice. **Clin Exp Rheumatol**, v. 37, n. 120, p. 112-17, 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Disponível em: <<https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/osteoartrite-artrose/>>. Acesso em: 22 abr. 2019.

STANNUS, O.; JONES, G.; CICUTTINI, F.; PARAMESWARAN, V.; QUINN, S.; BURGESS, J.; & DING, C. Circulating levels of IL-6 and TNF- α are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults. **Osteoarthritis and cartilage**, v. 18, n. 11, p. 1441–1447, 2010.

SULLIVAN, M.J.L.; BISHOP, S.; PIVIK, J. The Pain Catastrophizing Scale: development and validation. **Psychol Assess**. v.7, p. 524-532, 1995.

SUZUKI, K. Cytokine Response to Exercise and Its Modulation. **Antioxidants (Basel)**. v. 7, n. 1, p. 17, 2018.

TAKACS, J.; KROWCHUK, N. M.; GOLDSMITH, C. H.; & HUNT, M. A. Factor Analysis of the Community Balance and Mobility Scale in Individuals with Knee Osteoarthritis. **Physiotherapy Research International**, v. 22, n. 4, 2017

TAMURA, T.; OTAKA, Y.; KONNO, S.; SADASHIMA, K.; TOMATSU, T.; & MACHIDA, S. The Impaired Balance Systems Identified by the BESTest in Older Patients With Knee Osteoarthritis. **PM and R**, v. 8, n. 9, p. 869–875, 2016.

TEGNER, Y., LYSHOLM, J. Rating Systems in the Evaluation of Knee Ligament Injuries. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v.198, 1985.

THIJSEN, E; VAN CAAM, A; VAN DER KRAAN, PM. Obesity and osteoarthritis, more than just wear and tear: pivotal roles for inflamed adipose tissue and dyslipidaemia in obesity induced osteoarthritis. **Rheumatology (Oxford)**, v. 54, n. 4. p. 588–600; 2015.

TONELLI, SM; RAKEL, BA; COOPER, NA; et al. Women with knee osteoarthritis have more pain and poorer function than men, but similar physical activity prior to total knee replacement. **Biol Sex Differ**, v.2, p.1-12; 2011.

VAN LOO, G.; BERTRAND, M. J. M. Death by TNF: a road to inflammation. **Nature reviews. Immunology**, v. 23, n. 5, p. 289–303, 2023.

VAN DER PLOEG, R.J., Oosterhuis, H.J. Physical examination measurement of muscle strength. **Ned Tijdschr Geneesk**. v.145, n.1, p.19–23, 2001.

VERA, V.; SOUZA, E. R. B.; FERNANDES, E. P.; et al. Caracterização física e química de frutos de pequizeiro (*Caryocar brasiliense* Camb) oriundos de duas regiões no Estado de Goiás, Brasil. **Pesquisa Agropecuária Tropical**, Goiânia, v.37, n.2, p. 93-99, 2007.

VERGALLO C. Nutraceutical Vegetable Oil Nanoformulations for Prevention and Management of Diseases. **Nanomaterials (Basel)**. v. 10, n. 6, p. 1232, 2020.

VINCENT T.L. IL-1 in osteoarthritis: time for a critical review of the literature. **F1000Res**. V.21; n: 8, p. F1000 Faculty Rev-934. 2019.

WADE, G.J. Rethinking the model of osteoarthritis: a clinical viewpoint. **J Am Osteopath Assoc**. v.111, p. 631–637, 2011.

WITTENAUER, R.; SMITH, L.; ADEN, K. Priority Medicines for Europe and the World “A Public Health Approach to Innovation” Update on 2004 Background Paper Background Paper 6.12 Osteoarthritis. **World Health Organisation**, p. 1–31, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Available in: <<https://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>>. Accessed on January 2, 2019.

XIAO, Junjie (Ed.). **Physical exercise for human health**. Singapore: Springer, v. 1228, 2020.

ZHANG, W.; NUKI, G.; MOSKOWITZ, R. W.; ABRAMSON, S.; ALTMAN, R. D.; ARDEN, N. K.; BIERMA-ZEINSTRAS, S.; BRANDT, K. D.; CROFT, P.; DOHERTY, M.; DOUGADOS, M.; HOCHBERG, M.; HUNTER, D. J.; KWOH, K.; LOHMANDER, L. S.; & TUGWELL, P. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. **Osteoarthritis Cartilage**. v.18, n.4, p.476-99, 2010.

ZENG, C.-Y. et al. Benefits and Mechanisms of Exercise Training for Knee Osteoarthritis. **Frontiers in Physiology**, v. 12, p. 794062, 2021.

ZHENG, H; CHEN, C. Body mass index and risk of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of prospective studies. **BMJ Open**, v. 5, n. 12, p. e007568; 2015.

ANEXO 1

Cadastro do estudo no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado – SisGen, criado pelo Decreto nº 8.772, de 11 de maio de 2016, que regulamenta a Lei nº 13.123, de 20 de maio de 2015



Ministério do Meio Ambiente
CONSELHO DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO
 SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL ASSOCIADO

Comprovante de Cadastro de Acesso

Cadastro nº AC44072

A atividade de acesso ao Patrimônio Genético/CTA, nos termos abaixo resumida, foi cadastrada no SisGen, em atendimento ao previsto na Lei nº 13.123/2015 e seus regulamentos.

Número do cadastro: **AC44072**

Usuário: **LUCINDO JOSE QUINTANS JUNIOR**

CPF/CNPJ: **930.961.434-04**

Objeto do Acesso: **Patrimônio Genético/CTA**

Finalidade do Acesso:



Pesquisa Científica



Bioprospecção



Desenvolvimento Tecnológico

Espécie

Caryocar coriaceum

Planta inteira

Fonte do CTA

CTA de origem não identificável

Título da Atividade:

Caryocar coriaceum: estudo fitoquímico, farmacológico e possível bioprospecção tecnológica

Equipe

LUCINDO JOSE QUINTANS JUNIOR

Universidade Federal de Sergipe

JULLYANA DE SOUZA SIQUEIRA QUINTANS

UFS

Resultados Obtidos

Divulgação de resultados em meios científicos ou de comunicação

ANEXO 2 - QUESTIONÁRIO WOMAC

As perguntas a seguir referem-se a suas atividades físicas e a intensidade da dor e da rigidez que você está atualmente sentindo devido a artrite de seu joelho. Para cada situação, por favor, coloque um “X” relacionado ao que sentiu nas últimas 72 horas.

a) Qual a intensidade da sua dor:

Item	Nenhuma	Pouca	Moderada	Intensa	Muito Intensa
1.Caminhando em lugar plano?					
2.Subindo ou descendo escada?					
3.A noite deitado na cama?					
4.Sentando-se ou deitando-se?					
5.Ficando em pé?					

b) Qual a intensidade de sua rigidez:

Item	Nenhuma	Pouca	Moderada	Intensa	Muito Intensa
1.Logo após acordar pela manhã?					
2.Após se sentar, se deitar ou repousar no decorrer do dia?					

c) Qual o grau de dificuldade que você tem ao:

Item	Nenhuma	Pouca	Moderada	Intensa	Muito Intensa
1.Descer escadas?					
2.Subir escadas?					
3.Levantar-se estando sentado?					
4.Ficar em pé?					
5.Abaixar-se para pegar algo?					
6.Andar no plano?					
7.Entrar e sair do carro?					
8.Ir fazer compras?					
9.Colocar meias?					
10.Levantar-se da cama?					
11.Tirar as meias?					
12.Ficar deitado na cama?					
13.Entrar e sair do banho?					
14.Se sentar?					

15.Sentar e levantar do vaso sanitário?					
16.Fazer tarefas domésticas pesadas?					
17.Fazer tarefas domésticas leves?					

ANEXO 3 – ESCALA TAMPA DE CINESIOFOBIA

Para cada afirmativa, por favor, indique um numero de 1 a 4, caso você concorde ou discorde da afirmativa. Primeiro você vai pensar se concorda ou discorda e depois, se totalmente ou parcialmente.

	Discordo totalmente	Discordo parcialmente	Concordo parcialmente	Concordo totalmente
1. Eu tenho medo que eu possa me machucar se eu fizer exercícios.	1	2	3	4
2. Se eu tentasse superar esse medo, minha dor aumentaria.	1	2	3	4
3. Meu corpo está me dizendo que algo muito errado esta acontecendo comigo.	1	2	3	4
4. Minha dor provavelmente seria aliviada se eu fizesse exercício.	1	2	3	4
5. As pessoas não estão levando minha condição médica a serio.	1	2	3	4
6. Minha lesão colocou o meu corpo em risco para o resto da minha vida.	1	2	3	4
7. A dor sempre significa que eu machuquei meu corpo.	1	2	3	4
8. Só porque alguma coisa piora minha dor, não significa que é perigoso.	1	2	3	4
9. Eu tenho medo que eu possa me machucar acidentalmente.	1	2	3	4
10. Simplesmente sendo cuidadoso para não fazer nenhum movimento desnecessário e a atitude mais segura que eu posso tomar para prevenir a piora da minha dor.	1	2	3	4
11. Eu não teria tanta dor se algo potencialmente perigoso não estivesse acontecendo no meu corpo.	1	2	3	4
12. Embora minha condição seja dolorosa, eu estaria melhor se estivesse ativo fisicamente.	1	2	3	4
13. A dor me avisa quando parar o exercício para que eu não me machuque.	1	2	3	4
14. Não é realmente seguro para uma pessoa com minha condição ser ativo fisicamente.	1	2	3	4
15. Eu não posso fazer todas as coisas que as pessoas normais fazem, porque para mim e muito fácil me machucar.	1	2	3	4
16. Embora algo esteja me causando muita dor, eu não acho que seja, de fato, perigoso.	1	2	3	4
17. Ninguém deveria fazer exercícios, quando está com dor.	1	2	3	4

ANEXO 4

Escala de Catastrofização da Dor

Listamos 13 declarações que descrevem diferentes pensamentos e sentimentos que podem lhe aparecer na cabeça quando sente dor. Indique o **GRAU** destes pensamentos e sentimentos quando está com dor.

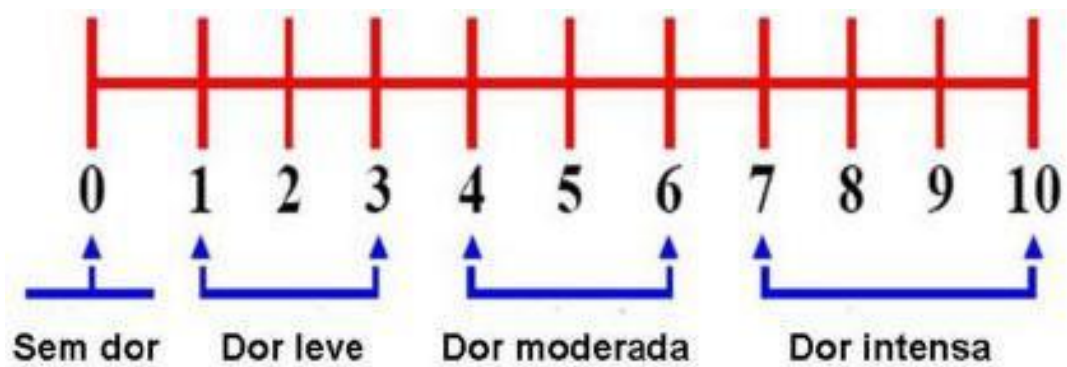
		Mínimo	Leve	Moderado	Intenso	Muito Intenso
1	A preocupação durante todo o tempo com a duração da dor é	0	1	2	3	4
2	O sentimento de não poder prosseguir (continuar) é	0	1	2	3	4
3	O sentimento que a dor é terrível e que não vai melhorar é	0	1	2	3	4
4	O sentimento que a dor é horrível e que você não vai resistir é	0	1	2	3	4
5	O pensamento de não poder mais estar com alguém é	0	1	2	3	4
6	O medo que a dor pode se tornar ainda pior é	0	1	2	3	4
7	O pensamento sobre outros episódios de dor é	0	1	2	3	4
8	O desejo profundo que a dor desapareça é	0	1	2	3	4
9	O sentimento de não conseguir tirar a dor do pensamento é	0	1	2	3	4
10	O pensamento que ainda poderá doer mais é	0	1	2	3	4
11	O pensamento que a dor é grave porque ela não quer parar é	0	1	2	3	4
12	O pensamento de que não há nada para fazer para diminuir a intensidade da dor é	0	1	2	3	4
13	A preocupação que alguma coisa ruim pode acontecer por causa da dor é	0	1	2	3	4

ANEXO 5

Quadro 1 - Questionário Lysholm (Escala).

Mancar (5 pontos) Nunca = 5 Leve ou periodicamente = 3 Intenso e constantemente = 0 Apoio (5 pontos) Nenhum = 5 Bengala ou muleta = 2 Impossível = 0 Travamento (15 pontos) Nenhum travamento ou sensação de travamento = 15 Tem sensação, mas sem travamento = 10 Travamento ocasional = 6 Frequente = 2 Articulação (junta) travada no exame = 0 Instabilidade (25 pontos) Nunca falseia = 25 Raramente, durante atividades atléticas ou outros exercícios pesados = 20 Frequentemente durante atividades atléticas ou outros exercícios pesados (ou incapaz de participação) = 15 Ocasionalmente em atividades diárias = 10 Frequentemente em atividades diárias = 5 Em cada passo = 0	Dor (25 pontos) Nenhuma = 25 Inconstante ou leve durante exercícios pesados = 20 Marcada durante exercícios pesados = 15 Marcada durante ou após caminhar mais de 2 Km = 10 Marcada durante ou após caminhar menos de 2 Km = 5 Constante = 0 Inchaço (10 pontos) Nenhum = 10 Com exercícios pesados = 6 Com exercícios comuns = 2 Constante = 0 Subindo escadas (10 pontos) Nenhum problema = 10 Levemente prejudicado = 6 Um degrau cada vez = 2 Impossível = 0 Agachamento (5 pontos) Nenhum problema = 5 Levemente prejudicado = 4 Não além de 90 graus = 2 Impossível = 0 Pontuação total: _____
--	--

Quadro de pontuação: Excelente: 95 – 100; Bom: 84 – 94; Regular: 65 – 83; Ruim: < 64

ANEXO 6 – ESCALA VERBAL NUMÉRICA

APÊNDICE 1**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

A pesquisa intitulada: **“Efeito de uma nanoemulsão na dor, inflamação e funcionalidade em mulheres com osteoartrite de joelho: ensaio clínico randomizado”** tem como objetivo avaliar a resposta da dor, inflamação e da função física em mulheres com osteoartrite de joelho após aplicação de uma formulação farmacêutica contendo o óleo de piqui (*Caryocar coriaceum*) nanoencapsulado. Após a avaliação, os sujeitos serão alocados em um dos grupos de intervenção de forma aleatória. Os riscos são mínimos, durante o protocolo o senhor poderá se sentir constrangido por não conseguir realizar alguma atividade proposta, mas que serão reduzidos pois a progressão dos exercício será de acordo com a sua capacidade. Se confirmada nossa ideia a respeito do uso do hidrogel contendo óleo de piqui, essa poderá oferecer benefícios na diminuição da dor e melhora da capacidade funcional de indivíduos com osteoartrose.

Eu, _____, _____ anos, residente na _____, nº _____, bairro _____, cidade _____, telefone _____ entendi que a participação é voluntária, que não haverá prejuízo caso não participe, e que poderei desistir quando quiser. Fui informado (a) de que não haverá identificação, assegurando assim, os princípios de privacidade.

Fui esclarecido (a) que a coleta será composta por avaliação, realização de protocolo de exercícios ou tratamento medicamentoso.

Diante dos esclarecimentos prestados, aceito participar, espontaneamente da pesquisa, na qualidade de voluntário (a), dando autorização aos pesquisadores para que os resultados da análise sejam realizados, inclusive para publicação.

Aracaju, _____, de _____ de, 20____.

Assinatura do participante da pesquisa

Pesquisadora: Érika Thatyana Nascimento Santana
CPF: 036.412.135-17/ Tel: (79) 99880-0371

Orientador da pesquisa: Prof. Dr. Lucindo José Quintans Júnior

APÊNDICE 2
FICHA DE AVALIAÇÃO

Data: ____/____/____

Nome:

RG: _____ Idade: _____ Gênero: _____

Tel.: _____

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____ Nº do Prontuário: _____

Endereço: _____

Profissão: _____

Doenças associadas: _____

Cirurgias prévias: _____

Antecedentes pessoais:

() Tabagismo: ____ cigarros/dia () ex há _____ () Etilista () ex há _____

() Dislipidemia () HAS () Diabetes () AVC () DPOC () ICC grau _____

Sedentário: Sim () Não () Se não: Qual atividade pratica? _____

Quantas vezes por semana pratica atividade: _____

Sinais Vitais:

SpO₂: _____ PA: _____ FR: _____

FC: _____

Medicamentos _____ em

uso: _____

Fleximetria:

	Joelho Esquerdo	Joelho Direito
FLEXÃO		

EXTENSÃO

Time Up and Go Test:

Tempo Percorrido: _____

Obs: _____

Teste de Caminhada de 6 minutos:

1º Teste:

Tempo	SatO2	FC	FR	Borg Dispneia	Borg MMII	PA
0'						
3'						
6'						

Distância Percorrida: _____ Percentual Previsto: _____

Obs: _____

2º Teste:

Tempo	SatO2	FC	FR	Borg Dispneia	Borg MMII	PA
0'						
3'						
6'						

Distância Percorrida: _____ Percentual Previsto: _____

APÊNDICE 3

ARTIGOS

ARTIGO DESENVOLVIDO DURANTE O DOUTORADO RELACIONADOS AO TEMA DA TESE

ARTIGO 1- Publicado (Indexado PubMed)

Revista “Wiener Klinische Wochenschrift”



The screenshot shows the PubMed interface. At the top, there is a search bar with the PubMed logo and a 'Search' button. Below the search bar, there are links for 'Advanced' and 'User Guide'. The main content area displays the title of the article: 'Comparison between exercise therapy and non-hydrolyzed collagen (UC-II) in functionality and quality of life in women with knee osteoarthritis : A randomized controlled clinical trial'. Below the title, the authors are listed: Érika Thatyana Nascimento Santana¹, Saulo da Cunha Machado², Viviane Nascimento Brandão Lima¹, Valter Joviniano DeSantana Filho¹, Leonardo Yung Dos Santos Maciel¹, Jader Pereira de Farias Neto¹, Henrique Douglas Melo Coutinho³, Natália Martins⁴, Walderi Monteiro da Silva Júnior¹, and Lucindo J Quintans Júnior¹. To the right of the article title, there are links for 'FULL TEXT LINKS' (SpringerLink, Wiley Online Library) and 'ACTIONS' (Cite, Collections). At the bottom right, there are social media sharing icons for Twitter, Facebook, and LinkedIn.

ARTIGO 2

Hindawi
Pain Research and Management
Volume 2022, Article ID 1466478, 6 pages
<https://doi.org/10.1155/2022/1466478>



Research Article

Knee Osteoarthritis: Kinesiophobia and Isometric Strength of Quadriceps in Women

Saulo Machado¹, Érika Santana¹, Victor Brito², Leonardo Maciel³,
Lucindo J. Quintans Júnior⁴, Walderi da Silva Junior⁵, Jader de Farias Neto⁵,
Henrique Douglas Melo Coutinho⁶, Bonglee Kim^{7,8} and Valter J. de Santana Filho⁵

ARTIGO 3



Enhancement of the functionality of women with knee osteoarthritis by a gel formulation with *Caryocar coriaceum* Wittm (“Pequi”) nanoencapsulated pulp fixed oil

Rodrigo de Faro Silva^{a 1} ✉, André Sales Barreto^{a 1} ✉,
Gabriela das Graças Gomes Trindade^{a 1} ✉, Cláudio Moreira Lima^a ✉,
Adriano Antunes de Souza Araújo^a ✉, Irwin Rose Alencar Menezes^b ✉,
Edna Aragão Farias Candido^c ✉, Érika Thatyana Nascimento Santana^a ✉,
Walderi Monteiro Silva-Júnior^a ✉, Jullyana Souza Siqueira Quintans^a ✉,
Henrique Douglas Melo Coutinho^b ✉, Bonglee Kim^d ✉,
Lucindo José Quintans-Júnior^a ✉

ARTIGO DERIVADO DO DOUTORADO

Revisão Sistemática: Management of pain and inflammation through natural products in individuals with knee osteoarthritis: systematic review

Artigo publicado no JOURNAL OF HERBAL MEDICINE

Journal of Herbal Medicine 45 (2024) 100851



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Journal of Herbal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/hermed



Review Article

Management of Pain and Inflammation Through Natural Products in Individuals With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review

É.T.N. Santana^b, V.N.B. Lima^{a,b,c,d,e}, J. de Souza Siqueira Quintans^{a,b,c}, H.D.M. Coutinho^{d,*}, E.C.P. Lucetti^e, C.M. Tahim^e, W.M. da Silva Júnior^b, L.J. Quintans Júnior^{a,b,c}

^a Multiuser Health Center Facility (CMulti-Saúde), Federal University of Sergipe, Sao Cristovao, Sergipe, Brazil

^b Health Sciences Graduate Program (PPGCS), Federal University of Sergipe, São Cristóvão, Sergipe, Brazil

^c Department of Physiology, Laboratory of Neurosciences and Pharmacological Assays (LANEF), Federal University of Sergipe, São Cristóvão, Brazil

^d Laboratory of Microbiology and Molecular Biology—LMBM, Regional University of Cariri—URCA, Crato, Ceará 63105-000, Brazil

^e CEEAPE College, Juazeiro do Norte, Ceará 63024-015, Brazil



APÊNDICE 3

TEXTO PARA A COMUNIDADE

Você conhece alguém que já usou óleo de piqui quando estava sentindo aquela dorzinha nas articulações, que chamamos popularmente de “juntas”?

Esse é um óleo comumente utilizado em sua forma *in natura* para tratar dores articulares. Ele é extraído da polpa da fruta do piqui, e tem ganhado destaque devido às suas propriedades anti-inflamatórias e analgésicas, que podem ser benéficas para aqueles que sofrem com os sintomas da osteoartrite.

A osteoartrite, uma condição que afeta as articulações, é caracterizada pelo desgaste da cartilagem que reveste as extremidades dos ossos. Os sintomas incluem dor, rigidez, principalmente no período da manhã, ao acordar o paciente sente o joelho “travado” e diminuição da amplitude de movimento, impactando significativamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados. Em meio a diversas opções de tratamento disponíveis, o óleo de piqui emerge como uma opção natural e potencialmente eficaz.

O nosso estudo teve como objetivo avaliar os efeitos do óleo de piqui nesses sintomas, em pacientes com osteoartrite de joelho. Apesar do amplo uso *in natura* do óleo para diversas doenças, os produtos naturais utilizados dessa forma podem ser instáveis, pois podem sofrer reações que levam à diminuição ou perda de eficácia e, até mesmo, a degradação do produto. Pensando em como melhorar esse aspecto, nosso grupo se dedicou em usar tecnologias a fim de aperfeiçoar o desempenho terapêutico destes óleos, sua segurança e eficácia, além de aumentar sua estabilidade, para isso foi desenvolvido uma nanoemulsão contendo óleo de pequi, colocada em um spray para facilitar o uso da população.

O óleo de piqui possui propriedades anti-inflamatórias, ajudando a reduzir a inflamação nas articulações afetadas pela osteoartrite. Além disso, a presença de compostos antioxidantes no óleo pode contribuir para combater o estresse oxidativo associado à progressão da doença.

Diante desse contexto, o óleo de piqui mostra-se como uma alternativa promissora para contribuir no tratamento da osteoartrite de joelho.

