

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

RENATA FERREIRA DE LIMA

EFEITO DO ÓLEO DE *Copaifera langsdorffii* Desf E/OU ASSOCIAÇÃO COM *Arnica montana* L. EM MODELO EXPERIMENTAL DE TENDINOPATIA

São Luís
2025

RENATA FERREIRA DE LIMA

**EFEITO DO ÓLEO DE *Copaifera langsdorffii* Desf E/OU ASSOCIAÇÃO COM
Arnica montana L. EM MODELO EXPERIMENTAL DE TENDINOPATIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde – Turma 2023.

Orientadora: Profa. Dra. Maria do Socorro de Sousa Cartágenes

Co-orientador: Prof. Dr. Rafael Cardoso Carvalho

São Luís

2025

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

Ferreira de Lima, Renata.

EFEITO DO ÓLEO DE *Copaifera langsdorffii* Desf E/OU
ASSOCIAÇÃO COM *Arnica montana* L. EM MODELO EXPERIMENTAL DE
TENDINOPATIA / Renata Ferreira de Lima. - 2025.
85 f.

Coorientador(a) 1: Rafael Cardoso Carvalho.

Orientador(a): Maria do Socorro de Sousa Cartágenes.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Ciências da Saúde/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,
São Luís, 2025.

1. Inflamação. 2. Analgésico. 3. Tendinopatia. 4.
Tendão de Calcâneo. 5. Fitoterapia. I. Cardoso Carvalho,
Rafael. II. de Sousa Cartágenes, Maria do Socorro. III.
Título.

RENATA FERREIRA DE LIMA

EFEITO DO ÓLEO DE *Copaifera langsdorffii* Desf. E/OU ASSOCIAÇÃO COM *Arnica montana* L. EM MODELO EXPERIMENTAL DE TENDINOPATIA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde – Turma 2023.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dra. Maria do Socorro de Sousa Cartágenes (Orientadora)
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

Profa. Dr. Rafael Cardoso Carvalho (Co-orientador)
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

(1º Examinador)

(2º Examinador)

(3º Examinador)

(4º Examinador)

AGRADECIMENTOS

A conclusão desta dissertação representa não apenas a realização de um sonho acadêmico, mas também o reflexo do apoio, incentivo e amor de várias pessoas que fizeram parte dessa jornada.

Primeiramente, agradeço a Deus, que me sustentou em todos os momentos dessa caminhada. Sem Sua presença e sabedoria, eu não teria conseguido superar os desafios e alcançar essa conquista. Em cada dificuldade, encontrei força e serenidade na fé, e em cada vitória, senti a Sua misericórdia e amor por mim. Agradeço pela saúde, pela perseverança e por colocar as pessoas certas ao meu lado durante essa jornada. Toda a glória desta conquista é dedicada a Ele, que sempre esteve comigo, iluminando meu caminho e me dando forças para seguir em frente, mesmo quando estava tão difícil.

Não posso deixar de agradecer ao amor de Nossa Senhora por mim. Por Sua mão cuidadosa e colo em todos os momentos. Obrigada, Minha Mãezinha! E aos meus anjos pela proteção divina.

Aos meus pais, Vera e Lima, minhas maiores referências de vida, pela educação, pelos valores e pelo exemplo de dedicação e perseverança. O carinho e o apoio de vocês foram fundamentais para que eu pudesse alcançar este momento. Obrigada por sempre acreditarem em mim, mesmo quando eu não acreditava. Vocês são minha inspiração. Obrigada por todo o suporte para a conquista deste sonho. Amo vocês!

Ao meu filho, Tomás, que é minha maior fonte de motivação e força. Cada sorriso seu é o combustível que me impulsiona a ser sempre melhor. Dedico essa conquista a você, com a esperança de que ela sirva como exemplo de que os sonhos devem, sim, se tornar realidade. A mamãe ama você infinitamente do tamanho do universo!

À minha orientadora, Dra. Socorro Cartágenes, deixo aqui a minha mais sincera gratidão. Seu compromisso com meu desenvolvimento acadêmico e científico foi fundamental para que eu pudesse concluir esta dissertação. Agradeço por acreditar em mim e no meu trabalho, por ter se disponibilizado a me orientar, pela paciência e firmeza quando necessário. Além disso, obrigada principalmente, pela sua amizade e leveza. Eu só posso agradecer-te por tudo!

Ao Prof. Dr. Rafael Cardoso Carvalho, meu co-orientador, agradeço aos conselhos, paciência e compromisso com a pesquisa. Obrigada, por acreditar e direcionar quando necessário. Obrigada pelas palavras de incentivo: “Renatinha, vai dar certo! ”. Professor, mil vezes obrigada!

Ao meu parceiro de pesquisa Daniel Barbosa Nunes, por ser incansável e perseverante. Agradeço pelos ensinamentos do “básico ao grande” de uma pesquisa. Por me ouvir e deixar tudo mais alegre. Dani, você sabe como foi imprescindível nessa conquista. Obrigada!

Ao Alexandre Uchoa, pelo compromisso, cuidado e parceria durante esta pesquisa.

Ao Laboratório Experimental para o Estudo da Dor (LEED) por ter me acolhido e tanto ensinado. Sinto muito orgulho de fazer parte desse grupo e aprender tanto com cada um. Vocês são inspiração!

Agradeço ao Programa Ciência da Saúde da UFMA pelo aprendizado proporcionado ao longo desta jornada, contribuindo significativamente para minha formação acadêmica e profissional.

A Dra. Joicy Cortez de Sá Sousa por toda disponibilidade, profissionalismo e carinho em cada encontro. Obrigada por contribuir com essa pesquisa, Professora!

Agradeço ao Laboratório de Otorrinolaringologia – ORL Lab (UNIFESP) pelo suporte e estrutura fornecidos para a realização desta pesquisa, em especial ao Prof. Dr. André Bachi por seu apoio e valiosa contribuição na realização deste trabalho, e ao Jônata por sua disponibilidade e colaboração.

Agradeço a minha amiga Thaíse Penha pelo apoio no processo seletivo, por todos os ensaios durante nossos plantões. Obrigada, Thata!

Aos professores do programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde-UFMA por todos os ensinamentos.

À UEMA-LAPAVE, CAPES e CNPq pela possibilidade na realização desta pesquisa.

Aos amigos de mestrado meus mais sinceros agradecimentos, João, Armando, Vinícius, em especial as minhas amigas Raissa e Ana Jéssica que sempre estiveram presentes, nos bons e nos maus momentos, compartilhando risadas, conselhos e ombros quando necessário. Cada palavra de ânimo e gesto de amizade foi essencial para que eu não desistisse ao longo deste percurso.

A minha amiga querida Carolina Neiva, por sua amizade, carinho e incentivo. Só você entendia minhas “angustias acadêmicas”. Obrigada por se fazer presente mesmo longe!

A Eneida Morey, por todo seu amor, exemplo e sinceridade, por ser direção quando necessário. Tia, obrigada por ser quem és!

À Mônica, Eliene, Tatiana, Debora, amigas de uma vida. Obrigada pela amizade, carinho e cuidado de sempre. Meninas, vocês fazem meus dias mais felizes!

Ao Hospital Presidente Vargas, direção, RH e todos os colaboradores em geral pelo encorajamento e compressão, em especial ao meu coordenador Ubirauna Ferreira. Chefe, obrigada por tudo!

Agradeço aos colegas do Hospital Dr. Carlos Macieira por todo apoio e carinho nessa jornada, em especial à minha equipe querida, por todo cuidado e companheirismo ao longo deste percurso.

Aos meus queridos pacientes, meus idosos, que tanto me inspiram a ser uma profissional melhor. Obrigada por cada ensinamento, por serem exemplo de vida.

Agradeço aos membros da banca examinadora pelas valiosas contribuições, sugestões e reflexões que enriqueceram este trabalho, auxiliando no seu aprimoramento e na minha evolução acadêmica.

E por fim, obrigada a todos que contribuíram para a realização desse sonho. Um sonho não se constrói sozinho e sou grata a Deus por todos caminhos que me levaram até aqui.

*“Sonho que se sonha só
É só um sonho que se sonha só
Mas o sonho que se sonha junto é realidade”.*

Raul Seixas

RESUMO

Introdução: A tendinopatia provoca uma redução nas atividades laborais e ocupacionais da pessoa que é acometida por esse mal, o que gera alto impacto na qualidade de vida. A terapêutica farmacológica para este tipo de lesão ainda é adstrita ao uso de analgésicos, anti-inflamatórios que apresentam efeitos adversos e alto custo financeiro. **Objetivo:** Avaliar o uso do óleo de *Copaifera langsdorffii* Desf. e/ou associação com *Arnica montana* L. na inflamação no tendão de calcâneo. **Método:** É um trabalho experimental *in vivo*, realizado com *Rattus norvegicus*, adultos com a tendinopatia induzida por injeção intratendinosa de collagenase. Estes animais foram distribuídos de forma randomizada em grupos de acordo com o respectivo tratamento terapêutico (n=5/grupo): Grupo Sadios; Grupo CTL (Controle negativo); Grupo MLX (Meloxicam); Grupo OCPB- (*Copaifera langsdorffii* Desf); Grupo A.M.- (*Arnica montana* L); Grupo OCPB + A.M (*Copaifera langsdorffii* Desf. + *Arnica montana* L). As avaliações da terapia utilizada se deram através da medida da espessura do tendão, déficit de sustentação de peso na pata ipsilateral, teste de deambulação espontânea, dosagem de citocinas, os aspectos histopatológicos do tendão e análise da proporção de colágeno tipo I e III. **Resultados:** O óleo de *Copaifera langsdorffii* Desf. em dose única ou associada com *Arnica montana* L. apresentou uma melhora na distribuição de peso sobre a pata afetada quando comparado ao controle negativo, durante todo o tratamento, chegando ao final do tratamento com o aumento médio de distribuição sobre a pata afetada do grupo tratado A.M 50 mg/kg (52,21%), Grupo OCPB 50 mg/kg (48,60%) e da OCPB + A.M (50,17%). A administração oral do óleo *Copaifera langsdorffii* Desf (50 mg/kg) em dose única diária e combinada promoveu a redução da espessura na inflamação do tendão calcâneo de 95% e a dose combinada reduziu 92%. Na avaliação da deambulação espontânea, houve um aumento na velocidade média dos animais tratados com *Copaifera langsdorffii* Desf. e dose associada estatisticamente significativa (34,20%). A análise das citocinas, os animais tratados com a associação *Copaifera langsdorffii* Desf. e *Arnica montana* L. apresentou uma redução significativa na IL-1 β . Na análise histológica não apresentou diferença na comparação quanto aos parâmetros de Inflamação e neoangiogênese tendínea entre os grupos. Contudo, nos parâmetros de arranjo das fibras tendíneas e arredondamento do núcleo dos fibroblastos observou-se que nos tratamentos com óleo de *Copaifera langsdorffii* Desf. em dose única e associação, apresentaram uma redução nos parâmetros de arranjo das fibras tendíneas comprovando regulação positiva na remodelação do tecido. Na análise do tecido tendíneo dos animais tratados com *Copaifera langsdorffii* Desf verificou-se fibras colágenas mais compactas. **Conclusão:** O óleo de *Copaifera langsdorffii* Desf.e associação com *Arnica montana* L, apresenta melhora do tecido tendíneo nos parâmetros de arranjo das fibras tendíneas da hiper celularidade, um no arredondamento do núcleo dos fibroblastos e aumento na proporção de colágeno, evidenciando assim um efeito anti-inflamatório.

Palavras-chave: Inflamação; Analgésico; Tendinopatia; Tendão de calcâneo; Fitoterapia.

ABSTRACT

Introduction: Tendinopathy causes a reduction in the labor and occupational activities of the person affected by this disease, which generates a high impact on their quality of life. Pharmacological therapy for this type of injury is still restricted to the use of analgesics and anti-inflammatories that have adverse effects and high financial cost.

Objective: To evaluate the use of *Copaifera langsdorffii* Desf. oil and/or association with *Arnica montana* L. in the inflammation of the Achilles tendon.

Method: This is an *in vivo* experimental study, carried out with adult *Rattus norvegicus* with the disease induced by intratendinous injection of collagenase. These animals were randomly distributed into groups according to the respective therapeutic treatment (n=5/group): Healthy Group; CTL Group (negative control); MLX Group (Meloxicam); OCPB- Group (*Copaifera langsdorffii* Desf.); A.M.- Group (*Arnica montana* L.); OCPB + A.M Group (*Copaifera langsdorffii* Desf. + *Arnica montana* L.). The evaluations of the used therapy were made through the measurement of the tendon thickness, weight-bearing deficit in the ipsilateral paw, spontaneous ambulation test, cytokine analysis, histopathological aspects of the tissue and analysis of the proportion of collagen types I and III.

Results: *Copaifera langsdorffii* Desf. oil in a single dose or associated with *Arnica montana* L. showed an improvement in the weight distribution on the affected paw when compared to the negative control, throughout the treatment, reaching the end of the treatment with the average increase in distribution on the affected paw of the treated group A.M 50 mg/kg (52.21%), OCPB 50 mg/kg Group (48.60%) and OCPB + A.M (50.17%). Oral administration of *Copaifera langsdorffii* Desf. oil (50 mg/kg) in a single daily dose and combined promoted a 95% reduction in the thickness of the Achilles tendon inflammation, and the combined dose reduced it by 92%. In the evaluation of spontaneous ambulation, there was a statistically significant increase in the average speed of animals treated with *Copaifera langsdorffii* Desf. and the associated dose (34.20%). Cytokine analysis showed a significant reduction in IL-1 β in animals treated with the *Copaifera langsdorffii* Desf. association and the association with *Arnica montana* L.. Histological analysis showed no difference in the comparison regarding the parameters of inflammation and tendon neoangiogenesis between the groups. However, in the parameters of tendon fiber arrangement and rounding of the fibroblast nucleus, it was observed that in treatments with *Copaifera langsdorffii* Desf. oil. in a single dose and in combination, showed a reduction in the parameters of tendon fiber arrangement, proving positive regulation in tissue remodeling. In the analysis of the tendon tissue of animals treated with *Copaifera langsdorffii* Desf., more compact collagen fibers, oxygenated cells and cells rich in collagen were observed.

Conclusion: *Copaifera langsdorffii* Desf. oil in combination with *Arnica montana* L. presents an improvement in tendon tissue in the parameters of tendon fiber arrangement of hypercellularity, a rounding of the fibroblast nucleus and an increase in the proportion of collagen, thus evidencing an anti-inflammatory effect.

Keywords: Inflammation; Analgesic; Tendinopathy; Achilles tendon; Phytotherapy.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-LOX	5-lipoxigenase
A.M	<i>Arnica montana</i>
AINES	Anti-inflamatórios não esteroides
AO	Osteoartrite
ATP	Trifosfato de adenosina
BMAC	Concentrado de aspirado de medula óssea
C	Celsius
Cm	Centímetro
CA	Ácido copálico
CB2	Canabinóide 2
CBE	Extratos de <i>Curcuma longa</i> e <i>Boswellia serrata</i>
CGRP	Peptídeo relacionado ao gene da citocina
COBEA	Colégio Brasileiro de Experimentação Animal
COX-1	Ciclo-oxigenase-1
COX-2	Ciclo-oxigenase-2
CTL	Controle negativo
EGF	Fator de crescimento epidermal
FOXP3	Forkhead Box P3
g	Gramas
GATA3	GATA Binding Protein 3
HE	Hematoxilina-eosina
IL- 4	Interleucina-4
IL- 6	Interleucina-6
IL-1	Interleucina
IL-10	Interleucina-10
IL-1 β	Interleucina-1 β
IL-33	Interleucina-33
IV	Intravenosa
Kg	Quilograma
LEED	Laboratório Experimental para o Estudo da Dor
LLLT	Terapia a laser de baixa intensidade
MEC	Matriz extracelular

mg	Miligramas
ml	Mililitro
MLX	Meloxicam
MMPs	Metaloproteinases da matriz
mRNA	RNA mensageiro
MSM	Metilsulfonilmetano
NF- κ B	Factor nuclear kappa B
NGF	Fator de crescimento nervoso
AO	Osteoartrite
OCPB	<i>Copaifera langsdorffii</i> Desf
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Oleoresina
PBMNCS	Células mononucleares do sangue periférico
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas
PGE2	Prostaglandina E2
PRP	Plasma rico em plaquetas
RLH	Royal London Hospital
RM	Ressonância magnética
TGF- β	Fator β transformante de crescimento
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TOCE	Terapia por ondas de choque extracorpóreas
TP	Tendinopatia
US	Ultrassonografia
V.O	Via oral
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Representação da estrutura do tendão de calcâneo	21
Figura 2	Representação das características morfológicas do tendão saudável e com tendinopatia	22
Figura 3	Principais locais com maior incidência de diferentes tipos de tendinopatia.....	23
Figura 4	Estágios da tendinopatia segundo modelo contínuo.....	26
	Reações adversas AINEs.....	32
Figura 5	<i>Copaifera langsdorffii</i> Desf.....	35
Figura 6	<i>Arnica montana</i> L.....	38
Figura 8	Linha do tempo experimental do projeto de pesquisa.....	42
Figura 9	Fluxograma de delineamento dos grupos	43
Figura 10	Teste de incapacidade funcional - Teste de <i>Weight bearing</i>	44
Figura 11	Avaliação do Edema (Teste com Paquímetro Digital)	44
Figura 12	Deambulação espontânea (Avaliação Digital da Marcha)	45
Figura 13	Efeito do óleo de <i>Copaifera langsdorffii</i> Desf e/ou associação com <i>Arnica montana</i> L. sobre a porcentagem de distribuição do peso sobre as patas em modelo de inflamação do tendão calcâneo	51
Figura 14	Efeito do óleo <i>Copaifera langsdorffii</i> Desf e/ou associação com <i>Arnica montana</i> L sobre a espessura da pata traseira direita em modelo de inflamação do tendão calcâneo.....	52
Figura 15	Efeito do óleo <i>Copaifera langsdorffii</i> Desf e/ou associação com <i>Arnica montana</i> L na avaliação da marcha espontânea no modelo de inflamação do tendão calcâneo.....	53
Figura 16	Representação gráfica da porcentagem das citocinas IL 10 e IL-1 β , segundo o grau de diferenciação das amostras.....	55
Figura 17	Fotomicrografias representativas dos cortes histológicos corados com hematoxilina-eosina, do tecido tendíneo de ratos em modelo de inflamação do tendão calcâneo induzida por collagenase.....	57

Figura 18	Fotomicrografias em luz polarizada de amostras do tecido tendíneo de ratos em modelo de inflamação do tendão calcâneo induzida por collagenase. Cortes histológicos corados com <i>Picrosirius red</i> , evidenciando, em vermelho, o colágeno tipo I e, em verde, o colágeno tipo III (<i>Picrosirius Red</i>)	59
Figura 19	Representação gráfica das médias e do erro padrão da média da porcentagem da área de colágenos dos tipos I e III segundo o grau de diferenciação das amostras	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Compostos principais <i>Copaifera langsdorffii</i> Desf.....	34
Tabela 2	Score dos aspectos Histológicos	48
Tabela 3	Parâmetros de comparação das médias níveis séricos de IL-10 e IL-1 β , dos grupos após inflamação do tendão calcâneo induzida por collagenase, nos animais tratados com óleo de <i>Copaifera langsdorffii</i> Desf. e/ou dose associada com <i>Arnica montana</i> L. por via oral.....	54
Tabela 4	Parâmetros histopatológicos após inflamação do tendão calcâneo induzida por collagenase, nos animais tratados do óleo de <i>Copaifera langsdorffii</i> Desf e na associação com <i>Arnica montana</i> L. por via oral	56

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REFERENCIAL TEÓRICO	19
2.1	Aspectos morfológicos e fisiológicos do tendão calcâneo	19
2.2	Tendinopatia	22
2.3	Fisiopatologia das tendinopatias	24
2.4	Tratamentos da tendinopatia	29
2.4.1	<i>Copaifera langsdorffii</i> Desf.	33
2.4.2	<i>Arnica montana</i> L.	36
3	OBJETIVOS	39
3.1	Objetivo geral	39
3.2	Objetivos específicos	39
4	METODOLOGIA	40
4.1	Material vegetal	40
4.1.1	<i>Copaifera langsdorffii</i> Desf.	40
4.1.2	<i>Arnica montana</i> L.	40
4.2	Aspectos éticos	40
4.3	Modelo experimental de tendinopatia	41
4.3.1	Protocolo experimental	41
4.4	Testes clínicos	43
4.4.1	Teste de incapacidade funcional - Teste de <i>Weight bearing</i>	43
4.4.2	Avaliação do edema na articulação	44
4.4.3	Deambulação espontânea (Avaliação Digital da Marcha)	45
4.5	Coleta de material biológico e eutanásia dos animais	46
4.6	Análise de citocinas	46
4.7	Análise histológica	47
4.8	Proporção de fibras colágeno	48
4.9	Análise estatística	49
5	RESULTADOS	50
5.1	Efeito do óleo de <i>Copaifera langsdorffii</i> Desf. e/ou associação com <i>Arnica montana</i> L. sob distribuição do peso nas patas	50

5.2	Avaliação do efeito do óleo de <i>Copaifera langsdorffii</i> Desf e/ou associação com <i>Arnica montana</i> L. sobre a espessura do tendão de calcâneo	51
5.3	Avaliação do efeito do óleo de <i>Copaifera langsdorffii</i> Desf e na dose associada com <i>Arnica montana</i> L. na deambulação espontânea (Avaliação Digital da Marcha).....	52
5.4	Análise das citocinas.....	53
5.5	Análise histológica dos tendões	56
5.6	Avaliação de fibras de colágeno em tendão calcâneo de ratos em modelo experimental de tendinite.....	58
6	DISCUSSÃO	61
7	CONCLUSÃO.....	66
	REFERÊNCIAS	67
	ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética.....	83
	ANEXO B – Declaração da Revista Contemporânea.....	84

1 INTRODUÇÃO

A tendinopatia (TP) é uma condição de preocupação crescente no ambiente clínico, afetando indivíduos de todas as idades e níveis de atividade física, incluindo atletas, trabalhadores e idosos. Estima-se que represente cerca de 45% das lesões musculoesqueléticas no contexto clínico (Jesus *et al.*, 2019; Lopes Silva *et al.*, 2020; Charles *et al.*, 2023).

A TP pode envolver inflamação, degeneração ou até ruptura dos tendões, sendo causada por traumas agudos ou pelo esforço repetitivo ao longo do tempo. Essas alterações comprometem a funcionalidade do tendão e podem impactar significativamente na qualidade de vida (Stoychev *et al.*, 2020).

Fisiologicamente, sob condições inflamatórias, a TP proporciona a migração de células (macrófagos) derivadas de monócitos sanguíneos ou tecidos circundantes, que induz a remoção dos fragmentos da matriz extracelular (MEC) de um tendão lesionado, a partir, da liberação de citocinas e fatores de crescimento que tendem afetar a homeostase do tendão (Nogueira; Furtado; Bastos, 2015; Jesus *et al.*, 2016;).

As lesões em tendões são comuns na população, especialmente no esporte devido ao aumento repentino de estresse no local, podendo comprometer seriamente as suas atividades laborais, vida diárias e ocupacionais. A TP de calcâneo é considerada uma das lesões mais frequentes por uso excessivo do tornozelo, comum entre pessoas que praticam corridas e esportes, aproximadamente 24% (Pabón; Naqvi; 2023). Sendo 6% para a população em geral, incluindo idosos, o que leva ao impacto na qualidade de vida, em decorrência da redução da mobilidade e dor (Lopes Silva *et al.*, 2020; Malliaras, 2022).

O tratamento da TP do calcâneo pode ser classificado em abordagens conservadoras e cirúrgicas, considerando se aguda ou crônica. (Pabón; Naqvi; 2023). Diversas opções de tratamento não cirúrgico estão disponíveis para indivíduos com tendinopatia de calcâneo, incluindo fisioterapia com exercícios excêntricos, terapia a laser, crioterapia, ultrassom terapêutico e uso de órteses. Além dessas abordagens, também são utilizados tratamentos farmacológicos, como anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), e terapias biológicas. Embora os AINEs sejam comumente prescritos, a TP de calcâneo não é considerada uma condição inflamatória clássica. Apesar de proporcionarem alívio temporário da dor, esses medicamentos não

promovem uma recuperação duradoura do tendão e podem causar efeitos adversos (Aicali *et al*, 2020; Ko *et al*, 2023).

Nesse contexto, os produtos naturais têm se destacado como uma alternativa terapêutica amplamente utilizada no tratamento da tendinopatia do tendão calcâneo. Os produtos naturais vêm sendo cada vez mais adotados globalmente, devido ao seu potencial terapêutico e à crescente preferência por abordagens menos invasivas e com menores efeitos colaterais. Sua popularidade deve-se a diversos fatores, como a facilidade de acesso, a possibilidade de aquisição sem prescrição médica, elevada biocompatibilidade e eficácia comprovada no tratamento de lesões musculoesqueléticas. Essas características fazem dos produtos naturais uma opção promissora e acessível (Sharma *et al.*, 2016; Alvarenga *et al.*, 2020; Grigoriu *et al.*, 2021).

A utilização das plantas com fins medicinais, para tratamento, cura e prevenção de doenças, é considerada uma das mais antigas práticas da medicina. A ciência vem demonstrando que alguns compostos presentes na natureza possuem elevados efeitos anti-inflamatórios, regenerativos e antioxidantes (Valli; Russo; Bolzani, 2018; Alvarenga *et al.*, 2020).

Extraído do tronco de *Copaifera langsdorffii* Desf. o óleorresina é considerado um dos remédios mais populares na medicina complementar e amplamente empregado na medicina popular no tratamento de diversas afecções. Essa espécie vegetal é conhecida no Brasil, como copaíba, copaibeira, pau-de-óleo, copaúva, copai, copaibarana, copaibo, copal, marimari e bálsamo dos jesuítas (Pieri; Mussi; Moreira, 2009).

O óleo de copaíba é um produto natural, descrito como um líquido transparente onde apresenta cor e viscosidade variáveis. Formado por uma parte sólida, resinosa não volátil, possui em sua composição os terpenos das classes dos ácidos diterpênicos, sesquiterpenos oxigenados (álcoois) e hidrocarbonetos sesquiterpênicos, os quais são caracterizados também pela ação anti-inflamatória. (Pieri; Mussi; Moreira, 2009; Cardinelli *et al.*, 2023; Caputo *et al.*, 2024).

Outro produto natural de grande relevância na sociedade é *Arnica montana* L. utilizado em forma de tintura, pomada, creme, gel e comprimidos (Padua *et al.*, 2012; Schmidt, 2023). *Arnica montana* L. atua sobre os macrófagos no reparo e regeneração de tecidos, o qual pode atuar sobre a interleucina-4 (IL-4), acelerando a regulação quanto às características funcionais, tais como: a regulação imune, cicatrização de

feridas e remodelação de tecidos (Pádua *et al.*, 2012; Chanput *et al.*, 2013; Chanput; Mes; Wichers, 2014; Šutovská *et al.*, 2014; Marzotto *et al.*, 2016; Oliosio *et al.*, 2016; Sharma *et al.*, 2016).

Refletindo sobre como o processo da dor afeta a população, com seus prejuízos físicos, emocionais e percebendo como a TP está presente no meio acadêmico e clínico, este tema foi o escolhido para ser abordado pelo grupo de pesquisa do Laboratório Experimental para o Estudo da Dor (LEED). Além de ressaltar que segundo os dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2021, uma a cada 100 pessoas sofrem com algum tipo de tendinopatia.

Tendo em vista as explicações citadas anteriormente, este estudo defende a importância da utilização de terapias baseadas no emprego dos recursos naturais, e ainda considerando que, déficit de pesquisas na literatura vigente acerca do do óleo *Copaifera langsdorffii* Desf. e associação com *Arnica montana* L. no tratamento da tendinopatia, este estudo busca analisar o uso isolado e em associação do óleo de *Copaifera langsdorffii* Desf. e *Arnica montana* L, na resposta inflamatória e regenerativa em ratos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Aspectos morfológicos e fisiológicos do tendão calcâneo

O tendão é classificado histologicamente em tecido conjuntivo denso modelado, constituído por fibroblastos e matriz extracelular, cuja função é transmitir força muscular para o osso (Lopes Silva *et al.*, 2020; Nascimento *et al.*, 2020). Dentre os tendões, o tendão calcâneo dispõe de características estruturais importantes, tais como: o mais espesso ($6,5 \pm 0,8$ mm), com uma variação de 25% e o mais longo (cerca de 3-15 cm) do corpo humano (Lopes Silva *et al.*, 2020).

Os tendões compõem o sistema musculoesquelético que transmitem a força gerada durante a contração muscular ao osso, para realização dos movimentos. Apresentando como características favorecer a inserção das fibras musculares nas regiões de proeminências ósseas, transmitir a força advinda do esforço muscular para o osso, resistir a forças de tensão na flexibilidade, armazenar energia propulsora, funcionar como um dissipador de energia e possibilitar que o músculo não atrapalhe o movimento articular (Duek *et al.*, 2014; Hou *et al.*, 2021).

São descritos ainda como componentes cilíndricos e alongados, envoltos por uma camada elástica de tecido conjuntivo chamada paratenon. Além de ser constituído em maior parte por tenócitos e tenoblastos organizados dentro de uma estrutura de fibrilas de colágeno, principalmente tipo I (Von Rickenbach *et al.*, 2021). Sendo separados por fibroblastos e matriz extracelular, os quais são constituídos principalmente por proteínas fibrosas de colágeno (28%), que promovem a resistência e força tênsil do tendão, fibras elásticas (2%), que permitem a elasticidade da estrutura e água (70%), que fornece capacidade de deformação elástica, além de glicoproteínas, proteoglicanos e mucopolissacarídeos (Duek *et al.*, 2014).

O tendão calcâneo apresenta vascularização limitada e não sofre hemorragia significativa. A transparência sanguínea é encontrada principalmente pelo paratenon, sendo mais abundante na porção anterior do tendão em comparação às porções médias e posteriores. A porção média, no entanto, possui menor vascularização, especialmente numa área de transição localizada entre 2 cm e 6 cm próximo à inserção. Essa característica contribui para que o processo de cicatrização ocorra de forma lenta e prolongada. (Knobloch, 2008; Dyce; Wensing; Sack, 2010; Von Rickenbach *et al.*, 2021).

Os tendões são ricos em colágeno, glicosaminoglicanos, proteínas não colágenas, células e água. Cerca de 90–95% de suas células são tenoblastos e tenócitos, que se alinham entre os feixes de fibras de colágeno. Os tenoblastos, células fusiformes imaturas e metabólicas, evoluem para tenócitos, que correspondem a mais de 70% das células, sendo estes responsáveis pela síntese de proteínas da MEC e por responder aos estímulos mecânicos (Magra *et al*, 2007; Millar *et al*, 2021; Stańczaka *et al*, 2024).

O colágeno representa até 95% do peso, constituídos em sua maior proporção com cerca de 85% de colágeno tipo I e 10% de colágeno tipo III (Dutton, 2010). O colágeno do tipo I é responsável pela resistência e tração, assim como, a resistência à deformação, enquanto que, o colágeno do tipo III, propicia a durabilidade mecânica das estruturas de suporte (Gasior-Glogowska *et al.*, 2010).

O tendão calcâneo ou tendão de Aquiles como também é conhecido, posiciona-se no compartimento superficial posterior da perna, constituído pela junção tendínea dos músculos do gastrocnêmio e sóleo (Figura 1), sendo o mais espesso e forte do corpo humano, podendo suportar cargas de até 17 vezes o peso corporal (Thorpe *et al.*, 2015; Lim *et al.*, 2019; Hou *et al.*, 2021). Em geral, o tendão calcâneo tem como principal finalidade direcionar a força transmitida pelos músculos gastrocnêmio e sóleo, além de realizar o movimento de flexão plantar do tornozelo, atuar no controle durante a contração excêntrica para evitar a dorsiflexão excessiva do tornozelo e na instabilidade ao se locomover (Del Sol; Junge; Vasquez, 2011; Pedowitz; Kirwan, 2013).(Figura 1)



Figura 1- Representação da estrutura do tendão de calcâneo

Fonte: <https://depositphotos.com/br> (2024).

A região proximal do tendão calcâneo é constituída por uma estrutura típica do tendão e apresenta a função de resistir às forças de tração, enquanto que a região distal é constituída por dois tipos de estrutura fibrocartilaginosa: a fibrocartilagem que suporta compressão e a entesopatias, que são locais de concentração de tensão mecânica e estão sujeitas a possíveis lesões (Nogueira Júnior; Moura Júnior, 2015). A vascularização do tendão calcâneo é realizada pela artéria fibular (porção lateral) e pela artéria tibial posterior (medialmente), assim como, pelos ramos da artéria poplítea (Wolff *et al.*, 2012).

Ainda sobre os aspectos morfológicos e divergindo dos tendões saudáveis, os tendões afetados por alterações patológicas, podem apresentar células inflamatórias, como macrófagos e miofibroblastos. As TP resultam da incapacidade de regeneração do tendão (Fouda *et al*, 2017; Winnicki *et al*, 2020). Diferentes componentes são característicos da TP em nível celular. Ocorre o aumento do colágeno tipo III, os fibroblastos do tendão apresentam um aspecto arredondado ao contrário de achatado e geralmente são distribuídos de forma irregular por todo o tecido (Freedman *et al.*, 2014). (Figura 2)

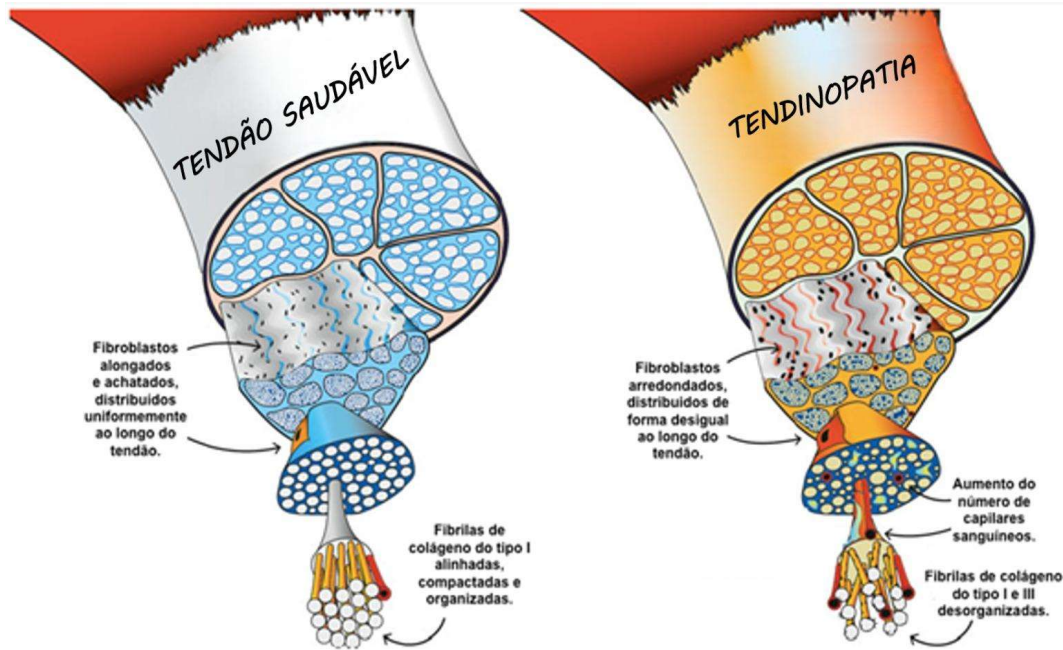


Figura 2 - Representação das características morfológicas do tendão saudável e com tendinopatia
 Fonte: Adaptado de Scott, Huisman e Khan (2011).

2.2 Tendinopatia

As terminologias utilizadas para nomear as lesões musculoesqueléticas muitas vezes não são bem empregadas, uma vez que a origem das lesões não é identificada corretamente (Smallcomb *et al.*, 2022).

O termo tendinopatia refere-se a uma condição musculoesquelética que afeta os tendões do corpo humano, como os tendões patelar, de Aquiles e do manguito rotador, além de tecidos adjacentes. Todos os tendões estão suscetíveis a alterações tendinopáticas, dependendo das condições e demandas a que são submetidos (Franceschi *et al.*, 2014; Millar *et al.*, 2021). Desta forma, trata-se de um termo abrangente que inclui diversas alterações que afetam os tendões, como a tendinite aguda e a tendinose crônica, englobando aspectos adversos, degenerativos ou uma combinação de ambos (Stoychev *et al.*, 2020).

Em relação às lesões em tendões, as discordâncias nos termos utilizados e no tratamento, resultam do fato da patologia e a fisiopatologia ainda serem uma questão de estudo e debate (Reider, 2021). Existem termos de definições das nomenclaturas denominadas: tendinites (presença de inflamação em resposta a lesão), tendinose (degeneração tendínea em virtude da lesão, com ausência de processo inflamatório)

e tenossinovite (presença de inflamação, espessamento da bainha do tendão e fibrose do tendão) (Dakin; Dudhia; Smith, 2014; Scott *et al.*, 2020; Rajeev *et al.*, 2024).

Em virtude do aumento das lesões musculoesqueléticas, estudos revelam que ao longo da vida cerca de 6% da população apresentará TP do tendão de calcâneo. Além disso, a taxa específica da TP do calcâneo foi estimada em 2,35 casos por 1.000 em indivíduos entre 21 e 60 anos (Lemme *et al.*, 2018; Pabón *et al.*, 2023).

Além dos fatores de risco mencionados anteriormente, as doenças sistêmicas, alterações genéticas e histórico familiar, juntamente com o uso de antibióticos da classe das fluoroquinolonas, em destaque, ciprofloxacina e corticosteróides estão relacionados ao desenvolvimento da tendinopatia (Aicale *et al.*, 2020; Silbernagel *et al.*, 2020).

As tendinopatias ocorrem com maior frequência nas extremidades superiores, geralmente associadas a atividades laborais, enquanto nas extremidades inferiores, estão mais frequentemente relacionadas à prática de esportes (Ackermann *et al.*, 2023). (Figura 3).

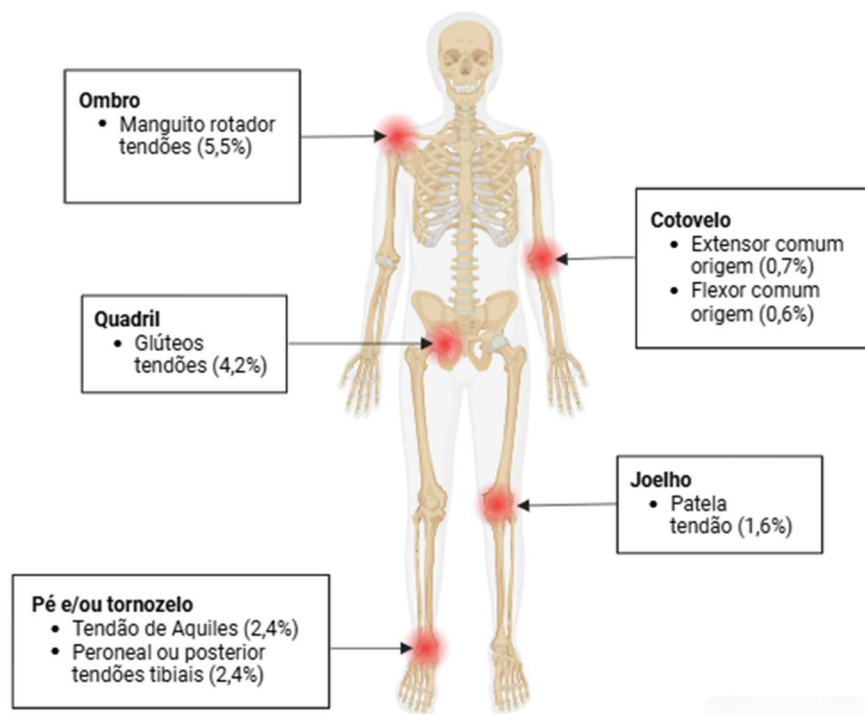


Figura 3 - Principais locais com maior incidência de diferentes tipos de tendinopatia
Fonte: Adaptado de Millar *et al.* (2021).

A TP de calcâneo é determinada por dor, perda de função e diminuição da resistência ao exercício, apresentando ainda quadro de inflamação, frequentemente associada à rigidez matinal. Além de presença de nódulos palpáveis e espessamento do tendão (edema), características que podem ser observadas durante uma avaliação clínica (Tan; Chan, 2008; Ko *et al*, 2023).

No exame clínico é necessário realizar a análise de ambas as extremidades inferiores, contemplando testes físicos de força muscular dos grupos musculares superficiais posteriores bilaterais, avaliação da articulação subtalar e da amplitude de movimento do tornozelo, conjuntamente com a observação da posição do pé durante a postura e na marcha. Testes específicos, como o "sinal do arco doloroso" e o teste "Royal London Hospital" (RLH), são comumente utilizados na TP do calcâneo localizado na porção média, em decorrência do espessamento do tendão. Durante esses testes, o tendão se desloca em relação aos maléolos durante a flexão plantar ativa. No caso de um teste RLH positivo, observe-se uma redução da sensibilidade com a monobra de dorsiflexão passiva (Feilmeier, 2017; Rickenbach *et al*, 2021).

Exames de imagem, como radiografia simples, ultrassonografia (US) e ressonância magnética (RM), são frequentemente utilizados tanto para auxiliar no diagnóstico da TP quanto para exclusão de outras patologias musculoesqueléticas (Aicali *et al*, 2020; Mahan *et al*, 2020).

2.3 Fisiopatologia das tendinopatias

As lesões tendíneas podem ser classificadas como agudas ou crônicas, possuindo uma etiopatogenia considerada multifatorial, resultado de fatores intrínsecos, como idade, estrutura corporal, nutrição, doenças metabólicas e genética, ou de fatores extrínsecos, como excesso de carga, fadiga, sobrecarga, desuso e micro trauma cumulativo. Em casos de trauma agudo, os fatores extrínsecos são predominantes, enquanto nas lesões crônicas, os fatores intrínsecos também desempenham um papel significativo. Embora esses fatores estejam associados ao desenvolvimento da patologia por sobrecarga dos tendões, não há uma relação claramente definida (Aicale *et al*, 2020; Rickenbach *et al*, 2021).

A carga mecânica empregada nas atividades diárias, bem como, o uso excessivo em movimentos específicos, aumento na amplitude de dorsiflexão do tornozelo, redução da força dos flexores plantares, além de fatores biomecânicos,

como o retropé prolongado pronado e o antepé em varo, estão associados a uma maior probabilidade no desenvolvimento na lesão do tendão de calcâneo. Além disso, a redução do suprimento sanguíneo na região do tendão, pode tornar o tendão mais suscetível a lesões por esforços, fazendo com que esteja mais propício a apresentar uma reabilitação demorada, podendo variar de semanas até meses, impactando negativamente a qualidade de vida dos indivíduos (Tan; Chan, 2008; Nogueira Junior; Moura Júnior, 2015).

A TP apresenta como principais características patológicas, a degeneração mucóide, comprometimento na estrutura da fibrila de colágeno paralela, presença de neovasos, alterações na proporção de colágeno tipo III para tipo I e apoptose (Millar *et al*, 2017).

A patogênese da TP é complexa, e diversas teorias foram desenvolvidas para explicar seus mecanismos. A “Teoria Mecânica” sugere que a sobrecarga mecânica, resultante de tração ou compressão repetitiva, provoca alterações degenerativas no tendão. A Teoria Inflamatória aponta que os processos inflamatórios desempenham um papel central nas alterações patológicas do tendão. Por sua vez, a “Teoria da Apoptose” associa a carga repetitiva e o estresse oxidativo ao desenvolvimento de lesões degenerativas, caracterizadas pela aquisição de fenótipo cartilaginoso e ativação de metaloproteinases (Millar *et al.*, 2021).

Alguns estudos relatam especificamente, ao menos, três estados patológicos do tendão (Cook; Purdam, 2009). Com isso, o “Modelo Contínuo de Tendinopatia”, atualmente o mais utilizado, descreve a progressão da doença em três estágios interligados. No início (fase reativa), os tenócitos apresentam uma resposta proliferativa e metaplásica como consequência à sobrecarga mecânica, caracterizando-se pela ausência de inflamação. O segundo momento (degradação) é marcado pela ativação de condrócitos e miofibroblastos, que iniciam processos de reparo. Há aumento da produção de proteoglicanos e colágeno, levando ao espessamento do tendão. Finalmente, na fase três (degenerativa), ocorre a apoptose dos tenócitos, acompanhada pela remodelação da matriz extracelular e do colágeno, caracterizando uma condição irreversível (Wasker *et al*, 2023). (Figura 4).

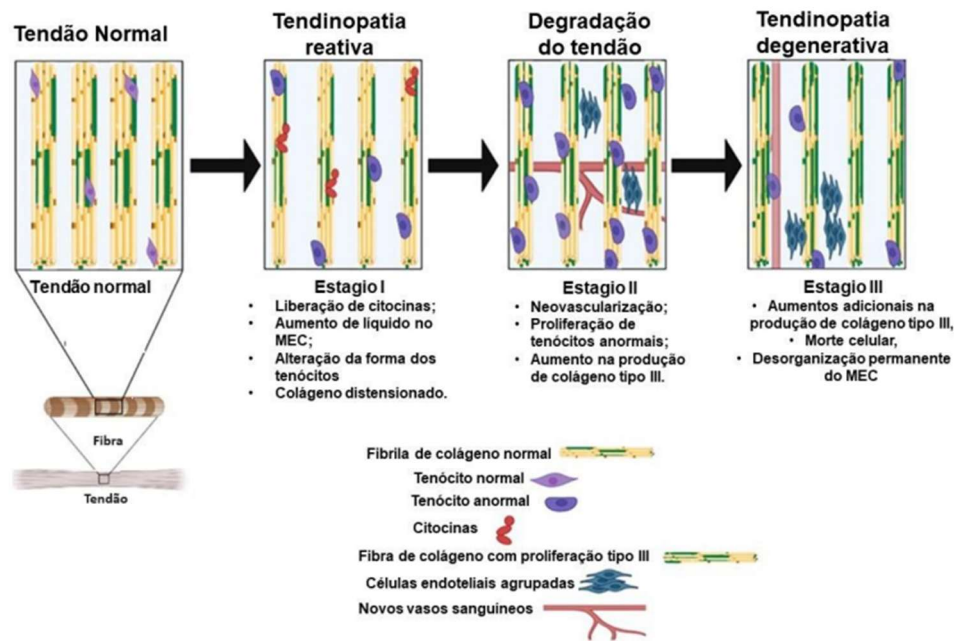


Figura 4 – Estágios da tendinopatia segundo modelo contínuo.
 Fonte: Adaptado de Mohindra *et al* (2022).

Com isso, as células tendíneas, conhecidas como tenócitos respondem aos estímulos externos regulando a síntese e a alternância dos componentes da MEC, permitindo a adaptação funcional do tendão em resposta à carga mecânica modificada. Uma vez que os tenócitos tornam-se ativadas em resposta a estímulos patológicos e liberam citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 β (IL-1 β), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e prostaglandina E2 (PGE2). Essas moléculas promovem um desequilíbrio na MEC, contribuindo para alterações estruturais. Onde a resposta inflamatória é acompanhada pela regulação positiva das metaloproteinases da matriz (MMPs), como MMP-1 e MMP-13, que degradam o colágeno tipo I, principal componente estrutural dos tendões, e inibem a síntese de novo colágeno. Desta forma, essas alterações comprometem a integridade funcional do tecido tendíneo (Stańczak *et al*, 2024).

A inflamação neurogênica, mediada pela liberação de neuropeptídeos por terminações nervosas, é apontada como um mecanismo central na fisiopatologia da TP, sendo conhecida como a "Teoria Vascular ou Neurogênica". Essa teoria destaca a formação de neovasos e a inflamação neurogênica como elementos cruciais na patogênese da condição. Embora a neovascularização inicialmente atue como um mecanismo adaptativo, seu excesso pode enfraquecer o tendão, tornando-o mais suscetível a rupturas. Por sua vez, estudos reforçam que a inflamação neurogênica, mediada por neuropeptídeos como a substância P e o CGRP (peptídeo relacionado

ao gene da citocina), desempenha um papel significativo na perpetuação da dor crônica e na disfunção do tendão, agravando o impacto funcional (Millar *et al*, 2021; Wasker *et al*, 2023).

A TP é agravada por fatores como a diminuição da saturação de oxigênio (hipóxia), refletindo a presença de acidose local decorrente da inflamação instalada. Paralelamente, ocorre um aumento na proporção de colágeno tipo III em relação ao tipo I no tendão lesionado, comprometendo sua estrutura e funcionalidade. (Knobloch, 2008). O colágeno tipo III, depositado de forma desordenada, atua como reparo inicial, mas sua substituição pelo colágeno tipo I é essencial para restaurar o arranjo estrutural e a resistência biomecânica. Na TP, esse processo de reparo é comprometido, resultando no acúmulo de colágeno tipo III, fibras desorganizadas e menor resistência, tornando o tendão suscetível a rupturas. Além disso, há aumento de proteoglicanos, glicosaminoglicanos e água, conferindo ao tecido uma aparência edemaciada e amorfa (Millar *et al*, 2017).

Estudos recentes referem que após a lesão aguda do tendão está alojada, dar-se início ao processo de cicatrização (Leong *et al.*, 2020). Este processo de reparação tecidual tendíneo é um evento biológico complexo que desencadeia uma série de eventos fisiológicos no intuito de favorecer a cicatrização. O reparo tecidual é constituído por 3 fases: inflamatória, proliferativa e remodeladora (Tarantino *et al*, 2023).

Na fase inflamatória (primeiros dias), ocorre um influxo de leucócitos, os neutrófilos, macrófagos e mastócitos, são recrutados para o local da lesão. Essas células liberam mediadores inflamatórios, como IL-1 β , TNF- α e prostaglandinas. Durante esse período, citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , TNF- α) e metaloproteinases (MMP-1, MMP-3, MMP-13) são altamente expressas, promovendo a degradação inicial da matriz de colágeno, enquanto o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) estimula a angiogênese. Na fase proliferativa (2-3 semanas), ocorre a proliferação e migração de tenócitos e fibroblastos para o local da lesão, onde depositam colágeno tipo III, glicosaminoglicanos e proteoglicanos, contribuindo para a formação inicial da matriz extracelular. Além disso, a angiogênese fornece nutrientes e oxigênio ao tecido em reparo, embora as propriedades biomecânicas ainda sejam limitadas. Os macrófagos permanecem ativos, desempenhando um papel essencial na regeneração tecidual. Durante a fase de remodelação (meses a anos), o colágeno tipo III é gradualmente substituído pelo colágeno tipo I, mais resistente e organizado,

com as fibrilas se alinhando longitudinalmente, promovendo uma recuperação parcial da força e elasticidade, enquanto a vascularização diminui. O processo de maturação da matriz resulta em tecido cicatricial com propriedades biomecânicas inferiores às de um tendão saudável. (Andarawis-Puri; Flatow; Soslowsky, 2015; Nourissat; Berenbaum; Duprez, 2015; Tsai; Noedl; Galloway, 2021).

Em lesões crônicas, embora o processo de reparação seja semelhante ao de lesões agudas, estudos microscópicos e biomecânicos mostram que o neo tecido formado é mais fraco devido ao colágeno imaturo e mal alinhado. Assim, tendões cronicamente lesionados podem se beneficiar de intervenções cirúrgicas (Tarantino *et al*, 2023).

Com relação à diferença no reparo tecidual entre os tendões e outros tipos de tecidos, esta está diretamente relacionada às características estruturais, à composição celular e à função específica de cada tecido, fatores que influenciam o processo de cicatrização. Visto que, nos tendões, o reparo ocorre de forma mais lenta, levando à formação de tecido cicatricial que compromete sua funcionalidade. Em contraste, tecidos como o epitelial e o ósseo possuem uma maior capacidade de regeneração completa, frequentemente recuperando suas propriedades originais. Essa disparidade reflete diferenças na estrutura, vascularização e funções específicas de cada tipo de tecido (Kumar; Abbas; Aster, 2013; Andrade; Clark; Ferreira, 2014; Nourissat; Berenbaum; Duprez, 2015; Campelo *et al.*, 2018).

As teorias da patogênese da TP ressaltam a interação de fatores mecânicos, inflamatórios, celulares e neurovasculares no desenvolvimento da condição. Embora cada teoria forneça perspectivas importantes, a patogênese da TP é melhor compreendida como um processo multifatorial, no qual essas abordagens se complementam. De acordo com estudo, uma abordagem integrada é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes, que considerem tanto as alterações estruturais quanto os mecanismos subjacentes da disfunção tendínea (Millar *et al.* 2017).

2.4 Tratamento da tendinopatia

A TP supracitada é uma condição caracterizada por dor e limitações de movimento. Durante a lesão, a capacidade dos tendões de suportar carga fica comprometida devido à presença de dor, o que resulta na diminuição da carga aplicada. Essa redução afeta negativamente as propriedades estruturais e mecânicas do tendão, prejudicando sua funcionalidade. Assim, o tratamento da TP tem como principais objetivos aliviar a dor, controlar o processo inflamatório e restaurar a funcionalidade do tendão. Com isso, diversas abordagens têm sido propostas para o manejo dessa condição, incluindo estratégias conservadoras, intervenções farmacológicas e alternativas baseadas em produtos naturais e fitoterápicos. (Docking; Cook, 2019; Al-Shudiefat et al, 2002; Luo *et al*, 2023).

Uma vez que a lesão está instalada, as estratégias convencionais, incluindo tratamentos conservadores e farmacológicos, são consideradas a primeira linha terapêutica para a TP do tendão de calcâneo (Pabón *et al*, 2023).

A terapia conservadora inclui proteção, modificação da atividade e do uso de calçados, além de repouso, crioterapia, compressão, elevação, e educação do paciente, sejam adequados nas fases iniciais da TP do calcâneo, estudos e meta-análises apontam que o fortalecimento excêntrico oferece benefícios superiores a longo prazo em comparação com uma abordagem passiva. Assim, a base do tratamento para a tendinopatia do calcâneo é a fisioterapia, com foco na restauração da capacidade do tendão de suportar carga. Os protocolos de exercícios variam dependendo da localização específica da lesão. No entanto, as injeções e terapia por ondas de choque extracorpóreas (TOCE), além de terapia a laser de baixa intensidade (LLLT) são também descritas como alternativas de tratamento (Rickenbach *et al*, 2021; Silbernagil *et al*, 2020; Smallcomb *et al*, 2022).

Segundo estudos atuais, os tratamentos biológicos apresentam abordagens promissoras para a regeneração tecidual do tendão do calcâneo. No entanto, o plasma rico em plaquetas (PRP), embora rico em fatores de crescimento, não demonstrou eficácia superior ao placebo na redução de sintomas. Já o concentrado de aspirado de medula óssea (BMAC) destacou-se no controle da inflamação, redução da fibrose e reparação tecidual, onde 92% dos pacientes com rupturas do tendão calcâneo retornaram ao esporte em 6 meses, sem rupturas. Logo, as células mononucleares do sangue periférico (PBMNCs), apesar de inovadoras, ainda

carecem de evidências robustas, enquanto os scaffolds, particularmente os enxertos acelulares, mostraram eficácia no retorno funcional sem complicações (Di Matteo *et al*, 2015; Pabón *et al*, 2023).

O tratamento com corticosteróides é amplamente utilizado na prática clínica para distúrbios crônicos dos tendões, sendo administrado de forma sistêmica ou por meio de injeções locais. Seus efeitos terapêuticos de curto prazo, como a modulação imunológica e a influência na cicatrização dos tendões, frequentemente apresentam eficácia superior a outros tratamentos. Em um estudo envolvendo 320 ratos distribuídos em seis experimentos, foi investigado se o efeito do medicamento dependia do tempo, da dose e da carga aplicada. Os resultados confirmaram que o tratamento com dexametasona melhora a cicatrização do tendão de calcâneo, apresentando maior eficácia quando administrado durante a fase proliferativa/remodelação inicial. Além disso, os efeitos positivos foram mantidos mesmo com a redução da carga diária e da dose de dexametasona, reforçando a relevância dessas descobertas (Dietrich-Zagonel; Aspenberg; Eliasson, 2022).

Contudo, estudos relatam limitações significativas no uso dos corticosteróides, incluindo citotoxicidade, aumento da senescência celular, inibição na formação de fibrilas de colágeno tipo I, através da redução da síntese da MCE *in vitro*, além de necrose e desorganização das fibras de colágeno tipo I e diminuição das propriedades mecânicas do tecido *in vivo*. Esses fatores restringem sua aplicação clínica de forma mais ampla (Dean; Carr, 2016; Ko *et al*, 2022).

Entre as estratégias conservadoras, os anti-inflamatórios não esteroidais destacam-se como um dos fármacos mais utilizados para o controle do processo inflamatório. Administrados por via oral ou intravenosa (IV), esses medicamentos são prescritos diariamente para aproximadamente 30 milhões de pessoas, representando uma abordagem não cirúrgica amplamente adotada no tratamento da tendinopatia (Kim *et al*, 2022).

Embora alguns estudos indiquem que os AINEs podem auxiliar na cicatrização, outros apontam que eles prejudicam a migração e proliferação celular, comprometendo o reparo. Além disso, ao reduzirem a dor, esses medicamentos podem levar ao agravamento da lesão, pois os pacientes tendem a ignorar os sintomas iniciais, atrasando o processo de cicatrização (Theodorou; Komnos; Hantes, 2023)

O mecanismo bioquímico de ação dos AINES está relacionado a atuação nas enzimas ciclooxigenase (COX), onde apresenta duas isoformas denominadas ciclooxigenase-1 (COX-1) e a ciclooxigenase-2 (COX-2), possuindo desenho distinto no fator fisiológicos e patológicos. A COX-1 é descrita como constitutiva, ativa como protetora gástrica, na homeostase renal e plaquetária, além de atuar nas respostas autoimunes, funções pulmonares e do sistema nervoso central, cardiovasculares e reprodutivas. No entanto, a COX-2 é encontrada em grande número na região da inflamação, visto que é induzida pela inflamação. Ou seja, durante o processo inflamatório COX-2 é encarregada da produção das prostaglandinas, que são mediadores inflamatórios (Kummer; Coelho, 2002; Bradi *et al.*, 2016; Mucke; Simon; Burmester, 2022).

Uma vez que os AINEs atuam na inibição da COX-1, este fator pode causar efeitos adversos, especialmente quando utilizados por longos períodos ou em altas doses. Entre os principais riscos estão o desenvolvimento de úlceras estomacais e intestinais, hemorragias, e distúrbios na homeostase vascular e agregação plaquetária (Figura 5). Outros efeitos colaterais incluem aumento das transaminases hepáticas, ocorrência de asma, confusão mental, hipertensão e afogamento. Além disso, os AINEs podem prolongar o tempo de sangramento devido à inibição da agregação de trombócitos. Esses medicamentos são contraindicados no terceiro trimestre de gravidez, pois comprometem o fluxo sanguíneo renal, podendo levar a complicações cardiovasculares (Lima *et al.*, 2021; Mucke; Simon; Burmester, 2022).

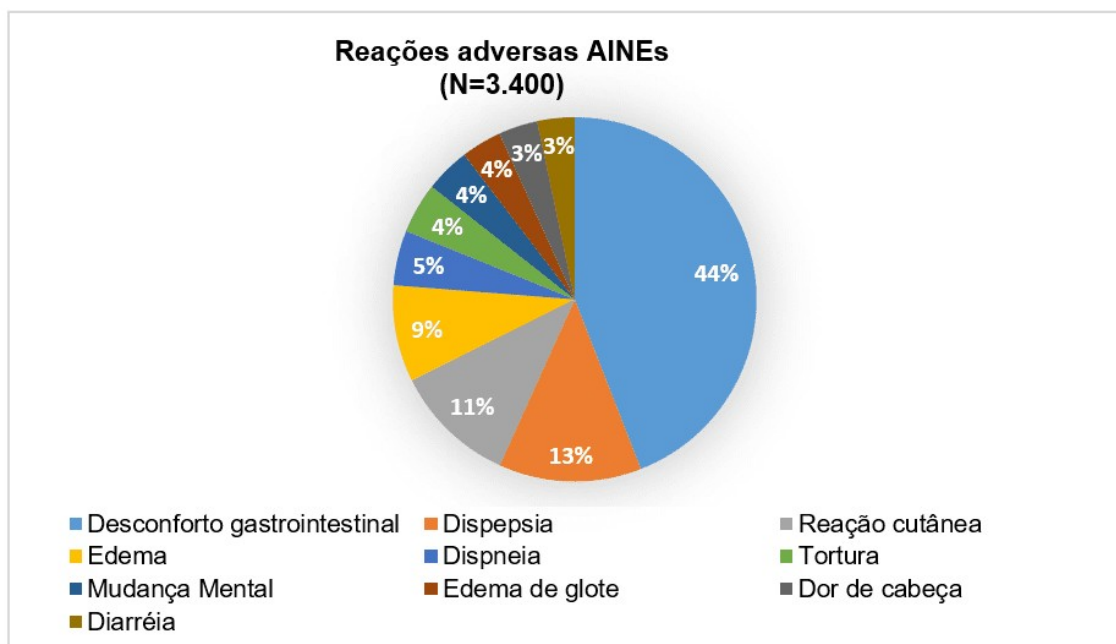


Figura 5 - Reações adversas dos AINEs

Fonte: Adaptado de Lima *et al.* (2021).

No tratamento da tendinite de calcâneo, é fundamental contar com uma ação anti-inflamatória prolongada, visando reduzir o processo inflamatório e promover a reparação do tendão. Embora os AINEs sejam amplamente acessíveis, diversos estudos apontam limitações relacionadas a essa classe de medicamentos, principalmente devido à necessidade de administrações frequentes, resultantes de sua curta meia-vida. Diante disso, surge a necessidade de alternativas anti-inflamatórias baseadas em substâncias naturais, capazes de melhorar o processo de cicatrização enquanto minimizam os efeitos colaterais associados (Al-Shudiefat *et al.*, 2002; Kim *et al.*, 2022).

Embora existam várias abordagens terapêuticas, nenhuma evidenciou ser plenamente eficaz a longo prazo, uma vez que os tendões reparados não recuperam totalmente sua força e funcionalidade (Henrotin *et al.*, 2021). No momento, são escassos os ensaios clínicos que investigam o efeito de compostos naturais no tratamento da tendinopatia.

Dentre os tratamentos naturais da TP, as terapias baseadas em produtos naturais têm ganhado destaque. Os compostos químicos, derivados de espécies vegetais, oferecem benefícios como a biocompatibilidade (Cardinelli *et al.*, 2023).

A sociedade tem buscado utilizar compostos de origem natural o que tem gerado avanços na área científica, permitindo o desenvolvimento de recursos vegetais

reconhecidamente seguros e eficazes que possam justificar esse uso. A ênfase nos estudos das plantas medicinais e sua influência na manutenção da saúde têm canalizado esforços para a comprovação da ação terapêutica (Pieri; Mussi; Moreira, 2009; Grigoriu *et al.*, 2021; Cardinelli *et al.*, 2023).

2.4.1 *Copaifera langsdorffii* Desf.

Copaifera langsdorffii Desf. (*C. Langsdorffii*) pertence à família Leguminosae-Caesalpinioideae (Figura 6), sendo comumente conhecida como copaíba. Essa espécie apresenta grande capacidade de adaptação, crescendo abundantemente em diversos biomas brasileiros, como Cerrado, Mata Atlântica, Caatinga e Floresta Amazônica. As árvores adultas podem atingir alturas que variam de 2 a 35 metros, dependendo das condições ambientais. Diferentes partes dessa planta contêm compostos químicos distintos, responsáveis por suas variadas propriedades biológicas (Trindade; Silva; Setzer, 2018; Souza *et al.*, 2019; Frazão *et al.*, 2023). (Tabela 1).

Tabela 1- Compostos Principais *Copaifera langsdorffii* Desf.

<i>Copaifera langsdorffii</i> Desf.	
Parte da Planta	Compostos Principais
Sementes	Ácidos graxos (palmítico, oleico, linoleico, araquídico, beênico), cumarinas
Casca dos Frutos	Ácidos diterpênicos (ácido caurenóico, ácido poliáltico, nivenolídeo)
Óleo-Resina (Oleorresina)	Sesquiterpenos (β -cariofileno, α -copaeno, β -bisaboleno), diterpenos (ácido copálico)
Madeira e Folhas	Afzelina (Kaempferol-3-O- α -L-ramnopiranosídeo, Quercitrina (Quercetina-3-O- α -L-ramnopiranosídeo); compostos voláteis (variação na composição)

Fonte: Lima neto; Gramosa; Silveira, 2008; Ozelin *et al.*, 2021; Gushiken *et al.*, 2023.

As espécies de *Copaifera* são conhecidas pela oleorresina (OR) extraída de seus troncos, amplamente utilizada na medicina popular brasileira. Devido às suas propriedades terapêuticas, a OR pode ser empregada tanto na forma *in natura* quanto como produto industrializado, seja por administração oral ou para uso tópico (Menezes *et al.*, 2022).

O óleo de *C. langsdorffii* é descrito como líquido, transparente e avermelhado, formado por ácidos resinosos e substâncias voláteis, possuindo um efeito protetor da mucosa gástrica (Paiva *et al.*, 2004). Quimicamente a OR, é composto por terpenos das classes de diterpenos (ácido caurenóico, caurenol e ácido copálico) e por sesquiterpenos (β -cariofileno, β -bisaboleno e α -humuleno). O β -cariofileno, é um sesquiterpeno importante do óleo de Copaiba, uma vez que atua como bactericida, na atividade inseticida, antimicrobiana, anestésica local, anticancerígena, além de ligar-se ao receptor canabinóide 2 (CB2). A ativação dos receptores CB2 age nos efeitos anti-inflamatórios em diferentes modelos terapêuticos de inflamação e dor. O β -bisaboleno tem sido relacionado a ação anti-inflamatória. Por sua vez α -humuleno possui ação anti-inflamatórias estimulando a angiogênese, benéfico no processo de cicatrização (Tobouti *et al.*, 2017; Alvarenga *et al.*, 2020; Urasaki *et al.*, 2020; Cardinelli *et al.*, 2023; Rodrigues *et al.*, 2023).

Atualmente as pesquisas esclarecem o potencial farmacológico desta OR, na prevenção de ulceração gástrica, proteção gastrointestinal na colite, cicatrização de feridas, doenças respiratórias e pele, agindo também como agentes anti-inflamatórios, antioxidantes, antinociceptivos, na atividade antifúngica (Moura, 2015; Tobouti *et al.*, 2017; Trindade; Silva; Setzer, 2018).

Um estudo recente, em modelo de asma alérgica aguda em camundongos analisou os efeitos do óleo de *C. langsdorffii*, nos mediadores inflamatórios e na remodelação pulmonar. O OR apresentou ser prejudicial a IL-33, aumentou a FOXP3 e modulou as vias FOXP3/GATA3 e FOXP3/STAT3 além de controlar a atividade de GATA3. Além de apresentar menor fragmentação das fibras elásticas, maior deposição de colágeno na MEC e redução da hiperplasia de células caliciformes, favorecendo a reestruturação epitelial. Esses resultados sugerem o potencial do óleo de *C. langsdorffii* como alternativa terapêutica para asma alérgica aguda, embora estudos adicionais sejam necessários (Caputo *et al.*, 2024).

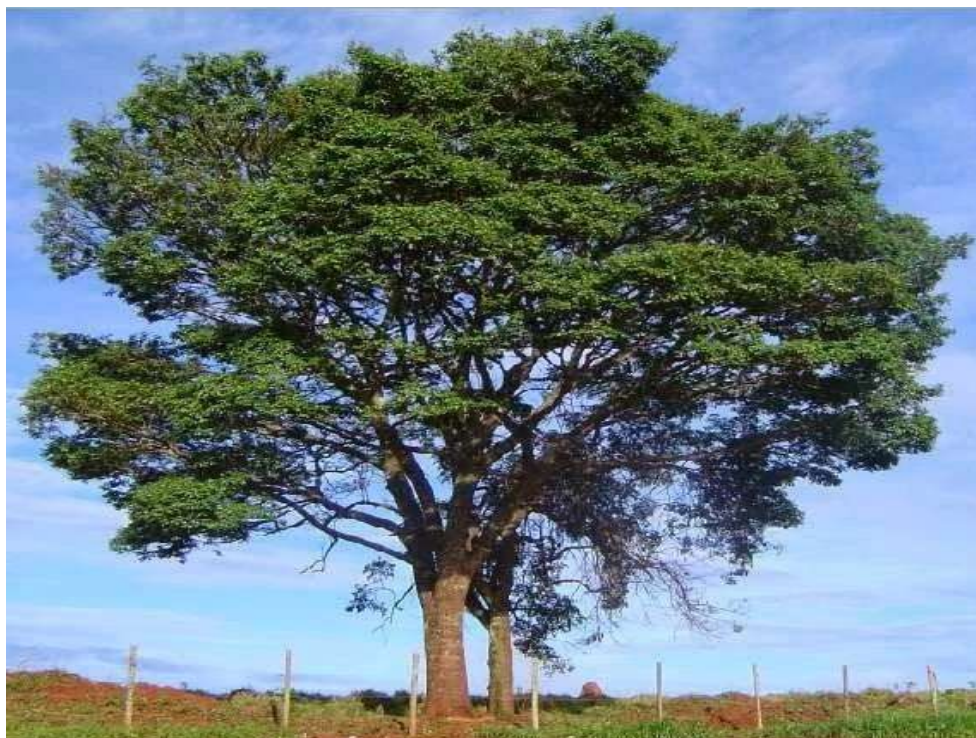


Figura 6 - *Copaifera langsdorffii* Desf

Fonte: <https://fitoterapiabrasil.com.br/planta-medicinal/copaifera-langsdorffii> (2024).

Em outro estudo, a formação de colite foi induzida em ratos por meio da aplicação de ácido acético, seguida da administração por via oral de soluções contendo ácido copálico (CA) e ácido caurenóico (KA). Ambos os compostos continham permeabilidade intestinal moderada e demonstraram uma potente ação anti-inflamatória atribuída à *C. langsdorffii*. Além de apresentar a difusão passiva, que é o principal mecanismo que impulsiona sua absorção oral, reiterando o uso popular. (Mauro *et al.*, 2019). Atribuiundo assim, esta atividade antiinflamatória ao diterpeno, ácido caurenóico, presente na OR, uma vez que esse ácido age como inibidor na atividade de transcrição do NF-kB, uma valiosa molécula envolvida no processo de ativação celular na resposta imune inata (Castrillo *et al.*, 2001; Trindade; Silva; Setzer, 2018; Cardinelli *et al.*, 2023).

A OR de *C. langsdorffii* possui diversas propriedades biológicas comprovadas, abrangendo desde atividades antioxidantes e antiinflamatórias até seu efeito potencial no tratamento da psoríase e de lesões provocadas pela leishmania. Como citado anteriormente, estas propriedades se devem à presença de vários sesquiterpenos voláteis e à presença simultânea de componentes de ácidos diterpenos insaturados. Tendo o ácido copálico e ácido caurenóico como principais desta espécie vegetal, seguido por abiético ácido, ácido poliáltico, e diterpenos e sesquiterpenos, todos

embutidos na matriz polimérica de xiloglucana. Estes componentes desempenham uma ação anti-inflamatória significativa que age na inibição da secreção de citocinas, de modo que favorece a interação com a via de sinalização do NF- κ B. Além disso, estimulam a liberação de mediadores pró-inflamatórios como no TNF- α IL-1 β e IL-6. Explicando assim os benefícios terapêuticos distribuídos em estudos *in vivo* com administração tópica ou oral (Gelmini *et al.*, 2013; Rosario; Noletto; Petkowicz, 2017; Mauro *et al.*, 2019).

2.4.2 *Arnica montana* L.

Arnica montana L. (*A. montana*) é uma espécie vegetal herbácea da família Asteraceae, caracterizada por um rizoma (caules subterrâneos) curto, de formato triangular e rastejante. Trata-se de uma planta perene com partes aéreas que variam de 15 a 60 cm de altura e flores amarelas contínuas, medindo de 6 a 8 cm de diâmetro (Figura 7). Embora todas as partes da planta tenham sido tradicionalmente utilizadas na fitoterapia, atualmente as cabeças florais são as mais utilizadas (Schmidt, 2023).

Originária de regiões de alta altitude, *A. montana* é nativa das encostas montanhosas da Europa, do norte da Ásia, da Sibéria e das Américas. Também conhecida por nomes como outono-kraut, leopard's bane, sneezewort e mountain tobacco, essa planta é amplamente reconhecida como uma importante espécie medicinal (Kriplani; Guarve; Baghael, 2017).

Na medicina homeopática *A. montana* é usada há séculos no tratamento de inúmeras afecções, em destaque, nas contusões, inflamações, dores musculares e reumáticas, edema, cicatrização, afecções bucais, dores estomacais (Blumenthal, 1999). Essa espécie é principalmente rica em constituintes ativos, como os derivados do ácido cafeico, fenólicos e ésteres de helenalina e ésteres de dihidrohele nalina presentes nas hastes florais, e variam de acordo com as condições climáticas e mudanças de altitude (Kriplani; Guarve; Baghael, 2017; Smith *et al.*, 2021; Röhl *et al.*, 2023).

Em estudo químico, já foram descritas várias substâncias terapeuticamente ativas da espécie vegetal *A. montana*, que demonstram atividades antibacterianas, antifúngicas, anti-sépticas, anti-inflamatórias, antiradicais, antiescleróticas e antioxidantes. Apresentando às lactonas sesquiterpênicas, especialmente os ésteres helenalina e dihidro-helenalina, como os principais princípios ativos da *A. montana*

(Figura 7), tornando-se responsáveis por sua atividade anti-inflamatória, comprovado por vários estudos *in vitro* e *in vivo* (Alfredo *et al.*, 2009; Sugier *et al.*, 2019).

Estudos recentes confirmaram as evidências anteriores, comparando a atividade anti-inflamatória de *A. montana* planta tota com extratos de flores. Tanto *in vitro* quanto *in vivo*, em modelos de edema de pata de camundongos, ambas as formas demonstraram eficácia anti-inflamatória. Contudo, a planta tota mostrou-se superior devido à maior inibição das enzimas 5-LO e COX-2, bem como à redução mais significativa do edema induzido por carragenina em camundongos, quando comparada ao extrato das flores (Röhrl *et al.*, 2023).



Figura 7 - *Arnica montana* L.

Fonte: <https://www.monaconatureencyclopedia.com/arnica-montana/> (2024)

As preparações à base de *A. montana* são empregadas no tratamento de dores reumáticas, e ensaios clínicos apontam os efeitos benéficos no tratamento da Osteoartite (OA). Em função da sua propriedade anti-inflamatória e os fatores de ligação de AP-1 e Fator Nuclear - κ B (NF- κ B), que são mediadores pró-inflamatórios, exercem um papel fundamental na patofisiologia da osteoartite. Neste caso, a inflamação precede a degradação da cartilagem e *A. Montana*., atua nos mediadores envolvidos nesse processo (Jager *et al.*, 2009; Kriplani; Guarve; Baghael, 2017).

Estudos recentes investigaram as propriedades anti-inflamatórias de *Arnica montana* em diferentes modelos celulares humanos e murinos, destacando sua relevância no manejo de condições inflamatórias. Onde demonstraram que *Arnica montana* possui propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, reduzindo marcadores inflamatórios como TNF- α e IL-6, além de diminuir espécies reativas de oxigênio (ROS). A tintura-mãe apresentou efeito antimigratório em fibroblastos, enquanto a diluição 9C favoreceu a migração celular, essencial para a cicatrização. Esses efeitos estão associados à regulação de vias inflamatórias, como NF- κ B e MAPK, destacando seu potencial como adjuvante no tratamento de condições inflamatórias e na cicatrização de tecidos. Esse perfil terapêutico reforça sua importância como um recurso valioso na fitoterapia e medicina complementar (Verre *et al.*, 2024).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar os efeitos do tratamento do óleo de *Copaifera langsdorffii* Desf. e/ou associação com *Arnica montana* L. na tendinopatia do tendão calcâneo induzida por collagenase.

3.2 Objetivos específicos

- Analisar a incapacidade funcional;
- Aferir o edema articular;
- Determinar os níveis de citocinas;
- Avaliar qualitativamente o número de células inflamatórias totais e específicas na reparação tecidual;
- Aquilatar o número de fibroblastos na reparação tecidual;
- Estimar a proporção e deposição das fibras de colágeno tipo I e III .

4 METODOLOGIA

4.1 Material vegetal

4.1.1 *Copaifera langsdorffii* Desf.

Óleo de *Copaifera langsdorffii* Desf. foi extraído do tronco com um trado (ferramenta de extração manual) de aproximadamente 2 metros de diâmetro em dois furos. Possui na composição química os sesquiterpenos oxigenados e hidrocarbonetos sesquiterpênicos, além dos ácidos diterpênicos.

O óleo da *C. langsdorffii* foi adquirido comercialmente através do laboratório São Lucas em forma de capsula, com o lote do laboratório São Lucas:17005354 (Vencimento até: 08/2025). Sob o número 04895538/000162 Laboratorio São Lucas Carvalho Leite Ind Com & Exportação de Medicamentos Naturais da Amazonia LTDA. Onde cada cápsula contém 500mg de óleo de copaíba. Sendo acondicionado em temperatura controlada de 25°C. No momento da administração, uma aliquota foi diluída em soro fisiológico na proporção 1:10, originando uma emulsão.

4.1.2 *Arnica montana* L.

Extrato seco das flores da *Arnica montana* L. adquirido comercialmente do laboratório Welleda na forma de Comprimido, com o lote:8362822. Cada comprimido possui de 200 mg contendo 185,0 mg de extrato de *A. montana* e excipientes q.s.p. O medicamento possui registro válido junto a ANVISA (Vencimento até: 03/2026). sob o número 1006100040106, com o princípio ativo *Arnica montana* L. Acondicionado em temperatura controlada de 25°C. No momento da administração, uma aliquota foi diluída em soro fisiológico na proporção 1:10, sendo homogeneizado no agitador automático.

4.2 Aspectos éticos

É um trabalho pré clínico em modelo *in vivo*. Todos os procedimentos experimentais seguiram os padrões estabelecidos pelo Colégio Brasileiro de

Experimentação Animal (COBEA) e através das recomendações das diretrizes nacionais para o tratamento animais em laboratórios.

O estudo é caracterizado como de corte transversal, realizado no Laboratório Experimental para Estudo da Dor (LEED), localizado na Universidade Federal do Maranhão (UFMA). Quanto aos aspectos éticos da pesquisa, esta proposta foi apreciada e aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA)/UFMA, sob o número de protocolo CIAEP: 02.0341.2019. (Anexo 1)

4.3 Modelo experimental de tendinopatia

Para realização do estudo, foram utilizados 30 ratos machos, linhagem Wistar (*Rattus norvegicus albinus*), pesando entre 250 a 300 g e idades entre 30 a 60 dias, provenientes do Biotério da Universidade Federal do Maranhão, sendo alojados em gaiolas padrão de polipropileno e, receberam alimentação a base de ração e água *ad libitum*, sob ciclo claro/escuro de 12h/12h, com temperatura e umidade controlada. Foi aplicado sulfato de atropina (0.05mg/kg) nos animais, logo após anestesiados com cloridrato de quetamina (50mg/kg) + cloridrato de xilazina e (5 mg/kg). Após observação do relaxamento dos animais, os mesmos seguiram mantidos sob anestesia geral inalatória sob máscara de Isoflurano a 2,5% diluído em 100% de O₂ em sistema aberto.

Após a certificação do plano anestésico, com a perda dos reflexos motores e do reflexo de retirada da pata, o procedimento experimental para indução da tendinite de calâneo foi realizado. Os animais foram posicionados em decúbito lateral esquerdo, realizou-se a antisepsia da pata direita onde foi realizada injeção intratendinosa de 100 µl collagenase (1 mg/mL; SIGMA; C-6885) (Nixon *et al.*, 2008).

4.3.1 Protocolo experimental

Após a indução da tendinite, os animais foram distribuídos aleatoriamente em gaiolas (02 a 03 animais por gaiolas), as quais seguiram sendo indentificadas conforme os tratamentos propostos por via de códigos, para que houvesse uma adequação da randomização. O “n” para cada grupo experimental foi determinado em função do número de grupos, resultando n=5/ grupo, e seguindo as normas do Biotério Central. (Figura 8)

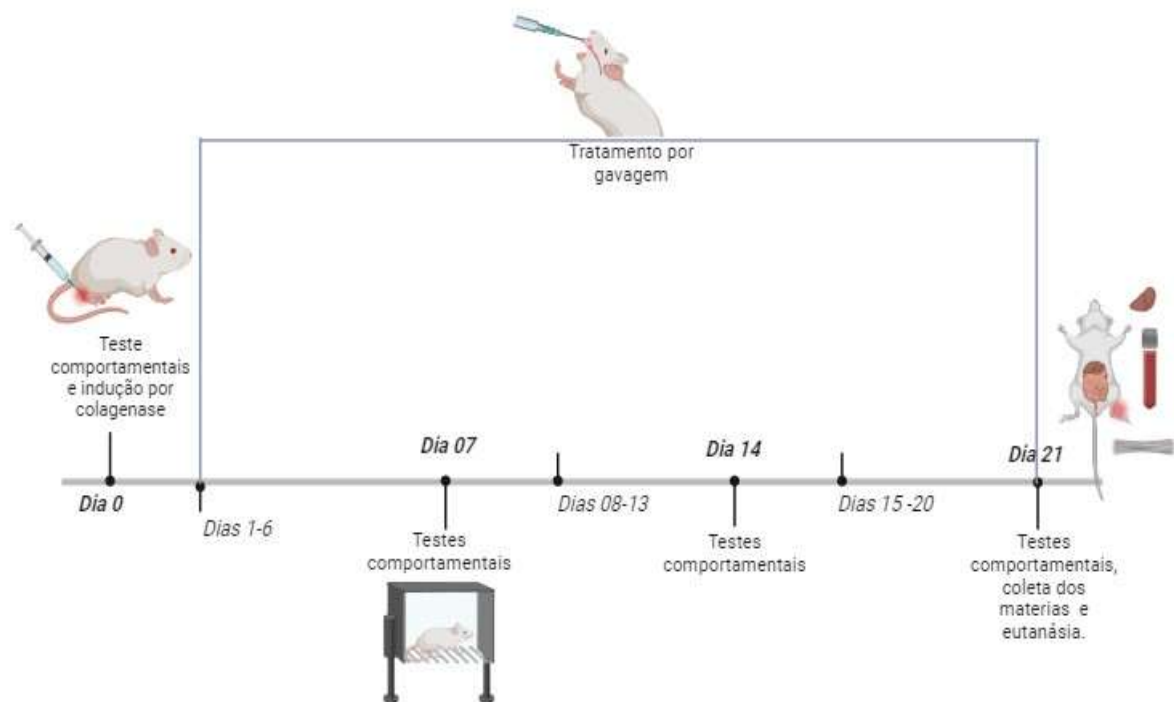


Figura 8 - Linha do tempo experimental do projeto de pesquisa

Fonte: Próprio autor. Desenvolvido no programa Biorender.com (2024).

Os grupos experimentais foram assim organizados:

- a) Grupo Sadio (G1): sem indução e sem tratamento;
- b) Grupo Controle Positivo (G2): este grupo foi induzido com collagenase e tratado somente com Meloxicam: 0,1mg/kg;
- c) Controle Negativo (G3): este grupo foi induzido com collagenase e não foi tratado;
- d) Extrato "*Arnica montana L.*" (G4): este grupo foi induzido com collagenase e tratado com o Extrato de *A. montana* 50mg/kg, via oral;
- e) Óleo de "*Copaifera langsdorffii Desf.*" (G5): este grupo foi induzido com collagenase e tratado com o óleo de *Copaifera langsdorffii Desf.* 50 mg/kg, via oral;
- f) O óleo de "*Copaifera langsdorffii Desf.*" associado ao Extrato de "*Arnica montana L.*" (G6): este grupo foi induzido com collagenase e tratado com o *Copaifera langsdorffii Desf.* 50 mg/kg + Extrato de *Arnica montana L.* 50mg/kg, via oral.

Todos os grupos foram tratados através da gavagem por 21 dias.

Abaixo, fluxograma de delineamento dos grupos (Figura 9)

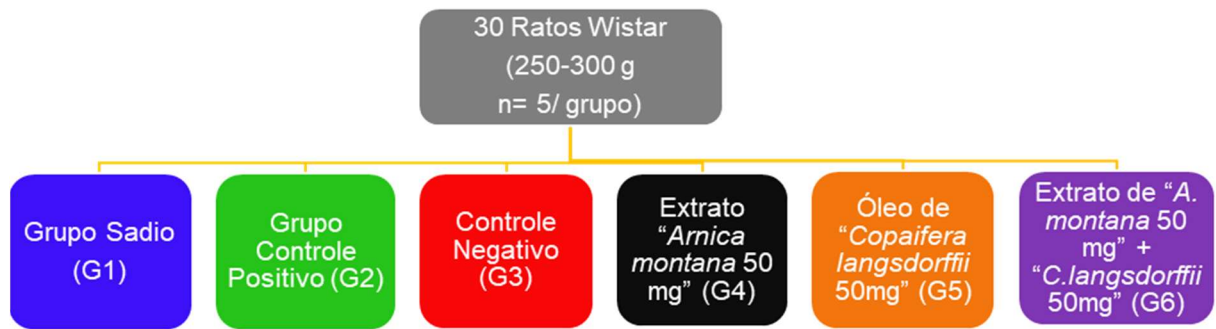


Figura 9 - Fluxograma de delineamento dos grupos

Fonte: Próprio autor (2024).

4.4 Testes clínicos

4.4.1 Teste de incapacidade funcional - Teste de *Weight bearing*

Os animais foram colocados em uma câmara de vidro angulada e posicionados, de modo que cada pata traseira repousasse sobre plataformas diferentes (modelo IITC Life Science, Califórnia, Estados Unidos), conforme figura 10. O peso exercido sobre cada pata traseira (mensurado em gramas) foi avaliado em um período de cinco segundos. A aferição final da distribuição do peso foi dada por uma média de três aferições. As alterações na distribuição do peso nas patas traseiras foram calculadas da seguinte maneira (Cutrim, 2022):

$$\text{Distribuição do peso (\%)} = \frac{\text{PPA}}{\text{PPA} + \text{PPC}} \times 100 \quad (1)$$

Onde:

PPA é o peso da pata afetada;

PPC o peso da pata contralateral.

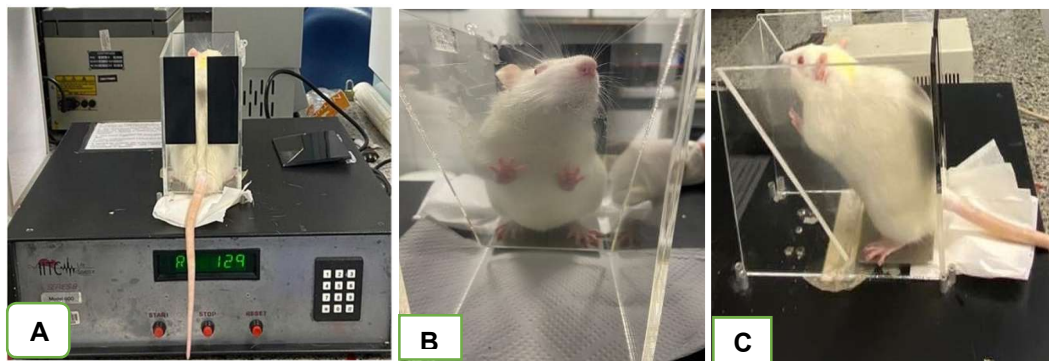


Figura 10 - Teste de incapacidade funcional - Teste de *Weight bearing*
 Fonte: Próprio autor (2024).

4.4.2 Avaliação do edema na articulação

No primeiro dia de experimentação, ocorreu a identificação dos animais ,em seguida efetuada a mensuração do edema do tendão de calcâneo direito, com o auxílio do paquímetro digital tomado pelo mesmo pesquisador e avaliador (Figura 11), de todos os 30 animais que participaram do experimento por 21 dias. Sendo realizado as medidas no período de 7,14 e 21 dias.

No dia seguinte, ocorreu a indução, no tendão de calcâneo da mesma pata 0,01ml, conforme descrito anteriormente (Gomes *et al.*, 2014).



Figura 11 - Avaliação do edema (Teste com Paquímetro Digital)

Fonte: Próprio autor.

4.4.3 Deambulação espontânea (Avaliação Digital da Marcha)

A avaliação de deambulação espontânea é um teste complementar para o estudo funcional da marcha, sendo a análise realizada através da Plataforma elevada de deambulação espontânea (Figura 12) adaptado pelo grupo de estudo do Laboratório Experimental de Estudo da Dor (LEED/UFMA), com formato de passarela de vidro fechada nas laterais e na parte inferior, mas aberta na parte superior, nas dimensões de 80 cm de comprimento, 20 cm de largura, 17 cm de altura e sustentado por uma estrutura de alumínio a uma altura de 70 cm do solo. Uma câmera foi posicionada no solo a fim de registrar, em vídeo, a deambulação espontânea de um lado a outro da passarela. Os animais passaram por um processo de adaptação do ambiente, a altura e o trajeto no aparelho antes do início dos testes. Os dados registrados foram o tempo de trajeto de um lado a outro do aparelho e o maior registro de velocidade atingida. Os vídeos foram estudados e analisados com auxílio do Software Kinovea 0.8.24, 1991 Free Software Foundation, Inc., Boston, USA.

Os dados coletados foram calculados através da seguinte fórmula:

$$Vm = \Delta s / \Delta t \quad (2)$$

Onde:

V_m é a velocidade média

Δs o espaço (comprimento da passarela)

Δt o tempo percorrido



Figura 12 - Deambulação espontânea (Avaliação Digital da Marcha)

Fonte: Próprio autor (2024).

4.5 Coleta de material biológico e eutanásia dos animais

Ao final de cada período experimental proposto (21 dias) os animais foram submetidos ao procedimento de anestesia geral com máscara inalatória de Isoflurano. Após constatação do plano anestésico, os animais seguiram posicionados em decúbito dorsal, onde realizou-se uma incisão na linha mediana para acesso a cavidade abdominal, e posteriormente, as estruturas viscerais do trato digestório foram posicionadas lateralmente à raiz do mesentério, para visualização da aorta abdominal, onde o procedimento de coleta de sangue terminal foi realizado através da punção desta artéria. Logo em seguida a coleta de sangue arterial dos animais em tubo seco na presença de ativador de coágulo para a obtenção do soro. O qual foi alicotados no volume de 500 µL e, armazenados em freezer - 80°C, para realização posterior da análise das citocinas. Após esse procedimento, e com aprofundamento do plano anestésico, os animais foram eutanasiados e o tendão calcâneo comum do membro pélvico direito, foram dissecados e armazenado em solução de formaldeído tamponado (10%), para posterior análise histológica.

4.6 Análise de citocinas

As amostras destinadas à análise de citocinas foram cuidadosamente separadas, seguindo os protocolos estabelecidos para garantir a integridade e confiabilidade dos dados. As análises foram realizadas no Laboratório de Otorrinolaringologia – ORL Lab da Escola Paulista de Medicina (UNIFESP). Para investigar o perfil inflamatório no modelo experimental de tendinite do calcâneo, foram quantificadas citocinas pró e anti-inflamatórias em diferentes grupos experimentais utilizando o ensaio imunoenzimático ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay).

A interpretação dos dados foi realizada comparando os níveis de citocinas entre os grupos experimentais, permitindo avaliar o efeito das intervenções testadas na modulação da resposta inflamatória.

4.7 Análise histológica

O preparo para a análise histológica foi realizado no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Estadual do Maranhão – LaPaVe- UEMA. Para realização desse processo as lâminas foram coradas com Hematoxilina e Eosina (HE).

As fotomicrografias foram capturadas em um aumento de 400x, com três capturas em campos aleatórios diferentes e, por fim, armazenada no formato JPEG. Após esse processo, as imagens foram digitalizadas para a análise dos aspectos microscópicos dos tendões, segundo Silva et al (2022). Avaliando infiltrado inflamatório, estrutura e arranjo dos tendões, características dos fibroblastos e angiogênese. (Tabela 2)

Aspecto histopatológico analisado	Score	Aspecto histopatológico encontrado
Área infiltradas por células inflamatórias	0	<10%
	1	10-20%
	2	20-30%
	3	>30%
Estrutura das fibras tendíneas	0	Contínua, fibra longa
	1	Ligeiramente fragmentada
	2	Moderadamente fragmentada
	3	Severamente fragmentada
Arranjo das fibras tendíneas	0	Compactadas e paralelas
	1	Ligeiramente soltas e onduladas
	2	Moderadamente soltas onduladas e cruzadas uma sobre as outras
	3	Sem padrão identificado
Arredondamento do núcleo de fibroblastos	0	Células longas em forma de fuso
	1	Ligeiramente arredondadas
	2	Moderadamente arredondadas
	3	Severamente arredondadas
Neoangiogênese	0	<10%
	1	10-20%
	2	20-30%
	3	>30%

Fonte: Tabela adaptado de Silva (2022).

4.8 Proporção de fibras colágeno

Com o intuito de efetuar a análise dos colágenos tipo I e tipo III do tendão de calcâneo, realizou-se a preparação da amostra usando a coloração em *Picrosirius Red*.

As análises dos cortes histológicos foram realizadas no microscópio óptico sob luz polarizada do Laboratório de Patologia Veterinária – LaPaVef-UEMA. Esse método permitiu investigar a diferença dos colágenos tipo I (birrefringência laranja-amarelada a laranja e vermelha) e colágenos tipo III (birrefringência verde ou verde-amarelada). Na captura das imagens, utilizou-se uma câmera de alta resolução, acoplada ao microscópio Axio Scope.A1 Zeiss e a um computador com o sistema operacional

Microsoft Windows. De cada lâmina, foram fotomicrografados todos os campos em aumento de 40x. As imagens obtidas foram analisadas com o auxílio do *software* Image J, com o plugin Threshold Colour, obtendo-se a porcentagem de colágeno, por meio da análise de partículas automatizadas pela seleção e medida das áreas com base na cor. Foi realizada a metodologia utilizada por Santos (2024) e Ribeiro (2019) para a quantificação da área de colágeno, por meio do Threshold Colour, na função RGB para as cores Vermelho 71–255 (colágeno tipo I) e subtração da região total marcada em vermelho relativa a análise do colágeno tipo III, Verde 0–69 e azul 0–92. Depois da calibração, as imagens foram convertidas para a escala de cor de 8-bits e binarizadas (Process > Binary > Make Binary).

Após a análise de todos os campos, realizou-se a média dos mesmos, obtendo-se a média de cada amostra dentro dos grupos.

4.9 Análise estatística

Para a realização da análise estatística, foi utilizado o programa estatístico *GraphPad Prism®* (versão 5.0, InStat Software Inc., La Jolla, CA, EUA). Os dados foram avaliados e analisados por meio da análise de variância (ANOVA), seguido de teste de *Turkey*, com significância $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 Efeito do óleo de *Copaifera langsdorffii* Desf e/ou associação com *Arnica montana* L. sob distribuição do peso nas patas

A análise dos resultados demonstra que houve uma melhora na distribuição do peso sobre a pata afetada dos animais tratados com Meloxicam 0,1 mg/kg; com a dose *A. montana* 50 mg/kg e na associação *C. langsdorffii* (50 mg/kg) e *A. montana* 50 mg/kg quando comparado com o grupo controle negativo

Após 7 dias da indução (D7), todos os grupos tratados apresentaram uma melhora na distribuição de peso sobre a pata afetada quando comparados ao controle positivo de Meloxicam. Após 14 dias (D14) de tratamento a média de distribuição do peso sobre a pata afetada apresentou-se 53,05%, 53,35%, 51,30% e 50,66%, nos grupos Meloxicam, *A. montana*., *C. langsdorffii*, e associação *Copaifera langsdorffii* Desf e *A. montana*, respectivamente quando comparados ao grupo controle negativo (CTL). Após 21 dias (D21) de tratamento houve diferença da média de distribuição sobre a pata direita grupo tratado com Meloxicam (52,30%); *A. montana* (52,21%), *C. langsdorffii* (48,60%) e na associação entre elas (50,17%), enquanto o grupo não tratado apresentou média de 38,85%.

Todos os grupos tratados demonstraram diferença significativa no limiar nociceptivo e assim reduzido o déficit de sustentação de peso na pata ipsilateral. Entretanto, somente no período entre o D14 e o D21, o tratamento com *A. montana* 50 mg/kg e dose combinada de *C. langsdorffii* 50 mg/kg apresentaram resultados semelhantes ao tratamento padrão utilizado na prática clínica (Meloxicam 0,1 mg/kg). (Figura 13)

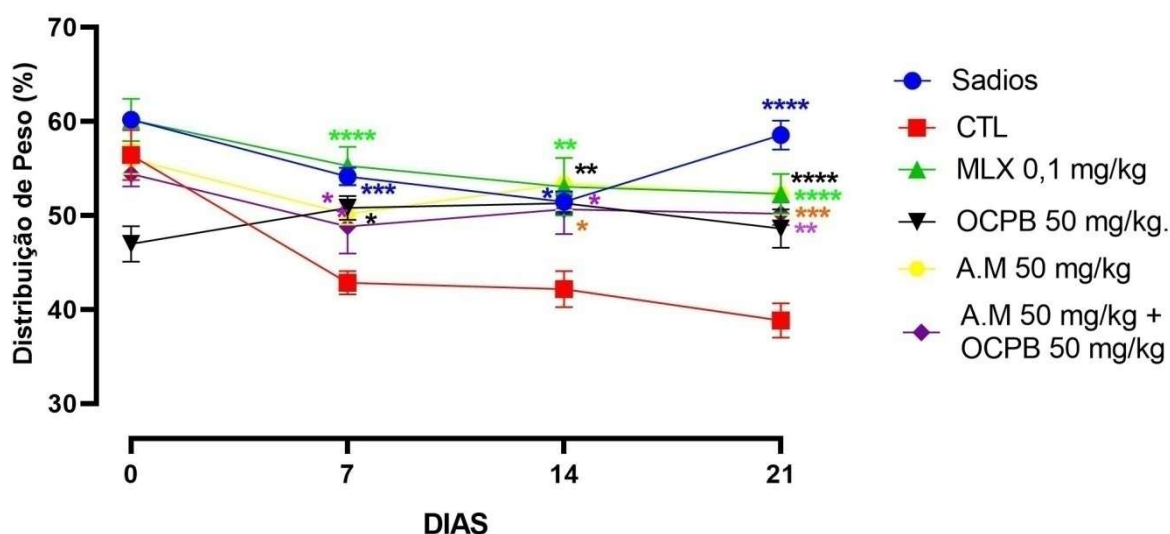


Figura 13- Efeito do óleo de *Copaifera langsdorffii* Desf e/ou da associação com *Arnica montana* L. sob distribuição do peso nas patas, sobre a porcentagem de distribuição do peso sobre as patas em modelo de inflamação do tendão calcâneo.

Sádios; CTL-Controle negativo; MLX- Meloxicam; OCPB- *Copaifera langsdorffii* Desf; A.M.- *Arnica montana* L. Nota: Os valores são expressos como média $\pm$ Erro Padrão. ANOVA- Tukey's. * diferença significativa quando comparado ao grupo controle negativo (* $p < 0,05$) * * CTL vs. OCPB 50 mg/kg; ** CTL vs. A.M 50 mg/kg + OCPB 50mg/kg; *** CTL vs. Meloxicam 0,1 mg/kg; ****CTL vs. A.M 50 mg/kg; **** Sádios vs.CTL

Fonte: Próprio autor (2024).

5.2 Avaliação do efeito do óleo de *Copaifera langsdorffii* Desf e/ou associação com *Arnica montana* L. sobre a espessura do tendão de calcâneo.

A administração oral do oeorresina de *C. langsdorffii* (50 mg/kg) em dose diária e na associação com *A. montana* (50 mg/kg) promoveu a redução da espessura na inflamação aguda do tendão calcâneo de ratos Wistar induzida por collagenase de modo estatisticamente significativo nas avaliações do dia D7, D14 e D21.

Após 7 dias de indução (D7), foi possível observar redução da espessura da pata dos animais tratados com Meloxicam em 11%; com dose individual de *A. montana* e *C. langsdorffii* corresponde a 44% e a dose associada entre elas 71% quando comparados o grupo controle negativo.

Essa redução se manteve e na avaliação do D14, foi possível observar que o tratamento Meloxicam reduziu 65%; *A. montana*. corresponde a 84%; *C. langsdorffii* reduziu 95% e a dose associada entre elas ocorreu a redução de 92%. Ao final de 21 dias foi possível observar a redução analisada no D14, não havendo diferença do período de tratamento entre os dias D14 e D21 (Figura 14).

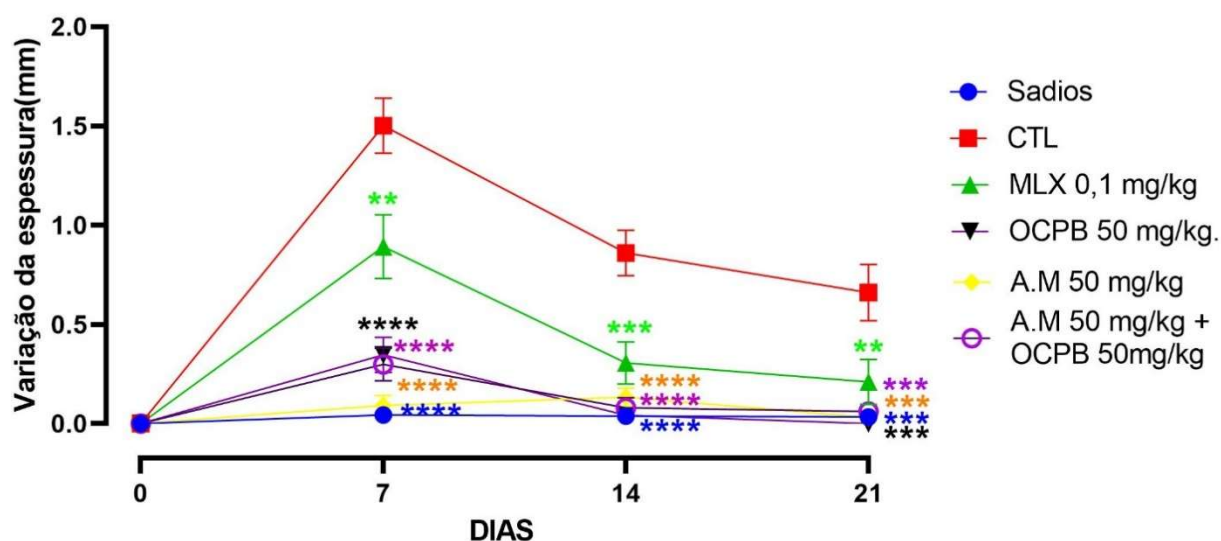


Figura 14 - Efeito da administração oral do óleo de *Copaifera langsdorffii* Desf e/ou da associação com *Arnica montana* L. sobre a espessura da pata traseira direita em modelo de inflamação do tendão calcâneo.

Sadios; CTL-controle negativo; MLX-Meloxicam; OCPB- *Copaifera langsdorffii* Desf; A.M.- *Arnica montana* L.

Nota: Os valores são expressos como média $\pm$ Erro Padrão. ANOVA -Tukey's.* diferença significativa quando comparado ao grupo controle negativo ($p < 0,05$) **CTL vs. Mlx 0,1 mg/kg; *** CTL vs. OCPB 50 mg/kg; *** CTL vs. OCPB 50 mg/kg +A.M 50 mg/Kg; ***CTL vs. A.M 50 mg/Kg;

Fonte: Próprio autor (2024).

5.3 Avaliação do efeito do óleo de *Copaifera langsdorffii* Desf e na dose associada com *Arnica montana* L. na deambulação espontânea (Avaliação Digital da Marcha)

A figura 15 mostra que houve no percentual geral uma melhora na marcha dos animais tratados com Meloxicam 0,1 mg/kg; *A. montana* 50 mg/kg; *C. langsdorffii* 50 mg/kg e a dose associada do óleo de *C. langsdorffii* 50 mg/kg e da *A. montana*. 50 mg/kg, quando comparado ao grupo controle negativo.

Na análise do dia 7 (D7) de tratamento os grupos comparados apresentaram média sobre a velocidade média dos animais tratados com Meloxicam (18,43%); *C. langsdorffii* (28%); *A. montana* (17,15%) e na associação *C. langsdorffii* e *A. montana* (27,67%), enquanto o controle negativo mostrou a média de 15%.

Após 14 dias de tratamento (D14) os animais apresentaram a média onde o grupo tratado com Meloxicam (24,71%); *C. langsdorffii* (33,40%); *A. montana*. (28,50%) e a dose associada entre elas (33,67%), enquanto os animais não tratados apresentaram a média de 20%.

Em seguida, no dia 21 (D21), foi verificada a média do grupo tratado com Meloxicam (21,29%), *A. montana*. (24,83%), *C. langsdorffii* (34,20%) e a dose associada entre elas (30,8%), enquanto o grupo não tratado apresentou média de 20,50%. Todos os grupos tratados comprovaram diferença significativa segundo recuperação funcional da marcha. Entretanto a *C. langsdorffii* 50 mg/kg e a dose associada apresentam diferença superior em todos dias de teste (D7, D14 e D21)

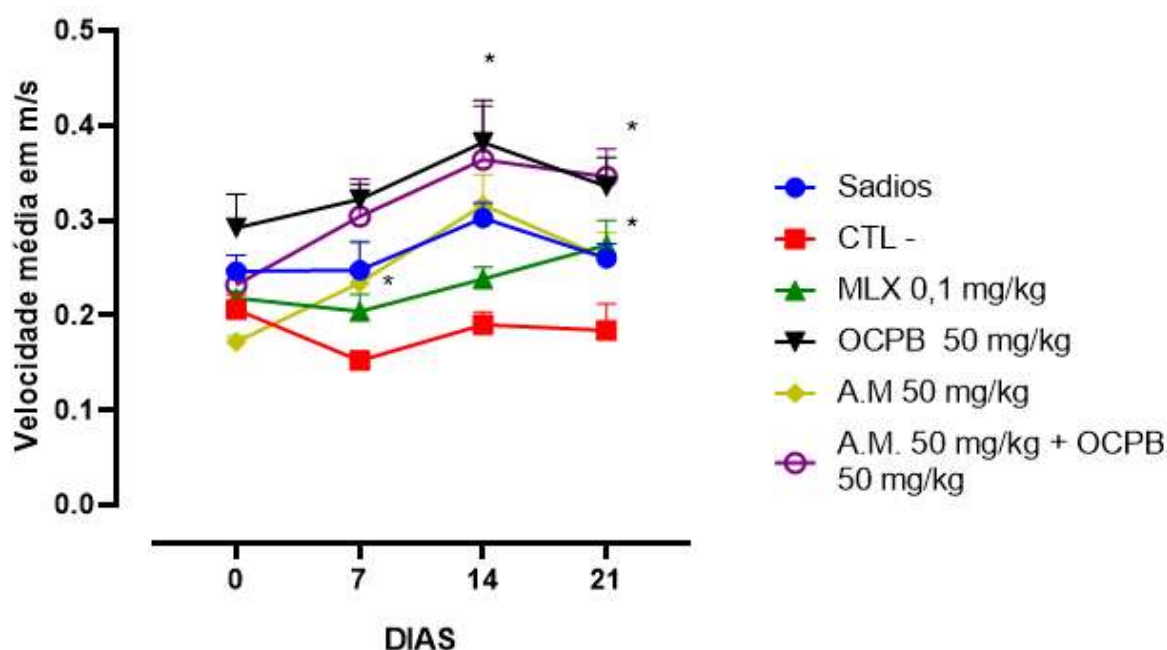


Figura 15- Efeito da administração por via oral do óleo de *Copaifera langsdorffii* Desf e/ou associação com *Arnica montana* L. na avaliação da marcha espontânea no modelo de inflamação do tendão calcâneo.

Sadios; CTL-controle negativo; MLX-Meloxicam; OCPB-*Copaifera langsdorffii* Desf; A.M.-*Arnica montana* L.

Nota: Os valores são expressos como média $\pm$ Erro Padrão. ANOVA - Tukey's. * diferença significativa quando comparado ao grupo controle negativo ($p < 0,05$).

Fonte: Próprio autor (2024).

5.4 Análise das citocinas

Conforme demonstrado na Tabela 03, são apresentados os níveis séricos de IL-10, uma citocina com ação anti-inflamatória, em diferentes grupos experimentais e a IL-1 β , um marcador inflamatório associado ao desenvolvimento e à progressão da inflamação na tendinite.

Tabela 3 - Parâmetros de comparação das médias níveis séricos de IL-10 e IL-1 β , dos grupos após inflamação do tendão calcâneo induzida por collagenase, nos animais tratados com óleo de *Copaifera langsdorffii* Desf e/ou dose associada com *Arnica montana* L. por via oral.

CITOCINAS	GRUPO					
	Sadios	CTL negativo	Meloxicam 0,1 mg/kg	<i>A. montana</i> 50 mg/kg;	<i>C. langsdorffii</i> 50 mg/kg	<i>A. montana</i> 50 mg/kg + <i>C. langsdorffii</i> 50 mg/kg
IL10	31,07	33,21	34,93	43,50	28,83	30,00
IL-1β	11,79	16,86	8,86	9,71	16,21	10,86

Legenda: CTL: representa controle negativo

Na análise dos dados foi possível observar que os animais tratados com *A. montana*, apresentaram maior redução (23%) quando comparado aos animais não tratados (CTL negativo) reforçando seu potencial papel na modulação anti-inflamatória via IL-10. (Figura 16)

Os animais tratados com *C. langsdorffii* também apresentaram impacto na IL-10, com menor intensidade (34,68%), porém estatisticamente significante $p < 0,0001$, e ainda demonstra uma modulação da resposta inflamatória. A associação *C. langsdorffii* e *A. montana*, também apresentaram um efeito (33%), indicando que a associação é capaz de modular a interleucina IL-10, contudo, outros mecanismos podem estar envolvidos nesta modulação.

Os dados indicaram ainda que a inflamação foi mais evidente no grupo controle negativo, evidenciado pelo aumento significativo dos níveis de IL-1 β quando comparado ao grupo sadio. Isso reforça a eficácia do modelo experimental na indução da resposta inflamatória.

Os animais tratados com *A. montana* apresentaram uma redução significativa (102%) nos níveis de IL-1 β . Essa redução foi estatisticamente expressiva, o que sugere um impacto positivo consistente dessa substância na modulação da resposta inflamatória.

Já os animais que receberam *C. langsdorffii* isolada demonstraram redução significativa (62%) nos níveis de IL-1 β . A diferença indica que seu efeito anti-inflamatório pode não estar diretamente relacionado à inibição dessa citocina específica.

A associação *C. langsdorffii* e *A. montana* apresentou uma redução significativa (92%) nos níveis de IL-1 β em comparação ao grupo tratado apenas com *C. langsdorffii* isolada, sugerindo um potencial efeito sinérgico na modulação inflamatória.

Os resultados reforçam a hipótese de que o tratamento com *A. montana* apresenta um efeito anti-inflamatório significativo, semelhante ao Meloxicam. Todas as comparações apresentaram significância estatística ($p < 0,0001$), confirmando a confiabilidade dos dados.

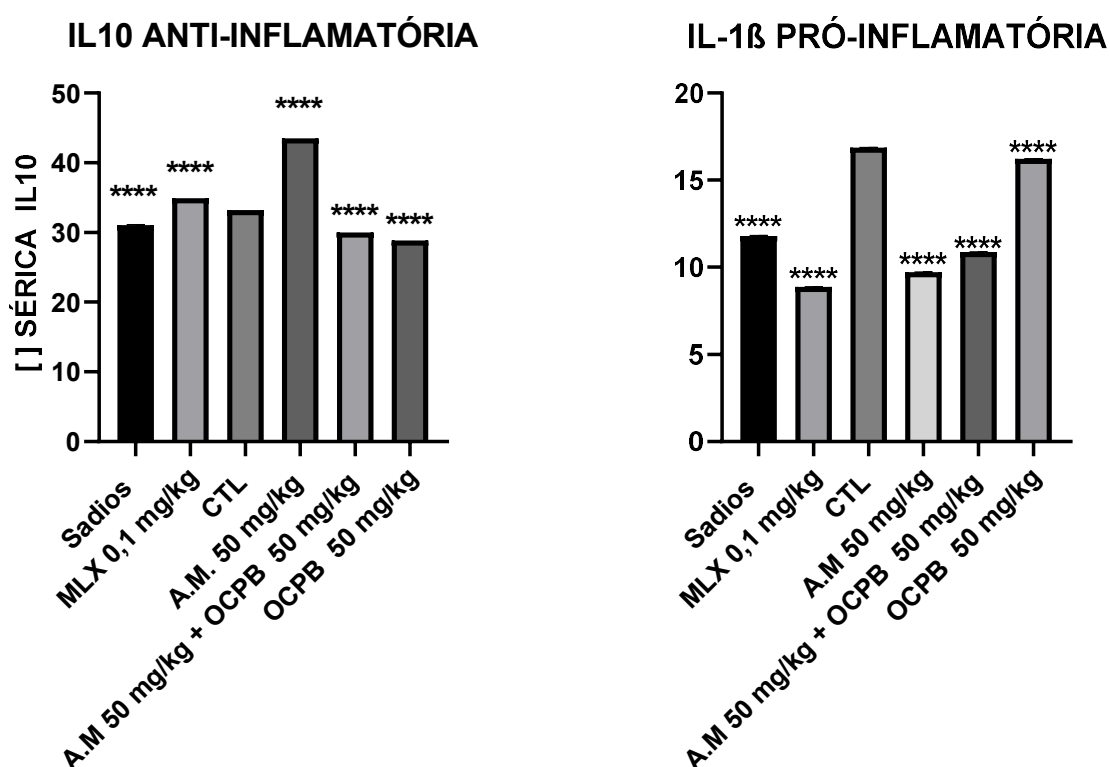


Figura 16 - Representação gráfica da porcentagem das citocinas IL 10 e IL-1 β , segundo o grau de diferenciação das amostras.

Legenda: Sadios; CTL-Controle negativo; MLX- Meloxicam; OCPB- *Copaifera langsdorffii* Desf; A.M.- *Arnica montana* L

Nota: Os valores são expressos como média $\pm$ Erro Padrão da Média. ANOVA One-way, seguida do pos hoc Dunnett's. * diferença significativa quando comparado ao grupo controle negativo ($p < 0,01$).

Fonte: Próprio autor (2024).

5.5 Análise histológica dos tendões

Na análise histológica foi possível perceber, conforme tabela 4, que não houve diferença na comparação nos parâmetros histopatológicos de Inflamação (área infiltrada por células inflamatórias), assim como, na neoangiogênese tendínea entre os grupos. Contudo, nos parâmetros de arranjo das fibras tendíneas e arredondamento do núcleo dos fibroblastos observou-se diferença entre os grupos, sendo possível perceber em todos os grupos tratados houve melhora nos parâmetros histológicos de arranjo das fibras tendíneas constatando regulação positiva na remodelação do tecido. (Figura 17)

Tabela 4– Avaliação histológica do modelo murino de inflamação do tendão calcâneo, após o tratamento com do óleo de *Copaifera langsdorffii* Desf e/ou associação com *Arnica montana* L. por via oral

Avaliação Histológica						
	Sadios	CTL	MLX 0,1 mg/kg	A.M. 50 mg/kg	OCPB 50mg/kg	A.M. 50 mg/kg + OCPB 50 mg/kg
Área infiltradas por células inflamatórias	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
Estrutura das fibras tendíneas	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,5 (0- 1)	0 (0-0)	0 (0-0)
Arranjo das fibras tendíneas	0 (0-0)	2 (0-2)	1 (0-1)	1 (0-2)	0 (0-1)	1 (0-1)
Arredondamento de fibroblastos	0 (0-0)	2 (2-3)	0 (0-1)	1 (0-1)	1 (1-1)	1 (0-1)
Neoangiogênese	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)

Legenda: Sadios; CTL-controle negativo; MLX-Meloxicam; OCPB- *Copaifera langsdorffii* Desf; A.M.- *Arnica montana* L.

Área infiltradas por células inflamatórias: 0- <10%;

Estrutura das fibras tendíneas: 0- Contínua e fibra longa; 1- Ligeiramente fragmentada;

Arranjo das fibras tendíneas: 0- Compactadas e paralelas, 1- Ligeiramente soltas e onduladas, 2- Moderadamente arredondadas;

Neoangiogênese: 0- <10%

NOTA: Os dados estão expressos como medianas, com os escores mínimos e máximos indicados entre parênteses, (Kruskal - Wallis, e pós-teste de Dunn).

Fonte: Próprio autor (2024).

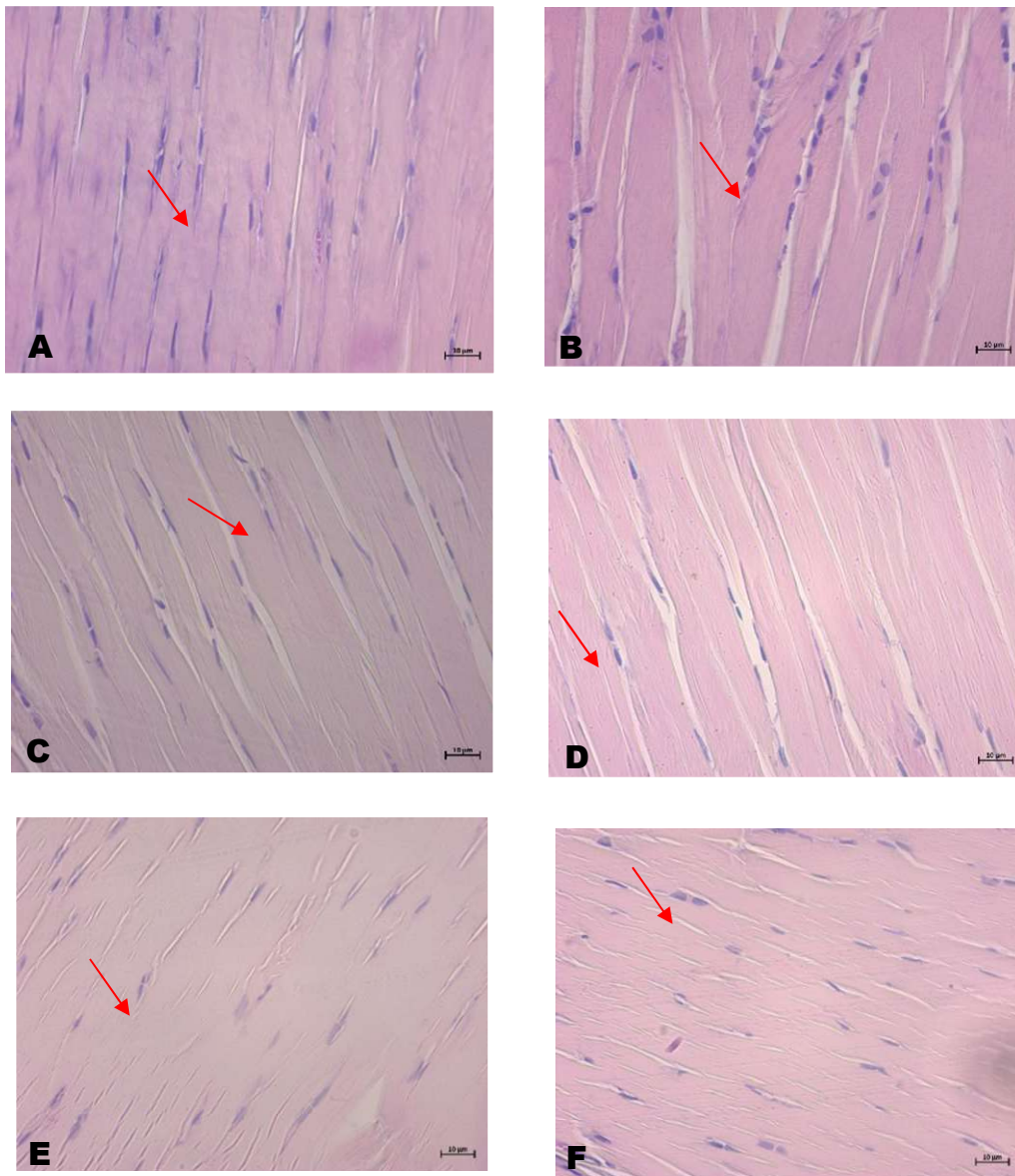


Figura 17 - Fotomicrografias representativas do modelo murino de tendinite de calcâneo submetido a diferentes tratamentos

Legenda: A- Sadio, B- Controle Negativo, C- Meloxicam, D- *Copaifera langsdorffii* Desf e associação *Arnica montana* L., E- *Arnica montana* L., F- *Copaifera langsdorffii* Desf.

Nota: As setas vermelhas apontam o núcleo dos fibroblastos. Notar em A: Células longas em forma de fuso; B: Núcleos severamente arredondados; C: Células longas em forma de fuso; D: Ligeiramente arredondadas; E: Ligeiramente arredondadas; F: Ligeiramente arredondadas; HE; 100x.

Fonte Reproduzida por patologista no Laboratório de Histologia-UniCeuma (2024).

5.6 Avaliação de fibras de colágeno em tendão calcâneo de ratos em modelo experimental de tendinite

Na análise das fotomicrografias por meio do *software* Image J, do tecido tendíneo de ratos, observou-se alterações nos padrões do colágeno tipos I e III

Observa-se, na Figura 18, que os tratamentos apresentaram estatísticas significantes ($p < 0,005$), tanto nos níveis de colágeno tipo I quanto nos níveis de colágeno tipo III quando comparados ao controle negativo.

Na análise histológica dos animais tratados com Meloxicam constatou-se aumento na área do colágeno tipo I, possuindo discreta presença de colágeno tipo III. Já no tratamento com *A. montana* observa-se o predomínio total do colágeno tipo I.

Os animais que receberam *C. langsdorffii* apresentaram um retardamento no processo de formação de fibras colágenos espessas. Percebe-se a presença de Colágeno tipo I, porém ainda não tão avançado quanto os demais tratamentos. A associação *C. langsdorffii*. e *A. montana* apresentou quantidade significativa do colágeno tipo I ($p < 0,005$) quando comparado ao grupo controle negativo.

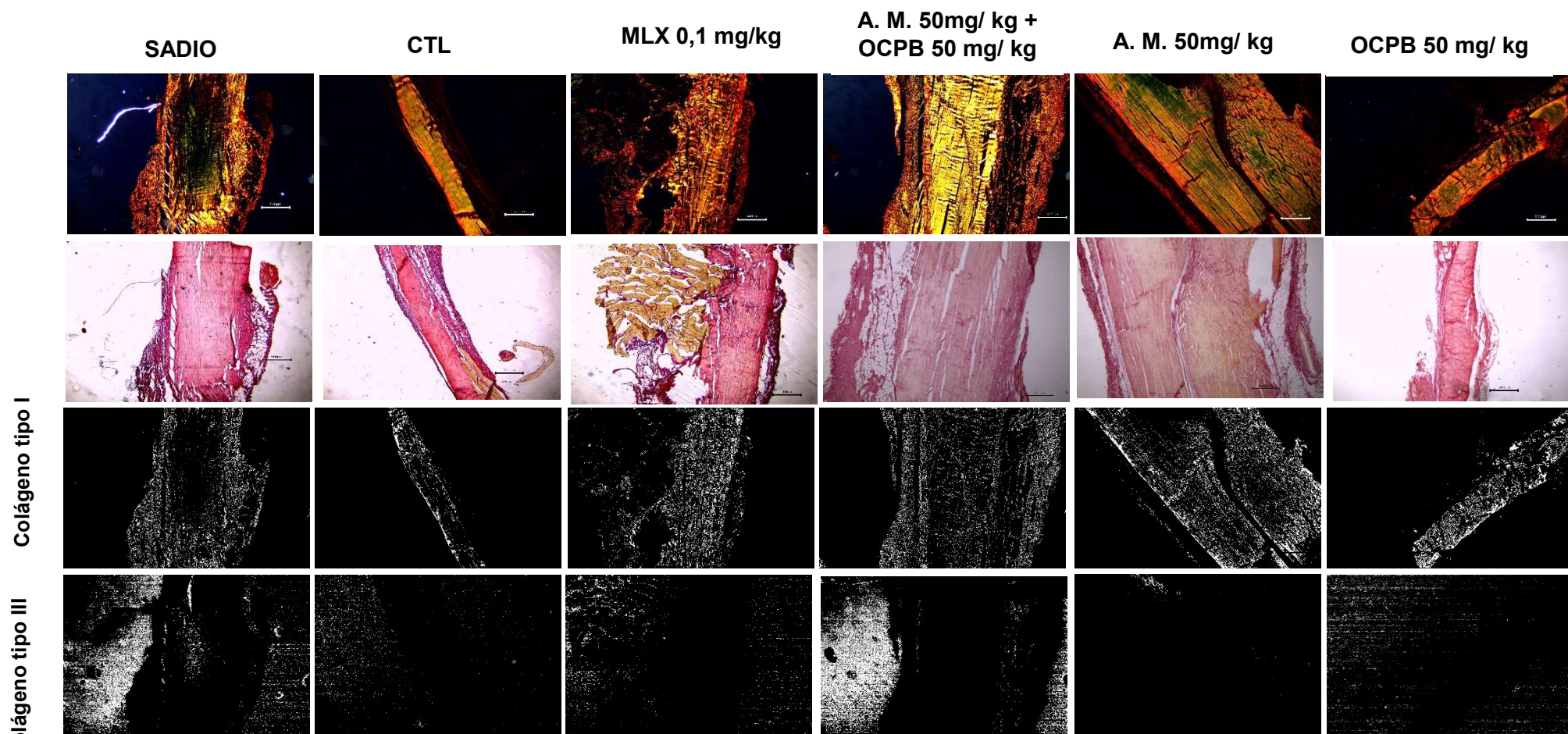


Figura 18 - Fotomicrografias em luz polarizada da tendinite do calcâneo em modelo rato submetido a diferente tratamentos com *Copaifera langsdorffii* Desf.e/ou associação com *Arnica montana* L.

Nota: Aumento em 40x, linha 01 imagem original observada com luz polarizada separada por grupo, linha 02 campo claro; linha 03 a cor branca corresponde à área selecionada para medida de colágeno tipo I *software*, linha 04 a cor preta corresponde áreas selecionada para medida do colágeno tipo III, com *Picrosirius Red*

Na Figura 19 mostra que os tratamentos apresentaram diferenças estatística tanto nos níveis de colágeno tipo I quanto nos níveis de colágeno tipo III quando comparado ao controle negativo.

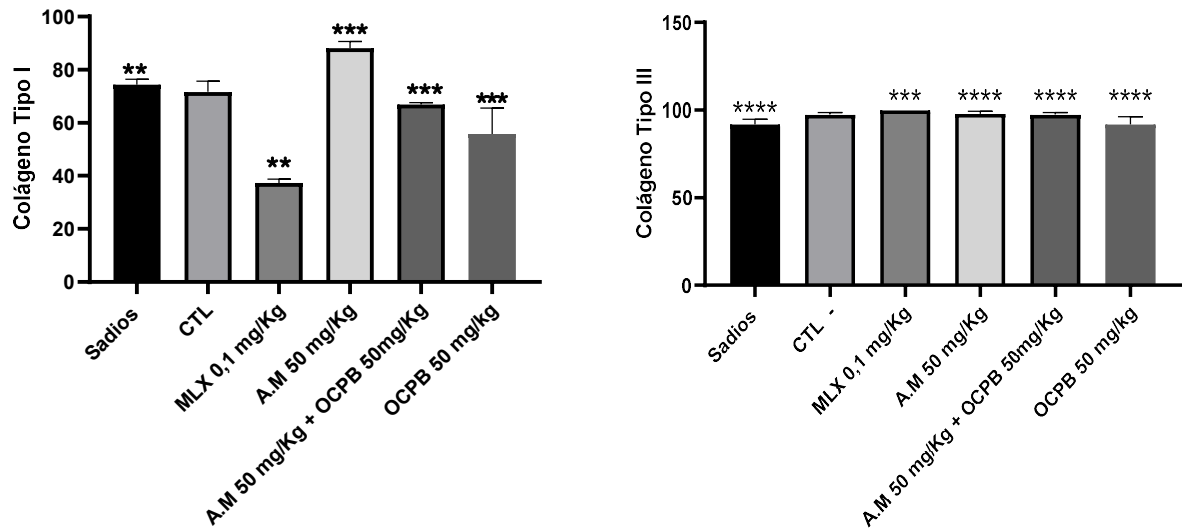


Figura 19- Representação gráfica da porcentagem da área de colágenos dos tipos I e III segundo o grau de diferenciação das amostras

Legenda: Sados; CTL-Controle negativo; MLX- Meloxicam; OCPB- *Copaifera langsdorffii* Desf; A.M.- *Arnica montana* L

Nota: Os valores são expressos como média $\pm$ Erro Padrão da Média. ANOVA One-way, seguida do pos hoc Dunnett's. * diferença significativa quando comparado ao grupo controle negativo ($p < 0,05$).

Fonte: Próprio autor (2024).

6 DISCUSSÃO

Neste estudo, foi investigado os efeitos terapêuticos do óleo de *Copaifera langsdorffii* Desf., *Arnica montana* L. e associação em um modelo experimental de tendinopatia do calcâneo induzida por collagenase. Foram utilizadas análises comportamentais, avaliação de citocinas e análises histológicas para validar a hipótese proposta. Após análise dos resultados foi possível verificar propriedades anti-inflamatórias e analgésicas com o tratamento oral com os referidos produtos naturais.

A avaliação da incapacidade funcional por meio do teste de suporte de peso (Weight Bearing Test) revelou que os grupos tratados com o óleo de *C. langsdorffii*, *A. Montana*, isoladamente e/ou em associação, apresentaram uma recuperação estatisticamente significativa na distribuição de peso entre os membros afetados e não afetados, em comparação ao grupo controle após 7, 14 e 21 dias de tratamento. Destacando D14 e D21, os animais que receberam o tratamento com *A. montana*., *C. langsdorffii*, na associação de ambas, apresentaram resultados semelhantes aos animais tratados com Meloxicam. Este achado sugere uma melhora na função locomotora e redução da dor associada à tendinopatia.

A mensuração do edema, realizada com paquímetro digital, demonstrou uma diminuição significativa na espessura do tendão após 7, 14 e 21 dias de tratamento, sugerindo uma possível ação anti-inflamatória do edema na pata traseira dos animais tratados com dose única da *C. langsdorffii*. Estes resultados corroboram estudos anteriores que evidenciam as propriedades anti-inflamatórias dos produtos naturais no tratamento de dores articulares.

A literatura aponta uma ampla relação de propriedades terapêuticas do óleo de *Copaifera langsdorffii* Desf, associadas à composição majoritária de compostos sesquiterpenos oxigenados e também por hidrocarbonetos sesquiterpênicos, além de ácidos diterpênicos (Carvalho; Milke, 2014). Entre os sesquiterpenos com alto potencial farmacêutico, destaca-se o β -cariofileno, que, segundo a literatura possui ação analgésica, antimicrobiana, anti-inflamatória, antioxidante, antifúngica e antiedêmica. (Gushiken *et al.*, 2022; Santos *et al.*, 2022; Alvarenga *et al.*, 2020)

A. montana, é outro produto natural, que a literatura aponta ação anti-inflamatória, em vista do efeito na inibição do fator de transcrição NF- κ B (Lyss *et al.*, 1998). Além da redução da ativação do NF- κ B, esta espécie vegetal também

apresenta atividade inibitória sobre a atividade enzimática da lipoxigenase (5-LO) e ciclooxigenase-2 (COX-2) (Rohrl et al., 2023)

Clinicamente a tendinopatia do tendão de calcâneo é caracterizada por dor e edema localizados dentro e ao redor do tendão, em decorrência do uso excessivo. No entanto, também pode manifestar-se em indivíduos de meia-idade com sobrepeso, mesmo na ausência de um histórico de aumento da atividade física. A dor é o sintoma predominante da TP, embora seus mecanismos de origem ainda não sejam completamente compreendidos, podendo estar relacionados tanto a fatores mecânicos quanto a processos bioquímicos. Inicialmente, a dor tende a surgir no início e logo após o término da atividade física. Contudo, com a progressão da patologia, a sintomatologia pode persistir ao longo de toda a sessão de exercícios e até mesmo comprometer a realização de atividades diárias (Aicale; Oliveira; Maffulli, 2022).

A análise da marcha é uma ferramenta essencial na avaliação de doenças músculo-esqueléticas, permitindo a identificação de parâmetros fundamentais para o estudo dessas condições. Entre os principais métodos utilizados para obtenção de dados, destacam-se as análises espaço-temporais, cinemáticas e cinéticas. Essa análise, em particular, tem sido amplamente empregada para investigar padrões de marcha associados à dor, além de ser aplicada em modelos experimentais de tendinopatia do calcâneo (Wu *et al*, 2017)

Na análise da deambulação espontânea, observou-se que os animais tratados com os referidos produtos naturais exibiram um padrão de marcha mais próximo do normal, com redução de comportamentos indicativos de dor, como claudicação e relutância em apoiar o membro afetado. Este resultado sugere uma melhora na mobilidade e conforto dos animais, possivelmente devido aos efeitos analgésicos dos tratamentos administrados.

Em relação com o Teste de incapacidade funcional (Weight Bearing) que avaliou a distribuição do peso nas patas traseiras após inflamação do tendão calcâneo induzida por collagenase, foi possível observar uma redução na diferença entre as patas, sugerindo o resultado positivo do uso do óleo de *C. langsdorffii* e na associação com *A. montana*.

Corroborando com a análise anterior, Manguiera (2019), realizou Teste de locomoção aplicado foi IFC (Índice funcional do ciático), utilizando mensurações das pegadas dos ratos impressas ou vídeo-filmagens. Sendo possível quantificar o

prejuízo após a lesão, quanto a recuperação neuromotora e funcional da marcha dos animais dentro de 14 e 21 dias.

Neste estudo foi possível determinar a quantificação de citocinas IL 10 (anti-inflamatória) e IL-1 β (pró-inflamatórias), que revelou uma redução significativa nos níveis séricos destas moléculas nos grupos tratados, em comparação ao controle. Os achados do presente estudo indicam que *A. montana* exerce um efeito anti-inflamatório mais intenso na modulação da IL-1 β , enquanto *C. langsdorffii* apresenta efeitos mais discretos nessa citocina. No entanto, como demonstrado na análise da IL-10, a *C. langsdorffii* pode atuar na regulação de citocinas anti-inflamatórias, contribuindo para o equilíbrio da resposta inflamatória de forma distinta da *A. montana*.

Com base nos resultados deste estudo, pode-se inferir que a *C. langsdorffii* não atua diretamente na inibição da IL-1 β ou que sua ação anti-inflamatória ocorre de maneira mais tardia, modulando outros mediadores inflamatórios ou promovendo um efeito mais significativo na fase de remodelação e cicatrização tecidual, do que na fase aguda da inflamação, onde a IL-1 β está mais elevada.

Estudos em modelos animais demonstraram que a administração oral de extrato de *A. montana* em ratos com artrite induzida por colágeno promove alívio das alterações histológicas e radiológicas nas articulações acometidas. Esse efeito está associado à redução das concentrações de mediadores inflamatórios, como NO, TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-12, além da diminuição dos níveis de anticorpos anti-colágeno tipo II. Além disso, observou-se uma melhora no estado oxidativo, evidenciada pelo aumento dos níveis de antioxidantes e pela atenuação do estresse oxidativo e da lesão peroxidativa (Sharma *et al*, 2016)

Dessa forma, os resultados reforçam a eficácia de uso de *A. montana* como um agente modulador da inflamação associada à tendinopatia. Além disso, sugerem que a *C. langsdorffii* pode desempenhar um papel complementar, possivelmente modulando outras vias inflamatórias que não estão diretamente relacionadas à redução da IL-1 β .

Este achado indica uma modulação da resposta inflamatória sistêmica, possivelmente mediada pelos compostos bioativos presentes no óleo de *C. langsdorffii* e *A. montana*.

Durante o desenvolvimento da tendinopatia do calcâneo, ocorrem diversas alterações no tecido tendíneo afetado. Destacam-se o aumento da microvasculatura (neovascularização), a desorganização das fibras colágenas, a hiperplasia

angiofibroblástica e a degeneração do colágeno. Além disso, observa-se alterações na matriz extracelular. Essas modificações contribuem para a degeneração do tendão e estão associadas à dor e à disfunção características da tendinopatia (Millar *et al.*, 2021).

Diante do exposto, esta pesquisa buscou avaliar parâmetros histopatológicos como infiltrado inflamatório; arranjo das fibras tendíneas; arredondamento do núcleo dos fibroblastos e neoangiogênese. Diante dos resultados, inferiu-se que não houve a presença de infiltrado inflamatório e neoangiogênese, entretanto evidenciou-se uma melhora no arranjo das fibras tendíneas e a redução da hiper celularidade e um arredondamento do núcleo dos fibroblastos como demonstrado na fotomicrografias representativas dos cortes histológicos nos animais tratados com dose única de *C. langsdorffii* e associação com *A. montana*. por via oral.

A investigação do colágeno é de grande importância para a avaliação do reparo tendíneo, uma vez que, o colágeno se apresenta como principal componente da matriz extracelular do tendão, sendo responsável pelas propriedades biológicas e biomecânicas garantidas pela organização e tipos de fibras de colágeno. Nos tendões há presença de colágeno tipos I e III, sendo o tipo I o mais abundante e responsável pela resistência e às transmissões de forças mecânicas dos músculos aos ossos (Saito; Marumo, 2010; Ge *et al.*, 2020).

A técnica de coloração de tecido em *picrosirius red* e análise em microscopia de luz polarizada, detecta os colágenos e diferencia-os em colágeno, tipo I (vermelho-amarelado) e tipo III (verde) (Junqueira; Cossermelli; Brentani, 1978; López de Padilla *et al.*, 2021).

Em vista disso, os resultados validam que o oleorresina de *Copaifera langsdorffii* Desf, desempenha um papel significativo no remodelamento do colágeno durante reparo tendíneo. Ressaltando que apesar do tendão apresentar metabolismo lento que afeta diretamente no tempo de cicatrização do tecido lesado, *Copaifera langsdorffii* Desf. evidenciou ser capaz de acelerar a cicatrização e remodelamento do tecido tendíneo. Uma vez que, aumenta os níveis de colágeno tipo I, enquanto o grupo controle negativo apresentou níveis mais baixos significativamente menores, demonstrando uma lentidão no processo de restauração tendínea.

Em decorrência dos resultados expostos nesta pesquisa, é possível inferir que *C. langsdorffii* e *A. montana* são eficazes no tratamento de na tendinopatia do tendão

calcâneo induzida por collagenase. E que este efeito parece ser dose resposta dependente.

Embora os resultados obtidos no presente estudo demonstrem a eficácia da oleorresina de *A. montana*, *C. langsdorffii* e associação, na promoção da cicatrização de feridas, no efeito analgésico e anti-inflamatório alguns fatores limitantes merecem ser destacados:

1 - A duração do tratamento e o tempo de observação (21 dias) podem não ser suficientes para avaliar os efeitos a longo prazo da OR sobre a cicatrização, especialmente nos estágios mais avançados do processo de remodelação tecidual.

2 - A análise histológica do tendão do calcâneo, uma vez que esse tecido apresenta características anatômicas e biomecânicas complexas, o que dificulta a obtenção de cortes histológicos adequados para avaliação detalhada. A estrutura densa e a organização do colágeno do tendão do calcâneo podem ter impactado a qualidade das amostras e a precisão das análises microscópicas, limitando uma avaliação mais precisa do processo de cicatrização e remodelamento tendíneo.

7 CONCLUSÃO

Ao final deste estudo, pode-se concluir que o óleo de *Copaifera langsdorffii* Desf. e a associação com *Arnica montana* L., nos animais tratados por via oral, demonstrou ser capaz de reduzir a espessura do tendão, o déficit de sustentação de peso na pata afetada, melhorar o tecido tendíneo nos parâmetros de arranjo das fibras tendíneas, no arredondamento do núcleo dos fibroblastos e aumento na porção de colágeno tipo I quando comparados com o colágeno tipo III, evidenciando assim ação analgésica, anti-inflamatória e remodelamento positivo do colágeno no reparo tendíneo.

REFERÊNCIAS

ACKERMANN, Paul W.; AHLMAN, Markus; DAI, Xianjun; PERRY, Sophie M.; ONNERFLO, Helene. Tendon pain—what are the mechanisms behind it? **Scandinavian Journal of Pain**, v. 23, n. 1, p. 14-24, 2023.

ALFREDO, P. P.; ANARUMA, C. A.; PIÃO, A. C.; JOÃO, S. M.; CASAROTTO, R. A. Effects of phonophoresis with Arnica montana onto acute inflammatory process in rat skeletal muscles: an experimental study. **Ultrasonics**, v. 49, n. 4-5, p. 466-471, 2009.

AICALE, Rocco; OLIVIERO, Antonio; MAFFULLI, Nicola. Management of Achilles and patellar tendinopathy: what we know, what we can do. **Journal of Foot and Ankle Research**, v. 13, p. 1-10, 2020.

AICALE, R., BISACCIA, R. D., OLIVIERO, A., OLIVA, F., MAFFULLI, N. Current pharmacological approaches to the treatment of tendinopathy. **Expert opinion on pharmacotherapy**, v. 21, n.12, p.1467-1477, 2020.

ALIM, A.; PETERSON, M.; PEJLER, G. Do mast cells have a role in tendon healing and inflammation? **Cells**, v. 9, n. 5, p. 1134, 2020.

AL-SHUDIEFAT, A. A. R. S., ALZYOUD, J. A., AL NAJJAR, S. A., TALAT, S., BUSTANJI, Y., ABU-IRMAILEH, B. The effects of some natural products compared to synthetic products on the metabolic activity, proliferation, viability, migration, and wound healing in sheep tenocytes. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 29, n. 9, p. 103391, 2022.

ALVARENGA, M. O. P.; BITTENCOURT, L. O.; MENDES, P. F. S.; RIBEIRO, J. T.; LAMEIRA, A. O.; MONTEIRO, M. C.; BARBOZA, C. A. G.; MARTINS, M. D.; LIMA, R. R. Safety and effectiveness of copaiba oleoresin (*C. reticulata* Ducke) on inflammation and tissue repair of oral wounds in rats. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 10, p. 35-68, 2020.

ANDARAWIS-PURI, Nelly; FLATOW, Evan L.; SOSLOWSKY, Louis J. Tendon basic science: Development, repair, regeneration, and healing. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 33, n. 6, p. 780-784, 2015.

ANDRADE, F. S. S. D.; CLARK, R. M. O.; FERREIRA, M. L. Efeitos da terapia a laser de baixa intensidade na cicatrização de feridas. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias**, v. 41, p. 129-133, 2014.

ARROQUY, D., BOTTA, J. M., BARRIOS, J. M., MAÑERO, L., GONZÁLEZ, N., ZANELLI, G., SILVESTRI, M. P. Histología del bíceps en pacientes con tendinopatía crónica tratados con tenodesis subpectoral. **Revista de la Asociación Argentina de Ortopedia y Traumatología**, v. 86,n.2, p. 246-252, 2021.

BADRI, W.; MILADI, K.; NAZARI, Q. A.; GREIGE-GERGES, H.; FESSI, H.; ELAISSARI, A. Encapsulation of NSAIDs for inflammation management: overview, progress, challenges and prospects. **International journal of pharmaceutics**, v. 515, n.1-2, p. 757-773, 2016.

BALBINO, Carlos Alberto; PEREIRA, Leonardo Madeira; CURI, Rui. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, p. 27-51, 2005.

BATLOUNI, M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cardiovascular, cerebrovascular and renal effects. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 94, p. 556-563, 2010.

BEDOYA, S. A. O. Caracterização de colágenos tipos I e III no estroma do carcinoma de células escamosas cutâneo em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 68, p. 147-154, 2016

BINDU, S.; MAZUMDER, S.; BANDYOPADHYAY, U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. **Biochem Pharmacol.**, v 180, p. 114-147, 2020.

BLUMENTHAL, M. **The complete German commission e monographs:** therapeutic guide to herbal medicines. Austin: American Botanical Council, 1999.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**. 2. ed. Brasília: Anvisa, 2021.

CAMPELO, M. B. D.; SANTOS, J. A. F.; MAIA FILHO, A. L. M.; FERREIRA, D. C. L.; SANT'ANNA, L. B.; OLIVEIRA, R. A.; MAIA, L. F.; ARISAWA, E. A. L. Effects of the application of the amniotic membrane in the healing process of skin wounds in rats. **Acta cirurgica brasileira**, v. 33, n. 2, p. 144-155, 2018.

CAPUTO, L. D. S.; ALVES, C. D. L.; LARANJEIRA, I. M.; FONSECA-RODRIGUES, SILVA FILHO, A. A.; DIAS, A. C. P.; CORRÊA, J. O. D. A. Copaiba oil minimizes inflammation and promotes parenchyma re-epithelization in acute allergic asthma model induced by ovalbumin in BALB/c mice. **Frontiers in Pharmacology**, v. 15, n. 1356598, 2024.

CARDINELLI, C. C.; SILVA, J. E. A. E.; RIBEIRO, R.; VEIGA-JUNIOR, V. F.; SANTOS, E. P. D.; FREITAS, Z. M. F. Toxicological Effects of Copaiba Oil (Copaifera spp.) and Its Active Components. **Plants**, v. 12, n. 5, p.1054, 2023.

CARVALHO, L. O.; MILKE, L. T. importância terapêutica do óleo-resina de copaíba: enfoque para ação antiinflamatória e cicatrizante. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 11, n. 2, p. 12-12, 2014.

CARVALHO, Paulo Ernani Ramalho. *Espécie arbórea brasileira*. Brasília, DF: **Embrapa Informação Tecnológica**, 2003. v. 1, p. 394-404.

CASTRILLO, A.; LAS HERAS, B.; HORTELANO, S.; RODRIGUEZ, B.; VILLAR, A.; BOSCA, L. Inibição da via do fator nuclear κ B (NF- κ B) por diterpenos caureno tetracíclicos em macrófagos: efeitos específicos na atividade quinase indutora de NF- κ B e na ativação coordenada de ERK e p38 MAPK. **Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 19, p. 15854-15860, 2001.

CHANPUT, W.; MES, J. J.; SVELKOU, H. F.; WICHES, H.J. Characterization of polarized THP-1 macrophages and polarizing ability of LPS and food compounds. **Food & function**, v. 4, n. 2, p. 266-276, 2013.

CHANPUT, W.; MES, J. J.; WICHES, H.J. THP-1 cell line: an in vitro cell model for immune modulation approach. **International immunopharmacology**, v. 23, n. 1, p. 37-45, 2014.

CHARLES, R.; FANG, L.; ZHU, R.; WANG, J. The effectiveness of shockwave therapy on patellar tendinopathy, Achilles tendinopathy, and plantar fasciitis: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1193835, 2023.

CHILDS, D. R.; MURTHY, A. S. Visão geral da cicatrização e tratamento de feridas. **Clínica Cirúrgica**, v. 97, n. 1, p.189-207, 2017.

COOK, J. L.; PURDAM, Craig R. Is tendon pathology a continuum? A pathology model to explain the clinical presentation of load-induced tendinopathy. **British Journal of Sports Medicine**, v. 43, n. 6, p. 409-416, 2009.

CUTRIM, J. R. B. **Efeitos da laserterapia e do Exercício Físico na dor neuropática pós-traumática em ratos**. 2022. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2022.

DAKIN, S. G.; DUDHIA, J.; SMITH, R. K. W. Resolvendo um conceito inflamatório: a importância da inflamação e resolução na tendinopatia. **Imunologia e imunopatologia veterinária**, v. 158, n. 3-4, p. 121-127, 2014.

DEAN, Benjamin John Floyd; CARR, Andrew Jonathan. The effects of glucocorticoid on tendon and tendon derived cells. **Metabolic Influences on Risk for Tendon Disorders**, p. 239-246, 2016.

DEL SOL, M.;JUNGE, C.; VASQUEZ, B. Inserción del Tendón Calcáneo. **International Journal of Morphology**, v. 29, n. 3, p. 918-921, 2011.

DIETRICH-ZAGONEL, Franciele; ASPENBERG, Per; ELIASSON, Pernilla. Dexamethasone enhances Achilles tendon healing in an animal injury model, and the effects are dependent on dose, administration time, and mechanical loading stimulation. **The American Journal of Sports Medicine**, v. 50, n. 5, p. 1306-1316, 2022.

DI MARTINO, J.; BOYER, B.; PAWLAK, G.; BLANGY, A.O microambiente controla a plasticidade invadossômica. **Journal of Cell Science**, v. 129, n. 9, p. 1759-1768, 2016.

DI MATTEO, B.; FILARDO, G.; KON, E.; MARCACCI, M. Platelet-rich plasma: evidence for the treatment of patellar and Achilles tendinopathy—a systematic review. **Musculoskeletal Surgery**, v. 99, p. 1-9, 2015.

DOCHEVA, D.; MÜLLER, S. A.; MAJEWSKI, M.; EVANS, H. C. Biologics for tendon repair. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 84, p. 222-239, 2015.

DOCKING, S. I.; COOK, J. How do tendons adapt. Going beyond tissue responses to understand positive adaptation and pathology development: A narrative review. **Journal of musculoskeletal & neuronal interactions**, v. 19, n. 3, p. 300, 2019.

DRAGOS, D.; GILCA, M.; GAMAN, L.; VLAD, A.; IOSIF, L.; STOIAN, I.; LUPESCU, O. Phytomedicine in joint disorders. **Nutrients**, v. 9, n. 1, p. 70, 2017.

DUEK, J. R.; RIQUETTO, M. L.; JESUS, D. C.; SABONGI NETO, J. J.; BARBO, M. L. P.; DUEK, E. A. R.; MOTTA, A.C. Membrana de PLDLA-TMC como protetor na regeneração do tendão calcâneo: Estudo in vivo em coelhos. **Polímeros**, v. 24, p. 360-366, 2014.

DUTTON, M. **Fisioterapia ortopédica: exame, avaliação e intervenção**. São Paulo: Artmed, 2010.

DYCE, K. M.; WENSING, C. J. G.; SACK, W. O. **Tratado de anatomia veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

FERNANDES, M. N. M.; MACEDO, L. F. R.; RODRIGUES, V. R. T.; FEITOSA, E. M. S.; SILVA, M. R.; MOREIRA, R. A.; SAMPAIO, L. R. L. Propriedades químicas e farmacológicas do gênero copaifera no tratamento de lesões/feridas: revisão integrativa. **Estima–Brazilian Journal of Enterostomal Therapy**, v. 21, n. 1, jan. /dez. 2023.

FOUDA, M. B.; THANKAM, F. G.; DILISIO, M. F.; AGRAWAL, D. K. Alterations in tendon microenvironment in response to mechanical load: potential molecular targets

for treatment strategies. **American journal of translational research**, v. 9, n. 10, p. 4341-4360, 2017.

FRANCESCHI, F.; PAPALIA, R.; PACIOTTI, M.; FRANCESCHETTI, E.; DI MARTINO, A.; MAFFULLI, N. Denaro VObesity as a risk factor for tendinopathy: a systematic review. **International journal of endocrinology**, v. 2014, e. 670262, 2014.

FRAZÃO, D. R.; CRUZ, J. N.; OLIVEIRA, M. S.; BAIA-DA-SILVA, D. C.; NAZÁRIO, R. M. F.; RODRIGUES, M. F. L.; SAITO, M. T.; SOUZA-RODRIGUES, R. D.; LIMA, R. R. Evaluation of the biological activities of Copaiba (*Copaifera* spp): a comprehensive review based on scientometric analysis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 14, n. 1215437, 2023.

FREDBERG, U.; STENGAARD-PEDERSEN, K. Patologia tecidual da tendinopatia crônica, mecanismos de dor e etiologia com foco especial na inflamação. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 18, n. 1, p. 3-15, 2008.

FREEDMAN, B. R., SARVER, J. J., BUCKLEY, M. R., VOLETI, P. B., SOSLOWSKY, L. J. Biomechanical and structural response of healing Achilles tendon to fatigue loading following acute injury. **Journal of biomechanics**, v. 47, n. 9, p. 2028-2034, 2014.

FURTADO, R. A.; ROSS, S. A.; ALMEIDA JUNIOR, S.; MENDONÇA, R. P.; BERNARDES, C. T. V.; SILVA, M. N.; BASTOS, J. K. Evaluation of anti-inflammatory activity of kaurenol: Experimental evaluation and mechanistic insights. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 38, n. 2, p. 252-261, 2024.

GAŚIOR-GŁOGOWSKA, M.; KOMOROWSKA, M.; HANUZA, J.; PTAK, M.; KOBIELARZ, M. Structural alteration of collagen fibres spectrisopic and mechanical studies. **Acta of bioengineering and biomechanics**, v. 12, n. 4, p. 55-62, 2010.

GE, Z.; TANG, H.; CHEN, W.; WANG, Y.; YUAN, C.; TAO, X.; TANG, K. Downregulation of type I collagen expression in the Achilles tendon by dexamethasone: a controlled laboratory study. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 15, p. 1-10, 2020.

GELMINI, F.; BOLZONI, L.; DAGLIA, M.; CORNELLI, U.; BORTOLINI, N.; BRUNETTI, G.; RESTANI, P. Perfil GC-MS dos constituintes fitoquímicos da oleoresina de *Copaifera langsdorffii* Desf. e uma avaliação preliminar *in vivo* de seu efeito antipsoriático. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 440, n. 2, p. 170-178, 2013.

GOMES, C. A. F. P.; DIBAI-FILHO, A. V.; PALLOTTA, R. C.; SILVA, E. A. P.; MARQUES, A. C. F.; MARCOS, R. L.; CARVALHO, P. T. C. Effects of low-level laser therapy on the modulation of tissue temperature and hyperalgesia following a partial

Achilles tendon injury in rats. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 19, n. 7, p. 391-396, 2017.

GOMES, R. P.; BRESSAN, E.; SILVA, T. M. D.; GEVAERD, M. D. S.; TONUSSI, C. R.; DOMENECH, S. C. Effects of one minute and ten minutes of walking activity in rats with arthritis induced by complete Freund's adjuvant on pain and edema symptoms. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 54, p. 83-89, 2014.

GOUREVITCH, D.; CLARK, L.; CHEN, P.; SEITZ, A.; SAMULEWICZ, S. J.; HEBER-KATZ, E. Matrix metalloproteinase activity correlates with blastema formation in the regenerating MRL mouse ear hole model. **Dev Dyn**, v. 226, n. 2, p. 377-87, 2003.

GRIGORIU, C.; VARLAS, V.; CĂLINESCU, G.; BĂLAN, A.M.; BACALBAȘA, N.; GHEORGHE, C.-M.; SALMEN, T.; ZUGRAVU, C. A.; BOHÎLȚEA, R. E. Fitoterapia em obstetrícia – indicações terapêuticas, limites e perigos. **Revista de Medicina e Vida**, v. 14, n. 6, p. 748, 2021.

GUSHIKEN, L. F. S.; BESERRA, F. P.; HUSSNI, M. F.; GONZAGA, M. T.; RIBEIRO, V. P.; SOUZA, P. F.; PELLIZZON, C. H. Beta-caryophyllene as an antioxidant, anti-inflammatory and re-epithelialization activities in a rat skin wound excision model. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 1, e. 9004014, 2022.

GUSHIKEN, L. F., BESERRA, F. P., HUSSNI, M. F., GONZAGA, M. T., RIBEIRO, V. P., DE SOUZA, P. F., PELLIZZON, C. H. Copaifera langsdorffii Oleoresin-Loaded Nanostructured Lipid Carrier Emulgel Improves Cutaneous Healing by Anti-Inflammatory and Re-Epithelialization Mechanisms. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 21, p.15882, 2023.

HENROTIN, Y.; DIERCKXSENS, Y.; DELISSE, G.; SEIDEL, L.; ALBERT, A. Curcuminoids and Boswellia serrata extracts combination decreases tendinopathy symptoms: Findings from an open-label post-observational study. **Current Medical Research and Opinion**, v. 37, n. 3, p. 423-430, 2021.

HILÁRIO, M. O. E.; TERRERI, M. T.; LEN, C. A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase 2 inhibitors. **Jornal de pediatria**, v. 82, p. S206-S212, 2006.

HOU, J.; YANG, R.; VUONG, I.; LI, F.; KONG, J.; MAO, H. Q. Biomaterials strategies to balance inflammation and tenogenesis for tendon repair. **Acta biomaterialia**, v. 130, p. 1-16, 2021.

JÄGER, C.; HRENN, A.; ZWINGMANN, J.; SUTER, A.; MERFORT, I. Fitomedicamentos preparados a partir de flores de arnica inibem os fatores de transcrição AP-1 e NF-κB e modulam a atividade de MMP1 e MMP13 em condrócitos humanos e bovinos. **Planta Medica**, v. 75, n. 12, p. 1319-1325, 2009.

JESUS, J. F.; SPADACCI-MORENA, D. D.; RABELO, N. D. D. A.; PINFILDI, C. E.; FUKUDA, T. Y.; PLAPLER, H. Low-Level Laser Therapy (780 nm) on VEGF Modulation at Partially Injured Achilles Tendon. **Photomed Laser Surg**, v. 34, n. 8, p. 331-335, 2016.

JESUS, J. F.; SPADACCI-MORENA, D. D.; RABELO, N. D. D. A.; PINFILDI, C. E.; FUKUDA, T. Y.; PLAPLER, H. Photobiomodulation of Matrix Metalloproteinases in Rat Calcaneal Tendons. **Photobiomodul Photomed Laser Surg**, v. 37, n. 7, p. 421-427, 2019.

JUNQUEIRA, L. C. U.; COSSERMELLI, W.; BRENTANI, R. Differential staining of collagens type I, II and III by Sirius Red and polarization microscopy. **Archivum histologicum japonicum**, v. 41, n. 3, p. 267-274, 1978.

KIM, J.; SEO, B. B.; HONG, K. H.; KIM, S. E.; KIM, Y. M.; SONG, S. C. Long-term anti-inflammatory effects of injectable celecoxib nanoparticle hydrogels for Achilles tendon regeneration. **Acta Biomaterialia**, v. 144, p. 183-194, 2022.

KNOBLOCH, Karsten. The role of tendon microcirculation in Achilles and patellar tendinopathy. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 3, p. 1-13, 2008.

KO, Po-Yen; WANG, Hui-Min; CHEN, Li-Chia; LEE, Wen-Chung. Cross-linked hyaluronate and corticosteroid combination ameliorate the rat experimental tendinopathy through anti-senescent and apoptotic effects. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 17, p. 9760, 2022.

KO, Violet Man-Chi et al. Comparative short-term effectiveness of non-surgical treatments for insertional Achilles tendinopathy: a systematic review and network meta-analysis. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 24, n. 1, p. 102, 2023.

KRIPLANI, P.; GUARVE, K.; BAGHAEL, U. S. Arnica montana L.—a plant of healing. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 69, n. 8, p. 925-945, 2017.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Robbins patologia básica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

KUMMER, C. L.; COELHO, T. C. R. B. Cyclooxygenase-2 inhibitors nonsteroid anti-inflammatory drugs: current issues. **Revista brasileira de anestesiologia**, v. 52, p. 498-512, 2002.

LEMME, N. J.; LI, N. Y.; DEFRODA, S. F.; KLEINER, J.; OWENS, B. D. Epidemiology of Achilles tendon ruptures in the United States: athletic and nonathletic injuries from 2012 to 2016. **Orthopaedic Journal of Sports Medicine**, v. 6, n. 11, p. 2325967118808238, 2018.

LEONG, N. L.; KATOR, J. L.; CLEMENS, T. L.; JAMES, A.; ENAMOTO-IWAMOTO, M.; JIANG, J. Tendon and ligament healing and current approaches to tendon and ligament regeneration. **Journal of Orthopaedic Research®**, v. 38, n. 1, p. 7-12, 2020.

LIMA, I. C. D., WU, S. V., SILVA, L. M., FREITAS, J. J. D. S., CARNEIRO, F. R. O., OLIVEIRA, F. R. T. Quantificação de colágeno tipos I e III em lesões de pele de pacientes portadores de hanseníase. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 11, 2020.

LIMA, J. C.; SANTOS, M. L. A.; ANDRADE, M. A.; ALMEIDA, A. C. G. Efeitos adversos associados ao uso de antiinflamatórios não esteroídeos (AINE'S): uma revisão sistemática. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, ano 6, n. 5, v. 15, p. 177- 191, 2021.

LIMA NETO, José de Sousa; GRAMOSA, Nilce Viana; SILVEIRA, Edilberto Rocha. Constituintes químicos dos frutos de *Copaifera langsdorffii* Desf. **Química Nova**, v. 31, pág. 1078-1080, 2008.

LOPES SILVA, R. S. D.; PESSOA, D. R.; MARIANO, R. R.; CASTRO, A. B. S.; OLIVEIRA, R. A.; FERRARESI, C. Systematic review of photobiomodulation therapy (PBMT) on the experimental calcaneal tendon injury in rats. **Photochemistry and photobiology**, v. 96, n. 5, p. 981-997, 2020.

LÓPEZ DE PADILLA, C. M. et al. Picrosirius red staining: revisiting its application to the qualitative and quantitative assessment of collagen type I and type III in tendon. **Journal of Histochemistry & Cytochemistry**, v. 69, n. 10, p. 633-643, 2021.

LYSS, G.; KNORRE, A.; SCHMIDT, T. J.; PAHL, H. L.; MERFORT, I. The anti-inflammatory sesquiterpene lactone helenalin inhibits the transcription factor NF- κ B by directly targeting p65. **Journal of Biological Chemistry**, v. 273, n. 50, p. 33508-33516, 1998.

MACHADO, A. C.; OLIVEIRA, R. C. Medicamentos Fitoterápicos na odontologia; evidências e perspectivas sobre o uso da aroeira-do-sertão (*Myracrodruon urundeuva* Allemão). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 16, n. 2, p. 283-289, 2014.

MAHAN, J., DAMODAR, D., TRAPANA, E., BARNHILL, S., NUNO, A. U., SMYTH, N.A, JOSE, J. Achilles tendon complex: The anatomy of its insertional footprint on the calcaneus and clinical implications. **Journal of orthopaedics**, v.17, p.221-227.2020.

MALLIARAS, P. Physiotherapy management of Achilles tendinopathy. **Journal of Physiotherapy**, v. 68, n. 4, p. 221-237, 2022.

MANGUEIRA, Melissa de Almeida Melo Maciel. Efeito da terapia laser de baixa intensidade em modelo experimental após lesão do nervo ciático avaliado por meio

de espectroscopia Raman. 2019. 108 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

MARZOTTO, M.; BONAFINI, C.; OLIOSO, D.; BARUZZI, A; BETTINETTI, L.; DI LEVA, F.; GALBIATI, E.; BELLAVITE, P. Arnica montana stimulates extracellular matrix gene expression in a macrophage cell line differentiated to wound-healing phenotype. **PLoS One**, v. 11, n. 11, e. 0166340, 2016.

MAURO, M.; GRANDIS, R. A.; CAMPOS, M. L.; BAUERMEISTER, A.; PECCININI, R. G.; PAVAN, F. R.; LOPES, N. P.; MORAES, N. V. Diterpenos ácidos da oleorresina de copaíba (*Copaifera langsdorffii*): estabilidade química, plasmática e permeabilidade intestinal utilizando células Caco-2. **Jornal de etnofarmacologia**, v. 235, p. 183-189, 2019.

MCMAHON, S. B.; CAFFERTY, W. B. J; MARCHAND, F. Immune and glial cell factors as pain mediators and modulators. **Experimental neurology**, v. 192, n. 2, p. 444-462, 2005.

MENEZES, A. C. D. S.; ALVES, L. D. B.; GOLDEMBERG, D. C.; MELO, A. C.; ANTUNES, H. S. Anti-inflammatory and wound healing effect of Copaiba oleoresin on the oral cavity: A systematic review. **Heliyon**, v. 8, n. 2, e. 08993, 2022.

MILLAR, Neal L.; MURRELL, George A. C.; MCINNES, Iain B. Inflammatory mechanisms in tendinopathy–towards translation. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 13, n. 2, p. 110-122, 2017.

MILLAR, N. L.; SILBERNAGEL, K. G.; THORBORG, C.; KIRWAN, P. D.; GALATZ, L. M.; ABRAMS, G. D.; MURRELL, G. A. C.; MCINNES, I. B.; SCOTT, A. Tendinopathy. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 7, n. 1, 2021.

MIRANDA, L. L.; GUIMARAES-LOPES, V. D. P.; ALTOÉ, L. S.; SARANDY, M. M.; MELO, F. C. S. A.; NOVAES, R. D.; GONÇALVES, R. V. Plant extracts in the bone repair process: A systematic review. **Mediators of Inflammation**, v. 1, p. 1296153, 2019

MOURA, L. V. **Oléo de copaíba (*Copaifera sp.*) na alimentação de cordeiros confinados, em substituição a monensina**. 2015. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) - Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, 2015.

MUCKE, J.; SIMON, H-U.; BURMESTER, G. R. The safety of antirheumatic drugs. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 119, n. 6, p. 81, 2022.

MUELLER, AL, BROCKMUELLER, A., KUNNUMAKKARA, AB, SHAKIBAEI, M. Modulação da inflamação por nutracêuticos derivados de plantas em tendinite. **Nutrients**, v.14, n.10, p.2030. 2022.

NASCIMENTO, L. D. E. S.; NICOLAU, R. A.; MAIA FILHO, A. L. M.; NASCIMENTO, K. F. E. S.; SANTOS, J. Z. L.V.; SOUSA, R. C.; CARVALHO, L. F. M.; VIANA, V. G. F. Effect of low intensity photobiomodulation associated with norbixin-based poly (hydroxybutyrate) membrane on post-tenotomy tendon repair. In vivo study. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 35, n. 3, e. 202000303, 2020.

NIXON, A. J.; DAHLGREN, L. A.; HAUPT, J. L.; STEINMAN, S.; EVANS, C. H. Efeito de frações de células nucleadas derivadas de tecido adiposo no reparo do tendão em cavalos com tendinite induzida por collagenase. **American Journal of Veterinary Research**, v. 69, n. 7, p. 928-937, 2008.

NOGUEIRA JÚNIOR, A. C.; MOURA JÚNIOR, M. J. Os efeitos do tratamento a laser na tendinopatia: uma revisão sistemática. **Acta Ortopedia Brasileira**, v. 23, p. 47-49, 2015.

NOGUEIRA, M. S.; FURTADO, R. A.; BASTOS, J. K. Flavonóides e derivados do ácido metoxi-galoilquínico do extrato da folha de *Copaifera langsdorffii* Desf. **Revista de Química Agrícola e Alimentar**, v. 63, n. 31, p. 6939-6945, 2015.

NOURISSAT, Geoffroy; BERENBAUM, Francis; DUPREZ, Delphine. Tendon injury: from biology to tendon repair. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 11, n. 4, p. 223-233, 2015

OLIOSO, D.; MARZOTTO, M.; BONAFINI, C.; BRIZZI, M.; BELLAVITE, P. Arnica montana effects on gene expression in a human macrophage cell line. Evaluation by quantitative Real-Time PCR. **Homeopathy**, v. 105, n. 2, p. 131-147, 2016.

OLIVEIRA, M. M. C.; SILVA, M. M.; MOREIRA, T. L. M.; COUTO, V. F.; COELHO, Y. N. NUNES, C. P. The chronic use of non-steroid anti-inflammatory and their adverse effects. **Revista Caderno de Medicina**, v. 2, p. 90-100, 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Transtornos musculoesqueléticos**. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions>. Acesso em: 10 set. 2024.

OZELIN, S. D., SENEDESE, J. M., ALVES, J. M., MUNARI, C. C., COSTA, J. D. C. D., RESENDE, F. A., TAVARES, D. C. Preventive activity of *Copaifera langsdorffii* Desf. leaves extract and its major compounds, afzelin and quercitrin, on DNA damage in in vitro and in vivo models. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A**. v. 84, n.14, p. 569-581, 2021.

PABÓN, Miguel A. Medina; NAQVI, Usker. *AiStatPearls [Internet]*. Publicação **StatPearls**, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538149/>. Acesso: 10 dez.2024.

PÁDUA, V. B.; MALDONADO, H.; VILELA, J. C.; PROVENZA, A. R.; MONTEIRO, C.; OLIVEIRA NETO, H. C. Comparative study of ACL reconstruction with anatomical positioning of the tunnels using the patellar tendon versus hamstring tendon. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 47, n. 1, p. 50-56, 2012.

PAIVA, L. A.; GURGEL, L. A.; SOUSA, E. T.; SILVEIRA, E. R.; SILVA, R. M.; SANTOS, F. A.; RAO, V. S. Efeito protetor da resina de óleo de *Copaifera langsdorffii* contra colite induzida por ácido acético em ratos. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 93, n. 1, p. 51-56, 2004.

PAJALA, A.; MELKKO, J.; LEPPILAHTI, J.; OHTONEN, P.; SOINI, Y.; RISTELI, J. Tenascin-C and type I and III collagen expression in total Achilles tendon rupture. An immunohistochemical study. **Histol Histopathol**, v. 24, p. 1207-1211, 2009.

PAULA, L. A. O. Efeito da fotobiomodulação e do meloxicam em tendinite aguda induzida por collagenase em ratos Wistar. 2022. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Universidade Federal do Paraná, Palotina, 2022.

PEDOWITZ, D.; KIRWAN, G. Achilles tendon ruptures. **Current reviews in musculoskeletal medicine**, v. 6, p. 285-293, 2013.

PIERI, F. A.; MUSSI, M. C.; MOREIRA, M. A. S. Copaiba oil (*Copaifera* sp.): history, extraction, industrial applications and medicinal properties. **Revista Brasileira de Plantas Medicinai**s, v. 11, p. 465-472, 2009.

RAHMAN, M. S.; ISLAM, R.; RANA, M. M.; SPITZHORN, L. S.; RAHMAN, M. S.; ADJAYE, J.; ASADUZZAMAN, S. M. Characterization of burn wound healing gel prepared from human amniotic membrane and Aloe vera extract. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 19, n. 1, p. 115, 2019.

RAJEEV, A.; KOSHY, G.; KRISHNAN, S.; DEVALIA, K. Stenosing Tenosynovitis Following Ankle Fracture Causing Progressive Acquired Tibialis Posterior Dysfunction: A Case Report. **Cureus**, v.16, n.6. 2024.

REIDER, B. Achilles' Heel. **The American Journal of Sports Medicine**, v. 49, n. 7, p. 1707-1710, 2021.

RIASAT, K.; BARDELL, D.; GOLJANEK-WHYSALL, K.; CLEGG, P. D.; PEFFERS, M. J. Epigenetic mechanisms in tendon ageing. **British Medical Bulletin**, v.135, n.1, p. 90-107. 2020.

RIBEIRO, H. C. T. Estudo anatomohistológico do tendão do músculo fibular longo no túnel do osso cubóide: correlação com as dimensões do túnel e a presença do osso peroneum. 2019. Dissertação (Mestrado em [área de concentração]) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2019

RODRIGUES, V. M.; OLIVEIRA, W. N.; PEREIRA, D. T.; ALENCAR, E. N.; PORTO, D. L.; ARAGÃO, C. F. S.; MOREIRA, S. M. G.; ROCHA, H. A. O.; AMARAL-MACHADO, L.; EGITO, E. S. T. Copaiba oil-loaded polymeric nanocapsules: production and in vitro biosafety evaluation on lung cells as a pre-formulation step to produce phytotherapeutic medicine. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 1, p. 161, 2023.

RÖHRL, J.; PIQUÉ-BORRÀS, M. R.; JAKLIN, M.; WERNER, M.; WERZ, O.; JOSEF, H.; HÖLZ, H.; AMMENDOLA, A.; KÜNSTLE, G. Anti-inflammatory activities of *Arnica montana* planta tota versus flower extracts: analytical, in vitro and in vivo mouse paw o edema model studies. **Plants**, v.12, n. 6, p.1348, 2023.

ROSÁRIO, M. M. T.; NOLETO, G. R.; PETKOWICZ, C. L. A desgalactosilação de xiloglucanos modifica suas propriedades pró-inflamatórias em macrófagos peritoneais murinos. **Jornal internacional de macromoléculas biológicas**, v. 105, p. 533-540, 2017.

SAITO, M.; MARUMO, K.M.S.K.M. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. **Osteoporosis international**, v. 21, p. 195-214, 2010.

SANTOS, A. P. Estudo anatômico do ligamento meniscotibial medial do joelho: análise histológica da estrutura de colágeno e vascularização. 2024. Dissertação (Mestrado em Ciências Médico-Cirúrgicas) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2024.

SHARMA, S., ARIF, M., NIRALA, R. K., GUPTA, R.; THAKUR, S. C. Cumulative therapeutic effects of phytochemicals in *Arnica montana* flower extract alleviated collagen-induced arthritis: inhibition of both pro-inflammatory mediators and oxidative stress. **Journal of the Science of Food and Agriculture**,96(5), 1500-1510, 2016.

SANTOS, M. O.; CAMILO, C. J.; MACEDO, J. G. F.; LACERDA, M. N. S.; LOPES, C. M. U.; RODRIGUES, A. Y. F.; ALMEIDA SOUZA, M. M. A. Copaifera langsdorffii Desf.: A chemical and pharmacological review. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 39, p. 102262, 2022.

SCHMIDT, T. J. *Arnica montana* L.: Doesn't Origin Matter? **Plants**, v. 12, n. 20, p. 3532, 2023.

SCOTT, A. *et al.* Icon 2019: international scientific tendinopathy symposium consensus: clinical terminology. **British journal of sports medicine**, v. 54, n. 5, p. 260-262, 2020.

SCOTT, A.; HUISMAN, E.; KHAN, K. Conservative treatment of chronic Achilles tendinopathy. **Cmaj**, v. 183, n. 10, p. 1159-1165, 2011.

SILBERNAGEL, Karin Grävare; HANLON, Shawn; SPRAGUE, Andrew. Current clinical concepts: conservative management of Achilles tendinopathy. **Journal of athletic training**, v. 55, n. 5, p. 438-447, 2020.

SHARMA, S.; ARIF, M.; NIRALA, R. K.; GUPTA, R.; THAKUR, S. C. Cumulative therapeutic effects of phytochemicals in Arnica montana flower extract alleviated collagen-induced arthritis: inhibition of both pro-inflammatory mediators and oxidative stress. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 96, n. 5, p. 1500-1510, 2016.

SILVA, F. F. A. **Efeito comparativo do meloxicam e da ozonioterapia retal em tendinite calcânea induzida por collagenase em ratos wistar**. 2022. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade Federal do Paraná, Palotina, 2022.

SMALLCOMB, M.; KHANDARE, S.; VIDT, M. E.; SIMON, J. C. Therapeutic ultrasound and shockwave therapy for tendinopathy: a narrative review. **American journal of physical medicine & rehabilitation**, v. 101, n. 8, p. 801-807, 2022.

SMITH, A. G.; MILES, V. N.; HOLMES, D. T.; CHEN, X.; LEI, W. Clinical trials, potential mechanisms, and adverse effects of arnica as an adjunct medication for pain management. **Medicines**, v. 8, n. 10, p. 58, 2021.

SIMON, M. J., YEOH, J., NEVIN, J., NIMMO, M., REGAN, W. D. Histopathology of long head of biceps tendon removed during tenodesis demonstrates degenerative histopathology and not inflammatory changes. **BMC musculoskeletal disorders**, v. 23, n. 1, p. 185, 2022.

SOUZA, M. L.; LOVATO, M. B.; FAGUNDES, M.; VALLADARES, F.; LEMOS-FILHO, J. P. Soil fertility and rainfall during specific phenological phases affect seed trait variation in a widely distributed Neotropical tree, *Copaifera langsdorffii*. **American Journal of Botany**, v. 106, n. 8, p. 1096-1105, 2019.

STAŃCZAKA, Mikołaj; KACPRZAKB, Bartłomiej; GAWDAC, Piotr. Tendon Cell Biology: Effect of Mechanical Loading. **Cell Physiol Biochem**, v. 58, p. 677-701, 2024.

STOYCHEV, V.; FINESTONE, A. S.; KALICHMAN, L. Agulhamento a seco como modalidade de tratamento para tendinopatia: uma revisão narrativa. **Current Reviews in Musculoskeletal Medicine**, v. 13, p. 133-140, 2020.

SUGIER, P.; JAKUBOWICZ-GIL, J.; SUGIER, D.; KOWALSKI, R.; GAWLIK-DZIKI, U.; KOŁODZIEJ, B.; DZIKI, D. Essential oil from Arnica montana L. achenes: Chemical characteristics and anticancer activity. **Molecules**, v. 24, n. 22, p. 4158, 2019.

SUNWOO, J. Y., ELIASBERG, C. D., CARBALLO, C. B., RODEO, S. A. The role of the macrophage in tendinopathy and tendon healing. **Journal of Orthopaedic Research®**, v.38, n.8,p.1666-1675, 2020.

ŠUTOVSKÁ, M.; CAPEK, P.; KOČMALOVÁ, M.; PAWLACZYK, I.; ZACZYŃSKA, E.; CZARNY, A.; UHLIARIKOVÁ, I.; GANCARZ, R.; FRAŇOVÁ, S. Characterization and pharmacodynamic properties of Arnica montana complex. **International journal of biological macromolecules**, v. 69, p. 214-221, 2014.

TARANTINO, Domiziano; LEMME, Nicola J.; OLIVIERO, Antonio; MAFFULLI, Nicola. Achilles tendinopathy pathogenesis and management: a narrative review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 20, n. 17, p. 6681, 2023.

TEMPFER, H.; KASER-EICHBERGER, A.; LEHNER, C.; GEHWOLF, R.; KORNTNER, S.; KUNKEL, N.; WAGNER, A.; GRUETZ, M.; HEINDL, L. M.; SCHROEDL, F.; TRAWEGER, A. Bevacizumab improves Achilles tendon repair in a rat model. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 46, n. 3, p. 1148-1158, 2018.

THEODOROU, Andreas; KOMNOS, Georgios; HANTES, Michael. Patellar tendinopathy: an overview of prevalence, risk factors, screening, diagnosis, treatment and prevention. **Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery**, v. 143, n. 11, p. 6695-6705, 2023.

THORPE, C. T.; GODINHO, M. S. C.; RILEY, G. P.; BIRCH, H. L.; CLEGG, P. D.; SCREEN, H. R C. The interfascicular matrix enables fascicle sliding and recovery in tendon, and behaves more elastically in energy storing tendons. **Journal of the mechanical behavior of biomedical materials**, v. 52, p. 85-94, 2015.

TOBOUTI, P. L.; MARTINS, T. C. A.; PEREIRA, T. J.; MUSSI, M. C. M. Antimicrobial activity of copaiba oil: A review and a call for further research. **Biomed Pharmacother**, v. 94, p. 93-99, 2017.

TRINDADE, R.; SILVA, J. K.; SETZER, W. N. Copaifera of the Neotropics: A Review of the Phytochemistry and Pharmacology. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 5, p. 1511, 2018.

TSAI, Stephanie L.; NÖDL, Marie-Therese; GALLOWAY, Jenna L. Bringing tendon biology to heel: Leveraging mechanisms of tendon development, healing, and regeneration to advance therapeutic strategies. **Developmental Dynamics**, v. 250, n. 3, p. 393-413, 2021.

URASAKI, Y.; BEAUMONT, C.; WORKMAN, M.; TALBOT, J. N.; HILL, D. K.; LE, T. T. Fast-Acting and Receptor-Mediated Regulation of Neuronal Signaling Pathways by Copaiba Essential Oil. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 7, p. 2259, 2020.

TAN, Suan Cheng; CHAN, Otto. Achilles and patellar tendinopathy: current understanding of pathophysiology and management. **Disability and rehabilitation**, v. 30, n. 20-22, p. 1608-1615, 2008.

VALLI, M.; RUSSO, H. M.; BOLZANI, V. S. The potential contribution of the natural products from Brazilian biodiversity to bioeconomy. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 90, p. 763-778, 2018.

VERRE, J., BOISSON, M., PAUMIER, A., TRIBOLO, S., BOUJEDAINI, N. Anti-inflammatory effects of Arnica montana (mother tincture and homeopathic dilutions) in various cell models. **Journal of Ethnopharmacology**, v.318, p.117064, 2024.

VON RICKENBACH, K. J.; BORGSTROM, H.; TENFORDE, A.; BORG-STEIN, J.; MCINNIS, K. C. Achilles tendinopathy: evaluation, rehabilitation, and prevention. **Current sports medicine reports**, v. 20, n. 6, p. 327-334, 2021.

WANG, X.; XU, K.; ZHANG, E.; BAI, Q.; MA, B.; ZHAO, C.; LI, Z. Irreversible Electroporation Improves Tendon Healing in a Rat Model of Collagenase-Induced Achilles Tendinopathy. **The American Journal of Sports Medicine**, v. 51, n. 7, p. 1831-1843, 2023.

WASKER, S. V. Z., CHALLOUMAS, D., WENG, W., MURRELL, G. A., MILLAR, N. L. Is neurogenic inflammation involved in tendinopathy? A systematic review. **BMJ open sport & exercise medicine**, v. 9, n. 1, p.1494, 2023.

WINNICKI, K.; OCHAŁA-KŁOS, A.; RUTOWICZ, B.; PEKALA, PA; TOMASZEWSKI, KA. Functional anatomy, histology and biomechanics of the human Achilles tendon - A comprehensive review. **Anais de Anatomia-Anatomischer Anzeiger**.v. 229, p.151461. 2020. Disponível em: <https://www.sc.sciencedirect .com/>. Acesso em: 05 jan. 2025.

WOLFF, K. S.; WIBMER, A. G.; BINDER, H.; GRISSMANN, T.; HEINRICH, K.; SCHAUER, S.; NEPP, R.; ROIS, S.; RITSCHL, H.; TEUFELSBAUER, H.; PRETTERKLIEBER, M. L. The avascular plane of the Achilles tendon: a quantitative anatomic and angiographic approach and a base for a possible new treatment option after rupture. **European journal of radiology**, v. 81, n. 6, p. 1211-1215, 2012.

WU, P. T.; HSU, C. H.; SU, F. C.; JOU, I. M.; CHEN, S. Y.; WU, C. L.; KUO, L. C. Dynamic weight bearing analysis is effective for evaluation of tendinopathy using a customized corridor with multi-directional force sensors in a rat model. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 8708, 2017.

YAMADA, A. L. M.; ALVES, A. L. G.; HUSSNI, C. A.; NICOLETTI, J. L. D. M.; THOMASSIAN, A.; WATANABE, M. J.; CARNEIRO, R. Comparação de diferentes doses de colagenase em modelo de indução de tendinite para equinos: estudo clínico e ultra-sonográfico. **Ciência Rural**, v. 39, p. 1124-1130, 2009.

YELIN, E.; WEINSTEIN, S.; KING, T. The burden of musculoskeletal diseases in the United States. **Seminars in arthritis and rheumatism**, v. 46, n. 3, p. 259-260, 2016.

YONG, A.; MCNAUGHT, C. E. The physiology of wound Healing. **Surgery**, v. 29, n. 10, p. 475-479, 2011.

ZHU, Zhaoche; WANG, Yuhang; LI, Xiaoxi; CHEN, Yuxiao; XU, Weizong; LI, Yuwei; ZHANG, Ping; CHEN, Tao. The therapeutic effect of iMSC-derived small extracellular

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética



COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS
CIAEP: 02.0341.2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO



CERTIFICADO (21/2022)

Certificamos que a proposta intitulada: "Efeitos do extrato *Lychnophora ericoides* associado ou não à fotobiomodulação por laser de baixa intensidade no tratamento da inflamação aguda do tendão calcâneo de ratos Wistar induzida por collagenase." Processo n. 23115.007699/2022-61, sob a responsabilidade da Profa. Dra. Maria do Socorro de Sousa Cartágenes, que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi considerado **APROVADO** pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA - UFMA) da Universidade Federal do Maranhão, na reunião realizada em 11 de maio de 2022.

We certify that the proposal: "*Lychnophora ericoides* extract effects associated or not with low-level laser photobiomodulation in the treatment of collagenase-induced acute inflammation of the Achilles tendon in Wistar rats", Process n. 23115.007699/2022-61, under the responsibility of Prof. Dr. Maria do Socorro de Sousa Cartágenes, which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, sub phylum Vertebrata (except humans beings) for scientific research purposes (or teaching) - is in accordance with Law No. 11,794, of October 8, 2008, Decree No. 6,899, of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **APPROVED** by the Ethics Committee on Animals Use of the Federal University of Maranhão (CEUA - UFMA), in meeting of May 11, 2022.

PROPOSTA

Finalidade: Pesquisa Área: Ciências Agrárias
Vigência: 13/06/2022 a 06/06/2024

ANIMAIS

Origem: Biotério Central da UFMA
Espécie: *Rattus norvegicus* Wistar Sexo: Machos Idade: 60 dias
Peso: 230-300g **AMOSTRA 144**

Local do experimento: Biotério Setorial da Pós-Graduação da UFMA

São Luís, 13 de junho de 2022

Bruma Araújo Sousa Pinto

Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA/UFMA



Documento assinado digitalmente
Bruma Araújo Sousa Pinto
Data: 13/06/2022 09:58:29 -0300
Protocolo: 00000000000000000000000000000000

ANEXO B – Declaração da Revista Contemporânea**DECLARAÇÃO**

Revista Contemporânea, ISSN 2447-0961, declara para os devidos fins, que o artigo intitulado **A FOTOBIMODULAÇÃO LASER NO TRATAMENTO DA TENDINITE DO CALCÂNEO INDUZIDA EM RATOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA** de autoria de Renata Ferreira de Lima, Larissa Fernanda de Assunção da Costa, Daniel Barbosa Nunes, Carolina Neiva Frota de Carvalho, Rivadavia Ramos Neiva Neto, Teresa Cristina Monteiro de Melo Prazeres, Rafael Cardoso Carvalho, Maria do Socorro de Sousa Cartágenes, foi publicado no v.5, n.1, de 2025.

A revista é on-line, e os artigos podem ser encontrados ao acessar o link:

<https://ojs.revistacontemporanea.com/ojs/index.php/home/issue/view/36>

DOI: <https://doi.org/10.56083/RCV5N1-001>

Por ser a expressão da verdade, firmamos a presente declaração.

Curitiba, 20 janeiro 2025.

Equipe Editorial

