

EFEITOS DA ARTRITE INDUZIDA POR ADJUVANTE E DO TRATAMENTO COM METOTREXATO (MTX) E CURCUMINA (LIVRE E EM NANOPARTÍCULAS) SOBRE A DENSIDADE MÉDIA DOS DUCTOS ESTRIADOS DA GLÂNDULA SALIVAR SUBMANDIBULAR DE RATOS HOLTZMAN.

Alberto José Pelegrini (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Yasmin Morais Zanin, Karile Cristina da Costa Salomão, Kamilly Vitória de Siqueira, Angela Maria Pereira Alves, Eder Paulo Belato Alves (Orientador), e-mail: epbalves@uem.br

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Biológicas e da Saúde/Maringá, PR.

Área e sub-área do conhecimento: Morfologia

Palavras-chave: glândula salivar; antioxidante; artrite reumatoide.

RESUMO

A nanotecnologia combinada de metotrexato (MTX) e curcumina foi apontada como benéfica na redução do edema artrítico, permitindo usar menores concentrações de MTX com maior eficácia terapêutica. No entanto, o efeito do MTX, da curcumina e da associação de ambos carece de investigações sobre seu impacto em outros órgãos do corpo, sobretudo nas glândulas salivares. Considerando as reações adversas do tratamento alopático em longo prazo, bem como dos benefícios da curcumina; objetivou-se neste estudo avaliar os efeitos da artrite induzida por adjuvante e do tratamento com metotrexato (MTX) e curcumina (livre e em nanopartículas) sobre a densidade média dos ductos estriados da glândula salivar parótida de ratos Holtzman. 35 ratos foram distribuídos nos grupos (n=7): Controle (C), artrítico (AIA), artrítico tratado com metotrexato (AIA+MTX), artrítico tratado com curcumina livre (AIA+CL), artrítico tratado com curcumina em nanopartículas (AIA+CN), artrítico tratado com curcumina em nanopartículas e metotrexato (AIA+CN+MTX) e artrítico tratado com curcumina livre e metotrexato (AIA+CL+MTX). O tratamento foi realizado via gavagem, (7º ao 30º dia) após a indução da artrite. Houve redução na densidade média dos ductos estriados da glândula parótida dos ratos dos grupos artríticos tratados ou não (AIA; AIA+MTX; AIA+ CN+MTX) ($p < 0.01$) e (AIA+CL; AIA+CN; AIA+CL+MTX) ($p < 0.001$) em relação aos do grupo controle (C). A AR reduziu a densidade dos ductos estriados, e a curcumina em nanopartículas e o MTX, isolados ou combinados, não preservaram o número de ductos estriados na glândula salivar parótida.

INTRODUÇÃO

A farmacoterapia para a artrite reumatoide inclui analgésicos, antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), glicocorticoides e drogas modificadoras de doenças reumáticas (DMARDs), mas muitos pacientes ainda enfrentam dor e fadiga, e o uso prolongado pode causar efeitos colaterais graves. Estudos indicam que nanopartículas de curcumina podem reduzir a inflamação e minimizar os efeitos colaterais do metotrexato quando combinadas (ABDEL FATTAH e OMAR, 2023). Dada a importância das glândulas salivares na digestão e saúde oral, e considerando a falta de dados sobre os efeitos do tratamento com MTX e curcumina (livre e em nanopartículas) no parênquima dessas glândulas, é necessário mais estudo na área. Objetivou-se neste estudo avaliar os efeitos da artrite induzida por adjuvante e do tratamento com metotrexato (MTX) e curcumina (livre e em nanopartículas) sobre a densidade média dos ductos estriados da glândula salivar parótida de ratos Holtzman.

MATERIAIS E MÉTODOS

Utilizou-se 35 ratos albinos da linhagem *Holtzman*, com 50 dias de idade (CEUA nº 2012070222) que foram distribuídos em 7 grupos (n=7): Controle (C), Artrítico sem tratamento que recebeu apenas o veículo (AIA); Artrítico tratado com curcumina livre (AIA+CL); Artrítico tratado com nanopartículas de curcumina (AIA+CN); Artrítico tratado com metotrexato (AIA+MTX); Artrítico tratado com curcumina livre e metotrexato (AIA+CL+MTX) e Artrítico tratado com nanopartículas de curcumina e metotrexato (AIA+CN+MTX). O tratamento foi realizado, via gavagem, do 7º dia até o 30º dia após a indução da artrite. As parótidas extraídas foram lavadas em solução salina 0,9% e fixadas em formol tamponado 10%. Cortes histológicos de 6 µm foram corados com HE e analisados com um microscópio Olympus BX20 (20X). As imagens foram armazenadas digitalmente e analisadas com o programa Image-Pro-Plus para quantificar os ductos estriados em 20 imagens por glândula/animal. Os dados foram submetidos à análise de variância e teste de Tukey, com nível de significância de 5%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Houve redução na densidade média dos ductos estriados da glândula parótida (Figura 1) dos ratos dos grupos artríticos tratados ou não (AIA; AIA+MTX; AIA+

CN+MTX) ($p < 0.01$) e (AIA+CL; AIA+CN; AIA+CL+MTX) ($p < 0.001$) em relação aos do grupo controle (C). Estes achados corroboram os dados de El Sadik et al., (2018) que constataram atrofia nos ductos estriados da glândula submandibular, cujas células estavam altamente vacuolizadas e picnose em seus núcleos.

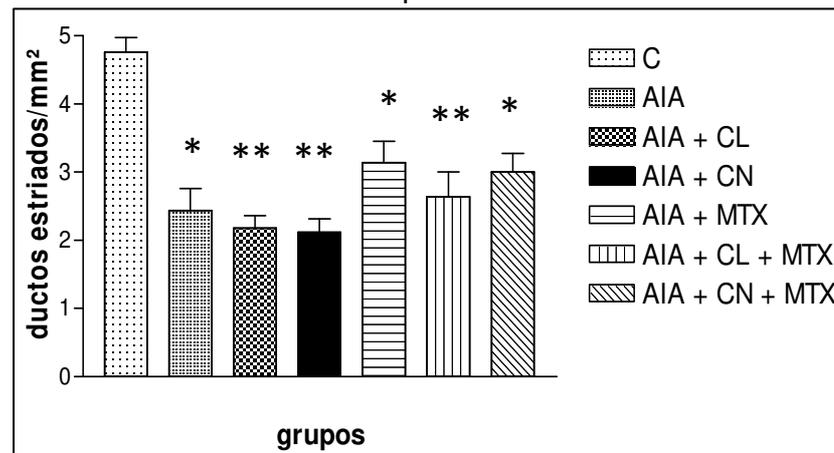


Figura 1 – Densidade média dos ductos estriados da glândula parótida de ratos nos grupos: Controle (C), Artrítico (AIA), Artrítico sem tratamento que recebeu apenas o veículo; Artrítico tratado com curcumina livre (AIA+CL); Artrítico tratado com nanopartículas de curcumina (AIA+CN); Artrítico tratado com metotrexato (AIA+MTX); Artrítico tratado com curcumina livre e metotrexato (AIA+CL+MTX); e, Artrítico tratado com nanopartículas de curcumina e metotrexato (AIA+CN+MTX).

* $p < 0,01$ comparado com grupo C; ** $p < 0,001$ comparado com grupo C; $p > 0,05$ comparados todos os outros grupos entre si

Embora ainda não totalmente esclarecido, acredita-se que as células epiteliais acinares e dos ductos intercalares e estriados sejam os principais alvos autoimunes na síndrome de Sjögren (SS), frequentemente associada à artrite reumatoide (AR). Quando essas células são infiltradas por linfócitos, as células basais podem se proteger e proliferar, resultando em hiperplasia epitelial nas lesões linfoepiteliais (VAN GINKEL et al., 2019).

Embora o tratamento da AR possa ser proporcionado por alguns fármacos disponíveis como o MTX; os seus benefícios em relação à sintomatologia da doença, muitas vezes, podem estar atrelados a inúmeros efeitos adversos, tais como a toxicidade relacionada ao estresse oxidativo que ele induz nos tecidos através da produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS); tanto que Abdel Fattah e Omar (2023), avaliando o papel protetor da nanocurcumina sobre a toxicidade induzida pelo MTX nas glândulas submandibulares de ratos por 7 dias, constataram alterações histopatológicas e ultraestruturais nas glândulas submandibulares de ratos que foram submetidos ao MTX. Foram observadas retração nuclear, cromatina condensada, organelas celulares degeneradas e aumento mitocondrial tanto nos ácinos como nos ductos, com perda de suas dobras basais; bem como citoplasma vacuolizado, cuja presença é referida como um

potente indicador histopatológico de degeneração. Os autores concluíram que a administração simultânea de nanocurcumina reduziu a apoptose nas glândulas salivares submetidas ao MTX. No entanto, nosso estudo não encontrou efeito da administração simultânea de MTX e curcumina (livre ou em nanopartículas) na manutenção da densidade dos ductos estriados da glândula salivar parótida.

A literatura indica que, na síndrome de Sjögren, há alterações na lâmina basal das glândulas salivares labiais, aumentando sua vulnerabilidade. Experimentos revelaram alta atividade proteolítica contra laminina, colágeno tipo IV e proteínas estromais, o que facilitaria a infiltração de células inflamatórias e seu contato direto com as células epiteliais, agravando o dano glandular. Embora nossos dados não tenham mostrado efeito protetor da curcumina (livre ou em nanopartículas) na densidade ductal da glândula parótida, a curcumina é reconhecida por seus efeitos biológicos e farmacológicos, incluindo propriedades anti-inflamatórias, anticarcinogênicas, hepatoprotetoras, trombosupressoras e antiartríticas.

CONCLUSÕES

A artrite reumatoide reduziu a densidade média dos ductos estriados ao longo do protocolo experimental. A curcumina em nanopartículas e o MTX, isolados ou combinados, não foram eficazes na preservação do número de ductos estriados na glândula salivar parótida.

AGRADECIMENTOS

PIBIC/UEM e à Fundação Araucária

REFERÊNCIAS

ABDEL FATTAH, H.S.; OMAR, E.M. **The protective role of curcumin nanoparticles on the submandibular salivary gland toxicity induced by methotrexate in male rats.** Arch Oral Biol. 152:105717, 2023.

EL SADIK, A.; MOHAMED, E.; EL ZAINY, A. **Postnatal changes in the development of rat submandibular glands in offspring of diabetic mothers: Biochemical, histological and ultrastructural study.** PLoS One. 10;13(10):e0205372, 2018.

VAN GINKEL, M.S.; HAACKE, E.A.; BOOTSMA, H.; ARENDS, S.; VAN NIMWEGEN, J.F.; VERSTAPPEN, G.M.; SPIJKERVET, F.K.L.; VISSINK, A.; VAN



DER VEGT, B.; KROESE, F.G.M. **Presence of intraepithelial B-lymphocytes is associated with the formation of lymphoepithelial lesions in salivary glands of primary Sjögren's syndrome patients.** Clin. Exp. Rheumatol. 37 (Suppl. S118), 42–48, 2019.