

AVALIAÇÃO DA PAREDE TOTAL DO CÓLON DE RATOS COM ARTRITE REUMATOIDE EXPERIMENTAL SOB TRATAMENTO COM CANABIDIOL (CBD)

João Lukas Moraes da Silva; Marcos Yudi Nagaoka Godoy; Jacqueline Nelisis Zanoni (orientadora). E-mail: ra130315@uem.br

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Biológicas, Maringá, PR.

Morfologia /Histologia

Palavras-chave: doenças crônico-degenerativas; inflamação; morfologia.

RESUMO

O estudo avaliou as alterações morfológicas na parede do cólon de ratos Holtzman com artrite induzida e tratados com canabidiol (CBD), visando compreender o efeito. Foram utilizados 35 animais, distribuídos em cinco grupos, sendo Controle (C), Controle CBD (CC), Artrítico (A), Artrítico CBD (AC) e Artrítico Ibuprofeno (AI). Após a eutanásia, os segmentos colônicos foram avaliados histologicamente quanto à espessura da parede total, mucosa, camada muscular, submucosa e profundidade das criptas. A indução da artrite reumatoide resultou em redução significativa dessas estruturas, compatível com atrofia inflamatória. O tratamento com CBD promoveu recuperação parcial, principalmente da mucosa e das criptas, enquanto o ibuprofeno apresentou efeito mais amplo, incluindo a camada muscular e submucosa. No grupo C exposto ao CBD verificou-se diminuição da parede, da muscular e submucosa. No grupo AC houve uma diminuição da submucosa em comparação com o grupo A. Investigações adicionais são necessárias no papel do CBD das alterações colônicas do modelo de artrite induzida e em condições saudáveis.

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada por inflamação crônica, acometendo principalmente as articulações, mas também associada a manifestações extra-articulares, incluindo alterações gastrointestinais. Clinicamente, apresenta-se com dor simétrica, rigidez, edema e deformidade articular progressiva. Sua etiologia permanece incerta, embora fatores genéticos e ambientais — como tabagismo, infecções, disbiose intestinal e doenças periodontais — estejam implicados como possíveis gatilhos (Zanoni & Bossolani, 2019; Filho, 2021).

Embora não exista cura definitiva, o tratamento da AR baseia-se no uso de analgésicos, anti-inflamatórios não esteroides, glicocorticoides e fármacos modificadores do curso da doença, tanto convencionais quanto biológicos. Nesse contexto, o sistema endocanabinoide destaca-se por sua atuação no sistema nervoso central e periférico. O canabidiol (CBD) apresenta evidências pré-clínicas promissoras quanto a efeitos terapêuticos em doenças inflamatórias, autoimunes,

cardiovasculares e renais (Ritter *et al.*, 2025). Apesar disso, ainda são escassos os estudos sobre o impacto da AR na parede gastrointestinal e sua relação com o sistema nervoso entérico, em especial no intestino grosso, bem como sobre as possíveis alterações na morfologia e densidade de neurônios entéricos. Pesquisas sugerem que tais alterações podem comprometer a homeostase do trato gastrointestinal (Zanoni & Bossolani, 2019). O CBD surge, portanto, como uma alternativa potencial em doenças reumáticas, não apenas pela melhora da dor e da função física, mas também por repercussões benéficas no sistema digestório. Diante disso, o objetivo deste trabalho foi avaliar as alterações morfológicas no cólon de ratos Holtzman submetidos à indução de artrite experimental e tratados com canabidiol (50 mg/kg).

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizados 35 ratos Holtzman (*Rattus norvegicus*) provenientes do Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá, aprovados pelo Comitê de Ética (CEUA/UEM), certificado 2446180723. Os animais foram distribuídos igualmente em 5 grupos, Controle (C), Controle tratado com CBD 50 mg/kg (CC), Induzido à Artrite Reumatoide (A), Induzido à Artrite e Tratado com CBD 50 mg/kg (AC), Induzido à Artrite e Tratado com Ibuprofeno 17,5 mg/kg (AI). A indução da artrite foi realizada com Adjuvante Completo de Freund aplicado na pata dos animais. Após 60 dias, procedeu-se à eutanásia, e segmentos de 2 cm do cólon foram processados em parafina, cortados em lâminas de 4 µm e corados em HE. As imagens foram capturadas em microscópio Olympus® BX40 acoplado à câmera Moticam® 5.0 e analisadas pelo software Image-Pro Plus. A espessura da parede colônica foi mensurada às cegas, utilizando objetiva de 10x. Os resultados foram submetidos ao teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e, posteriormente, analisados por blocos com teste de Fisher, considerando significância de 5 %.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na parede total, observou-se uma redução significativa de 19% na espessura no grupo A em comparação ao grupo C. Além disso, outros parâmetros avaliados também apresentaram diminuição. Essa redução envolveu mucosa, muscular, submucosa e profundidade das criptas (Figura 1), sugerindo atrofia tecidual associada à inflamação sistêmica crônica (Zanoni & Bossolani, 2019).

No grupo AC, verificou-se aumento da espessura da mucosa e da profundidade das criptas em relação ao grupo A (Figura 1). Esses achados sugerem que o CBD favorece a regeneração epitelial, possivelmente por meio de mecanismos anti-inflamatórios (Ritter *et al.*, 2025). O ibuprofeno também promoveu alterações estruturais, incluindo aumento da mucosa e expansão da camada muscular, indicando ação anti-inflamatória. Apesar do risco conhecido de lesões gastrointestinais associadas aos AINEs, como o ibuprofeno, sua atividade sobre a COX e a possível modulação da microbiota parecem contribuir para a reparação tecidual e a restauração da homeostase. Tais resultados indicam que, neste modelo

experimental, os benefícios do controle da inflamação superaram os potenciais efeitos adversos esperados (Ritter *et al.*, 2025; Filho, 2021). Fotomicrografias representativas estão apresentadas na Figura 2.

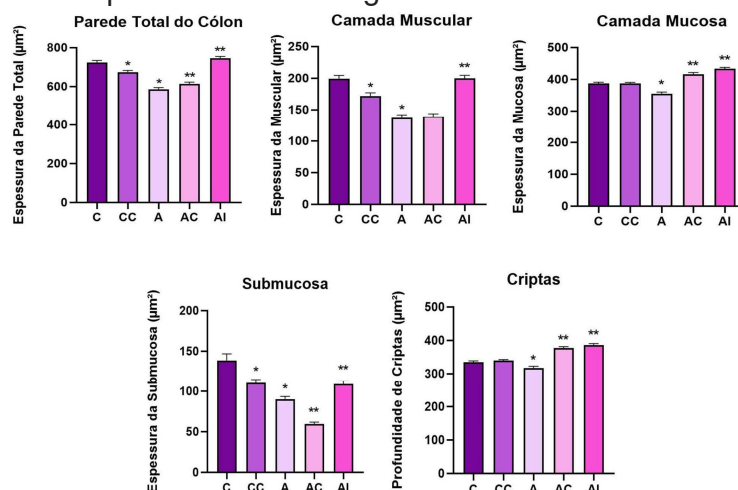


Figura 1: Medidas na parede colônica. Grupos experimentais: : (a) Controle; (b) Controle tratado com CBD; (c) Artrítico sem tratamento; (d) Artrítico tratado com CBD; (e) Artrítico tratado com Ibuprofeno. (n = 5 por grupo) * $p \leq 0,05$ comparado ao grupo C. ** $p \leq 0,05$ comparado ao grupo A. n= 6 ratos por grupo

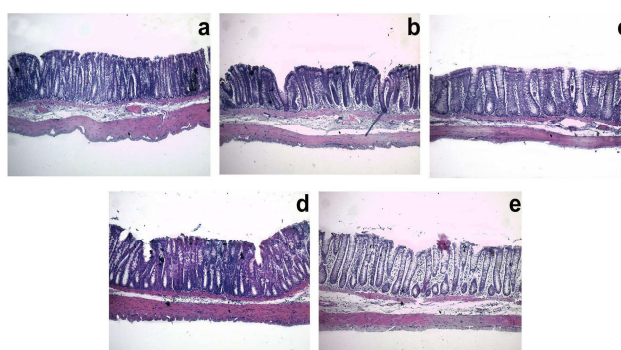


Figura 2: Fotomicrografia representativa da mucosa do cólon de ratos artríticos tratados com CBD e Ibuprofeno. Grupos experimentais: (a) Controle; (b) Controle tratado com CBD; (c) Artrítico sem tratamento; (d) Artrítico tratado com CBD; (e) Artrítico tratado com Ibuprofeno.

Tais alterações possuem implicações para a função intestinal, o adelgaçamento da mucosa e da muscular pode prejudicar a motilidade intestinal e absorção de nutrientes representada (Shaw, Gohil, Basson, 2012). Enquanto no grupo AC foi observada uma redução da submucosa, análises adicionais são necessárias para melhor compreensão desse achado, como, por exemplo, a utilização do Polipeptídeo Intestinal Vasoativo (VIP) na avaliação da sua ação (Lelièvre *et al.*, 2007). O grupo C tratado com CBD (CC) apresentou redução na espessura total da parede, da

camada muscular e submucosa. Análises são essenciais para compreender os mecanismos do CBD em condições saudáveis.

CONCLUSÕES

As análises histológicas mostraram que a artrite reduziu a espessura da parede do cólon, envolvendo mucosa, camada muscular e profundidade das criptas, evidenciando atrofia inflamatória. O tratamento com CBD teve efeito parcial, preservando a mucosa e a profundidade das criptas, mas sem impedir a redução da submucosa, o qual requer investigação. Esses achados sugerem o potencial terapêutico do CBD em processos inflamatórios, como a AR, e reforçam a importância de novos estudos para compreender melhor seus efeitos no intestino.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Universidade Estadual de Maringá (UEM), ao Biotério Central pela disponibilização dos animais e à Fundação Araucária e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo suporte financeiro e institucional.

REFERÊNCIAS

FILHO, G. B. **Bogliolo - Patologia**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

LELIEVRE, V.; FAVRAIS G.; ABAD C.; ABAD, H.; et al. Gastrointestinal dysfunction in mice with a targeted mutation in the gene encoding vasoactive intestinal polypeptide: A model for the study of intestinal ileus and Hirschsprung's disease. **Peptides**, v.28, Issue p. 1688-1699,2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2007.05.006>. Acesso: 18 agosto 2025

RITTER, J. M.; FLOWER, R.; HENDERSON G.; et al. **Rang & Dale Farmacologia**. 10. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2025.

SHAW D.; GOHIL K.; BASSON M. D; Intestinal mucosal atrophy and adaptation. **World J Gastroenterol**. v. p. 6357-6375. 2012. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3508630/>. Acesso em: 09 agosto 2025.

ZANONI, J. N.; BOSSOLANI, G. D. P. Does the rheumatoid arthritis affect the enteric nervous system?. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 56, p. 113-117, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ag/a/5Wj4GbXn5TgDL9HgLQTz96g/?format=html&lang=en>. Acesso em: 11 agosto 2025.