

IMPLICAÇÕES DA ARTRITE INDUZIDA POR ADJUVANTE E DO TRATAMENTO COM METOTREXATO (MTX) E CURCUMINA (LIVRE E EM NANOPARTÍCULAS) SOBRE A DENSIDADE MÉDIA DAS UNIDADES SECRETORAS MUCOSAS DA GLÂNDULA SALIVAR SUBMANDIBULAR DE RATOS *HOLTZMAN*.

Kamilly Vitória de Siqueira¹, (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Karile Cristina da Costa Salomão, Yasmin Morais Zanin, Fernanda Isabely Morgan Magalhães, Éder Paulo Belato Alves, Angela Maria Pereira Alves (Orientador). E-mail: angela.01.com@gmail.com

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

Área e subárea do conhecimento: Morfologia

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

RESUMO

A inflamação sistêmica crônica da artrite reumatoide pode atingir as glândulas salivares, causando alterações parenquimais semelhantes à síndrome de Sjögren. Frente o exposto, objetivou-se neste estudo averiguar as implicações da artrite induzida por adjuvante e do tratamento com metotrexato (MTX) e curcumina (livre e em nanopartículas) sobre a densidade média das unidades secretoras mucosas da glândula salivar submandibular de ratos *Holtzman*. Trinta e cinco ratos foram distribuídos em sete grupos (n=5): Controle (C), Artrítico (AIA), Artrítico com curcumina livre (AIA+CL); Artrítico com nanopartículas de curcumina (AIA+CN); Artrítico com metotrexato (AIA+MTX); Artrítico com curcumina livre e metotrexato (AIA+CL+MTX); e, grupo artrítico com nanopartículas de curcumina e metotrexato (AIA+CN+MTX). O tratamento foi realizado com suplementação diária com veículo (água), curcumina (30 mg/ kg) livre ou em nanoencapsulada, e metotrexato (1mg/Kg) em dose semanal. A análise quantitativa não revelou diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$) entre os grupos avaliados. No modelo de artrite induzida por adjuvante, os tratamentos com metotrexato, curcumina (livre ou nanoencapsulada) e suas combinações não promoveram alterações relevantes na densidade das unidades secretoras mucosas da glândula salivar submandibular durante o período de intervenção de 30 dias.

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune de caráter sistêmico e crônico, marcada pela inflamação da membrana sinovial e por manifestações orais, como perda dentária, periodontite e xerostomia, decorrentes de alterações morfofuncionais das glândulas salivares. O uso de metotrexato (MTX) combinado à curcumina nanoemulsificada mostrou-se eficaz na redução do edema artrítico (SILVESTRE-RANGIL *et al.*, 2016), permitindo menores doses de MTX e ampliando sua janela

terapêutica. No entanto, os efeitos isolados e combinados desses compostos em outros órgãos ainda são pouco compreendidos, exigindo investigações adicionais. Assim, o objetivo deste estudo, foi averiguar as implicações da artrite induzida por adjuvante e do tratamento com metotrexato (MTX) e curcumina (livre e em nanopartículas) sobre a densidade média das unidades secretoras mucosas da glândula salivar submandibular 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=5): 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). O tratamento foi realizado, via gavagem, do 7º dia até o 30º dia após a indução da artrite por Adjuvante completo de Freund (CFA) contendo 5% de *Mycobacterium tuberculosis* inativadas pelo calor. As glândulas submandibulares extraídas foram lavadas em solução salina 0,9% e fixadas em formol tamponado 10%. Cortes histológicos de 6 µm foram corados com Hematoxilina-Eosina (HE) e as lâminas obtidas foram capturadas, de forma cega, em microscópio óptico NIKON Eclipse 80i (em aumento de 20X) acoplado a uma câmera de alta resolução (Nikon, Ds-Fi1c) e conectado a um computador com software NIS-Elements (versão 4.0). As imagens obtidas foram armazenadas em arquivo digital e então analisadas no Software Image-Pro-Plus 4.5 (Media Cybernetics; versão 4.0) por um único observador. Foram quantificadas as unidades secretoras mucosas presentes em 20 campos por animal, de cada grupo, a fim de delinear a densidade média das mesmas. Os dados foram analisados por ANOVA, seguida do teste de Tukey, adotando-se nível de significância de 5%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A AR não promoveu diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$) na densidade média das unidades secretoras mucosas da glândula salivar submandibular (Figura 1), quando todos os grupos foram comparados entre si. No contexto de doenças autoimunes, sobretudo na síndrome de Sjogren, que frequentemente pode estar associada à AR, as glândulas salivares são afetadas de diferentes formas, tais como: perda de unidades secretoras, proliferação e infiltração linfocitária, inflamação difusa, lipossustituição e fibrose (PORCHERI; MITSIADES, 2019).

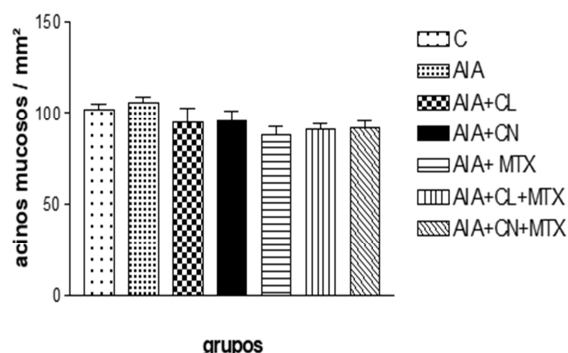


Figura 1 – densidade média das unidades secretoras mucosas da glândula salivar submandibular de ratos nos grupos: Controle(C), Artrítico (AIA), artrítico com curcumina livre (AIA+CL); artrítico com nanopartículas de curcumina (AIA+CN); artrítico com metotrexato (AIA+MTX); artrítico com curcumina livre e metotrexato (AIA+CL+MTX); e, artrítico com nanopartículas de curcumina e metotrexato (AIA+CN+MTX). Não houve diferença estatística significativa entre os grupos ($p > 0,05$).

Em nosso estudo, não foi constatada alteração na quantificação das unidades secretoras mucosas da glândula submandibular, corroborando a pesquisa de Janka e Zaltnai (2023), em que o ataque aos elementos acinares da glândula salivar labial não foi marcante, sendo presente em cerca de 30% dos casos. Esses resultados também são condizentes com o estudo Helms *et al.* (2022), em que mais de 80% dos pacientes estavam com as estruturas acinares preservadas.

A manutenção da densidade média das unidades secretoras mucosas, mesmo no grupo (AIA) sem tratamento, é sugestiva de que, nesta fase inicial e de progressão gradual da doença (30 dias) e dentro da faixa etária analisada (50 dias), o parênquima glandular provavelmente tenha recorrido à plasticidade tecidual para promover regeneração frente às possíveis injúrias celulares iniciais desencadeadas pelo processo inflamatório característico da AR.

Cabe destacar que, embora nossos resultados não tenham evidenciado efeitos significativos do tratamento com metotrexato (MTX), isolado ou em associação à curcumina (livre ou em nanopartículas), sobre as glândulas submandibulares no período de 30 dias, Zheng *et al.* (2015) relataram que, em tecidos sinoviais de ratos com artrite induzida por adjuvante, avaliados durante 14 dias, a curcumina (nas formas livre e nanoemulsificada) apresentou efeito comparável ao do MTX. Esse tratamento contribuiu para a redução dos infiltrados inflamatórios, do espessamento e da proliferação do tecido sinovial e fibroso, além de promover a diminuição da expressão de NF- κ B e a inibição da liberação de mediadores inflamatórios, como TNF- α e IL-1 β .

CONCLUSÕES

As estratégias terapêuticas com metotrexato, curcumina (livre ou nanoencapsulada) e suas combinações testadas não alteraram significativamente a densidade das

unidades secretoras mucosas da glândula salivar submandibular, dentro do período de intervenção adotado de trinta dias.

AGRADECIMENTOS

PIBIC/UEM e à Fundação Araucária.

REFERÊNCIAS

ELMS, J. B. D. S.; BARBOSA, C. A.; ABRAHÃO, A. C.; CABRAL, M. G.; BICA, B. E. R. G.; TORRES, S. R. Are salivary flow rates associated with histopathologic aspects in patients with rheumatoid arthritis? **Brazilian Oral Research**, v. 36, e0120, out. 2022. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/bor/a/4KM5NCFtJpksBdZ4YfzFYTM/?lang=en>. Acesso em: 09 abr. 2025.

JANKA, M.; ZALATNAI, A. Correlations between the histopathological alterations in minor salivary glands and the clinically suspected Sjögren's syndrome. **Pathology & Oncology Research**, v. 29, p. 1610905, maio 2023. Disponível em: <https://www.por-journal.com/journals/pathology-and-oncology-research/articles/10.3389/pore.2023.1610905/full>. Acesso em: 09 abr. 2025.

PORCHERI, C.; MITSIADIS, T. A. Physiology, pathology and regeneration of salivary glands. **Cells**, v. 8, n. 9, p. 976, set. 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4409/8/9/976>. Acesso em: 09 abr. 2025.

SILVESTRE-RANGIL, J.; BAGÁN, L.; SILVESTRE, F. J.; et al. Oral manifestations of rheumatoid arthritis: a cross-sectional study of 73 patients. **Clinical Oral Investigations**, v. 20, p. 2575–2580, 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00784-016-1745-z>. Acesso em: 09 abr. 2025.

ZHENG, Z.; SUN, Y.; LIU, Z.; ZHANG, M.; LI, C.; CAI, H. The effect of curcumin and its nanoformulation on adjuvant-induced arthritis in rats. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 9, p. 4931-4942, ago. 2015. Disponível em: <https://www.dovepress.com/the-effect-of-curcumin-and-its-nanoformulation-on-adjuvant-induced-art-peer-reviewed-fulltext-article-DDDT>. Acesso em: 09 abr. 2025.