PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS DA ARTRITE INDUZIDA EM RATOS HOLTZMAN: EFEITOS DA CURCUMINA (LIVRE E NANOEMULSIFICADA) E DO METOTREXATO SOBRE A DENSIDADE MÉDIA DOS ÁCINOS SEROSOS DA GLÂNDULA SUBMANDIBULAR

Kamilly Vitória de Siqueira[1], (PIBIC/CNPq/FA/UEM), João Pedro Crevelaro de Oliveira[1], Karile Cristina da Costa Salomão[1], Fernanda Errero Porto Saparolli[1], Angela Maria Pereira Alves[1] (Coorientador), Éder Paulo Belato Alves[1] (Orientador).
E-mail: epbalves@uem.br

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

Área e subárea do conhecimento: Morfologia.

Palavras-chave: histologia; nanotecnologia; artrite reumatóide.

RESUMO

Alterações morfofuncionais das glândulas salivares associadas à artrite reumatoide (AR) podem contribuir para manifestações orais e comprometimento da saúde oral. Frente o exposto, objetivou-se avaliar as perspectivas terapêuticas da artrite induzida em ratos holtzman, investigando os efeitos da curcumina (livre e nanoemulsificada) e do metotrexato sobre a densidade média dos ácinos serosos da glândula submandibular. Trinta e cinco ratos foram distribuídos em sete grupos (n=5): Controle (C), Artrítico (AIA), Artrítico com curcumina livre (AIA+CL), Artrítico com nanoemulsão de curcumina (AIA+CN), Artrítico com MTX (AIA+MTX), Artrítico com curcumina livre e MTX (AIA+CL+MTX) e Artrítico com nanoemulsão de curcumina e MTX (AIA+CN+MTX). O tratamento foi realizado por gavagem, do 7º ao 30º dia após a indução da artrite, e a densidade média dos ácinos serosos foi avaliada. A análise quantitativa não revelou diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$) entre os grupos avaliados. Dessa forma, no modelo de artrite induzida por adjuvante, o tratamento com metotrexato, curcumina livre ou nanoemulsificada, isoladamente ou em combinação, não alterou a densidade das unidades secretoras serosas da glândula submandibular após 30 dias de intervenção, indicando a preservação desse parâmetro morfológico diante das diferentes estratégias terapêuticas.

INTRODUÇÃO

A inflamação crônica da membrana sinovial é a principal marca da artrite reumatoide (AR), uma patologia autoimune e sistêmica que também pode comprometer a estrutura e função das glândulas salivares, culminando em manifestações orais como xerostomia, doença periodontal e perda de elementos dentários. No âmbito terapêutico, a combinação de curcumina nanoemulsificada ao metotrexato (MTX) apresentou resultados promissores na atenuação do edema inflamatório

(SILVESTRE-RANGIL *et al.*, 2016), o que viabiliza a redução da dose de MTX e o alargamento de sua janela terapêutica. Apesar desses avanços, os reflexos dessas abordagens (isoladas ou associadas) em outros tecidos permanecem pouco esclarecidos. Desta forma, o presente estudo teve o propósito de avaliar as perspectivas terapêuticas da artrite induzida em ratos holtzman, investigando os efeitos da curcumina (livre e nanoemulsificada) e do metotrexato sobre a densidade média dos ácinos serosos da glândula submandibular.

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 nanoemulsão de curcumina (AIA+CN); Artrítico tratado com metotrexato (AIA+MTX); Artrítico tratado com curcumina livre e metotrexato (AIA+CL+MTX) e Artrítico tratado com nanoemulsão 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 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 quantificados os ácinos serosos presentes em 20 campos por animal, de cada grupo, a fim de delinear a densidade média das mesmas. Os dados foram submetidos à análise de variância (One-Way ANOVA), utilizando o software GraphPad Prism, versão 11.0, seguida do teste pós-hoc de Tukey, adotando-se nível de significância de 5%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No modelo de artrite induzida por adjuvante, nenhum dos tratamentos avaliados, quer seja o metotrexato, curcumina livre ou nanoemulsificada, isoladamente ou em combinação promoveu alterações detectáveis na densidade média dos ácinos serosos da glândula submandibular (Figura 1), conforme demonstrado pela ausência de diferenças significativas entre os grupos ($p > 0,05$).

No contexto das doenças autoimunes, sobretudo na AR, o comprometimento das glândulas salivares pode resultar em alterações funcionais e histopatológicas, incluindo infiltração inflamatória, modificações na expressão de marcadores teciduais e atrofia acinar (MARKKANEN *et al.*, 1989). Entretanto, a presença de AR não implica necessariamente em alterações morfológicas glandulares de mesma magnitude em todos os indivíduos, uma vez que o comprometimento salivar pode

apresentar diferentes graus de intensidade. Estudos em pacientes com AR e Síndrome de Sjögren secundária apresentaram maior intensidade de infiltração linfoide e alterações relacionadas à fibrose, indicando associação entre a magnitude do comprometimento glandular e a intensidade e cronicidade do processo inflamatório (PARK *et al.*, 2023; MOUROUZIS, 2003; YURA; HAMADA, 2023).

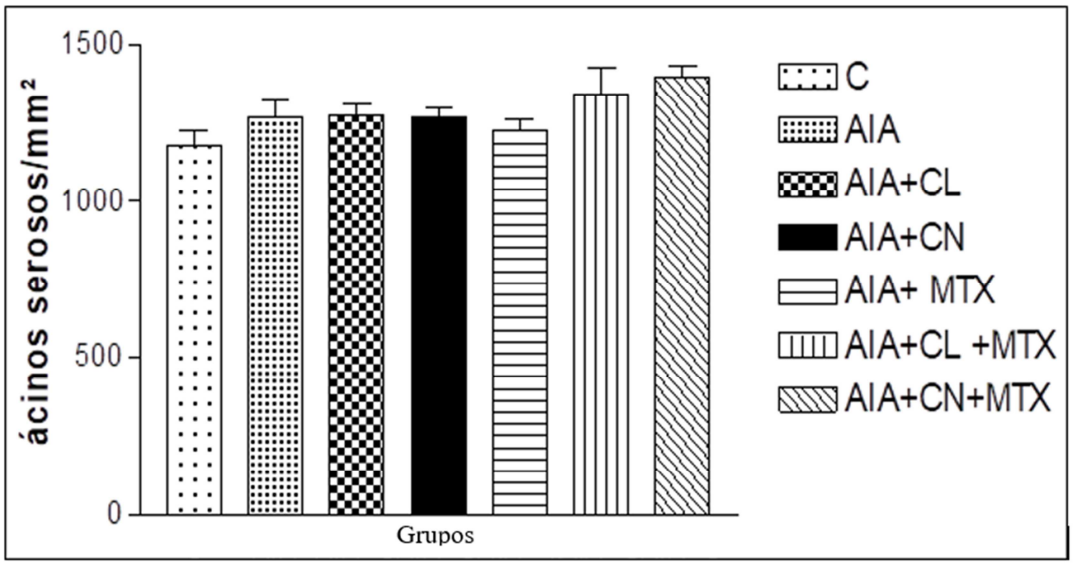


Figura 1 – densidade média dos ácinos serosos da glândula salivar submandibular de ratos nos grupos: Controle(C), Artrítico (AIA), artrítico com curcumina livre (AIA+CL); artrítico com nanoemulsão de curcumina (AIA+CN); artrítico com metotrexato (AIA+MTX); artrítico com curcumina livre e metotrexato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

No presente estudo, a manutenção da densidade média dos ácinos serosos sugere que, nas condições experimentais avaliadas, o período de 30 dias de evolução da artrite pode não ter sido suficiente para produzir alterações quantitativas detectáveis na estrutura glandular, considerando também a faixa etária dos animais analisados. Nesse sentido, a ausência de alterações significativas pode estar relacionada ao estágio do processo inflamatório e às características temporais do modelo experimental. É possível, ainda, que mecanismos de adaptação ou compensação tecidual contribuam para a prevenção da estrutura glandular durante esse período, embora tais mecanismos não tenham sido diretamente avaliados no presente estudo.

Assim, os resultados sugerem que a inflamação associada à AR, nas condições experimentais avaliadas, não resultou em alterações quantitativas significativas nos ácinos serosos da glândula submandibular. Esse achado reforça a possibilidade de que alterações glandulares mais pronunciadas estejam relacionadas à evolução temporal e à persistência do processo inflamatório. Além disso, devem ser consideradas as particularidades do modelo experimental utilizado e a ausência de manifestações compatíveis com a Síndrome de Sjögren, condição que pode estar associada a alterações mais acentuadas das glândulas salivares.

CONCLUSÕES

As estratégias terapêuticas com metotrexato, curcumina (livre ou nanoencapsulada) e suas combinações testadas não alteraram significativamente a densidade dos ácinos serosos da glândula salivar submandibular, dentro do período de intervenção adotado de trinta dias.

AGRADECIMENTOS

PIBIC/UEM e ao CNPq.

REFERÊNCIAS

MARKKANEN, S. O. *et al.* Assessment of labial salivary gland changes in patients with rheumatoid arthritis by subjective and quantitative methods. **Appl. Pathol.**, v. 7, n. 4, p. 233-240, 1989. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2803785/. Acesso em: 15 jul. 2026.

MOUROUZIS, C. *et al.* Morphological changes of parotid glands following adjuvant arthritis and ibuprofen treatment in rats. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 32, n. 1, p. 69-73, 2003. Disponível em: https://www.ijoms.com/article/S0901-5027(02)90338-3/abstract. Acesso em: 15 jul. 2026.

PARK, Y. *et al.* Salivary ultrasonography and histopathologic evaluation of secondary Sjögren's syndrome in rheumatoid arthritis patients. **Sci. Rep.**, v. 13, n. 1, p. 11339, 2023. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41598-023-38469-z. Acesso em: 15 jul. 2026.

SILVESTRE-RANGIL, 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.

YURA, Y.; HAMADA, M. Outline of salivary gland pathogenesis of Sjögren's syndrome and current therapeutic approaches. **Int. J. Mol. Sci**., v. 24, n. 13, p. 11179, 2023. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10342367/. Acesso em: 25 jul. 2026.