AVALIAÇÃO DE CÉLULAS CALICIFORMES NO CÓLON DE CAMUNDONGOS PRÉ-CAQUÉTICOS E CAQUÉTICOS ADMINISTRADOS COM CANABIDIOL POR IMPLANTAÇÃO SUBCUTÂNEA DE CÉLULAS C26.

Clara Fagan Friedrich (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Matheus Ferreira Zambonini, Maysa Pacheco Alvarez da Silva, Lucas Sala Bellettini, Juliana Vanessa Colombo Martins Perles (Orientadora). E-mail: jvcmperles@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Maringá, PR.

Ciências Biológicas/ Morfologia - Histologia

Palavras-chave: CBD, câncer, caquexia.

RESUMO

Este estudo avaliou o efeito do canabidiol (CBD) sobre a quantificação de células caliciformes no cólon de camundongos em modelo de pré-caquexia e caquexia induzidas por carcinoma colorretal (C26). Trinta camundongos foram distribuídos em seis grupos (n=5) por 7 e 14 dias, respectivamente: Controle 7 dias (C7), Controle 14 dias (C14), Pré-caquético 7 dias (PQ7), Caquético 14 dias (Q14) e administrado com CBD 12,5 mg/kg, 7 e 14 dias (CB7 e CB14). A indução tumoral ocorreu via inoculação subcutânea dorsal de células C26. Após o período experimental, fragmentos colônicos foram processados para coloração de PAS e quantificação celular em 30 criptas íntegras/animal, sob Two-Way ANOVA Ordinário e teste de Fisher. O grupo PQ7 exibiu aumento de 43,12% nas células caliciformes frente ao controle e o grupo CB7 apresentou elevação de 38,21% em relação ao controle. Conclui-se que a administração com canabidiol atuou de forma discreta na modulação sobre o mecanismo compensatório tecidual na fase inflamatória precoce, na fase de pré-caquexia, sugerindo que o tratamento preserva a mobilização homeostática inicial de defesa da mucosa colônica frente ao estresse tumoral.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal pode evoluir para caquexia, uma síndrome multifatorial caracterizada por inflamação sistêmica, perda de peso, disfunção metabólica e atrofia tecidual (RUAN et al., 2023). A progressão tumoral estimula o estresse oxidativo no trato gastrointestinal, comprometendo a integridade epitelial e a permeabilidade da barreira mucosa (SESTAK et al., 2024). Essas alterações possuem potencial para prejudicar a absorção de nutrientes e agravar a síndrome. Responsáveis pela secreção de mucinas, as células caliciformes têm sua densidade reduzida na caquexia crônica, o que degrada a camada protetora de muco (COSTA et al., 2019). O canabidiol (CBD) desponta como alternativa terapêutica promissora devido às suas propriedades anti-inflamatórias e citoprotetoras demonstradas em

modelos pré-clínicos (BRITCH, 2021). Contudo, seu impacto sobre a barreira mucosa intestinal na fase inicial da síndrome tumoral ainda necessita de elucidação.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Estadual de Londrina, registro nº 18592.2018.87. O modelo experimental foi estabelecido a partir de um estudo piloto conduzido pelo LAFAM-UEL, no qual camundongos BALB/c receberam inoculação subcutânea de 1×10^6 células de carcinoma colorretal C26, suspensas em 250 µL de solução salina estéril, na região dorsal, conforme Assi et al. (2016) e após avaliação foi estabelecido que no sétimo dia após a inoculação tumoral correspondeu ao estágio de pré-caquexia, de acordo com os critérios da ACASCO (Betancourt et al., 2019). Posteriormente trinta camundongos foram distribuídos aleatoriamente em 6 grupos experimentais (n=5/cada): Controle pré-caquético (C7), Pré-caquético (PQ7), Pré-caquético tratado com canabidiol (CB7), Controle caquético (C14), Caquético (Q14) e Caquético tratado com canabidiol (CB14).
Os animais dos grupos PQ7, CB7, C14 e CB14 receberam inoculação subcutânea no dorso de células de carcinoma colorretal C26, enquanto os animais dos grupos Controle receberam igual volume de solução salina estéril. A partir do terceiro dia após a inoculação, os grupos C7, PQ7, C14 e Q14 receberam solução salina por gavagem, enquanto os grupos CB7 e CB14 receberam canabidiol (12,5 mg/kg), administrado diariamente pela mesma via até o fim do período experimental.
Ao final do protocolo, os animais foram eutanasiados e segmentos do cólon foram coletados, processados e incluídos em parafina. Cortes semisseriados foram submetidos à coloração pelo ácido periódico de Schiff (PAS), e as imagens foram obtidas por microscopia óptica e analisadas no software Image-Pro Plus® 4.5. A quantificação das células caliciformes PAS+ foi duplo cego e realizada em 30 criptas íntegras por animal, totalizando 150 criptas por grupo, em imagens capturadas com objetiva de 20X, conforme metodologia adaptada de Sestak et al. (2024).
A análise estatística foi realizada utilizando os softwares GraphPad Prism® 8.0 e Statistica® 8.0, empregando Two-Way ANOVA Ordinário seguido do teste de Fisher. Os resultados foram expressos como média ± erro padrão, adotando-se nível de significância de 5%

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise histológica das lâminas coradas por PAS (Figura 1) evidenciou células caliciformes produtoras de mucinas neutras distribuídas ao longo das criptas colônicas em todos os grupos experimentais.
Na análise quantitativa (Figura 2) foi possível observar um aumento de 43,12% ($p<0,05$) no número de células caliciformes no grupo PQ7 e no grupo CB7 de 38,21% ($p<0,05$) em relação ao grupo Controle.
O aumento de células caliciformes na fase de pré-caquexia é descrito como um mecanismo compensatório destinado a intensificar a produção de mucinas e reforçar

a barreira de muco intestinal frente aos danos induzidos pelo tumor (Sestak et al., 2024). Na fase de caquexia não foram observadas alterações significativas entre os grupos, sugerindo que essa resposta diferencial não se mantém com a progressão da síndrome.

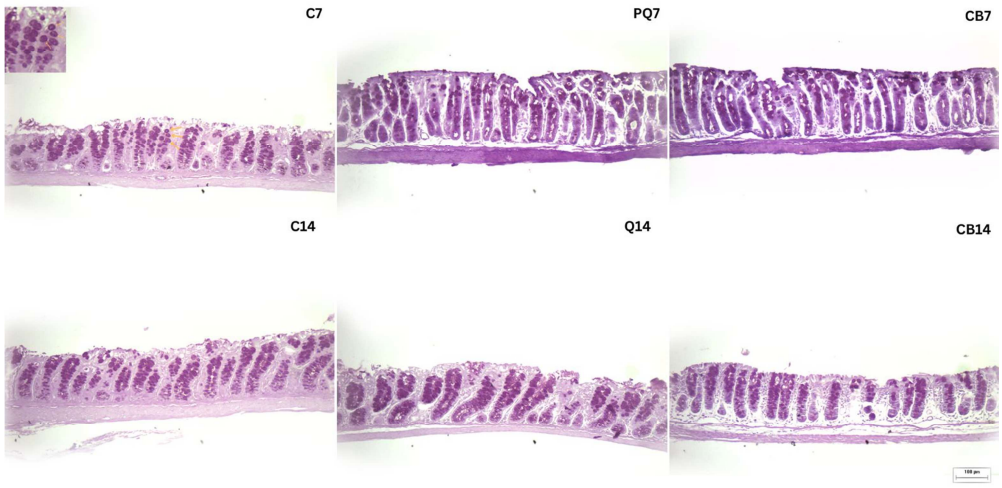


Figura 1– Fotomicrografias representativas da coloração PAS+ do cólon dos grupos Controle (C7), Pré-caquético (PQ7), Pré-caquético tratado com canabidiol (CB7), Controle caquético (C14), Caquético (Q14) e Caquético tratado com canabidiol (CB14) na objetiva de 10x. As setas indicam células caliciformes PAS+.

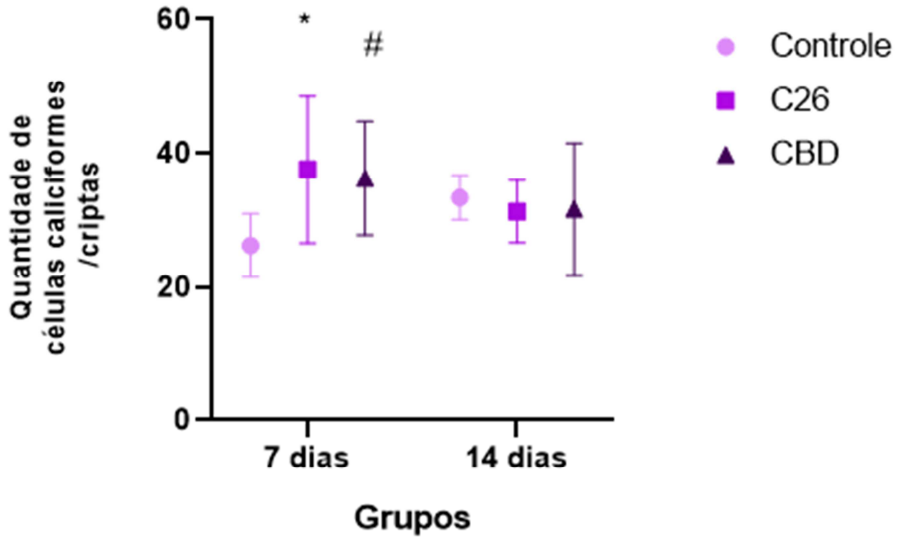


Figura 2– Quantidade de células caliciformes/criptas no cólon dos camundongos dos grupos Controle (C7), Pré-caquético (PQ7), Pré-caquético tratado com canabidiol (CB7), Controle caquético (C14), Caquético (Q14) e Caquético tratado com canabidiol (CB14).PQ7 x C7*($p<0,05$); CB7 x C7#($p<0,05$)

CONCLUSÕES

O modelo experimental de carcinoma C26 promoveu hiperplasia das células caliciformes no cólon durante a fase de pré-caquexia, caracterizando uma resposta adaptativa da mucosa frente ao desenvolvimento do estresse tumoral. A administração de canabidiol não impediu essa resposta, uma vez que os animais tratados na fase pré-caquética apresentaram aumento significativo de células caliciformes em relação ao controle. Com base em testes estatísticos, esses resultados sugerem que, nas condições experimentais avaliadas, o CBD não suprimiu a resposta compensatória inicial da mucosa colônica ao estresse tumoral. Mais estudos devem ser realizados para elucidar os efeitos causados pelo desenvolvimento do tumor.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi financiado pela Fundação Araucária. Realizado no Laboratório de Pesquisa de Plasticidade Neural Entérica, Universidade Estadual de Maringá.

REFERÊNCIAS

BETANCOURT, A. et al. The animal cachexia score (ACASCO). Animal Models and Experimental Medicine, v. 2, n. 3, p. 201-209, 2019. DOI: https://doi.org/10.1002/ame2.12082.

BRITCH, S. C.; BABALONIS, S.; WALSH, S. L. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. Psychopharmacology, Berlim, v. 23, n. 1, p. 9-28, jan. 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00213-020-05712-8. Acesso em: 18 jul. 2026.

COSTA, R. G. F. et al. Cancer cachexia induces morphological and inflammatory changes in the intestinal mucosa. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, [S. l.], v. 10, n. 5, p. 1116-1127, out. 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1002/jcsm.12449. Acesso em: 18 jul. 2026.

RUAN, C. et al. Cachexia in colorectal cancer: Mechanisms and management. Journal of Cancer, v. 14, n. 5, p. 892–903, 2023.

SESTAK, S. S. et al. Effects of cancer-induced cachexia and administration of L-glutathione on the intestinal mucosa in rat. Amino Acids, [S. l.], v. 56, n. 1, p. 30, abr. 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00726-024-03391-9. Acesso em: 18 jul. 2026.