AVALIAÇÃO DA MORFOMETRIA DOS HEPATÓCITOS DE RATOS INDUZIDOS À ARTRITE REUMATOIDE E TRATADOS COM CANABIDIOL 50 MG/KG

João Lukas Morais da Silva (PIBIC/CNPq/FA/UEM); Marcos Yudi Nagaoka Godoy; Jacqueline Nelisis Zanoni (Orientadora). E-mail: jnzanoni@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 do fígado de ratos Holtzman com artrite induzida e tratados com canabidiol (CBD). Foram utilizados 25 ratos, distribuídos em cinco grupos, sendo Controle (C), Controle CBD (CC), Artrítico (A), Artrítico CBD (AC) e Artrítico Ibuprofeno (AI). Após a eutanásia, o fígado foi avaliado histologicamente quanto aos hepatócitos, núcleo, citoplasma e relação núcleo/citoplasma, com análise realizada através da ANOVA. A indução da artrite resultou no aumento do núcleo no grupo A, com redução do citoplasma, indicando dano celular. Enquanto AC e AI atenuaram parcialmente essas alterações. Investigações adicionais são necessárias no papel do CBD das alterações no fígado em modelo de artrite induzida e em condições saudáveis.

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença sistêmica de caráter inflamatório crônico que acomete principalmente as articulações, podendo também apresentar manifestações extra-articulares. Clinicamente, caracteriza-se por dor, rigidez, edema e inflamação articular, geralmente com padrão simétrico e progressivo. Sua etiopatogênese ainda não é completamente esclarecida, sendo influenciada por fatores genéticos e ambientais, como o tabagismo e determinadas infecções (Filho, 2021).

Apesar dos avanços terapêuticos, a AR ainda não apresenta cura definitiva, e seu tratamento envolve o uso de fármacos modificadores do curso da doença (DMARDs), glicocorticoides e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Nesse contexto, o sistema endocanabinoide tem sido investigado devido à sua participação na modulação de processos inflamatórios e imunológicos. Entre seus componentes, o canabidiol (CBD) apresenta resultados pré-clínicos promissores relacionados a efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores em diferentes condições inflamatórias e autoimunes (Paland *et al*., 2023).

Embora os efeitos do CBD sobre a inflamação sistêmica sejam investigados, seus possíveis efeitos sobre alterações morfológicas hepáticas associadas à artrite experimental ainda são pouco explorados. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi

avaliar as alterações morfológicas do fígado de ratos Holtzman submetidos à indução de artrite experimental e tratados com CBD (50 mg/kg).

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizados 25 ratos Holtzman (*Rattus norvegicus*), provenientes do Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá, distribuídos igualmente em cinco grupos experimentais: Controle (C), Controle tratado com CBD 50 mg/kg (CC), Artrite experimental (A), Artrite experimental tratada com CBD 50 mg/kg (AC) e Artrite experimental tratada com ibuprofeno 17,5 mg/kg (AI), com cinco animais por grupo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Maringá (CEUA/UEM), sob o protocolo nº 2446180723.
A artrite experimental foi induzida pela administração de Adjuvante Completo de Freund na pata esquerda dos ratos. Após 60 dias de experimento, os ratos foram submetidos à eutanásia, seguida da coleta do fígado. Os tecidos foram processados e incluídos em parafina, seccionados com espessura de 4 µm e submetidos à coloração por hematoxilina e eosina (HE). As imagens foram obtidas utilizando microscópio Olympus® BX40 acoplado à câmera Moticam® 5.0, com objetiva de 40X, e a área do hepatócito, citoplasma e núcleo foram analisadas por meio do software Image-Pro Plus. A avaliação histológica foi realizada de forma cega em relação aos grupos experimentais.
Os dados obtidos foram inicialmente submetidos ao teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. Confirmada a distribuição normal, procedeu-se à análise de variância (ANOVA), seguida do pós-teste de Fisher para comparações múltiplas entre os grupos, adotando-se nível de significância de 5% ($p < 0,05$). As análises estatísticas foram realizadas no software Statistica, e as figuras foram elaborados no software GraphPad Prism.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na análise morfométrica dos hepatócitos, observou-se redução significativa da área celular total no grupo CC em comparação ao grupo C ($p < 0,000003$) (Figura 1A).
Em relação à área citoplasmática, verificou-se redução significativa nos grupos CC e A em comparação ao grupo C ($p < 0,00005$) (Figura 1B). Em comparação ao grupo A, os grupos AC e AI apresentaram aumento da área citoplasmática, sendo significativo para o grupo AC ($p < 0,006$).
A análise da área nuclear demonstrou redução significativa no grupo CC em relação ao grupo C, enquanto o grupo A apresentou aumento significativo da área nuclear em comparação ao controle (Figura 1C). Em comparação ao grupo A, os grupos AC e AI apresentaram redução significativa da área nuclear ($p < 0,05$).
Quanto à razão núcleo/citoplasma, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos (Figura 1D).

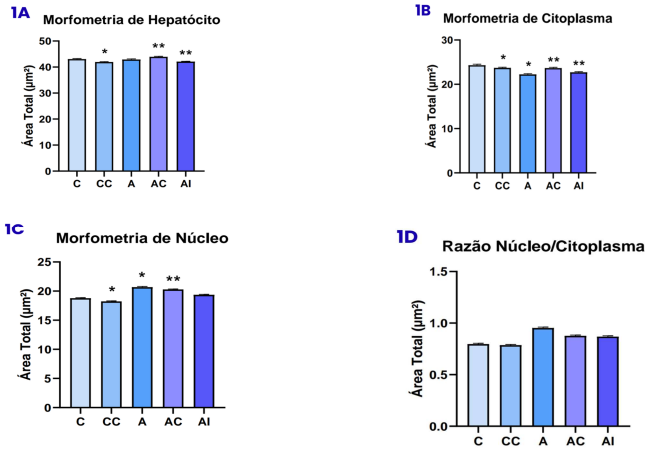


Figura 1: Morfometria de Hepatócitos, núcleo e citoplasma (μm^2) do fígado. Grupos experimentais: (C) Controle; (CC) Controle tratado com CBD; (A) Artrítico sem tratamento; (AC) Artrítico tratado com CBD; (AI) Artrítico tratado com Ibuprofeno. .* p≤0,05 comparado ao grupo C.** p≤0,05 comparado ao grupo A. n= 5 ratos por grupo.

A redução da área celular total observada no grupo CC sugere que a administração prolongada de CBD em animais saudáveis pode estar associada a alterações adaptativas na morfologia dos hepatócitos. O CBD apresenta ampla distribuição tecidual e é extensamente metabolizado no fígado, o que pode contribuir para modificações celulares após exposição prolongada. Entretanto, alterações morfométricas isoladas não permitem caracterizar comprometimento funcional ou hepatotoxicidade, sendo necessárias análises bioquímicas, histopatológicas e funcionais complementares para sustentar essas interpretações (Mujahid et al., 2025).

A redução da área citoplasmática observada no grupo A indica que o processo inflamatório sistêmico decorrente da artrite experimental pode promover alterações na morfologia dos hepatócitos. Por outro lado, o aumento da área citoplasmática observado nos animais artríticos tratados, particularmente no grupo AC, sugere uma atenuação das alterações morfométricas associadas à artrite. Esse efeito pode estar relacionado às propriedades anti-inflamatórias dos tratamentos utilizados (Mujahid et al., 2025)

As alterações na área nuclear reforçam a possível influência da inflamação sistêmica sobre a morfologia hepatocitária, uma vez que os animais do grupo A apresentaram aumento desse parâmetro em comparação aos controles. A redução da área nuclear nos grupos AC e AI em relação ao grupo A sugere que tanto o CBD quanto o ibuprofeno foram capazes de modular parcialmente as alterações associadas à artrite experimental. Esses efeitos podem estar relacionados às propriedades anti-inflamatórias dos tratamentos, incluindo a modulação de vias inflamatórias, como a

sinalização mediada por NF-κB pelo CBD (Paland et., 2023) e a inibição das ciclooxigenases pelo ibuprofeno (Mujahid et al., 2025).
Apesar das alterações observadas separadamente nas áreas nuclear e citoplasmática, a ausência de diferenças significativas na razão núcleo/citoplasma indica que a proporcionalidade entre esses compartimentos celulares permaneceu relativamente preservada. Esse resultado sugere que as alterações morfométricas observadas não foram acompanhadas por uma modificação significativa na relação entre o núcleo e o citoplasma dos hepatócitos.

CONCLUSÕES

As análises morfométricas mostraram que a artrite induzida promoveu alterações estruturais nos hepatócitos, com aumento do núcleo e redução do citoplasma, evidenciando dano celular associado ao processo inflamatório sistêmico. O tratamento com CBD teve efeito parcial, atenuando as alterações nucleares e citoplasmáticas, enquanto o ibuprofeno atuou de forma mais ampla, embora por vias de ação distintas. Esses achados reforçam o potencial do CBD em processos inflamatórios como a AR,
destacando a importância de novos estudos para elucidar melhor seus mecanismos de ação no fígado, especialmente na razão núcleo/citoplasma.

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.

MUJAHID, K. *et al*. Cannabidiol as an immune modulator: a comprehensive review. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v.33, n.3, art.11, 2025. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s44446-025-00005-7. Acesso em: 10 ago. 2026.

PALAND, N. *et al*. Cannabis and rheumatoid arthritis: a scoping review evaluating the benefits, risks, and future research directions. **Rambam Maimonides Medical Journal**, v.14,n.4, 2023. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/ articles/PMC 10619990/ Acesso em: 11 jul. 2026.