

Efeito anti-inflamatório do alcaloide montanina em modelo de artrite induzida por colágeno e seu perfil farmacocinético

Bárbara Jonson Bartikoski^{1,2}, Ricardo Machado Xavier^{1,2}.

¹Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre-RS; ²Laboratório de Doenças Autoimunes, Hospital de Clínicas de Porto Alegre-RS
E-mail: barbarabartikoski@gmail.com

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória crônica, de etiologia desconhecida. Os tratamentos atuais não são curativos e novas estratégias terapêuticas devem ser investigadas. A montanina é um alcaloide isolado da *Rhodophiala bifida*, uma planta da família Amaryllidaceae. Esse alcaloide possui atividades psicofarmacológicas em ratos e camundongos com efeitos ansiolítico, antidepressivo e anticonvulsivo. Em estudos preliminares, a montanina inibiu o dano articular e a nocicepção e foi efetiva com administração anterior e posterior ao início da artrite; diminuiu a proliferação de linfócitos e a invasão de fibroblastos sinoviais isolados no modelo de artrite induzida por colágeno (CIA) como também não apresentou nenhuma toxicidade evidente.

OBJETIVOS

Avaliar a ação da montanina *in vivo* sobre citocinas em CIA e analisar a farmacocinética do alcaloide por estudos ADME (absorção, distribuição, metabolismo e eliminação) e perfil farmacocinético *in vivo*.

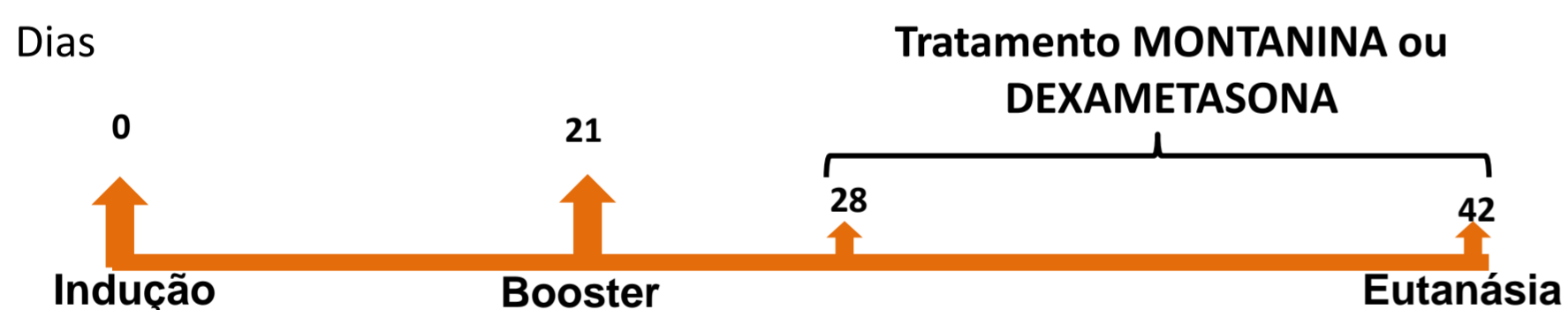
MÉTODOS

✓ CIA



Machos (8-12 semanas)

VEÍCULO (n=10, tratados com salina 0,9%)
MONTANINA (n=10, tratados com , 0,5 mg/kg 2x ao dia)
DEXAMETASONA (n=10, controle positivo de tratamento – 1 mg/kg, 1x/dia)



❖ Avaliação:

- Score clínico
- Peso corporal
- Taxa de incidência da doença
- Expressão de mRNA de TNF- α , IL-6 e IL-1 β na articulação tibio-tarsal

✓ Análises ADME:

- Ensaios de solubilidade cinética
- Ensaio de permeabilidade de membrana (PAMPA)
- Ensaio de ligação proteica
- Ensaio de estabilidade metabólica em microsomas hepáticos

✓ Perfil farmacocinético

- CO (sem intervenção)
- MONTANINA (montanina 5 mg/mL intravenosa)
- MONTANINA (montanina 5 mg/mL oral)

❖ Avaliação:

- Dosagens plasmáticas de montanina (15-720 minutos)

RESULTADOS

Figura 1 - Montanina apresentou atividade antirreumática

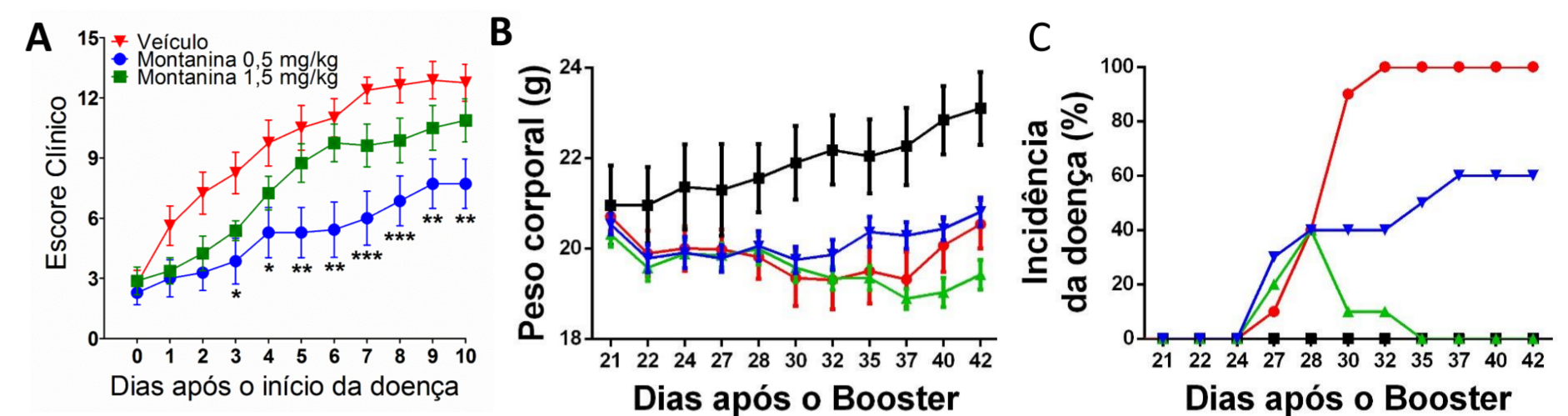


Figura 1. a) Score clínico em CIA; MONT 0,5 mg/kg versus veículo b) Peso corporal (g) c) Taxa de incidência da doença ao longo do tratamento. *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001.

Figura 2- Montanina reduziu a expressão de citocinas pró-inflamatórias

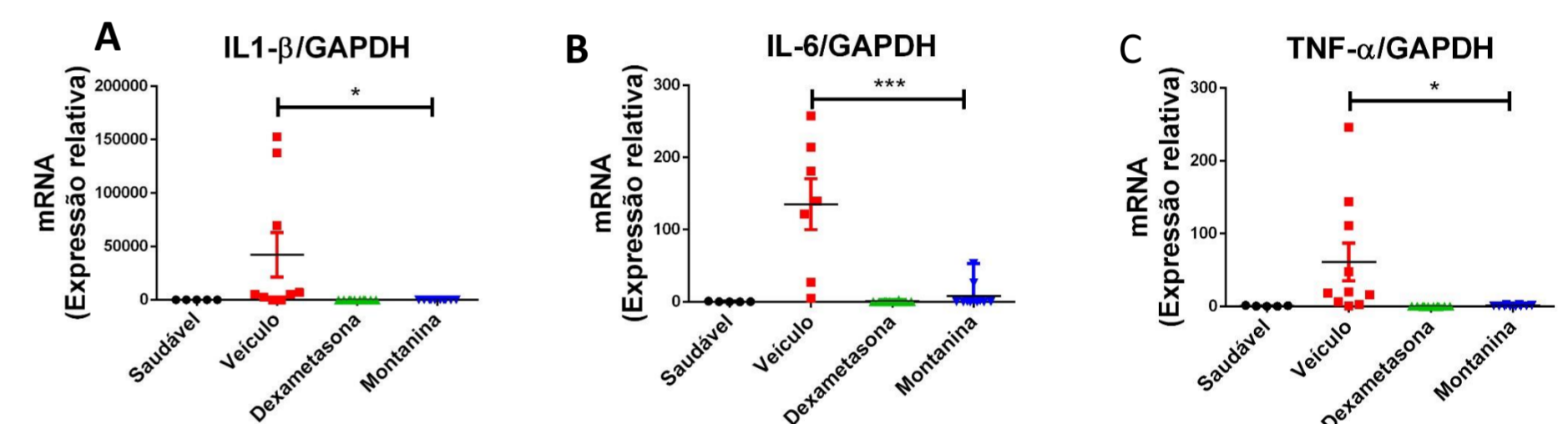


Figura 2. Expressão gênica de citocinas pró-inflamatórias na articulação tibio-tarsal a) IL-1- β b) IL-6 c) TNF- α *p<0.05 ***p<0.01.

Figura 3- Montanina apresentou alta solubilidade, permeabilidade e baixa ligação à proteína

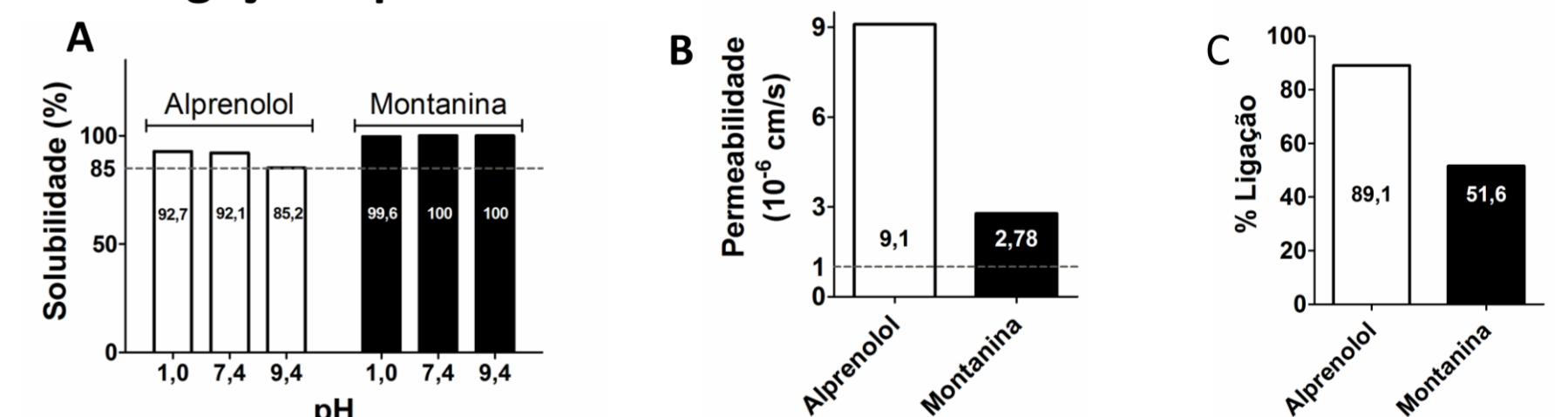


Figura 3. Estudos ADME a) solubilidade b) PAMPA c) ligação proteica em plasma humano.

Figura 4 - Montanina apresentou alta taxa de depuração

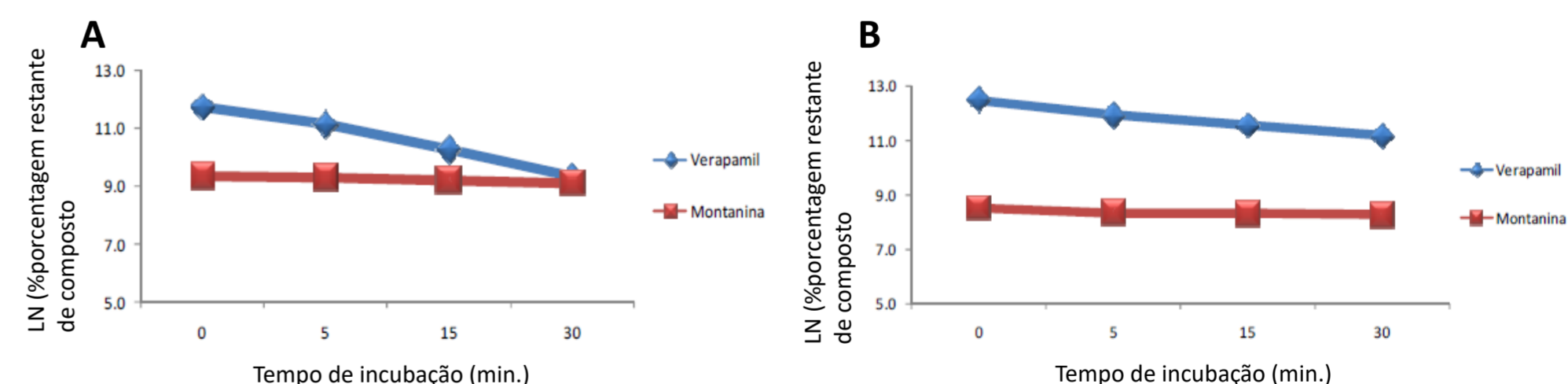


Figura 4. Taxa de depuração e estabilidade metabólica em microsomas hepáticos.

Figura 5 - Montanina apresenta 26% de biodisponibilidade oral

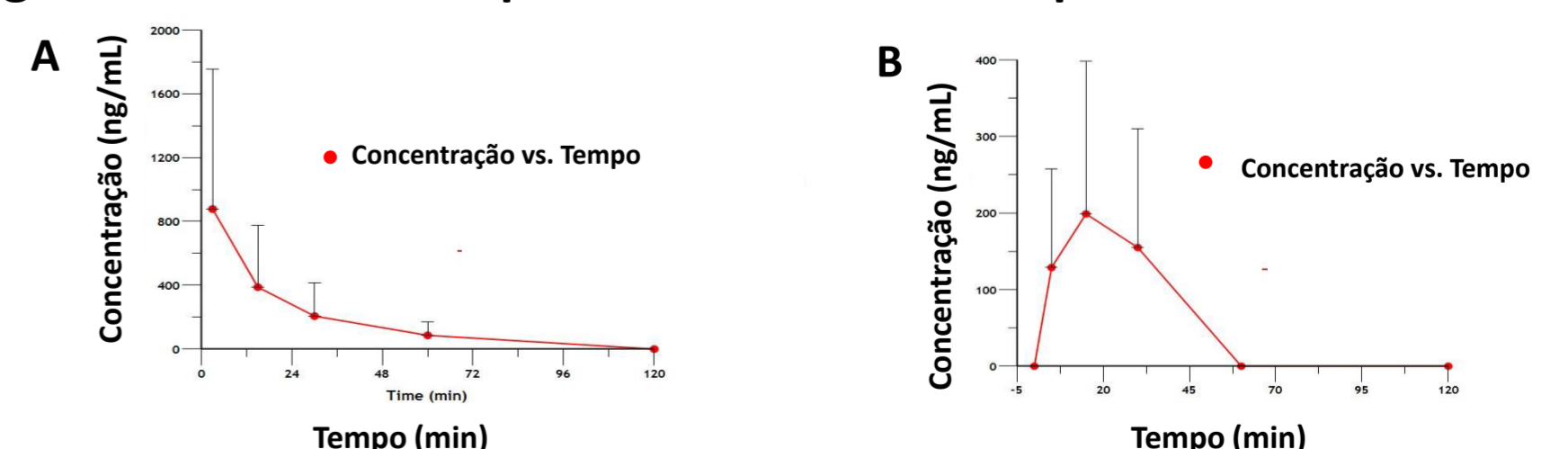


Figura 5. Biodisponibilidade por via a) intravenosa e b) oral.

CONCLUSÕES

- A montanina apresentou atividade antirreumática como também diminuiu drasticamente a expressão de TNF- α , IL-6 e IL-1 β em modelo de CIA;
- O alcaloide apresentou alta solubilidade, permeabilidade e taxa de depuração com baixa meia-vida pelos estudos ADME, além de apresentar 26% de biodisponibilidade oral em camundongos; indicando que pode ser administrada pela via oral;
- Dessa forma, a montanina apresenta um potencial interessante para o tratamento da artrite reumatoide.