



Evento	Salão UFRGS 2018: SIC - XXX SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2018
Local	Campus do Vale - UFRGS
Título	Efeito anti-inflamatório do alcaloide montanina em modelo de artrite induzida por colágeno e seu perfil farmacocinético
Autor	BÁRBARA JONSON BARTIKOSKI
Orientador	RICARDO MACHADO XAVIER

UNIVERSIDADE DO RIO GRANDE DO SUL

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

Autor: Bárbara Jonson Bartikoski

Orientador: Ricardo Machado Xavier

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. Nosso grupo de pesquisa demonstrou que a montanina apresenta um efeito anti-inflamatório e analgésico em modelos murinos de artrite induzida por antígeno (AIA) e artrite induzida por colágeno (CIA), bem como apresenta efeito na diminuição da invasão de fibroblastos sinoviais, um processo importante da degradação articular presente na AR.

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

Metodologia: Camundongos DBA/1J (machos, 8-12 semanas) foram submetidos à artrite induzida por colágeno (CIA) com injeções intradérmicas na base da cauda de colágeno bovino do tipo II e adjuvante nos dias 0 e 21 (reforço). Os animais foram divididos em 3 grupos (N=10): veículo, dexametasona (controle positivo de tratamento – 1 mg/kg, 1x/dia) e montanina (0,5 mg/kg, 2x/dia), com tratamentos via intraperitoneal. Foram avaliados escore clínico, peso corporal, taxa de incidência da doença e expressão de mRNA das citocinas TNF- α , IL-6 e IL-1 β na articulação tibio-tarsal. Para as análises ADME, foram realizados os ensaios de solubilidade cinética, ensaio de permeabilidade de membrana (PAMPA), ensaio de ligação proteica e ensaio de estabilidade metabólica em microssomas hepáticos. O perfil farmacocinético foi realizado em camundongos CD1, divididos em 3 grupos: Controle (sem intervenção), montanina 5 mg/mL via intravenosa e montanina 5 mg/mL via oral. Após o tratamento, foram realizadas dosagens plasmáticas de montanina em diferentes tempos (15-720 minutos).

Resultados: No modelo de CIA, os animais tratados com montanina apresentaram redução de 43% do escore clínico em relação ao grupo veículo ($p < 0,01$) e, adicionalmente, o tratamento diminuiu a incidência da doença em 40%. O tratamento com montanina foi capaz de diminuir a expressão de mRNA das citocinas TNF- α , IL-6 e IL-1 β ($p < 0,05$) em relação ao grupo veículo. Não houve diferença no peso corporal dos animais. Nos estudos ADME, a montanina apresentou solubilidade próxima a 100% no ensaio de solubilidade cinética e $2,78 \times 10^{-6}$ cm/s no ensaio PAMPA. No ensaio de ligação proteica no plasma, a montanina apresentou 51.6% de ligação a proteínas plasmáticas. A metabolização do alcaloide nos microssomas hepáticos foi de 7,37 mL/min/kg e o tempo de meia vida do alcaloide foi estimado em 83 minutos. No perfil farmacocinético *in vivo*, a montanina administrada via intravenosa apresentou uma alta taxa de depuração, uma curta meia vida, sugerindo uma rápida eliminação do composto. Concomitantemente, a administração oral de montanina apresentou perfil de eliminação semelhante ao apresentado pela via intravenosa. Ainda, a administração de montanina pela via oral apresentou biodisponibilidade de aproximadamente 26%.

Conclusão: Os resultados obtidos demonstram que a montanina apresentou atividade antirreumática e é capaz de diminuir drasticamente a expressão de TNF- α , IL-6 e IL-1 β , três importantes mediadores proinflamatórios relacionados ao desenvolvimento da artrite. Adicionalmente, a montanina apresenta alta solubilidade e permeabilidade, alta taxa de depuração com baixa meia-vida e, além disso, pode ser administrada via oral. Esses resultados indicam o potencial da montanina para o tratamento da artrite reumatoide.