

Introdução

Sabe-se que a guanosina (Guo) tem efeito neuroprotetor por induzir um aumento da captação do glutamato pelos astrócitos quando este neurotransmissor está elevado. Por outro lado, já é bem conhecida a excitotoxicidade glutamatérgica em modelos de intoxicação aguda por amônia, como em casos de encefalopatia hepática na insuficiência hepática aguda.

Objetivos

O objetivo deste estudo foi investigar o efeito neuroprotetor do nucleosídeo guanosina em parâmetros clínicos, neuroquímicos e eletrofisiológicos em um modelo de intoxicação aguda por amônia, induzido pela administração intraperitoneal do sal acetato de amônio.

Materiais e métodos

Foram utilizados ratos Wistar machos adultos com 90 dias; pré-tratamento com injeção intraperitoneal de solução veículo 0.1 mM NaOH ou solução de guanosina 60mg/kg; injeção intraperitoneal de solução 550 mg/kg de acetato de amônio 20 minutos após a primeira injeção. Os animais foram observados durante 50 minutos, sendo feita uma classificação neurológica em uma escala dividida em 3 estágios: normal, coma (ausência de reflexo corneano) e morte. Também foram colocados eletrodos em áreas de região cortical no sistema nervoso central e os animais foram avaliados quanto à severidade da encefalopatia por análise da gradação clínica e por espectro eletroencefalográfico (left index) durante 75 minutos. O córtex cerebral foi avaliado 20 minutos após a injeção do acetato de amônio, através de remoção e dissecação em fatias de 200 µm. Foi realizado então análise de captação de glutamato em HBSS.

Discussão

O nucleosídeo guanosina apresenta efeito neuroprotetor ao promover aumento da captação do glutamato pelo astrócito, sendo potencial modulador do sistema glutamatérgico. A administração de guanosina não alterou a proporção de animais que desenvolveu coma, mas diminuiu o tempo de permanência em estado comatoso. Além disso, o pré-tratamento com guanosina reduziu a letalidade da injeção de acetato de amônio.

Animais que receberam guanosina apresentaram aumento da captação de glutamato, bem como diminuição da concentração de amônia no líquido, fato que pode estar relacionado ao também observado aumento da atividade da enzima glutamina sintetase. Percebeu-se também que a guanosina não preveniu as alterações eletroencefalográficas após a administração de amônia. No entanto, contribuiu para o retorno ao estado basal após 20-30 minutos.

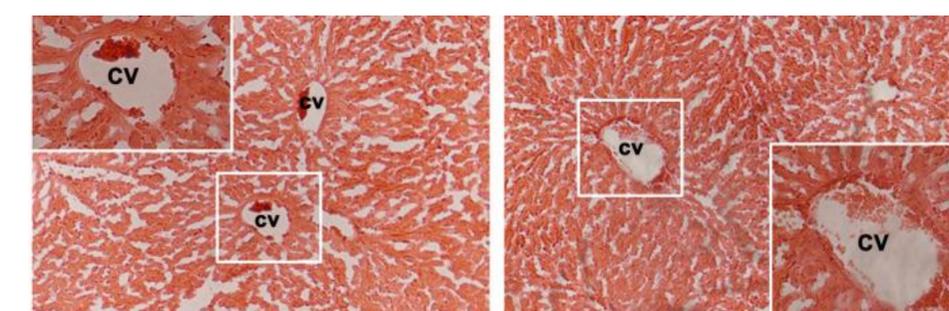
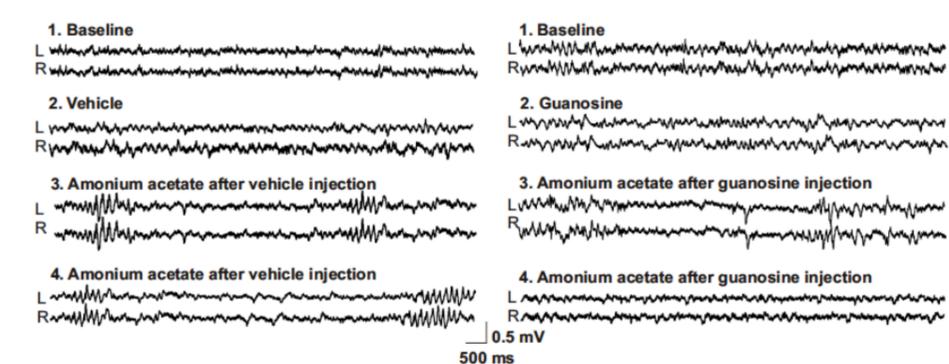
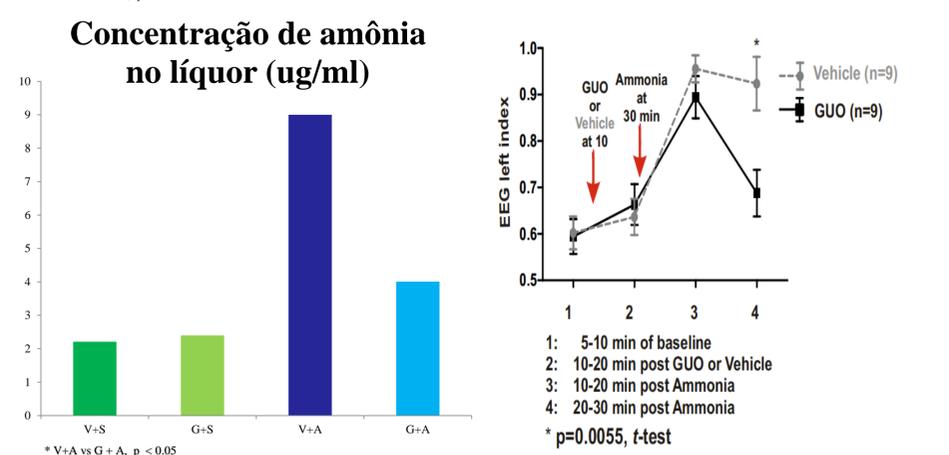
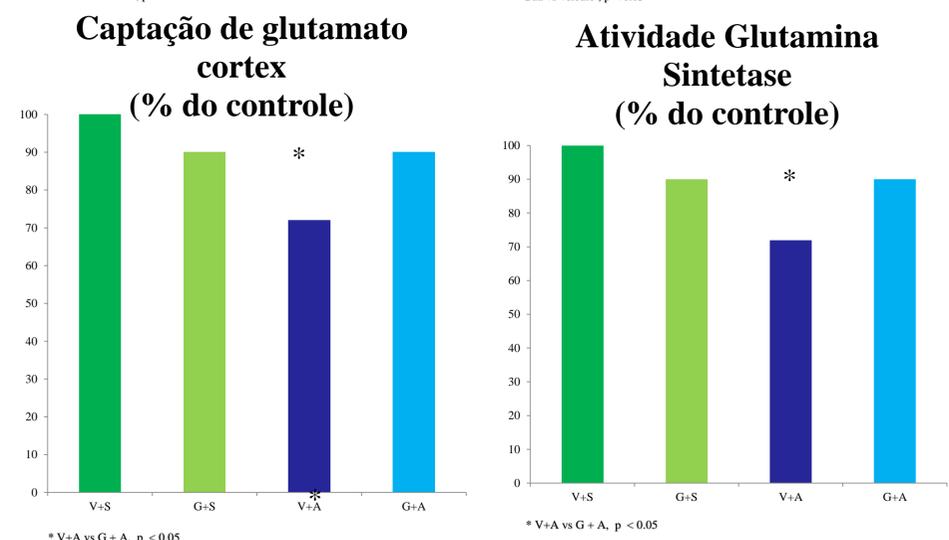
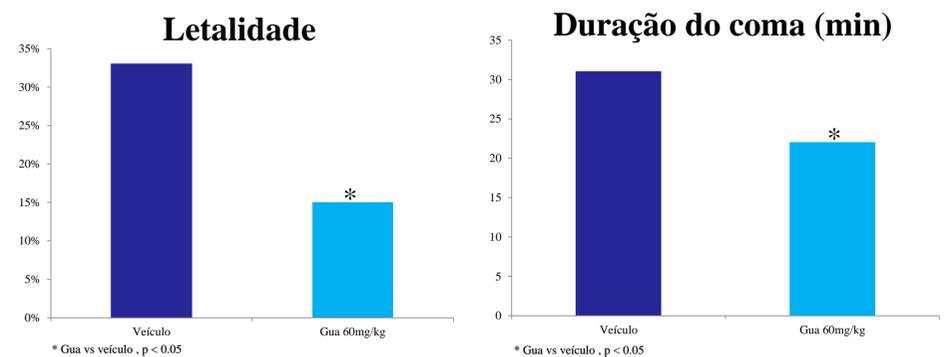
Conclusão

Este estudo mostra efeito neuroprotetor da guanosina em um modelo de hiperamonemia aguda, reforçando o papel da guanosina em aumentar a captação de glutamato. Sugere, portanto, o seu potencial terapêutico em situações de hiperamonemia aguda, como a encefalopatia hepática.

Agradecimentos

Cnpq, CAPES, INCTEN, IBNm.Net, FINEP, FAPERGS e UFRGS.

Resultados



Referências

- Schmidt AP, et al., *Proposal of a guanine-based purinergic system in the mammalian central nervous system*, Pharmacol. Ther. 2007 Aug 22
- Hermenegildo C. et al., *Activation of N-Methyl-D-Aspartate Receptors in Rat Brain In Vivo Following Acute Ammonia Intoxication: Characterization by In Vivo Brain Microdialysis*, Hepatology March 2000