

Efeitos Neuroprotetores da Administração de Guanosina em um Modelo Experimental de Hiperamonemia Aguda em Ratos

Guazzelli P¹, Santos G. F.¹, de Assis AM¹, Calcagnotto ME¹, Paniz, L.¹, Garcia D.M.¹, Hansel G¹, Zenki KC¹, Kalinine E¹, Souza J, Souza DO¹

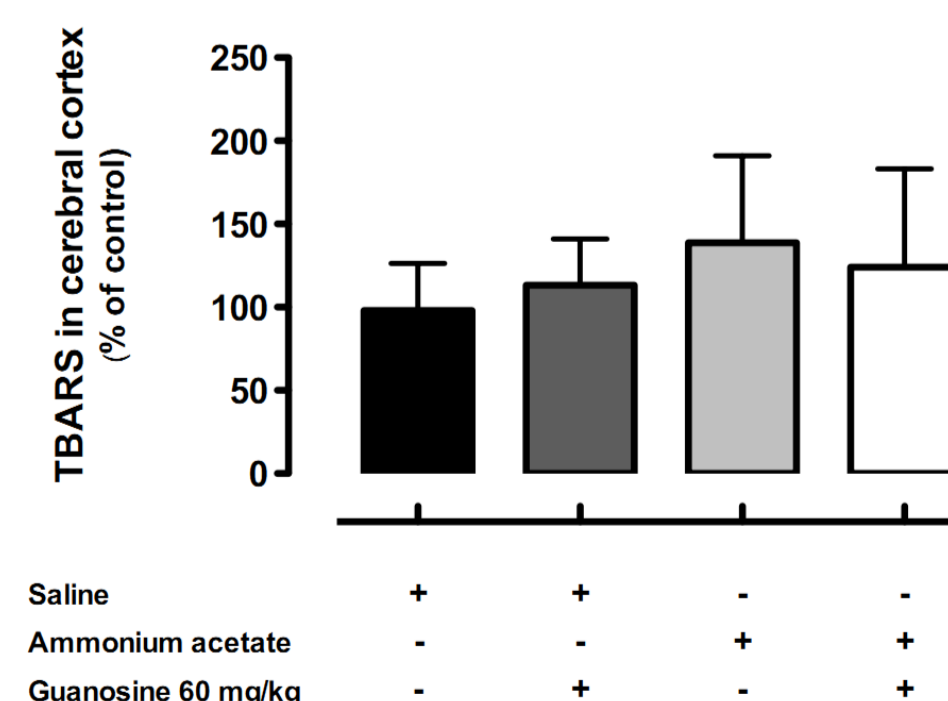
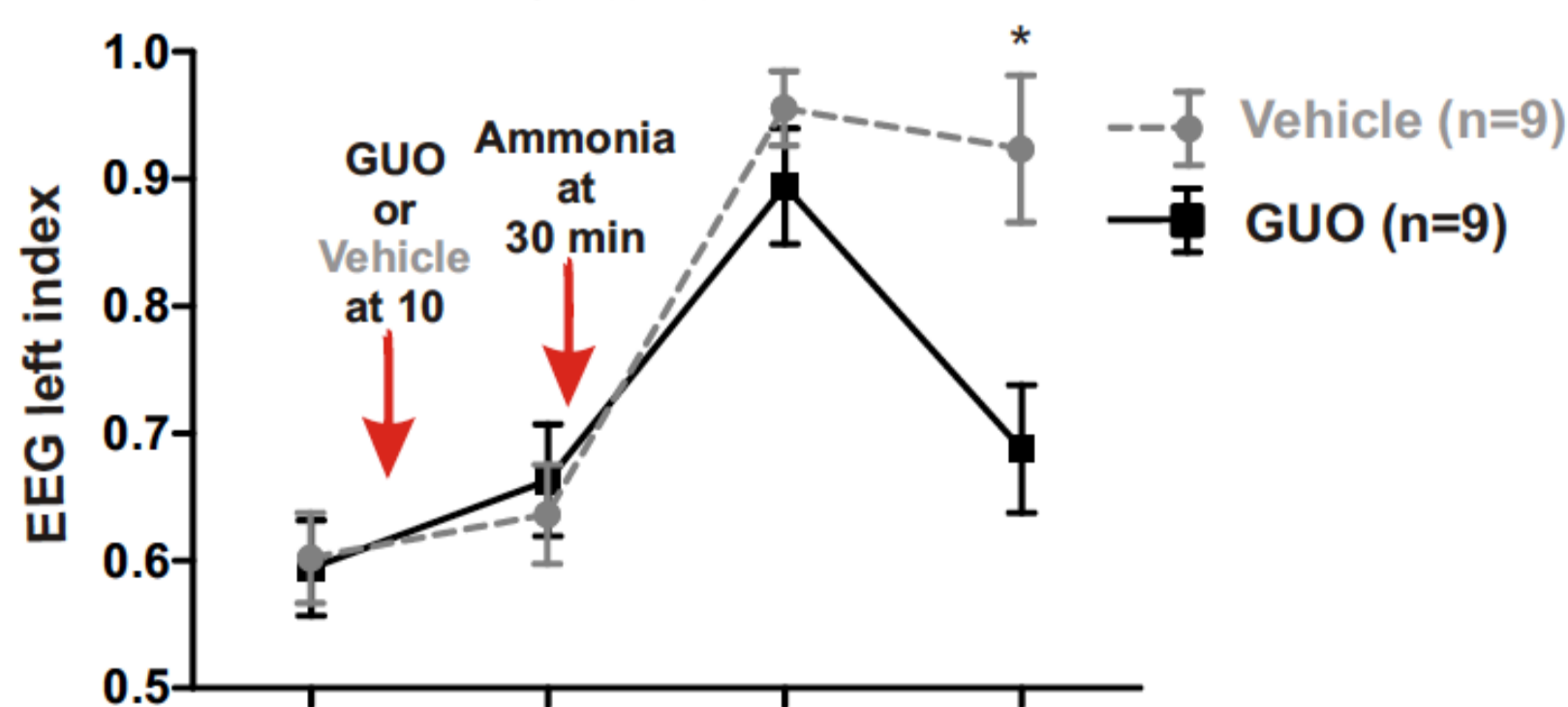
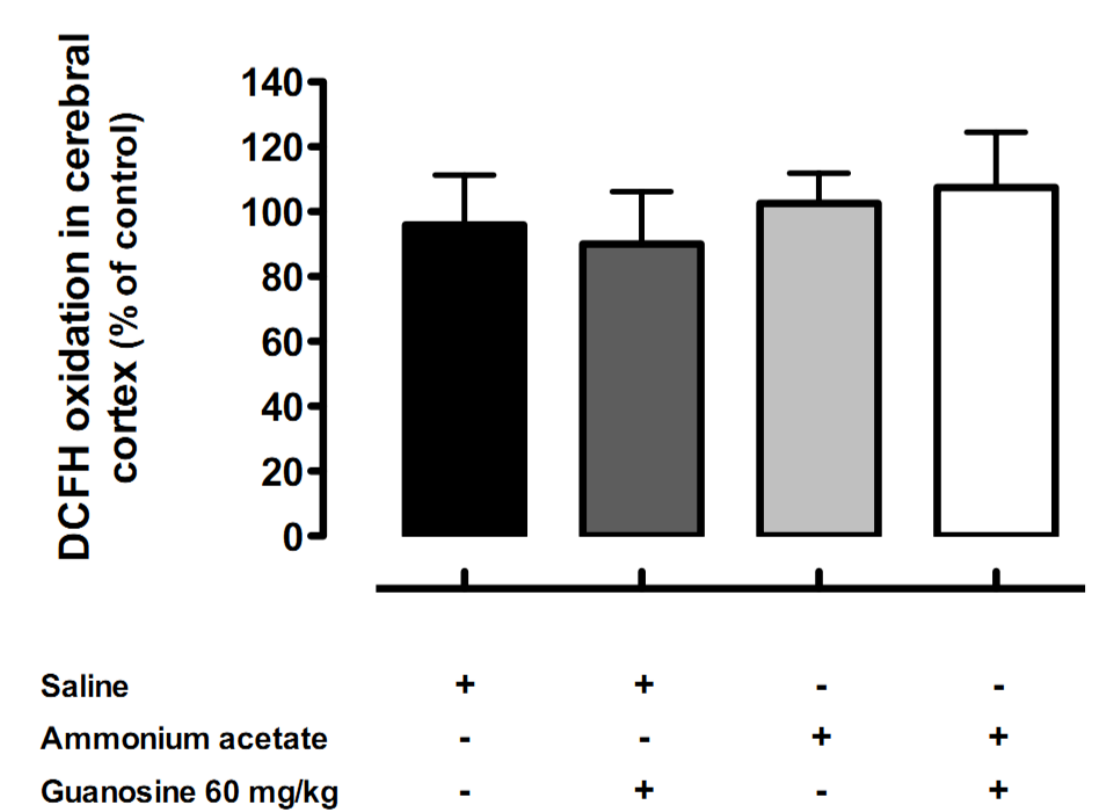
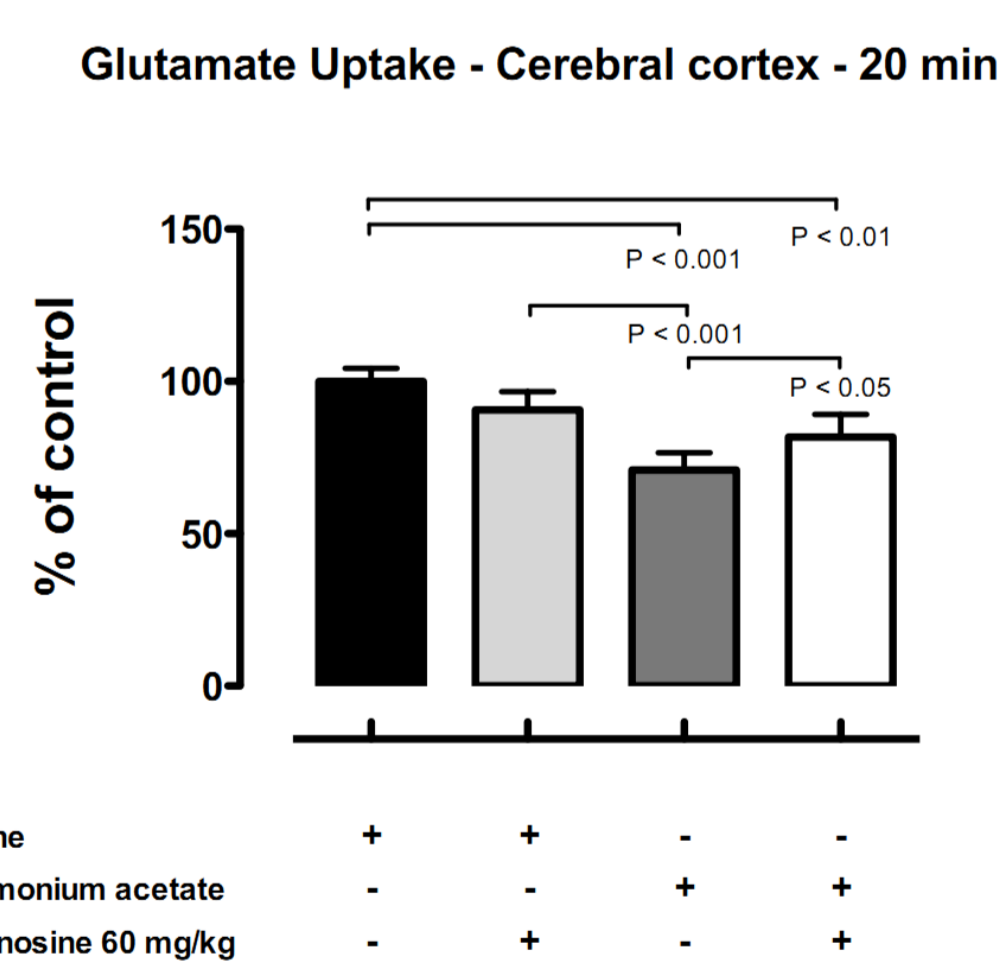
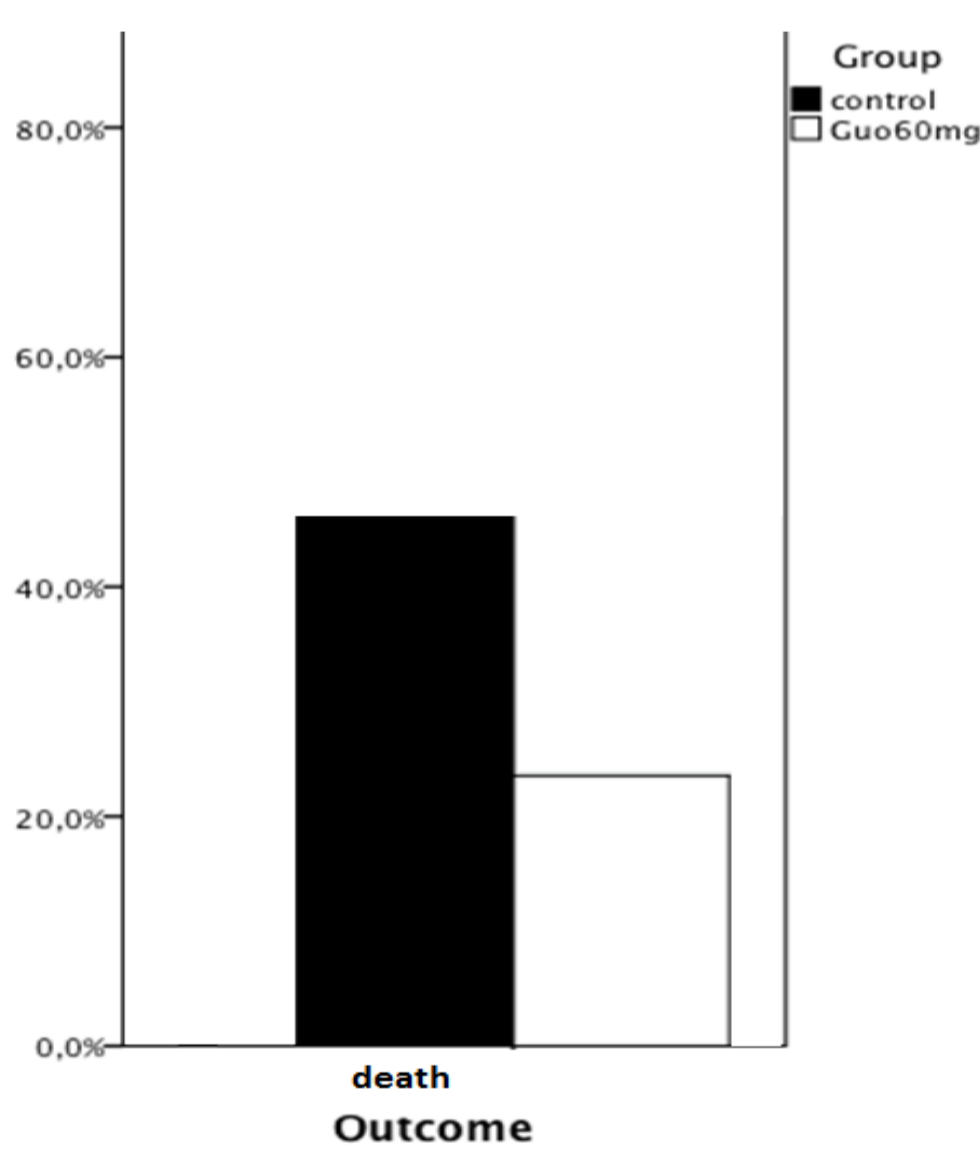
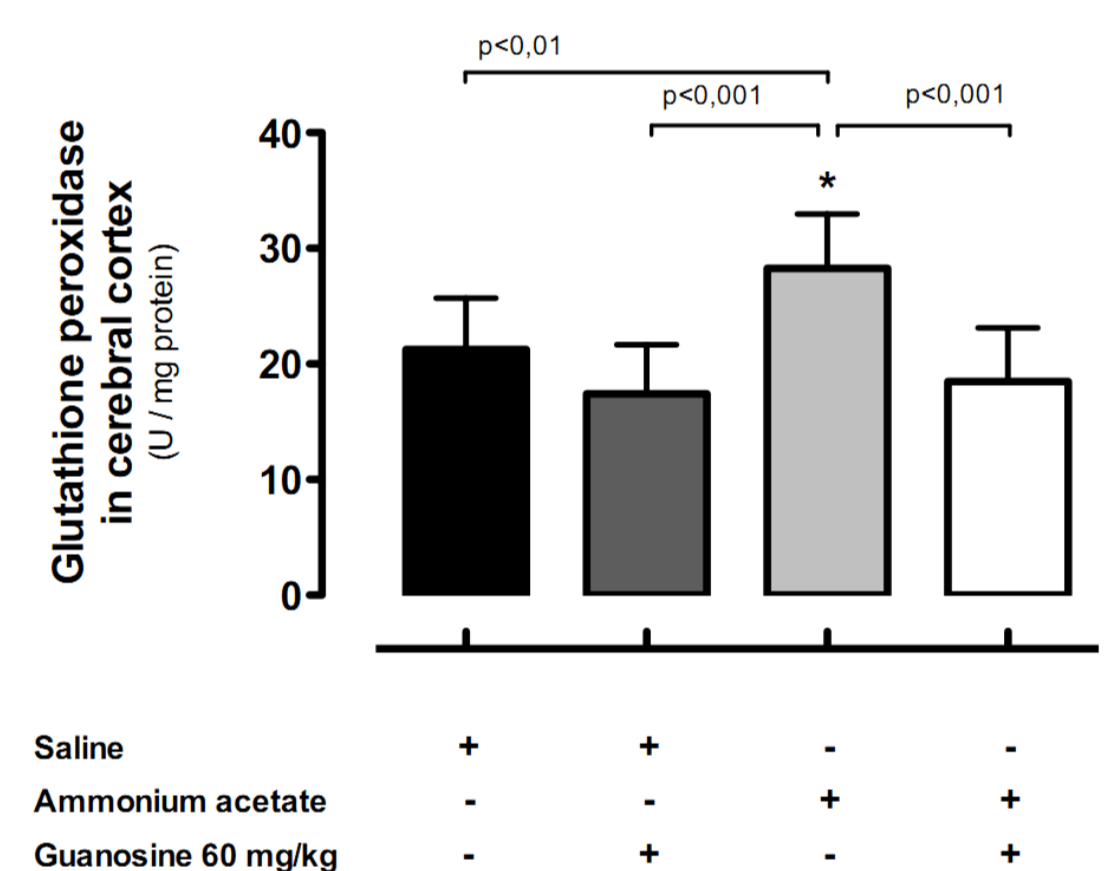
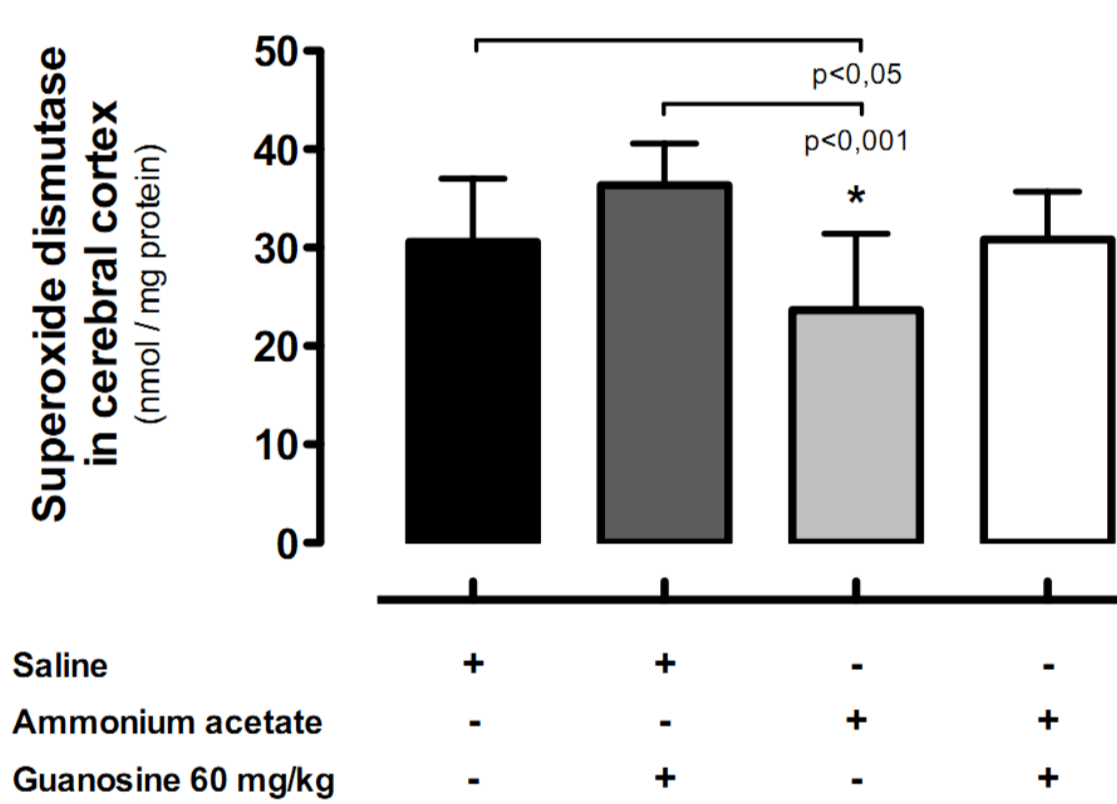
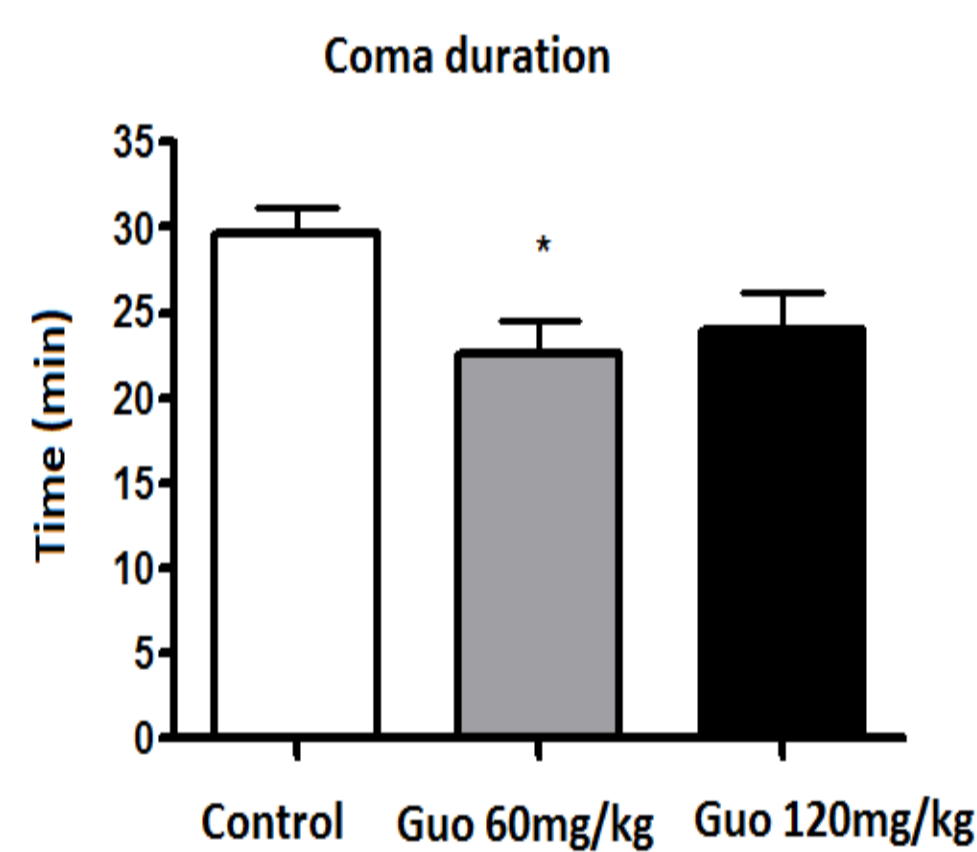
¹ Department of Biochemistry, ICBS, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Introdução: É sabido que a guanosina tem efeito neuroprotetor por induzir um aumento da recaptação 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.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi investigar o efeito neuroprotetor do nucleosídeo guanosina sobre 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. Injeção intraperitoneal de solução de controle 0,1 mM NaOH 2ml/kg (controle) ou solução de 60mg/kg guanosina (veículo). Injeção intraperitoneal de solução de 2,3M/ 2ml/kg de acetato de amônio, após 20 min da 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 a severidade da encefalopatia por análise da graduação clínica e por espectro eletroencefalográfico (*left index*) durante 75 minutos. Além disso, foi feita análise do cérebro 20 minutos após injeção de acetato de amônia, através de remoção e dissecação em fatias de 200 um. Foi feito então análise de *uptake* glutamatérgico em HBSS e análise de estresse oxidativo.

Discussão: O nucleosídeo Guanosina apresenta efeito neuroprotetor ao promover o aumento da captação de glutamato pelo astrócito, sendo potencial modulador do sistema glutamatérgico. Os animais que tiveram tratamento prévio com guanosina tiveram diminuição do período de coma, diminuição da mortalidade, atenuação da gravidade da coma e alterações nos perfis de oxidação cerebral. ($p < 0,05$). Portanto, este estudo proporciona novas evidências sobre o mecanismo de ação das purinas derivadas da guanina e de seu potencial uso terapêutico em quadros de hiperamonemia aguda.



- 1: 5-10 min of baseline
 - 2: 10-20 min post GUO or Vehicle
 - 3: 10-20 min post Ammonia
 - 4: 20-30 min post Ammonia
- * $p=0.0055$, t-test



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

Obrigado! Cnpq, CAPES, INCTEN, IBN.Net, FINEP, FAPERGS and UFRGS