

# Avaliação do Potencial Neuroprotetor da Administração Intranasal de Guanosina em um Modelo de Isquemia do Córtex Parietal Cerebral por Termocoagulação em Ratos

Gabriel Müller

## Introdução

A isquemia cerebral é uma das grandes causas de morte no mundo, e somente há uma droga clinicamente aprovada para combatê-la: o RT-PA, que além de possuir uma série de limitações em seu uso, necessita ser administrado de 3 a 6 horas após o início do evento isquêmico. Durante a isquemia, uma série de eventos bioquímicos ocorrem e um deles é a excitotoxicidade glutamatérgica, causada pelo extravasamento excessivo de glutamato que pode resultar em morte neuronal. Efeitos neuroprotetores tem sido observados em modelos animais de isquemia com a administração sistêmica de guanosina - GUO, um nucleosídeo derivado da guanina, que age estimulando a recaptação de glutamato.

## Objetivo

Avaliar o potencial neuroprotetor da administração de guanosina via intranasal em um modelo de isquemia focal permanente *in vivo* em ratos, visto a promissora eficácia dessa via em estudos investigando outras drogas neuroprotetoras.

## Metodologia

Foram usados 50 ratos *Wistar* machos adultos de 90 a 120 dias. Os animais foram submetidos a uma cirurgia de indução de dano isquêmico através de uma craniotomia (+3 a -6 A.P e -2 L.L) e subsequente termocoagulação dos três vasosiais.

Os animais foram, então, divididos em quatro grupos: - IS: sendo o grupo controle, recebendo 4 doses de solução salina intranasalmente (imediatamente, 1h, 3h e 6h após a cirurgia); - IG: grupo de animais que receberam 4 doses de GUO intranasal (imediatamente, 1h, 3h e 6h após a cirurgia); - IG-1m: grupo que recebeu 3 doses de GUO (1h, 3h e 6h após a cirurgia); e por fim o grupo - I8 (3h, 5h e 8h após a cirurgia).

Para avaliar o dano isquêmico, os animais foram submetidos ao teste comportamental do cilindro e posteriormente os cérebros foram analisados histologicamente por meio de um marcador de disfunção mitocondrial. A análise estatística foi feita pelo teste ANOVA de uma via e um pós teste de Dunnett.  $P < 0.05$  foi considerado estatisticamente significativo.



Projeto nº22319

Apoio financeiro:



## Resultados

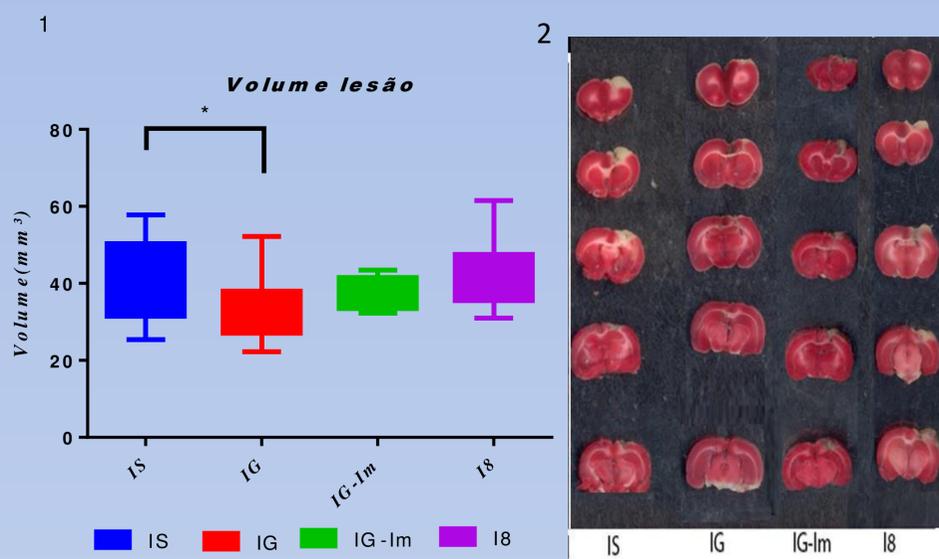


Figura 1: Representa a quantificação do volume da lesão observado nas fatias cerebrais por meio da marcação com TTC. Somente se observou neuroproteção histológica significativa em relação ao grupo controle nos animais cuja administração foi completa, ou seja, todas as doses (imediatamente, 1h, 3h, e 6h, após o dano) foram dadas. (\* =  $p < 0,05$ ), n = 8 a 14 animais por grupo

Figura 2: Imagem representativa das fatias cerebrais correspondentes a cada grupo analisado

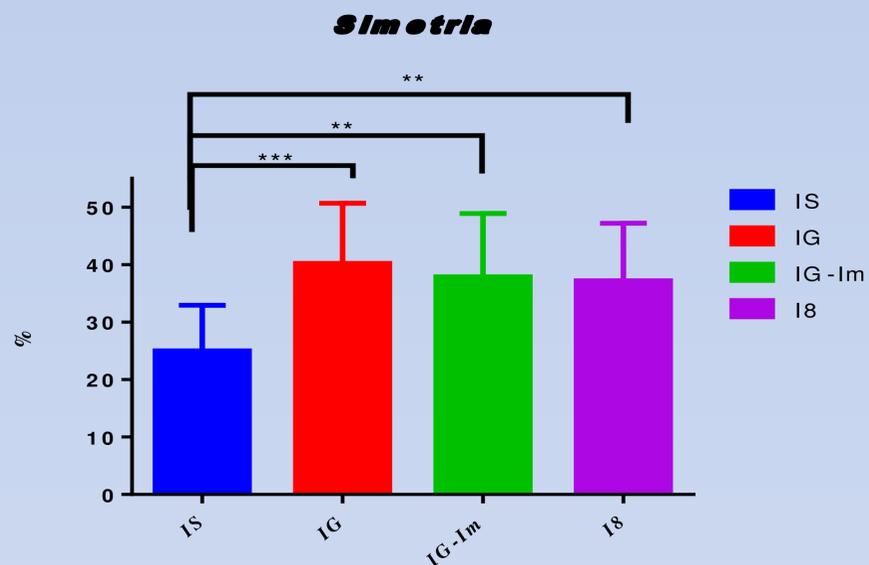


Figura 3: Representa a média da taxa de simetria de cada grupo de animal. Notou-se diferença estatística comportamento em comparação com os grupos que receberam tratamento com Guo e os animais que receberam tratamento de solução salina n=8 a 14 animais por grupo (\*\*= $p < 0,01$  \*\*\*\*= $p < 0,001$ ).

Os animais que receberam GUO administrada via intranasal, não importando os tempos de administração investigados, apresentaram menor alteração comportamental (eixo Y: taxa de simetria, sendo o esperado em um animal normal uma taxa de 70%-100%)

## Conclusão

A administração de GUO pela via intranasal se mostrou neuroprotetora frente ao dano isquêmico, tendo diminuído o prejuízo sensoriomotor mesmo sendo administrada 3h após o início do dano. Porém, não houve uma correlação entre esta melhora e o dano histológico. Essa janela terapêutica se mostrou semelhante a única droga aprovada para ser usada na clínica, porém mais estudos são necessários para melhor elucidar seu potencial neuroprotetor no dano tecidual.