

ESTUDOS FARMACOLÓGICOS DA UBIQUINONA NO MODELO DE EPILEPSIA INDUZIDO PELA PILOCARPINA

Pharmacological studies of ubiquinone in pilocarpine-induced epilepsy model

Ítala Mônica de Sales Santos¹, Rizângela Lyne Mendes de Freitas², Gláucio Barros Saldanha² e Rivelilson Mendes de Freitas^{1*}

¹ Laboratório de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Piauí – UFPI. Rua Cícero Eduardo, s/n, Junco, Picos, Piauí, CEP 64.600-000.

² Curso de Farmácia da Faculdade Católica Rainha do Sertão, Quixadá, Ceará.

* E-mail para correspondência: rivelilson@pq.cnpq.br

Recebido em 09/10/2008, Aceito em 22/04/2010

RESUMO: Este estudo investigou os efeitos do pré-tratamento com ubiquinona no comportamento e na atividade da enzima superóxido dismutase (SOD) no corpo estriado de ratos adultos (2 meses de vida) que apresentaram convulsão e estado de mal epiléptico (EP) induzidos pela pilocarpina (400 mg/kg, i.p., P400). Os estudos comportamentais revelaram a presença de sinais colinérgicos periféricos, movimentos estereotipados e tremores em todos os animais após a administração de pilocarpina. Em 75% dos animais houve o desenvolvimento de convulsões e EP. No mesmo grupo foi observada uma taxa de mortalidade de 60%. Por sua vez, o pré-tratamento com ubiquinona, 30 min. antes da administração de pilocarpina produziu uma redução de 60% no índice de convulsão e EP ($p < 0,05$), e ainda reduziu a taxa de mortalidade em 60% ($p < 0,05$). Com relação aos estudos neuroquímicos não foram observadas alterações significativas na atividade da SOD no corpo estriado de ratos adultos após convulsões, no entanto, o pré-tratamento com ubiquinona produziu um aumento significativo na atividade da SOD de 24% ($p < 0,05$), quando comparado ao grupo pilocarpina. Nossos resultados indicam que as convulsões induzidas pela pilocarpina produzem alterações comportamentais características da atividade epiléptica e pode não haver mudanças na atividade da SOD durante a fase aguda das convulsões. No entanto, pode-se sugerir que o efeito anticonvulsivante da ubiquinona pode ser decorrente da neuromodulação desta enzima. As alterações comportamentais e na atividade da SOD observada sugerem uma extensa participação do corpo estriado na epileptogênese, e que a ubiquinona foi capaz de impedir essas mudanças e apresenta-se como um potencial anticonvulsivante nesse modelo de epilepsia.

Palavras-chave: convulsões, corpo estriado, pilocarpina, superóxido dismutase, estresse oxidativo.

ABSTRACT: This study investigated the effects of pretreatment with ubiquinone on the behavior and activity of superoxide dismutase enzyme (SOD) in the striated body of adult rats (2 month-old) with seizures and status epilepticus (SE) induced by pilocarpine (400 mg/kg, i.p., P400). The behavioral studies revealed the presence of peripheral cholinergic signs, tremors, and stereotyped movements in all animals following the administration of pilocarpine. Seventy five percent of these animals developed seizures and SE. The same group presented a mortality rate of 60%. In turn, the pre-treatment with ubiquinone 30 min. before the administration of pilocarpine led to a 60% reduction in the rate of seizures and SE ($p < 0.05$) and a 60% reduction in the mortality rate ($p < 0,05$). With regard to neurochemical studies there were no significant changes in the striatal SOD activity of adult rats after seizures, however, the pre-treatment with ubiquinone led to a significant 24% increase in SOD activity ($p < 0.05$), when compared to the pilocarpine group. Our results indicate that seizures induced by pilocarpine produce behavioral changes as those observed in the epileptic activity and that there may be no changes in SOD activity during the acute phase of seizures. Nevertheless, one may suggest the anticonvulsant effect of ubiquinone is due to the neuromodulation of this enzyme. The behavioral changes and SOD activity observed suggest an extensive involvement of the striated body in epileptogenesis, as well as that ubiquinone was able to prevent these changes and presents itself as a potential anticonvulsant in this model of epilepsy.

Keywords: seizures, striate body, pilocarpine, superoxide dismutase, oxidative stress.

INTRODUÇÃO

A epilepsia do lobo temporal é a forma mais comum de epilepsia. Sendo caracterizada por convulsões recorrentes espontâneas que são, muitas vezes, bloqueadas por tratamentos com drogas antiepilépticas (MELDRUM; GARTHWAITE, 1990; LOTHMAN; COLLINS, 1981). A base molecular para o desenvolvimento da epilepsia sintomática ainda é pouco definida. A convulsão é uma manifestação clínica resultante de descargas neuronais anormais, produzindo uma superexcitação dos neurônios (ZOUHAR et al., 1989).

Os mecanismos de ativação, propagação e manutenção da convulsão são largamente estudados e pouco conhecidos. Cavalheiro et al. (1991) determinaram os efeitos em longo prazo da convulsão por meio da administração da pilocarpina em ratos, que são caracterizadas por três fases distintas, a saber: a primeira fase corresponde ao período agudo, com 1 a 2 dias de duração, caracterizado por convulsões límbicas repetidas e estado de mal epiléptico (EP); a segunda fase corresponde ao período sem convulsão (período silencioso), caracterizado por um progressivo retorno ao EEG e comportamento normal, compreendendo aproximadamente 4-44 dias; e a terceira fase corresponde ao período de convulsões espontâneas recorrentes, começando entre 5-45 dias depois da administração da pilocarpina e permanecendo por toda a vida do animal

(LEITE; BORTOLOTTI; CAVALHEIRO, 1990; CAVALHEIRO et al., 1991).

Muitos estudos foram e ainda estão sendo realizados com a utilização do modelo de pilocarpina no intuito de esclarecer a atividade convulsiva e o papel dos sistemas dos neurotransmissores moduladores nesse processo (CAVALHEIRO et al., 1994; FREITAS, 2003). A epilepsia do lobo temporal pode interferir em inúmeros aspectos sociais e psicológicos do paciente. É considerada, atualmente, um dos distúrbios neurológicos mais comuns. Apresenta uma taxa de prevalência de 1 a 2%. Há estimativas de que 50 milhões de pessoas no mundo são epilépticas e somente 25 a 45% estão completamente livres de crises após o tratamento. A ausência de um tratamento farmacológico apropriado para a epilepsia pode agravar as crises e tornar o paciente epiléptico mais suscetível a outras neuropatologias (depressão, ansiedade, isquemia, etc.) (POST, 2004).

Além dos transtornos psicossociais produzidos pela condição crônica da epilepsia existem outras implicações neuroquímicas e comportamentais durante a patogênese do processo convulsivo que a torna um dos graves problemas de saúde pública (FREITAS, 2003). Devido às várias alterações comportamentais, histopatológicas e neuroquímicas observadas no modelo de epilepsia induzido pela pilocarpina, que são semelhantes às da epilepsia do lobo

temporal em humanos (TURSKI et al., 1983), esse modelo é útil na investigação dos mecanismos envolvidos na epileptogênese, a fim de facilitar a investigação de novos compostos anticonvulsivantes para o tratamento clínico de pacientes epiléticos.

Estudos em modelos experimentais de epilepsia demonstram o envolvimento e a participação de forma diferenciada de vários sistemas enzimáticos, das monoaminas, dos aminoácidos e dos mecanismos de defesa antioxidante no foco epilético (KHAN et al., 2000; NADLER; OKAZAKI, 2001). Os mecanismos de comprometimento funcional e da participação direta e/ou indireta destes diferentes sistemas antioxidantes no modelo de epilepsia induzido pela pilocarpina, ainda não foram completamente esclarecidos.

De fato, o aumento da atividade de enzimas antioxidantes pode reduzir a susceptibilidade às convulsões, já que diferentes áreas cerebrais podem apresentar altas taxas de produção de espécies reativas derivadas do oxigênio (EROs). Além disso, os compostos antioxidantes podem reverter esses efeitos (MANDELKER, 2008). Dados recentes mostram que pode haver um envolvimento das disfunções mitocondriais produzidas pelos radicais livres durante as convulsões, embora uma prova definitiva sobre essa relação e muitas das informações necessárias sobre os mecanismos fisiopatológicos da epilepsia ainda sejam escassas.

Entre os antioxidantes, a coenzima Q10 ou ubiquinona (UQ) existe naturalmente nas mitocôndrias e tem um papel importante na estabilização das membranas e na remoção de radicais livres. Tem sido demonstrado que aumenta os níveis de adenosina trifosfato (ATP) e melhora o funcionamento do Sistema Nervoso Central (SNC). Sua deficiência primária pode provocar doenças neurodegenerativas. Essa deficiência induz à diminuição na atividade enzimática e tem sido associada às convulsões (MONTERO et al., 2009). Portanto, estratégias terapêuticas destinadas à remoção ou redução da produção de EROS induzida pela depleção de glutatona reduzida (GSH) podem ser apropriadas e uma das maneiras plausíveis para aumentar ou fortalecer os sistemas de defesa contra o estresse oxidativo pode ser o tratamento com drogas antioxidantes (ARDESTANI; YAZDANPARAST, 2007). Baseado, nesses argumentos o objetivo do presente estudo foi investigar as ações da ubiquinona nas alterações comportamentais e na atividade da enzima superóxido dismutase no corpo estriado de ratos adultos durante a fase aguda das convulsões induzidas pela pilocarpina.

MATERIAL E MÉTODOS

1 Animais

Foram utilizados ratos Wistar machos, adultos (2 meses de vida, 250-280 g), provenientes do Biotério Central do Departamento de Fisiologia e

Farmacologia, da Universidade Federal do Piauí. Durante todos os experimentos, os animais foram mantidos em gaiolas de acrílico de 30 × 30 × 30 cm³ onde foram observados durante 24 horas com no máximo 6 animais, em condições controladas (temperatura ambiente de 24-25°C e umidade de 50 a 60%), com ciclo claro/escuro alternado de 12 horas (7:00 a 19:00), recebendo ração padrão tipo Purina e água *ad libitum*. Os experimentos foram realizados de acordo com o guia de cuidados e usos de animais de laboratório do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos da América (EUA), Washington, DC (US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 1985).

2 Tratamentos

Os animais foram tratados com pilocarpina (400 mg/kg, i.p., n=18) e observados por 24 horas (P400) após a administração. Os animais controles foram tratados com solução salina (NaCl, 0,9%, i.p., n=14, Controle). Um terceiro grupo de animais foi tratado com ubiquinona (20 mg/kg, i.p., n=12) e 30 min. após esse tratamento os animais foram tratados com pilocarpina (400 mg/kg, i.p., UQ + pilocarpina). Outro grupo foi tratado somente com ubiquinona (20 mg/kg, i.p., n=12, UQ). Após 24 horas da última administração das drogas, os animais que apresentaram convulsões, estado de mal epilético e sobreviveram ao tratamento foram sacrificados sem anestesia por decapitação em guilhotina (Harvard, USA),

e em seguida, seus cérebros foram removidos. O corpo estriado foi dissecado sobre gelo e armazenado em papel alumínio devidamente identificado, pesado e conservado a -80°C para uso posterior. Os grupos controle, UQ e UQ + pilocarpina também foram sacrificados da mesma forma. As dosagens neuroquímicas da atividade da superóxido dismutase estriatal foram realizadas após 24 horas da dissecação.

3 Estudo comportamental

Os animais tratados e de controle foram divididos em gaiolas contendo no máximo 6 animais e colocados em ambiente reservado, sendo feita à observação direta. Todos os grupos experimentais foram observados após os tratamentos, de acordo com os protocolos experimentais, perfazendo um total de 24 horas de observação.

Os seguintes parâmetros foram observados: presença de sinais colinérgicos periféricos (SCP – miose, piloereção, cromodacriorreia, salivação, diarreia e diurese), tremores, movimentos estereotipados (aumento da atividade de roer, coçar, mastigar e *wet-dog shakes* [ato de sacudir – semelhante a um cachorro molhado]), convulsões motoras (incluindo movimentos clônicos das extremidades superiores que ocorrem em aproximadamente 30 min. após administração da pilocarpina), progredindo para o estado de mal epilético (caracterizado por convulsões motoras límbicas definidas como

contínuas quando ocorrem por um período maior que 30 min.) e ainda determinou-se o número de animais que morrem em cada grupo experimental.

4 Determinação da atividade enzimática da enzima superóxido dismutase (SOD)

A atividade da SOD foi determinada por meio da técnica descrita anteriormente por Flohe e Otting (1984). Foi preparado o meio da reação contendo tampão fosfato de potássio 50 mM, pH 7,8, xantina 500 μ M; cianeto de potássio 200 μ M; EDTA 1 mM. Os homogenatos (10% p/v) foram preparados com tampão fosfato de potássio 50 mM, pH 7,8. Em seguida centrifugados a 15.000 rpm durante 15 min. a 4°C. Os sobrenadantes foram removidos para determinação da atividade da SOD. A xantina oxidase (XO – 5 U/mL) usada na reação foi preparada a partir da solução padrão de XO (1 μ L para 80 μ L de tampão fosfato de potássio 50 mM, pH 7,8). Em seguida foi realizado o ensaio contendo 975 μ L do meio reacional, 20 μ L do da amostra e 5 μ L da XO, a mistura foi agitada e em seguida realizada a leitura a 550 nm durante 6 minutos. A leitura do branco cinético foi feita a 550 nm. A quantidade da atividade da SOD das amostras foi calculada usando a média das absorções lineares obtidas durante 6 min. pela curva. Os resultados foram expressos em U/mg de proteína. A concentração da proteína foi obtida por meio do método descrito por Lowry et al. (1951). Uma unidade (U) da atividade da

SOD corresponde à inibição de 50% da reação do O_2^- com o citocromo C.

5 Análise Estatística

Os resultados que obedeciam a uma distribuição paramétrica foram analisados por Análise de Variância (ANOVA) com teste de Student Newman Keuls (*post hoc*) pelo programa GraphPad Prism versão 3.00 para Windows, GraphPad Software, San Diego California USA. Copyright (c) 1994-1999 por GraphPad software. Os dados não paramétricos (porcentagens) foram analisados pelo mesmo programa utilizando o teste do qui-quadrado. O mesmo programa (GraphPad Prism®) foi utilizado para confecção do gráfico apresentado neste trabalho. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas a partir de $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos comportamentais foram realizados como descrito anteriormente. Todos os animais adultos tratados com pilocarpina (400 mg/kg, i.p.; n=18), durante 24 horas de observação, apresentaram sinais colinérgicos periféricos (SCP), movimentos estereotipados (ME), *wet-dog shakes* e tremores. As convulsões ocorreram em 75% (14) que apareceram nos 25 minutos iniciais, sendo instalado o estado de mal epilético, em 75% (14) dos animais. Foi observado um índice de sobrevivência de 40% (7) nesse grupo.

O pré-tratamento com ubiquinona, 30 min. antes da administração de pilocarpina produziu as alterações comportamentais apontadas na Tabela 1. Nenhuma alteração nos índices de SCP, ME e tremores observados durante os estudos comportamentais no grupo P400 foi modificada pelo pré-tratamento com a ubiquinona. Entretanto, nesse grupo (UQ + P400) foi observada uma redução

significativa de 60% nos índices das convulsões e do estado de mal epilético, como também se verificou uma redução na taxa de mortalidade em 60% em comparação ao grupo P400 (Tabela 1). Nenhum dos animais tratados somente com solução salina 0,9% ou ubiquinona apresentaram alterações comportamentais características das convulsões induzidas pela pilocarpina.

Tabela 1 – Efeito de pré-tratamento com ubiquinona nas alterações comportamentais de ratos adultos durante as convulsões induzidas pela pilocarpina

<i>Grupos</i>	<i>SCP (%)</i>	<i>ME (%)</i>	<i>Tremores (%)</i>	<i>Convulsões (%)</i>	<i>Estado de mal epilético (%)</i>	<i>TM (%)</i>
P400	100	100	100	75	75	60
UQ + P400	100	100	100	15 ^a	15 ^a	00 ^a
UQ	100	100	100	00	00	00

O grupo P400 foi tratado com pilocarpina (400 mg/kg, i.p. n=18; P400). O grupo UQ + P400 foi pré-tratado com ubiquinona (20 mg/kg, i.p.), e 30 min. após recebeu pilocarpina (400 mg/kg, i.p. n=12; UQ + P400). Os animais controles foram tratados com salina 0,9% (i.p., n=14). Outro grupo foi tratado somente com ubiquinona (20 mg/kg, i.p., AL, n=12). Após os tratamentos os animais foram observados durante 24 horas para a determinação dos sinais colinérgicos periféricos (SCP), movimentos

estereotipados (ME), tremores, convulsões, estado de mal epilético, e a taxa de mortalidade (TM) de cada grupo. Os resultados dos estudos comportamentais foram expressos em porcentagem quando comparados ao grupo P400 (p<0,05; teste do qui-quadrado).

Os resultados dos efeitos da ubiquinona na atividade da SOD no corpo estriado de ratos adultos após convulsões induzidas pela pilocarpina foram apresentados na Figura 1. No grupo P400

não foi verificada nenhuma alteração significativa na atividade da SOD em relação ao grupo controle (controle = $2,38 \pm 0,14$; pilocarpina = $2,41 \pm 0,18$), [T(12) = 0,1338; $p = 0,8958$] no corpo estriado de ratos adultos. Por sua vez, o pré-tratamento com ubiquinona, 30 min. antes da administração de pilocarpina produziu aumentos significativos na atividade enzimática da SOD de 24 e 26% quando comparado aos grupos pilocarpina (pilocarpina = $2,41 \pm 0,18$; UQ + P400 = $2,99 \pm 0,09$), [T(10) = 2,882; $p < 0,0163$] e controle (controle = $2,38 \pm 0,14$; UQ +

P400 = $2,99 \pm 0,09$), [T(12) = 3,379; $p < 0,0055$], respectivamente (Figura 1). Nenhuma alteração significativa na atividade da SOD no grupo tratado somente com ubiquinona foi verificada em comparação aos valores dos grupos controle (controle = $2,38 \pm 0,14$; UQ = $2,35 \pm 0,05$) [T(12) = 0,1771; $p = 0,8619$] e P400 (UQ = $2,35 \pm 0,05$; pilocarpina = $2,41 \pm 0,18$) [T(10) = 0,3212; $p = 0,7547$], no corpo estriado dos ratos adultos, respectivamente (Figura 1).

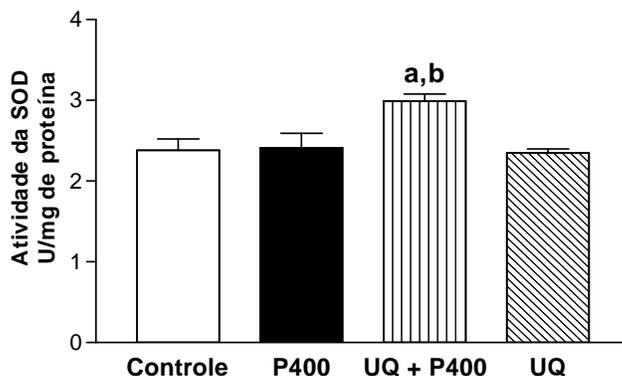


Figura 1: efeitos da ubiquinona na atividade da superóxido dismutase (SOD) no corpo estriado de ratos adultos após convulsões induzidas pela pilocarpina.

O grupo P400 foi tratado com pilocarpina (400 mg/kg, i.p. n=6; P400). O grupo UQ + P400 foi pré-tratado com ubiquinona (20 mg/kg, i.p.), e 30 min. após recebeu pilocarpina (400 mg/kg, i.p. n=6; UQ + P400). Os animais controles foram tratados com salina 0,9% (i.p., n=8). Outro grupo foi tratado somente com ubiquinona (20 mg/kg, i.p., AL, n=6). Os

animais estudados apresentaram convulsão, estado de mal epiléptico e foram sacrificados 24 horas após os tratamentos. Os valores representam à média \pm EPM do número de animais usados nos experimentos. Para análise estatística foram usados ANOVA e teste t Student Newman Keuls como *post hoc*

teste quando comparado ao grupo P400 ($p < 0,05$).

O modelo de convulsão induzido por pilocarpina foi utilizado para investigar as ações farmacológicas da ubiquinona nos parâmetros comportamentais e na atividade da SOD no corpo estriado de ratos adultos durante a fase aguda do processo convulsivo. Imediatamente após a administração de pilocarpina em nossos experimentos, os ratos apresentaram persistentes alterações comportamentais, incluindo piloereção, cromodacriose, acinesia, ataxia, tremores, automatismos mastigatórios como mioclonia dos músculos faciais, e movimentos semelhantes a cachorro molhado (*wet-dog shakes*), que persistem de 10 a 15 min. Essas alterações comportamentais foram contínuas até a instalação das convulsões motoras límbicas, incluindo movimentos clônicos das extremidades superiores que ocorreram em 75% dos animais em aproximadamente 30 min. após administração da pilocarpina. No mesmo grupo as convulsões progrediram até o desenvolvimento do estado epilético em 75% deles. Nesse mesmo grupo foi observada uma taxa de sobrevivência de apenas 40%.

Nossos resultados quanto às alterações comportamentais durante as convulsões estão de acordo com as observações descritas anteriormente em outros estudos (FREITAS, 2009; SANTOS et al., 2008). No presente estudo, nós demonstramos que administração sistêmica de ubiquinona reduz o número

de animais que apresentam convulsões e estado de mal epilético induzido pela pilocarpina, e também aumenta o índice de sobrevivência dos animais. Isso foi evidenciado pelas mudanças comportamentais observadas em animais que receberam o estímulo convulsivo. Os resultados sugerem que a ubiquinona pode apresentar uma importante ação anticonvulsivante no modelo de convulsão induzida pela pilocarpina. Entretanto, não foi observada nenhuma mudança nos parâmetros (SCP, ME e tremores). Esses achados sugerem que a ação da ubiquinona pode não ser mediada por meio do bloqueio de receptores muscarínicos, uma vez que este composto antioxidante apresentou importantes efeitos anticonvulsivantes. Sendo, assim, mais estudos com relação aos outros sistemas de neurotransmissores envolvidos na atividade epilética devem ser realizados para esclarecer o mecanismo de ação anticonvulsivante da ubiquinona.

Altas concentrações de UQ são encontradas na membrana mitocondrial interna. É vital para a boa transferência de elétrons no interior da mitocôndria na cadeia respiratória, cuja principal função é a produção de ATP. A UQ é uma molécula transportadora essencial de elétrons e um importante antioxidante mitocondrial. A forma reduzida, ubiquinol, diminui a peroxidação lipídica diretamente por agir como antioxidante e indiretamente por meio da reciclagem da vitamina E. A ubiquinona formada na prevenção do dano

oxidativo é reduzida a ubiquinol pela cadeia respiratória. Além de prevenir a peroxidação lipídica, UQ reage com outros ROS, contribuindo para a sua eficácia como um antioxidante (JAMES; SMITH; MURPHY, 2004). Alguns estudos procuram esclarecer à fisiopatologia do processo convulsivo, procurando detectar as mudanças em nível neuroquímico (SIMONIC et al., 2000) em áreas envolvidas com a epileptogênese das convulsões. Além das alterações cerebrais observadas durante as convulsões, também tem sido investigada a ação de compostos antioxidantes como anticonvulsivantes (ácido lipoico, vitaminas C e E) (FREITAS, 2009; BARROS et al., 2007; XAVIER et al., 2007). Esses estudos visam deslumbrar o papel dos antioxidantes no processo convulsivo. Diante disso, e na tentativa de esclarecer a ação neuroprotetora e anticonvulsivante de antioxidantes exógenos como a ubiquinona, faz-se necessário investigar a atividade da enzima (SOD), que não se encontra alterada durante o estresse oxidativo cerebral induzido pelas convulsões. Essa enzima é a principal defesa antioxidante cerebral e o radical livre removido pela sua atividade, o superóxido (O_2^-), está implicado na patogênese de várias doenças neurológicas, inclusive na epilepsia.

Esses dados reforçam o interesse de identificação nos mecanismos envolvidos na ação da ubiquinona durante as convulsões. O O_2^- pode ser gerado no

cérebro por meio de vários mecanismos e é ser removido pela ação da superóxido dismutase (NAFFAH-MAZZACORATTI et al., 2001), portanto, drogas capazes de modular a atividade dela poderiam reduzir os efeitos neurotóxicos mediados por esses radicais durante as convulsões. Investigou-se, assim, os efeitos da ubiquinona na atividade da SOD no corpo estriado durante a fase aguda da convulsão induzida pela pilocarpina. Nossos achados demonstram que não há alteração significativa na atividade da SOD estriatal, sugerindo que esta pode não ser capaz de evitar os danos estriatais observados durante as convulsões (MARINHO et al., 1997), acredita-se, assim, que os radicais livres produzidos nessa região cerebral podem ser responsáveis pela epileptogênese. Por sua vez, o pré-tratamento com a ubiquinona aumentou a atividade enzimática estriatal. As mudanças nessa atividade sugerem que a ubiquinona pode ser capaz de reduzir o número de animais que apresentam convulsões e que progridem para o estado de mal epiléptico, bem como aumentam a taxa de sobrevivência destes, por meio da remoção do radical O_2^- .

Estudos demonstram que a UQ é essencial para a cadeia respiratória mitocondrial. Possui três importantes funções na via de fosforilação oxidativa, incluindo a transferência e a redução de elétrons na cadeia transportadora de elétrons, a geração de O_2 , e a remoção de radicais livres. Assim, tem efeitos pró e

antioxidantes. A literatura revela que a UQ pode apresentar algum efeito neuroprotetor, uma vez que aumentou significativamente a taxa de sobrevivência de ratos com doenças neurológicas. Também foi verificada que uma diminuição na concentração de UQ produz uma redução na remoção de ROS, facilitando, assim, a geração de estresse oxidativo (DI MAURO; QUINZII; HIRANO, 2007). Devido ao seu efeito antioxidante a UQ seria capaz de evitar o dano neuronal ocasionado pelas espécies reativas derivadas do oxigênio produzidas durante as doenças neurodegenerativas (QUINZII et al., 2008). Devido aos seus efeitos farmacológicos proeminentes durante o estresse oxidativo e na modulação enzimática da SOD verificada em nossos experimentos, sugere-se que essa droga antioxidante poderá servir no futuro após a realização de novos estudos que esclareçam completamente o seu mecanismo de ação, como um potencial

agente terapêutico para o tratamento da epilepsia.

CONCLUSÕES

Nossos resultados indicam que as convulsões induzidas pela pilocarpina apresentam alterações comportamentais características da atividade epiléptica e pode não induzir mudanças na atividade da SOD durante a fase aguda no corpo estriado de ratos adultos, conforme anteriormente descrito por Freitas (2009). Porém, o pré-tratamento com a ubiquinona induz um aumento da atividade da SOD estriatal, esses achados sugerem que pode haver a participação dos radicais livres produzidos no corpo estriado durante a epileptogênese. A ubiquinona apresentou efeito anticonvulsivante, reduzindo o número de animais que convulsionaram e aumentando a taxa de sobrevivência dos animais durante a fase aguda das convulsões.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARDESTANI A, YAZDANPARAST R. Flavonoids as potential therapeutic agents for type 1 diabetes. *Medical Hypotheses*, 2007, 69: 955.

BARROS D O et al. Effects of the vitamin E in catalase activities in hippocampus after status epilepticus induced by pilocarpine in Wistar rats. *Neuroscience Letters*, 2007, 416: 227-230.

CAVALHEIRO EA et al. Long-term effects of pilocarpine in rats: structural damage of the brain triggers kindling and spontaneous recurrent seizures. *Epilepsia*, 1991, 32: 778-782.

Spontaneous recurrent seizures in rats: amino acid and monoamine determination in the hippocampus. *Epilepsia*, 1994, 35: 1-11.

DI MAURO S, QUINZII C M, HIRANO M. Mutations in coenzyme Q10 biosynthetic genes. *The Journal of Clinical Investigation*, v, 2007,117: 587-589.

FREITAS RM. *Alterações comportamentais, histopatológicas e neuroquímicas em ratos adultos durante a fase aguda da convulsão induzida por pilocarpina*. 2003. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.

The evaluation of effects of lipoic acid on the lipid peroxidation, nitrite formation and antioxidant enzymes in the hippocampus of rats after pilocarpine-induced seizures. *Neuroscience Letters*,2009, 455: 140-144.

FLOHE L, OTTING F. Superoxide dismutase assays. *Methods Enzymology*, 1984, 105: 93-104.

JAMES A M, SMITH RA, MURPHY MP. Antioxidant and prooxidant properties of mitochondrial Coenzyme Q. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2004, 423(1): 47-56.

LEITE JP, BORTOLOTTO ZA, CAVALHEIRO EA. Spontaneous recurrent seizures in rats: an experimental model of partial epilepsy. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1990, 14: 511-517.

LOWRY OH et al. Protein measurement with follin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry*, 1951, 193:265-275.

LOTHMAN EW, COLLINS RC. Kainic acid induced limbic seizures: metabolic, behavioural, electroencephalographic and neuropathological correlates. *Brain Research*, 1981, 218: 299-318.

MANDELKER L. Cellular effects of common antioxidants. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2008, 38: 199-211.

MARINHO MMF et al. Inhibitory action of a calcium channel blocker (nimodipine) on seizures and brain damage induced by pilocarpine and lithium-pilocarpine in rats. *Neuroscience Letters*, 1997, 235:13-16.

MELDRUM B, GARTHWAITE J. Excitatory amino acid neurotoxicity and neurodegenerative disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, 1990, 11: 379-387.

KHAN GM et al. Anticonvulsant effect and neurotransmitter modulation of focal and systemic 2-chloroadenosine against the development of pilocarpine-induced seizures. *Neuropharmacology*, 2000, 39: 2418-2432.

MONTERO R et al. Coenzyme Q10 deficiency associated with a mitochondrial DNA depletion syndrome: a case report. *Clinical Biochemistry*, 2009, 42: 742-745.

NADLER JV, OKAZAKI MM. Glutamate receptor involvement in dentate granule cell epileptiform activity evoked by mossy fiber stimulation. *Brain Research*, 2001, 915: 58-69.

NAFFAH-MAZZACORATTI MG et al. Superoxide dismutase, glutathione peroxidase activities and the hydroperoxide concentration are modified in the hippocampus of epileptic rats. *Epilepsy Research*, 2001, 46: 121-128.

POST RM. Neurobiology of seizures and behavioral abnormalities. *Epilepsia*, 2004, 45 (2): 5-14.

QUINZII CM et al. Respiratory chain dysfunction and oxidative stress correlate with severity of primary CoQ10 deficiency. *The FASEB Journal*, 2008, 22: 1874-1885.

SANTOS LF et al. Neuroprotective actions of vitamin C related to decreased lipid peroxidation and increased catalase activity in adult rats after pilocarpine-induced seizures. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2008, 89: 1-5.

SIMONIC A et al. Lithium plus pilocarpine induced status epilepticus – biochemical changes. *Neuroscience Research*, 2000, 36: 157-166.

TURSKI WA et al. Limbic seizures produced by pilocarpine in rats: a behavioural, electroencephalographic and neuropathological study. *Behavioural Brain Research*, 1983, 9: 315-335.

US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES – DHHS. Guide for the care and use of laboratory animals. Washington: DHHS, 1985.

Santos, I.M.S., Freitas, R.L.M., Saldanha, G.B., Freitas, R.M./ Revista Eletrônica de Farmácia Vol 7 (2) , 34 – 47, 2010.

XAVIER SML et al. Vitamin C antioxidant in hippocampus of adult Wistar rats after seizures and status epilepticus induced by pilocarpine, *Neuroscience Letters*, 2007, 420: 76-79.

ZOUHAR A. et al. Motor and electrocorticographic epileptic activity induced by bicuculline in developing rats. *Epilepsia*, 1989, 30: 501-510.