

Catarina Isabel Alves Oliveira

Aspetos Farmacológicos da Coenzima Q₁₀

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2012

Catarina Isabel Alves Oliveira

Aspetos Farmacológicos da Coenzima Q₁₀

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2012

Catarina Isabel Alves Oliveira

Aspetos Farmacológicos da Coenzima Q₁₀

Orientador: Prof.^ª Doutora Filipa Abrunhosa

“Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas”

Resumo:

A Coenzima Q₁₀ é um composto que existe no nosso organismo. Tem atividade antioxidante, produz ATP, é lipossolúvel, tem absorção lenta e uma circulação enterohepática. Depois de ser descoberta tem sido alvo de vários estudos clínicos com duas finalidades: evidenciar as variações dos seus níveis plasmáticos em alterações fisiológicas ou patológicas e demonstrar o seu benefício terapêutico.

Este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica de vários artigos científicos publicados num intervalo de tempo de 5 anos em linguas inglesa e portuguesa, divulgados no *Pubmed*, *Medline*, *Science Direct*, que descrevessem estudos clínicos em que a Coenzima Q₁₀ é um possível elemento essencial no tratamento de diversas patologias. Evidenciou-se que a Coenzima Q₁₀ tem vindo a ser estudada exaustivamente em determinadas patologias e que em vários estudos clínicos descritos demonstrou ter um papel terapêutico benéfico. No entanto, é relevante considerar a existência de mais investigações futuras para determinar de forma mais concreta e segura os benefícios da Coenzima Q₁₀ para a saúde.

Palavras-chave: Coenzyme Q₁₀, Ubiquinon, Coenzyme Q₁₀ and pharmacology, Biossintesis of the Coenzyme Q₁₀, Role of the Coenzyme Q₁₀, Coenzyme Q₁₀ and diseases, Pharmacokinetics of the Coenzyme Q₁₀, Bioavailability of the Coenzyme Q₁₀.

Abstract:

Coenzyme Q₁₀ is a compound that exists in our body. It has an antioxidant activity, it produces ATP, it is liposoluble, it has a slow absorption and an enterohepatic recirculation. After its discovery it has been the target of various clinic studies with two purposes: to evidence the variations of its plasmatic levels in physiological or pathological changes and demonstrate therapeutic benefits.

This work aimed to do a bibliographic review of various scientific articles published in a time interval of 5 years in English and Portuguese languages disclosed in *Pubmed, Medline, Science Direct* which clinic studies were described to determine the Coenzyme Q₁₀ as the essential possible element in the treatment of the respective disease. It was revealed that the Coenzyme Q₁₀ has been extensively studied in some diseases and that in various described clinic studies it was showed to have a beneficial therapeutic role. However, it is important to refer the need of further investigations in order to better evaluate the role of Coenzyme Q₁₀ to health.

Keywords: Coenzyme Q₁₀, Ubiquinon, Coenzyme Q₁₀ and pharmacology, Biossintesis of the Coenzyme Q₁₀, Role of the Coenzyme Q₁₀, Coenzyme Q₁₀ and diseases, Pharmacokinetics of the Coenzyme Q₁₀, Bioavailability of the Coenzyme Q₁₀.

Agradecimentos:

Esta monografia representa o final de mais uma etapa da minha vida. Foi um trabalho individual, no entanto para conseguir concluí-lo tive o contributo de várias pessoas a quem quero expressar a minha gratidão. São elas:

A Professora Doutora Filipa Abrunhosa, a minha orientadora, pelo acompanhamento do trabalho e pela disponibilidade e competência científica que demonstrou ter, para além das correções, críticas e sugestões importantes durante a sua orientação.

Aos meus pais e à minha avó que me acompanharam, incondicionalmente, em todos os bons e maus momentos e que sempre me incentivaram durante todo o meu percurso pessoal e académico.

A Joana Lopes pela sua amizade e pelo seu apoio moral.

Ao Nuno Batista pela sua compreensão e carinho e pela sua ajuda na elaboração dos esquemas e na formatação do trabalho.

A todos, mais uma vez, os meus sinceros agradecimentos!

Índice:

Resumo	5
Abstract	6
Agradecimentos	7
Índice de tabelas	11
Índice de figuras	12
Abreviaturas	13
Introdução	14
Capítulo I – Generalidades da Coenzima Q ₁₀	15
1. Caracterização da Coenzima Q ₁₀	15
2. Fontes e Origens da Coenzima Q ₁₀	16
3. Níveis plasmáticos de Coenzima Q ₁₀ e fatores para a sua variabilidade	17
4. Funções da Coenzima Q ₁₀	19
Capítulo II – Aspectos farmacológicos da Coenzima Q ₁₀	22
1. Farmacocinética	22
2. Papel terapêutico da Coenzima Q ₁₀ em diversas patologias	24
2.1. Doenças Cardiovasculares	24
2.1.1. Enfarte Agudo do Miocárdio	25
2.1.2. Hipertensão arterial	29
2.2. Miopatias induzidas pelas estatinas	31
2.3. Fadiga física inerente ao exercício físico	38
2.4. Infertilidade masculina	39
2.5. Doença de Parkinson	42
2.6. Doenças periodontais	45
2.7. Enxaquecas	46

Conclusões	48
Bibliografia	52
Anexos	57

Anexo I – Definição dos problemas musculares segundo *American College of Cardiology/American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (ACC/AHA/NHLBI) Clinical Advisory* e *National Lipid Association's (NLA) Muscle Safety Expert Panel*.

Anexo II – Resumo de estudos efetuados em indivíduos com enfarte agudo do miocárdio envolvendo várias doses de Coenzima Q₁₀.

Anexo III – Resumo de estudos efetuados em indivíduos com hipertensão arterial envolvendo várias doses de Coenzima Q₁₀.

Anexo IV – Resumo de estudos efetuados de avaliação dos níveis plasmáticos da Coenzima Q₁₀ com a administração de estatinas.

Anexo V – Resumo de estudos efetuados de avaliação dos níveis musculares da Coenzima Q₁₀ com a administração de estatinas.

Anexo VI – Resumo de estudos efetuados em indivíduos com miopatias induzidas pelas estatinas envolvendo várias doses de Coenzima Q₁₀.

Anexo VII – Resumo de estudos efetuados em indivíduos com fadiga física inerente ao exercício físico envolvendo várias doses de Coenzima Q₁₀.

Anexo VIII – Resumo de estudos efetuados em indivíduos com infertilidade masculina envolvendo várias doses de Coenzima Q₁₀.

Anexo IX – Resumo de estudos efetuados em indivíduos com pré-eclâmpsia envolvendo várias doses de Coenzima Q₁₀.

Anexo X – Resumo de estudos efetuados em indivíduos com doença de Parkinson envolvendo várias doses de Coenzima Q₁₀.

Anexo XI – Resumo de estudos em indivíduos com doenças periodontais envolvendo várias doses de Coenzima Q₁₀.

Anexo XII – Resumo de estudos em indivíduos com enxaquecas envolvendo várias doses de Coenzima Q₁₀.

Índice de Tabelas:

Tabela 1 - Classes de pacientes de enfarte agudo do miocárdio e sua caracterização segundo NYHA in Littarru, 1994	25
--	----

Índice de Figuras

Figura 1 – Estrutura da Coenzima Q ₁₀	15
Figura 2 – Ciclo do mevalonato	16
Figura 3 – Cadeia transportadora de eletrões	19
Figura 4 – Comparação de curvas de concentrações plasmáticas de Coenzima Q ₁₀ ao fim de 12h (a) e ao fim de 144h (b) de quatro formulações diferentes de Coenzima Q ₁₀ (formas solubilizadas e não solubilizadas)	23
Figura 5 – Ação das estatinas no ciclo do mevalonato	32

Abreviaturas:

ADN – Ácido desoxirribonucleico

ARA's – Bloqueadores dos recetores da angiotensina II

ATP – Adenosina Trifosfato

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CK – Creatina cinase

HDL – Lipoproteínas de elevada densidade

HMG-CoA – 3-hidroxy-3metilglutaril Coenzima A

HPLC – High-performance liquid chromatography

Inibidores da ECA – Inibidores da enzima de conversão da angiotensina I

LDL – Lipoproteínas de baixa densidade

MPTP – 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

PAS – Pressão arterial sistólica

PAD – Pressão arterial diastólica

SRA – Sistema renina angiotensina

OAT – Oligoastenoteratospermia

Introdução:

A Coenzima Q₁₀ faz parte da cadeia transportadora de elétrons e por isso encontra-se em grandes quantidades a nível mitocondrial, principalmente nos órgãos que necessitam de muita energia como nos músculos, cérebro, coração. No entanto, uma vez que são órgãos que estão mais suscetíveis à ação de radicais livres de oxigénio e que a Coenzima Q₁₀ apresenta capacidades antioxidantes, a sua quantidade vai diminuir estando esta diminuição presente em algumas patologias. Para além disso, devido a certas patologias, ao envelhecimento, à genética e ao consumo de estatinas, a sua quantidade pode não ser a mais favorável podendo levar a desequilíbrios dos níveis plasmáticos.

A sua síntese pode ocorrer via ciclo do mevalonato, responsável pela produção de colesterol, ou pode ser obtida pela alimentação, no entanto a quantidade obtida por estes meios não consegue ser suficiente para travar *deficits* sentidos nas circunstâncias anteriormente referidas. Mas, estudos clínicos realizados por vários investigadores em diferentes patologias, onde a Coenzima Q₁₀ se encontra em falta, como no enfarte agudo do miocárdio, hipertensão arterial, miopatias induzidas pelas estatinas, fadiga física inerente ao exercício físico, infertilidade masculina, pré-eclâmpsia, doença de Parkinson, doenças periodontais e enxaquecas, vieram demonstrar que a utilização da Coenzima Q₁₀ a diferentes doses (entre os 30 mg/dia e os 3000 mg/dia) é uma mais-valia para inibir a progressão destas doenças com poucos efeitos adversos.

O presente trabalho encontra-se dividido em dois capítulos, sendo que o primeiro consiste numa descrição das generalidades da Coenzima Q₁₀, enquanto que o segundo corresponde à exposição de vários estudos clínicos realizados por vários investigadores, com o objetivo de demonstrar o papel terapêutico da Coenzima Q₁₀ em diferentes patologias, quando administrada a diferentes doses.

Capítulo I – Generalidades da Coenzima Q₁₀

1. Caracterização da Coenzima Q₁₀

Em 1957, Fredrick Crane e a sua equipa descobriram, na mitocôndria do coração de boi, a Coenzima Q₁₀ também conhecida por ubiquinona (Blisnakov *et al. cit. in* Prakash *et al.*, 2010). Depois de descoberta foi isolada, nesse mesmo ano, na Universidade de Wisconsin e só, em 1958, é que se conseguiu obter a informação completa acerca da sua estrutura química e, também, acerca da sua síntese (Gaby *et al. cit. in* Prakash *et al.*, 2010). Este composto é uma quinona, semelhante a uma vitamina, é lipossolúvel e um pó cristalino na sua forma pura (Bhagavan & Chopra, 2007).

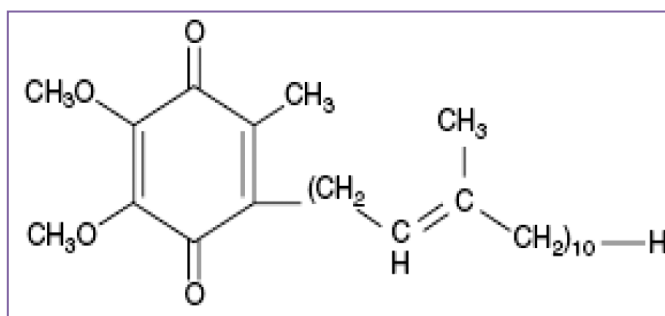


Figura 1 – Estrutura de Coenzima Q₁₀ *in* Prakash *et al.*, 2010.

Quimicamente, é designada como 2,3-dimetoxi-5-metil-6-decaprenil-1,4-benzoquinona (Kumar *et al.*, 2009) (Figura 1). Deriva da conjugação do anel de benzoquinona com uma cadeia hidrofóbica de isoprenóides, todos eles em configuração *trans* e com uma ligação dupla (Littarru & Tiano, 2007), cujo tamanho varia consoante a espécie (Cluis *et al. cit. in* Prakash *et al.*, 2010). Nos humanos a ubiquinona tem 10 unidades de isoprenos (Mas & Mori, 2010), enquanto que, por exemplo, nos roedores tem apenas 9 (Cluis *et al. cit. in* Prakash *et al.*, 2010).

2. Fontes e Origem da Coenzima Q₁₀

A Coenzima Q₁₀ pode ser obtida por duas vias: por via exógena pela ingestão de alimentos e por via endógena, pelo ciclo do mevalonato (Figura 2).

Os alimentos que a contêm são rebentos de soja, amêndoas, nozes, vegetais verdes como espinafres (Littarru, 1994), carne, aves domésticas e bróculos (Ellin *et al. cit. in* Kumar *et al.*, 2009). Também pode ser encontrada em peixes gordos como cavala e sardinhas e em amendoins. No entanto, a dose de Coenzima Q₁₀ que se consegue obter com a ingestão de alimentos, cerca de 2-5 mg/dia, nunca é suficiente para suprir as necessidades do organismo (Kumar *et al.*, 2009), isto porque apenas 10% é absorvida (Weber *et al. cit. in* Pepe *et al.*, 2007; Bhagavan *et al. cit. in* Singh *et al.*, 2007) lentamente do trato gastrointestinal devido ao seu elevado peso molecular e à sua baixa solubilidade em água (Pepe *et al.*, 2007).

O ciclo do mevalonato (Figura 2) é, como já referido anteriormente, a via endógena pela qual se consegue obter a Coenzima Q₁₀. Esta via tem como substrato inicial a acetil-CoA e prossegue com a produção do mevalonato e outros intermediários que, para além de ter o colesterol como produto final, tem a Coenzima Q₁₀ e o dolicol (Goldstein & Brown *cit. in* Bentinger *et al.*, 2010), sendo este último bastante importante na glicosilação proteica (Littarru, 1994).

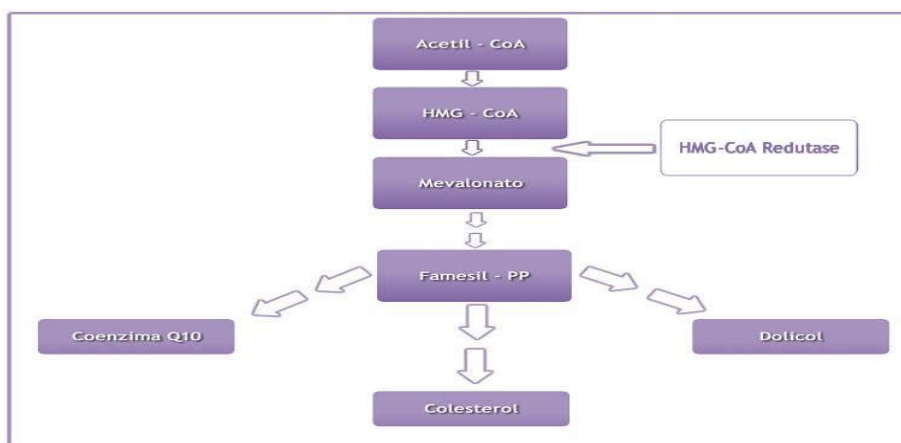


Figura 2 – Ciclo do mevalonato adaptado de Bentinger *et al.*, 2010.

Uma das enzimas desta via, a trans-preniltransferase, será responsável pela síntese da cadeia isoprenóide lateral da Coenzima Q₁₀ (Tran & Clark *cit. in* Bentinger *et al.*, 2010), ocorrendo posteriormente uma outra condensação desta cadeia formada, com 4-hidroxibenzoato. A viabilidade da cadeia isoprenóide lateral irá depender da quantidade de 4-hidroxibenzoato existente que, por sua vez, depende da existência de tirosina e fenilalanina (Bentinger *et al.*, 2010).

3. Níveis plasmáticos da Coenzima Q₁₀ e fatores para a sua variabilidade

Os níveis plasmáticos da Coenzima Q₁₀ podem aumentar ou diminuir consoante algumas alterações fisiológicas ou patológicas (Bentinger *et al.*, 2010).

Devido à presença de radicais livres e de outras espécies reativas de oxigénio e nitrogénio associadas a algumas doenças (Bentinger *et al.*, 2010), como no caso do cancro e na diabetes, os níveis plasmáticos da Coenzima Q₁₀ são elevados (Guan *et al. cit. in* Bentinger *et al.*, 2010). Estão aumentados, também em casos de nódulos pré-neoplásicos no fígado, na doença de Alzheimer e na deficiência de vitamina A em vários órgãos (Bentinger *et al.*, 2007). Também se verifica um aumento em casos de hipercolesterolemia e hipertriglicémia (Elmberger *et al.*; Aberg *et al. cit. in* Bentinger *et al.*, 2007), isto para originar, atempadamente, uma defesa antioxidante e benéfica contra a produção de radicais livres provenientes destas doenças.

Os níveis de Coenzima Q₁₀ diminuem cerca de 30-60% nos órgãos durante o envelhecimento (Kalen *et al. cit. in* Bentinger *et al.*, 2007), em doenças como cardiomiopatias (Littarru *et al. cit. in* Bentinger *et al.*, 2007) em indivíduos com hipertiroidismo e também naqueles que fazem exercício físico, principalmente, na temporada de exercício físico intenso (Littarru, 1994). Também os seus níveis vão depender da quantidade, tamanho e arranjo estrutural da mitocôndria, organelo que se encontra nas células, rico em Coenzima Q₁₀ (Bentinger *et al.*, 2010). No entanto, existem outras formas, nomeadamente deficiências genéticas, causadas pelo envelhecimento ou por danos na biossíntese (Bentinger *et al.*, 2007), que fazem com que os níveis deste composto baixem. Os sintomas clínicos destes distúrbios variam

muito, porque dependem da localização e da extensão da deficiência (Bentinger *et al.*, 2010). Podem ser de dois tipos, nomeadamente, deficiências primárias e deficiências secundárias, sendo que as primárias são mutações que afetam diretamente as proteínas que estão envolvidas na síntese da Coenzima Q₁₀ (Quinzii *et al. cit. in* Bentinger *et al.*, 2010), enquanto que as secundárias são mutações que afetam os genes que não estão envolvidos na biossíntese de Coenzima Q₁₀ (Bentinger *et al.*, 2010).

A síndrome cardiofaciocutânea, que está associada a uma redução da quantidade de Coenzima Q₁₀ a nível muscular, resulta de algumas mutações (Bentinger *et al.*, 2010). Nalguns destes casos, tem havido excelentes respostas ao tratamento oral de Coenzima Q₁₀ (Littarru & Tiano, 2010, Bentinger *et al.*, 2010). Segundo Rotig *et al. (cit. in* Bentinger *et al.*, 2010), crianças que não podiam correr, jogar futebol ou subir escadas, após seis meses de terem estado sujeitas a um tratamento com Coenzima Q₁₀, tiveram as suas funções cognitivas e físicas melhoradas. No entanto, para este tratamento ter os benefícios esperados, o diagnóstico deverá ser feito antes dos sintomas renais e cerebrais aparecerem e a administração da ubiquinona deverá ser feita, também, nessa mesma altura. Isto porque se, no do diagnóstico já existirem indícios de danos nestes locais, estes não poderão ser revertidos totalmente (Bentinger *et al.*, 2010).

Existem dois recetores nucleares, PPAR e RXR α que se encontram envolvidos na síntese de Coenzima Q₁₀. Se houver uma deficiência no recetor RXR α a nível hepático, verifica-se uma redução na taxa de síntese de Coenzima Q₁₀, assim como nos seus níveis plasmáticos (Bentinger *et al. cit. in* Bentinger *et al.*, 2010). Relativamente ao PPAR, segundo Turunen *et al. (cit. in* Bentinger *et al.*, 2010), não é requerido para a síntese basal de Coenzima Q₁₀, mas medeia os efeitos dos proliferadores de peroxissomas nesta síntese.

Para ultrapassar estas limitações, a administração dietética deste composto é vista como uma forma de aumentar a sua concentração plasmática. No entanto, não é a solução adequada, uma vez que existe uma fraca captação por parte do nosso organismo, como referido anteriormente. Nalgumas situações em que existe a suplementação oral, é necessário existir a monitorização dos níveis plasmáticos da Coenzima Q₁₀, pois isso será fundamental para medir este composto, assim como para

acompanhar a sua dose durante o tratamento. A determinação de Coenzima Q₁₀, no soro ou no plasma, pode ser feita usando técnicas como o HPLC (Prakash *et al.*, 2010).

4. Funções da Coenzima Q₁₀

A Coenzima Q₁₀ tem diversas funções. Uma delas é o facto de produzir ATP nos organismos vivos, visto que é um elemento essencial da cadeia transportadora de eletrões. Neste processo, a Coenzima Q₁₀ tem um papel de transportador de eletrões do complexo I (complexo de NADH desidrogenase) e complexo II (Complexo do succinato desidrogenase) para o complexo III (Complexo bc1) (Bentinger *et al.*, 2010) como demonstrado na Figura 3. a Coenzima Q₁₀ ao receber os eletrões, quer do complexo I quer do complexo II, fica na sua forma reduzida – ubiquinol (QH₂) – e depois de os transferir, para o complexo III, volta à sua forma original – ubiquinona (Q) – para que haja a produção final de ATP (Littarru, 1994).

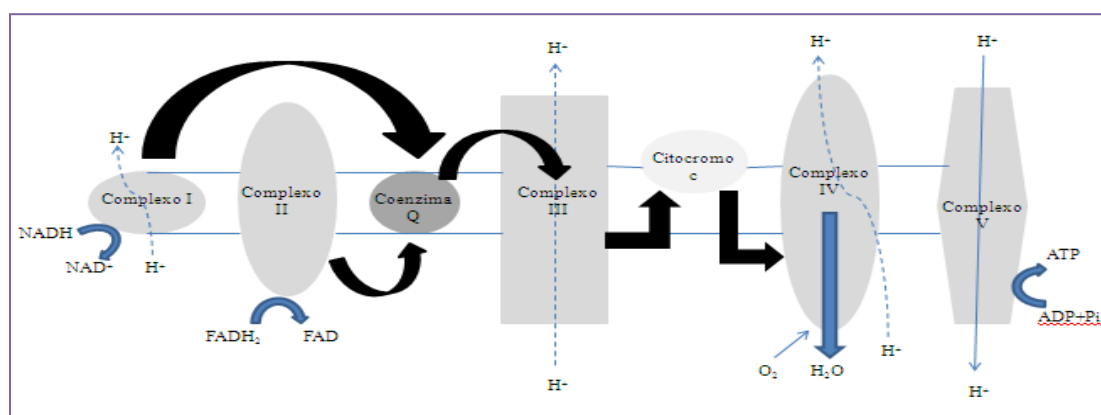


Figura 3 – Cadeia transportadora de eletrões adaptado de Shults, 2005.

De acordo com Gomez-Diaz *et al.* (*cit. in* Bentinger *et al.*, 2010), a Coenzima Q₁₀ também se encontra envolvida na regulação do crescimento e diferenciação celular. Apresenta, igualmente efeitos anti-inflamatórios (Doring *et al. cit. in* Bentinger *et al.*, 2010) e promove a libertação de óxido nítrico ajudando na disfunção endotelial (Chew *et al. cit. in* Bentinger *et al.*, 2010).

Segundo Ravaglia *et al.* (*cit. in* Bentinger *et al.*, 2007), a citotoxicidade das células *natural killer*, na população de mulheres mais velhas saudáveis, está dependente da concentração plasmática de Coenzima Q₁₀. Também consegue alterar a resposta imunitária (Kumar *et al. cit. in* Kumar *et al.*, 2009) baixando as citocinas pró-inflamatórias IL-6 e TNF-alfa que estão envolvidas na progressão do enfarte do miocárdio (Kumar *et al.*, 2009).

A nível sanguíneo, protege mais do que qualquer outro antioxidante lipossolúvel, tais como licopeno, β-caroteno e α-tocoferol, as LDL da oxidação lipídica (Stocker *et al. cit. in* Bentinger *et al.*, 2007) e, em doses farmacológicas, diminui a quantidade de peroxidases lipídicas, que se encontram nas lesões ateroscleróticas, assim como minimiza o tamanho das lesões na aorta (Thomas *et al., cit. in* Bentinger *et al.*, 2010; Witting *et al. cit. in* Littarru & Tiano, 2007). Estas últimas funções resultam da capacidade antioxidante da Coenzima Q₁₀, principalmente da sua forma reduzida – ubiquinol (Bentinger *et al.*, 2007) e da inibição da peroxidação lipídica pela qual ela é responsável. Isto é favorável, uma vez que protege os lípidos presentes nas membranas celulares, assim como as lipoproteínas plasmáticas (Littarru & Tiano, 2007).

Tudo isto tem sido comprovado ao longo dos tempos por experiências efetuadas em lipossomas, mitocôndria, microsomas, partículas submitocondriais de coração de boi e lipoproteínas plasmáticas (Bentinger *et al.*, 2007).

Foi verificado que a Coenzima Q₁₀ tem como ação primária prevenir a produção de radicais livres de peroxil lipídico na iniciação do processo de peroxidação lipídica. No entanto, há também a possibilidade do ubiquinol eliminar diretamente os radicais livres de peroxil lipídico (Bentinger *et al.*, 2007). Segundo Stocker *et al. (cit. in* Littarru & Tiano, 2007), o ubiquinol também origina α-tocoferol através da redução do radical α-tocoferoxil promovendo desta forma, a eliminação de um radical livre e a regeneração da forma ativa da vitamina E.

Relativamente às proteínas, estas são mais ou menos suscetíveis ao stress oxidativo segundo algumas das suas características, nomeadamente a estrutura,

composição e localização. Por isso, a Coenzima Q₁₀ não tem propriedades protetoras contra todos os tipos de stress oxidativo nestes compostos (Bentinger *et al.*, 2007).

No entanto, a Coenzima Q₁₀ demonstrou, em estudos efetuados por Tomasetti *et al.* (*cit. in* Littarru & Tiano, 2007), um papel protetor na oxidação do ADN. Estes autores usaram como amostra linfócitos humanos, pré-incubados *in vitro*, com lipossomas carregados com ubiquinona, com ubiquinol e linfócitos humanos sem alterações. Ambos foram expostos a 100 µM de peróxido de hidrogénio e observaram que houve um aumento de dano do ADN nos linfócitos controlo e nos linfócitos com ubiquinona, após a sua concentração ter diminuído. No entanto, o aumento de dano foi menos sentido nos linfócitos com lipossomas carregados com ubiquinona, comparado ao dano demonstrado nos linfócitos controlo, uma vez que os iniciais tinham 8% da forma reduzida de Coenzima Q₁₀. Por outro lado, observaram também uma maior proteção do ADN em linfócitos com lipossomas carregados com ubiquinol, visto que neste caso, há uma maior concentração de Coenzima Q₁₀ na sua forma reduzida (Littarru & Tiano, 2007). Tomasetti *et al.* (*cit. in* Littarru & Tiano, 2007) também verificaram que com a suplementação oral de Coenzima Q₁₀ nas doses 100 mg/dia ou 300 mg/dia, durante duas semanas consecutivas, houve uma recuperação dos linfócitos humanos com danos no seu ADN, observando-se um aumento da concentração da Coenzima Q₁₀ a nível celular em 45% e 144%, respetivamente. Este efeito protetor é também sentido, uma vez que a Coenzima Q₁₀ tem a capacidade de estimular a atividade das enzimas de reparação (Littarru & Tiano, 2007).

O efeito antioxidante da Coenzima Q₁₀ tem uma elevada eficácia, visto que se encontra abundantemente distribuído pelo organismo e tem a aptidão de se reduzir ou reativar-se quando necessário (Bentinger *et al.*, 2010).

Capítulo II – Aspectos farmacológicos da Coenzima Q₁₀

1. Farmacocinética

A Coenzima Q₁₀ é um composto lipossolúvel (Figura 1) e a sua captação e distribuição, após ingestão oral, depende das suas características bioquímicas (Miles, 2007). É ingerida na sua forma oxidada, sendo depois convertida, a nível dos eritrócitos, à sua forma reduzida (Stocker & Suarna *cit. in* Pepe *et al.*, 2007). Posteriormente é incorporada nos quilomicrons para se dar o seu transporte, sendo captada pelo fígado (Scalori *et al.*, Reahal & Wrigglesworth *cit. in* Miles, 2007), onde é incorporada em LDL, que transportam 58% de Coenzima Q₁₀. As HDL, por sua vez, transportam apenas 26% (Tomasetti *et al. cit. in* Mas & Mori, 2010).

A absorção da Coenzima Q₁₀ é lenta no trato gastrointestinal devido ao seu elevado peso molecular e à sua baixa solubilidade em água (Pepe *et al.*, 2007; Bhagavan & Chopra, 2007), como referido anteriormente, e é considerada como um processo complexo, dependente de mecanismos de transporte ativo, à semelhança de outros lípidos (Miles, 2007). Segundo estudos farmacocinéticos efetuados por Tomono *et al.*, Weis *et al.*, Miles *et al.*, Hosoe *et al. (cit. in* Miles, 2007), os níveis plasmáticos de Coenzima Q₁₀ começam a aumentar em 1-2h após a sua administração oral em estômago vazio. Estes autores também observaram que o primeiro pico da concentração máxima ocorria, geralmente, após 6-8h da administração oral de formulações solúveis da Coenzima Q₁₀ (Figura 4a). A captação da Coenzima Q₁₀ no intestino delgado ainda não é bem clara a nível dos humanos, no entanto foi recentemente avaliada em estudos efetuados em ratos por Palamakula *et al. (cit. in* Miles, 2007). Neste estudo os autores verificaram que havia uma maior permeabilidade da Coenzima Q₁₀ no duodeno, depois no cólon seguindo-se o ileum e jejuno, e que o facto de este processo ocorrer nas regiões do cólon e ileum sugere que existe uma recirculação enterohepática da Coenzima Q₁₀. Esta recirculação enterohepática pode ser responsável pela ocorrência de um segundo pico de concentração plasmática de Coenzima Q₁₀, que foi igualmente encontrado em estudos farmacocinéticos, após 24h da sua ingestão (Tomono *et al.*, Weis *et al.*, Miles *et al. cit. in* Miles, 2007) (Figura 4b). Relativamente à distribuição da

Coenzima Q₁₀, esta ocorre durante um período de 6-12h após o primeiro pico da concentração plasmática máxima (Miles, 2007) (Figura 4a). Este composto é depois concentrado em diferentes locais, nomeadamente no baço, nas supra-renais, pulmões, rins e no miocárdio e apresenta um tempo de semi-vida, a nível plasmático, de 34h (Tomono *et al. cit. in* Mas & Mori, 2010). A sua excreção dá-se, predominantemente, pelo trato biliar (>70%) (Villalba *et al. cit. in* Mas & Mori, 2010).

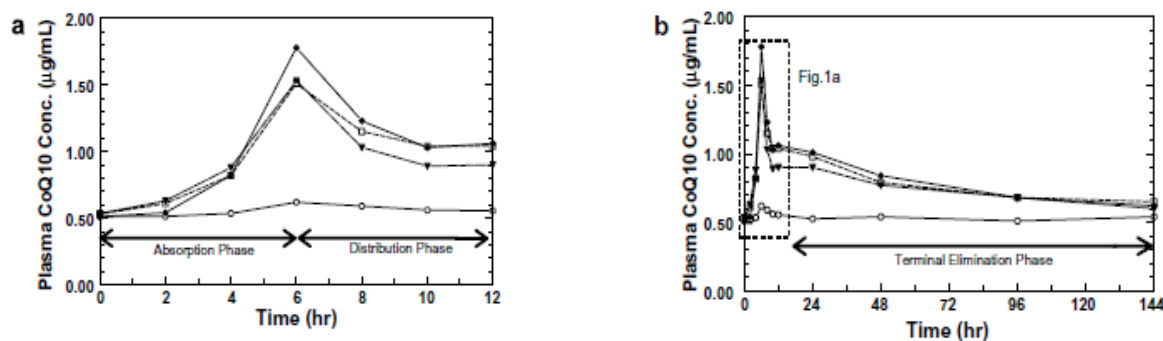


Figura 4 – Comparação de curvas de concentrações plasmáticas de Coenzima Q₁₀ ao fim de 12h (a) e ao fim de 144h (b) de quatro formulações diferentes de Coenzima Q₁₀ (formas solubilizadas e não solubilizadas) *in Miles et al. (cit. in Miles, 2007)*.

As formas farmacêuticas de Coenzima Q₁₀ que existem no mercado são comprimidos, comprimidos mastigáveis e cápsulas com pó ou suspensão oleosa no seu interior (Bhagavan & Chopra, 2007) e formas farmacêuticas solúveis que exibem diferente biodisponibilidade (Prakash *et al.*, 2010). Este parâmetro foi avaliado em vários estudos e ditou que as formas farmacêuticas de Coenzima Q₁₀ solubilizadas são preferíveis às não solubilizadas (Bhagavan & Chopra, 2007) devido à sua elevada absorção e às suas concentrações plasmáticas igualmente elevadas (Kalenikova *et al. cit. in* Prakash *et al.*, 2010). Observou-se que as concentrações plasmáticas da Coenzima Q₁₀ são 2-2,5 vezes mais elevadas durante a terapia oral com as formas solubilizadas de Coenzima Q₁₀ (Chopra *et al. cit. in* Prakash *et al.*, 2010) e que a biodisponibilidade é 3-6 vezes maior do que aquela observada em formas farmacêuticas não solubilizadas de Coenzima Q₁₀ (Miles *et al.*; Zaghloul *et al. cit. in* Prakash *et al.*, 2010).

Os estudos farmacocinéticos da Coenzima Q₁₀ têm contribuído para determinar o perfil de segurança e as *guidelines* das doses para este composto quer em adultos (Shults *et al. cit. in* Miles, 2007), quer em crianças (Miles *et al. cit. in* Miles, 2007). Segundo Hathcock & Shao (*cit. in* Miles, 2007), as doses de Coenzima Q₁₀ recentemente sugeridas em *guidelines*, que aparecem como seguras e bem toleradas em adultos são até 1200 mg/dia, enquanto que nas crianças são consideradas até 10 mg/Kg/dia (Miles *et al. cit. in* Miles, 2007). No entanto, recentes estudos vieram confirmar que doses tão elevadas quanto 3000 mg/dia em doentes com Parkinson são seguras e toleráveis (Bhagavan & Chopra *cit. in* Prakash *et al.*, 2010). Estudos em humanos sugeriram que a Coenzima Q₁₀ é segura, mesmo quando ingerida oralmente em elevadas doses por longos períodos de tempo, no entanto existiram alguns efeitos adversos reportados num pequeno número de indivíduos, apesar de limitativos, como náuseas ou dor de estômago. (Prakash *et al.*, 2010).

2. Papel terapêutico da Coenzima Q₁₀ em diversas patologias

A Coenzima Q₁₀, apesar de ter efeitos adversos limitativos, é considerada como um composto seguro (Pepe *et al.*, 2007) e tem demonstrado, através de estudos efetuados, ser um elemento benéfico na terapêutica de várias doenças em concomitância com a terapêutica padrão. No entanto, este composto não é considerado, nos Estados Unidos da América e na maior parte dos países europeus, como um fármaco que possa ser coberto pelo estado ou que tenha descontos pelo seguro de saúde. Assim sendo, todas as pessoas que queiram tirar partido dos seus benefícios clínicos, têm que pagar (Pepe *et al.*, 2007).

2.1. Doenças Cardiovasculares

O efeito terapêutico da Coenzima Q₁₀, a nível cardiovascular, foi demonstrado por Karl Folkers no início do ano de 1980. A partir dessa altura tem vindo a ser usada nas patologias desta área (Folkers *et al.*; Langsjoen *et al. cit. in* Pepe *et al.*, 2007) como no enfarte agudo do miocárdio e na hipertensão arterial. No entanto, através da revisão

bibliográfica realizada, a Coenzima Q₁₀ também demonstrou ter efeitos benéficos na isquemia cardíaca (Pepe *et al.*, 2007; Kumar *et al.*, 2009), em arritmias (Kumar *et al.*, 2009), em cardiomiopatia dilatada (Kumar *et al.*, 2009; Singh *et al.*, 2007; Littarru & Tiano, 2010), na recuperação da cirurgia bypass (Makhija *et al.*, 2008; Kumar *et al.*, 2009) e também na cardiotoxicidade relacionada com a doxorubicina (Kumar *et al.*, 2009; Littarru, 1994).

2.1.1. Enfarte Agudo do Miocárdio

Os pacientes de enfarte agudo do miocárdio podem ser classificados em 4 classes, de acordo com a *New York Heart Association* (NYHA) (Littarru, 1994).

Tabela 1 - Classes de pacientes de enfarte agudo do miocárdio e sua caracterização segundo NYHA *in* Littarru, 1994.

Classes	Caracterização
Classe I	<u>Não há limitações</u> : atividade física comum não causa fadiga, dispneia ou palpitações.
Classe II	<u>Leve limitação da atividade física</u> : pacientes estão confortáveis em repouso. Atividade física causa fadiga, palpitação, dispneia ou angina.
Classe III	<u>Limitação marcada da atividade física</u> : embora os pacientes se sintam confortáveis em repouso, alguma atividade causa sintomas
Classe IV	<u>Incapacidade para continuar qualquer exercício físico sem desconforto</u> : sintomas estão presentes em repouso.

Esta patologia caracteriza-se pela destruição do músculo cardíaco pela falta de oxigénio - isquemia que resulta da redução ou interrupção do fluxo sanguíneo que chega ao coração (Manual Merck). Normalmente, para se dar um enfarte agudo do miocárdio, a artéria já se encontra com o seu diâmetro reduzido devido à presença de ateromas. Estes podem originar um coágulo se rebentarem ou se rasgarem, permitindo que haja uma diminuição do fluxo sanguíneo, para além de possibilitar a aderência de plaquetas o

que irá aumentar ainda mais o problema (Manual Merck). Os sinais clínicos associados a esta patologia são fraqueza, dispneia, tosse, tonturas (Brashor & Granger, 2007), dor no meio do peito, arritmias, cianose, entre outros (Manual Merck).

A perda da função contrátil do coração ocorre devido à incapacidade da mitocôndria fornecer as quantidades necessárias de ATP às células, resultando na sua morte. A redução da síntese de ATP foi demonstrado num estudo efetuado em mitocôndrias cardíacas isoladas de animais com falha cardíaca (Sharov *et al. cit. in* Pepe *et al.*, 2007) e em corações humanos (Sharov *et al. cit. in* Pepe *et al.*, 2007), relativamente aos controlos que não apresentavam esta situação. Também nesta patologia se verifica um aumento da produção de espécies reativas de oxigénio aquando da reperfusão sanguínea no coração (Singh *et al.*, 2007), o que pode danificá-lo, uma vez que as proteínas mitocondriais e os lípidos podem ser os alvos destas espécies (Pepe *et al.*, 2007). Existem marcadores de stress oxidativo que aumentam no enfarte agudo do miocárdio, como o malonildialdeído e os isoprostanos que podem ser examinados no soro e na urina, respetivamente e cujos níveis se correlacionam com a severidade desta patologia (Belch *et al.*; Cracowski *et al. cit. in* Pepe *et al.*, 2007).

Os níveis de Coenzima Q₁₀ encontram-se baixos nos indivíduos com enfarte agudo do miocárdio comparativamente aos níveis encontrados nos controlos normais. Este facto sugere que existe uma deficiência da Coenzima Q₁₀ nesta situação e que isso poderá ser devido à reduzida ingestão deste composto (Folkers; Freeman & Roubenoff *cit. in* Sander *et al.*, 2006). Segundo Kumar *et al.* (2009), os níveis da Coenzima Q₁₀ no tecido do miocárdio são em média 33% mais baixos do que nos indivíduos controlo. Neste contexto foram efetuados estudos que tinham como objetivo a suplementação da Coenzima Q₁₀ e a análise do seu impacto nos doentes com enfarte agudo do miocárdio.

O tratamento de doentes com enfarte agudo de miocárdio com Coenzima Q₁₀ foi efetuado por Yamamura *et al.*, em 1967. Com isto foi possível verificar, quer nos anos 80, quer nos dias de hoje, a partir de muitos estudos a longo prazo, utilizando parâmetros como ecocardiografias, que este tratamento era seguro e eficaz para ser utilizado (Kumar *et al.*, 2009) (Anexo II). Assim, a Coenzima Q₁₀ foi adicionada a

tratamentos padrão usados no enfarte agudo do miocárdio, como a diuréticos, preparações digitálicas e inibidores ECA (Kumar *et al.*, 2009).

Witte *et al.* (*cit. in Sander et al.*, 2006) efetuaram um estudo durante 9 meses, no qual se adicionou um suplemento que incluía 150 mg/dia de Coenzima Q₁₀ à terapia convencional com inibidores ECA a 30 doentes, com uma fração de ejeção de sangue inferior ou igual a 39%. Como resultado, obtiveram uma melhoria deste parâmetro em 5.3%, assim como um aumento da qualidade de vida.

Singh *et al.* (*cit. in Singh et al.*, 2007) efetuaram um estudo no qual administraram Coenzima Q₁₀ a 120 mg/dia (n=73) ou Vitamina B (n=71) a pacientes com enfarte agudo do miocárdio, durante 1 ano. No final, verificaram que no grupo de pacientes que estiveram sob o efeito da Coenzima Q₁₀, comparativamente ao grupo controlo, tiveram menor ocorrências de eventos cardíacos, como enfarte agudo do miocárdio não fatal e mortes por motivos cardíacos. Também observaram no grupo da Coenzima Q₁₀ que os níveis de colesterol HDL e de vitamina E aumentaram, enquanto que os níveis de espécies reativas como o ácido tiobarbitúrico e malonildialdeído diminuíram relativamente ao grupo controlo. Estes últimos efeitos também foram observados por Kumar *et al.* (*cit. in Kumar et al.*, 2009).

A Coenzima Q₁₀ também demonstrou ter efeitos antioxidantes benéficos durante o desenvolvimento do enfarte agudo do miocárdio (Langsjoen *et al.*; Poggesi *et al.*; Permanetter *et al.*; Munkholm *et al.*; Watson *et al.* *cit. in Pepe et al.*, 2007).

Belardinelli *et al.* (*cit. in Pepe et al.*, 2007) realizaram um estudo em 23 pacientes com enfarte agudo do miocárdio, que se encontravam na classe II e III de NYHA, com 100 mg 3 vezes ao dia de Coenzima Q₁₀ durante 4 semanas e obtiveram bons resultados como o aumento da capacidade de exercício e da fração de ejeção cardíaca. Esta última melhoria (37%) também foi observada por Sander *et al.* (*cit. in Kumar et al.*, 2009) num estudo envolvendo doses de 60 a 200 mg/dia de Coenzima Q₁₀ durante 1 a 6 meses. Sander *et al.* (2006) observou igualmente melhoria do débito cardíaco, sendo que este mencionou três motivos possíveis para isso acontecer nomeadamente, a geração de mais ATP mitocondrial não deixando que houvesse stress

do músculo cardíaco pela falta de energia que poderá ser sentida (Van den Heuvel *et al. cit. in Sander et al.*, 2006), pelo poder antioxidante da Coenzima Q₁₀ evitando danos (Sander *et al.*, 2006) e pelo facto da Coenzima Q₁₀ aumentar o relaxamento do músculo liso vascular evitando a resistência vascular, o que facilita o fluxo sanguíneo (Van den Heuvel *et al. cit. in Sander et al.*, 2006).

Em 1994, outro estudo foi efectuado por Langsjoen *et al. (cit. in Kumar et al.*, 2009), no qual verificaram uma melhoria significativa na classificação pelo NYHA dos doentes de enfarte agudo do miocárdio. Houve a administração de 240 mg/dia de Coenzima Q₁₀ e o seguimento durante 8 anos. Verificaram que 58% dos indivíduos melhoraram numa classe de NYHA, 28% melhoraram em duas classes e 1,2% melhoraram em três classes de NYHA. Observaram também que a melhoria da função do miocárdio ocorreu dentro de 1 mês, ocorrendo o seu máximo em 6 meses, mantendo-se na maioria dos doentes e que a retirada da Coenzima Q₁₀ levou ao declínio desta função.

A Coenzima Q₁₀ também demonstrou noutros ensaios que, quando administrada em doses de estudo a 1000 pacientes durante 1 ano, consegue prevenir 200 hospitalizações devido ao agravamento dos sintomas de enfarte agudo do miocárdio (Morisco *et al. cit. in Kumar et al.*, 2009).

Apesar de existirem muitos estudos relativamente à Coenzima Q₁₀, é difícil fazer comparações entre o grupo de pacientes estudado e o grupo controlo, uma vez que existem diferenças etiológicas, a nível da progressão e estado de doença em cada indivíduo, assim como as diferenças que existem na história clínica de cada doente. No entanto, é de concluir que o tratamento com a Coenzima Q₁₀ no enfarte agudo do miocárdio é realmente benéfico (Pepe *et al.*, 2007). No entanto, não deixa de ser necessário existir outros estudos futuros, se possíveis mais homogéneos, que venham a comprovar igualmente a sua eficácia como um tratamento complementar à terapia convencional estabelecida (Sander *et al.*, 2006).

2.1.2 Hipertensão Arterial

A hipertensão arterial é uma patologia silenciosa, que afeta maioritariamente a raça negra. Na maior parte dos casos, os indivíduos não sabem que padecem dela, pois não têm sintomas associados, ao longo dos anos, até que haja uma lesão de um órgão vital. É caracterizada por um aumento anormal da pressão arterial em repouso (PAS \geq 140 mmHg, PAD \geq 90 mmHg ou a combinação das duas). A hipertensão arterial pode ser de dois tipos: primária, quando tem causa desconhecida que ocorre na maioria dos casos e secundária, que ao contrário da anterior, tem causa conhecida que pode ser doença renal, perturbação hormonal e tumor nas glândulas supra-renais (Manual Merck). Existem também fatores de risco como a obesidade, idade, diabetes, stress, hiperlipidemias, tabaco, consumo excessivo de álcool e sal, cintura > 102 cm no homem e cintura > 88 cm na mulher, hereditariedade, que concomitantemente com qualquer valor de pressão arterial, pode conduzir a um AVC (Polónia, 2006). Para além disso, pode também levar ao rompimento de um aneurisma, insuficiência cardíaca, enfarte agudo do miocárdio, lesões renais (Manual Merck), demência e vasculopatia retiniana (Sutters, 2007).

A escolha da terapêutica para esta doença deve ser escolhida tendo em conta não só os valores da pressão arterial, mas também os fatores de risco referidos, a lesão de órgãos alvo e antecedentes de AVC (Polónia, 2006).

Apesar de haver muitas opções terapêuticas para o tratamento da hipertensão arterial como diuréticos, depressores da atividade do sistema nervoso simpático como os bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores alfa-adrenérgicos, vasodilatadores diretos, bloqueadores da entrada de cálcio, modificadores do SRA como os inibidores da ECA e os ARA's (Polónia, 2006), existem alguns efeitos adversos nomeadamente disfunções cardíaca ou renal, tosse e depressão (Pepe *et al.*, 2007).

A partir de estudos clínicos e em laboratório, a Coenzima Q₁₀ demonstrou ter um potencial efeito hipotensivo (Yamagami *et al.*; Singh *et al.*; Burke *et al.*; Hodgson *et al. cit. in* Pepe *et al.*, 2007) para além de outros benefícios (Anexo III). Muitos estudos, a partir de 1975, vêm comprovar este potencial efeito, assim como também vieram

demonstrar que não existiam efeitos adversos relevantes com o uso da Coenzima Q₁₀, mesmo quando administrada em altas doses (Hodgson *et al. cit. in* Pepe *et al.*, 2007).

Estudos efetuados em ratos hipertensos observaram que existia uma deficiência enzimática no complexo II da fosforilação oxidativa nos leucócitos (Iwamoto *et al. cit. in* Kumar *et al.*, 2009), verificando-se níveis baixos de Coenzima Q₁₀. Yamagami *et al. (cit. in* Kumar *et al.*, 2009) também encontraram esta deficiência em humanos com hipertensão crônica comparativamente aos controlos saudáveis (39% vs. 6%) (Kumar *et al.*, 2009). Para verificar se esta deficiência estaria envolvida com a presença desta patologia, resolveram efetuar um estudo no qual aumentaram a atividade deste complexo, aumentando, assim, a Coenzima Q₁₀, e observaram que houve uma diminuição quer da PAS, quer da PAD. Também foi demonstrado num estudo de Hodgson *et al. (cit. in* Pepe *et al.*, 2007) em 80 doentes com diabetes tipo II e dislipidemia usando 100 mg de Coenzima Q₁₀ duas vezes ao dia, durante 12 semanas, que a Coenzima Q₁₀ não só baixou a pressão arterial, como também melhorou o controlo glicémico em diabéticos tipo II, talvez por melhorar a resistência à insulina (Kumar *et al.*, 2009). Kumar *et al.* (2009) demonstrou também que a Coenzima Q₁₀ reduz a PAS em até 17 mmHg e a PAD até 10 mmHg sem haver qualquer efeito secundário significativo e que as doses com as quais se conseguia obter um decréscimo significativo da pressão arterial em doentes hipertensos eram entre os 30 mg/dia a 360 mg/dia. É importante referir que em todos estes estudos a Coenzima Q₁₀ não foi usada isoladamente, mas sim adicionada à terapêutica anti-hipertensora tradicional.

Em 2008, Kimura & Kimura (*cit. in* Kumar *et al.*, 2009) reportaram um caso satisfatório com o uso de Coenzima Q₁₀ no tratamento da hipertensão arterial. Uma senhora de 67 anos de idade apresentava, mesmo com a terapêutica de um anti-hipertensor da classe dos ARA's durante 5 anos, uma PAS de 155 mmHg e PAD de 100 mmHg, assim como alguns efeitos indesejáveis. Após a administração da Coenzima Q₁₀, esta obteve uma PAD normalizada numa semana e uma PAS também normalizada após 1 mês.

Langsjoen *et al. (cit. in* Kumar *et al.*, 2009) efetuaram um estudo em 109 doentes hipertensos no qual adicionaram 225 mg/dia de Coenzima Q₁₀ às suas terapias

anti-hipertensoras padrão. Observaram nos primeiros 6 meses de estudo melhorias no estado funcional e clínico dos doentes tratados necessitando estes de diminuir a sua terapia anti-hipertensora. Foi determinado que 51% dos doentes estavam aptos para diminuir os fármacos anti-hipertensores numa média de 4,4 meses após o início da administração de Coenzima Q₁₀.

Apesar destes estudos realizados (Anexo III) e de se terem obtido resultados satisfatórios com o uso da Coenzima Q₁₀, o seu mecanismo de ação na hipertensão arterial ainda não está bem claro (Pepe *et al.*, 2007). No entanto, existem hipóteses para justificar o seu efeito hipotensor. Pode ser a nível do endotélio vascular, uma vez que a Coenzima Q₁₀ promove a vasodilatação diminuindo a resistência do fluxo sanguíneo (Kamoto *et al. cit. in* Kumar *et al.*, 2009), devido às suas propriedades antioxidantes (Ignarro *et al. cit. in* Kumar *et al.*, 2009), devido ao efeito sentido a nível da angiotensina e aldosterona (Kumar *et al.*, 2009). A Coenzima Q₁₀ reduz as secreções de aldosterona e compromete o efeito da angiotensina na retenção de sódio (Louis *et al. cit. in* Kumar *et al.*, 2009).

A Coenzima Q₁₀ apresenta benefícios na terapia anti-hipertensora (Kumar *et al.*, 2009). Segundo Pepe *et al.* (2007), a Coenzima Q₁₀ pode ser bastante útil quando usada concomitantemente com os fármacos anti-hipertensores. É aceitável adicionar a Coenzima Q₁₀ à terapia convencional, principalmente em doentes que apresentam efeitos adversos aos fármacos padrão usados nesta patologia.

2.2. Miopatias induzidas pelas estatinas

A aterosclerose é uma patologia que está relacionada com hiperlipidemias ou dislipidemias que se caracteriza pela elevação dos níveis de colesterol, sobretudo das LDL. Existem fármacos, nomeadamente as estatinas, que associadas à dieta, ao controlo de peso, à atividade física regular e à interrupção dos hábitos tabágicos, contrariam o processo da aterosclerose e, assim, as doenças cardiovasculares (Brandão, 2006).

As estatinas têm como ação principal inibir a enzima HMG-CoA redutase que é essencial no ciclo do mevalonato para a produção de colesterol (Caso *et al.*, 2007; Marcoff & Thompson, 2007; Mas & Mori, 2010) (Figura 5). Em humanos estima-se que 45% a 95% da atividade enzimática é inibida dependendo da escolha das estatinas, assim como da sua dose (Mukhtar & Reckless *cit. in* Mas & Mori, 2010).

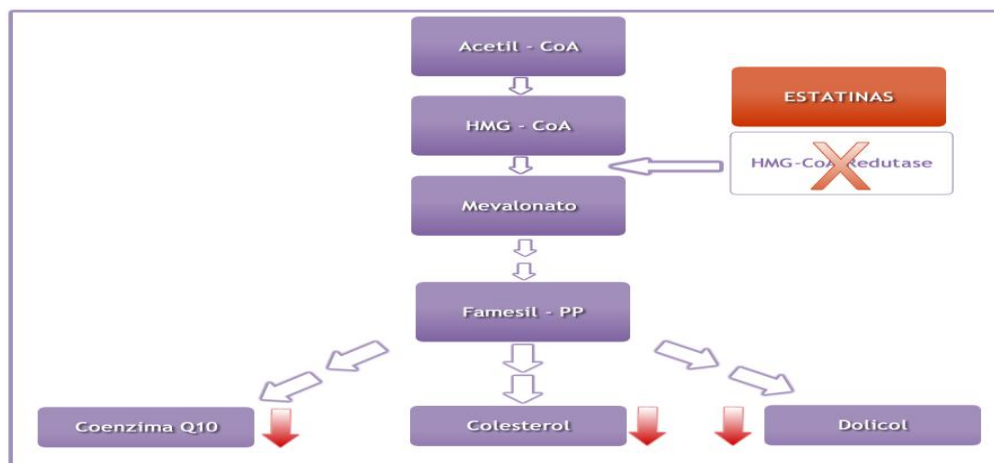


Figura 5 – Ação das estatinas no ciclo do mevalonato adaptado de Mas & Mori, 2010.

No entanto, como demonstrado na Figura 2, esta via de síntese é também necessária para a produção de dolicol e Coenzima Q₁₀. Assim sendo, havendo o tratamento com as estatinas, os níveis da Coenzima Q₁₀ diminuem (Langsjoen & Langsjoen *cit. in* Littarru & Tiano, 2007), assim como os níveis de colesterol e de dolicol (Caso *et al.*, 2007) (Figura 3). Para comprovar as alterações sentidas, principalmente da Coenzima Q₁₀ com o uso de estatinas, vários autores fizeram estudos em modelos animais (Willis *et al. cit. in* Mas & Mori, 2010) e em modelos humanos (Folkers *et al. cit. in* Mas & Mori, 2010) de forma a avaliá-las a nível plasmático (Anexo IV) e a nível muscular (Anexo V).

A análise dos níveis plasmáticos da Coenzima Q₁₀ iniciou-se em 1990 com Folkers *et al. (cit. in* Littarru & Lagsjoen, 2007), na qual se verificou, efetivamente, um decréscimo dos níveis plasmáticos de Coenzima Q₁₀ com o uso de lovastatina em humanos. Outros estudos evidenciaram que este declínio era frequente e significativo com o uso de estatinas quando tomadas em elevadas doses e era mais notável em idosos (Littarru & Langsjoen, 2007). Seguiu-se depois, em 1993, um outro estudo que tinha

como objetivo demonstrar, com o uso de estatinas, o decréscimo não só da síntese de Coenzima Q₁₀, mas também da síntese do dolicol e do colesterol (Ghirlanda *et al. cit. in* Littarru & Langsjoen, 2007). Estes autores mostraram não só que o tratamento com sinvastatina ou pravastatina baixou os níveis plasmáticos de colesterol total (26%) assim como os níveis plasmáticos de Coenzima Q₁₀ (33%) em indivíduos normais, como também demonstraram uma diminuição destes mesmos parâmetros em indivíduos hipercolesterolémicos (diminuição de 50% de colesterol total e de 54% de Coenzima Q₁₀) (Ghirlanda *et al. cit. in* Mas & Mori, 2010). Davidson *et al. (cit. in* Mas & Mori, 2010; Marcoff & Thompson, 2007) também referiu um declínio da Coenzima Q₁₀ em 1049 pacientes hipercolesterolémicos com o uso de atorvastatina (10 mg/dia a 20 mg/dia) e de lovastatina (20 mg/dia a 40 mg/dia), em 38% e 27%, respetivamente, Rundek *et al. (cit. in* Littarru & Langsjoen, 2007) conduziu uma investigação com atorvastatina, em doentes em risco de doenças cardiovasculares e AVC, e observou igualmente um decréscimo significativo dos níveis plasmáticos de Coenzima Q₁₀ após 14 dias de tratamento. Por sua vez, Bleske *et al. (cit. in* Mas & Mori, 2010) não observou qualquer alteração nos níveis plasmáticos de Coenzima Q₁₀ com o uso de 20 mg/dia de pravastatina ou de 10 mg/dia de atorvastatina, em voluntários saudáveis. Marcoff & Thompson (2007) sugerem que esta diminuição dos níveis plasmáticos de Coenzima Q₁₀ pode ser devida ao facto de existir uma redução dos níveis de LDL. Foi demonstrado de facto, que havia uma correlação significativa entre o decréscimo dos níveis plasmáticos da Coenzima Q₁₀ e dos níveis plasmáticos de colesterol total e de LDL através de um estudo efetuado por Berthold *et al. (cit. in* Marcoff & Thompson, 2007). Neste estudo utilizou-se ezetimibe, um inibidor da absorção do colesterol proveniente da alimentação, que aumenta também a síntese de colesterol endógeno (Marcoff & Thompson, 2007; Littarru & Langsjoen, 2007) e a sinvastatina. Como amostra usaram-se 72 homens saudáveis que receberam ou ezetimibe a 10 mg/dia, ou sinvastatina a 40 mg/dia, ou ambos, durante 2 semanas. Observou-se que o grupo do ezetimibe não obteve redução dos níveis plasmáticos da Coenzima Q₁₀, enquanto que no grupo com a combinação dos dois fármacos e no grupo da sinvastatina houve, realmente, um decréscimo (Littarru & Langsjoen, 2007).

A nível muscular (Anexo V) não houve informação sobre um decréscimo dos níveis de Coenzima Q₁₀ após o tratamento com pequenas doses de estatinas, segundo as

análises efetuadas em humanos (Marcoff & Thompson, 2007). No entanto, em estudos humanos realizados por Laaksonen *et al.* (*cit. in* Mas & Mori, 2010; Marcoff & Thompson, 2007) demonstraram que houve um aumento dos níveis musculares de Coenzima Q₁₀ (cerca de 47%) após 4 semanas de existir um tratamento com lovastatina a 20 mg/dia e também após 6 meses com um tratamento com sinvastatina a 20 mg/dia. Por sua vez, Paiva *et al.* (*cit. in* Mas & Mori, 2010; Marcoff & Thompson, 2007) evidenciaram uma redução significativa dos níveis musculares de Coenzima Q₁₀ (34%) somente com a administração de 80 mg/dia de sinvastatina durante 8 semanas num grupo de doentes hipercolesterolémicos, comparativamente aos grupos de doentes aos quais foi administrado 40 mg/dia de atorvastatina ou placebo. Lamperti *et al.* (*cit. in* Littarru & Langsjoen, 2007) investigaram biópsias de músculos de 18 pessoas com sintomas musculares relacionados com o tratamento com estatinas ou com níveis de CK elevados e observaram que em dois doentes existia evidências de disfunção mitocondrial e que outros dois tinham pequenas fibras necrosadas.

As estatinas normalmente são bem toleradas pelos doentes a curto prazo (Littarru & Langsjoen, 2007), no entanto podem apresentar vários efeitos adversos como alterações gastrointestinais (flatulência, alterações do trânsito intestinal, etc.), fadiga, dor localizada, cefaleias, eritemas, aumento assintomático das transaminases (Brandão, 2006), leve aumento dos níveis da CK, fraqueza muscular e cólicas (Littarru & Langsjoen, 2007). Podem igualmente provocar problemas musculares nomeadamente, miopatias como mialgias benignas, miosite e, em casos extremamente raros, rabdomiólise (Sewright *et al. cit. in* Mas & Mori) que só origina 1,5 mortes por 10 milhões de prescrições (Staffa *et al. cit. in* Marcoff & Thompson, 2007).

Os mecanismos pelos quais as estatinas provocam problemas musculares ainda não estão bem definidos, no entanto existem vários propostos para este acontecimento. Foi considerado, entre eles, a interrupção da cadeia transportadora de electrões devido aos baixos níveis de Coenzima Q₁₀ resultante da ação das estatinas (Figura 3) e consequente decréscimo na produção da ATP, que é essencial para fornecer energia para a contração muscular e outras funções celulares vitais (Mas & Mori, 2010; Thompson *et al.*; Franc *et al. cit. in* Caso *et al.*, 2007). Este mecanismo é tido como a teoria mais popular pelos autores Marcoff & Thompson (*cit. in* Mas & Mori, 2010) e

Levy & Kohlhaas (*cit. in* Mas & Mori, 2010) para a ocorrência da miopatia induzida pelas estatinas e é acompanhado por um *ratio* lactato/piruvato elevado levando ao decréscimo da capacidade aeróbica do músculo, com aumento da fadiga muscular (De Pineaux *et al. cit. in* Caso *et al.*, 2007). No entanto existem outros mecanismos sugeridos como o facto de existir um decréscimo na biossíntese de colesterol, que por sua vez, faz com que exista uma diminuição do conteúdo de colesterol membranar e, conseqüentemente a sua fluidez fazendo com que haja alteração dos canais de sódio, potássio e cloreto necessários para a excitação membranar (Sirvent *et al. cit. in* Mas & Mori, 2010) e também a indução da apoptose levando à morte celular, e a predisposição genética (Mas & Mori, 2010).

Existem várias definições das doenças musculares tendo em conta a *American College of Cardiology/American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute* (ACC/AHA/NHLBI) *Clinical Advisory* (Pasternak *et al. cit. in* Mas & Mori, 2010) e a *National Lipid Association's (NLA) Muscle Safety Expert Panel* (Anexo I). Esta última baseia-se no grau da elevação da CK, nas queixas musculares e é maioritariamente usada para classificar os estudos clínicos (Thompson *et al. cit. in* Mas & Mori, 2010). Estas organizações também sugeriram os fatores de risco inerentes ao aparecimento das doenças musculares com o uso de estatinas, sendo eles a dose de estatinas, idade (superior a 70 anos ou a 80 anos), doenças associadas como a diabetes e hipotiroidismo, problemas nas funções renal e hepática, medicação concomitante, entre outras. Esta última é importante, uma vez que certas estatinas como a lovastatina, a sinvastatina e a atorvastatina são metabolizadas pelo Citocromo P-450, que é o sistema no qual existe a metabolização de muitos outros fármacos. Assim sendo, a administração concomitante de outros fármacos que partilham do mesmo sistema enzimático de metabolização, poderá provocar interação, levando a um aumento dos níveis plasmáticos das estatinas (Mas & Mori, 2010), e conseqüentemente levar a um aumento dos efeitos adversos, nomeadamente as miopatias.

Segundo Littarru & Langsjoen (2007), 5-10% das pessoas que usam placebo desenvolvem dores musculares, enquanto que com o tratamento com estatinas existem mais 5% de queixas de desenvolvimento de sintomas musculares. Law & Rudnicka (*cit. in* Mas & Mori, 2010) elaboraram um estudo que revelou uma incidência de 190 casos

de dores musculares leves, 5 casos de miopatias e 1,6 casos de rabdomiólise por 100.000 doentes por ano.

Tendo em conta estes efeitos evidenciados com o consumo de estatinas, podem tomar-se certas medidas de forma a evitá-los como o uso de pequenas doses de estatinas para se atingirem os objetivos terapêuticos e informar os doentes para a importância de referir possíveis dores musculares ou fraqueza inesperadas (Littarru & Langsjoen, 2007). A suplementação dos doentes que estão submetidos ao tratamento com as estatinas com Coenzima Q₁₀ até 600 mg/dia, visto que não tem efeitos secundários (Mori *et al. cit. in* Mas & Mori, 2010) e que promove o aumento dos níveis plasmáticos de Coenzima Q₁₀ (Mori *et al. cit. in* Mas & Mori, 2010; Folkers *et al.*; Miyake *et al.*; Bargossi *et al.*; Silver *et al. cit. in* Marcoff & Thompson, 2007) é também uma abordagem possível como vários estudos demonstram (Anexo VI). Este aumento foi demonstrado por Mabuchi *et al. (cit. in* Mas & Mori, 2010) num estudo conduzido em 49 doentes hipercolesterolémicos tratados com 10 mg/dia de atorvastatina durante 16 semanas. Foi-lhes administrado 100 mg/dia de Coenzima Q₁₀ como suplemento o que resultou na recuperação dos níveis plasmáticos da Coenzima Q₁₀. Esta suplementação também pode reduzir os efeitos musculares das estatinas em pessoas que consomem grandes doses destes fármacos (Thibault *et al.*; Kim *et al. cit. in* Marcoff & Thompson, 2007).

A lovastatina tem sido considerada como um potencial tratamento para cancro em doses até 45 mg/kg de peso corporal (Marcoff & Thompson, 2007), no entanto estão inerentes as miopatias induzidas por estes fármacos. No entanto, evidenciou-se num estudo que, com a suplementação de Coenzima Q₁₀ a 240 mg/dia em doentes que estavam a ser tratados com 2mg/kg/dia até 45 mg/kg/dia de lovastatina, houve um decréscimo na severidade dos sintomas de miopatias, apesar de não ter sido notado, comparado aos doentes não suplementados, reduções na frequência de miopatias induzidas pela lovastatina (Thibault *et al. cit. in* Marcoff & Thompson, 2007; Littarru & Langsjoen, 2007). Num outro estudo com 16 doentes com adenocarcinoma gástrico avançado que estavam sujeitos ao tratamento com lovastatina a 35 mg/kg/dia durante 7 dias consecutivos foi-lhes administrados 240 mg/dia de Coenzima Q₁₀ e os autores observaram que houve uma resolução dos sintomas com sucesso, à exceção de 2

doentes que desenvolveram um aumento dos níveis de CK, mialgia e fraqueza muscular (Kim *et al. cit. in* Marcoff & Thompson, 2007). Caso *et al.* (2007) também demonstraram que a suplementação com Coenzima Q₁₀ em doentes tratados com estatinas é favorável, uma vez que eles verificaram que há um declínio dos níveis plasmáticos de Coenzima Q₁₀ em 25% a 50 % após o tratamento com estatinas. Estes autores elaboraram um estudo em pacientes com sintomas miopáticos devido ao uso de estatinas, aos quais administraram Coenzima Q₁₀ a 100 mg/dia ou vitamina E a 400 UI/dia durante 30 dias. Como resultados obtiveram um decréscimo quer das dores musculares, quer das dores que interferiam com a atividade diária em 40% e 38% respetivamente no grupo dos doentes suplementados com Coenzima Q₁₀, ao contrário do grupo tratado com vitamina E, no qual não se obteve alterações. No entanto foi também demonstrado que em doentes que tomem sinvastatina em doses superiores a 40 mg/dia, mesmo que haja uma suplementação com Coenzima Q₁₀ a 200 mg/dia durante 12 semanas de estudo, não há melhorias quanto à tolerância às estatinas ou em mialgias (Young *et al. cit. in* Mas & Mori, 2010). Por sua vez, Walravens *et al.*, Lees & Lees, Chariot *et al. (cit. in* Littarru & Langsjoen, 2007) descreveram sintomas musculares graves com o tratamento com a sinvastatina ou lovastatina e cuja resolução se daria com a suplementação de Coenzima Q₁₀ em diferentes doses. Também foi demonstrado num estudo elaborado por Folkers *et al. (cit. in* Littarru & Langsjoen, 2007) o benefício da suplementação da Coenzima Q₁₀ em doentes cardíacos, cuja situação piorava com a adição de lovastatina à terapêutica. Um estudo recente foi realizado em 50 pacientes que estavam a ser tratados com estatinas e que mostravam ter efeitos adversos durante 28 meses. Todos os pacientes foram suplementados com Coenzima Q₁₀ e seguidos durante 22,4 meses. Durante esse tempo houve um melhoramento marcante no decréscimo da fadiga, mialgia, dispneia e perda de memória (Langsjoen *et al. cit. in* Littarru & Langsjoen, 2007). No entanto, recentemente num estudo realizado por Bookstaver *et al.* (2012) foi concluído que a Coenzima Q₁₀ quando administrada a 60 mg duas vezes por dia, não produzia uma resposta benéfica na melhoria dos sintomas adversos musculares induzidos por estatinas comparativamente ao placebo. Encontraram melhorias após um mês da suplementação, mas referiram-nas como sendo um efeito placebo.

2.3. Fadiga física inerente ao exercício físico

A fadiga é definida como uma dificuldade em iniciar ou manter uma atividade de forma voluntária (Chaudhuri & Behan *cit. in* Mizuno *et al.*, 2008). É um sintoma comum, não só em situações de doença, mas também em indivíduos saudáveis (Grandjean; Ream & Richardson; Ream & Richardson *cit. in* Mizuno *et al.*, 2008) e pode ser classificada em fadiga física ou mental (Mizuno *et al.*, 2008).

O exercício físico faz com que haja trabalho muscular e este, por sua vez, leva à produção de espécies reativas de oxigénio e outros radicais (Alessio *et al. cit. in* Mizuno *et al.*, 2008) que estão relacionados com o aparecimento de fadiga devido à oxidação proteica existente. No entanto, os indivíduos para se protegerem contra estes danos oxidativos musculares têm na sua constituição sistemas enzimáticos endógenos, que ao serem combinados com antioxidantes provenientes da alimentação, levam à neutralização das espécies reativas prejudiciais (Mizuno *et al.*, 2008).

Houve algumas investigações no que respeita ao efeito anti-fadiga da Coenzima Q₁₀ (Anexo VII). Nalguns destes estudos houve a administração oral de Coenzima Q₁₀ a 70-100 mg/dia durante várias semanas ou meses. No entanto, os resultados não foram muito favoráveis, pois não se verificaram os efeitos pretendidos quanto à captação de oxigénio, inibição da peroxidação lipídica, evolução da performance no exercício físico, comparativamente ao grupo placebo. Tudo isto pode ter ocorrido pelo facto de não ter havido uma dose adequada de Coenzima Q₁₀ para promover efeitos anti-fadiga (Braun *et al.*; Mizuno *et al.*; Nielsen *et al.*; Weston *et al. cit. in* Mizuno *et al.*, 2008). No entanto, foi demonstrado por Ylikoski *et al. (cit. in* Mizuno *et al.*, 2008) que independentemente da dose administrada de Coenzima Q₁₀, aquilo que realmente importava para o efeito anti-fadiga eram os níveis plasmáticos de Coenzima Q₁₀. Mais tarde, num outro estudo efetuado por Mizuno *et al.* (2008) em 17 indivíduos voluntários saudáveis, durante 1 semana, houve o aumento das doses de administração de Coenzima Q₁₀ (100 a 300 mg/dia) para testar os seus efeitos anti-fadiga. Não se observaram efeitos adversos, mas sim uma melhoria na performance física e um menor período de recuperação nos indivíduos que tomaram 300 mg/dia de Coenzima Q₁₀ durante uma semana, comparativamente aos indivíduos do grupo do placebo. Num outro estudo em

18 atletas de *Kendo*, a administração de Coenzima Q₁₀ a 100 mg/dia durante 14 dias antes do treino fez com que houvesse uma diminuição dos níveis de CK e peroxidação lipídica comparativamente ao grupo do placebo (Kon *et al.*, 2008).

O efeito anti-fadiga da Coenzima Q₁₀ ainda não está bem claro, no entanto para haver uma maior certeza quanto a este efeito será necessário existir mais estudos com maior número de amostra, maior variedade nas dosagens administradas e tempo definido (Mizuno *et al.*, 2008).

2.4. Infertilidade masculina e Pré-eclâmpsia

A infertilidade masculina tem uma patogénese e etiologia ainda não muito claras, sendo que uma proporção significativa desta patologia (10%) (Associação Portuguesa de Fertilidade) é considerada idiopática e acompanhada usualmente, por OAT (Safarinejad, 2009), que é caracterizada pela diminuição do número de espermatozóides (oligospermia), pela diminuição do movimento de espermatozóides (astenospermia) e pela alteração da forma dos espermatozóides (teratospermia) (Allina Hospitals & Clinics). A infertilidade masculina pode, no entanto, ter como causa a criptorquidia (descida incompleta dos testículos para o escroto ficando no canal inguinal ou região abdominal), anomalias do cariótipo e endócrinas, ejaculação retrógrada, azoospermia obstrutiva ou secretora, lesões do escroto, tumores malignos e anomalias anatómicas (Associação Portuguesa de Fertilidade). O facto de existir uma maior industrialização, a utilização de químicos, a exposição repetida a compostos perigosos, ao calor excessivo, à quimioterapia, a drogas como ao álcool e à marijuana leva a que haja uma diminuição da qualidade de esperma (Carlsen *et al. cit. in* Safarinejad, 2009; Stuller, 2007). Por sua vez, a existência de espécies reativas de oxigénio e a baixa capacidade antioxidante, faz com que haja danos nas funções dos espermatozóides, promovendo a infertilidade masculina (Safarinejad, 2009; Littarru & Tiano, 2007).

A Coenzima Q₁₀ foi encontrada na mitocôndria dos espermatozóides, sendo que a sua biodisponibilidade vai condicionar a energia destas células (Lewin & Lavon *cit. in* Safarinejad, 2009). Também graças a certos estudos (Anexo VIII), foi verificado que

existe uma correlação direta entre a presença da Coenzima Q₁₀ e os parâmetros do sémen (Mancini *et al. cit. in* Safarinejad, 2009), como a densidade, a mobilidade, a morfologia e o volume.

O efeito da Coenzima Q₁₀ quanto à redução ou ausência de mobilidade dos espermatozoides (astenozoospermia) foi demonstrado pelos autores Lewin & Levon (*cit. in* Littarru & Tiano, 2007) e seguidamente, outros estudos foram efetuados neste âmbito. Balercia *et al. (cit. in* Littarru & Tiano, 2007) formularam uma investigação em 22 pacientes com astenozoospermia, aos quais administraram Coenzima Q₁₀ a 200 mg/dia durante 6 meses. Uma análise ao sémen foi realizada após 6 meses da interrupção da terapia e observaram-se um aumento dos níveis de Coenzima Q₁₀ no plasma seminal (42,0±5,1 para 127,1±1,9 ng/ml), um aumento do conteúdo de Coenzima Q₁₀ nos espermatozoides (3,1±0,4 para 6,5±0,3 ng/10⁶ células). Quanto à concentração e morfologia dos espermatozoides, não houve diferenças significativas. No entanto, a nível da mobilidade, após 6 meses da interrupção da administração de Coenzima Q₁₀, houve uma redução significativa (16,34±3,43 para 9,50±2,28%). Ainda neste estudo, 3 esposas de 22 homens que integraram no estudo ficaram grávidas de forma espontânea após a interrupção da terapia. Foram também encontrados resultados similares aos anteriores num estudo efetuado por Safarinejad (*cit. in* Littarru & Tiano, 2010). Este autor administrou 300 mg/dia de Coenzima Q₁₀ ou placebo a 212 homens com OAT, durante 26 semanas e observou uma melhoria da mobilidade, da densidade e da quantidade dos espermatozoides no grupo da Coenzima Q₁₀, comparativamente ao grupo do placebo (Safarinejad, 2009). Há que considerar que os resultados analíticos do sémen podem variar entre os homens tendo em conta a sua alimentação e a sua região geográfica, uma vez que estes são fatores que podem alterar os sistemas reprodutivo e endócrino (Safarinejad, 2009).

Safarinejad (2009) considera que a melhoria dos parâmetros de sémen verificados nos estudos anteriores ocorre devido à ação antioxidante da Coenzima Q₁₀, uma vez que esta é capaz de equilibrar a quantidade de agentes antioxidantes e de espécies reativas de oxigénio que, como referido anteriormente, podem ser considerados como agentes etiológicos da infertilidade masculina.

A pré-eclâmpsia é uma doença que se verifica em 5% das mulheres grávidas, sendo mais frequente em mulheres que se encontram nas primeiras gravidezes e que já têm um histórico de tensão arterial elevada ou algum problema a nível dos vasos sanguíneos. Caracteriza-se por uma elevada tensão arterial (PAS \geq 140 mmHg ou PAD \geq 90 mmHg) seguida de uma eliminação de proteínas pela urina ou de retenção de líquidos entre a vigésima semana de gravidez e o final da primeira semana após o parto e é, normalmente, mortal a não ser que haja um tratamento rápido (Manual Merck; Crombleholme, 2007). A patogénese da pré-eclâmpsia ainda não está completamente entendida (Teran *et al.*, 2003; Redman & Sargent *cit. in* Teran *et al.*, 2009), mas é geralmente aceite que a placenta está implicada na resposta inflamatória materna generalizada caracterizada pela ativação das células endoteliais vasculares maternas e leucócitos (Redman & Sargent *cit. in* Teran *et al.*, 2009). Além disso há um aumento da peroxidação lipídica (Redman & Sargent; Spinnato & Livingston *cit. in* Teran *et al.*, 2009) e uma redução marcada da proteção antioxidante, quer no plasma, quer nos tecidos sugerindo que o stress oxidativo possa também estar envolvido no desenvolvimento da pré-eclâmpsia (Teran *et al.*, 2003). A disfunção endotelial é também conhecida por ter um possível papel patogénico na pré-eclâmpsia (Teran *et al. cit. in* Littarru & Tiano, 2010).

Até 2003 não houve qualquer estudo que definisse quais os valores de Coenzima Q₁₀ em mulheres grávidas sem complicações e em mulheres grávidas com pré-eclâmpsia. Teran *et al.* (2003) formularam, então, o primeiro estudo neste âmbito (Anexo IX) e evidenciaram que durante a pré-eclâmpsia havia um decréscimo dos níveis plasmáticos de Coenzima Q₁₀ comparados aos níveis existentes em mulheres grávidas sem complicações. Estes resultados foram depois confirmados com outros estudos posteriores (Teran *et al.*; Palan *et al. cit. in* Teran *et al.*, 2009).

Teran *et al.* (2009) decidiram, perante estes resultados, investigar se a suplementação com Coenzima Q₁₀ reduzia o risco da pré-eclâmpsia em mulheres com gestação complicada. Selecionaram 235 mulheres com riscos aumentados de pré-eclâmpsia e administraram-lhes 200 mg/dia de Coenzima Q₁₀ ou placebo entre as 16 e 22 semanas de gestação até ao parto. Como resultado, a taxa global de pré-eclâmpsia foi de 20% havendo diferenças significativas entre o grupo da Coenzima Q₁₀ e o grupo do

placebo, que apresentaram 14,4% e 25,6%, respectivamente. Foi escolhida a dosagem de 200 mg/dia (100 mg 2 vezes por dia) baseando-se na hipótese de existir um maior requisito de nutrientes aquando da gravidez.

2.5. Doença de Parkinson

A doença de Parkinson é uma desordem neurodegenerativa e progressiva do sistema nervoso central que provoca problemas a nível do movimento como tremor, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural com inclinação da cabeça e do tronco para a frente, e um caminhar com passos pequenos e arrastados devido à deficiência de dopamina na via nigroestriatal do cérebro (Lang & Lozano *cit. in* Galpern & Cudkowicz, 2007; Marsden, Teive *cit. in* Goulart & Pereira, 2005; Coelho, 2007). Durante a progressão da doença, podem existir alterações emocionais e *deficits* cognitivos (Jenkinson *et al.*; Kuopio *et al.*; Peto *et al. cit. in* Goulart & Pereira, 2005). Ainda não se conhecem as causas desta doença, mas os fatores genéticos e ambientais podem estar relacionados com o seu aparecimento (Marsden, Teive *cit. in* Goulart & Pereira, 2005). Em 1979 descobriu-se que um tóxico, conhecido por MPTP, provocava um síndrome parkinsoniano muito semelhante àquele verificado nos doentes de Parkinson. Descobriu-se, igualmente, em estudos ecológicos que têm vindo a ser efetuados, que existe uma associação entre o aumento da frequência da doença e os tóxicos existentes no ambiente em que a população está inserida (Coelho, 2007). Este composto, quando no organismo, é captado pela mitocôndria dos neurónios dopaminérgicos levando à interrupção da fosforilação oxidativa pela inibição do complexo I da cadeia transportadora de eletrões conduzindo ao aumento da produção de espécies reativas de oxigénio (Clerehugh *et al.*, 2008). Parker *et al.*, Haas *et al. (cit. in* Galpern & Cudkowicz, 2007) também evidenciaram uma redução significativa da atividade do complexo I da cadeia transportadora de eletrões nas mitocôndrias das plaquetas dos indivíduos com Parkinson, comparativamente ao grupo controlo. Assim sendo, a disfunção mitocondrial e o stress oxidativo também são considerados como fatores que conduzem ao aparecimento desta doença (Galpern & Cudkowicz, 2007). A Coenzima Q₁₀ tem sido, a partir de alguns estudos, considerada como um potencial

biomarcador periférico para determinar o estado antioxidante dos indivíduos com doença de Parkinson (Michley *et al.*, 2012).

Segundo Marsden (*cit. in* Goulart & Pereira, 2005) esta doença atinge 1 em cada 1000 pessoas da população em geral, sendo que os sintomas são mais frequentes nos indivíduos com 60 anos de idade existindo, portanto, uma maior prevalência nesta faixa etária. Em Portugal existem dois estudos epidemiológicos de prevalência que determinam a existência aproximada de 12000 doentes de Parkinson (Coelho, 2007).

Com o passar do tempo, foram-se desenvolvendo novos tratamentos para a doença de Parkinson e, por isso, foi necessário originar escalas para avaliar esta patologia (Hely *et al.*, Henderson *et al.*, Van Hilten *et al. cit. in* Goulart & Pereira, 2005), nomeadamente a escala de Hoehn e Yahr, a escala de incapacidade da Northwestern University, a escala de avaliação da doença de Parkinson de Webster, a escala de Sydney, o questionário de doença de Parkinson, a qualidade de vida na doença de Parkinson, a escala de atividade de Parkinson e a escala unificada de avaliação da doença de Parkinson (UPDRS). A escala unificada de avaliação da doença de Parkinson é composta por 42 itens divididos em 4 partes, como a atividade mental, comportamento e humor, atividades da vida diária, exploração motora e complicações da terapia medicamentosa (Van Hilten *et al.*, Horta, Martínez-Martín *et al. cit. in* Goulart & Pereira, 2005), sendo que a sua pontuação varia de 0 a 4 em que o valor máximo indica um maior comprometimento do indivíduo enquanto que o mínimo indica normalidade (Goulart & Pereira, 2005). Esta escala foi utilizada nos estudos clínicos da Coenzima Q₁₀ na doença de Parkinson (Anexo X).

Shults *et al. (cit. in* Galpern & Cudkowicz, 2007) referiram, através de estudos realizados, que os níveis de Coenzima Q₁₀ na mitocôndria se encontravam baixos em indivíduos que padecem da doença de Parkinson sugerindo uma correlação com a atividade do complexo I da fosforilação oxidativa. Para além disso, também foi observado uma maior quantidade de Coenzima Q₁₀ oxidada em detrimento da Coenzima Q₁₀ reduzida suportando o papel do stress oxidativo na patogénese da doença (Sohmiya *et al. cit. in* Galpern & Cudkowicz, 2007). Devido a estes resultados, formulou-se a ideia de que o aumento da Coenzima Q₁₀ nos doentes de Parkinson, através da

suplementação, poderia ter um efeito terapêutico benéfico na progressão da doença. Assim sendo, vários estudos foram efetuados.

Um dos estudos realizados ocorreu em 1998 por Shults *et al.* (*cit. in Galpern & Cudkowicz, 2007*), no qual queriam medir a tolerabilidade, a absorção da Coenzima Q₁₀, os níveis plasmáticos de Coenzima Q₁₀, a função mitocondrial das plaquetas e a subparte motora da UPDRS. Usaram uma amostra de 15 doentes de Parkinson aos quais administraram 200 mg de Coenzima Q₁₀ com 400 UI de vitamina E duas, três ou quatro vezes ao dia, durante 30 dias. Não observaram efeitos adversos nos indivíduos, os níveis plasmáticos da Coenzima Q₁₀ aumentaram, assim como a atividade do complexo I. No entanto não houve evidências da função motora medida pela UPDRS nem efeitos sintomáticos com o uso da Coenzima Q₁₀. Estes mesmos autores (Shults *et al. cit. in Galpern & Cudkowicz, 2007*), em 2002, iniciaram um outro estudo em 80 pessoas que se encontravam num estado inicial da doença de Parkinson e que não necessitavam ainda de medicação sintomática. Tinham como objetivo medir os níveis plasmáticos de Coenzima Q₁₀, a função mitocondrial das plaquetas, segurança e tolerabilidade. Todos os indivíduos receberam Coenzima Q₁₀ a 300, 600 ou 1200 mg ou placebo, assim como vitamina E a 1200 UI por dia, foram avaliados ao 1º, 4º, 8º, 12º e 16º mês e foram seguidos até 16 meses depois do início do tratamento ou até ao momento em que começavam a necessitar de medicação sintomática. Os autores verificaram que o uso da Coenzima Q₁₀ em qualquer dose não atrasava a necessidade de iniciar a terapêutica sintomática, que os níveis plasmáticos aumentaram significativamente nos grupos da Coenzima Q₁₀, principalmente nos indivíduos que receberam 1200 mg/dia. Também foi neste grupo (1200 mg/dia) que observaram um aumento significativo da atividade da cadeia transportadora de eletrões. Shults *et al. (cit. in Galpern & Cudkowicz, 2007)* efetuaram, novamente, um outro estudo, no qual usaram 17 pessoas com doença de Parkinson às quais administraram Coenzima Q₁₀ a 1200, 1800, 2400 e 3000 mg e vitamina E a 1200 UI. Pretendiam com este estudo avaliar a tolerabilidade, a segurança e a *performance* motora pela UPDRS. Observaram que houve uma boa tolerabilidade e segurança com estas doses, apesar de ter havido a desistência de 4 indivíduos pelo facto de terem apresentado algumas reações adversas como dispepsia, e não verificaram mudanças significativas na parte motora avaliada pela UPDRS. Horstink & van Engeland (*cit. in Galpern & Cudkowicz, 2007*) elaboraram também um estudo em 12

doentes de Parkinson, em que 8 deles já se encontravam a tomar medicação sintomática e 4 não. No entanto dois deles desistiram do estudo devido a sintomas gastrointestinais. Todos os doentes receberam doses crescentes de Coenzima Q₁₀ começando em 500 mg duas vezes por dia, durante 3 meses, seguidas de 500 mg três vezes por dia, durante 3 meses também. As avaliações deram-se no início do estudo, aos 3 meses e aos 6 meses e tinham como objetivo medir a caminhada, a escrita, os movimentos e as tarefas diárias (parte II da UPDRS). Estes autores observaram que houve, de facto, um efeito significativo da Coenzima Q₁₀ nas tarefas motora melhorando-as, mas uma vez que não houve um grupo placebo, os resultados obtidos deveriam ser verificados cautelosamente.

2.6. Doenças periodontais

As doenças periodontais resultam da acumulação de uma placa bacteriana complexa constituída por bactérias anaeróbicas, nas estruturas que rodeiam e suportam os dentes, levando a uma inflamação e à sua destruição devido à formação de radicais livres e de espécies reativas de oxigénio (Manual Merck; Prakash *et al.*, 2010; Battino *et al. cit. in* Prakash *et al.*, 2010).

A atividade do complexo II dos tecidos gengivais foi medida, através de biópsias, em indivíduos que padeciam de periodontite e em indivíduos sem esta patologia. Foi observado que existia uma deficiência de Coenzima Q₁₀ nos indivíduos com doença periodontal e que a administração externa deste composto, nestes indivíduos, aumentava a atividade deste complexo (Battino *et al.*; Littarru *et al.*; Nakamura *et al.*; Wilkinson *et al. cit. in* Prakash *et al.*, 2010). Alguns estudos clínicos foram efetuados (Anexo XI) de forma a demonstrar os benefícios da Coenzima Q₁₀ nestas patologias. Brzozowska *et al. (cit. in* Prakash *et al.*, 2010) mostraram que a utilização tópica de Coenzima Q₁₀ com vitamina E fez com que houvesse o decréscimo da taxa da placa bacteriana de 1,0 para 0,36 expondo, portanto, um efeito benéfico nesta patologia. Há também referência a outros estudos em doentes com periodontites, nos quais existiu a administração oral da Coenzima Q₁₀ em que se verificou um aumento da Coenzima Q₁₀ nas gengivas lesadas e a supressão do avanço da inflamação periodontal

e dos microrganismos (Wilkinson *et al.*; Shizukuishi *et al.*; McRee *et al. cit. in Prakash et al.*, 2010).

Embora a Coenzima Q₁₀ seja ainda vista como uma medicação alternativa, muitos médicos dentistas já a começam a usar rotineiramente, de forma tópica ou sistêmica, nos seus pacientes porque acreditam no seu efeito benéfico neste tipo de patologias. A Coenzima Q₁₀ pode ser usada isoladamente ou então juntamente com outros antioxidantes sinérgicos, como a vitamina E e a vitamina C (Prakash *et al.*, 2010). Assim sendo, o dano oxidativo existente pode ser controlado por uma terapia antioxidante concomitantemente com tratamentos dentários e higiene oral (Battino *et al. cit. in Prakash et al.*, 2010).

2.7. Enxaqueca

A enxaqueca é caracterizada por uma dor recidivante, pulsátil e intensa que pode afetar um lado da cabeça ou ambos. É uma dor que se inicia repentinamente podendo ser antecedida ou acompanhada por vários sintomas como gastrointestinais, visuais ou neurológicos. Pode iniciar-se em qualquer idade, mas ocorre, maioritariamente em pessoas com idades compreendidas entre os 10 e os 30 anos, afetando mais as mulheres do que os homens (Manual Merck). Estima-se que 12% da população adulta, que 10,6% das crianças com idades entre os 5 e 15 anos e que, na adolescência tardia, 28% de raparigas e 15% de rapazes têm enxaquecas (Lipton *et al.*; Abu-Arafeh & Russel; Split & Neuman *cit. in Hershey et al.*, 2007). Os fatores comuns que despoletam a enxaqueca são a retirada da cafeína, álcool, luz solar, menstruação, stress, obesidade, poucas refeições e sono irregular (Pringsheim *et al.*, 2010). As dores de cabeça frequentes requerem terapias preventivas em centros terciários, no entanto estas são limitadas para os adultos. Existem vários agentes farmacológicos capazes de suprir estas dores, mas os pais e as crianças preferem utilizar nutracêuticos ou suplementos vitamínicos como magnésio (Pfaffenrath *et al.*; Mauskop & Altura *cit. in Hershey et al.*, 2007), riboflavina (Schoenen *et al.*; Boehnke *et al. cit. in Hershey et al.*, 2007), Coenzima Q₁₀ (Rozen *et al.*; Sandor *et al. cit. in Hershey et al.*, 2007).

A Coenzima Q₁₀ tem um papel benéfico na prevenção da enxaqueca devido ao seu papel fundamental na função mitocondrial e às suas propriedades antioxidantes (Hershey *et al.*, 2007). Isto porque, segundo Welch & Ramadan, Montagna *et al.*, Kabbouche *et al.*, Sparaco *et al.* (*cit. in* Hershey *et al.*, 2007) a mitocôndria está envolvida no aparecimento da enxaqueca, e porque Moskowitz (*cit. in* Hershey *et al.*, 2007) e Littarru & Tiano (2010) consideraram que a produção de radicais livres de oxigênio, que ocorrem devido à inflamação no momento da enxaqueca, leva à diminuição dos níveis da Coenzima Q₁₀.

Alguns estudos foram efetuados para verificar o benefício da Coenzima Q₁₀ nas enxaquecas (Anexo XII). Hershey *et al.* (2007) elaboraram uma investigação em 1550 indivíduos que se encontravam no centro terciário pediátrico. Mediram-lhes os níveis de Coenzima Q₁₀ e aos indivíduos com baixos níveis de Coenzima Q₁₀ foi-lhes administrado 1 a 3 mg/kg/dia de Coenzima Q₁₀ sob a forma de cápsula de gel e seguidos durante 97 dias. Observaram que a frequência das enxaquecas diminuiu e que houve um aumento dos níveis de Coenzima Q₁₀ para $1,20 \pm 0,59$ µg/ml. Houve 50% de redução da frequência de enxaquecas em 46,3% da amostra (Hershey *et al. cit. in* Littarru & Tiano, 2010). Por sua vez, Sandor *et al.* (*cit. in* Pringsheim *et al.*, 2010) elaboraram outro estudo envolvendo 72 doentes com enxaqueca aos quais administraram placebo ou 300 mg/dia de Coenzima Q₁₀. Observaram que houve, no grupo da Coenzima Q₁₀, 50% de redução na frequência de enxaquecas relativamente ao grupo placebo e também uma excelente tolerabilidade. Neste estudo houve apenas um indivíduo, tratado com Coenzima Q₁₀, que teve que sair desta investigação devido a uma alergia cutânea. Shoenen *et al.* (*cit. in* Ramadan & Buchanan, 2006) também evidenciaram num estudo efetuado em 42 indivíduos com enxaqueca uma redução significativa da frequência de enxaquecas, dos dias com dores de cabeça e dos dias com náusea, durante os 3 meses com a administração de Coenzima Q₁₀.

Conclusões:

Muitos investigadores determinaram que seria interessante verificarem qual o papel terapêutico da Coenzima Q₁₀ em certas patologias, visto que há estudos que comprovam que os níveis plasmáticos deste composto estão reduzidos nestas circunstâncias. Assim, elaboraram estudos clínicos a nível das doenças cardiovasculares como no enfarte agudo do miocárdio e na hipertensão arterial, das miopatias induzidas por estatinas, da fadiga física inerente ao exercício físico, da infertilidade masculina, da pré-eclâmpsia, da doença de Parkinson, das doenças periodontais e da enxaqueca. As doses utilizadas nestas investigações encontraram-se entre os 30 mg/dia e os 3000 mg/dia e em todas elas concluiu-se que a Coenzima Q₁₀ tem um papel benéfico na terapêutica das patologias.

As doenças cardiovasculares que foram descritas neste trabalho foram o enfarte agudo do miocárdio e a hipertensão arterial, visto serem duas patologias que mais incidência têm na população. No enfarte agudo do miocárdio, houve a adição da Coenzima Q₁₀ nas doses de 60 mg/dia até 300 mg/dia (100 mg 3x/dia) ao tratamento padrão usado. A fração de ejeção cardíaca foi um dos parâmetros analisados e verificou-se que começa a sofrer uma melhoria com baixas doses de Coenzima Q₁₀ (60 mg/dia), no entanto teve que existir uma duração de tratamento em estudo de 1 a 6 meses para isso ocorrer. Com doses superiores (300 mg/dia), a duração de tratamento foi inferior, mas para além da melhoria da fração de ejeção, houve também uma maior capacidade de realizar exercício físico. Com doses intermédias (120, 150, 240 mg/dia) de Coenzima Q₁₀, houve uma maior duração de estudo e, conseguiu-se verificar que, para além de melhorarem a fração de ejeção, fizeram com que houvesse um aumento dos níveis de HDL e de vitamina E, uma diminuição de espécies reativas de oxigénio característicos desta patologia e uma melhoria na classificação de NYHA. Em todas as doses de estudo houve uma diminuição do número de hospitalizações. Por outro lado, a retirada de Coenzima Q₁₀ demonstrou levar a uma diminuição da função do miocárdio (Langsjoen *et al. cit. in* Kumar *et. al.*, 2009). Quanto à hipertensão arterial, existem também bons resultados, principalmente uma diminuição significativa da PAS e PAD com dosagens entre os 30 mg/dia e os 360 mg/dia em pelo menos 12 semanas de utilização. No entanto, com o prolongamento da duração de tratamento com doses intermédias (200,

225 mg/dia) foi também evidenciado uma melhoria dos níveis glicémicos dos diabéticos tipo II e uma diminuição de fármacos anti-hipertensores em 51% dos doentes,

A Coenzima Q₁₀ também foi alvo de estudo nas miopatias relacionadas com o consumo de estatinas e observou-se que com doses de 100 mg/dia e 240 mg/dia existiu a recuperação dos níveis plasmáticos deste composto, assim como uma melhoria das dores musculares, das dores que interferem com as atividades diárias, da severidade das miopatias, dispneia e perda de memória, respetivamente, conduzindo o doente a uma melhor qualidade de vida. No entanto, no estudo em que utilizaram como amostra indivíduos que consumiam sinvastatina, os resultados demonstraram não haver melhoria quanto às mialgias sentidas. Isto faz com que se possa concluir que a sinvastatina, comparativamente à lovastatina e à atorvastatina (moléculas usadas noutros estudos com duração semelhante) seja mais agressiva. Tendo em conta o estudo clínico efetuado por Langsjoen *et al.* (*cit. in* Littarru & Langsjoen, 2007), o tempo médio necessário para o consumo de Coenzima Q₁₀ nestas doses de estudo será de 22,4 meses para haver a melhoria destes sintomas adversos causados pelo grupo das estatinas de uma forma geral.

No que diz respeito à fadiga física, houve a referência de dois estudos clínicos diferentes. Um deles investigou o efeito da Coenzima Q₁₀ a 100 e a 300 mg/dia durante uma semana de treino (Mizuno *et al.*, 2008), enquanto que o restante estudou o efeito da Coenzima Q₁₀ após ter sido administrada 14 dias antes do treino (Kon *et al.*, 2008). Mizuno *et al.* (2008) evidenciaram que houve uma melhoria da *performance* física e um menor tempo de recuperação por parte do atleta, principalmente com a administração de 300 mg/dia. Por sua vez, Kon *et al.* (2008) demonstrou que os níveis de CK e da peroxidação lipídica diminuíram com 100 mg/dia de Coenzima Q₁₀ antes do treino. Isto permite concluir que a administração da Coenzima Q₁₀ nestas dosagens antes ou durante um treino intensivo traz benefícios para o atleta.

Na infertilidade masculina, os estudos apresentados foram efetuados em alturas diferentes, ou seja, 6 meses após a interrupção da administração de 200 mg/dia de Coenzima Q₁₀ (Balercia *et al.* (*cit. in* Littarru & Tiano, 2007) e durante a administração de 300 mg/dia de Coenzima Q₁₀ (Safarinejad, 2009). Em ambos os estudos analisou-se a

movilidade dos espermatozóides e verificou-se que no estudo clínico efetuado por Safarinejad (2009) houve uma melhoria, enquanto que no estudo clínico realizado por Balercia *et al.* (*cit. in* Littarru & Tiano, 2007), isso não se observou. Para além disso a concentração e morfologia dos espermatozóides analisada por Balercia *et al.* (*cit. in* Littarru & Tiano, 2007) não mostrou qualquer tipo de alterações. No entanto, apesar disto, Balercia *et al.* (*cit. in* Littarru & Tiano, 2007) indicaram que as esposas de três indivíduos do seu estudo ficaram grávidas logo após a interrupção do tratamento. Assim, os resultados aqui descritos podem, então, dever-se ao facto de ter ocorrido, neste último estudo, uma análise destes parâmetros após 6 meses de interrupção de tratamento. Safarinejad (2009), por sua vez, também demonstrou haver uma melhoria da densidade e quantidade de espermatozóides quando há a administração da Coenzima Q₁₀. Isto vem indicar que durante a administração da Coenzima Q₁₀, os parâmetros característicos dos espermatozóides viáveis são melhorados.

Na pré-eclâmpsia os resultados também foram favoráveis com a suplementação de 200 mg/dia de Coenzima Q₁₀, visto que somente 14,4% de mulheres com suplementação é que vieram a desenvolver este problema.

A doença de Parkinson foi aquela na qual houve a suplementação das maiores doses de Coenzima Q₁₀, 3000 mg/dia. As doses com as quais se consegue obter benefícios são as de 500 mg 2x/dia e 500 mg 3x/dia, pois houve melhoria nos movimentos e tarefas diárias. No entanto, neste caso, os indivíduos estavam submetidos a medicação sintomática e não houve um grupo controlo (placebo) para estabelecer comparações de resultados. Consegue-se no entanto, concluir que a partir de doses de 200 mg 2,3,4 x/dia, há aumento dos níveis plasmáticos de Coenzima Q₁₀, da função mitocondrial plaquetária, embora não demonstre um atraso no tempo para iniciar a medicação sintomática em indivíduos em estado inicial da doença.

Por fim, também se concluí que a Coenzima Q₁₀ consegue ter um papel importante na redução da placa bacteriana, no avanço da inflamação periodontal em doenças periodontais e também consegue diminuir a frequência de enxaquecas quando administrada em doses de 1 a 3 mg/kg/dia e 300 mg/dia e sintomas inerentes a ela.

Com a pesquisa e com a análise dos artigos conseguiu-se realmente verificar que a suplementação externa de Coenzima Q₁₀ nestas patologias tem um papel importante diminuindo a sua progressão. No entanto, convém referir que muitos estudos clínicos aqui expostos têm um baixo número de amostras, sendo que muitos deles nem fazem menção à quantidade de indivíduos utilizados, o que por si só, pode interferir com as conclusões. O facto de não existir a referência da forma farmacêutica de Coenzima Q₁₀ utilizada no diferentes estudos, também faz com que haja conclusões menos concretas, umas vez que este parâmetro condiciona a biodisponibilidade deste composto e, conseqüentemente os seus efeitos. Para além disso, algumas patologias analisadas não tinham muitos estudos clínicos relativos ao efeito da Coenzima Q₁₀, o que também leva a que haja um pouco de incerteza, por parte dos profissionais de saúde, quanto aos seus benefícios terapêuticos. É importante realçar, que apesar de tudo isto esta molécula tem definitivamente vantagens com a sua utilização, devido à sua localização que é propícia à produção de ATP necessário como também devido à sua elevada capacidade antioxidante, mas para ser ainda mais reconhecida e utilizada por parte dos indivíduos com patologias, deve ser alvo de mais estudos homogêneos futuros e com um maior número de amostra durante mais tempo.

Bibliografia:

Allina Hospitals & Clinics. [Em linha]. Disponível em <<http://www.allina.com/>> [Consultado em 20/01/2012].

Associação Portuguesa de Fertilidade. [Em linha]. Disponível em <<http://www.apfertilidade.org>>. [Consultado em 20/01/2012].

Bashor, T., Granger, C. (2007). Heart Failure. In: Papadakis, M., McPhee, S. (Ed.). *2007 Current Consult: Medicine*. Estados Unidos da América. McGraw Hill Lange Medical, p. 92.

Bentinger, M., Brismar, K., Dallner, G. (2007). The antioxidant Role of coenzyme Q. *Mitochondrion*, 7(S), pp. S41-S50.

Bentinger, M., Tekle, M., Dallner, G. (2010). Coenzyme Q – Biosynthesis and functions. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 396, pp. 74-79.

Bhagavan, H., Chopra, R. (2007). Plasma coenzyme Q₁₀ response to oral ingestion of coenzyme Q₁₀ formulation. *Mitochondrion*, 7(S), pp. S72-S88.

Brandão, F. (2006). Fármacos usados nas hiperlipoproteinemias. In: Guimarães, S., Moura, D., Soares da Silva, P. (Ed.). *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Terapêuticas*. 5ª Edição. Portugal, Porto Editora, pp. 472, 473, 476, 479.

Bookstaver, D., Burkhalter, N., Hatzigeorgiou, C. (2012). Effect of Coenzyme Q₁₀ supplementation on statin-induced myalgias, *The American Journal of Cardiology*, pp. 1-4.

Caso, G., Kelly, P., McNurlan, M., Lawson, W. (2007). Effect of Coenzyme Q₁₀ on Myopathic Symptoms in Patients Treated with Statins, *The American Journal of Cardiology*, 99(10), pp. 1409-1412.

Cleren, C., Yang, L., Lorenzo, B., Calingasan, N., Schomer, A., Sireci, A., Wille, E., Beal, M. (2008). Therapeutic effects of coenzyme Q₁₀ (CoQ₁₀) and reduced CoQ₁₀ in the MPTP model of Parkinsonism. *Journal of Neurochemistry*, 104, pp. 1613-1621.

Coelho, M. (2007). A Doença de Parkinson. [Em linha]. Disponível em <<http://www.parkinson.pt/?lop=conteudo&op=3988c7f88ebcb58c6ce932b957b6f332&id=66f041e16a60928b05a7e228a89c3799>> [Consultado em 07/02/2012].

Crombleholm, W. (2007). Preeclampsia & Eclampsia. In: Papadakis, M., McPhee, S. (Ed.). *2007 Current Consult: Medicine*. Estados Unidos da América. McGraw Hill Lange Medical, p. 768.

Galpern, W., Cudkowicz, M. (2007). Coenzyme Q₁₀ treatment of neurodegenerative diseases of aging, *Mitochondrion*, 7(S), pp. S146-S153.

Goulart, F., Pereira, L. (2005). Uso de escalas para avaliação da doença de Parkinson em fisioterapia, *Fisioterapia & Pesquisa*, 11(1), pp. 49-56.

Hershey, A., Powers, S., Vockell, A., LeCates, S., Ellinor, P., Segers, A., Burdine, D., Manning, P., Kabbouche, M. (2007). Coenzyme Q₁₀ deficiency and responde to supplementation in pediatric and adolescent migraine. *Headache*, 47, pp. 73-80.

Kon, M., Tanabe, K., Akimoto, T., Kimura, F., Tanimura, Y., Shimizu, K., Okamoto, T., Kono, I. (2008). Reducing exercise-induced muscular injury in kendo athletes with supplementation of Coenzyme Q₁₀. *British Journal of Nutrition*, 100, pp. 903-909.

Kumar, A., Kaur, H., Devi, P., Mohan, V. (2009). Role of coenzyme Q₁₀ (CoQ₁₀) in cardiac disease, hypertension and Meniere-like syndrome. *Pharmacology & Therapeutics*, 124, pp. 259-268.

Littarru, G. (1994). *Energy and Defense – Facts and perspectives on Coenzyme Q₁₀ in biology and medicine*. Itália, Casa Editrice Scientifica Internazionale.

Littarru, G., Langsjoen, P. (2007). Coenzyme Q₁₀ and statins: Biochemical and clinical implications. *Mitochondrion*, 7(S), pp. S168-S174.

Littarru, G., Tiano, L. (2007). Bioenergetic and Antioxidant Properties of Coenzyme Q₁₀: Recent Developments. *Molecular Biotechnology*, 37(1), pp. 31-37.

Littarru, G., Tiano, L. (2010). Clinical aspects of coenzyme Q₁₀: An update. *Nutrition*, 26(3), pp. 250-254.

Mas, E., Mori, T. (2010). Coenzyme Q₁₀ and Statin Myalgia: What is the Evidence?. *Current Atherosclerosis Reports*. 12(6), pp. 407-413.

Makhija, N., Sendasgupta, C., Kiran, U., Lakshmy, R., Hote, M., Choudhary, S., Airan, B., Abraham, R. (2008). The role of oral Coenzyme Q₁₀ in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 22(6), pp. 832-839.

Marcoff, L., Thompson, P. (2007). The role of Coenzyme Q₁₀ in Statin-Associated Myopathy, *Journal of the American College of Cardiology*, 49(23), pp. 2231-2237.

Manual Merck. [Em linha]. Disponível em <<http://www.manualmerck.net/>> [Consultado em 28/01/2011].

Michley, L., Allen, J., Bradley, R. (2012). Coenzyme Q₁₀ deficiency in patients with Parkinson's disease, 318, *Journal of the Neurological Sciences*, pp. 72-75.

Miles, M. (2007). The uptake and distribution of coenzyme Q₁₀. *Mitochondrion*, 7(S), pp. S72-S77.

Mizuno, K., Tanaka, M., Nozaki, S., Mizuma, H., Ataka, S., Tahara, T., Sugino, T., Shirai, T., Kajimoto, Y., Kuratsune, H., Kajimoto, O., Watanabe, Y. (2008). Antifatigue effects of coenzyme Q₁₀ during physical fatigue, *Nutrition*, 24, pp. 293-299.

Pepe, S., Marasco, S., Haas, S., Sheeran, F., Krum, H., Rosenfeldt, F. (2007). Coenzyme Q₁₀ in cardiovascular disease, *Mitochondrion*, 7(S), pp. S154-S167.

Polónia, J. (2006). Anti-hipertensores. In: Guimarães, S., Moura, D., Soares da Silva, P. (Ed.). *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Terapêuticas*. 5ª Edição. Portugal, Porto Editora, pp. 429, 431.

Prakash, S., Sunitha, J., Hans. M. (2010). Role of coenzyme Q₁₀ as an antioxidant and bioenergizer in periodontal diseases. *Indian Journal of Pharmacology*, 42(6), pp. 334-337.

Pringsheim, T., Davenport, W., Becker, W. (2010). Prophylaxis of migraine headache. *Canadian Medical Association Journal*, 182(7), pp. 269-276.

Ramadan, N., Buchanan, T. (2006). New and future migraine therapy. *Pharmacology & Therapeutics*, 112, pp. 199-212.

Safarinejad, M. (2009). Efficacy of Coenzyme Q₁₀ on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men, *The Journal of Urology*, 182, pp. 237-248.

Sander, S., Coleman, C., Patel, A., Kluger, J., White, C. (2006). The Impact of Coenzyme Q₁₀ on Systolic Function in Patients With Chronic Heart Failure, *Journal of Cardiac*, 12(6), pp. 464-472.

Shults, C. (2005). Therapeutic role of Coenzyme Q₁₀ in Parkinson's disease, *Pharmacology & Therapeutics*, 107, pp. 120-130.

Singh, U., Devaraj, S., Jialal, I. (2007). Coenzyme Q₁₀ Supplementation and Heart Failure, *Nutrition Reviews*, 65(6), pp. 286-293.

Stuller, M. (2007). Male Infertility. In: Papadakis, M., McPhee, S. (Ed.). *2007 Current Consult: Medicine*. Estados Unidos da América. McGraw Hill Lange Medical, p. 546.

Sutters, M. (2007). Chronic Hypertension. *In*: Papadakis, M., McPhee, S. (Ed.). *2007 Current Consult: Medicine*. Estados Unidos da América. McGraw Hill Lange Medical, p. 503.

Teran, E., Racines-Orbe, M., Vivero, S., Escudero, C., Molina, G., Calle, A. (2003). Preeclampsia is associated with a decrease in plasma Coenzyme Q₁₀ levels, *Free Radical Biology & Medicine*, 35(11), pp. 1453-1456.

Teran, E., Hernandez, I., Nieto, B., Tavera, R., Ocampo, J., Calle, A. (2009). Coenzyme Q₁₀ supplementation during pregnancy reduces the risk of pré-eclampsia, *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 105, pp. 43-45.

Anexos

Anexo I

Anexo I – Definição dos problemas musculares segundo *American College of Cardiology/American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (ACC/AHA/NHLBI) Clinical Advisory* e *National Lipid Association's (NLA) Muscle Safety Expert Panel*.

(ACC/AHA/NHLBI) Clinical Advisory

(NLA) Muscle Safety Expert Panel

Miopatia: Patologia ou sintoma muscular.

Miopatia: Todos os problemas musculares.

Mialgia: Sintoma muscular s/ CK elevada.

Miopatia Sintomática: Sintomas musculares como fraqueza, mialgia e cólicas.

Miosite: Sintoma muscular c/ CK elevada

Miopatia Assintomática: Elevação da CK sem sintomas ou fraqueza.

Rabdomiólise: Sintoma muscular com CK muito elevada

Anexo II

Anexo II – Resumo de estudos efetuados em indivíduos com enfarte agudo do miocárdio envolvendo várias doses de Coenzima Q₁₀.

Enfarte Agudo do Miocárdio					
Dose	N	Duração	Parâmetros medidos	Conclusões	Referências
150 mg/dia	30	9 meses	Fração de ejeção do sangue.	Melhoria em 5,3%.	Witte <i>et al.</i> (<i>cit. in Sander et al.</i> , 2006).
120 mg/dia	73	1 ano	Eventos cardíacos como enfarte agudo do miocárdio não fatal e mortes por motivos cardíacos, níveis de HDL, níveis de Vitamina E e espécies reativas de oxigénio.	Melhoria no grupo da CoQ ₁₀ , ↑ níveis HDL, ↑ níveis de vitamina E e ↓ espécies reativas de oxigénio comparativamente ao grupo placebo.	Singh <i>et al.</i> (<i>cit. in Singh et al.</i> , 2007); Kumar <i>et al.</i> (<i>cit. in Kumar et al.</i> , 2009).
Placebo	71				
100 mg 3x/dia	23	4 semanas	Capacidade de exercício e fração ejeção cardíaca.	Melhoria.	Belardinelli <i>et al.</i> (<i>cit. in Pepe et al.</i> , 2007); Sander <i>et al.</i> (<i>cit. in Kumar et al.</i> , 2009).

Anexo II (continuação) – Resumo de estudos efetuados em indivíduos com enfarte agudo do miocárdio envolvendo várias doses de Coenzima

Q10.

Enfarte Agudo do Miocárdio					
Dose	N	Duração	Parâmetros medidos	Conclusões	Referências
60 a 200 mg/dia	?	1 a 6 meses	Fração da ejeção cardíaca	Melhoria em 3,7%.	Belardinelli <i>et al.</i> (<i>cit. in</i> Pepe <i>et al.</i> , 2007); Sander <i>et al.</i> (<i>cit. in</i> Kumar <i>et al.</i> , 2009).
240 mg/dia	?	8 anos	Classificação dos doentes de enfarte agudo do miocárdio pelo NYHA e função do miocárdio.	58% melhoraram numa classe, 28% melhoraram em 2 classes, 1,2% melhoraram em 3 classes e melhoria da função do miocárdio num mês e num máximo de 6 meses.	Langsjoen <i>et al.</i> (<i>cit. in</i> Kumar <i>et al.</i> , 2009).
Doses de estudo	1000	1 ano	Hospitalizações.	Previne 200 hospitalizações.	Morisco <i>et al.</i> (<i>cit. in</i> Kumar <i>et al.</i> , 2009).

Anexo III

Anexo III – Resumo de estudos efetuados em indivíduos com hipertensão arterial envolvendo várias doses de Coenzima Q₁₀.

Hipertensão arterial					
Dose	N	Tempo	Parâmetros medidos	Conclusões	Referências
100 mg 2x/dia	80	12 semanas	Pressão arterial e nível glicémico.	↓ Pressão arterial e melhoraram os níveis glicémicos de diabéticos tipo II.	Hodgson <i>et al.</i> (<i>cit. in</i> Pepe <i>et al.</i> , 2007).
30 mg/dia a 360 mg/dia	?	?	Análise da PAS e PAD.	↓ PAS até 17 mmHg e ↓ PAD até 10 mmHg.	Kumar <i>et al.</i> , 2009.
225 mg/dia	109	6 meses	Pressão arterial.	Melhoria no estado funcional e clínico e ↓ fármacos anti hipertensores em 51% dos doentes.	Langsjoen <i>et al.</i> (<i>cit. in</i> Kumar <i>et al.</i> , 2009).

Anexo IV

Anexo IV (continuação) - Resumo de estudos efetuados nos quais avaliam os níveis plasmáticos da Coenzima Q₁₀ com a administração de Estatinas

N	Fármaco/dose/duração	Conclusões	Referências
Voluntários saudáveis	Pravastatina 20 mg/dia	Não há alteração	Bleske <i>et al.</i> (<i>cit. in</i> Mas & Mori, 2010).
	Atorvastatina 10 mg/dia		
12 homens saudáveis	Ezetimibe 10 mg/dia durante 2 semanas	Não há alteração	Littarru & Langsjoen, 2007.
	Sinvastatina 40 mg/dia durante 2 semanas	↓ Coenzima Q ₁₀	
	Ezetimibe e Sinvastatina durante 2 semanas	↓ Coenzima Q ₁₀	

Anexo V

Anexo V – Resumo de estudos efetuados de avaliação dos níveis musculares da Coenzima Q₁₀ com a administração de estatinas.

N	Fármaco/dose/duração	Conclusões	Referências
?	Lovastatina a 20 mg/dia após 4 semanas	↑ 47 % Coenzima Q ₁₀	Laaksonen <i>et al.</i> (<i>cit. in</i> Mas & Mori, 2010); Marcoff & Thompson, 2007.
	Sinvastatina a 20 mg/dia após 6 meses	↑ 47 % Coenzima Q ₁₀	
Doentes hipercolesterolémicos	Sinvastatina a 80 mg/dia durante 8 semanas	↓ 34 % Coenzima Q ₁₀	Paiva <i>et al.</i> (<i>cit. in</i> Mas & Mori, 2010); Marcoff & Thompson, 2007.
	Atorvastatina a 40 mg/dia ou placebo durante 8 semanas	?	

Anexo VI

Anexo VI – Resumo de estudos efetuados em indivíduos com miopatias induzidas pelas estatinas envolvendo várias doses de Coenzima Q₁₀.

Miopatias induzidas pelas estatinas					
Dose	N	Duração	Parâmetros medidos	Conclusões	Referências
100 mg/dia	49 doentes hipercolesterolémicos com 10mg/dia de artorvastatina.	16 semanas	Níveis de Coenzima Q ₁₀ com suplementação.	Recuperação dos níveis plasmáticos.	Mabuchi <i>et al.</i> (<i>cit. in</i> Mas & Mori, 2010).
240 mg/dia	Doentes com cancro a tomar lovastatina nas doses 2 mg/Kg/dia a 45 mg/Kg/dia.	?	Análise da severidade das miopatias e da frequência de miopatias induzidas.	↓ da severidade e igual frequência.	Thibault <i>et al.</i> (<i>cit. in</i> Marcoff & Thompson, 2007); Littarru & Langsjoen, 2007.
240 mg/dia	16 doentes com adenocarcinoma gástrico avançado c/ tratamento c/ lovastatina a 35 mg/Kg/dia.	7 dias consecutivos	Sintomas musculares como níveis de CK, mialgia e fraqueza muscular.	Resolução dos sintomas à exceção de 2 doentes.	Kim <i>et al.</i> (<i>cit. in</i> Marcoff & Thompson, 2007).

Anexos VI (continuação) - Resumo de estudos efetuados em indivíduos com miopatias induzidas pelas estatinas envolvendo várias doses de Coenzima Q₁₀.

Miopatias induzidas pelas estatinas					
Dose	N	Duração	Parâmetros medidos	Conclusões	Referências
100 mg/dia Vitamina E a 400 UI/dia	Pacientes com sintomas miopáticos.	30 dias	Análise das dores musculares e dores que interfiram com atividade diária.	Melhoria das dores musculares (40%) e das dores que interferem com atividade diária (38%).	Caso <i>et al.</i> , 2007.
200 mg/dia	Doentes que tomavam sinvastatina > 40 mg/dia.	12 semanas	Tolerância às estatinas e mialgias.	Não há melhoria.	Young <i>et al.</i> (<i>cit. in</i> Mas & Mori, 2010).
Doses de estudo	50 pacientes tratados com estatinas durante 28 meses c/ efeitos adversos.	22,4 meses	Sintomas adversos como fadiga, mialgias, dispneia e perda de memória.	Melhoria dos sintomas.	Langsjoen <i>et al.</i> (<i>cit. in</i> Littarru & Langsjoen, 2007).

Anexo VII

Anexo VII – Resumo de estudos efetuados em indivíduos com fadiga física inerente ao exercício físico envolvendo várias doses de Coenzima Q₁₀.

Fadiga Física inerente ao exercício físico					
Dose	<i>N</i>	Duração	Parâmetros medidos	Conclusões	Referências
100 mg/dia a 300 mg/dia	17	1 semana	Performance física e período de recuperação.	Melhoria na performance física e menor tempo de recuperação nos indivíduos que tomaram 300 mg/dia.	Mizuno <i>et al.</i> , 2008.
100 mg/dia Placebo	18	14 dias antes do treino	Níveis de CK e peroxidação lipídica	↓ níveis de CK e peroxidação lipídica	Kon <i>et al.</i> , 2008.

Anexo VIII

Anexo VIII – Resumo de estudos efetuados em indivíduos com infertilidade masculina envolvendo várias doses de Coenzima Q₁₀.

Infertilidade Masculina					
Dose	N	Tempo	Parâmetros medidos	Conclusões	Referências
200 mg/dia	22	6 meses mas análises efetuados 6 meses após interrupção	Níveis Coenzima Q ₁₀ no plasma seminal	↑ Coenzima Q ₁₀	Balercia <i>et al.</i> (<i>cit. in Littarru & Tiano, 2007</i>). *
			Conteúdo de Coenzima Q ₁₀ nos espermatozóides	↑ Coenzima Q ₁₀	
			Concentração e morfologia dos espermatozóides	Não há alteração	
			Mobilidade	Redução significativa	
300 mg/dia ou placebo	212	26 semanas	Mobilidade, densidade, quantidade de espermatozóides	Melhoria no grupo da Coenzima Q ₁₀	Safarinejad, 2009.

*Estes autores também evidenciaram no seu estudo que as esposas de 3 indivíduos ficaram grávidas de forma espontânea após a interrupção do tratamento.

Anexo IX

Anexo IX – Resumo de estudos efetuados em indivíduos com pré-eclâmpsia envolvendo várias doses de Coenzima Q₁₀.

Pré-Eclâmpsia					
Dose	N	Tempo	Parâmetros medidos	Conclusões	Referências
200 mg/dia	235	Entre 16 e 22 semanas de gestação até ao parto	Taxa global de pré-eclâmpsia.	Taxa global pré-eclâmpsia de 14,4%	Teran <i>et al.</i> , 2009.
Placebo				Taxa global pré-eclâmpsia de 25,6%.	

Anexo X

Anexo X – Resumo de estudos efetuados em indivíduos com doença de Parkinson envolvendo várias doses de Coenzima Q₁₀.

Doença de Parkinson					
Dose	N	Tempo	Parâmetros medidos	Conclusões	Referências
200 mg (2,3,4 x/dia) Vit. E 400 UI	15	30 dias	Tolerabilidade	?	Shults <i>et al.</i> (<i>cit. in</i> Galpern & Cudkowicz, 2007).
			Absorção	?	
			Níveis plasmáticos de Coenzima Q ₁₀	↑	
			Função mitocondrial plaquetária	↑	
			Subparte motora (UPDRS)	Não há evidência	
			Efeitos adversos	Não encontrados	
300, 600, 1200 mg ou placebo e Vit. E 1200 UI	80	16 meses ou até necessitar da terapêutica sintomática	Níveis plasmáticos de Coenzima Q ₁₀	↑ (1200 mg)	Shults <i>et al.</i> (<i>cit. in</i> Galpern & Cudkowicz, 2007).
			Função mitocondrial nas plaquetas	↑ (1200 mg)	
			Segurança	?	
			Tolerabilidade	?	
			Tempo p/ iniciar medicação sintomática	Não atrasa	

Anexo X (continuação) – Resumo de estudos efetuados em indivíduos com doença de Parkinson envolvendo várias doses de Coenzima Q₁₀.

Doença de Parkinson					
Dose	N	Duração	Parâmetros medidos	Conclusões	Referências
1200, 1800, 2400, 3000 mg/dia e Vit. E 1200 UI	17	?	Tolerabilidade	Boa	Shults <i>et al.</i> (<i>cit. in</i> Galpern & Cudkowicz, 2007).
			Segurança	Segura	
			<i>Performance</i> motora pela UPDRS	Sem mudanças	
500 mg/2x dia, 500 mg/3x dia	12	3 meses em cada	Caminhada	Melhorou	Horstink & van Engeland (<i>cit. in</i> Galpern & Cudkowicz, 2007).
			Escrita		
			Movimentos e tarefas diárias (subparte UPDRS)		

Anexo XI

Anexo XI – Resumo de estudos efetuados em indivíduos com doenças periodontais envolvendo várias doses de Coenzima Q₁₀.

Doenças Periodontais					
Dose	N	Tempo	Parâmetros medidos	Conclusões	Referências
?	?	?	Taxa da placa bacteriana	↓ de 1,0 para 0,36	Brzowska <i>et al.</i> (<i>cit. in</i> Prakash <i>et al.</i> , 2010).
?	?	?	Quantidade da Coenzima Q ₁₀ nas gengivas	↑	Wilkinson <i>et al.</i> ; Shizukuishi <i>et al.</i> ; McRee <i>et al.</i> (<i>cit. in</i> Prakash <i>et al.</i> , 2010).
			Avanço da inflamação periodontal e microrganismos	↓	

Anexo XII

Anexo XII – Resumo de estudos efetuados em indivíduos com enxaquecas envolvendo várias doses de Coenzima Q₁₀.

Enxaquecas					
Dose	N	Tempo	Parâmetros medidos	Conclusões	Referências
1 a 3 mg/kg/ dia	1550	97 dias	Frequência de enxaqueca	Diminuiu	Hershey <i>et al.</i> , 2007.
			Níveis Coenzima Q ₁₀	↑ para 1,20±0,5 µg/ml	
300 mg/dia e placebo	72	?	Frequência de enxaqueca	↓ 50%	Sandor <i>et al.</i> (<i>cit. in</i> Pringsheim <i>et al.</i> , 2010).
			Tolerabilidade à Coenzima Q ₁₀	Excelente	
?	42	3 meses	Frequência de enxaqueca	↓	Shoenen <i>et al.</i> (<i>cit. in</i> Ramadan & Buchanan, 2006).
			Dias c/ dores de cabeça	↓	
			Dias c/ náuseas	↓	