**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

DANIELA CASAGRANDE

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE COENZIMA Q₁₀ EM MULHERES
COM SÍNDROME METABÓLICA E ESTEATOSE HEPÁTICA: ENSAIO
CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO DUPLO-CEGO**

**RIBEIRÃO PRETO
2021**

DANIELA CASAGRANDE

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE COENZIMA Q₁₀ EM MULHERES
COM SÍNDROME METABÓLICA E ESTEATOSE HEPÁTICA: ENSAIO
CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO DUPLO-CEGO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação de Nutrição e Metabolismo da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutora em Ciências

Orientador: Prof. Dr. Alceu Afonso Jordão Junior

Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)

Ribeirão Preto

2021

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO PARCIAL OU TOTAL DESDE
TRABALHO POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO PARA
FINS DE PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Assinatura: _____ DATA __/__/__

Catálogo na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca do Serviço e Documentação

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Nome: Daniela Casagrande

Título: Efeitos da suplementação de coenzima Q₁₀ em mulheres com síndrome metabólica e esteatose hepática: ensaio clínico randomizado controlado duplo-cego.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação de Nutrição e Metabolismo da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Aprovada em: __/__/__

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof.(a) Dr.(a) _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof.(a) Dr.(a) _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof.(a) Dr.(a) _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof.(a) Dr.(a) _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof.(a) Dr.(a) _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

A Deus por ser meu apoio nos momentos difíceis.

À Nossa Senhora, minha mãe, que nunca me abandonou.

Ao meu esposo Fernando, que sempre me incentivou, me apoiou e me ajudou.

À minha mãe, Carmen, minha fonte de força e fibra, que nunca mediu esforços para que eu alcance meus objetivos.

Ao meu pai Luiz, que sempre torceu pela minha felicidade.

AGRADECIMENTOS

Ao meu sogro Paulo, pelo estímulo e troca de conhecimento.

Ao meu orientador Alceu, agradeço imensamente pela oportunidade e confiança.

Às minhas pacientes, que aceitaram participar desta pesquisa, por terem se comprometido com o estudo, pela paciência e disponibilidade. Sem elas, o trabalho não seria possível.

À técnica de laboratório Paula Payão, pela ajuda com as coletas.

Ao Prof. Jorge Elias, pela parceria com a Radiologia.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para realização desta pesquisa.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES). Código de financiamento 001.

CASAGRANDE, Daniela. Efeitos da suplementação de coenzima q₁₀ em mulheres com síndrome metabólica e esteatose hepática: ensaio clínico randomizado controlado duplo-cego [tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2021.

RESUMO

A Coenzima Q₁₀ (CoQ₁₀) é um componente presente na cadeia de transporte de elétrons mitocondrial, apresenta propriedade antioxidante, e sua suplementação pode ser útil no tratamento da obesidade, do estresse oxidativo e do processo inflamatório presente na Síndrome Metabólica (SM) e Doença Hepática Gordurosa não Alcolólica (DHGNA). O objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos da suplementação de CoQ₁₀ nos biomarcadores de estresse oxidativo e no controle metabólico em mulheres com SM e DHGNA. Foi conduzido um ensaio clínico controlado randomizado duplo-cego. No total 22 pacientes foram randomizados para suplementação com 200mg/dia de CoQ₁₀ ou placebo por 12 semanas, sendo 11 no grupo intervenção e 11 no placebo. Foram avaliados os perfis antropométricos e composição corporal por meio de bioimpedância, perfil lipídico e glicídico, pressão arterial sistêmica, função hepática e marcadores do estresse oxidativo. A esteatose hepática presente na DHGNA e o volume de gordura abdominal foram avaliados por meio de Ressonância Magnética Nuclear (MRN). A porcentagem de massa gorda diminuiu significativamente em ambos os grupos ($p = 0,04$ e $p = 0,03$). Foram observados diminuição do volume da gordura visceral ($p = 0,02$) e da circunferência abdominal ($p = 0,03$), aumento do HDL-colesterol ($p = 0,01$) e diminuição da variável FOX ($p = 0,04$) apenas no grupo suplementado com CoQ₁₀. No entanto, não houve alterações estatísticas significativas em nenhuma das variáveis nas análises entre os grupos. Podemos concluir que a suplementação com 200mg/dia de CoQ₁₀ por 12 semanas trouxe alguns benefícios importantes para o grupo suplementado, mesmo que de forma modesta, e que apesar de bem tolerada não foi suficiente para promover efeitos significativos nos marcadores da SM e DHGNA quando comparada ao grupo controle.

PALAVRAS-CHAVE: Coenzima Q₁₀, Estresse Oxidativo, Síndrome X Metabólica, Espécies Reativas de Oxigênio, Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica, Esteatose Hepática

CASAGRANDE, Daniela. **Effects of coenzyme Q10 supplementation in women with metabolic syndrome and hepatic steatosis: randomized controlled double-blind clinical trial** [tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2021.

ABSTRACT

Coenzyme Q10 (CoQ10) is a component present in the mitochondrial electron transport chain, has antioxidant properties, and its supplementation may be useful in the treatment of obesity, oxidative stress and the inflammatory process present in Metabolic Syndrome (MS) and Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The aim of this study was to evaluate the effects of CoQ10 supplementation on oxidative stress and metabolic control biomarkers in women with MS and NAFLD. A randomized double blind controlled clinical trial was conducted. In total 22 patients were randomly given a daily supplement of 200mg of CoQ10 or a placebo for 12 weeks, 11 patients in the intervention group and 11 in the placebo group. Anthropometric profiles and body composition were assessed using bioimpedance, lipid and glycidic profiles, systemic blood pressure, liver function and oxidative stress markers. The hepatic steatosis present in NAFLD and the volume of abdominal fat were evaluated using Magnetic Resonance Imaging (MRI). The percentage of fat decreased significantly in both groups ($p = 0.04$ and $p = 0.03$). There were a decrease in the volume of visceral fat ($p = 0.02$) and the waist circumference ($p = 0.03$), an increase in HDL-cholesterol ($p = 0.01$) and a decrease in the FOX variable ($p = 0.04$) in the CoQ10 supplemented group. However, there were no changes in any of the variables in the analysis between the groups. We can conclude that supplementation of 200mg / day of CoQ10 for 12 weeks brought some important benefits for the supplemented group, even if modest, and that although well tolerated, it was not enough to promote significant effects on the markers of MS and NAFLD when compared to the control group.

KEYWORDS: Coenzyme Q10, Oxidative Stress, Metabolic X Syndrome, Reactive Oxygen Species, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Liver Steatosis

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estrutura química CoQ ₁₀	26
Figura 2 – A cadeia de transporte de elétrons mitocondriais	27
Figura 3 – Ciclo do Mevalonato	30
Figura 4 – Imagem de RM obtida de uma das voluntárias para referência de posicionamento dos pontos de corte	46
Figura 5 – Imagem de RMN obtida de uma das voluntárias para análise da gordura visceral e subcutânea	47
Figura 6 – Fluxograma de inclusão e acompanhamento	52
Figura 7 – Boxplot das variáveis com resultados significativos pós suplementação	61

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Principais referências para diagnóstico de Síndrome Metabólica em adultos	19
TABELA 2 - Caracterização da Amostra	53
TABELA 3 - Avaliação antropométrica de acordo com cada grupo após intervenção	54
TABELA 4 - Avaliação da composição corporal de acordo com cada grupo após intervenção	55
TABELA 5 - Avaliação pressórica de acordo com cada grupo após intervenção	56
TABELA 6 - Avaliação do perfil glicêmico de acordo com cada grupo após intervenção	56
TABELA 7 - Avaliação do perfil lipídico de acordo com cada grupo após intervenção	57
TABELA 8 - Avaliação da função hepática de acordo com cada grupo após intervenção	58
TABELA 9 - Avaliação dos marcadores inflamatórios de acordo com cada grupo após intervenção	59
TABELA 10 - Avaliação do perfil lipídico de acordo com cada grupo após intervenção	59
TABELA 11 - Avaliação por Imagem através de Ressonância Magnética de acordo com cada grupo após intervenção	60

LISTA DE SIGLAS

AACE American Association of Clinical Endocrinology
AHA American Heart Association
AST Aspartato Aminotransferase
ALT Alanina Aminotransferase
ATP trifosfato de adenosina
AGL ácidos graxos livres
BIA Impedância Bioelétrica
CA circunferência abdominal
CoQ10 Coenzima Q10
DNA ácido desoxirribonucleico
DCV doença cardiovascular.
DHGNA Doença Hepática Gordurosa não alcóolica
DM2 Diabetes Mellitus do tipo 2
ERO espécie reativa de oxigênio
FMRP Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
FRAP Ferric-Reducing Ability of Plasma
FOX Oxidação do íon ferroso
GJA glicemia de jejum alterada
GGT gamaglutamiltransferase
GLUT4 transportador de glicose 4
HDL lipoproteína de alta densidade
HPLC Cromatografia Líquida de Alta Performance
HOMA-IR Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance
H₂O₂ peróxido de hidrogênio
HbA1c hemoglobina glicada
IDF International Diabetes Federation
IL-1 interleucina 1
IL-6 interleucina 6
IMC índice de massa corporal

LDL lipoproteína de baixa densidade

MDA Malondialdeído

NAFLD Nonalcoholic Fatty Liver Disease

NAFL Nonalcoholic fatty liver

NADH Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo

NCEP-ATP III National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III

NHLBI National Heart, Lung, and Blood Institute International

OMS Organização Mundial da Saúde

PAS pressão arterial sistólica

PAD pressão arterial diastólica

PCR proteína C-reativa

PAI1 ativador de plasminogênio 1

QH₂ ubiquinol

Q ubiquinona

RM ressonância magnética

RMN ressonância magnética nuclear

RCQ relação cintura quadril

RI resistência à insulina

PPAR α Peroxisome proliferator-activated receptor α

ROO $\cdot$ radical peroxila

SM Síndrome Metabólica

SDH succinato desidrogenase

TC tomografia computadorizada

TG triglicérides

TDG tolerância diminuída à glicose

TNF- α fator de necrose tumoral-alfa

USP Universidade de São Paulo

UPR unfolded protein response

UPC Unidade de Pesquisa Clínica

US ultrassonografia

VLDL lipoproteína de muito baixa densidade

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	16
1.1 Síndrome Metabólica.....	17
1.2 Doença Hepática Gordurosa não Alcohólica.....	20
1.3 Coenzima Q10.....	24
1.4 Relação entre Síndrome Metabólica, Doença Hepática Gordurosa não Alcohólica e Coenzima Q10.....	32
1.5 Justificativa.....	34
1.6 Hipótese.....	34
2. OBJETIVOS.....	35
2.1 Objetivo primário.....	35
2.2 Objetivos secundários.....	35
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	38
3.1 Aspectos éticos.....	38
3.2 Delineamento do estudo.....	38
3.3 Casuística e recrutamento das voluntárias.....	38
3.4 Critérios de Inclusão.....	40
3.5 Critérios de não Inclusão.....	40
3.6 Definição de Síndrome Metabólica.....	40
3.7 Definição de Doença Hepática Gordurosa não Alcohólica.....	40
3.8 Protocolo de suplementação.....	41
3.9 Avaliação antropométrica.....	41
3.10 Composição corporal.....	42
3.11 Avaliação da pressão arterial.....	43
3.12 Bioquímica.....	43
3.13 Exames de Imagem.....	45
3.14 Análise estatística	49
4 RESULTADOS.....	51
4.1 Recrutamento das voluntárias.....	51
4.2 Caracterização da amostra.....	53
4.3 Avaliação Antropométrica.....	54
4.4 Avaliação da Bioimpedância.....	54

4.5 Avaliação Pressórica.....	55
4.6 Avaliação Glicêmica.....	56
4.7 Avaliação do Perfil Lipídico.....	57
4.8 Avaliação da Função Hepática.....	58
4.9 Avaliação do Estresse Oxidativo.....	58
4.10 Avaliação da Coenzima Q10.....	59
4.11 Avaliação por Imagem Hepática, do tecido subcutâneo e visceral.....	60
5 DISCUSSÃO.....	64
6 CONCLUSÃO.....	76
7 REFERÊNCIAS.....	79
8 ANEXOS.....	100
8.1 Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa.....	101
8.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	102
8.3 Questionário Inicial para Inclusão em Projeto de Pesquisa.....	104

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde aponta a obesidade como um dos maiores problemas de saúde pública do mundo. No Brasil, dados da Associação Brasileira para Estudos da Obesidade e da Síndrome Metabólica destacam que seis em cada dez brasileiros está acima do peso e se focarmos exclusivamente nos adultos a porcentagem de de obesos mais que dobrou nos últimos quinze anos (ABESO, 2020). Os índices de morbidade e mortalidade decorrentes das complicações relacionadas a obesidade tem sido muito debatido, especificamente em decorrências do impacto nas doenças cardiovasculares.

A síndrome metabólica (SM) é um complexo de fatores de risco inter-relacionados para doença cardiovascular e diabetes mellitus do tipo 2 (DM2), representados por hiperglicemia, hipertensão arterial, dislipidemia e obesidade abdominal (ALBERT et al., 2011). A prevalência de SM vem aumentando devido à obesidade e o estilo de vida sedentário (GRONNER et al., 2011). Estudos recentes demonstram a evolução constante da SM, com prevalência variando de 50% na Índia, 25% em países do Oriente Médio, 35% nos Estados Unidos e de até 43,3% em países da América Latina (ANSARIMOGHADDAM, 2018; BETANCOURT-NUNEZ, 2018; GUTIÉRREZ-SOLIS, 2018; MOORE, 2017; SUBRANAMI, 2019). No Brasil, a prevalência é estimada em 38,4% (OLIVEIRA et al., 2020). Cabe ressaltar que a prevalência da SM apresenta aumento progressivo com o passar da idade (ABESO, 2020).

Os critérios que englobam a SM estão fortemente ligados à esteatose hepática e são considerados fatores predisponentes primários para o “fígado gorduroso” ou esteatose hepática, termos que descrevem a Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA). A DHGNA é a forma mais frequente da hepatopatia difusa e caracteriza-se pela infiltração gordurosa do fígado, que pode ser diagnosticada em exames por imagem, podendo ou não estar associada às alterações necro-inflamatórias e fibrose, podendo evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular. Ocorre em indivíduo sem história de ingestão significativa de álcool, que não apresente outra doença hepática que possa justificar a esteatose e na maioria dos casos está associada à SM (NASCIMBENI et al., 2013). Cerca de 90% dos indivíduos com DHGNA apresentam um ou mais componentes da SM, sendo que destes, 30% exibem todos os fatores (RECTOR et al., 2008).

1.1 Síndrome Metabólica

A SM é uma condição caracterizada pela combinação de fatores de risco cardiovasculares, que incluem a adiposidade abdominal, hipertensão arterial, dislipidemia e intolerância à glicose, fatores estes intimamente ligados à resistência à insulina. (LEE; SANDERS, 2012). Quando presente, aumenta o risco de eventos cardiovasculares em aproximadamente 2 a 6 vezes (FORD, 2005; KASSI, 2011). Estima-se que as alterações no metabolismo glicídico antecedam o diagnóstico de diabetes mellitus de 4 a 12 anos (TABAK et al., 2012). E com grande prevalência na população, a SM é considerada uma epidemia mundial (FORD; LI; ZHAO, 2010; GRUNDY, 2008, van der PAL, 2018) com alto impacto na morbimortalidade o que resulta em altos custos socioeconômicos (NICHOLS; MOLER, 2011).

O primeiro conceito de SM foi descrito por Reaven em 1988, que compreendeu a associação da RI na etiologia das doenças cardiovasculares a qual chamou de “Síndrome X”, que consistia na presença da obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial, hiperglicemia, resistência à insulina e inflamação.

Desde que a SM foi descrita, existe uma dificuldade para estudar a síndrome pela ausência do consenso para definição, pontos de corte dos seus componentes com repercussão nas políticas de saúde e na prática clínica (ECKEL et al., 2010; I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, 2005). Diversos trabalhos vêm sendo desenvolvidos para definir o conceito e critérios para identificação da síndrome em diferentes grupos étnicos (Quadro 1).

Em 1998, a Organização mundial da Saúde (OMS), propôs uma definição global, considerando a RI fator componente fundamental para diagnóstico, associadas a duas ou mais anormalidades metabólicas, tais como hipertensão arterial, dislipidemia e obesidade (WHO, 1999). Em 2001, a *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) elaborou a proposta para diagnóstico da SM que englobava a combinação pelo menos 3 dos 5 componentes: obesidade abdominal, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hipertensão arterial e HDL diminuído. Em seguida, em 2003, *American Association of Clinical Endocrinology* (AACE) propôs um terceiro conjunto de critérios parecidos com os estabelecidos pelo NCEPATP III, mas sem definir um número específico de fatores de risco para classificar o paciente (NCEP-ATP III, 2001).

A *International Diabetes Federation* (IDF), em 2005, propôs novos critérios diagnósticos também semelhantes aos do NCEP-ATP III, mas sem considerar a RI como um dos componentes e inclui a circunferência abdominal como requisito imprescindível para o diagnóstico da SM (ALBERT et al., 2005, 2011). E finalmente em 2009, pensando em fornecer mais consistência no atendimento clínico e consistência na pesquisa, a (IDF) junto com *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute* (AHA/NHLBI), *International Atherosclerosis Society*, e *International Association for the Study of Obesity*, se juntaram e definiram como critérios diagnósticos para SM 3 dos 5 os componentes: circunferência abdominal, hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, hiperglicemia e baixo HDL (Quadro 1) (ALBERT et al., 2011). Ainda não está claro se a definição da SM será revisada ao longo do tempo para refletir novas descobertas, no entanto o consenso da IDF atualmente ainda é o mais empregado na prática clínica (SWARUP et al., 2020).

Apesar dos inúmeros estudos epidemiológicos e clínicos, os mecanismos fisiopatológicos que englobam a SM ainda não são bem elucidados (GRUNDY et al., 2004). Sabe-se que diversos fatores podem influenciar no seu desenvolvimento, como fatores genéticos, idade, estilo de vida, além de níveis hormonais, estado pró-inflamatório, distúrbios do sono e o estresse oxidativo. No entanto, a resistência à insulina e a obesidade têm sido os principais fatores predisponentes evidenciados (ROBERTS; ANDREA; BARNARD, 2014; BONOMINI; RODELLA; REZZANI, 2015). A estimulação precoce de insulina desencadeada pela resistência à insulina, a partir de certo ponto, desencadeia a falência pancreática e a produção de insulina passa a não compensar a resistência da mesma. É nesse ponto que o diagnóstico de diabetes mellitus será percebido pela hiperglicemia, mas as adaptações cardiovasculares a resistência à insulina e o estresse oxidativo instalados já não serão mais reversíveis (SWARUP et al., 2020).

Um fator contribuinte para o desenvolvimento da resistência à insulina é a lipotoxicidade, caracterizada pelo aporte excessivo de ácidos graxos presentes na circulação, derivados principalmente do estoque de triglicérides do tecido adiposo e da lipólise de lipoproteínas, sobrecarregando o músculo, fígado, pâncreas, entre outros tecidos (RYDEN et al., 2013). De tal modo que estas alterações podem resultar na deficiência da sinalização de insulina e consequentemente no transporte de glicose, atuando na resistência à insulina e SM. No entanto, não se deve atribuir à

resistência à insulina um papel exclusivo, pois a síndrome está ligada diretamente a adiposidade excessiva (PRÉCOMA et al., 2019).

Na população brasileira, a prevalência de SM tende a aumentar conforme a idade e ser mais comum no sexo feminino (DE CARVALHO et al., 2013). A maior atividade andrógena encontrada entre os homens, assim como a redução dos níveis de estrogênios ocorrido após a menopausa entre as mulheres são condições que favorecem um aumento na gordura abdominal visceral e na concentração de lipídeos, o que está correlacionado com resistência à insulina, hipertensão e aumento do risco cardiovascular (PUCCI et al., 2017).

Tabela 1. Principais referências para diagnósticos de Síndrome Metabólica em adultos.

Critérios	OMS (1998)	NCEP - ATP III (2001)	IDF (2005)	Alberti (2009)
Principal Componente	RI + 2 componentes	3 ou mais critérios	Obesidade central + 2 critérios	3 ou mais critérios
Antropometria	IMC > 30 kg/m ² e/ou RCQ: M > 0,90 F > 0,85	CC: M > 102 cm F > 88 cm	CC: M ≥94; F ≥80 (de acordo com etnia)	CC: M ≥94; F ≥80 (de acordo com etnia)
Perfil glicêmico	DM2 ou TDG ou GJA	Glicemia jejum: ≥ 110 mg/dL (Presença de DM não exclui o diagnóstico de SM)	Glicemia jejum: ≥ 100 mg/dL (Presença de DM não exclui o diagnóstico de SM)	Glicemia jejum: ≥ 100 mg/dL (tratamento com medicamento é um indicador alternativo)
Pressão Arterial	PAS ≥ 140 mmHg PAD ≥ 90 mmHg ou uso de anti-hipertensivo	PAS: ≥ 130 mmHg PAD : ≥ 85 mmHg	PAS: ≥ 130 mmHg PAD: ≥ 85 mmHg	PAS: ≥ 130 mmHg PAD: ≥ 85 mmHg (tratamento com droga anti-hipertensiva em um paciente com histórico de hipertensão é um indicador alternativo)
Perfil lipídico	TG ≥ 150 mg/dL HDL-colesterol M < 35 md/dL F < 39 mg/dL	TG ≥ 150 mg/dL HDL-colesterol M < 40 md/dL F < 50 mg/dL	TG: ≥ 150 mg/dL ou tratamento específico HDL: M < 40 mg/dL F < 50 mg/dL ou tratamento específico	TG ≥ 150 mg/dL HDL-colesterol M < 40 md/dL; F < 50 mg/dL (tratamento com medicamento é um indicador alternativo)
Outros	Microalbuminúria: ≥ 20 µg/min ou relação albumina/creatinina ≥ 30 mg/g			

OMS: Organização Mundial da Saúde; NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III; DF: International Diabetes Federation; RI: resistência à insulina; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; RCQ: relação cintura quadril; M: masculino; F: feminino; TG: triglicérides; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; TDG: Tolerância diminuída à glicose, GJA: glicemia de jejum alterada; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; DCV: doença cardiovascular.

1.2 Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica

A DHGNA (*NAFLD*, do inglês *Nonalcoholic Fatty Liver Disease*) por definição, é caracterizada pelo acúmulo de gordura, principalmente triglicerídeos, em uma porcentagem entre 5 a 10% do peso total do fígado, na ausência de consumo excessivo de álcool, hepatite viral, autoimune ou induzida por drogas (GIORGIO et al., 2013). A DHGNA representa um amplo espectro desde a esteatose pura (*NAFL*, do inglês *Nonalcoholic fatty liver*), esteatohepatite não alcoólica (*NASH*, do inglês *Nonalcoholic steatohepatitis*) fibrose e cirrose, esta última com complicações dramáticas como o hepatocarcinoma (FESTI et al., 2004). A presença de inflamação e fibrose caracterizam a esteatohepatite não alcoólica, tem potencial de progredir para cirrose. (FIERBINTEANU-BRATICEVICI et al., 2011). A progressão para cirrose pode acontecer em 15 a 25% dos pacientes com esteatohepatite não alcoólica e a fibrose pode ocorrer em 10 a 15% (BRUNT; TINIAKOS, 2010). A DHGNA se tornou uma das causas mais comuns de doença hepática e a sua prevalência é crescente, variando de 30% na população geral (FESTI et al., 2004) maior que 90% em indivíduos obesos, de 69 a 87% em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e de 50% em indivíduos com dislipidemias (CHALASANI et al., 2012).

A patogênese da DHGNA é complexa e multifatorial. Diferentes teorias foram formuladas levando inicialmente a dos *hits* ou “gatilhos” (DAY; JAMES, 1998). De acordo com os autores, o primeiro hit seria desencadeado pelo acúmulo hepático de lipídios que predispõe a acontecimento do segundo hit. O segundo hit é caracterizado pelo estresse oxidativo, peroxidação lipídica, disfunção mitocondrial e produção de citocinas pró-inflamatórias e é responsável pela progressão à esteatohepatite, pois contribui para inflamação, fibrose e morte celular (TESSARI et al, 2009). A evolução da esteatohepatite para cirrose é conhecida como o terceiro hit, que envolve morte celular e inadequada proliferação dos hepatócitos que resultam no desenvolvimento de fibrose e recrutamento de células imunes (JOU; CHOI; DIEHL, 2008). No entanto, exemplificar a DHGNA desta forma se torna muito simplista, uma vez que diversos fatores paralelos agem sinergicamente em indivíduos predispostos geneticamente (BUZZETTI et al., 2016).

Atualmente a teoria dos “múltiplos hits” fornece uma explicação mais sólida da patogênese da DHGNA. Dieta, ambiente e obesidade podem desencadear o aumento de ácidos graxos, resistência à insulina, proliferação dos adipócitos e alterações na microbiota intestinal. A resistência à insulina atua estimulando o tecido adiposo através da lipólise e liberação de adipocinas inflamatórias (GUILHERME et al., 2008). No fígado, a resistência à insulina estimula a lipogênese hepática. O fluxo aumentado de ácidos graxos hepáticos e a atividade alterada da microbiota intestinal leva a síntese e acúmulo de triglicerídeos e níveis tóxicos de ácidos graxos, colesterol livre e outros mediadores pró inflamatórios (CUSI, 2009). Estes são responsáveis por causar a disfunção mitocondrial, aumento do estresse oxidativo, produção de espécies reativas de oxigênio e estresse do retículo endoplasmático com ativação da UPR (*unfolded protein response*) levando a inflamação hepática (CUSI, 2009). Modificações epigenéticas e fatores genéticos também estão envolvidos no acúmulo de gordura dos hepatócitos influenciando no risco de progressão da doença ou persistência em um estágio mais estável (BUZZETTI et al., 2016).

Parte da DHGNA está associada com alterações metabólicas que compõem a SM. Com o excesso de tecido adiposo, são liberados ácidos graxos livres em abundância, aumentando a produção de glicose hepática, triglicerídeos e secreção de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL). Entre as alterações lipídicas associadas, estão a redução da lipoproteína de alta densidade (HDL) e aumento da lipoproteína de baixa densidade (LDL). Os AGL também influenciam na sensibilidade à insulina no músculo pela inibição da captação de glicose mediada pela insulina e aumento do acúmulo de triglicerídeos (ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005).

No fígado, a insulina estimula a lipogênese, desencadeando o aumento da síntese hepática de ácidos graxos livres pela ativação do fator de transcrição da proteína 1c ligadora do elemento responsivo ao esterol (TESSARI et al., 2009). Esse acúmulo hepático de ácidos graxos livres também promove o aumento da lipogênese hepática por estímulo à SREBP1-c, resultando no aumento da síntese de triglicerídeos (TESSARI et al., 2009). Esse aumento leva a diminuição da excreção hepática de triglicerídeos, com consequente acúmulo no fígado. Deste modo, tanto o aumento da glicemia, quanto o aumento do fluxo de ácidos

graxos livres favorecem para acúmulo da gordura hepática (CONTOS; SANYAL, 2002).

Células do tecido adiposo aumentam a produção das adipocitocinas, como a interleucinas (IL-1 e IL-6), fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) resultando em resistência à insulina, aumento de ácidos graxos livres na circulação e lipólise. Essas adipocitocinas podem elevar a produção hepática de glicose, produção de VLDL pelo fígado e resistência à insulina pelo músculo, além de aumentar produção de fibrinogênio, inibidor do ativador de plasminogênio - 1 (PAI1) através do fígado. Todas essas alterações resultam em um estado pró-inflamatório. A redução na produção de adiponectina também está associada. Defeitos na cascata de sinalização de insulina, envolvendo uma redução na fosforilação do *insulin receptor substrate-1* (IRS1), a *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K), *Akt* e reduzindo a função do transportador de glicose 4 (GLUT4) (SESTI, 2006).

O aumento da lipogênese hepática também prejudica a β oxidação mitocondrial e sobrecarrega na cadeia transportadora de elétrons, provocando aumento da produção das espécies reativas de oxigênio (EROs) (RECTOR et al., 2008). A disfunção mitocondrial está associada a DHGNA e tem como consequência o aumento estresse oxidativo, seguida do estresse do retículo endoplasmático e endotoxemia crônica (FARREL et al., 2012). A peroxidação lipídica da membrana mitocondrial hepática altera a função da organela, a cadeia respiratória e os produtos finais, desencadeando um ciclo de formação das EROs (TESSARI et al., 2009). O malondialdeído (MDA), produto da peroxidação lipídica, leva ao aumento da produção de citocinas e recrutamento de células inflamatórias para o fígado. A produção de colágeno e fibrose hepática ocorrem devido a essa inflamação e ativação das células estreladas hepáticas. (MOORE, 2010). O estresse com retículo endoplasmático e a razão adiponectina/leptina também estão associados a DHGNA e a esteatohepatite não alcoólica pois são estímulos pró inflamatórios e induzem a resistência à insulina (TATAKI; KAWAI; YAMAMOTO, 2013).

A maioria dos pacientes com DHGNA é assintomática. O primeiro estágio que caracteriza a doença é descrito pela esteatose isolada, acúmulo de gordura macrovesicular visível em mais de 5% dos hepatócitos (SANYAL et al., 2011). O

segundo estágio é definido pela presença da inflamação associada à esteatose. No terceiro estágio é a esteatose é associada a dano hepatocelular com degeneração em balonização do hepatócito. O quarto e último estágio associa a esteatose à fibrose sinusoidal e corpúsculos de Mallory. A esteatohepatite não alcoólica é descrita nos estágios mais graves (ZIVKOVIC; GERMAN; SANYAL, 2007).

Diante do risco aumentado da infiltração gordurosa, muitos estudos têm sido desenvolvidos com objetivo de encontrar um método não invasivo por imagem que permita a mensuração da quantidade de gordura no fígado (AWAI et al., 2014). Para tanto, são utilizados ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), todos já comparados com a biópsia hepática que é considerada o padrão ouro no diagnóstico (BOHTE et al., 2011). A US é um exame de baixo custo, amplamente utilizado na prática clínica e têm se mostrado uma ferramenta útil como “*screenig*” populacional. Apesar de ter uma boa sensibilidade e especificidade, é examinador dependente, não sendo capaz de realizar quantificações. A TC permite uma melhor visualização, quando comparada com a técnica anterior, mas faz uso de radiação ionizante. Assim, a RM surge como alternativa não invasiva, capaz de fornecer diagnóstico e quantificar a gordura presente no fígado (MACHADO; CORTEZ-PINTO, 2013).

1.3 Coenzima Q10

A Coenzima Q₁₀ (também chamada de Ubiquinona, Coenzima Q e abreviada em CoQ₁₀) é uma benzoquina presente em quase todas as células do organismo, sendo encontrada na membrana de organelas celulares como retículo endoplasmático, peroxissomos, mas principalmente nos lisossomos e membrana interna das mitocôndrias, onde participa dos processos de transporte de elétrons e produção de trifosfato de adenosina (ATP) (HERNANDEZ-CAMACHO et al. 2018). Em sua forma oxidada, a CoQ₁₀ é chamada de ubiquinona e na forma reduzida de ubiquinol (LITARRU; TIANO, 2007). Diferentes das enzimas, as coenzimas juntos com as enzimas possuem função catalítica (PETER, 2008). Nas membranas internas das mitocôndrias realiza a interação com pelo menos três enzimas mitocondriais (complexos I, II e III) atuando como um cofator essencial na cadeia respiratória mitocondrial (GUTIERREZ-MARISCAL, 2018).

Parte da CoQ₁₀ é sintetizada a partir da tirosina enquanto que outra parte é sintetizada a partir do ciclo do mevalonato, obtido a partir da acetil-CoA que prossegue para a produção do colesterol, dolicol e CoQ₁₀ como produto final (MOLYNEUX et al., 2008). Nos humanos a ubiquinona (2,3-dimetoxi-5 Metil-6-decaprenil-benzoquinona) (KUMAR et al., 2009) apresenta uma cadeia com 10 unidades de isoprenos (MAS; MORRI, 2010) e deriva da conjugação do anel da benzoquinona com uma cadeia hidrofóbica de isoprenóide, todos eles com uma ligação dupla e configuração trans (LITARRU; TIANO, 2010).

A via de biossíntese de CoQ₁₀ é iniciada no citosol, onde a cauda de isopreno é feita a partir da conversão de mevalonato, um intermediário chave envolvido na síntese de colesterol e dolicol (TREVISSON et al., 2011). O final da cauda do isopreno é formado por um complexo proteico heterotetramérico citosólico codificado pelos genes PDSS1 e PDSS2 (COQ1) (KAWAMUKAI, 2015). A unidade do anel da quinona também é produzida no citosol a partir da tirosina ou fenilalanina e ligada à cauda de isopreno dentro das mitocôndrias através da atividade da poliprenil transferase codificada por COQ2 (ACOSTA et al., 2016; LAREDJ; LICITRA; PUCCIO, 2014).

O anel da benzoquinona é então modificado na membrana mitocondrial interna e esse processo envolve pelo menos 12 proteínas nucleares codificadas (COQ) (BENTINGER et al., 2003), necessárias para a formação de um complexo multiproteico (FLOYD, 2016; HE, 2017). A via de biossíntese de CoQ é fortemente regulada nos níveis transcricional e translacional (BREA-CALVO, 2009; CASCAJO, 2016) e pela fosforilação de alguns dos componentes complexos (GUO, 2017; HE, 2017; MARTIN-MONTALVO, 2011).

Figura 1. Estrutura química CoQ₁₀.

Localizada na membrana interna da mitocôndria, a CoQ₁₀ atua aceitando elétrons para os complexos nicotinamida adenina dinucleotídeo desidrogenase (NADH) e succinato desidrogenase (SDH) da cadeia respiratória (ACOSTA et al., 2016). Na cadeia respiratória, a ubiquinona (Q) é responsável por transportar o elétron do complexo proteico I (complexo de NADH desidrogenase) para o complexo II (complexo do succinato desidrogenase), e do complexo II para o complexo III (complexo bc₁) (BENTINGER; TEKLE; DALLNER, 2010). Ao receber os elétrons tanto do complexo I quanto do complexo II, fica em sua forma reduzida de ubiquinol (QH₂) e após transferir os elétrons para o citocromo c, processo catalisado pelo complexo III, volta a sua forma oxidada como ubiquinona (Q) (MOLYNEUX et al., 2008).

Devido a sua capacidade redox, a CoQ₁₀ torna-se útil na neutralização das espécies reativas de oxigênio, os radicais livres (MARAVIER et al., 2014) Em geral, os radicais livres são átomos ou moléculas que contém um ou mais elétron desemparelhado. A presença desses elétrons gera uma instabilidade e altera a

reatividade química, tornando-os mais reativos, reagindo rapidamente com diversos compostos (HALLIWELL, 1994).

Figura 2. A cadeia de transporte de elétrons mitocondriais.

NADH = dinucleótido de nicotinamida adenina, Q = CoQ₁₀, C = citocromo C, Fe-S = aglomerados de ferro-enzofre, C1 = citocromo C1, b = citocromo b, a1-Cu = cobre associado com citocromo a1, ADP = difosfato de adenosina, ATP = adenosina trifosfato. As setas indicam o fluxo de elétrons através da via. Fonte: Molyneux et al, 2008.

A CoQ é o único antioxidante lipossolúvel sintetizado de forma endógena com capacidade de participar em reações de oxidação-redução, atuando na prevenção de danos ao DNA, proteínas e peroxidação lipídica, e estabilizando indiretamente os canais de cálcio para que não tenham uma sobrecarga de cálcio (SUGIYAMA et al, 1980). Foi verificado que a CoQ tem como ação primária prevenir a formação do radical peroxila (ROO·) na iniciação da peroxidação lipídica (BENTINGER et al., 2003). No DNA a CoQ₁₀ demonstra ter um papel protetor. Tomasetti et al. (1999), usaram amostras de linfócitos humanos com ubiquinona/ubiquinol e linfócitos sem alterações. Após expostos ao peróxido de hidrogênio, os autores perceberam uma maior proteção ao DNA nos linfócitos carregados com ubiquinona/ubiquinol. Atua modulando o processo de apoptose por meio da regulação dos poros de transição da membrana e auxilia na manutenção da temperatura corpórea decorrente de sua função em proteínas desacopladoras (RAHMAN; CLARKE; HIRANO, 2012). Com potencial hidrofóbico, a CoQ₁₀ auxilia na inserção de moléculas na bicamada fosfolipídica

(GUTIERREZ-MARISCAL, 2018). A CoQ₁₀ também é um fator regulador da produção de ATP e pode ser essencial para a função de desacoplamento proteínas como ucp3 (ECHTAY; WINKLER; KLINGENBERG, 2000).

Além de sua função reparadora, a CoQ₁₀ também está envolvida na regeneração de outros antioxidantes, como vitamina C e α -tocoferol e prevenindo apoptose mediada por ceramidas (CRANE, 2001). Na peroxidação lipídica atua ou sequestrando os radicais livres ou reduzindo o radical α -tocoferil a α -tocoferol (KAGAN; SERBINOVA; PACKER, 1990). Tem um papel muito similar a vitamina E, entretanto, no caso desta vitamina, dependemos exclusivamente da dieta e das reservas hepáticas, não ocorrendo síntese endógena, como para CoQ₁₀. Nas proteínas a CoQ demonstra não ter efeitos protetores contra todos os tipos de estresse oxidativo nestes compostos (BENTINGER et al., 2003).

Os níveis normais de CoQ₁₀ são mantidos por meio de duas vias: a exógena através da ingestão de alimentos e pela síntese endógena através do ciclo do mevalonato. Na produção endógena, o ciclo do mevalonato apresenta como substrato inicial a acetil-CoA e como produto final o colesterol, a CoQ₁₀ e o dolicol, produto este crucial na glicosilação proteica. Nesta via, a enzima preniltransferase será responsável pela síntese da cadeia de isoprenóide lateral da CoQ₁₀, ocorrendo posteriormente uma outra condensação desta cadeia formada com 4-hidroxibenzoato (BENTINGER; TEKLE; DALLNER, 2010).

Na via exógena, a CoQ₁₀ é ingerida em sua forma oxidada, sendo posteriormente transformada, a nível dos eritrócitos em sua forma reduzida. Naturalmente é encontrada em pequenas quantidades em diversos alimentos, mas os que contém quantidades significativas são as verduras escuras como o espinafre e legumes como o brócolis, grãos como a soja e amendoim, as oleaginosas como a nozes e amêndoas, e principalmente as carnes vermelha como coração e fígado, assim como em alguns peixes tipo a cavala e a sardinha (KITANO et al., 2006). Porém, a dose de CoQ₁₀ que se consegue obter dos alimentos é de 2-5mg/dia e apenas cerca de 10% do que é ingerido é absorvido pelo trato gastrointestinal. Apenas uma fração da CoQ₁₀ ingerida acaba atingindo o sangue, isso devido a sua baixa solubilidade em água e alto peso

molecular, sendo insuficiente para suprir as demandas do organismo quando este se encontra em desequilíbrio redox (KUMAR et al., 2009; PEPE et al., 2007).

Em indivíduos saudáveis, cerca de 95% da CoQ₁₀ circulante no plasma encontra-se na forma reduzida de ubiquinol (BHAGAVAN; CHOPRA, 2007). Por ser hidrofóbica e ter grande peso molecular, a absorção da CoQ₁₀ advinda da dieta acaba sendo lenta e limitada semelhante aos lípides. Após a ingestão oral em 1-2 horas os níveis plasmáticos de CoQ₁₀ começam a aumentar. A concentração máxima ocorre de 6 a 8 horas e a meia vida pode chegar a 34 horas (MILES, 2007). Sua absorção ocorre principalmente no intestino delgado, sendo então transportada para o fígado, formando o complexo de lipoproteínas (GREENBERG; FRISHMAN, 1990). Para se transportar a CoQ₁₀ é acoplada nos quilomícrons, sendo captada pelo fígado e em seguida incorporada ao LDL que transporta 58% da CoQ₁₀, 26% pelo HDL e 10% VLDL. (MILES, 2007). Posteriormente a CoQ₁₀ é distribuída para todos os tecidos, porém em maiores quantidades nos órgãos que demandam altas concentrações enérgicas como o cérebro, coração, rins e fígado (SHINDO et al., 1994). A maioria da CoQ₁₀ suplementada por via oral é eliminada pelas fezes e vias biliares, e uma pequena fração do que é absorvido acaba sendo eliminado pela urina (BHAGAVAN; CHOPRA, 2007).

A CoQ₁₀ é comercializada como suplemento alimentar ou nutracêutico em vários países (ALLEMANN; BAUMANN, 2008). No mercado atualmente existem diversas marcas de produtos comerciais com CoQ₁₀, seja em pó, cápsulas ou óleo, na forma reduzida ou oxidada e em diferentes doses, significando diferentes formas de biodisponibilidade (MOLYNEUX et al., 2008). Fórmulas solubilizadas de CoQ₁₀ tem maior biodisponibilidade e apresentam taxas de absorção mais rápidas quando comparadas as com bases em pó, comprimidos, cápsulas e suspensões de óleo à base de pó (SCHULZ et al., 2006). Quando comparadas as formas solubilizadas do ubiquinol e ubiquinona, o ubiquinol mostrou-se ser melhor absorvido (BHAGAVAN; CHOPRA, 2007).

A suplementação com CoQ₁₀ é amplamente recomendada e bastante segura. Diversos ensaios clínicos descritos na literatura com doses elevadas não apresentaram significantes efeitos adversos que pudessem comprometer a terapia. Além de ter um perfil de segurança muito alto sem qualquer risco de

interação medicamentosa (GUTIERREZ-MARISCAL et al., 2018). Vários ensaios clínicos conduzidos nas mais diversas doenças administraram uma variedade de dosagens de CoQ₁₀ e relatam que os efeitos adversos foram mais comuns em doses acima de 1200mg/dia (HATHCOCK, 2006), considerando seguras as doses de 30 a 390 mg/dia (NIH, 2020). As evidências de estudos farmacocinéticos destacam que a suplementação com CoQ₁₀ exógena não tem influência sobre a biossíntese endógena, ou acúmulo no plasma e tecidos após o término da suplementação (HIDAKA et al, 2008).

Durante a gravidez, aleitamento materno ou em crianças pequenas, sua administração deve ser feita com cautela pois, seus efeitos durante esses períodos não estão bem esclarecidos. Os efeitos gastrointestinais como desconforto abdominal, diarreia, vômito, náusea, assim como cefaleia e erupção cutânea alérgica são descritos em menos de 1% dos pacientes em ensaios clínicos (FUKE; KRIKORIAN; COURIS, 2000). Devido ao potencial efeito antiplaquetário e hipotensor, pacientes que fazem uso de destes medicamentos se aconselha o monitoramento (GREENBERG; FRISHMAN, 1990). Diversos estudos relatam a diminuição nos valores de CoQ₁₀ após o uso combinado com inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas), devido ao fato de que tanto a CoQ₁₀ como o colesterol são sintetizados pela via do mevalonato.

Figura 3. Ciclo do Mevalonato. Inibição da HMG-CoA redutase por estatinas incluindo a CoQ₁₀

Fonte: Molyneux SL et al, 2008

A redução de CoQ₁₀ nas concentrações séricas pode chegar até 54% (STREY et al., 2005). A magnitude da diminuição da CoQ₁₀ em associação com as estatinas mostrou-se relacionada com a dose e reversível com a cessação. Existe uma hipótese que esta diminuição seria a causa dos efeitos adversos associados as estatinas, e a suplementação de CoQ₁₀ durante o tratamento com estatinas pode ser um possível tratamento mediador desde que bem monitorado (FOLKERS et al., 1990; SILVER et al., 2004).

No ser humano o pico de concentração da CoQ₁₀ acontece por volta dos 20 anos (SANTOS et al., 2009). No plasma, a quantidade encontrada em adultos pode variar de 0,5-1,7µg/ml (KAIKKONEN et al., 1999, 2002; MOLYNEUX et al., 2005), sendo que aproximadamente 75% está na forma reduzida de ubiquinol e as maiores concentrações estão nos músculos (OVERVAD et al., 1999). No entanto, diversos fatores podem interferir nos níveis de CoQ₁₀, tanto para seu aumento quanto diminuição. A presença de radicais livres e de outras espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, relacionadas a certas doenças como diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, doença de Alzheimer e deficiência de vitamina A podem alterar os níveis de CoQ₁₀. No envelhecimento, os níveis de CoQ₁₀ podem diminuir de 30 a 60% nos órgãos. Indivíduos com cardiopatias, tireoidopatias, certas deficiências genéticas como mutações primárias e secundárias que afetam a biossíntese da CoQ₁₀ e até atletas de alta performance também parecem sofrer influência nos níveis de CoQ₁₀ (BENTINGER; BRISMAR; DALLNER, 2007). Segundo Bentinger (2010), a quantidade, estrutura e tamanho mitocondrial ainda pode ser mais um fator para aumento ou diminuição dos níveis de CoQ₁₀ no organismo.

Para se dosar os níveis de CoQ₁₀, a técnica quase sempre utilizada é a Cromatografia Líquida de Alta Performance (*HPLC*), após a extração do plasma ou tecido. A CoQ₁₀ é altamente hidrofóbica e por isso sua análise é feita em duas fases, a primeira é separada em uma fase inversa altamente hidrofóbica com uma coluna C18 com alta carga de carbono e depois uma fase móvel baseada em álcoois inferiores como hexano ou heptano incluído (MOLYNEUX et al., 2008).

1.4 Relação entre Síndrome Metabólica, Doença Hepática Gordurosa não Alcóolica e Coenzima Q₁₀

O estresse oxidativo é o desequilíbrio entre as defesas antioxidantes e processos pró-oxidantes, podendo desencadear danos sobre diversas moléculas, sendo que a longo prazo, pode ter implicações sobre a etiopatogenia de diversas doenças crônicas não transmissíveis (MATSUDA; SHIMOMURA, 2013). Na SM e DHGNA a resistência à insulina desempenha um papel chave na base do estresse oxidativo e é importante na sua etiologia e complicações relacionadas.

Um dos efeitos metabólicos responsáveis pela inatividade do sistema antioxidante e diminuição da função mitocondrial é o estado hiperglicêmico desencadeado pela maior liberação hepática de glicose e redução na captação da glicose sérica para os tecidos periféricos (resistência à insulina). Assim, o indivíduo com a SM e DHGNA (propenso a desenvolver, no futuro, diabetes tipo 2) precisa lidar com a hiperglicemia circulante (excesso de carboidrato vindo do intestino por má alimentação e produção excessiva de glicose hepática estimulada pelo excesso de glucagon) e aumento na circulação de ácidos graxos (maior síntese hepática estimulada pela insulina) (NOBREGA, 2014).

O excesso de ácidos graxos livres captado por tecidos e órgãos aumenta a produção de metabólitos lipídicos intermediários (ceramidas e diacilglicerol) capazes de ativar intracelularmente as vias inflamatórias, aumentando ainda mais a resistência à insulina nesses tecidos (HOJLUND et al., 2008; SHOELSON et al., 2006). A ativação dessas vias inflamatórias, irá acarretar no desligamento do receptor de insulina ao fosforizá-lo em resíduo serina e aumentará a liberação do cálcio estocado no retículo endoplasmático liso, desencadeando o estresse do retículo endoplasmático (KEZHONG, 2010). O excesso de cálcio citoplasmático estimulará a atividade mitocondrial e a produção de ERO, reforçando a resposta inflamatória, ocasionando assim um ciclo vicioso (KAUFMAN et al., 2010). A produção das ERO pode acarretar em lesões às membranas mitocondriais, ao DNA mitocondrial ou a outras estruturas, além das deficiências nutricionais que alterem etapas mitocondriais importantes como ciclo de Krebs, fosforilação oxidativa e cadeia transportadora de elétrons. O mau funcionamento mitocondrial (causado por deficiências nutricionais) levará

ao desemparelhamento do O_2 , gerando uma produção elevada de ERO (NOBREGA, 2014).

As mitocôndrias desempenham um papel fundamental na diferenciação e maturação dos adipócitos (DE PAW et al., 2009), além de gerar ATP suficientes para suportar os processos lipogênicos que consomem energia durante a diferenciação dos pré-adipócitos (LU et al., 2010). Entre os contribuintes para a disfunção mitocondrial está o fornecimento excessivo de nutrientes que posteriormente irá contribuir para a formação das espécies reativas de oxigênio e produção de espécies lipídicas tóxicas, estresse do retículo endoplasmático, processos de envelhecimento e/ou pró-inflamatórios e fissão mitocondrial (KUSMINSKI; SCHERER, 2012).

A disfunção mitocondrial e consequente diminuição nos níveis de CoQ_{10} podem ser encontradas em indivíduos obesos que apresentam aumento no depósito de gordura no organismo (MEHMETOGLU; YERLIKAYA; KURBAN, 2011). Portadores de SM e DHGNA também podem ter alterações nos níveis de CoQ_{10} (GVOZDJAKOVA et al., 1999). Uma meta-análise realizada para avaliar os efeitos da CoQ_{10} no tratamento da hipertensão em pacientes diabéticos e com SM encontrou resultados benéficos em sua suplementação. Uma das teorias propostas para explicar os efeitos da CoQ_{10} na redução da pressão arterial seria devido a diminuição da resistência vascular periférica através da preservação da biodisponibilidade do óxido nítrico (PEPE et al., 2007). A CoQ_{10} mostrou ter efeitos benéficos no metabolismo lipídico através da oxidação de ácidos graxos e aumento do PPAR α (Peroxisome proliferator-activated receptor α), envolvido no aumento da β -oxidação dos ácidos graxos e da lipólise (MOAZEN et al., 2015). Um outro efeito atribuível à terapia CoQ_{10} em pacientes com hiperglicemia foi sua capacidade significativa de reduzir os níveis de glicose no plasma em jejum sem causar alterações na insulina e na hemoglobina glicada (MORADI et al., 2016).

Alguns estudos mostraram que a suplementação com CoQ_{10} pode ser uma aliada no tratamento da DHGNA (ALAM e RAHMAN, 2014; GHOLAMI, 2018). Certos marcadores bioquímicos são específicos para infiltração gordurosa no fígado como a IL-6 e a gama GT (gama glutamil transferase) (TARANTINO et al., 2009). A gama GT, é um dos marcadores indicativos de infiltração e mostra relação direta com a resistência à insulina. Estudos prévios

destacam a melhora na atividade da gama GT após a suplementação com CoQ10 em pacientes com DHGNA (FARSI, 2016; GHOLAMI, 2018; ONUR, 2014).

1.5 Justificativa

A patogênese da Síndrome Metabólica e da Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica está associada ao aumento da resistência à insulina, dislipidemia, inflamação e estresse oxidativo. Evidências sugerem que a CoQ10 pode melhorar o perfil metabólico e o sistema redox nesses pacientes (FALLAH et al., 2018). Até onde sabemos, os dados sobre os efeitos da suplementação com CoQ10 em mulheres com SM e DHGNA são escassos. Diante do exposto, justifica-se averiguar e elucidar se a suplementação com CoQ10 auxilia na regulação dos sinais que caracterizam ambas patologias.

1.6 Hipótese

A hipótese deste estudo é que o uso da CoQ10 reduz os marcadores de estresse oxidativo, auxiliando na melhora dos critérios que englobam a Síndrome Metabólica e Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar os efeitos da suplementação de CoQ₁₀ no controle metabólico em mulheres portadoras de síndrome metabólica e doença hepática gordurosa não alcoólica

2.2. Objetivos Específicos

- Estimar o efeito da suplementação de CoQ₁₀ no grau de esteatose hepática relacionada à doença hepática gordurosa não alcoólica.
- Avaliar os efeitos da CoQ₁₀ na composição corporal.
- Analisar os efeitos da CoQ₁₀ nos marcadores de estresse oxidativo.
- Analisar os efeitos da CoQ₁₀ nos marcadores lipídicos séricos.
- Verificar o volume de gordura subcutânea e visceral após suplementação com CoQ₁₀.

MATERIAIS E MÉTODOS

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Aspectos éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (ANEXO A) e submetido à Plataforma Brasil®, sendo iniciado após a sua liberação. O trabalho de pesquisa foi conduzido contemplando as disposições contidas na resolução CNS nº 466/2012 sobre pesquisas envolvendo seres humanos.

3.2 Delineamento do estudo

Este estudo é um ensaio clínico randomizado, controlado e duplo-cego, com duração de 12 semanas, com avaliação antes e após intervenção, para verificar os efeitos da suplementação com CoQ₁₀ em mulheres portadoras de SM, assim como no grau de esteatose hepática presente na DHGNA. A randomização foi do tipo estratificada com o objetivo de manter o equilíbrio entre as características das participantes, tais como gravidade da doença. O cegamento do estudo foi feito a partir de frascos identificados pelas letras A ou B, em que nem os pesquisadores nem as voluntárias sabiam a qual produto cada frasco correspondia, apenas o farmacêutico que as preparou tinha o conhecimento. Em cada frasco haviam 90 cápsulas de CoQ₁₀ ou placebo.

3.3 Casuística e recrutamento das participantes

Foram convidadas a participar do estudo mulheres que preenchessem os critérios de SM e DHGNA. Nesse convite, divulgado através da intranet do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, foram esclarecidos os critérios que englobam a SM e esteatose hepática, assim como os benefícios em participar da pesquisa. Para as mulheres que se interessaram em participar do protocolo de pesquisa, foi agendado uma avaliação inicial.

Na triagem inicial, as mulheres foram avaliadas com o intuito de confirmar os fatores da SM e outros relacionados à DHGNA. Neste momento, foram realizadas as medidas antropométricas (circunferência abdominal, peso e altura), aferição da pressão arterial, aplicação de questionário sobre estilo de vida (medicações, doenças pré-existentes, atividade física regular, tabagismo e etilismo) e também a verificação de exames de imagem e laboratoriais recentes como glicemia de jejum, triglicérides, HDL e enzimas hepáticas. Exames adicionais como a ultrassonografia de abdômen foram realizados em algumas pacientes para confirmar a presença de esteatose hepática.

Após o conhecimento completo do protocolo de investigação e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO B) foram selecionadas 30 pacientes, divididas em dois grupos: 15 no grupo intervenção e 15 no grupo placebo. Todas as participantes no início do estudo receberam orientações para manter a dieta e o nível de atividade física habituais durante toda a duração do protocolo.

3.4 Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão para esta pesquisa foram: sexo feminino, idade entre 20 e 45 anos, sedentária, não menopausada, IMC < 50 kg/m² e portadora de SM e DHGNA.

3.5 Critérios de não Inclusão

Os critérios de não inclusão para esta pesquisa foram: gestação/lactação atual, tabagismo, etilismo, doenças inflamatórias reumatológicas, intestinais e hepáticas, câncer confirmado, síndrome do ovário policístico, diabetes mellitus (tipo 1 ou 2) confirmado, hipertensão arterial refratária, tireoidopatias, uso de Ginkgo biloba e estatinas. Suplementação com vitamina E ou CoQ₁₀ nos últimos três meses.

3.6 Definição de Síndrome Metabólica

A definição utilizada foi a proposta pela *International Diabetes Federation* que é caracterizada pela presença de três dos seguintes critérios: obesidade central é mensurada pela medida da circunferência abdominal (CA) de acordo com o sexo e etnia, sendo no Brasil os valores ≥ 80 cm para mulheres. Níveis séricos de triglicerídeos ≥ 150 mg/dL (1,7mmol/L) ou tratamento para esta dislipidemia, colesterol HDL < 40 mg/dL (1,03mmol/L) para homens e < 50 mg/dL (1,29mmol/L) para mulheres ou tratamento para essa dislipidemia, pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg ou tratamento de hipertensão previamente diagnosticada e glicemia de jejum de ≥ 100 mg/dL (5,6 mmol/L) ou diabetes mellitus do tipo 2 previamente diagnosticada (ALBERT et al., 2011).

3.7 Definição de Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica

A Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica foi diagnosticada pela avaliação clínica (previamente feita e apresentada por laudo médico), laboratorial (enzimas hepáticas) e ultrassonografia ou outros exames que comprovassem a presença da DHGNA. A ultrassonografia avaliou presença de

esteatose hepática e foi dividida em três graus de severidade. Grau 1 (leve): Aumento difuso da ecogenicidade hepática com visualização normal dos vasos intra-hepáticos e do diafragma. Grau 2 (moderada): Borramento na visualização dos vasos intra-hepáticos e do diafragma. Grau 3 (acentuada): Não se visualizam vasos intra-hepáticos, diafragma e região posterior do fígado (SAADEH et al., 2002).

3.8 Protocolo de Suplementação

As cápsulas de CoQ₁₀ e placebo foram manipuladas e catalogadas pela Farmácia Homeopática Homeocenter Ltda – Epp (CNPJ: 65.567.935/0001-08). As cápsulas com CoQ₁₀ foram compostas de 200 mg de ubiquinona em pó na forma oxidada e nas de placebo maltodextrina. Os indivíduos foram suplementados por 90 dias. As pacientes foram orientadas a administrar a CoQ₁₀ ou o placebo via oral e junto com o almoço, a fim de melhorar sua absorção e padronizar a suplementação (GREENBERG; FRISHMAN, 1990). As cápsulas foram oferecidas às voluntárias sem nenhum custo.

3.9 Avaliação Antropométrica

A massa corporal (peso) foi mensurada por meio da Impedância Bioelétrica utilizando o equipamento BC-558 Ironman Segmental Body Composition Monitor (Tanita Corp., Tokyo, Japan). A paciente foi posicionada descalça, vestindo roupas leves, em posição ortostática no centro da plataforma da balança, com os braços ao longo do corpo, evitando se movimentar (SBARAIN et al., 2004).

A altura foi determinada por haste graduada, inextensível, em valor de centímetros (cm). A voluntária foi posicionada descalça, com o corpo firmemente encostado na superfície, de costas para seu marcador, com os calcanhares unidos e pés formando um ângulo de 45°, em posição ereta, olhando para o horizonte (OMS, 1995).

O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado por meio da fórmula de Quetelet [$IMC = \text{peso em kg} / (\text{altura em m})^2$]. A classificação de cada indivíduo seguiu os seguintes critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde:

eutrófico ($18,5\text{-}24,9\text{kg/m}^2$), sobrepeso ($25,0\text{-}29,9\text{kg/m}^2$) e obeso ($\geq 30\text{kg/m}^2$) (WHO, 2016).

A CA foi obtida com o uso de uma fita antropométrica inelástica, inextensível, com dois metros de extensão e precisão de 0,1 cm. A medida foi realizada sobre uma linha horizontal imaginária que passa no ponto médio entre a borda inferior da última costela e a crista ilíaca, ao final de uma expiração não forçada (LEAN; HAN; MORRISON, 1995). Para o diagnóstico de adiposidade abdominal em mulheres, foram considerados os valores ≥ 80 cm, de acordo com os critérios para SM do IDF (ALBERT et al., 2011).

3.10 Composição Corporal

A avaliação de composição corporal foi realizada através da Impedância Bioelétrica utilizando o equipamento BC-558 Ironman Segmental Body Composition Monitor (Tanita Corp., Tokyo, Japan).

Os indivíduos foram orientados a vestir roupas leves, sem meias e certificados de que os calcanhares estejam corretamente alinhados com os eletrodos da plataforma de medição. Em seguida, os indivíduos seguraram nas mãos manetes retráteis com eletrodos que atuavam em conjunto com os eletrodos dos pés formando um ângulo de 90°C , entre a base do eletrodo e a haste que o conecta ao equipamento. As mãos permaneceram paralelas ao corpo e os indivíduos não se mexeram até que a medição fosse concluída.

A partir destes eletrodos, sinais elétricos foram emitidos, os quais percorreram o corpo. Estes sinais atravessam os fluídos dos músculos e dos demais tecidos corporais, encontrando maior resistência (impedância) ao atravessar os tecidos gordurosos, pois estes contêm pouco fluídos. Após esta medição, com duração aproximada de 30 segundos, o visor apresentou automaticamente o resultado final da avaliação de composição corporal.

Os indivíduos foram orientados a estarem, no mínimo, há 5 horas em jejum; sem praticar atividade física vigorosa nas últimas 12 horas; vestindo roupas leves; que urinassem 30 minutos antes do início e que se abstivessem do consumo de bebidas alcoólicas ou que contenham cafeína até 24 horas antes deste exame. Todos os adornos metálicos foram removidos e as medidas,

especialmente, da impedância bioelétrica, foi realizada após 10 minutos de repouso na posição supina em uma sala com ar condicionado (MARQUES-VIDAL et al., 2008).

3.11 Avaliação da Pressão Arterial

A aferição da pressão arterial foi feita com o aparelho de pressão Omron HEM 742 com braçadeiras apropriadas e calibradas. As voluntárias ficavam na posição sentada, com as pernas descruzadas, pés apoiados no chão, dorso encostado na cadeira, sem conversar, com o braço esquerdo apoiado na altura do coração e após 5 minutos de repouso (MALACHIAS et al., 2016). As medidas de com valores $\geq 130 \times 85$ mmHg, foram consideradas altas de acordo com os critérios para SM da IDF (ALBERT et al., 2011).

3.12 Avaliação Bioquímica

As coletas das amostras de sangue foram realizadas na Unidade de Pesquisa Clínica (UPC) do HC/FMRP/USP após jejum de 12 horas, pré e pós intervenção. Todas as análises bioquímicas foram realizadas no laboratório de Nutrição e Metabolismo da FMRP/USP. Quando necessário, as análises foram feitas em duplicata. Em cada etapa foram coletados 7 ml de sangue por punção venosa em tubo a vácuo estéril (Vacutainer - BD® de tampa amarela) contendo ativador de coagulação, estocados em caixa térmica e protegidos do calor. Após a coleta, a separação do sangue total para obtenção do soro foi realizada em centrífuga Universal 320R Hettich® por 10 minutos, à 4° e a 3500 rotações/minuto. O sobrenadante (soro) foi separado e transferido para tubos de Ependorf, o sedimento foi descartado. Posteriormente a centrifugação as amostras foram armazenadas em freezer -80° até o momento das análises.

As análises de glicemia de jejum, perfil lipídico (colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL) e triglicerídeos (TG), proteínas totais, enzimas hepáticas (AST, ALT e GGT) e ácido úrico foram quantificadas pelo método enzimático-colorimétrico com kits específicos da marca Labtest® (Labtest Diagnóstico S.A. Lagoa Santa – Minas Gerais, Brasil), seguindo as recomendações do fabricante. O equipamento utilizado para leitura foi o espectrofotômetro de microplacas Epoch com capacidade de absorbância entre 200-999nm (Bioteck®). Para a avaliação da resistência à insulina, foi utilizado o

HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance*) = insulina de jejum $\mu\text{U/mL}$ x glicose de jejum mmol/L $\div 22,5$.

O estresse oxidativo foi analisado por meio dos testes: Malondialdeído (MDA), produto de peroxidação lipídica, seguindo o método proposto por Gérard-Monnier et al. (1998) com algumas adaptações. Para dosagem do MDA no soro foram utilizadas 100 μL de amostra. A este foram adicionados 300 μL de solução de 10mM de 1-metil-fenilindol em acetonitrila e metanol (2:1, v/v) e 75 μL de HCl puro (37%). Logo após, foram agitados em vórtex e incubados em banho-maria a 45°C por 40 minutos. Após o banho, foi feito o resfriamento das amostras em gelo e em seguida os eppendorfs foram centrifugados a 4000rpm por 10 minutos. Do sobrenadante foram feitas a leitura de absorbância com comprimento de onda de 586nm. A concentração de MDA foi calculada comparando-a a uma curva de 1,1,3,3-tetrametoxipropano (TMP) hidrolisado.

A quantidade total de hidroperóxidos (FOX) é baseada na oxidação do Fe^{+2} (íon ferroso) a Fe^{+3} (íon férrico) por vários tipos de peróxidos (VASCONCELOS et al., 2007). Na presença de xilenol orange forma-se um complexo colorido (xilenol orange-férrico) de cor azul púrpura, cuja absorbância pode ser medida. A determinação do total de hidroperóxidos seguiu a metodologia descrita por Costa, Santos e Lima (2006). A absorbância foi medida em 560 nm e o resultado foi expresso em $\mu\text{mol/g}$ proteína e comparação com a curva padrão de peróxido de hidrogênio.

O FRAP (Ferric-Reducing Ability of Plasma) testa a força antioxidante do plasma, definindo a força antioxidante por meio da habilidade de um composto produzir Fe^{+2} (íon ferroso) a partir de Fe^{+3} (íon férrico) (VASCONCELOS et al., 2007). Para a dosagem do FRAP foi usado o ensaio desenvolvido por Benzi e Strain, (1996) onde a redução do íon férrico leva a formação de um complexo ferroso-tripiridiltriazina colorido. Os valores de FRAP são obtidos através de comparação da alteração da absorbância a 593 nm dos ensaios de misturas de reações com aqueles que tem concentrações conhecidas como íon ferroso. O MDA, FOX e o FRAP foram expressos por g de proteína.

Para determinar os valores de Coenzima Q_{10} seguiu-se os métodos descritos por Karpinska et al. (2006). Para a dosagem no soro foram utilizadas 250 μL de amostra. A estes foram adicionadas 500 μL metanol. Logo após foram agitadas e adicionado mais 750 μL de hexano, sendo agitadas em vórtex por 5

minutos. Em seguida as amostras foram centrifugadas a 5000 rpm por 15 minutos. Do sobrenadante foi retirada toda a fase hexânica para um segundo eppendorf e acrescentado no primeiro eppendorf outros 750 µl de hexano sendo agitados em vórtex novamente por 5 minutos e centrifugadas. A nova fase hexânica foi acrescentada ao segundo eppendorf. As amostras foram secas em corrente contínua de nitrogênio. O resíduo seco foi dissolvido em 250 µl de fase móvel e injetados no HPLC. O resultado foi expresso em µmol/L e comparado com a curva padrão da Coenzima Q₁₀. A Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC) seguiu as seguintes condições cromatográficas: coluna RP-18, uma fase móvel composta por metanol - *n*-hexano 72:28 (v / v) e detector de UV ajustado a 276 nm.

3.13 Exames de Imagem

O exame de ultrassonografia do fígado foi realizado no departamento de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do HC-FMRP/USP antes da intervenção para confirmar a presença da esteatose hepática. O equipamento de ultrassonografia utilizado foi o da GE (*General Electric Company*), modelo LOGIC E9, com transdutor convexo multifrequencial (1 a 5 MHz). Considerou sinal ecográfico de esteatose hepática um aumento difuso da ecogenicidade do parênquima hepático, definido como ecogenicidade maior do que a do córtex renal, excluído outras causas menos prevalentes de aumento da ecogenicidade hepática. Para graduação da mesma, considerou-se a presença ou não de atenuação do feixe acústico posterior e de borramento dos contornos dos vasos intra-hepáticos. Como ferramenta diagnóstica em esteatose hepática, a ultrassonografia é o método de imagem mais utilizado para avaliar qualitativamente o grau de esteatose por seu baixo custo e alta disponibilidade. No entanto, é considerado um método simples, não realizando quantificações e tem uma limitação em relação ao sinal-ruído, além de ter sua eficácia diretamente ligada à experiência do operador (REEDER, 2010).

A quantificação das frações de gordura hepática foi determinada por ressonância magnética nuclear (RMN), com o qual aparece como o único método diagnóstico não invasivo, capaz de realizar quantificação e acompanhamento da evolução do quadro clínico de esteatose, com boa resolução e acurácia (SPRINGER et al., 2010). Um instrumento de alto campo com magnitude Tesla 1,5 com bobina modelo XL Torso de 16 canais (modelo

ACHIEVA; Philips Medical Systems, Países Baixos), permitiu a feitura das sequências T2 e T1: a) sequência T2 ponderada no plano coronal, sequência turbo-spin-echo (TSE) com respiração suprimida [TR (tempo de repetição) = 737 msec, TE (Tempo de Eco) = 80 msec, ângulo de folga = 90°, echo-train-length = 121, espessura da seção = 6 mm, lacuna = 8%, 30 seções em 22 segundos de respiração suprimida) usada como localizador]; b) sequência T1 ponderada no plano axial, duplo eco em fase (TE = 4,6 msec) e fora de fase (TE = 2,3 msec) com respiração suprimida, spoiled gradient echo (SGE) (TR = 111 msec, ângulo de folga = 80°, espessura da seção = 6 mm, lacuna = 7%, 30 seções por echo durante 29 segundos de respiração suprimida), com aquisições no abdômen, inclusive o fígado e a região umbilical. Para a análise de gordura visceral e subcutânea, foi usado um corte axial obtido na sequência T1 no nível da cicatriz umbilical, com segmentação manual de gordura subcutânea e visceral e cálculo da área em mm². A soma das áreas de gordura visceral e subcutânea na mesma seção foi considerada a área total de gordura abdominal. A quantidade de gordura nessas áreas foi calculada pela obtenção do número e tamanho dos voxels segmentados (mm).

Para a análise de gordura hepática foram escolhidos pontos no parênquima hepático e oito regiões de interesse (ROI) que medissem 1 cm² foram selecionadas nos segmentos II, III, IVa, IVb, V, VI, VII e VIII. Todos os ROIs foram posicionados evitando-se grandes vasos intra-hepáticos e lesões hepáticas de outra natureza. A média das oito medições permitiu o cálculo da fração de gordura hepática. Este método é baseado na perda de intensidade de sinal na RM, pela técnica gradiente-eco de desvio químico, pela seguinte fórmula:

$$FG = 100x \frac{SI \text{ em fase} - SI \text{ fora de fase}}{2x SI \text{ em fase}}$$

Sendo FG a fração de gordura hepática, SI a intensidade de sinal das imagens em fase e fora de fase obtidas em um ponto determinado do parênquima (FISHIBEIN et al., 2005). A partir da medida da intensidade de sinal das oito regiões de interesse, foi calculada a intensidade de sinal média. Nenhum paciente foi sedado. Para a interpretação das imagens, todos os exames foram lidos prospectivamente por radiologista experiente. O examinador avaliou as imagens em relação a presença e padrão de fibrose, presença e padrão de

infiltração gordurosa, padrão de reforço do parênquima hepático e outros aspectos morfológicos, as imagens foram determinadas através do *software* Osirix.

Figura 4. Imagem de RMN obtida de uma das voluntárias para referência de posicionamento dos pontos de corte. Imagens de paciente com esteatose demonstrando a intensidade de sinal, em fase (à esquerda) e fora de fase (à direita) antes (superior) e após (inferior) suplementação com CoQ10.

Figura 5. Imagem de RMN obtida de uma das voluntárias para análise das áreas de gordura visceral e subcutânea.

3.14 Análise Estatística

As variáveis são apresentadas em tabelas sob a forma de média e desvio padrão (DP). Para verificação da normalidade aplicamos o teste de Shapiro-Wilks. Após esta verificação foi aplicado o teste t Student para amostras independentes.

Para comparação entre os tempos e entre os grupos foi utilizado modelo de regressão linear com efeitos mistos. Este modelo considera um efeito aleatório por indivíduo, informando que o indivíduo possui duas medidas tomadas ao longo do tempo. E o efeito fixo representa a independência entre as medidas tomadas em cada indivíduo. São apresentadas as diferenças estimadas com seus respectivos valores p e intervalos de confiança de 95%. Adotamos como nível de significância $p \leq 0.05$ em todas as análises. O *software* utilizado foi o SAS Statistical Software (version 9.3; SAS Institute, Inc. Cary, NC).

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 Recrutamento das voluntárias

A amostra foi composta por 30 mulheres, das quais compareceram na primeira consulta e receberam as cápsulas de intervenção do estudo. Durante o período de intervenção (12 semanas) algumas voluntárias interromperam o tratamento e foram excluídas da pesquisa. A figura 5 apresenta o número de voluntárias que iniciaram a intervenção, e o número de voluntárias que concluíram o protocolo da pesquisa em cada grupo. Os motivos de exclusão foram: desistência por parte das pacientes durante protocolo (4 voluntárias do grupo CoQ₁₀ e 2 do grupo placebo), esquecimento (1 voluntária do grupo placebo) e gravidez (1 voluntária grupo placebo). De modo geral, a CoQ₁₀ foi bem tolerada e nenhum efeito adverso foi reportado nem no grupo CoQ₁₀ nem no grupo placebo.

Figura 6. Fluxograma de inclusão e acompanhamento.

4.2 Caracterização da Amostra

Participaram deste estudo 22 pacientes. As características iniciais das pacientes estão descritas na tabela 2. Em geral, nenhuma variável rejeitou a hipótese de normalidade pelo teste de Shapiro-Wilks. Em seguida, aplicamos o teste t para amostras independentes. Após análise estatística entre os grupos, considerando as variáveis das características basais, observou-se que os grupos eram semelhantes, uma vez que nenhuma diferença estatística foi encontrada.

Tabela 2. Caracterização da Amostra.

	Coenzima Q₁₀ (N = 11)	Placebo (N = 11)	P-valor
Idade (anos)	41,5 (± 5,94)	38,8 (6,91)	0,126
Altura (cm)	1,66 (4,15)	1,59 (9,21)	0,652
Peso (kg)	90,82 (11,75)	93,09 (18,62)	0,743
IMC (kg/m ²)	32,88 (5,50)	36,93 (7,20)	0,154
Circunferência Abdominal (cm)	107,55 (10,32)	108,73 (8,85)	0,776
PAS (mmHg)	126,18 (13,26)	129,09 (11,91)	0,594
PAD (mmHg)	84,00 (5,55)	80,00 (11,32)	0,310
Glicemia de jejum	103,55 (25,22)	106,68 (58,86)	0,805
Triglicerídeos	133,80 (52,64)	165,32 (79,35)	0,285
HDL-colesterol	32,10 (7,30)	35,64 (7,89)	0,289
% Fração de gordura hepática	17,14 (8,75)	16,34 (13,52)	0,923

Dados apresentados em média ± DP. Cálculo estatístico P-valor: Teste t.

IMC: Índice de Massa Corporal, PAS: Pressão Arterial Sistólica, PAD: Pressão Arterial Diastólica

4.3 Avaliação antropométrica

As variáveis antropométricas incluindo peso, índice de massa corporal e circunferência abdominal estão descritas na tabela 3. Na comparação da circunferência abdominal, houve diferença intragrupo após suplementação com CoQ₁₀ ($p = 0,03$; IC = 0,19 - 3,80), com uma diminuição de 2 cm na média da circunferência abdominal. Já na análise entre os grupos, não houve significância estatística desta variável ou de nenhuma outra.

Tabela 3. Avaliação antropométrica de acordo com cada grupo após intervenção. ¹

	Coenzima Q ₁₀	Placebo	P-valor ³
Peso (kg) PRÉ	90,82 (12,75)	93,09 (13,73)	0,49
Peso (kg) PÓS	90,17 (18,62)	93,37 (19,13)	
P-valor ²	0,39	0,50	
IMC (kg/m ²) PRÉ	32,88 (5,50)	36,93 (7,20)	0,16
IMC (kg/m ²) PÓS	32,48 (5,52)	36,82 (7,68)	
P-valor ²	0,44	0,48	
Circunferência Abdominal (cm) PRÉ	107,55 (10,32)	108,73 (8,85)	0,09
Circunferência Abdominal (cm) PÓS	105,55 (11,12)	108,91 (9,07)	
P-valor ²	0,03	0,66	

¹ Valores em média $\pm$ desvio padrão. IMC: Índice de Massa Corporal. Modelo de Regressão Linear com Efeitos Mistos. ² P-valor: resultado da comparação entre os momentos intragrupos. ³ P-valor: resultado da interação entre os grupos.

4.4 Avaliação da composição corporal através de bioimpedância.

A tabela 4 apresenta a comparação das variáveis que compõem a composição corporal. A porcentagem de massa gorda apresentou diferença significativa intragrupos ($p = 0,04$; IC = 0,07: 3,32 e $p = 0,03$; IC = 0,12: 3,46 respectivamente), porém não houve significância estatística entre os grupos, ou seja, ambos os grupos apresentaram diminuição semelhantes desta variável. Em

relação as porcentagens de massa magra, água e massa abdominal não houve diferença significativa intragrupos e entre os grupos.

Tabela 4. Avaliação da composição corporal de acordo com cada grupo após intervenção.¹

	Coenzima Q₁₀	Placebo	P-valor ³
% Massa Gorda PRÉ	43,84 (5,61)	45,01 (3,77)	0,60
% Massa Gorda PÓS	42,14 (5,09)	43,31 (4,12)	
P-valor ²	0,04	0,03	
% Massa Magra PRÉ	48,68 (3,93)	48,44 (7,20)	0,48
% Massa Magra PÓS	48,50 (5,65)	49,73 (7,83)	
P-valor ²	0,80	0,08	
% Água PRÉ	42,58 (3,41)	41,02 (2,53)	0,19
% Água PÓS	43,30 (6,59)	43,02 (3,26)	
P-valor ²	0,12	0,42	
Massa Abdominal (kg) PRÉ	9,73 (2,72)	10,91 (3,08)	0,35
Massa Abdominal (kg) PÓS	9,27 (2,45)	10,55 (3,07)	
P-valor ²	0,15	0,15	

¹ Valores em média $\pm$ desvio padrão. Modelo de Regressão Linear com Efeitos Mistos. ² P-valor: resultado da comparação entre os momentos intragrupos. ³ P-valor: resultado da interação entre os grupos.

4.5 Avaliação pressórica

A avaliação da pressão arterial está descrita na tabela 5. Após 12 semanas de suplementação não foram encontradas diferenças entre os grupos CoQ₁₀ e placebo.

Tabela 5. Avaliação pressórica de acordo com cada grupo após intervenção. ¹

	Coenzima Q ₁₀	Placebo	P-valor ³
Pressão Arterial Sistólica (mmHg) PRÉ	126,18 (13,26)	129,09 (11,91)	0,73
Pressão Arterial Sistólica (mmHg) PÓS	127,27 (10,67)	126,09 (12,34)	
P-valor ²	0,69	0,21	
Pressão Arterial Diastólica (mmHg) PRÉ	84,00 (5,5)	80,00 (11,32)	0,26
Pressão Arterial Diastólica (mmHg) PÓS	80,00 (11,32)	80,00 (9,32)	
P-valor ²	0,82	0,86	

¹ Valores em média $\pm$ desvio padrão. Modelo de Regressão Linear com Efeitos Mistos. ² P-valor: resultado da comparação entre os momentos intragrupos. ³ P-valor: resultado da interação entre os grupos.

4.6 Avaliação glicêmica

Apesar da redução de 8% da glicose de jejum no grupo CoQ10 não ter sido significativa, notamos uma tendência a diminuição ($p=0,06$). No grupo placebo a diminuição foi de 2,7%. Não encontramos diferenças estatisticamente significativas para as variáveis insulina e HOMA IR (tabela 6).

Tabela 6. Avaliação do perfil glicêmico de acordo com cada grupo após intervenção. ¹

	Coenzima Q ₁₀	Placebo	P-valor ³
Glicose de Jejum (mg/dL) PRÉ	103,55 (25,22)	106,68 (58,86)	0,56
Glicose de Jejum (mg/dL) PÓS	95,22 (18,98)	103,83 (54,5)	
P-valor ²	0,06	0,85	
Insulina μ UI/mL PRÉ	15,25 (6,63)	11,14 (3,23)	0,42
Insulina μ UI/mL PÓS	13,90 (5,55)	11,75 (5,72)	
P-valor ²	0,19	0,39	
HOMA IR PRÉ	3,67 (1,86)	2,66 (1,18)	0,35
HOMA IR PÓS	3,12 (1,34)	2,52 (0,91)	
P-valor ²	0,13	0,79	

¹ Valores em média $\pm$ desvio padrão. Modelo de Regressão Linear com Efeitos Mistos. ² P-valor: resultado da comparação entre os momentos intragrupos. ³ P-valor: resultado da interação entre os grupos. HORMA IR: *Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance*.

4.7 Avaliação do perfil lipídico

A tabela 7 apresenta HDL colesterol, triglicérides e colesterol total, variáveis que compõem o perfil lipídico. Na análise intragrupos, o HDL colesterol apresentou um aumento significativo em ambos os grupos, mas com significância estatística apenas no suplementado com CoQ₁₀ ($p = 0,01$; IC = -9,80: -1,44). No entanto, na análise entre os grupos, não houve significância estatística. Não foram observadas alterações significativas nos níveis de triglicérides. Em relação ao colesterol total, apesar de não significativo ($p = 0,16$), a média total diminuiu 12,3% no grupo CoQ₁₀, enquanto que no grupo placebo houve um discreto aumento de 3,7%. O cálculo do LDL-colesterol usando a fórmula de Friedewald ($LDL = \text{Colesterol Total} - HDL - \text{Triglicérides}/5$) foi realizado em ambos os grupos (SPOSITO et al., 2007). No grupo CoQ₁₀ encontramos uma redução de 25,6% enquanto que no grupo placebo houve um aumento foi de 3,6%.

Tabela 7. Avaliação do perfil lipídico de acordo com cada grupo após intervenção. ¹

	Coenzima Q ₁₀	Placebo	P-valor ³
HDL antes (mg/dL) PRÉ	32,10 (7,30)	35,64 (7,89)	0,69
HDL após (mg/dL) PÓS	37,73 (7,34)	39,89 (3,97)	
P-valor ²	0,01	0,12	
Triglicérides (mg/dL) PRÉ	133,80 (52,64)	165,32 (79,35)	0,45
Triglicérides (mg/dL) PÓS	166,13 (64,05)	193,45 (83,69)	
P-valor ²	0,15	0,27	
Colesterol Total (mg/dL) PRÉ	204,47 (36,52)	168,95 (48,39)	0,81
Colesterol Total (mg/dL) PÓS	179,24 (40,38)	175,23 (37,66)	
P-valor ²	0,16	0,75	

¹ Valores em média $\pm$ desvio padrão. Modelo de Regressão Linear com Efeitos Mistos. ² P-valor: resultado da comparação entre os momentos intragrupos. ³ P-valor: resultado da interação entre os grupos.

4.8 Avaliação da função hepática

As variáveis que compõem a função hepática e suas eventuais alterações são apresentadas na tabela 8. Não encontramos diferenças estatisticamente significativas em nenhum dos marcadores hepáticos, mesmo na GGT, em que notamos uma diminuição de 17% no grupo CoQ₁₀ ($p = 0,58$) e aumento de 29% no grupo placebo ($p = 0,27$).

Tabela 8. Avaliação da função hepática de acordo com cada grupo após intervenção.¹

	Coenzima Q ₁₀	Placebo	P-valor ³
AST (U/L) PRÉ	30,98 (22,07)	22,6 (8,5)	0,66
AST (U/L) PÓS	27,38 (13,98)	24,55 (7,9)	
P-valor²	0,17	0,44	
ALT (U/L) PRÉ	23,46 (14,78)	21,88 (7,66)	0,79
ALT (U/L) PÓS	22,89 (9,5)	21,74 (6,79)	
P-valor²	0,80	0,95	
GGT (U/L) PRÉ	52,52 (17,40)	36,70 (22,11)	0,83
GGT (U/L) PÓS	43,56 (19,52)	47,37 (22,17)	
P-valor²	0,58	0,27	

¹ Valores em média $\pm$ desvio padrão. Modelo de Regressão Linear com Efeitos Mistos. ² P-valor: resultado da comparação entre os momentos intragrupos. ³ P-valor: resultado da interação entre os grupos. AST: Aspartato Aminotransferase; ALT Alanina Aminotransferase; GGT: gamaglutamiltransferase.

4.9 Marcadores do Estresse Oxidativo

As variações de MDA, FRAP, FOX e ácido úrico que compõem os marcadores de estresse oxidativo estão apresentadas na tabela 8. Analisando a tabela 9, verifica-se uma diferença estatisticamente significativa nos valores da variável FOX após o tratamento no grupo CoQ₁₀ ($p = 0,04$; IC = 7,59: 21,86) e na análise entre os grupos não houve significância estatística. Não houve diferenças significativas nas variáveis MDA, FRAP e ácido úrico.

Tabela 9. Avaliação dos marcadores oxidativos de acordo com cada grupo após intervenção. ¹

	Coenzima Q ₁₀	Placebo	P-valor ³
MDA (µg) PRÉ	10,42 (1,79)	10,09 (2,42)	0,49
MDA (µg) PÓS	9,32 (1,27)	8,60 (1,79)	
P-valor ²	0,24	0,10	
FRAP (µg) PRÉ	0,53 (0,05)	0,52 (0,04)	0,83
FRAP (µg) PÓS	0,51 (0,06)	0,50 (0,05)	
P-valor ²	0,38	0,51	
FOX (µg) PRÉ	22,14 (13,65)	27,7 (20,59)	0,12
FOX (µg) PÓS	18,4 (10,69)	32,39 (21,59)	
P-valor ²	0,04	0,83	
Ácido Úrico (mg/dL) PRÉ	5,24 (1,02)	5,45 (0,92)	0,80
Ácido Úrico (mg/dL) PÓS	5,03 (1,00)	5,25 (1,13)	
P-valor ²	0,46	0,38	

¹ Valores em média ± desvio padrão. Modelo de Regressão Linear com Efeitos Mistos. ² P-valor: resultado da comparação entre os momentos intragrupos. ³ P-valor: resultado da interação entre os grupos.

4.10 Avaliação da Coenzima Q10

Os resultados para os níveis de Coenzima Q₁₀ sérica estão descritos na tabela 10. Não houve significância estatística antes e após intervenção em nenhum dos grupos, apesar de existir um aumento de cerca de 38% no grupo CoQ₁₀ e uma diminuição de 14% no grupo placebo.

Tabela 10. Avaliação da CoQ10 de acordo com cada grupo após intervenção. ¹

	Coenzima Q ₁₀	Placebo	P-valor ³
Coenzima Q10 µmol/L PRÉ	0,63 (0,37)	1,02 (0,65)	0,37
Coenzima Q10 µmol/L PÓS	0,87 (0,40)	0,88 (0,60)	
P-valor ²	0,26	0,51	

¹ Valores em média ± desvio padrão. Modelo de Regressão Linear com Efeitos Mistos. ² P-valor: resultado da comparação entre os momentos intragrupos. ³ P-valor: resultado da interação entre os grupos.

4.11 Avaliação por imagem hepática, do tecido adiposo visceral e subcutâneo

As avaliações das variáveis obtidas por ressonância magnética estão descritas na tabela 11. O volume de gordura visceral apresentou uma diferença significativa pós suplementação no grupo CoQ₁₀ com uma redução de cerca de 21% ($p = 0,02$; IC = 1,67: 25,98), porém não houve significância estatística entre os grupos ($p = 0,10$). Apesar de não significativo, notamos uma diminuição de cerca de 13% na média da porcentagem da fração de gordura hepática no grupo CoQ₁₀, enquanto que no grupo placebo não foram encontradas alterações. Nas demais variáveis, apesar de não significativo estatisticamente, notamos uma melhora em todos os parâmetros pós suplementação com CoQ₁₀. O volume de gordura subcutânea e área abdominal total apresentaram uma discreta diminuição no grupo CoQ₁₀ enquanto que no placebo, de forma contrária, houve um pequeno aumento.

Tabela 11. Avaliação por Imagem através de Ressonância Magnética de acordo com cada grupo após intervenção. ¹

	Coenzima Q ₁₀	Placebo	P-valor ³
% Fração de Gordura Hepática PRÉ	17,14 (8,75)	16,34 (13,52)	0,77
% Fração de Gordura Hepática PÓS	14,89 (11,87)	16,43 (13,40)	
P-valor ²	0,10	0,96	
Volume de Gordura Subcutânea (cm ²) PRÉ	44,82 (13,54)	46,56 (21,64)	0,52
Volume de Gordura Subcutânea (cm ²) PÓS	42,21 (7,98)	49,11 (14,44)	
P-valor ²	0,28	0,95	
Volume de Gordura Visceral (cm ²) PRÉ	14,20 (3,40)	11,86 (1,32)	0,10
Volume de Gordura Visceral (cm ²) PÓS	11,23 (4,32)	11,94 (3,25)	
P-valor ²	0,02	0,83	
Área Abdominal Total (cm ³) PRÉ	418,72 (114,41)	416,81 (99,87)	0,56
Área Abdominal Total (cm ³) PÓS	390,05 (82,32)	418,82 (104,11)	
P-valor ²	0,13	0,91	

¹ Valores em média $\pm$ desvio padrão Modelo de Regressão Linear com Efeitos Mistos. ² P-valor: resultado da comparação entre os momentos intragrupos. ³ P-valor: resultado da interação entre os grupos.

Figura 7. Boxplot das variáveis com resultados significativos pós suplementação, ilustrando o antes (T0) e depois da intervenção (T1) com CoQ10 (n = 11) e com Placebo (n = 11).

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

A SM é motivo de diversos estudos por suas repercussões na morbidade e mortalidade além do grande impacto no sistema de saúde, e também por seus componentes clínicos e laboratoriais serem bons preditores de risco para o desenvolvimento de importantes agravos, como diabetes mellitus e doenças cardiovasculares (ALAM; RAHMAN, 2014). Atualmente existe um entusiasmo considerável pelo uso da Coenzima Q₁₀ em diversas patologias, incluindo na Síndrome Metabólica e Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica. O conceito tem interesse desde pacientes hiperglicêmicos, hipertensos essenciais e hipercolesterolêmicos, o que supostamente são evidenciados pelo aumento do estresse oxidativo e alterações níveis de CoQ₁₀ (YOUNG et al., 2012). Até o momento poucos estudos investigaram o papel da CoQ₁₀ na SM e DHGNA, e embora alguns apresentem resultados satisfatórios, uma série de perguntas são necessárias para responder se a suplementação com Coenzima Q₁₀ pode ter uma ação terapêutica, em particular nesses pacientes.

A capacidade da CoQ₁₀ de melhorar alguns marcadores presentes na SM, com poucos efeitos colaterais aparentes, sugeriu um possível papel para a suplementação em mulheres portadoras de SM e com DHGNA (MORADI et al., 2016). Apesar da melhora no biomarcador do estresse oxidativo relacionado a peroxidação lipídica, diminuição do volume de gordura visceral, diminuição da circunferência abdominal e aumento do HDL-colesterol, no presente estudo, a suplementação com 200mg/dia de CoQ₁₀ por 12 semanas, apesar de bem tolerada, não foi suficiente para promover efeitos significativos em mulheres portadoras de SM e DHGNA.

Pessoas com SM são mais susceptíveis a anormalidades metabólicas, elevada inflamação sistêmica e estresse oxidativo (ALAM; RAHMAN, 2014). A disfunção mitocondrial e a redução dos níveis de CoQ₁₀ foram relatados nesses pacientes (MEHMETOGLU et al., 2011). Estudos prévios realizados em animais e humanos já demonstraram as propriedades antioxidantes da suplementação com CoQ₁₀ em várias condições e em diferentes doses, mostrando uma possível relação com os componentes que englobam a SM (ALAM; RAHMAN, 2014).

Em relação a composição das cápsulas, em nosso estudo, elas continham 200 mg de ubiquinona em pó. A literatura descreve que o ubiquinol apresenta uma taxa de absorção superior a ubiquinona, efeito que pode ser atribuído à forma reduzida (LANGSJOEN; LANGSJOEN, 2014). E descrevem que as formulações à base de óleo de CoQ10 são melhores absorvidas do que as formulações secas por apresentarem uma biodisponibilidade melhor na resposta plasmática, seja ubiquinona ou ubiquinol (BHAGAVAN; CHOPRA, 2007). Langsjoen e Langsjoen (2014) relataram que os níveis plasmáticos de CoQ10 aumentaram significativamente após 4 semanas de suplementação com 200mg/dia de ubiquinona, seguido de um período de *whashout* e mais 4 semanas de suplementação com 200mg/dia de ubiquinol. Ambas formulações apresentaram resultados significativos, porém, a suplementação com ubiquinol foi superior quando comparada a ubiquinona. Evans et al. (2009) e Miles et al. (2002) também destacam a maior biodisponibilidade do ubiquinol. Por outro lado, López-Lluch et al. (2019), suplementaram apenas uma dose de 100mg/CoQ10 usando várias formulações em pacientes jovens e saudáveis. Os autores descreveram que a formulação de ubiquinona era notavelmente mais biodisponível do que o ubiquinol.

Diferentes abordagens têm sido utilizadas para melhorar as propriedades tecnológicas e a biodisponibilidade da CoQ10, possibilitando o desenvolvimento de novos alimentos funcionais e formulações farmacêuticas (GUTIERREZ-MARISCAL, 2018; PRAVST; ZMITEK K; ZMITEK J, 2010). Exemplos de tais abordagens são as reduções no tamanho das partículas (incluindo o uso de nano partículas), uso de suspensões a óleo, uso de CoQ10 reduzida (ubiquinol), aumento da solubilidade em água e formação de novos complexos moleculares (ZMITEK J; ZMITEK K; PRAVST 2008).

Embora neste estudo os níveis séricos de CoQ10 tenham aumentado em 38% no grupo suplementado com CoQ10 e diminuído 14% no placebo, não encontramos significância estatística nesse parâmetro. Durante a revisão de literatura, para contrapor nossos resultados, notamos que a maioria dos estudos realizados atualmente não dosam os níveis plasmáticos de CoQ10 antes e após suplementação e não descrevem qual a composição da CoQ10 (forma oxidada

ou reduzida, tipo de preparação ou formulação), relatando apenas seus efeitos nas mais diversas patologias.

O caso da medição da CoQ10 está relacionado à relação entre níveis séricos e os resultados (MOLYNEUX et al., 2008). Vitetta et al. (2018) avaliou a farmacocinética da CoQ10 e destacou a importância da variabilidade interindividual causada pela absorção intestinal entre os indivíduos, independente da formulação administrada. Com isso, muitos indivíduos podem experimentar uma redução significativa na CoQ10 plasmática, e outros um aumento significativo, enquanto seus valores permanecem dentro do intervalo de referência ou não (MOLYNEUX et al., 2005).

A literatura descreve que a CoQ10 possui uma variação biológica intra-individual de 12% (MOLYNEUX et al., 2005). A partir das variações biológicas, um valor de alteração de referência pode ser estimado. O valor de alteração de referência para uma mudança significativa (IC de 95%) nos valores plasmáticos de CoQ10 é de 35%, e para uma mudança mais significativa ainda (IC de 99%) é de 46% (MOLYNEUX et al., 2005). Diante desta informação, mesmo sem significância na análise estatística, constatamos uma mudança interessante neste analito. No grupo suplementado com CoQ10, 63% das pacientes obtiveram um aumento nos valores plasmáticos de CoQ10 (IC de 95%), e no restante das voluntárias desse grupo, as alterações se mantiveram dentro da variação biológica. E de forma contrária, no grupo suplementado com placebo, a maior fração das pacientes (45%) apresentou uma redução significativa nos níveis plasmáticos de CoQ10. Assim, embora não tenhamos encontrado resultado estaticamente significativo, é pertinente observar que a suplementação aumentou os níveis plasmáticos de CoQ10.

As altas concentrações de H₂O₂ promovem a sinalização da insulina e induzem o aumento na gliconeogênese hepática, aumento da captação de glicose pelos adipócitos, estimulação da translocação de GLUT4 e síntese de lipídios pelos adipócitos, elevando os níveis séricos de lipídios e glicose (AMIN et al., 2014). Neste estudo, notamos uma tendência a melhora nos níveis da glicemia de jejum, com diminuição e com consequente normalização segundo o *cut off* proposto para essas pacientes (ALBERT et al., 2011). Gholnari et al. (2017) e Raygan et al. (2016), encontraram resultados semelhantes em suas

análises. Após suplementar 100mg/dia por de 12 a 8 semanas respectivamente, os autores notaram melhora na glicemia de jejum, mas sem significância estatística. Já Fallah et al. (2018), não evidenciou nenhuma correlação entre os níveis de CoQ10 e controle glicêmico. E Zahedi et al. (2014) encontrou uma melhora na glicemia de jejum após 12 semanas de suplementação com 150mg de CoQ10.

Quanto aos outros marcados do perfil glicêmico, notamos que a CoQ10 não foi capaz de diminuir os níveis de insulina e HOMA-IR. Gholnari et al. (2017), Raygan et al. (2016) e Zhang L. et al. (2018), evidenciaram redução nos níveis de insulina, HOMA IR e HOMA β após suplementação com CoQ10. E em contraste com esses resultados, duas metanálise realizadas com ensaios randomizados e controlados, objetivando analisar os efeitos da CoQ10 nos marcadores da diabetes mellitus do tipo 2 (glicemia de jejum, HOMA IR e HOMA β , HbA1c, QUICKI e insulina), verificaram que a suplementação pode auxiliar no controle da glicemia de jejum e HbA1c, e que não reduz significativamente nenhum dos outros marcadores relacionados ao controle glicêmico (MORADI et al., 2016; ZHANG S. et al., 2018). Essas informações vão de encontro com os resultados encontrados em nosso estudo.

Os marcadores que compõem o perfil lipídico, quando alterados, prejudicam a função mitocondrial, desencadeando o aumento dos radicais livres e espécies reativas de oxigênio com consequente inflamação crônica e disfunção endotelial (DUDLA, 2020; KNIGHT-LOZANO, 2002). Embora não seja significativo entre os grupos, ao analisarmos o perfil lipídico, notamos um aumento no HDL-colesterol e diminuição de 25,6% no LDL-colesterol apenas no grupo que suplementou com CoQ10. Alguns estudos têm demonstrado que existe uma relação entre os níveis de colesterol total, LDL e CoQ10 (BOWRY, 1992; CHEN, 2019). No LDL, a função antioxidante da CoQ10 mostrou ser eficaz, pois foi o primeiro antioxidante a ser depletado quando essas lipoproteínas foram expostas ao estresse oxidativo (CHEN, 2019; STOCKER, 1991).

A principal razão da CoQ10 afetar o perfil lipídico ainda não está bem descrita e vários mecanismos estão envolvidos. Por ser um antioxidante intracelular, protege a membrana fosfolipídica e a proteína da membrana

mitocondrial contra danos induzidos por radicais livres (SINGH; DEVARAJ; JIALAL et al., 2007). Além disso, CoQ10 pode aumentar a oxidação de ácidos graxos em pré adipócitos 3T3-L1 e aumentar PPAR α na proteína e no nível de mRNA (LEE et al., 2012). Uma metanálise realizada com mais de 520 pacientes, avaliou os efeitos da Co10 em pacientes com doença coronariana e constatou que a suplementação foi capaz de aumentar o HDL-colesterol e diminuir significativamente os níveis do colesterol total (JORAT et al., 2018). No entanto, a suplementação com 100 mg/dia durante 8 semanas em pacientes com SM não afetou significativamente o perfil lipídico (RAYGAN et al., 2016). E em outros ensaios clínicos conduzidos com pacientes diabéticos, a suplementação com doses de 100 e 120mg/dia de CoQ10 por 12 semanas, não foi suficiente para alterar os marcadores do perfil lipídico (FALLAH et al., 2018; YEN et al., 2018). Em relação aos níveis de triglicérides, na mesma metanálise citada acima, não foi encontrada relação significativa entre a suplementação com CoQ10 e diminuição do mesmo (JORAT et al., 2018), constatações estas, semelhante aos nossos resultados.

O objetivo primário desde estudo foi avaliar a suplementação com CoQ10 nos marcadores que compõem a SM. Em relação a pressão arterial, este estudo não encontrou alterações após suplementação, corroborando com os achados de Young et al. (2012), que avaliou os efeitos da suplementação com CoQ10 em pacientes com SM e descontrole da pressão arterial, e contradizendo a metanálise de Rosenfeldt et al. (2007), que afirmou que a CoQ10 teria ação hipotensora em pacientes hipertensos. Destacamos que nossos achados não se aplicam necessariamente a todos os grupos de pacientes. Alguns autores relataram efeitos anti-hipertensivo da CoQ10 em pacientes com níveis basais de pressão arterial mais elevados do que neste estudo (pressão arterial sistólica >160 mmHg) (HODGSON et al., 2002). E também é importante destacar o uso de CoQ10 associada com outras terapias. Chew et al. (2009) evidenciou efeito anti-hipertensivo da CoQ10 quando associada com fenofibrato em pacientes com diabetes mellitus do tipo 2.

Nos últimos anos, uma série de estudos documentaram a ação anti-hipertensiva da CoQ10 (TRABIZI et al., 2018) demonstrando sua possível capacidade de induzir a vasodilatação através de efeitos no endotélio,

diminuindo a resistência periférica ao preservar o óxido nítrico e músculo liso vascular (ROSENFELDT et al., 2007). Em algumas formas de hipertensão, os radicais superóxido que inativam o óxido nítrico, são produzidos em excesso e a CoQ10 com seus efeitos antioxidantes pode prevenir essa inativação (PEPE et al., 2007). Diante do contraste de informações acerca do tema, recentemente a *Cochrane Hypertension Group* fez uma análise seletiva deste assunto e concluiu que ainda é incerto dizer que CoQ10 reduz ou não a pressão arterial a longo prazo na hipertensão primária (HO et al. 2016). Mudanças significativas na pressão arterial pós suplementação com CoQ10 podem ser relevantes a nível populacional, associadas ou não a outras terapias, porém, para isso acontecer, destacamos a necessidade de mais ensaios clínicos e com delineamentos bem descritos.

Neste estudo a eficácia da CoQ10 sem a restrição da ingestão energética ou aumento da atividade física, de forma isolada, não influenciou na perda de peso e no IMC. O principal regulador do peso corporal humano é o balanço energético existente entre a ingestão de energia advinda da dieta e a energia gasta nas atividades diárias (SABOORI et al., 2019). A literatura descreve que pacientes com altos valores de IMC apresentam menores taxas de CoQ10 plasmática (DEL POZO-CRUZ et al., 2014). Os efeitos da suplementação com CoQ10 no controle de peso e IMC foram investigados em alguns de ensaios clínicos. Os ensaios clínicos conduzidos com pacientes com DHGNA, SM ou ambas, revelaram que 12 e 8 semanas de suplementação com 100 mg/dia de CoQ10 não teve efeitos significativos nos índices antropométricos desses pacientes (FARHANGI, 2014; FARSI, 2016; RAYGAN, 2015). Outros estudos conduzidos em pacientes diabéticos apresentaram resultados diferentes. Hosseinzadeh-Attar et al. (2015) relatou que 12 semanas de suplementação com 200mg/dia de CoQ10 diminuiu significativamente o peso e o IMC de pacientes com diabetes do tipo 2 e Fallah et al. (2018), após 12 semanas de suplementação com 120 mg/dia, não notou alterações no peso ou IMC. Uma grade metanálise de ensaios clínicos randomizados, mostrou que não há qualquer efeito benefício da suplementação com CoQ10 no peso corporal e IMC (SABOORI et al., 2019).

De forma contrária ao peso e IMC, na análise da circunferência abdominal notamos uma diminuição na média de 2 cm no grupo suplementado com CoQ10 ($p = 0,03$) e nenhuma alteração foi observada no grupo placebo. Alguns autores encontraram resultados semelhantes ao nosso, onde notaram a diminuição na média da circunferência abdominal após suplementação com CoQ10 (FARHANGI, 2014; HOSSEINZADEH-ATTAR, 2015; MEHRDAD, 2016). A possível explicação para o efeito da CoQ10 sobre a obesidade medida pela circunferência abdominal seria sobre seu poder inibitório na diferenciação de adipócitos (BOUR et al., 2011). Isso devido a inibição da via PPAR α mediada por AMPK. A CoQ10 pode aumentar a fosforilação da AMPK através do aumento da atividade da Ca^{2+} /proteína quinase dependente de calmodulina (LEE et al., 2012). E também, por diminuir a expressão gênica das enzimas responsáveis pela síntese de lipídeos endógenos e aumentar a expressão gênica de proteínas responsáveis por maior gasto de energia, como a proteína-1 desacopladora (UCP1) e carnitina palmitoiltransferase 1 (CARMONA et al., 2009).

Das análises de interesse secundário, não houve diferenças significantes na composição corporal avaliada por bioimpedância elétrica. Até o presente momento, não encontramos nenhum outro estudo que avaliou os efeitos da suplementação com CoQ10 na composição corporal de pacientes com SM ou na esteatose hepática através de bioimpedância elétrica, dificultando assim comparações. Encontramos na literatura apenas um estudo realizado em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica em que a suplementação durante 8 semanas com CoQ10 associada a creatina não melhorou a porcentagem de massa magra, massa gorda ou qualquer outra variável envolvida na avaliação por bioimpedância elétrica (DE BENEDETTO et al., 2018).

A suplementação com CoQ10 atenuou o estresse oxidativo relacionado aos hidroperóxidos lipídicos e não melhorou em relação a capacidade antioxidante do plasma por meio da habilidade de produzir íons ferrosos. O ensaio da oxidação ferrosa consiste basicamente na oxidação de íons ferrosos (Fe^{2+}) a férricos (Fe^{3+}) sob condições ácidas pelos hidroperóxidos (BANERJEE et al., 2002). A quantidade total de hidroperóxidos é resultado específico de peroxidação lipídica causada pela ação dos radicais livres e são os produtos

primários do processo de peroxidação lipídica (HERMES-LIMA et al., 1995). Níveis de duas a três vezes maiores de hidroperóxidos plasmáticos foram encontrados em pacientes hiperglicêmicos em comparação com controles saudáveis (NOUROOZ-ZADEH et al., 1997). Assim, destacamos que a presença de alterações no hidroperóxido lipídico, demonstra que a CoQ10 desempenhou papel antioxidante, sendo capaz de prevenir os efeitos oxidantes dos critérios que englobam a SM, não só impedindo uma possível elevação no estresse oxidativo como atenuando este marcador primário da peroxidação lipídica.

A descoberta de nenhum efeito do MDA nos surpreendeu e é oposta a alguns estudos disponíveis (DUDLA, 2020; GHOLNARI, 2017; LEE, 2012; PHIWAYINKOSI, 2020). Pacientes com descontrole glicêmico e hipertensos podem apresentar valores reduzidos de CoQ10 plasmática e elevados de MDA, um biomarcador secundário da peroxidação lipídica que auxilia a determinar o grau de quebra de ácidos graxos poli-insaturados (ATES et al., 2013). Uma investigação realizada em ratos, descreveu que a adição de ubiquinona exógena foi capaz de inibir a formação de MDA nos animais (VJDYA et al., 1992). Em uma metanálise recente, realizada para investigar efeitos da CoQ10 na SM, destacou que a suplementação atenuou o MDA e as citocinas pró-inflamatórias como PCR, IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (PHIWAYINKOSI et al., 2020). Acrescentamos que em nosso estudo não foi realizada a dosagem do perfil antioxidante ou pró-inflamatório. Gholnari et al. (2017) suplementando pacientes com neuropatia diabética, notou melhora no MDA pós intervenção. Resultado também evidenciado por Lee et al. (2012), que após 12 semanas suplementando 150mg/dia reportou melhoras no MDA. Já Hodgson et al. (2002) descobriram que a suplementação com ubiquinona melhorou o controle da glicose em pacientes com diabetes do tipo 2 e hiperlipidemia, mas não detectaram efeito significativo na redução do estresse oxidativo. E Raygan et al. (2015) e Yen et al. (2018) notaram melhora no perfil antioxidante após suplementação com CoQ10 e não encontraram melhora nos marcadores do estresse oxidativo. Em nosso estudo, evidenciamos mudanças discretas, porém significativas no hidroperóxido lipídico, um marcador primário da peroxidação lipídica. Talvez modificações no MDA não tenham sido evidenciadas por este ser um produto secundário da peroxidação lipídica. E por fim, vale ponderar que os

resultados encontrados na literatura são controversos como citados acima e que as determinações desse parâmetro permitem uma avaliação geral do balanço redox sistêmico.

O presente estudo não evidenciou diferenças significativas após suplementação com CoQ10 nos níveis ácido úrico e não encontramos na literatura estudos para contrapor nossos resultados. Uma metanálise de estudos prospectivos destaca associação significativa entre níveis elevados de ácido úrico e distúrbios metabólicos sistêmicos e hepáticos (LIU et al., 2015).

A esteatose hepática não alcoólica vem aumentando em nível global com a expectativa de se tornar a doença crônica hepática mais prevalente no mundo (BUZZETTI et al., 2016). Entretanto, é potencialmente reversível, mesmo em quadros mais avançados, o que reforça a necessidade de medidas de controle. O estresse oxidativo e as respostas inflamatórias são responsáveis por danos hepáticos e fibrose. Os receptores X do fígado (LXR) fazem parte dos receptores nucleares ativados por lipídios oxidados. A ativação do LXR em macrófagos, induz a expressão de vários genes envolvidos no metabolismo lipídico e no transporte reverso do colesterol (REPA et al., 2002). Essa ativação inibe a expressão de genes inflamatórios em macrófagos e adipócitos, principalmente por meio da supressão mediada por PPAR- γ da sinalização de NF- κ B (SEO et al., 2004). Habitualmente, o LDL oxidado funciona como um agonista de LXR e modula a ligação do PPAR a elementos de sequência de DNA (PPRE – *peroxisome proliferator response elements*) (IDE et al., 2003). Assim, a CoQ10 desempenha papel de prevenir a oxidação do LDL e agir como antagonista de LXR (ALAM; RAHMAN, 2014).

Apesar de notarmos uma diminuição na GGT no grupo suplementado com Co10 e aumento da mesma no grupo placebo, não encontramos resultados significativos nesta ou nas demais enzimas hepáticas pós suplementação. Em animais, a suplementação com CoQ10 diminuiu o estresse oxidativo hepático induzido por dieta rica em gordura, seguido pela melhora do perfil lipídico plasmático (SOHET et al., 2009). Em humanos, tomar 100 mg de CoQ10 diariamente resultou em uma diminuição significativa da AST e GGT, mas não teve efeito na ALT em pacientes com DHGNA (FARSI et al., 2016). Outros autores também relataram melhora na AST pós suplementação com CoQ10

(ESFAHANGI et al., 2013; FARHANGI et al., 2014). E Onur et al. (2014), descreveram que o status da CoQ10 estava fortemente relacionado com os níveis de GGT e não encontraram nenhuma relação com a atividade sérica da AST.

A ALT é considerada um biomarcador específico da função hepática e é usada como um marcador indireto de lesão hepática. (MARCHESINI et al., 2005). Já a AST é um marcador menos específico de lesão hepática porque pode ser secretado por outros órgãos e células como coração, músculo esquelético, rins, leucócitos e eritrócitos (PRATT; KAPLAN, 2000), o que pode justificar parcialmente, nenhuma associação entre a suplementação com CoQ10 e alterações nesta enzima em nossa investigação. Outros estudos demonstraram que ALT e GGT estão positivamente associados à resistência à insulina e SM em indivíduos obesos (MARCHESINI et al., 2005; WALLACE et al., 2007).

A GGT é indicador de alta sensibilidade do dano hepático, mas de pouca especificidade, e tem sido considerada como um marcador precoce do estresse oxidativo (MARCHESINI et al., 2001). Esta enzima também tem um papel central na homeostase da glutathione, sendo responsável por seu catabolismo e síntese da glutathione reduzida (GSH), um importante antioxidante intracelular (BO et al., 2005). Indivíduos com SM frequentemente estão associados a níveis elevados de GGT ou das suas comorbidades isoladamente, o que sugere que ela possa ser um bom sinalizador da SM (RANTALA et al., 2010). Isso pode ser explicado pela presença da esteatose hepática, desencadeada pela resistência à insulina e estresse oxidativo, que induz e acelera a síntese da GGT com consequente liberação para a corrente sanguínea (MARTINS et al., 2010). Em nosso estudo, suspeitamos que as 12 semanas de suplementação com CoQ10, possa ter influenciado, mesmo que discretamente, no declínio da GGT no grupo intervenção, desencadeado pela melhora da glicemia e pelo aumento nos níveis séricos de CoQ10 nessas pacientes.

Embora a produção endógena da CoQ10 ocorra em diversas regiões, o fígado é o principal local de síntese. Há evidência de níveis de CoQ10 depletados no sangue em pacientes com DHGNA (YESSILOVA et al., 2005). Pacientes com doenças hepáticas em que a capacidade metabólica é reduzida, a diminuição nos níveis de CoQ10 podem impactar negativamente, incluindo na função

cardíaca (SIRBU et al., 2016). Os níveis de CoQ10 também podem estar prejudicados em pacientes com fígado gorduroso devido a estatina (BRAULT et al., 2014). A estatina (particularmente a sinvastatina) também foi associada a um risco aumentado (10 a 40%) de desenvolver diabetes do tipo 2 (CEDERBERG et al., 2015).

Neste estudo, nas análises obtidas por RMN, notamos uma tendência a melhora no grupo suplementado com CoQ10, com redução de 13% na média da porcentagem da fração de gordura hepática, enquanto que no placebo, nenhuma alteração foi encontrada. Nosso estudo pode ser considerado pioneiro na avaliação da porcentagem da fração de gordura hepática após suplementação com CoQ10 através de RMN. Na literatura, poucos avaliaram os efeitos da CoQ10 na esteatose hepática (CICERO et al., 2018). Em modelos animais, a suplementação com CoQ10 impediu a progressão para cirrose em ratos com DHGNA por meio da regulação negativa dos marcadores do estresse oxidativo (TARRY-ADKINS et al., 2016). Farsi et al. (2015), administraram 100mg/dia de CoQ10 durante 12 semanas e concluíram que foi suficiente para promover a diminuição no grau da DHGNA em pacientes avaliados por ultrassonografia. Já Mohammadshahi et al. (2014), com delineamento semelhante ao de Farsi et al., 2015, não encontraram efeitos benéficos da suplementação com CoQ10 em pacientes com DHGNA. A literatura destaca que principal limitação do uso da CoQ10 na esteatose hepática é a necessidade de altas doses (> 100 mg/dia) e de formulações modificadas para se ter uma biodisponibilidade aumentada, uma vez que a CoQ10 por si só apresenta uma baixa biodisponibilidade oral (SHARIFI et al., 2018). Ressaltamos termos encontrado em nossos resultados uma tendência. Acreditamos que mais ensaios clínicos sejam necessários para que mudanças significativas possam ser devidamente comprovadas.

Em relação a análise da gordura abdominal obtida por RMN, notamos que o volume de gordura visceral reduziu significativamente cerca de 21% no grupo suplementado com CoQ10 enquanto que no grupo placebo se manteve estável. E que apesar de não significativo estatisticamente, houve uma tendência a melhora da gordura subcutânea e da área abdominal total apenas no grupo suplementado com CoQ10. O tecido adiposo abdominal é composto por gordura subcutânea e visceral (intra-abdominal), sendo esta diferenciação importante devido as particularidades de cada tipo de gordura no aspecto da função

metabólica (SALLES, 2010). O acúmulo de gordura visceral é associado com o aumento do risco cardiovascular, com a SM (hipertensão, dislipidemia, diabetes tipo 2) e resistência à insulina (LEDERMAN, 2014). O predomínio da obesidade abdominal pode ser ocasionado pelo aumento do tamanho dos adipócitos. Vale salientar que a gordura visceral é metabolicamente mais ativa e mais sensível a lipólise, induzida pelas catecolaminas, aspecto este relacionada a maior expressão de receptores β adrenérgicos β_1 , β_2 e β_3 e inibição dos adrenorreceptores α_2 , sistema este acionado nos adipócitos. Essa cascata de eventos leva a maior mobilização dos AG para o sistema hepático, com consequente redução do clearance hepático de insulina por degradação e inibição de sua ligação o que desencadeia uma hiperinsulinemia sistêmica (SALLES, 2010). Não encontramos na literatura nenhum ensaio clínico em indivíduos suplementados com CoQ10 que avaliaram o volume de gordura visceral e subcutânea através da RMN. Por fim, inferimos que a diminuição na circunferência abdominal vai de encontro com a diminuição do volume de gordura visceral avaliado pela RMN e que podem ser resultados dos efeitos da CoQ10.

A heterogeneidade de estudos com CoQ10 descritos pela literatura confundem a interpretação dos resultados. A metanálise conduzida por Jorat et al. (2019) relatou que as diferenças no tipo de preparação, dosagem e duração do tratamento podem ser usadas para ajudar a explicar as discrepâncias nos resultados obtidos nos diversos ensaios clínicos publicados. Algumas outras razões para os resultados discrepantes podem envolver a pouca biodisponibilidade da CoQ10 e a hidrofobicidade exibida pela molécula, que leva a uma baixa absorção. Bem como a variação interindividual na capacidade de absorver CoQ10 (MANTLE, 2017) e a variabilidade entre os gêneros, uma vez que os homens podem apresentar concentrações plasmáticas mais elevadas de CoQ10 em relação as mulheres e se beneficiarem com uma melhor absorção e/ou menor depuração (WAHLGVIST et al., 1998). Assim, a otimização de formulações, métodos e a sua detalhada descrição nos estudos publicados deve ser uma meta terapêutica em constante evolução em especial para pacientes com SM e DHGNA.

CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

De modo geral, mesmo com resultados discretos, mas importantes, obtidos apenas no grupo suplementado com CoQ10, como a diminuição do volume de gordura visceral, diminuição da circunferência abdominal, aumento do HDL-colesterol e atenuação do biomarcador relacionado a peroxidação lipídica, sendo bem tolerada, sem nenhum efeito adverso relatado, usando técnicas de medição padrão ouro e um desenho randomizado controlado por placebo, este estudo mostrou que 12 semanas de suplementação com Coenzima Q10 com uma dosagem comumente empregada não alterou significativamente os componentes da Síndrome Metabólica e Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica em mulheres com sobrepeso. Isso sugere, que embora a literatura traga evidências que a suplementação com CoQ10 nesta dose possa ser eficaz na redução da glicemia de jejum, melhora da pressão arterial, melhora do estresse oxidativo e melhora da função hepática, 200 mg/dia por 12 semanas podem ainda não ser suficientes para recomendar a sua suplementação em mulheres com SM e DHGNA.

Como limitações, ponderamos que nossos resultados podem ser atribuídos ao tamanho da amostra estudada. Acreditamos que a perda de continuidade de alguns pacientes influenciou nos resultados finais. Outro fator importante deste estudo foi a escolha da CoQ10 na forma oxidada. Talvez isso possa ter influenciado, ainda que ligeiramente, em uma possível diferença significativa nos resultados.

Dessa forma, concluímos que é fundamental chegar a um consenso sobre a dose ideal, tempo e o uso de diferentes formulações, que variam de ubiquinol ou ubiquinona a novos análogos, antes de podermos tirar uma conclusão clara sobre o uso da CoQ10. Além do mais, um grande esforço deve ser feito para demonstrar seus efeitos benéficos em ensaios clínicos, para possibilitar a implementação da CoQ10 na prática clínica.

REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

ABESO. Associação Brasileira para o estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Mapa da Obesidade. Disponível em www.abeso.org.br/pdf/diretrizes_brasileiras_obesidade. Acessado em julho 2020.

ACOSTA, M. J. et al. Coenzyme Q biosynthesis in health and disease. **Biochim. Biophys. Acta** 1857, p. 1079–1085, 2016.

ALAM, M.A.; RAHMAN, M.M. Mitochondrial dysfunction in obesity: potential benefit and mechanism of Co-enzyme Q10 supplementation in metabolic syndrome. **J Diabetes Metab Disord.**, v. 23, p. 16-60, 2014.

ALBERTI, K.G.; ZIMMET, P.; SHAW, J. The metabolic syndrome a new worldwide definition. **Lancet.**, v. 366, n. 9491, p. 1059-1062, 2005.

ALBERTI, K.G. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation.**, v. 120, n. 16, p.1640-1645, 2009.

ALLEMANN, I.B.; BAUMANN, L. Antioxidants used in skin care formulations. **Skin Research & Tecnology, Copenhagen**, v.13, n.7, p.5-9, 2008.

AMIN, M.M. et al. Novel CoQ10 antidiabetic mechanisms underlie its positive effect: Modulation of insulin and adiponectin receptors, tyrosine kinase, glucose transporters and visfatin in insulin resistant/diabetic rats. **PLoS ONE**, v.20, n. 9, e 89169, 2014.

ANSARIMOUGHADDAM, A. et al. Prevalence of metabolic syndrome in Middle-East countries: Meta-analysis of cross-sectional studies. **Diabetes Metab Syndr.**, v. 12, n. 2, p. 195-201, 2018.

ATES, O. et al. Plasma coenzyme Q10 levels in type 2 diabetic patients with retinopathy. **Int. J. Ophthalmol.**, v. 6, p. 675–679, 2013.

AWAI, H.I. et al. Evidence and Recommendations for Imaging Liver Fat in Children, Based on Systematic Review. **Clin Gastroenterol Hepatol.**, v. 12, n. 5, p. 765-773, 2014.

BANERJEE, D. et al. Determination of absolute hydrogen peroxide concentration by spectrophotometric method. **Current Science**, v. 83, n. 10, p. 1193-1194, 2002.

BENTINGER, M., et al. Distribution and breakdown of labeled coenzyme Q10 in rats. **Free Radic. Biol. Med.**, v. 34, p. 563–575, 2003.

BENTINGER, M.; BRISMAR, K.; DALLNER, G. The antioxidant role of coenzyme Q. **Mitochondrion**, v. 7, p. 41-50, 2007.

BENTINGER, M.; TEKLE, M.; DALLNER, G. Coenzyme Q – Biosynthesis and functions. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 396, p. 74-79, 2010.

BETANCOURT-NUNEZ, A. et al. Componentes da síndrome metabólica em jovens profissionais de saúde; Síndrome Metabólica da América Latina (LATINMETS) Estudio do México. **Nutr. Hosp.**, v. 35, n. 4, p. 864-873 2018.

BENZIE, I.F.; STRAIN, J.J. The ferric ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay. **Analytical Biochemistry**, v. 239, n.1, p. 70-76, 1996.

BOWRY, V.W.; STANLEY, K.K.; STOCKER, R. High density lipoprotein is the major carrier of lipid hydroperoxides in human blood plasma from fasting donors. **Proc Natl Acad Sci U S A.**, v. 89, p. 10316-20, 1992.

BOHTE, A.E. et al. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: A meta-analysis. **Eur Radiol.**, v. 21, p. 87-97, 2011.

BONOMINI, F.; RODELLA, L. F.; REZZANI, R. Metabolic Syndrome, Aging and Involvement of Oxidative Stress. **Aging and Disease**, v. 6, n. 2, p. 109–120, 2015.

BOUR, S. et al. Coenzyme Q as an antiadipogenic factor. **Antioxidants Redox Signal.**, v. 14, n. 3, p.403-413, 2011.

BO, S. et al. Associations between γ -glutamyl transferase, metabolic abnormalities and inflammation in healthy subjects from a population-based cohort: a possible implication for oxidative stress. **World Journal Gastroenterology**, v. 11, n. 45, p. 7109-7117, 2005.

BUZZETTI, E.; PINZANI, M.; TSOCHATZIS, E.A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Metabolism.**, v. 65, n. 8, p. 1038-48, 2016.

BHAGAVAN, H.; CHOPRA, R. Plasma coenzyme Q10 response to oral ingestion of coenzyme Q10 formulations. **Mitochondrion.**, v. 7, p. 78-88, 2007.

BRAJKOVICH, I., et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in Three Regions in Venezuela: The VEMSOLS Study. **Int. J. Cardiovasc. Sci.**, v. 31, n. 6, p. 603-609, 2018.

BRAULT, M. et al. Statin treatment and new onset diabetes: A review of proposed mechanisms. **Metabolism.**, v. 63, p.735–745, 2014.

BREA-CALVO, G. et al. Cell survival from chemotherapy depends on NF-kappaB transcriptional up-regulation of coenzyme Q biosynthesis. **PLoS ONE.**, v. 4, p. 5301, 2009.

BLOOMGARDEN, Z.T. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome: 25-26 August 2002, Washington, DC. **Diabetes Care.**, v. 26, n. 4, p. 1297-303, 2003.

BRUNT, E.M.; TINIAKOS, G. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. **World Journal of Gastroenterology**. v. 16, n. 42, p. 5286-5296, 2010.

CARMONA, M.C. et al. Coadministration of coenzyme Q prevents rosiglitazone-induced adipogenesis in ob/ob mice. **Int J Obes.**, v. 33, n. 2, p. 204, 2009.

CASCAJO, M. V. et al. RNA-binding proteins regulate cell respiration and coenzyme Q biosynthesis by post-transcriptional regulation of COQ7. **RNA Biol.**, v. 13, p. 622–634, 2016.

CEDERBERG, H. et al. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: A 6 year follow up study of the METSIM cohort. **Diabetologia.**, v. 58, p. 1109–1117, 2015.

CICERO, A.F.G.; COLLETTI, A.; BELLENTANI, S. Nutraceutical Approach to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): The Available Clinical Evidence. **Nutrients.**, v. 10, n. 9, p.1153, 2018.

CONTOS, M. J.; SANYAL, A.J. The clinicopathologic spectrum and management of nonalcoholic fatty liver disease. **Advances in Anatomic Pathology.**, v.9, n. 1, p. 37-51, 2002.

COSTA, C.M.; SANTOS, R.C.C.; LIMA, E.S. A simple automated procedure for thiol measurement in human serum samples. **J Bras Patol Med Lab.**, v. 42, n.5, p. 345-350, 2006.

CUSI, K. Role of Insulin Resistance and Lipotoxicity in Non-Alcoholic Steatohepatitis. **Clinics in Liver Disease.** v. 13, n. 4, p. 545–563, 2009.

CHALASANI, N. et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by American Association for the Study of Liver Disease, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. **The American Journal of Gastroenterology.**, v. 107, p.811-826, 2012.

CHEW, G.T. et al. Hemodynamic effects of fenofibrate and coenzyme Q10 in type 2 diabetic subjects with left ventricular diastolic dysfunction. **Diabetes Care.** v. 31, p. 1502–1509, 2008.

CHEN, K. et al. Coenzyme Q10 attenuates high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease through activation of the AMPK pathway. **Food Funct.**, v. 10, n. 2, p. 814-823, 2019.

CRANE, F.L.; SUM, E.E. The essential functions of coenzyme Q. The clinical investigator. **Supplement.**, v. 71, n.8, p. 55 – 59, 1993.

CRANE, F.L. Biochemical functions of coenzyme Q10. **J Am Coll Nutr.**, v. 20, p. 591-599, 2001.

DAY, C.P.; JAMES, O.F. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? **Gastroenterology.**, v. 114, n. 4, p. 842-847, 1998.

DE BENEDETTO, F. et al. Supplementation with Qter® and Creatine improves functional performance in COPD patients on long term oxygen therapy. **Respiratory medicine.**, v.142, p. 86–93, 2018.

DE CARVALHO, V. et al. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. **BMC Public Health.**, v. 13, n.1, p. 1198, 2013.

DE PAUW, A. et al. Mitochondrial dysfunction in adipocyte differentiation and systemic metabolic alterations. **Am J Pathol.**, v. 175, p. 927-940, 2009.

DEFRONZO, R.A.; FERRANNINI E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. **Diabetes Care.**, v.14, n. 13, p. 173-194, 1991.

DEL POZO-CRUZ, J. et al. Physical activity affects plasma coenzyme Q10 levels differently in young and old humans. **Biogerontology.**, v. 15, p. 199-211, 2014.

DLUDLA, P.V. et al. Coenzyme Q₁₀ Supplementation Improves Adipokine Levels and Alleviates Inflammation and Lipid Peroxidation in Conditions of Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Int J Mol Sci.**, v. 21, n. 9, p. 3247, 2020.

ECKEL, R.H. et al. The metabolic syndrome. **Lancet.**, v. 375, n. 9710, p. 181-184, 2010.

ECHTAY, K.S.; WINKLER, E.; KLINGENBERG, M. Coenzyme Q is an obligatory cofactor for uncoupling protein function. **Nature.**, v.13, p. 408-609, 2000.

ESFAHANI, S.A. et al. The effect of coenzyme Q10 on acute liver damage in rats: a biochemical and pathological study. **Hepat Mon.**, v. 13, e13658, 2013

ERDELMEIER, I. et al. Reactions of N-methyl-2-phenylindole with malondialdehyde and 4-hydroxyalkenals. **Mechanistic aspects of the colorimetric assay of lipid peroxidation.**, v. 10, n. 11, p. 1184-1194, 1998.

EVANS, M.; BAISLEY, J.; BARSS, S.; GUTHRIE, N. A randomized, double-blind trial on the bioavailability of two CoQ10 formulations. **J Func Foods.**, v. 1, p. 65-73, 2009.

Executive Summary of Third Report of the Nacional Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of Hight Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA.**, v. 285, n. 19, p. 2486-2497, 2001.

FARREL G.C. et al. NASH is an Infl ammatory Disorder: Pathogenic, Prognostic and Therapeutic Implications. **Gut and Liver.**, v. 6, n. 2, p.149-171, 2012.

FARHANGI, M.A. et al. Oral coenzyme Q10 supplementation in patients with nonalcoholic fatty liver disease: effects on serum vaspin, chemerin, pentraxin 3, insulin resistance and oxidative stress. **Arch med res.**, v. 45, n. 7, p. 589 - 95, 2014.

FARSI, F. et al. Functions of coenzyme Q10 supplementation on liver enzymes, markers of systemic inflammation, and adipokines in patients affected by nonalcoholic fatty liver disease: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. **J Am Coll Nutr.**, v. 35, n. 4, p. 346-353, 2016.

FALLAH M, et al. Clinical trial of the effects of coenzyme Q10 supplementation on glycemic control and markers of lipid profiles in diabetic hemodialysis patients. **Int Urol Nephrol.**, v. 50, n. 11, p. 2073-2079, 2018.

FESTI, D. et al. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. **Obes Rev.**, v. 5, p. 27-42, 2004.

FIERBINTEANU, B. et al. Predictive factors Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) in patientes with Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **J. Gastro and Liver Diseases.**, v.20, n. 2, p. 153-159, 2011.

FISHBEIN, M. et al. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. **J Clin Gastroenterol.**, v. 39, n. 7, p. 619-644, 2005.

FORD, E.S. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome a summary of the evidence. **Diabetes care.**, v. 28. p. 1769-1768, 2005.

FORD, E.S.; LI, C.; ZHAO, G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. **Journal of Diabetes.**, v. 2. n. 3, p. 180-193, 2010.

FOLKERS, K. et al. Lovastatin decreases coenzyme Q levels in humans. **Proc Natl Acad Sci USA.**, v. 87, 893-987, 1990.

FUKE, C.; KRIKORIAN, S.A.; COURIS, R.R. Coenzyme Q10: a review of essential functions and clinical trials. **US Pharmacist.**, p. 28-42, 2000.

FLOYD, B. J. et al. Mitochondrial protein interaction mapping identifies regulators of respiratory chain function. **Mol. Cell.**, v. 63, p. 621–632, 2016.

GIORGIO, V. et al. Pediatric non alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. **BMC Pediatr.**, v. 13, n.1, p. 40, 2013.

GUILHERME, A. et al. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. **Nat Rev Mol Cell Biol.**, v. 9, p. 367–377, 2008.

GUTIERREZ-MARISCAL, F.M. et al. Coenzyme Q₁₀ Supplementation for the Reduction of Oxidative Stress: Clinical Implications in the Treatment of Chronic Diseases. **Int J Mol Sci.**, v. 21, n. 21, p. 7870, 2020.

GUTIÉRREZ-SOLIS, A.L.; DATTA-BANIK S.; MÉNDEZ-GONZÁLEZ R.M. Prevalence of Metabolic Syndrome in Mexico: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Metab Syndr Relat Disord.**, v. 16, n. 8, p. 395-405, 2018.

GUO, R. et al. Architecture of human mitochondrial respiratory megacomplex I2III2IV2. **Cell**, v. 170, p.1247-157, 2017.

GREENBERG, S.; FRISHMAN, W.H. Co-enzyme Q10: a new drug for cardiovascular disease. **J Clin Pharmacol.**, v. 30, p. 596-608, 1990.

GHOLAMI, M. et al. Effects of Coenzyme Q10 supplementation on serum salues of samma-glutamyl transferase, sseudochoolinesterase, silirubin, serritin, and sigh-sensitivity C-reactive protein in women with type 2 diabetes. **Exp Clin Endocrinol Diabetes.**, v. 126, n. 1, p. 1-9, 2018.

GRONNER, M.F. et al., Prevalence of metabolic syndrome and its association with educational inequalities among Brazilian adults: a population-based study. **Braz J Med Biol Res.**, v. 44, n. 7, p. 713-717, 2011.

GRUNDY, S.M. et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.**, v. 24, n. 2, p. 19-24, 2004.

GRUNDY, S.M. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.**, v. 24, n.2, p.13-21, 2004 (b).

GRUNDY, S.M. Metabolic syndrome pandemic. **Arter. Thromb. and Vasc Bio.**, v. 28, n. 4, p. 629-636, 2008.

GVOZDJAKOVA, A. et al. Coenzyme Q10 depletion and mitochondrial energy disturbances in rejection development in patients after heart transplantation. **BioFactors.**, v. 9, p. 301-305, 1999.

HATHCOCK, J.N.; SHAO, A. Risk assessment for coenzyme Q10 (ubiquinone). **Regul Toxicol Pharmacol.**, v. 45, p. 282–288, 2006.

HALLIWELL, B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause or consequence. **Lancet.**, v. 344, p. 721-724, 1994.

HERNANDEZ-CAMACHO, J.D.; BERNIER, M.; LOPEZ-LLUCH, G.; NAVAS, P. Coenzyme Q10 supplementation in aging and disease. **Front Physiol.**, v. 9, p. 44, 2018.

HE, C. H. et al. Human COQ9 rescues a coq9 yeast mutant by enhancing coenzyme Q biosynthesis from 4-hydroxybenzoic acid and stabilizing the CoQ-synthome. **Front. Physiol.**, v. 8, p. 463, 2017.

HERMES-LIMA, M.; WILLMORE, W.G.; STOREY, K.B. Quantification of lipid peroxidation in tissue extracts based on Fe (III) Xylenol orange complex formation. **Free Radic. Biol. Med.** v. 19, n.3, p. 271-280, 1995.

HIDAKA, T. et al. Safety assessment of coenzyme Q 10 (CoQ 10). **Biofactors.**, v. 32, p. 199–209, 2008.

HODGSON, J. M. et al. Coenzyme Q10 improves blood pressure and glycaemic control: a controlled trial in subjects with type 2 diabetes. **Eur J Clin Nutr.**, v. 56, p. 1137–1142, 2002.

HO, M.J.; LI, E.C.K.; WRIGHT, J.M. Blood pressure lowering efficacy of coenzyme Q10 for primary hypertension. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. V. 3. Art. No.: CD007435, 2016.

HOSSEINZADEH-ATTAR, M. et al. Reduction in asymmetric dimethylarginine plasma levels by coenzyme Q10 supplementation in patients with type 2 diabetes mellitus. **Minerva Endocrinol.**, v. 40, n. 4, 259-266, 2015.

HØJLUND, K. et al. Mitochondrial Dysfunction in Type 2 Diabetes and Obesity. **Endocrinol Metab Clin N Am**; 37 (3): 713-731, 2008.

IDE, T. et al. Cross-talk between peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α and liver X receptor (LXR) in nutritional regulation of fatty acid metabolism. II. LXRs suppress lipid degradation gene promoters through inhibition of PPAR signaling. **Mol Endocrinol.**, v. 17, p. 1255–1267, 2003.

JOU, J.; CHOI, S.S.; DIEHL, A.M. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. **Semin Liver Dis.**, v. 28, n. 4, p. 370-379, 2008.

JORAT, M.V. et al. The effects of coenzyme Q10 supplementation on lipid profiles among patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Lipids Health Dis.**, v. 17, p. 230, 2018.

KAWAMUKAI, M. Biosynthesis of coenzyme Q in eukaryotes. **Biosci. Biotechnol. Biochem.**, v. 80, p. 23–33, 2015.

KASSI, E. et al. Metabolic syndrome: definitions and controversies. **BMC medicine.**, v. 9, p. 48-51, 2011.

KARPINSKA, J.; MIKOLUC, B.; MOTKOWSKI, R.; PIOTROWSKA-JASTRZEBSKA. HPLC method for simultaneous determination of retinol, α -tocopherol and coenzyme Q₁₀ in humans plasma. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.** v. 42, p. 232 – 236, 2006.

KAGAN, V.; SERBINOVA, E.; PACKER L. Antioxidant effects of ubiquinones in microsome and mitochondria are mediated by tocopherol recycling. **Biochem Biophys Res Commun.**, v. 169, n. 3, p. 851-857, 1990.

KAIKKONEN, J.; NYSSÖNEN, K.; SALONEN, J.T. Measurement and stability of plasma reduced, oxidized and total coenzyme Q₁₀ in humans. **Scand J Clin Lab Invest.**, v. 59, p. 457-466, 1999.

KAIKKONEN, J. et al. Coenzyme Q₁₀: absorption, antioxidative properties, determinants, and plasma levels. **Free Radic Res.**, v. 36, p. 389-397, 2002.

KAUFMAN, R.J. et al. The unfolded protein response is required to maintain the integrity of the endoplasmic reticulum, prevent oxidative stress and preserve differentiation in β -cells. **Diabetes Obes Metab.**, v. 12, n. 2, p. 99-107, 2010.

KEZHONG, Z. Integration of ER Stress, Oxidative stress and inflammation in metabolic disease. **Int J Clin Exp Med.**, v. 3, n. 1, p. 33-40, 2010.

KITANO, M. et al. Evaluation of the mutagenic potential of ubiquinone using three short-term assays. **Food Chem. Toxicol.**, v. 44, p. 364-370, 2006.

KNIGHT-LOZANO, C.A. et al. Cigarette Smoke Exposure and Hypercholesterolemia Increase Mitochondrial Damage in Cardiovascular Tissues. **Circulation.**, v. 105, n. 7, 849-854, 2002.

KUMAR, A. et al. Role of coenzyme Q₁₀ (CoQ₁₀) in cardiac disease, hypertension and Meniere-like syndrome. **Pharmacology & Therapeutics.**, v. 124, p. 259-268, 2009.

KUSMINSKI, C.M.; SCHERER, P.E. Mitochondrial dysfunction in white adipose tissue. **Trends Endocrinol Metab.**, v. 23, n. 9, p. 435-443, 2012.

LANGSJOEN, P.H.; LANGSJOEN, A.M. Comparison study of plasma Coenzyme Q10 levels in healthy subjects supplemented with ubiquinol versus ubiquinone. **Clin Pharmacol Drug Dev.**, v. 3, p. 13- 22, 2014.

LAREDJ, L. N.; LICITRA, F.; AND PUCCIO, H. M. The molecular genetics of coenzyme Q biosynthesis in health and disease. **Biochimie.**, v. 100, p. 78–87, 2014.

LEE, I.; SANDERS, R.A. Metabolic Syndrome. **Pediatr Rev.**, v. 33, n. 10, p. 459-466, 2012.

LEE, S.K. et al. Coenzyme Q10 increases the fatty acid oxidation through AMPKmediated PPAR α induction in 3T3-L1 preadipocytes. **Cell Signal.**, v. 24, n. 12, p. 232-236, 2012.

LEDERMAN, H. M. Gordura visceral e subcutânea. **Radiol Bras**, São Paulo, v. 47, n. 3, p. IX, 2014.

LEAN, M.E.J.; HAN, T.S.; MORRISON, C.E. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. **BMJ.**, v. 311, p. 158-161, 1995.

LITARRU, G.; TIANO, L. Clinical Aspects of Coenzyme Q10: an uptade. **Nutrition.**, v. 26, n. 3, p. 250-254, 2010.

LIU, Z. et al. Dose-response Relationship of Serum Uric Acid with Metabolic Syndrome and Non-alcoholic Fatty Liver Disease Incidence: A Meta-analysis of Prospective Studies. **Sci Rep.**, v. 5, 14325, 2015.

LOPEZ-LLUCH, G. et al. Bioavailability of coenzyme Q10 supplements depends on carrier lipids and solubilization. **Nutrition.**, v. 57, p. 133–140, 2019.

LU RH, et al. Mitochondrial development and the influence of its dysfunction during rat adipocyte differentiation. **Mol Biol Rep.**, v. 37, p. 2173–2181, 2010.

MACHADO, M.V.; CORTEZ-PINTO, H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A clinical appraisal. **Journal of Hepatology**, v. 58, n. 5, p. 1007-1019, 2013.

MALACHIAS, M.V.B. et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 2 - Diagnóstico e Classificação. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 107, n. 3, supl. 3, p. 7-13, 2016.

MATSUDA, M.; SHIMOMURA, I. Increased oxidative stress in obesity: Implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. **Obesity Research and Clinical Practice**, v. 7, n. 5, p. 1–12, 2013.

MANTLE, D. Coenzyme Q10 supplementation for diabetes and its complications: an overview. **Br J Diabetes.**, v. 17, p. 145-148, 2017.

MARCHESINI, G. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. **Diabetes.**, v. 50, n. 8, p. 1844-50, 2001.

MARCHESINI, G. et al. Aminotransferase and gamma-glutamyltranspeptidase levels in obesity are associated with insulin resistance and the metabolic syndrome. **J. Endocrinol. Investig.**, v. 28, n. 4, p. 333–339, 2005.

MARTINS M.C. et al. Associação da gama glutamil transferase com a síndrome metabólica e o risco cardiovascular. **Acta Med Port.**, v. 23, p. 579-588, 2010.

MARTIN-MONTALVO, A. et al. Respiratory-induced coenzyme Q biosynthesis is regulated by a phosphorylation cycle of Cat5p/Coq7p. **Biochem. J.**, v. 440, p. 107–114, 2011.

MARQUES-VIDAL, P. et al. Prevalence of obesity and abdominal obesity in the Lausanne population. **BMC Public Health.**, v. 8, p. 330-390, 2008.

MAS, E.; MORRI, T. Coenzyme Q10 and statin myalgia: Whats is the evidence? **Current Atherosclerosis Reports.**, v. 12, n. 6, p. 407- 412, 2010.

MARAVER, J.G. al. Coenzyme Q10 therapy. **Mol Syndromol.**, v. 5, p. 187-197, 2014.

MEHMETOGLU, I.; YERLIKAYA, FH.; KURBAN, S. Correlation between vitamin A, E, coenzyme Q-10 and degree of insulin resistance in obese and non-obese subjects. **J Clin Biochem Nutr.**, v. 49, p. 159–163, 2011.

MEHRDADI P, et al. The Effect of Coenzyme Q10 Supplementation on Circulating Levels of Novel Adipokine Adipolin/CTRP12 in Overweight and Obese Patients with Type 2 Diabetes. **Exp Clin Endocrinol Diabetes.**, v. 125, n. 3, p. 156-162, 2017.

MILES, M.V. et al. Bioequivalence of coenzyme Q10 from over-the-counter supplements. **Nutr Res.**, v. 22, p. 919–929, 2002.

MILES, M. The uptake and distribution of Coenzyme Q10. **Mithocondrion.**, v. 7, p. 72-77, 2007.

MOHAMMADSHAHI, M. et al. The coenzyme Q10 supplementation effects on lipid profile, fasting blood sugar, blood pressure and oxidative stress status among non-alcoholic fatty liver disease patients: a randomized, placebo-controlled, pilot study. **J Gastroentrol Hepatic Res.**, v. 3, p. 1103 -1108, 2014.

MOORE, J.B. Symposium 1: Overnutrition: consequences and solutions Nonalcoholic fatty liver disease: the hepatic consequence of obesity and metabolic syndrome. **Proceeding of the Nutrition Society.** v. 69, p. 211-220, 2010.

MOORE, J.X. et al. Metabolic Syndrome Prevalence by Race/Ethnicity and Sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2012. **Prev Chronic Dis.**, v. 14, p. 160-187, 2017.

MOLYNEUX, S.L. et al. Biological variation of coenzyme Q10. **Clin Chem.**, v. 51, p. 455-562, 2005.

MOLYNEUX, S.L. et al. Coenzyme Q10: Is there a clinical role and a case for measurement? **Clin Biochem.**, v. 29, p. 71-82, 2008.

MOAZEN M. et al. Effect of coenzyme Q10 on glycaemic control, oxidative stress and adiponectin in type 2 diabetes. **J Pak Med Assoc.**, v. 65, p. 404-408, 2015.

MORADI, M. et al. Effect of coenzyme Q10 supplementation on diabetes biomarkers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. **Arch. Iran. Med.**, v. 19, p. 588–596, 2016.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Coenzyme Q10 (PDQ) - Health Professional Version. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/patient/coenzyme-q10-pdq#section/all>. Accessed Oct. 18, 2020.

NASCIMBENI, F. et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. **J Hepatol.**, v. 59, n. 4, p. 859-871, 2013.

NICHOLS, G.A.; MOLER, E.J. Metabolic syndrome components are associated with future medical costs independent of cardiovascular hospitalization and incident diabetes. **Metab Syndr Relat Disord.**, v. 2, p.127-133, 2011.

NÓBREGA, A.C. Endotoxemia, disfunção mitocondrial e diabetes mellitus do tipo 2. **Revista Brasileira de Nutrição Funcional.**, v. 56, p. 20-22, 2014.

NOUROOZ-ZADEH J. et al. Relationships between plasma measures of oxidative stress and metabolic control in NIDDM. **Diabetologia.**, v.40, p. 647-53, 1997.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. **El estado físico: uso e interpretación de la antropometría.** Geneva,1995 (Série de Informes Técnicos, 854).

ONUR, S. et al. Ubiquinol reduces gamma glutamyltransferase as a marker of oxidative stress in humans. **BMC Res Notes.**, v. 7, p. 42-50, 2014.

OVERVAD, K. et al. Coenzyme Q10 in health and disease. **Eur J Clin Nutr.**, v. 53, p. 764-770, 1999.

OLIVEIRA, L.V.A. et al. Prevalência da Síndrome Metabólica e seus componentes na população adulta Brasileira. **Cien Saude Colet.**, v. 25, n. 11, p. 4269-4280, 2020.

PACIFICO, L. et al. MRI and ultrasound for hepatic fat quantification: relationships to clinical and metabolic characteristics of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. **Act Paediatr.**, v. 96, p. 542–547, 2007.

PEPE, S. et al. Coenzyme Q10 in cardiovascular disease. **Mitochondrion**. V. 7, p. 154-167, 2007.

PUCCI, G. et al. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: a review of the literature. **Pharmacol Res.**, v. 120, p. 34-42, 2017.

PRAKASH, S.; SUNITHA, J.; HANS, M. Role of coenzyme Q10 as a antioxidant and bioenergizer in periodontal diseases. **Indian journal of pharmacology.**, v. 42, n. 6, p. 334-337, 2010.

PRATT, D.S.; KAPLAN, M.M. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. **N. Engl. J. Med.**, v. 342, n. 17, p. 1266–1271, 2000.

PRAVST, I.; Zmitek, K.; Zmitek, J. Coenzyme Q10 contents in foods and fortification strategies. **Crit. Rev. Food Sci. Nutr.**, v. 50, p. 269–280, 2010.

PRÉCOMA, D.B. et al. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. **Arq Bras Cardiol.**, v. 113, n. 4, p.787-891, 2019.

RAYGAN, F. et al The effects of coenzyme Q10 administration on glucose homeostasis parameters, lipid profiles, biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with metabolic syndrome. **Eur J Nutr.**, v. 55, n. 8), p. 2357–2364, 2016.

RAHMAN, S.; CLARKE C.; HIRANO, M. 176th ENMC International Workshop: Diagnosis and treatment of coenzyme Q10 deficiency. **Neuromus Disord.**, v. 22, n. 1, p. 76-86, 2012.

RANTALA, A.O. et al. Gamma-glutamyl transpeptidase and the metabolic syndrome. **J Intern Med.**, v. 248, n 3, p. 230- 8, 2000.

REEDER, S.B.; SIRLIN, C.B. Quantification of liver fat with magnetic resonance imaging. **Mag Res Imag Clin North Amer.**, v. 18, n. 3, p. 337-357, 2010.

RECTOR, R.S., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: An update. **World J Gastroenterol.**, v. 14, p. 185-192, 2008.

REAVEN, G.M. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**. v. 37, n. 12, p. 1595-1607, 1988.

REPA, J.J.; MANGELSDORF, D.J. The liver X receptor gene team: potential new players in atherosclerosis. **Nat Med.**, v. 8, p.1243–1248, 2002.

ROBERTS, C.; ANDREA, H.; BARNARD, J. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance: Underlying Causes and Modification by Exercise Training. **Compr Physiol**, v. 3, n. 1, p. 1–58, 2014.

ROSENFELDT, F.L. et al. Coenzyme Q10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials. **J Hum Hypertens.**, v. 21, n. 4, 297-306, 2007.

RYDEN, L. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). **Eur. Heart. J.**, v 34, n. 39, p. 3035-3087, 2013.

SAADEH S. et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. **Gastroenterology**, v. 123, p. 745–750, 2002.

SABOORI, S. et al. Effect of Q10 supplementation on body weight and body mass index: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. **Diabetes Metab Syndr.**, v. 13, n. 2, p. 1179-1185, 2019.

SANYAL, A.J. et al. End points and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. **Hepatology**. v. 54, n. 1, p. 344 – 53, 2011.

SANTOS, G.C. et al. Coenzyme Q10 and its effects in the treatment of neurodegenerative diseases. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.**, v. 45, n. 4, p. 607-617, 2009.

SESTI, G. Pathophysiology of insulin resistance. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.**, v. 20, n. 4, p. 665-679, 2006.

SEO, J.B. et al. Activated liver X receptors stimulate adipocyte differentiation through induction of peroxisome proliferator-activated receptor γ expression. **Mol Cell Biol.**, v. 24, p. 3430–3444, 2004.

SÎRBU, O. et al. NAFLD from the cardiologist perspective. **Anatol. J. Cardiol.** V. 16, p. 534–541, 2016.

SILVER, M.A, Langsjoen PH, Szabo S, Patil H, Zelinger A. Effect of atorvastatin on left ventricular diastolic function and ability of coenzyme Q10 to reverse that dysfunction. **Am J Cardiol.**, v. 94, p. 1306-13016, 2004.

SINGH, U.; DEVARAJ. S.; JIALAL, I. Coenzyme Q10 supplementation and heart failure. **Nutr Rev.**, v. 65, p. 286–93, 2007.

SOHET, F.M. et al. Coenzyme Q10 supplementation lowers hepatic oxidative stress and inflammation associated with diet-induced obesity in mice. **Biochem Pharmacol**, v. 78, p.1391–1400, 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA SBD. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arqs Bra Card.**, v. 84, n. 1, p. 28, 2005.

SUBRAMANI, S.K. et al. Prevalence of metabolic syndrome in Gwalior region of Central India: A comparative study using NCEP ATP III, IDF and Harmonized criteria. **Diabetes Metab Syndr.**, v. 13, p. 816-821, 2019.

SUGIYAMA S., et al. Anti-oxidative effect of coenzyme Q10. **Experientia.**, v. 36 p. 1002–1003, 1980.

SBARAIN, F.L. et al. Analise da composição corporal através da mensuração de dobras cutâneas e diferentes modelos de analisadores de impedância bioelétrica de indivíduos de meia idade. **Rev Bras Ativ Fis Saúde.**, v. 9, p. 4-11, 2004.

SCHALL, R. Estimation in Generalized Linear Models with Random Effects. **Biometrika**, v. 78, n. 4, p. 719- 727, 1991.

SCHULZ, C. et al. Comparison of the relative bioavailability of different coenzyme Q10 formulations with a novel solubilizate (Solu Q10). **Int J Sci and Nutr.**, v. 57, n. 7/8, p.546- 555, 2006.

SHARIFI N, et al. The Effects of Coenzyme Q10 Supplementation on Lipid Profiles Among Patients with Metabolic Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **Curr Pharm Des.**, v. 24, n. 23, p. 2729-2742, 2018.

SPRINGER, et al., Liver fat content determined by magnetic ressonance imaging and spectroscopy. **World Journal of Gastroenterology**, v.6, n,13, p. 1560-1566, 2010.

SPOSITO, A. C. et al. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 88, supl. 1, p. 2-19, 2007.

STOCKER, R.; BOWRY, V.W.; FREI, B. Ubiquinol-10 protects human low density lipoprotein more efficiently against lipid peroxidation than does alphotocopherol. **Proc Natl Acad Sci U S A.**, v. 88, p. 1646-50, 1991.

STREY, C.H. et al. Endotheliumameliorating effects of statin therapy and coenzyme Q10 reductions in chronic heart failure. **Atherosclerosis.**, v. 179-201, 2005.

SWARUP, S. et al. Metabolic Syndrome. Nov 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

SHINDO Y. et al. Enzymic and nonenzymic antioxidants in epidermis and dermis of human skin. Invest. **Dermatol.**, v. 102, p. 122-124,1994.

SHIVASWAMY, V.; KURUP, C.K.; RAMASARMA, T. Ferrous-iron induces lipid peroxidation with little damage to energy transduction in mitochondria. **Mol Cell Biochem.**, v.120, n. 2, p.141-9, 1993.

SHOELSON, S.E. et al. Inflammation and insulin resistance. **J Clin Invest**; v. 116 n. 7, p. 1793-1801, 2006.

TABAK, A.G. et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. **Lancet.**, v. 379, n.9833, p. 2279-2290, 2012.

TATAKI, A., KAWAI, D., YAMAMOTO, K. Multiple Hits, Including Oxidative Stress, as Pathogenesis and Treatment Target in Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH). **Internacional Journal of Molecular Science**. v. 14, n. 10, p. 20704-28, 2013.

TARRY-ADKINS, J.L. et al. CoQ10 prevents hepatic fibrosis, inflammation and oxidative stress in a rat model of poor maternal nutrition. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 103, p. 579–588, 2016.

TARANTINO, G. et al. Could inflammatory markers help diagnose nonalcoholic steatohepatitis? **Eur J Gastroenterol Hepatol.**, v. 21, p. 504–512, 2009.

TABRIZI R, et al. The Effects of Coenzyme Q10 Supplementation on Blood Pressures Among Patients with Metabolic Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **High Blood Press Cardiovasc Prev.**, v. 25, n. 1, p. 41-50, 2018.

TESSARI, P. et al. Hepatic lipid metabolism and non-alcoholic fatty liver disease. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**. v., 19, n. 4, p. 291-302, 2009.

TOMASETTI, M. et al. Coenzyme Q10 enrichment decreases oxidative DNA damage in human lymphocytes. **Free Radical Biology & Medicine**., v. 27, p. 1027–1032, 1999.

TREVISSON, E. et al. Coenzyme Q deficiency in muscle. **Curr. Opin. Neurol.**, v 24, p. 449–456, 2011.

VAN DER PAL, K.C. et al. The association between multiple sleep-related characteristics and the metabolic syndrome in the general population: the New Hoorn study. **Sleep Med.**, v. 52, p. 51-57, 2018.

VASCONCELOS, S.M.L. et al. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores do dano oxidativo em sangue humano: Principais métodos analíticos para sua determinação. **Quim Nova.**, v. 30, n. 5, p. 1323-1338, 2007.

WALLACE, T.M. Relationship of liver enzymes to insulin sensitivity and intraabdominal fat. **Diabetes Care.**, v. 10, p. 2673–2678, 2007.

WALTER, M.F. et al. Serum levels of thiobarbituric acid reactive substances predict cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease: A longitudinal analysis of the prevent study. **J Am Coll Cardiol.**, v. 44, p. 1996-1998, 2004.

WAHLQVIST, M.L. Bioavailability of two different formulations of coenzyme Q10 in healthy subjects. Asia Pac. **J. Clin. Nutr.**, v.7, p. 37-40, 1998.

WORLD HUMAN ORGANIZATION. Definition, diagnoses and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of WHO a Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus.; 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and overweight**. Geneva, 2016 (Who technical report serie, 311).

XIAOZHOU M.A. et al. Imaging-based Quantification of Hepatic Fat: Methods and Clinical Applications. **Radiographics.**, v. 29, p. 1253 – 1280, 2009.

YEN, C.H. et al. Effect of liquid ubiquinol supplementation on glucose, lipids and antioxidant capacity in type 2 diabetes patients: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. **Br J Nutr.**, v. 120, n. 1, p. 57-63, 2018.

YESILOVA, Z. et al. Systemic markers of lipid peroxidation and antioxidants in patients with non-alcoholic fatty liver disease. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 100, p. 850-855, 2005.

YOUNG, J.M. et al. randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of coenzyme Q10 therapy in hypertensive patients with the metabolic syndrome. **Am J Hypertens.**, v. 25, n. 2, p. 261-270, 2012.

ZAHEDI, H. et al. Effects of CoQ10 supplementation on lipid profiles and glycemic control in patients with type 2 diabetes. **J Diabetes Metab Disord.**, v. 13, p. 81-9, 2014.

ZIVKOVIC, N.A.; GERMAN, J.B.; SANYAL, A.J. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. **The American Journal of Clinical Nutrition**. v. 86, n. 2, p. 285 – 300, 2007.

ZHANG, P. et al. Treatment of coenzyme Q10 for 24 weeks improves lipid and glycemic profile in dyslipidemic individuals. **J Clin Lipidol.**, v. 12, n. 2, p. 417-427, 2018.

ZHANG, S.Y. et al. Effectiveness of Coenzyme Q10 Supplementation for Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Int. J. Endocrinol.**, 6484839, 2018.

ZMITEK, J.; Zmitek, K.; Pravst, I. Improving the bioavailability of coenzyme Q10: From theory to practice. **Agro Food Ind.**, v. 19, p. 8–10, 2008.

ANEXO A – Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ofício nº 3301/2017
CEP/MGV

Ribeirão Preto, 01 de novembro de 2017.

Processo HCRP nº 11234/2017

Prezados Pesquisadores,

O trabalho intitulado "EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE COENZIMA Q10 EM MULHERES COM SÍNDROME METABÓLICA E ESTEATOSE HEPÁTICA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO DUPLO-CEGO" – Projeto de Pesquisa Versão 2 – modificado em 13 de setembro de 2017, foi analisado "AD REFERENDUM" pelo Comitê de Ética em Pesquisa e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Versão 2 – modificado em 13 de setembro de 2017.

De acordo com Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS, datada de 21/03/2011, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última do referido Termo; o pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (ICH-GCP), bem como a Resolução nº 466/2012 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente,

DRA MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores

DANIELA CASAGRANDE

PROF. DR. ALCEU AFONSO JORDÃO JÚNIOR (ORIENTADOR)

Depto. de Clínica Médica

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Campus Universitário – Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP
FNA-00002733; IRB-00002186 e Registro PB/CONEP nº 3440
(16)3602-2226/cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br

ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Projeto: “Efeitos da suplementação de Coenzima Q10 em mulheres com Síndrome Metabólica e Esteatose Hepática: ensaio clínico randomizado controlado duplo-cego”.

Pesquisadores envolvidos: Daniela Casagrande (tel: 14 99764-0075 email:casagrande.dani@hotmail.com), Prof. Dr. Alceu Afonso Jordão Júnior (tel: 16 3315-4564 email: alceu@fmrp.usp.br).

Comitê de Ética em Pesquisa: telefone: 16 3602-2228.

Prezada Senhora,

Você está sendo convidada a participar de uma pesquisa que tem como objetivo avaliar o efeito da suplementação do nutriente Coenzima Q10 na gordura corporal, perfil lipídico (gorduras do sangue), glicêmico (açúcar no sangue ou a Diabetes) e gordura do fígado (Esteatose Hepática).

Sabemos que mulheres acima do peso e com excesso de gordura no corpo são mais propensas a acumular gordura no fígado por conta do “açúcar no sangue” elevado. Atualmente os estudos mostram que a suplementação com a Coenzima Q10, por meio de cápsulas, ajuda a “combater” essas alterações. Por isso este estudo se torna importante.

Este estudo será realizado da seguinte forma: por meio de sorteio você fará parte de um dos dois grupos existentes no estudo (Grupo A que receberá 1 cápsula de Coenzima Q10 ou Grupo B, chamado de placebo que receberá 1 cápsula de farinha branca). Durante 3 meses você tomará uma cápsula por dia, sem saber a qual grupo pertence. Serão necessárias três coletas de sangue: uma antes da suplementação, uma no final e a última, um mês após o término da suplementação. Solicitaremos o jejum de 12 horas para estes exames. Será realizado também a ressonância magnética, antes e após a suplementação, para avaliar o quanto que a “gordura no fígado” diminuiu. E por fim, também iremos avaliar a gordura corporal através da bioimpedância (exame muito simples, rápido e indolor, onde não utiliza agulhas, somente é colocado 2 eletrodos na mão direita ou esquerda e 2 eletrodos no pé direito ou esquerdo conectados a um miniaparelho e este fornece informações sobre a composição corporal). De todos os procedimentos, a coleta de sangue é o único que pode gerar desconforto como manchas roxas no local e dor.

Destacamos que a suplementação com Coenzima Q10 é segura, não trazendo nenhum risco à saúde. Alguns desconfortos como náuseas, vômitos, dores de estômago, diarreia, prisão de ventre, dor de cabeça, tontura, cansaço, insônia e risco aumentado de sangramento pode acontecer, porém esses efeitos são notados em doses 5 vezes maiores do que a dose utilizada nesse estudo. Neste caso, se acontecer, você deve parar de tomar as cápsulas e entrar em contato imediatamente com a pesquisadora responsável. Esperamos que a Coenzima Q10 melhore a “gordura e açúcar no sangue” assim como a “gordura no fígado”.

A sua participação é voluntária e este estudo não irá interferir em suas atividades cotidianas ou em qualquer tipo de tratamento de saúde. Os procedimentos necessários serão realizados no dia, horário e local agendado, respeitando sua disponibilidade. Os resultados dos exames serão disponibilizados ao final do estudo. Afirmamos também que a qualquer momento você poderá tirar suas dúvidas sobre a pesquisa com o responsável da mesma, bem como tirar dúvidas sobre as questões éticas da pesquisa com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (16 3602-2228). As visitas podem durar em torno de 1 hora. Se houver alguma despesa decorrente da participação na pesquisa, o voluntário será ressarcido em dinheiro no encontro seguinte com a pesquisadora para realização da pesquisa. Fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme as leis vigentes no Brasil.

Ao aceitar participar da pesquisa você receberá uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, assinado e rubricado em todas as páginas pelo participante e pesquisador. Você poderá deixar de participar a qualquer momento sem nenhum tipo de prejuízo para o seu tratamento no hospital. Garantimos que seus dados pessoais são confidenciais e apenas os resultados serão utilizados sem identificação dos pacientes.

Nome do Participante_____

Assinatura_____Data_____Tel_____

Assinatura do Pesquisador_____Data_____

ANEXO C - Questionário Inicial para Inclusão em Projeto de Pesquisa

Nome:

Data de nascimento:/...../..... Idade:

Endereço:

Telefone:

01. Menopausada: () SIM () NÃO

02. Gestante/Lactante: () SIM () NÃO

03. Doença Inflamatória Intestinal (Síndrome de Crohn e Retocolite Ulcerativa):
() SIM () NÃO

04. Doença Reumatológica (Osteoartrose, Espondilite Anquilosante, Artrite Reumatóide/Psoriática ou Esclerose Sistêmica): () SIM () NÃO

05. Algum tipo de Câncer: () SIM () NÃO

06. Síndrome do Ovário Policístico: () SIM () NÃO

07. Diabetes Mellitus 1 ou 2: () SIM Medicação..... () NÃO

08. Hipertensão Arterial: () SIM/Medicação..... () NÃO

09. Triglicérides elevado: () SIM/Medicação..... () NÃO

10. HDL baixo: () SIM/Medicação..... () NÃO

11. LDL elevado: () SIM/Medicação..... () NÃO

12. Problemas na Tireoide: () SIM () NÃO

13. Cirrose Hepática: () SIM () NÃO

14. Suplementou com vitamina E nos últimos 3 meses: () SIM () NÃO

15. Suplementou com Coenzima Q10 nos últimos 3 meses: () SIM () NÃO

16. Suplementou com ômega 3 nos últimos 3 meses: () SIM () NÃO

17. Outras medicações:

Varfarina: () SIM () NÃO

Heparina: () SIM () NÃO

Ginkgo biloba () SIM () NÃO

Anticoncepcionais: () SIM () NÃO

Corticóides: () SIM () NÃO

Estatinas: () SIM/Qual..... () NÃO

Doenças Pré-existentes:

Avaliação Consumo de Álcool e Tabaco

18. Tabagista: ☐ SIM ☐ NÃO

19. Com qual frequência consome álcool?

☐ Todos os dias ☐ 5 dias na semana ☐ 2 vezes por semana ☐ 1 vez na semana

20. Quantas doses de álcool você consome por dia de álcool? (1 dose equivale: 285 ml de cerveja, 120 ml de vinho ou 30 ml de destilado)

☐ 1 dose ☐ 2 doses ☐ mais de 2 doses

Avaliação Física

21. Você realiza ao menos 150 minutos (30 min, 5x/sem) de atividades físicas moderadas (caminhadas), de forma contínua ou acumulada na semana:

☐ Nunca ☐ Raramente ☐ Quase Sempre ☐ Sempre

22. Você realiza ao menos 75 minutos de atividades físicas aeróbica vigorosa (corridas, pedaladas), de forma contínua ou acumulada na semana:

☐ Nunca ☐ Raramente ☐ Quase Sempre ☐ Sempre

Avaliação Antropométrica

Peso (kg): Altura (cm): IMC:

Circunferência Abdominal (cm):

Avaliação Pressórica

PAS (mmHg):

PAD (mmHg): FC (bpm):