

**Coenzima Q10 e Doenças
Neurodegenerativas**
***Coenzyme Q10 and Neurodegenerative
Diseases***

Bárbara Filipa Teixeira Pereira

ORIENTADO POR: Mestre Fábio André Sousa Cardoso

REVISÃO TEMÁTICA
1.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

PORTO, 2022



Resumo

A Coenzima Q10 (CoQ10) é essencial à saúde, existindo em praticamente todos os tecidos e órgãos humanos, uma vez que a maioria das funções celulares depende de um suprimento adequado de ATP. A sua síntese endógena diminui com a idade e a quantidade obtida através da dieta é reduzida, sendo insuficiente para assegurar um bom estado redox intracelular, resultando em *stress* oxidativo e disfunção mitocondrial, fatores que parecem estar relacionados com a patogénese das doenças neurodegenerativas. Este tipo de doenças afetam milhões de indivíduos a nível mundial, tendo uma tendência crescente, onde a Doença de Alzheimer (DA), Doença de Parkinson (DP) e a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) representam um grande espectro desses casos.

Neste contexto, o objetivo desta revisão temática consiste em compendiar evidência relativa à suplementação com CoQ10 na DA, DP e ELA, analisando a sua relação com o estado de saúde dos doentes.

Para tal, foi realizada uma pesquisa bibliográfica utilizando as principais bases de dados científicas e feita uma compilação da evidência científica referente aos últimos 10 anos.

A suplementação oral da CoQ10 parece ser segura e bem tolerada. No entanto, os resultados quanto à sua eficácia como adjuvante no tratamento destas patologias são inconsistentes, porventura, devido ao facto de a maioria dos estudos existentes terem sido realizados em modelos animais e *in vitro*, o que limita a extrapolação dos resultados.

Posto isto, atualmente não existe evidência científica suficientemente robusta e coerente para se proceder com recomendações específicas face à suplementação com CoQ10 nas doenças neurodegenerativas.

Palavras-chave

Coenzima Q10, Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, Esclerose Lateral Amiotrófica, Suplementação

Abstract

Coenzyme Q10 (CoQ10) is essential for health, existing in virtually all human tissues and organs, as most cellular functions depend on an adequate supply of ATP. Its endogenous synthesis decreases with age and the amount obtained through the diet is reduced, being insufficient to ensure a good intracellular redox state, resulting in oxidative stress and mitochondrial dysfunction, factors that seem to be related to the pathogenesis of neurodegenerative diseases. This type of disease affects millions of individuals worldwide, with a growing trend, where Alzheimer's Disease (AD), Parkinson's Disease (PD) and Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) represent a large spectrum of these cases.

In this context, the objective of this thematic review is to compend the evidence related to CoQ10 supplementation in AD, PD and ALS, analyzing its relationship with the health status of patients.

To this end, a bibliographic research was carried out using the main scientific databases and a compilation of scientific evidence referring to the last 10 years was made.

Oral CoQ10 supplementation appears to be safe and well tolerated. However, the results regarding its effectiveness as an adjuvant in the treatment of these pathologies are inconsistent, perhaps due to the fact that most of the existing studies have been carried out in animal models and in vitro, which limits the extrapolation of the results.

That said, there is currently no sufficiently robust and coherent scientific evidence to make specific recommendations regarding CoQ10 supplementation in neurodegenerative diseases.

Keywords

Coenzyme Q10, Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis, Supplementation

Lista de abreviaturas

ATP - Adenosina trifosfato

AB - Beta-Amilóide

CoQ10 - Coenzima Q10

CTE - Cadeia Transportadora de Eletrões

DA - Doença de Alzheimer

DP - Doença de Parkinson

ELA - Esclerose Lateral Amiotrófica

EROs - Espécies Reativas de Oxigénio

FPP - Farnesil Pirofosfato

LCR - Líquido Cefalorraquidiano

OMS - Organização mundial de Saúde

SN - Sistema Nervoso

Sumário

Resumo.....	i
Abstract.....	iii
Lista de abreviaturas	v
Sumário	vi
Índice de figuras	vii
Introdução.....	1
Metodologia	2
Definição	2
Síntese	4
Função	5
Fontes.....	6
Biodisponibilidade	6
Suplementação	7
Doenças neurodegenerativas.....	9
Doença de Alzheimer	9
Evidência da Suplementação de CoQ10 na Doença de Alzheimer	10
Doença de Parkinson	11
Evidência da Suplementação de CoQ10 na Doença de Parkinson.....	12
Esclerose Lateral Amiotrófica	12
Evidência da Suplementação de CoQ10 na Esclerose Lateral Amiotrófica.....	13
Análise crítica	14
Considerações Finais	15
Agradecimentos	16
Referências.....	17

Índice de figuras

Figura 1 - Estrutura química da Coenzima Q10 2

Figura 2 - Estados de oxidação da Coenzima Q10 3

Introdução

As doenças neurodegenerativas são doenças crónicas de carácter degenerativo que podem afetar indivíduos de todas as faixas etárias¹. Estas caracterizam-se pela disfunção e perda progressiva de neurónios, as células responsáveis pelo funcionamento do sistema nervoso (SN), podendo levar a ataxias, alterações na atividade cerebral e culminar na morte².

Entre os diversos tipos de doenças degenerativas do SN destacam-se, por ordem de prevalência, a doença de Alzheimer (DA), doença de Parkinson (DP) e a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)³.

A prevalência e a incidência destas doenças aumentam drasticamente com a idade, pelo que, em consequência do aumento observado na esperança média de vida em muitos países, se espera, no futuro, um aumento substancial do número de casos³. Dada a morbilidade e mortalidade associadas, estas patologias associam-se a elevados encargos de saúde, económicos e sociais, a nível mundial³. Embora nos últimos anos se tenham efetuado progressos significativos no entendimento da fisiopatologia e tratamento destas doenças, com consequente desenvolvimento de estratégias de controlo dos sintomas e diminuição da sua progressão e dos seus efeitos colaterais, a sua etiologia é ainda desconhecida, não existindo portanto uma cura, sendo o seu desfecho fatal².

A Coenzima Q10, ou ubiquinona, é uma pequena molécula lipofílica amplamente distribuída a nível tecidual e intracelular que apresenta um papel fundamental em diversos processos relacionados com o metabolismo energético^{4, 5}.

Sendo as doenças neurodegenerativas caracterizadas por uma disfunção mitocondrial com consequente alteração do metabolismo energético e um

aumento do *stress* oxidativo ao nível celular, o potencial desta molécula suscitou interesse como um possível agente terapêutico, servindo de mote à conceção e realização de estudos a fim de investigar os efeitos da sua suplementação em indivíduos com patologias do foro neurológico⁶.

Assim, o objetivo desta revisão temática consiste em compendiar evidência relativa à suplementação com CoQ10 na DA, DP e ELA, analisando a sua relação com o estado de saúde dos doentes.

Metodologia

Para o desenvolvimento da presente revisão temática foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados Pubmed, Nature e Google Scholar entre março e junho de 2022, tendo sido utilizados os seguintes termos: “*Coenzyme Q10*”, “*Neurodegenerative disease*”, “*Alzheimer's disease*”, “*Parkinson's disease*”, “*Amyotrophic lateral sclerosis*” e “*Prevalence*” articulados entre si ou de forma independente. Foram selecionados artigos dos últimos 10 anos cujo título e/ou resumo e texto integral se coadunavam com o tema abordado e consultadas ainda algumas das suas referências.

Definição

A Coenzima Q10 (CoQ10), ou ubiquinona, foi descoberta em 1957, em mitocôndrias do coração de bovino⁵. É uma pequena molécula orgânica, semelhante a uma vitamina nas suas funções biológicas, altamente lipofílica e composta por uma 1,4-Benzoquinona e uma cadeia de dez unidades de isopreno, derivando desta composição a nomenclatura “Q10”. Quimicamente, é designada como 2,3-dimetoxi-5-metil-6-decaprenil-1,4-benzoquinona (Fig. 1)⁷⁻⁹.

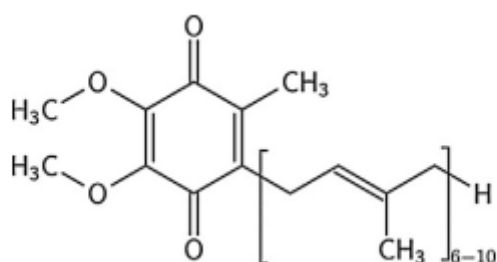


Figura 1 - Estrutura química da Coenzima Q10 (Adaptado de *Jankowski et al.*, 2016)

A sua benzoquinona com anel lipídico é responsável pela atividade redox e a cauda hidrofóbica, por sua vez, tem como função ser a âncora na membrana celular à qual se liga, conferindo estabilidade à molécula dentro da bicamada fosfolipídica¹⁰⁻¹².

Esta pode existir em 3 estados de oxidação, a forma totalmente oxidada (ubiquinona), o radical livre intermediário (ubisemiquinona) e a totalmente reduzida (ubiquinol), e está presente na porção hidrofóbica da bicamada fosfolipídica de todas as membranas celulares, especialmente nas mitocôndrias, tanto na forma reduzida (ubiquinol) como na forma oxidada (ubiquinona) (Fig. 2)^{4, 13}.

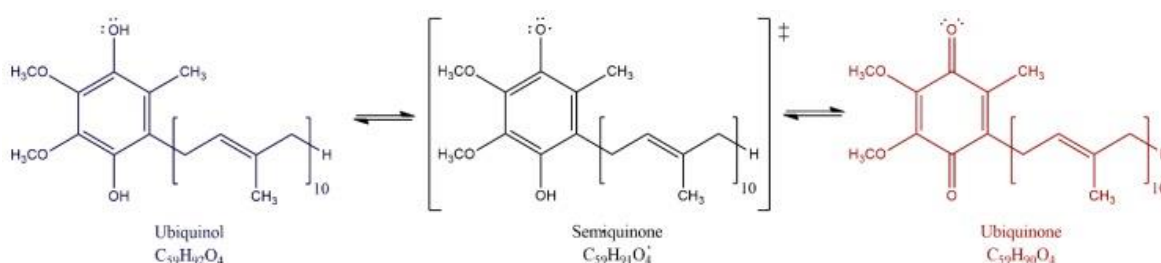


Figura 2 - Estados de oxidação da Coenzima Q10 (Adaptado de Barcelos e Haas, 2019)

Síntese

A CoQ10 é o único antioxidante lipossolúvel conhecido capaz de ser sintetizado endogenamente por células dos vários tecidos do organismo^{10, 14}.

A sua complexa biossíntese é iniciada no citosol, onde a cadeia lateral isoprenoide é sintetizada a partir da via do mevalonato, uma via comum à síntese de colesterol, dolicol e prenilação de proteínas¹⁵. Nesta, a acetil-CoA sofre uma série de reações enzimáticas resultando na produção de farnesil pirofosfato (FPP)¹⁶. Este FPP é convertido posteriormente em Coenzima Q¹⁶. Noutra via distinta, também no citosol, dá-se a formação do anel benzoquinona, tendo este como precursor o 4-hidroxibenzoato, derivado do aminoácido tirosina através de um conjunto de reações não caracterizadas¹⁶. Em seguida, o 4-hidroxibenzoato e o pirofosfato de decaprenil são condensados pela enzima poliprenil 4-hidroxibenzoato transferase¹⁰. Após a condensação pelo menos seis enzimas catalisam reações de metilação, descarboxilação e hidroxilação para sintetizar a CoQ10¹⁰. A HMG-CoA redutase, a principal enzima reguladora da via do mevalonato, que converte HMG-CoA em mevalonato numa das inúmeras reações enzimáticas que ocorrem nesta via, é inibida pelas estatinas, pelo que indivíduos submetidos a tratamentos com este composto apresentam uma síntese intracelular comprometida de CoQ10¹⁶⁻¹⁸. Na ausência de aporte suficiente desta quinona e uma vez que a porção produzida endogenamente não é transportada dentro do corpo, os tecidos ficam dependentes da sua própria produção¹⁹.

Função

A CoQ10 desempenha um papel fundamental no fornecimento de energia a todas as células, estando envolvida nas reações redox que ocorrem dentro da cadeia transportadora de elétrons (CTE) a nível mitocondrial, constituindo um excelente transportador de elétrons capaz de suportar ciclos contínuos de oxidação-redução⁴. Esta molécula transporta elétrons dos complexos I (NADH: coenzima Q reductase) , II (succinato: coenzima Q reductase) e da oxidação de ácidos gordos e aminoácidos de cadeia ramificada para o complexo III (coenzima Q: citocromo c reductase) da cadeia respiratória mitocondrial^{12, 20}. Ao receber os elétrons, de ambos os complexos (I e II), a CoQ10 fica na sua forma reduzida, o ubiquinol, e depois de os transferir para o complexo III, volta à sua forma original, ubiquinona²¹. Este transporte de elétrons permite que iões de hidrogénio (H⁺) sejam bombeados através da membrana mitocondrial interna, conduzindo à síntese de adenosina trifosfato (ATP), via ATP sintase⁹. Por este motivo, órgãos com elevada atividade metabólica como o fígado, rim e coração apresentam níveis particularmente altos de CoQ10⁴. Além da sua função na fosforilação oxidativa, esta coenzima tem um importante papel antioxidante conferido pela sua forma reduzida, o ubiquinol, transformando-a assim no principal antioxidante lipossolúvel, com capacidade de reduzir o *stress* oxidativo, a peroxidação lipídica e regenerar as vitaminas C e E de volta às suas formas ativas, totalmente reduzidas⁷. Tem a capacidade de reduzir os marcadores inflamatórios, sugerindo que esta molécula pode ter ação anti-inflamatória através da regulação da expressão genética^{4, 22}. Desempenha ainda um papel significativo no reforço do sistema imunológico e no desempenho físico, pois os tecidos e células envolvidos

na função imunológica são altamente dependentes de energia e, portanto, requerem um suprimento adequado de CoQ10 para uma função ideal²³.

Fontes

A CoQ10 pode ser obtida por duas vias distintas, a via endógena previamente mencionada, que constitui a sua principal fonte, e a via exógena, por meio da ingestão alimentar e suplementação direta desta coenzima^{4, 8, 24}. Apesar do número limitado de estudos efetuados para determinar a sua porção nos alimentos, sabe-se que a CoQ10 se encontra em quantidades particularmente mais elevadas na carne e no peixe, nomeadamente em órgãos como o coração e o fígado, em peixes gordos como arenque, salmão, atum e truta e ainda em carnes como frango^{10, 23, 25-27}. Isto pode ser explicado pelo facto do tecido muscular conter elevada concentração de mitocôndrias²⁶. Também pode ser amplamente encontrada, embora em menor concentração, em vegetais como espinafres, couve-flor, ervilhas e brócolos; frutas como laranja, morango e maçã; em nozes, soja e em cereais como grãos integrais, nomeadamente centeio e trigo^{8, 27}. Contudo, em indivíduos que sigam um padrão alimentar mediterrânico, estima-se que a ingestão média desta quinona se situe entre 3-5 mg/dia, quantidade muito reduzida face às necessidades estimadas de 500 mg/dia^{4, 7}. Logo, percebe-se que é muito difícil apenas com a alimentação alcançar as necessidades fisiológicas, quanto mais neutralizar deficiências patológicas existentes⁴.

Biodisponibilidade

A CoQ10 tem uma biodisponibilidade oral muito baixa e variável, dependendo de muitos fatores como a dosagem, modo de consumo/administração e tipo de

formulação utilizada (no caso dos suplementos)⁴. A sua absorção é lenta, provavelmente devido ao seu elevado peso molecular e baixa solubilidade em água, e é efetuada ao nível do intestino delgado²⁸. No caso da suplementação oral, a absorção da CoQ10 pode ser aumentada se administrada simultaneamente à ingestão de alimentos, uma vez que a sua estrutura lipofílica beneficia dos lípidos contidos na refeição²⁹. Desta forma, a CoQ10 chega ao lúmen intestinal com colesterol exógeno, sendo posteriormente captada das micelas mistas onde se encontra, juntamente com gorduras da refeição, bile e secreções pancreáticas, o que facilita a sua solubilização e entrada nos enterócitos por difusão passiva facilitada^{4, 12}. Após a absorção pelos enterócitos, a CoQ10 incorporada nos quilomicrosomas passa pelos vasos linfáticos e atinge o plasma, onde circula ligada a lipoproteínas, principalmente as LDL e VLDL, sob a sua forma reduzida, ubiquinol^{4, 7, 8}. Da corrente sanguínea, a CoQ10 é distribuída para os tecidos periféricos e para o fígado, onde é parcialmente re-excretada na bile e eliminada com as fezes^{4, 12}. O principal fator limitante à biodisponibilidade da CoQ10 é a sua baixa solubilidade nos fluidos gastrointestinais e, por esse motivo, várias formas farmacêuticas têm sido propostas no mercado para melhorar a bioacessibilidade e a biodisponibilidade da CoQ10 dos suplementos alimentares¹⁹.

Suplementação

O funcionamento normal da CoQ10 pressupõe uma interconversão contínua entre a sua forma oxidada (ubiquinona) e a sua forma reduzida (ubiquinol), de onde provém a sua capacidade redox⁷. Diversos estudos apontam para uma suposta maior biodisponibilidade do ubiquinol comparativamente à ubiquinona usada nos

suplementos alimentares⁷. Contudo, sabe-se atualmente que o uso de determinadas técnicas como a dispersão de cristais aumenta, consideravelmente e de forma fiável, a biodisponibilidade da ubiquinona⁷.

Não obstante, existe evidência que demonstra não haver diferenças significativas na biodisponibilidade entre a ubiquinona e o ubiquinol, afirmando que a capacidade de absorção intestinal depende da variabilidade interindividual e não da forma da quinona administrada, isto porque há uma saturação face à quantidade de CoQ10 passível de ser absorvida num determinado período de tempo⁷. Para o fundamentar, *Shults e col.*, suplementou indivíduos com doses crescentes de CoQ10 de 1200 a 3000 mg/dia. A maioria tolerou a dose mais alta, no entanto, os seus níveis plasmáticos atingiram um pico máximo de concentração plasmática com a administração de 2400 mg/dia, confirmando o acima descrito e evidenciando a inutilidade de administração de doses superiores³⁰. Num estudo de tolerabilidade da CoQ10 em doentes com ELA também não se observaram diferenças nos níveis plasmáticos com uma suplementação de 2400 ou 3000 mg/dia³¹.

A suplementação de CoQ10 está disponível sob a forma de comprimidos (mastigáveis ou solúveis), suspensões em óleo e cápsulas de pó^{27, 32}. Embora nem todas as evidências estejam de acordo, o consenso geral é que as formulações com uma base lipídica são melhor absorvidas^{7, 28}.

A sua suplementação é segura e bem tolerada, mesmo nas doses mais altas citadas na literatura (3000 mg/dia), no entanto, a Direção-Geral de Alimentação e Veterinária só aprova suplementos alimentares com teores de CoQ10 que correspondam a valores iguais ou inferiores a 15 mg/dia e que não se destinem a crianças^{14, 21, 33}. A maioria dos ensaios clínicos não relatou efeitos colaterais, e os

que relataram não foram significativos, mencionando apenas alguns sintomas gastrointestinais como desconforto abdominal, náuseas, vômitos e diarreia. No entanto, estes efeitos não parecem estar relacionados com as doses administradas uma vez que não se observou uma relação dose-resposta, mas sim com o fator interindividual³³.

Doenças neurodegenerativas

As doenças neurodegenerativas constituem uma causa comum e crescente de morbidade e mortalidade a nível mundial, particularmente em idosos³⁴.

A DA, DP e ELA possuem algumas características epidemiológicas, patológicas e manifestação clínica semelhante, associando-se à persistência de neuroinflamação e disfunção mitocondrial, com consequente acumulação de espécies reativas de oxigénio (EROs) e *stress* oxidativo^{3, 8, 35}. Nesta perspetiva, o papel da CoQ10 como antioxidante com propriedades anti-inflamatórias e a sua suplementação, têm sido sugeridos nos últimos anos como uma estratégia promissora adjuvante ao tratamento destas doenças^{4, 28, 36}. A razão para esta eficácia é incerta, mas pode estar relacionada com a capacidade desta quinona aumentar o estado antioxidante a nível celular e/ou melhorar a função da CTE mitocondrial³⁶.

Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer é uma doença progressiva que se traduz na aglomeração de proteínas nocivas - amiloide e tau - nos neurónios, aliada à diminuição da produção de neurotransmissores cerebrais como a acetilcolina, o que resulta numa interrupção do fluxo sináptico normal e na perda da função cerebral com consequente morte celular^{37, 38}. Esta dá-se inicialmente em áreas cerebrais

responsáveis pela memória, alargando-se, posteriormente, a outras que controlam a linguagem, o raciocínio e o comportamento social, acabando em última instância por afetar todos os campos cerebrais, culminando numa incapacidade generalizada e morte^{37, 38}.

Na Europa, em 2019, relataram-se 8 885 101 casos de DA (1,73% da população), enquanto a nível nacional, estimou-se a ocorrência de 193 516 casos, representando 1,88% da população³⁷. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2018, a taxa de mortalidade decorrente da DA e outras demências em Portugal atingiu um total de 6482, sendo mais incidente em mulheres (64,5%)³⁹.

Evidências crescentes sugerem que a DA está associada a danos subsequentes ao *stress* oxidativo e disfunção mitocondrial^{28, 40}. A biossíntese de CoQ10 está substancialmente aumentada nesta doença, possivelmente como uma resposta adaptativa ao *stress*, numa tentativa de criar uma defesa antioxidante adequada contra produtos de EROs^{8, 41}. No entanto, curiosamente, os níveis de CoQ10 no líquido cefalorraquidiano (LCR) dos doentes com DA encontram-se reduzidos⁸.

Evidência da Suplementação de CoQ10 na Doença de Alzheimer

Até à data, não foram realizados estudos suficientes para avaliar o efeito na função cognitiva da suplementação de CoQ10 na DA e dentro dos estudos existentes a maioria foi efetuada em modelos animais ou *in vitro*, sendo a evidência existente em humanos parca^{4, 42-44}.

Um estudo *in vitro*, em células endoteliais das veias umbilicais humanas, indicaram que a suplementação com CoQ10 poderia prevenir efeitos adversos consequentes da deposição da proteína beta-amilóide (A β) na membrana plasmática e mitocôndrias, em doentes com DA assintomáticos, levando a um

atraso na progressão da doença através da prevenção da toxicidade celular e lesão oxidativa⁴².

Em ratos transgênicos - ratos geneticamente modificados - a suplementação com CoQ10 também mostrou reduzir o *stress* oxidativo, deposição de AB e melhorar o desempenho cognitivo⁴³.

Noutro estudo em modelos animais, posteriormente à suplementação, observou-se uma diminuição dos níveis de produtos de peroxidação lipídica, oxidantes e marcadores de dano oxidativo e um aumento da capacidade sérica total de antioxidantes, indicando um possível efeito de proteção desta quinona contra o *stress* oxidativo na DA⁴⁴.

Em contrapartida, num ensaio clínico em doentes com DA leve a moderada que receberam 400 mg de CoQ10 três vezes/dia durante 16 semanas, não foram verificadas alterações significativas nos parâmetros cognitivos e biomarcadores do LCR, relacionados à patologia amilóide ou tau, ou redução do *stress* oxidativo⁴.

Doença de Parkinson

A doença de Parkinson é uma patologia neurodegenerativa crónica e progressiva resultante da depleção de dopamina no cérebro, sendo os principais sintomas o tremor, rigidez muscular, bradicinesia e instabilidade postural, surgindo, à medida que esta progride, sintomas como a disfagia, disartria, gastroparesia, motilidade gastrointestinal prejudicada, fadiga, depressão e comprometimento cognitivo⁴⁵. Segundo o *Global Burden of Disease*, em 2017, a incidência mundial da doença de Parkinson foi de 1,02 milhões⁴⁶. Em 2018, segundo a OMS, o número de óbitos causados pela mesma em Portugal correspondeu a 1036, sendo mais

incidente em homens (54,2%)⁴⁷. Existem evidências crescentes de que o comprometimento da função mitocondrial que advém da diminuição da atividade do complexo I e dos níveis de CoQ10 (levando à perda de células dopaminérgicas), é um dos fatores que contribui para a fisiopatologia desta doença⁴⁸. Alguns estudos sugerem que esta disfunção pode ser prevenida com suplementação com CoQ10²⁸.

Evidência da Suplementação de CoQ10 na Doença de Parkinson

Em ensaios clínicos randomizados, com doses entre as 300-2400 mg/dia de CoQ10, observaram-se melhorias leves dos sintomas e desempenho motor, melhorias significativas nas atividades da vida diárias, atividade da NADH - cytochrome c redutase e outros parâmetros e ainda um aumento das concentrações plasmáticas de CoQ10 e redução da progressão da DP numa fase inicial ou intermédia. No entanto, alguns deles não encontraram alterações significativas na pontuação da UPDRS em comparação com os placebo nem obtiveram benefícios a nível sintomático^{4, 48}. Todavia, mais estudos são necessários para confirmar e generalizar estes achados⁴. Segundo *Stamelou e col.*, em doentes com paralisia supranuclear progressiva, a segunda causa mais comum de Parkinson, a suplementação com CoQ10 (5 mg/kg/dia) melhorou o metabolismo energético cerebral^{20, 49}.

Esclerose Lateral Amiotrófica

A ELA é uma doença neurodegenerativa fatal, caracterizada pela degeneração progressiva dos neurónios motores, superiores e inferiores, do cérebro e espinal medula⁵⁰. Esta resulta do desenvolvimento de agregados proteicos dentro dos neurónios motores, levando a perda de massa muscular e paralisia^{51, 52}. Embora a

causa da formação de agregados não seja totalmente compreendida, a disfunção mitocondrial e o *stress* oxidativo têm sido implicados⁵¹. A incidência global de ELA corresponde a cerca de 1 a 2,6 casos por 100 000 pessoas anualmente, e a prevalência a aproximadamente 6 casos por 100 000 pessoas⁵⁰. Relativamente a Portugal, em 2016, estimou-se uma prevalência de 10,32 casos por 100 000 pessoas, sendo mais incidente nos homens⁵³. A maioria dos casos de ELA tem idade típica de início aos 60 anos⁵¹. A neuroinflamação, disfunção mitocondrial e o *stress* oxidativo estão implicados na sua patogénese, sendo observados níveis plasmáticos mais baixos de CoQ10 e significativamente mais elevados da sua forma oxidada e da proporção de CoQ10 oxidada:total (associado ao aumento do *stress* oxidativo)^{54, 55}.

Evidência da Suplementação de CoQ10 na Esclerose Lateral Amiotrófica

Os estudos sobre a suplementação com CoQ10 nestes doentes são muito escassos, no entanto, dentro da evidencia existência a suplementação demonstrou-se segura e bem tolerada mesmo em doses altas (3000 mg/dia)⁵⁶. Nos estudos em modelos animais prolongou a esperança média de vida entre 135 e 141 dias, podendo isto acontecer pelos efeitos antioxidantes e preservação da função mitocondrial por parte da CoQ10^{36, 52}. Porém, um estudo de fase II, de *Kaufmann e col.*, que suplementou CoQ10 (2700 mg/dia) durante 9 meses não conseguiu retardar a progressão da doença para justificar um estudo de Fase III⁵⁷.

Análise Crítica

A CoQ10 é essencial para a saúde de praticamente todos os tecidos e órgãos humanos, uma vez que a maioria das funções celulares dependem de um suprimento adequado de ATP²³. A síntese endógena de CoQ10 diminui com a idade e a quantidade obtida através da dieta é reduzida, logo, esta pode ser insuficiente para reagir com as espécies moleculares reativas produzidas pelo cérebro, resultando em *stress* oxidativo e disfunção mitocondrial e consequente aumento do risco de desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, nomeadamente DP, DA e ELA, justificando a suplementação com CoQ10 nestas doenças⁸.

A evidência atual é de que a suplementação oral é segura e bem tolerada, porém, no que concerne à eficácia do uso desta molécula como adjuvante no tratamento destas patologias, poucos são os estudos realizados *in vivo*, o que impossibilita a extrapolação de resultados e/ou estabelecimento de recomendações específicas¹⁵.

Dentro da evidência existente e, apesar dos resultados não serem ainda conclusivos, os ensaios clínicos efetuados nos doentes com DP sugerem que a suplementação em CoQ10 pode retardar o declínio funcional¹⁰. Já na DA e na ELA os estudos realizados em modelos animais apresentaram resultados promissores, no entanto, os resultados em humanos não demonstraram um efeito positivo significativo no combate à progressão da doença^{4, 36, 42-44, 56, 57}.

Esta fraca atuação pode dever-se, possivelmente, a questões de permeabilidade/absorção - sendo uma molécula hidrofóbica e consequentemente pouco biodisponível, a CoQ10 ingerida como suplemento pode não ser suficientemente absorvida ao nível do trato gastrointestinal, daí a formulação do suplemento ser relevante. Aqui destaca-se a importância da composição de

gordura no suplemento e a dispersão de cristais de CoQ10 que aumenta a biodisponibilidade da ubiquinona em aproximadamente 75%⁷.

Neste âmbito, seria relevante aprofundar a pesquisa, com futuras investigações, acerca da capacidade da CoQ10 atravessar a barreira hematoencefálica. A nanotecnologia pode ser uma solução eficiente neste problema, facilitando a permeabilidade deste composto⁵⁸.

É de igual importância uma melhor compreensão do papel do *stress* oxidativo e do metabolismo energético mitocondrial como fator precipitante da neurodegeneração, uma vez que permitirá o desenvolvimento de estratégias de tratamento mais eficazes. A realização de mais ensaios clínicos *in vivo* em humanos é fundamental para corroborar os possíveis efeitos promissores da suplementação com CoQ10 na DA, DP e ELA, sendo ainda necessários também mais estudos para elucidar se o sexo, idade, dieta, nível de lipoproteínas, formulação e dosagem podem afetar, e de que forma, a biodisponibilidade da CoQ10.

Considerações Finais

A potencial utilidade da suplementação com CoQ10 como adjuvante à terapia convencional nas doenças neurodegenerativas carece de estudos adicionais e direcionados a humanos, para que seja possível perceber o papel da suplementação como prevenção e/ou tratamento destas doenças, bem como um possível estabelecimento de recomendações concretas de toma e dosagem, que à luz da evidência atualmente disponível é ainda inexistente.

Agradecimentos

À minha Mãe e Avós Maternos, pelo amor incondicional, por acreditarem em mim e tornarem tudo isto possível.

Ao meu amigo Salvador, pela presença e apoio ao longo desta jornada.

À minha colega de estágio Regina, pelo espírito de entreaajuda, apoio e por termos crescido juntas a nível pessoal, académico e profissional.

Ao meu orientador, Mestre Fábio Cardoso, pelo seu profissionalismo, proatividade e partilha de conhecimentos, aumentando em mim a vontade de aprender e evoluir.

Referências

1. Cena, C. e., Dossier CÉREBRO E AS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS. 2015.
2. Hussain, R.; Zubair, H.; Pursell, S.; Shahab, M., Neurodegenerative Diseases: Regenerative Mechanisms and Novel Therapeutic Approaches. *Brain Sci* 2018, 8 (9).
3. Checkoway, H.; Lundin, J. I.; Kelada, S. N., Neurodegenerative diseases. *IARC Sci Publ* 2011, (163), 407-19.
4. Testai, L.; Martelli, A.; Flori, L.; Cicero, A. F. G.; Colletti, A., Coenzyme Q10: Clinical Applications beyond Cardiovascular Diseases. *Nutrients* 2021, 13 (5).
5. Jankowski, J.; Korzeniowska, K.; Cieslewicz, A.; Jablecka, A., Coenzyme Q10 - A new player in the treatment of heart failure? *Pharmacol Rep* 2016, 68 (5), 1015-9.
6. Spindler, M.; Beal, M. F.; Henchcliffe, C., Coenzyme Q10 effects in neurodegenerative disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009, 5, 597-610.
7. Mantle, D.; Dybring, A., Bioavailability of Coenzyme Q10: An Overview of the Absorption Process and Subsequent Metabolism. *Antioxidants (Basel)* 2020, 9 (5).
8. Barcelos, I. P.; Haas, R. H., CoQ10 and Aging. *Biology (Basel)* 2019, 8 (2).
9. Sharma, A.; Fonarow, G. C.; Butler, J.; Ezekowitz, J. A.; Felker, G. M., Coenzyme Q10 and Heart Failure: A State-of-the-Art Review. *Circ Heart Fail* 2016, 9 (4), e002639.
10. Jose M Villalba, C. P., Monica Santos-Gonzalez & Alcain, F. J., Therapeutic use of coenzyme Q10 and coenzyme Q10-related compounds and formulations. 2010, 19(4), 535-554.
11. Pesini, A.; Hidalgo-Gutierrez, A.; Quinzii, C. M., Mechanisms and Therapeutic Effects of Benzoquinone Ring Analogs in Primary CoQ Deficiencies. *Antioxidants (Basel)* 2022, 11 (4).
12. Martelli, A.; Testai, L.; Colletti, A.; Cicero, A. F. G., Coenzyme Q10: Clinical Applications in Cardiovascular Diseases. *Antioxidants (Basel)* 2020, 9 (4).
13. Aaseth, J.; Alexander, J.; Alehagen, U., Coenzyme Q10 supplementation - In ageing and disease. *Mech Ageing Dev* 2021, 197, 111521.

14. Potgieter, M.; Pretorius, E.; Pepper, M. S., Primary and secondary coenzyme Q10 deficiency: the role of therapeutic supplementation. *Nutr Rev* **2013**, *71* (3), 180-8.
15. Hernandez-Camacho, J. D.; Bernier, M.; Lopez-Lluch, G.; Navas, P., Coenzyme Q10 Supplementation in Aging and Disease. *Front Physiol* **2018**, *9*, 44.
16. Acosta, M. J.; Vazquez Fonseca, L.; Desbats, M. A.; Cerqua, C.; Zordan, R.; Trevisson, E.; Salviati, L., Coenzyme Q biosynthesis in health and disease. *Biochim Biophys Acta* **2016**, *1857* (8), 1079-1085.
17. Shukla, S.; Dubey, K. K., CoQ10 a super-vitamin: review on application and biosynthesis. *3 Biotech* **2018**, *8* (5), 249.
18. Qu, H.; Meng, Y. Y.; Chai, H.; Liang, F.; Zhang, J. Y.; Gao, Z. Y.; Shi, D. Z., The effect of statin treatment on circulating coenzyme Q10 concentrations: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Med Res* **2018**, *23* (1), 57.
19. Pepe, S.; Marasco, S. F.; Haas, S. J.; Sheeran, F. L.; Krum, H.; Rosenfeldt, F. L., Coenzyme Q10 in cardiovascular disease. *Mitochondrion* **2007**, *7 Suppl*, S154-67.
20. Mancuso, M.; Orsucci, D.; Volpi, L.; Calsolaro, V.; Siciliano, G., Coenzyme Q10 in neuromuscular and neurodegenerative disorders. *Curr Drug Targets* **2010**, *11* (1), 111-21.
21. Informação, D. d. C. e., DEFINIÇÃO DE FRONTEIRAS ENTRE MEDICAMENTOS E SUPLEMENTOS ALIMENTARES - PARECER COENZIMA Q 10. Informação, D. d. C. e., Ed. 2017.
22. Fan, L.; Feng, Y.; Chen, G. C.; Qin, L. Q.; Fu, C. L.; Chen, L. H., Effects of coenzyme Q10 supplementation on inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* **2017**, *119*, 128-136.
23. Saini, R., Coenzyme Q10: The essential nutrient. *J Pharm Bioallied Sci* **2011**, *3* (3), 466-7.
24. Pravst, I.; Rodriguez Aguilera, J. C.; Cortes Rodriguez, A. B.; Jazbar, J.; Locatelli, I.; Hristov, H.; Zmitek, K., Comparative Bioavailability of Different Coenzyme Q10 Formulations in Healthy Elderly Individuals. *Nutrients* **2020**, *12* (3).
25. Pravst, I.; Zmitek, K.; Zmitek, J., Coenzyme Q10 contents in foods and fortification strategies. *Crit Rev Food Sci Nutr* **2010**, *50* (4), 269-80.
26. Kumpulainen, P. M. a. J., Coenzymes Q9 and Q10: Contents in Foods and Dietary Intake. *JOURNAL OF FOOD COMPOSITION AND ANALYSIS* **2000**.

27. Gutierrez-Mariscal, F. M.; Yubero-Serrano, E. M.; Villalba, J. M.; Lopez-Miranda, J., Coenzyme Q10: From bench to clinic in aging diseases, a translational review. *Crit Rev Food Sci Nutr* **2019**, *59* (14), 2240-2257.
28. Garrido-Maraver, J.; Cordero, M. D.; Oropesa-Avila, M.; Fernandez Vega, A.; de la Mata, M.; Delgado Pavon, A.; de Miguel, M.; Perez Calero, C.; Villanueva Paz, M.; Cotan, D.; Sanchez-Alcazar, J. A., Coenzyme q10 therapy. *Mol Syndromol* **2014**, *5* (3-4), 187-97.
29. Bhagavan, H. N.; Chopra, R. K., Coenzyme Q10: absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics. *Free Radic Res* **2006**, *40* (5), 445-53.
30. Shults, C. W.; Flint Beal, M.; Song, D.; Fontaine, D., Pilot trial of high dosages of coenzyme Q10 in patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol* **2004**, *188* (2), 491-4.
31. Galpern, W. R.; Cudkowicz, M. E., Coenzyme Q treatment of neurodegenerative diseases of aging. *Mitochondrion* **2007**, *7 Suppl*, S146-53.
32. Bhagavan, H. N.; Chopra, R. K., Plasma coenzyme Q10 response to oral ingestion of coenzyme Q10 formulations. *Mitochondrion* **2007**, *7 Suppl*, S78-88.
33. Hidaka, T.; Fujii, K.; Funahashi, I.; Fukutomi, N.; Hosoe, K., Safety assessment of coenzyme Q10 (CoQ10). *Biofactors* **2008**, *32* (1-4), 199-208.
34. Erkinen, M. G.; Kim, M. O.; Geschwind, M. D., Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol* **2018**, *10* (4).
35. Singh, A.; Kukreti, R.; Saso, L.; Kukreti, S., Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases. *Molecules* **2019**, *24* (8).
36. Beal, M. F., Coenzyme Q10 administration and its potential for treatment of neurodegenerative diseases. *Biofactors* **1999**, *9* (2-4), 261-6.
37. Europe, A., Dementia in Europe Yearbook 2019. **2019**.
38. Alzheimer's, A., 2019 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia* **2019**, *15* (3), 321-387.
39. Saúde, O. M. d., WHO MORTALITY DATABASE - Interactive platform visualizing mortality data Alzheimer and other dementias. 2018.
40. Wang, X.; Wang, W.; Li, L.; Perry, G.; Lee, H. G.; Zhu, X., Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta* **2014**, *1842* (8), 1240-7.

41. Edlund, C.; Soderberg, M.; Kristensson, K.; Dallner, G., Ubiquinone, dolichol, and cholesterol metabolism in aging and Alzheimer's disease. *Biochem Cell Biol* **1992**, *70* (6), 422-8.
42. Duran-Prado, M.; Frontinan, J.; Santiago-Mora, R.; Peinado, J. R.; Parrado-Fernandez, C.; Gomez-Almagro, M. V.; Moreno, M.; Lopez-Dominguez, J. A.; Villalba, J. M.; Alcain, F. J., Coenzyme Q10 protects human endothelial cells from beta-amyloid uptake and oxidative stress-induced injury. *PLoS One* **2014**, *9* (10), e109223.
43. Dumont, M.; Kipiani, K.; Yu, F.; Wille, E.; Katz, M.; Calingasan, N. Y.; Gouras, G. K.; Lin, M. T.; Beal, M. F., Coenzyme Q10 decreases amyloid pathology and improves behavior in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* **2011**, *27* (1), 211-23.
44. Komaki, H.; Faraji, N.; Komaki, A.; Shahidi, S.; Etaee, F.; Raoufi, S.; Mirzaei, F., Investigation of protective effects of coenzyme Q10 on impaired synaptic plasticity in a male rat model of Alzheimer's disease. *Brain Res Bull* **2019**, *147*, 14-21.
45. Burgos, R.; Breton, I.; Cereda, E.; Desport, J. C.; Dziejwas, R.; Genton, L.; Gomes, F.; Jesus, P.; Leischker, A.; Muscaritoli, M.; Poulia, K. A.; Preiser, J. C.; Van der Marck, M.; Wirth, R.; Singer, P.; Bischoff, S. C., ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr* **2018**, *37* (1), 354-396.
46. Ou, Z.; Pan, J.; Tang, S.; Duan, D.; Yu, D.; Nong, H.; Wang, Z., Global Trends in the Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability of Parkinson's Disease in 204 Countries/Territories From 1990 to 2019. *Front Public Health* **2021**, *9*, 776847.
47. Saúde, O. M. d., WHO MORTALITY DATABASE - Interactive platform visualizing mortality data Parkinson disease. 2018.
48. Ahmed Negida, A. M., Gehad El Ashal, Yasmin Elfouly, Yasmein Hani,; Yasmin Hegazy, S. E. g., Samar Fouda and Yomna Rashad, Coenzyme Q10 for Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets* **2016**, *15*, 45-53.
49. Stamelou, M.; Reuss, A.; Pilatus, U.; Magerkurth, J.; Niklowitz, P.; Eggert, K. M.; Krisp, A.; Menke, T.; Schade-Brittinger, C.; Oertel, W. H.; Hoglinger, G. U., Short-term effects of coenzyme Q10 in progressive supranuclear palsy: a randomized, placebo-controlled trial. *Mov Disord* **2008**, *23* (7), 942-949.
50. Talbott, E. O.; Malek, A. M.; Lacomis, D., The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Handb Clin Neurol* **2016**, *138*, 225-38.
51. Mantle, D.; Heaton, R. A.; Hargreaves, I. P., Coenzyme Q10, Ageing and the Nervous System: An Overview. *Antioxidants (Basel)* **2021**, *11* (1).

52. Lee, J.; Boo, J. H.; Ryu, H., The failure of mitochondria leads to neurodegeneration: Do mitochondria need a jump start? *Adv Drug Deliv Rev* **2009**, *61* (14), 1316-23.
53. Conde, B.; Winck, J. C.; Azevedo, L. F., Estimating Amyotrophic Lateral Sclerosis and Motor Neuron Disease Prevalence in Portugal Using a Pharmacological Epidemiological Approach and a Bayesian Multiparameter Evidence Synthesis Model. *Neuroepidemiology* **2019**, *53* (1-2), 73-83.
54. Obrador, E.; Salvador, R.; Lopez-Blanch, R.; Jihad-Jebbar, A.; Valles, S. L.; Estrela, J. M., Oxidative Stress, Neuroinflammation and Mitochondria in the Pathophysiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Antioxidants (Basel)* **2020**, *9* (9).
55. Sohmiya, M.; Tanaka, M.; Suzuki, Y.; Tanino, Y.; Okamoto, K.; Yamamoto, Y., An increase of oxidized coenzyme Q-10 occurs in the plasma of sporadic ALS patients. *J Neurol Sci* **2005**, *228* (1), 49-53.
56. Ferrante, K. L.; Shefner, J.; Zhang, H.; Betensky, R.; O'Brien, M.; Yu, H.; Fantasia, M.; Taft, J.; Beal, M. F.; Traynor, B.; Newhall, K.; Donofrio, P.; Caress, J.; Ashburn, C.; Freiberg, B.; O'Neill, C.; Paladenech, C.; Walker, T.; Pestronk, A.; Abrams, B.; Florence, J.; Renna, R.; Schierbecker, J.; Malkus, B.; Cudkowicz, M., Tolerance of high-dose (3,000 mg/day) coenzyme Q10 in ALS. *Neurology* **2005**, *65* (11), 1834-6.
57. Kaufmann, P.; Thompson, J. L.; Levy, G.; Buchsbaum, R.; Shefner, J.; Krivickas, L. S.; Katz, J.; Rollins, Y.; Barohn, R. J.; Jackson, C. E.; Tiryaki, E.; Lomen-Hoerth, C.; Armon, C.; Tandan, R.; Rudnicki, S. A.; Reznick, K.; Sufit, R.; Pestronk, A.; Novella, S. P.; Heiman-Patterson, T.; Kasarskis, E. J.; Pioro, E. P.; Montes, J.; Arbing, R.; Vecchio, D.; Barsdorf, A.; Mitsumoto, H.; Levin, B.; Group, Q. S., Phase II trial of CoQ10 for ALS finds insufficient evidence to justify phase III. *Ann Neurol* **2009**, *66* (2), 235-44.
58. Zhang, Y., A Review of the Delivery System of Coenzyme-Q10 Based on Nanotechnology. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* **2019**, 242.

