

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC  
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA  
(MESTRADO PROFISSIONAL)**

**GABRIELE DA SILVEIRA PRESTES**

**COENZIMA Q10 NA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: REVISÃO  
SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

**CRICIÚMA**

**2020**

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC**  
**UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA**  
**(MESTRADO PROFISSIONAL)**

**GABRIELE DA SILVEIRA PRESTES**

**COENZIMA Q10 NA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: REVISÃO**  
**SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (Mestrado Profissional) da Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientador: Prof<sup>(a)</sup>. Dr<sup>(a)</sup>. Maria Inês da Rosa.  
Coorientador: Prof<sup>(a)</sup>. Dr<sup>(a)</sup>. Tamy Colonetti.

**CRICIÚMA**

**2020**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

P936c Prestes, Gabriele da Silveira.

Coenzima Q10 na síndrome dos ovários policísticos : revisão sistemática e metanálise / Gabriele da Silveira Prestes. - 2020.

51 p. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Saúde coletiva, Criciúma, 2020.

Orientação: Maria Inês da Rosa.

Coorientação: Tamy Colonetti.

1. Coenzima Q10 - Uso terapêutico. 2. Síndrome do ovário policístico - Tratamento. 3. Resistência à insulina. 4. Progesterona. 5. Gravidez. I. Título.

CDD. 22. ed. 615.1

Bibliotecária Eliziane de Lucca Alosilla - CRB 14/1101  
Biblioteca Central Prof. Eurico Back - UNESC

As referências da dissertação foram elaboradas seguindo o estilo ABNT e as citações pelo sistema de chamada autor/data da ABNT.



UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC  
Pró-Reitoria Acadêmica  
Diretoria de Pesquisa e Pós-Graduação  
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva - (Mestrado Profissional)  
Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE – Portaria N° 609. De 14.03.2019

### ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Ata da Defesa Pública de Dissertação da mestranda GABRIELE DA SILVEIRA PRESTES. No dia 06 (seis) do mês de março do ano de dois mil e vinte, às 09 horas, na Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC reuniram-se os membros da Banca Examinadora, composta pelos professores: Profa. Dra. Maria Inês da Rosa (Orientadora), Profa. Dra. Lisiane Tuon Generoso Bitencourt (membro PPGSCol/UNESC) e o Prof. Dr. Emilio Luiz Streck (Membro/Externo/UNESC), afim de arguirem a 62ª defesa de Dissertação do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (Mestrado Profissional) da mestranda GABRIELE DA SILVEIRA PRESTES subordinado ao título: COENZIMA Q10 NA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE. Aberta a sessão pelo Presidente da mesma, coube a mestranda, sob a forma regulamentar, expor o tema de sua Defesa de Dissertação, findo o que, dentro do tempo estabelecido, foi questionada pelos membros da Banca Examinadora, procedendo, em seguida, às explicações que se faziam necessárias. O conceito final atribuído pela Banca Examinadora foi:

APROVADO (A) ( ) REPROVADO (A)

RECOMENDAÇÕES DA BANCA:

---

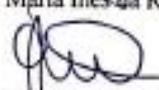
---

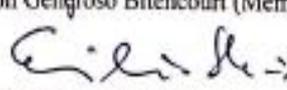
---

---

BANCA EXAMINADORA:

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Maria Inês da Rosa (Orientadora)

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Lisiane Tuon Generoso Bitencourt (Membro/PPGSCol/UNESC)

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Emilio Luiz Streck (Membro externo/UNESC)

MESTRANDA:   
\_\_\_\_\_  
GABRIELE DA SILVEIRA PRESTES

Criciúma, SC, 06 de março de 2020.

**Dedico este trabalho aos meus avós, que nunca mediram esforços para realizar todos os meus sonhos.**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, por Ele estar presente em todos os dias de minha existência e por encher o meu caminho de desafios, me ajudando a superá-los e a continuar sonhando com novas conquistas. Sou eternamente grata aos anjos que Ele colocou em minha vida, em especial aos meus avós Terezinha e Nereu que sempre me apoiaram e me ensinaram a ser uma pessoa honesta, justa e a acreditar que com meu esforço e dedicação posso alcançar todos os meus objetivos. A vocês, meus queridos e amados avós, meu muito obrigada.

Agradeço imensamente a todos os meus colegas do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, que através de suas experiências contribuíram grandiosamente com minha trajetória no mestrado, nunca irei esquecer-me de vocês!

Em minha trajetória encontrei pessoas maravilhosas, entre elas os professores e professoras do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, que através de seus ensinamentos me transformaram em uma nova profissional.

Agradeço a todos os professores que contribuíram para a minha formação, em especial venho agradecer minha orientadora professora Doutora Maria Inês e a minha Coorientadora professora Doutora Tamy Colonetti, que nunca desistiram de mim e me deram a oportunidade de fazer parte de seus grupos de pesquisa e que confiaram em mim para a realização deste trabalho.

Agradeço também a todos do Laboratório de Biomedicina Translacional, que sempre estavam dispostos a me auxiliar e a contribuir com esse trabalho. Sem vocês este trabalho não seria possível.

## RESUMO

**Introdução:** A Síndrome dos Ovários Policísticos afeta cerca de 6% a 10% das mulheres em idade reprodutiva, sendo caracterizada pela presença de oligo-anovulação, hiperandrogenismo e subfertilidade, além de estar correlacionada com presença de obesidade, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão e dislipidemia, apresentando-se de grande interesse para a saúde pública. Atualmente, a coenzima Q10 foi estudada por suas ações terapêuticas e tem sido utilizada no tratamento de vários distúrbios. **Objetivo:** Avaliar os efeitos da coenzima Q10 em mulheres com síndrome do ovário policístico. **Métodos:** Foi realizado uma Revisão Sistemática e metanálise incluindo ensaios clínicos randomizados sobre os efeitos da coenzima Q10 em mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos nos bancos de dados eletrônicos até outubro de 2019: MEDLINE via PubMed, EMBASE via Elsevier, Biblioteca Cochrane, Web of Science, e LILACS. Foram utilizados os termos “Polycystic Ovary Syndrome” e “coenzyme Q10” e sinônimos como “ubiquinone-10” para busca dos estudos. Todos os estudos incluídos foram avaliados por sua qualidade metodológica pela ferramenta de risco de viés da The Cochrane Collaboration (RevMan 5.3). **Resultados:** Um total de 5 estudos foram incluídos na análise, envolvendo 307 pacientes. Não foram encontrados efeitos significativos da utilização da suplementação sobre o controle glicêmico e resistência à insulina em pacientes com Síndrome dos Ovários Policísticos que foram suplementados com coenzima Q10 em comparação com o grupo controle. No entanto, houve um aumento nos níveis hormonais de progesterona e estradiol e na chance de gravidez clínica em pacientes com a Síndrome dos Ovários Policísticos e suplementada com coenzima Q10. **Conclusões:** A suplementação de Coenzima Q10 não foi associada à redução de HOMA-IR, insulina e glicose plasmática em jejum em comparação com o grupo controle. Por outro lado, os estudos avaliados mostraram que a suplementação de Coenzima Q10 foi associada ao aumento da chance de gravidez.

**Palavras-chave:** Síndrome do Ovário Policístico. Coenzima Q10. Glicose Sanguínea. Gravidez. Revisão Sistemática.

## ABSTRACT

**Introduction:** Polycystic Ovary Syndrome affects about 6% to 10% of women of reproductive age, being characterized by the presence of oligo-anovulation, hyperandrogenism and subfertility, in addition to being correlated with the presence of obesity, type 2 diabetes mellitus, hypertension and dyslipidemia, a presentation of great interest to public health. Currently, a coenzyme Q10 has been studied for its therapeutic actions and has been used in the treatment of various disorders.

**Objective:** to analyze the effects of coenzyme Q10 in women with polycystic ovary syndrome.

**Methods:** A Systematic Review and Meta-analysis was carried out including randomized clinical trials on the effects of coenzyme Q10 in women with Polycystic Ovary Syndrome in the databases until October 2019: MEDLINE via PubMed, EMBASE via Elsevier, Cochrane Library, Web of Science LILACS . The terms "Polycystic Ovary Syndrome" and "Coenzyme Q10" and synonyms of "ubiquinone-10" were used to search for studies. All included studies were applied for their methodological quality through the use of risk from The Cochrane Collaboration (RevMan 5.3).

**Results:** A total of 5 studies were included in the analysis, involving 307 patients. No side effects of supplement use on glycemic control and insulin resistance were found in patients with Polycystic Ovary Syndrome who were supplemented with coenzyme Q10 compared to group control. However, there was an increase in hormone levels of progesterone and estradiol and chance of pregnancy in patients with Polycystic Ovary Syndrome and supplemented with coenzyme Q10.

**Conclusions:** Coenzyme Q10 supplementation was not associated with a reduction in HOMA-IR, insulin and fasting plasma glucose compared to the control group. On the other hand, studies that applied coenzyme Q10 were associated with an increased chance of pregnancy.

**Keywords:** Polycystic Ovary Syndrome. Coenzyme Q10. Glucose Blood. Pregnancy. Systematic review.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Esquema de ação da associação da obesidade, a resistência à insulina e a altos níveis de andrógenos.....	11
Figura 2 - Efeitos da CoQ10 na inflamação em mulheres com SOP.....	18
Figura 3 - Fluxograma de seleção do estudo.....	26
Figura 4 - Representação Gráfica do Risco de viés.....	29
Figura 5 - Gráfico de floresta da concentração de glicose plasmática em jejum, medida por plasma de amostras de sangue (mmol/L).....	30
Figura 6 - Gráfico de floresta da concentração de insulina (pmol/L).....	31
Figura 7 - Gráfico de floresta de resistência à insulina (HOMA-IR).....	31
Figura 8 - Gráfico de floresta dos níveis hormonais de progesterona.....	32
Figura 9 - Gráfico de floresta dos níveis hormonais de estradiol.....	32
Figura 10 - Gráfico de floresta da gravidez clínica.....	33
Figura 11 - Gráfico de floresta da avaliação do peso.....	33

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos.....	28
Tabela 2 - CoQ10 comparado ao placebo em mulheres com síndrome dos ovários policísticos.....	35

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AES	Diretrizes da Sociedade de Excesso de Androgênio
AMH	Hormônio anti-Mülleriano
ASRM	Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva
ATP	Trifosfato de adenosina
CoQ10	Coenzima Q10
DM	Diabetes mellitus
DMII	Diabetes mellitus tipo II
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio padrão
ERO	Espécies reativas de oxigênio
ESHRE	Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia
FSH	Hormônio folículo estimulante
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HHO	Hipotálamo-hipófise-ovariano
HOMA-IR	Índice de Homa (resistência à insulina)
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LDLR	Receptor de lipoproteína de baixa densidade oxidada
LH	Hormônio Luteinizante
LTP	Potenciação a longo prazo do hipocampo
OMS	Organização mundial de Saúde
PBS	Tampão fosfato-salino
PBE	Prática baseada em evidências
PCR	Proteína C Reativa
PPAR- $\gamma$	Ativadores de proliferação de peroxissomo receptor gama
PPF	Facilitação de pulso pareado
SHBG	Globulina de ligação de hormônios sexuais

SMA	Hormônio anti-Mülleriano materno
SMD	Diferença média padrão
SOP	Síndrome do Ovário Policístico
STZ	Estreptozotocina
TG	Triglicerídeo
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral
TSH	Hormônio Tireoestimulante

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>6</b>
1.1 SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO .....	6
<b>1.1.1 Fisiopatologia da Síndrome do Ovário Policístico</b> .....	<b>8</b>
1.2 DIAGNÓSTICO DA SOP.....	13
1.3 TRATAMENTO.....	14
1.4 COENZIMA Q10.....	15
1.5 COENZIMA Q10 e SÍNDROME DOS OVARÍOS POLICÍSTICOS .....	17
1.6 JUSTIFICATIVA .....	19
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>20</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	20
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	20
<b>3 MÉTODOS</b> .....	<b>21</b>
3.1 DESENHO DO ESTUDO .....	21
3.2 LOCAL DO ESTUDO .....	21
3.3 PICO.....	21
3.4 CRITÉRIOS PARA SELEÇÃO DOS ESTUDOS .....	22
<b>3.4.1 Critérios para inclusão dos estudos</b> .....	<b>22</b>
<b>3.4.2 Tipos de participantes</b> .....	<b>22</b>
3.4.2.1 Critérios para inclusão.....	22
3.4.2.2 Critérios para exclusão.....	22
<b>3.4.3 Desfechos Mensurados</b> .....	<b>22</b>
3.5 MÉTODOS DE BUSCA PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS.....	23
<b>3.5.1 Estratégia de Busca no Pubmed</b> .....	<b>23</b>
<b>3.5.2 Estratégia de Busca no LILACS, Cochrane library, Embase e demais bases pesquisadas</b> .....	<b>24</b>
3.6 SELEÇÕES DOS ESTUDOS .....	24

3.7 EXTRAÇÃO DE DADOS.....	24
3.8 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS .....	24
3.9 VIÉS DE PUBLICAÇÃO .....	25
3.10 ANÁLISE DOS DADOS.....	25
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>26</b>
4.1 RISCO DE VIÉS.....	29
4.2 RESULTADOS PRIMÁRIOS .....	30
<b>4.2.1 Glicemia de jejum .....</b>	<b>30</b>
<b>4.2.2 Insulina.....</b>	<b>30</b>
<b>4.2.3 HOMA-IR.....</b>	<b>31</b>
4.3 RESULTADOS SECUNDÁRIOS.....	31
<b>4.3.1 Níveis hormonais de progesterona.....</b>	<b>31</b>
<b>4.3.2 Níveis hormonais de Estradiol .....</b>	<b>32</b>
<b>4.3.3 Gravidez Clínica .....</b>	<b>32</b>
<b>4.3.4 Avaliação de peso .....</b>	<b>33</b>
4.4 GRAU DE EVIDÊNCIA.....	34
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>36</b>
<b>6 CONCLUSÃO .....</b>	<b>44</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>45</b>

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO

A Síndrome do ovário policístico (SOP) é considerada uma síndrome multifatorial e, até os dias atuais, não teve todos os seus mecanismos fisiopatológicos completamente elucidados. Pacientes com essa síndrome podem apresentar diversos sinais e sintomas, dificultando o diagnóstico, visto que existem outras doenças que apresentam hiperandrogenismo podendo se assemelhar a SOP, como tumores produtores de androgênio e outras disfunções endócrinas (DE LEO et al., 2016).

Atualmente é considerado um dos distúrbios mais prevalentes entre as disfunções endócrinas em mulheres, afetando cerca de 6% a 10% das mulheres em idade reprodutiva, dependendo dos critérios de avaliação, sendo os critérios de Rotterdam os mais utilizados (BOZDAG et al., 2016). A nível mundial estima-se que cerca de 150 milhões de mulheres em idade reprodutiva apresentam a SOP, sendo considerado um dos principais causadores de hiperandrogenismo (72% a 82% das causas) (OLIVEIRA, 2016).

No Brasil há uma ausência de dados epidemiológicos, entretanto, estudos que vem sendo desenvolvidos por pesquisadores de Salvador, corroboram com os dados mundiais, apontando uma prevalência de 8,5% de pacientes acometidas com a SOP segundo os critérios de Rotterdam (GABRIELLI E AQUINO, 2012).

As mulheres com SOP apresentam maior risco de doenças metabólicas e cardiovasculares e, a morbidade relacionada aos mesmos, é também associada a SOP em comparação à população geral (DE LEO et al., 2016). Portanto, o reconhecimento dessas pacientes como susceptíveis ao desenvolvimento de doenças metabólicas como hipertensão, alterações glicêmicas e processos ateroscleróticos torna-se crucial. Desse modo, o diagnóstico diferencial dessa patologia, torna-se de extrema importância visto que a Síndrome dos Ovários Policísticos encontra-se estritamente correlacionada com a manutenção da esfera da saúde pública (AVILA et al., 2014; NANDI et al., 2014).

Segundo os critérios de Rotterdam, a mulher terá diagnóstico de SOP quando possuir ao menos dois dos três critérios, sendo estes: presença de oligo-anovulação ou anovulação crônica; sinais clínicos e/ou bioquímicos sugerindo hiperandrogenismo; ovários policísticos, confirmado através do exame de ultrassonografia. Sendo necessário a exclusão de outras causas do excesso de andrógeno e infertilidade anovulatória é necessária (NANDI et al., 2014).

Entretanto, as Diretrizes da Sociedade de Excesso de Androgênio (AES) em 2006, buscando evitar o excesso de diagnósticos nos quais não estivessem presentes todos os sinais clássicos da síndrome, sugeriu o reforço dos critérios, onde as pacientes deveriam apresentar ambos os critérios de Hirsutismo e/ou hiperandrogenemia e oligoanovulação e/ou ovários policísticos, também tornando-se necessário a exclusão de outras causas do excesso de andrógeno e infertilidade anovulatória (NANDI et al., 2014).

Atualmente persiste a dificuldade no diagnóstico da SOP no público adolescente, visto que as principais características dessa síndrome podem se apresentar como um achado transitório. Desse modo, considera-se a presença da síndrome em adolescentes que apresentem os três critérios do Consenso de Rotterdam, ou a presença de sinais de hirsutismo e oligomenorreia por pelo menos dois anos (MARCONDES, BARCELLOS E ROCHA, 2011).

Para as pacientes na fase adulta, torna-se necessário a realização de uma avaliação clínica criteriosa, dando-se atenção ao histórico clínico, exames físicos e avaliações laboratoriais. Os níveis de testosterona livre são em suma mais sensíveis que os níveis de testosterona total para estabelecer a presença de andrógeno (GOODMAN et al., 2015).

As características físicas são os sintomas mais comumente apresentado na SOP, como acne, hirsutismo e obesidade. Estudos sugerem que essas características estão associadas com aumento de sintomas depressivos nas pacientes com SOP, além de contribuir para a diminuição do escore de qualidade de vida (ALUR-GUPTA et al., 2019). Problemas relacionados com a infertilidade, subfertilidade e oligo/amenorreia também são relacionados com a redução da qualidade de vida das pacientes com SOP, visto que, o status de infertilidade gera uma autopercepção negativa na paciente (ANGIN, YOLDEMIR, ATASAYAN, 2019).

Dumesic e Lobo (2013) em sua revisão sistemática relacionaram a SOP com o aumento no risco de câncer endometrial. Atualmente tem-se conhecimento que algumas comorbidades da SOP possuem relação direta com neoplasias, como obesidade, hipertensão arterial sistêmica e *diabetes mellitus* (DM) tipo II, entretanto, em sua revisão os autores identificaram também uma correlação da SOP com cânceres de ovário e mama.

Barry, Azizia and Hardiman (2014) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais com o objetivo de quantificar separadamente o risco de câncer de endométrio, câncer de ovário e câncer de mama em mulheres com SOP em comparação com grupo controle não portador da doença, e quantificar separadamente o risco para mulheres de todas as idades, bem como o risco para mulheres na pré-menopausa, onde foram incluídos 11 estudos com total de 919 mulheres com SOP e 72054 sem SOP. Os autores encontram em suas análises que, referente aos cânceres de mama e de ovário, esses não se apresentam de forma mais prevalente em pacientes com SOP, permitindo que o rastreamento ocorra de forma similar das demais pacientes de acordo com a faixa etária e comorbidades adicionais. Por outro lado, o câncer de endométrio apresenta-se três vezes mais prevalente nas mulheres com anovulação crônica, sendo esta uma das principais características da SOP (BRASIL, 2019).

### **1.1.1 Fisiopatologia da Síndrome do Ovário Policístico**

Inúmeros pesquisadores buscam elucidar a fisiopatologia da SOP. Atualmente, têm-se conhecimento do envolvimento de componentes genéticos, fatores metabólicos pré e pós gestacionais, distúrbios endócrinos hereditários como a resistência à insulina e a DM II, além de fatores ambientais como a alimentação e a prática de atividade física, por isso essa síndrome é caracterizada como multifatorial (DE LEO et al., 2016; FRANKS, MC CARTHY E HARDY, 2006 E ABBOTT, DUMESIC E FRANKS, 2002).

Franks et al. (2006) propõe a SOP como uma doença ovariana geneticamente determinada ocasionando superprodução de hormônios andrógenos e se manifesta de forma heterogênea de acordo com a interação da

predisposição genética com os fatores ambientais. Sua teoria vem de acordo com o achado de ovários policísticos em meninas na fase pré-puberdade (ABBOTT, DUMESIC E FRANKS, 2002).

Carvalho et al. (2018) sugere que a exposição intra-uterina de forma excessiva ao hormônio anti-Mülleriano (AMH), pode acarretar no desenvolvimento da SOP na vida pós-natal. Tata et al. (2018) realizaram um estudo buscando avaliar os efeitos androgênicos do aumento nos níveis de AMH na gravidez de camundongos. A pesquisa tratou um grupo de camundongos fêmeas grávidas com solução salina tamponada (PBS) e outro grupo com AMH recombinante no final da gestação. Quando comparados os grupos, foi observado excesso de testosterona e diminuição da conversão placentária testosterona em estradiol no grupo AMH. Houve também uma masculinização nos fetos femininos expostos ao AMH, confirmado através do aumento Testosterona e LH neonatal, seguidos de uma acentuada masculinização das regiões cerebrais sexualmente dimórficas que regulam a reprodução, além de características reprodutivas semelhantes aos observados na SOP humana.

Outro mecanismo envolvendo o desenvolvimento da SOP está relacionado a níveis elevados de citocinas e polimorfismos nos genes das mesmas. Outro ponto envolve a presença de altos níveis de micropartículas, contribuindo na hemostasia alterada e aumento da inflamação, auxiliando no desenvolvimento da SOP (CARVALHO et al, 2018).

O desenvolvimento da SOP é altamente debatido no mundo acadêmico, sendo considerado multifatorial. Existe uma relação aparente de herança familiar com parentes de primeiro grau, acarretando em uma maior probabilidade de desenvolvimento da síndrome. Estudos com gêmeos sugerem a presença de fatores genéticos, entretanto, os genes envolvidos ainda não estão completamente elucidados. Genes envolvendo a resistência à insulina, a produção de hormônios esteróides e a resposta inflamatória as citocinas estão sendo avaliados e indicados como potenciais. Estudos atuais apoiam a teoria que a exposição a fatores ambientais durante a fase intrauterina acarreta na predisposição ao desenvolvimento de hiperandrogenismo, resistência à insulina e ovários policísticos na fase adulta, sendo necessário confirmar quais fatores ambientais e

quais os mecanismos de exposição estão envolvidos (RAPERPORT E HOMBURG, 2019).

A teoria da exposição pré-natal ao andrógeno, resultando em alterações na resistência à insulina e em SOP tem sido principalmente desenvolvido em resposta a vários estudos em animais em que fêmeas gestantes foram expostas ao aumento de hormônios esteróides (ABBOTT et al., 2006; PADMANABHAN, VEIGA-LOPEZ, 2013). Esses estudos mostraram resultados consistentes em animais de diferentes espécies incluindo ovelhas (PADMANABHAN E VEIGA-LOPEZ, 2013), macacos (ABBOTT, DUMESIC E FRANKS, 2002; ABBOTT et al., 2006), camundongos (SULLIVAN E MOENTER, 2004) e ratos (FELS E BOSCH, 1971).

Além disso, estudos desenvolvidos em animais vêm demonstrando correlação entre a exposição excessiva do feto a andrógenos no útero e o desenvolvimento futuro da síndrome. Aromatases da placenta devem neutralizar os hormônios andrógenos da circulação materna e impedir que eles atinjam a circulação fetal. A hipótese é que os altos níveis de hormônio anti-Mülleriano materno (SMA) na SOP bloqueiam a aromatase placentária permitindo a passagem de testosterona pela placenta. Essa testosterona materna atua nos ovários fetais, os programando para recrutar mais folículos pré-antrais, produzindo níveis mais altos de AMH quando eles se tornam funcionais por volta das 36 semanas de gestação. As altas concentrações de AMH na SOP parecem também aumentar a liberação do hormônio luteinizante e inibir a ação do hormônio folículo estimulante sobre a aromatase, aumentando assim o ambiente hiperandrogênico da SOP em mulheres adultas (RAPERPORT E HOMBURG, 2019).

Dumesic et al. (2015) discutiu que os defeitos neuroendócrinos ocasionam um aumento na frequência de pulso e amplitude do Hormônio Luteinizante (LH) e valores do hormônio folículo estimulante (FSH) relativamente baixos, acarretando defeitos intrínsecos na produção de hormônios andrógenos ovarianos. Além disso, temos uma alteração no metabolismo do cortisol e produção aumentada de andrógenos adrenal. A presença de resistência à insulina concomitante com a hiperinsulinemia compensatória gera um aumento ainda maior na produção de andrógenos ovarianos de forma direta e indiretamente



de extrema importância, visto sua implicação na presença da resistência à insulina (NESTLER, 2008).

Independentemente do peso, as pacientes com SOP apresentam, na maioria das vezes, uma forma de resistência à insulina intrínseca, sendo esta pouco compreendida. Por consequência, mulheres com obesidade apresentam um risco adicional de desenvolver resistência à insulina decorrente da adiposidade. A resistência à insulina tornar-se um fator primordial para o desenvolvimento de DM II, além de estar envolvido em associação com o ovário policístico com a predisposição de fatores de risco cardiovasculares, como dislipidemia e hipertensão arterial (NESTLER, 2008).

Têm-se conhecimento que o hiperandrogenismo está relacionado com alterações no programa de regulação do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano (HHO), ocasionado pela interferência na sensibilidade do hipotálamo ao feedback exercido pelo estrogênio e pela progesterona, gerando uma secreção atípica de GnRH, proporcionando a secreção de pulsos anárquicos de gonadotrofinas, caracterizado pela hipersecreção de LH, ocasionando ciclos anovulatórios, além de ocasionar o recrutamento de inúmeros folículos que não possuem a maturação completa, permanecendo em estágio intermediário de desenvolvimento, gerando a característica morfológica da síndrome dos ovários policísticos (DUMESIC et al., 2015).

A anovulação secundária é caracterizada pelo atraso menstrual em ciclos longos, entretanto normoestrogênicos, ocasionando crescimento folicular de forma parcial, gerando a oligo-amenorreia e a infertilidade (DUMESIC et al., 2015). Os androgênios têm efeito sobre os folículos pilosos e sebáceos, proporcionando os sinais e sintomas do hiperandrogenismo, como o hirsutismo, acne, pele oleosa e queda de cabelo, podendo também apresentar sinais de virilização com clitoromegalia e alopecia androgênica (DUMESIC et al., 2015).

Nandi et al. (2014) evidenciam que fatores genéticos possuem papel crucial no desenvolvimento da SOP, sendo encontrado maior número de casos da síndrome em familiares. Os dados atuais demonstram a presença de um modo autossômico dominante de herança determinante genética. Além da presença de hirsutismo e anormalidades reprodutivas, há aumento na chance de desenvolver

resistência à insulina e distúrbios metabólicos em parentes de primeiro grau de pacientes com SOP (NANDIA et al., 2014).

Variações nos genes relacionados com a biossíntese, regulação, ação e receptores dos andrógenos, ação e secreção da insulina, ação e secreção das gonadotrofinas e na síntese do ácido retinóico podem estar envolvidos na predisposição da SOP, assim como variações nos genes pró-inflamatórios (COSTA, VIANA E OLIVEIRA, 2006).

## 1.2 DIAGNÓSTICO DA SOP

Os primeiros sintomas de SOP geralmente surgem durante a adolescência, mas o diagnóstico pode ocorrer a qualquer momento durante os anos reprodutivos (SHAH, 2019). O diagnóstico da SOP é realizado de forma ampla através dos critérios de Rotterdam, que foi publicado através da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) e Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) no ano de 2004, sendo revisado posteriormente em 2012, que considera a síndrome em pacientes com ao menos dois dos três critérios: oligo-amenorreia, hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial e morfologia ultrassonográfica de policistose ovariana. Além disso, é fundamental a exclusão de outras patologias que possam causar hiperandrogenismo (SHAH, 2019; BRASIL, 2019).

A oligo-amenorreia é caracterizada pela ausência da menstruação por mais de 90 dias, outro indicador é a presença de nove ciclos menstruais ou menos no período de um ano. A avaliação do hiperandrogenismo ocorre de forma subjetiva, visto que sua avaliação é norteada de acordo com o índice de Ferriman-Galleway que avalia a presença de hirsutismo. Esse índice é basicamente uma escala que realiza a quantificação de pelos em áreas androgênicos dependentes, ao todo são com nove áreas avaliadas, sendo que cada localização pode somar 0 a 4 pontos, onde 0 corresponde à ausência completa de pelos e 4 ao crescimento acentuado de pelos terminais. Presença de oleosidade da pele, acne, aumento na queda de cabelos, virilização com clitoromegalia e alopecia hiperandrogênica também fazem parte dos sinais clínicos que compõem a avaliação do hiperandrogenismo (TEEDE et al., 2018).

Os critérios morfológicos dos ovários são avaliados através de ultrassonografia pélvica bidimensional, em suma transvaginal, sendo observado a presença de 20 ou mais folículos com diâmetro médio de 2 a 9 mm e/ou presença do volume ovariano total superior ou igual a 10 cm<sup>3</sup> (TEEDE, 2018).

Além destes testes, pode ser solicitado exames laboratoriais como a dosagem hormonal de prolactina, que na maioria das vezes apresenta seus valores normais, em pacientes com SOP apresentam-se próximos ao limite inferior da normalidade, ocasionado em resposta a produção elevada de Inibina pela quantidade de folículos antrais em crescimento sendo patogênico da SOP. A dosagem do hormônio tireoestimulante (TSH) também pode ser solicitada, sendo avaliado de forma complementar, visto que 14 a 20% das pacientes com SOP possuem TSH aumentado decorrente da relação com o perfil metabólico (BIRMINGHAM, 2008).

Quanto ao uso de hormônio AMH, um estudo realizado por Laven et al. (2004) com 128 pacientes atendidos em uma clínica de fertilidade entre 1994 e 1999 nos países Baixos verificou a AMH como método diagnóstico. As evidências encontradas pelos autores demonstram boa correlação entre os níveis de AMH e a contagem de folículos. Tornando, assim, sua dosagem como um possível substituto da contagem de folículos pelo Ultrassom no diagnóstico da SOP. Os níveis de AMH também se correlacionam com o volume ovariano e com a distribuição periférica dos folículos, aumentando o valor preditivo positivo para o diagnóstico dessa síndrome (LAVEN et al., 2004).

Têm-se conhecimento que pacientes com SOP apresentam hipersecreção de LH, entretanto não é realizado a dosagem deste hormônio, visto que esse exame possui baixo valor preditivo (FAUSER et al., 1992).

### 1.3 TRATAMENTO

Tem-se conhecimento que o impacto negativo que a SOP gera vai além da avaliação ginecológica, onde pode ocasionar transtornos físicos e mentais na saúde das pacientes podendo se estender por toda a sua vida. O tratamento está voltado para a redução das manifestações do hiperandrogenismo, restauração dos

ciclos ovulatórios e correção da síndrome metabólica, sendo o tratamento ofertado na rede pública de saúde (MOURA et al., 2010).

Pacientes com SOP estão propensas a desenvolver risco cardiometabólico, além de estarem propensas a possuir resistência à insulina, dislipidemias e esteatose hepática (SHAH, 2019). As pacientes com SOP também estão predispostas a apresentar o Índice de Massa Corporal (IMC) aumentado. O IMC é determinado pela divisão da massa do indivíduo pelo quadrado de sua altura, em que a massa está em quilogramas e a altura em metros. A Organização mundial de Saúde (OMS) nos traz uma classificação de obesidade baseado no IMC (BIONI, 2016), sendo considerado obeso com o  $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$  (BRASIL, 2019b).

Entre os sintomas ocasionados pela SOP, o hirsutismo ocasionado pelo hiperandrogenismo é o mais frequente, o tratamento baseia-se no uso de contraceptivos além do uso de outros medicamentos antiandrogênicos. Outros tratamentos podem ser necessários, como medidas estéticas visando a diminuição dos pelos e da acne. A mudança no estilo de vida é de suma importância, visto a relação da SOP com os fatores ambientais, a redução do peso e uso de medicamentos sensibilizadores da insulina também podem fazer parte do tratamento (FITZGERALD, DIVASTA E GOODING, 2018).

#### 1.4 COENZIMA Q10

A Coenzima Q10 (CoQ10) ou ubiquinona é uma benzoquinona lipossolúvel e é um importante componente da cadeia respiratória mitocondrial, envolvida na produção celular de trifosfato de adenosina (ATP). A sua capacidade de manter ciclos contínuos de oxidação-redução faz dela um potente antioxidante. Embora a prevalência da deficiência de CoQ10 ainda seja desconhecida, o consenso geral é que a condição é subdiagnosticada (IZADI et al., 2019).

A revisão de Diaz et al. (2019) aponta que os níveis de CoQ10 diminuem em alguns tecidos durante o envelhecimento, sendo que a suplementação com CoQ10 demonstrou-se benéfica como um agente antienvhecimento, especialmente em condições que apresentavam aumento do estresse oxidativo. A CoQ10 demonstrou ser benéfica em diferentes patologias

relacionadas ao envelhecimento, principalmente doenças envolvendo o sistema cardiovascular e doenças metabólicas (DÍAZ et al., 2019).

Entretanto, a prevalência da deficiência de CoQ10 ainda permanece desconhecida, sendo sua condição subdiagnóstica e necessitando de novos estudos (LOUW et al., 2018). A deficiência de CoQ10 ocasiona inúmeros danos, envolvendo a inibição da fosforilação oxidativa e produção de ATP, visto que a CoQ10 é um dos principais componentes da cadeia respiratória mitocondrial, portanto, a deficiência de CoQ10 pode prejudicar funções vitais e pode induzir danos oxidativos (DÍAZ et al., 2019). Atualmente, essa coenzima vem sendo estudada por ações terapêuticas e tem sido usada como suplemento dietético no tratamento de distúrbios metabólicos, como doenças cardiovasculares e DM (BÜYÜKKAYA et al., 2013).

Huang et al. (2018) realizou uma análise de 14 estudos com total de 693 participantes, onde correlacionou os efeitos da suplementação de CoQ10 em pacientes com DM II, verificando que a suplementação diária de 100mg a 400mg CoQ10 tem efeitos positivos no controle da glicose e no controle lipídico em pacientes com sobrepeso e obesidade com DM II.

Hargreaves e Manto (2019), avaliaram o papel potencial da suplementação de CoQ10 no tratamento da fibrose tecidual, envolvida na perda de função relacionada à idade de inúmeros órgãos, entre eles o coração. Estudos indicam que a CoQ10 pode levar à diminuição no nível de fibrose cardiovascular, melhorando a função cardiovascular e reduzindo o risco de mortalidade associado. Acredita-se que as ações antioxidantes e anti-inflamatórias da Coq10 sejam responsáveis pela eficácia da CoQ10 na fibrose tecidual principalmente quando a doença está relacionada com o aumento da idade do paciente.

A CoQ10 é um componente primordial na fosforilação oxidativa ao nível mitocondrial, atuando também na estabilização das membranas celulares, além de ser um potente antioxidante. Seu envolvimento em patologias como cânceres, doenças cardiovasculares e doenças mitocondriais e musculares vem sendo avaliado (ZHANG et al., 2019). Yan e Xu relatou em 2012 que mulheres grávidas com a pré-eclâmpsia estabelecida apresentavam níveis plasmáticos reduzidos de CoQ10 em comparação com gestantes saudáveis.

Estudos de Teran e colaboradores dos anos de 2003 e 2005, concluíram por sua vez que a suplementação de 100 µg por vezes, duas vezes ao dia pode ser o suficiente para reduzir as chances de pré-eclâmpsia durante a gestação (TERAN et al. 2003; TERAN et al. 2005).

Os efeitos benéficos da CoQ10 também são observados em estudos relacionados com envelhecimento dos oocitos. Foi observado um potencial na restauração da fragmentação de ovócitos induzido pelo envelhecimento pós-ovulatório e o declínio da fertilização através do estudo de Zhang et al. (2019). Neste estudo, Zhang et al. (2019) analisou camundongos fêmeas com 4 semanas de idade, suplementados com CoQ10 nas concentrações de 25 µM, 50 µM e 100 µM. Vale ressaltar que a suplementação de CoQ10 tem se mostrado promissora na recuperação dos defeitos meióticos causados pelo envelhecimento pós-ovulatório, como interrupção da montagem do fuso, desalinhamento do cromossomo, desaparecimento da tampa de actina e padrões anormais de distribuição de mitocôndrias e grânulos corticais. Além disso, o CoQ10 suprime o estresse oxidativo induzido pelo envelhecimento, reduzindo os níveis de superóxido e danos ao ácido desoxirribonucleico (DNA), inibindo finalmente a apoptose (ZHANG et al., 2019).

### 1.5 COENZIMA Q10 E SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

Azziz et al. (2016) cita que mesmo as mulheres com SOP mostrando pouca diferença na distribuição de gordura e possivelmente no IMC geral, fortes evidências sustentam que há disfunção nos adipócitos em pacientes com SOP, favorecendo a resistência à insulina e conseqüentemente causando um processo inflamatório. As citocinas inflamatórias, como a interleucina - 6 (IL-6), suprimem a glicose via insulina mais em pacientes com SOP do que em pacientes do grupo controle.

A CoQ10 vem sendo correlacionada com efeitos significativos na redução e marcadores inflamatórios como a proteína C reativa (PCR), IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF-α), sendo considerado um promissor para o tratamento da SOP (ZHANG et al, 2019). Mulheres com SOP parecem ter adipócitos mais altos, menor atividade de lipase lipoproteica e lipólise induzida por catecolaminas.



## 1.6 JUSTIFICATIVA

A SOP é considerada o distúrbio endocrinológico mais comum entre as mulheres em idade fértil, além de ser considerada como principal causa de infertilidade feminina (OLIVEIRA, 2016), afetando cerca de 6% a 10% das mulheres em idade reprodutiva (BOZDAG et al., 2016). A SOP é considerada um dos principais causadores do hiperandrogenismo (OLIVEIRA, 2016).

A SOP acarreta em danos à saúde e bem-estar da mulher ao longo de sua vida estando estritamente correlacionada com a saúde pública, visto que pacientes com SOP apresentam maiores probabilidades de desenvolver DM II e fatores de risco para doenças cardiovasculares. Além disso, a SOP vem sendo relacionada com o aumento na prevalência de sintomas de ansiedade e depressão, diminuindo substancialmente a qualidade de vida das pacientes. O estilo de vida tem ação sobre o desenvolvimento da SOP, sendo exacerbada pela presença de obesidade e sedentarismo (BRASIL, 2019; GIBSON-HELM et al., 2017; RAHMANI et al., 2018). A SOP também está correlacionada com o aumento nas chances de desenvolvimento de câncer endometrial, por conta de fatores de risco associado como obesidade, hiperinsulismo, diabetes e sangramento uterino anormal (ALUR-GUPTA et al., 2019; RAHMANI et al., 2018).

Estudos em animais demonstram que a suplementação com CoQ10 aumenta a capacidade reprodutiva proporcionando uma melhor resposta ovariana, sendo considerado um promissor adjuvante a agentes ovulatórios (EL REFAEEY, SELEM E BADAWEY, 2014). Dessa forma, diante do crescente número de estudos que vêm apontando os efeitos benéfico da CoQ10 em doenças inflamatórias, com melhora no metabolismo da glicose, além de apresentar melhores níveis de desenvolvimento folicular (EL REFAEEY, SELEM E BADAWEY, 2014; SAMIMI et al. 2017), faz-se necessário a realização de revisão sistemática para avaliar o uso da coenzima Q10 na terapêutica da SOP.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos da suplementação com coenzima Q10 nas pacientes com Síndrome dos Ovários Policísticos.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os efeitos da coenzima Q10 na glicemia e resistência à insulina, em mulheres com SOP.
- Avaliar os efeitos da coenzima Q10 nos níveis hormonais de progesterona e de estradiol em mulheres com SOP;
- Avaliar os efeitos da coenzima Q10 no peso de mulheres com SOP;
- Avaliar os efeitos da coenzima Q10 no índice de gravidez em mulheres com SOP.

### 3 MÉTODOS

#### 3.1 DESENHO DO ESTUDO

O estudo caracteriza-se como uma revisão sistemática e meta-análise, que foi realizada de acordo com um protocolo prospectivo, seguindo as diretrizes da declaração PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (LIBERATI et al., 2009).

O protocolo de revisão foi registrado no PROSPERO nº CRD42019120110 (Registo Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas, <http://www.crd.york.ac.uk/prospero>).

#### 3.2 LOCAL DO ESTUDO

A pesquisa foi desenvolvida no Laboratório de Biomedicina Translacional localizado na Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC.

#### 3.3 PICO

A prática baseada em evidências (PBE) propõe que os problemas clínicos que surgem na prática assistencial, de ensino ou pesquisa, sejam decompostos e, a seguir, organizados utilizando-se a estratégia PICO. O PICO representa um acrônimo para Paciente, Intervenção, Comparação e “Outcomes” (desfecho). Dentro da PBE esses quatro componentes são os elementos fundamentais da questão de pesquisa e da construção da pergunta para a busca bibliográfica de evidências (SACKETT, 1997; ANTES, GALANDI E BOUILLON, 1999; FLEMMING, 1999; STEVENS, 2001; WYATT E GULY, 2002; NOBRE, BERNARDO E JATENE, 2003; BERNARDO, NOBRE E JATENE, 2004; AKOBENG, 2005).

Sendo assim, esta pesquisa terá como PICO:

- P: mulheres com síndrome do ovário policístico;
- I: uso de coenzima Q10;

- C: placebo;
- O: glicemia, resistência à insulina, níveis hormonais de progesterona e estradiol, avaliação dos efeitos da suplementação no peso nas mulheres suplementadas e gravidez.

### 3.4 CRITÉRIOS PARA SELEÇÃO DOS ESTUDOS

#### 3.4.1 Critérios para inclusão dos estudos

Foram selecionados estudos com mulheres que possuam SOP e que foram submetidas a suplementação com CoQ10.

#### 3.4.2 Tipos de participantes

##### 3.4.2.1 Critérios para inclusão

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados com mulheres com SOP que receberam suplementação de coenzima Q10 comparados ao grupo controle.

##### 3.4.2.2 Critérios para exclusão

Foram excluídos estudos onde as mulheres estavam gestantes, ou apresentassem hiperplasia adrenal, tumores secretores de andrógenos, hiperprolactinemia, disfunção da tireóide, diabetes ou tolerância à glicose diminuída, distúrbios hepáticos, renais ou cardiovasculares, problemas gastrointestinais ou presença de outra patologia que resultasse em alteração glicêmica, mulheres na menopausa ou lactantes.

#### 3.4.3 Desfechos Mensurados

Redução na glicemia e resistência à insulina, em mulheres com SOP submetidas a suplementação com CoQ10.

### 3.5 MÉTODOS DE BUSCA PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS

A pesquisa foi realizada fazendo-se uma busca exaustiva das bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Embase, Cochrane Library e Web of Science por publicações relevantes até outubro de 2019.

Foram usados os termos “Síndrome do Ovário Policístico” e “coenzima Q10” ou “ubiquinona-10” para buscar estudos relevantes. Uma pesquisa adicional usando os mesmos termos foi realizada no Google Scholar. A pesquisa foi limitada a estudos humanos e não teve restrições de idioma. As listas de referência de todos os estudos primários foram revisadas para identificar citações relevantes adicionais.

#### 3.5.1 Estratégia de Busca no Pubmed

#1 Polycystic Ovary Syndrome

#2 Ovary Syndrome, Polycystic

#3 Syndrome, Polycystic Ovary

#4 Stein-Leventhal Syndrome

#5 Stein Leventhal Syndrome

#6 Syndrome, Stein-Leventhal OR

#7 Sclerocystic Ovarian Degeneration OR

#8 Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR

#9 Sclerocystic Ovary Syndrome OR

#10 Polycystic Ovarian Syndrome OR

#11 Ovarian Syndrome, Polycystic OR

#12 Polycystic Ovary Syndrome 1 OR

#13 Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic

#14 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR

#10 OR #11 OR #12 OR #13

#15 Sclerocystic Ovary

#16 coenzyme Q10 OR CoQ 10

#17 co-enzyme Q10  
#18 ubiquinone Q10  
#19 CoQ10  
#20 UBIQUINONE-10  
#21 #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20  
#22 #14 AND #15 AND #21

### **3.5.2 Estratégia de Busca no LILACS, Cochrane library, Embase e demais bases pesquisadas**

“Polycystic Ovary Syndrome” AND “coenzyme Q10” OR  
“ubiquinone Q10”

### **3.6 SELEÇÕES DOS ESTUDOS**

Dois Revisores, Tamy Colonetti e Gabriele da Silveira Prestes analisaram de forma independente os títulos e os resumos dos estudos encontrados pelas estratégias de busca, com o auxílio do Covidence ([www.covidence.org](http://www.covidence.org)). Os artigos potenciais para inclusão foram separados para leitura na íntegra.

Um terceiro revisor, Maria Inês da Rosa, resolveu quaisquer divergências na seleção dos estudos incluídos.

### **3.7 EXTRAÇÃO DE DADOS**

Dois pesquisadores extraíram independentemente os dados dos estudos primários. Foram extraídos dados de estudo, características do paciente e intervenção, utilizando um formulário padronizado com dados sobre os itens avaliados relacionados à glicemia, resistência à insulina, níveis hormonais de progesterona, estradiol, avaliação do peso e gravidez clínica.

### **3.8 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS**

Todos os estudos incluídos foram avaliados por sua qualidade metodológica. A ferramenta de risco de viés da Cochrane Collaboration foi usada (RevMan 5.3). Os critérios consistem em 7 itens: geração de sequência aleatória, ocultação de alocação, cegamento de participantes e pesquisadores, cegamento da avaliação de resultados, dados de resultados incompletos, relatórios de resultados seletivos e outras fontes de viés. O risco de viés foi classificado como de baixo risco, risco pouco claro e alto risco, de acordo com o manual da Cochrane.

Para a avaliação das evidências produzidas nesta revisão sistemática, foi utilizada a avaliação GRADE, utilizando os métodos e as recomendações descritos na Seção 8.5 e no Capítulo 12 do Manual Cochrane de Revisões Sistemáticas de Intervenções usando o software GRADE (GRADE, 2015).

### 3.9 VIÉS DE PUBLICAÇÃO

De acordo com o Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, recomenda-se que meta-análises incluam pelo menos dez estudos para testar a assimetria através do gráfico de funil. Assim, não foi possível testar a assimetria por meio do gráfico de funil devido ao baixo número de estudos incluídos.

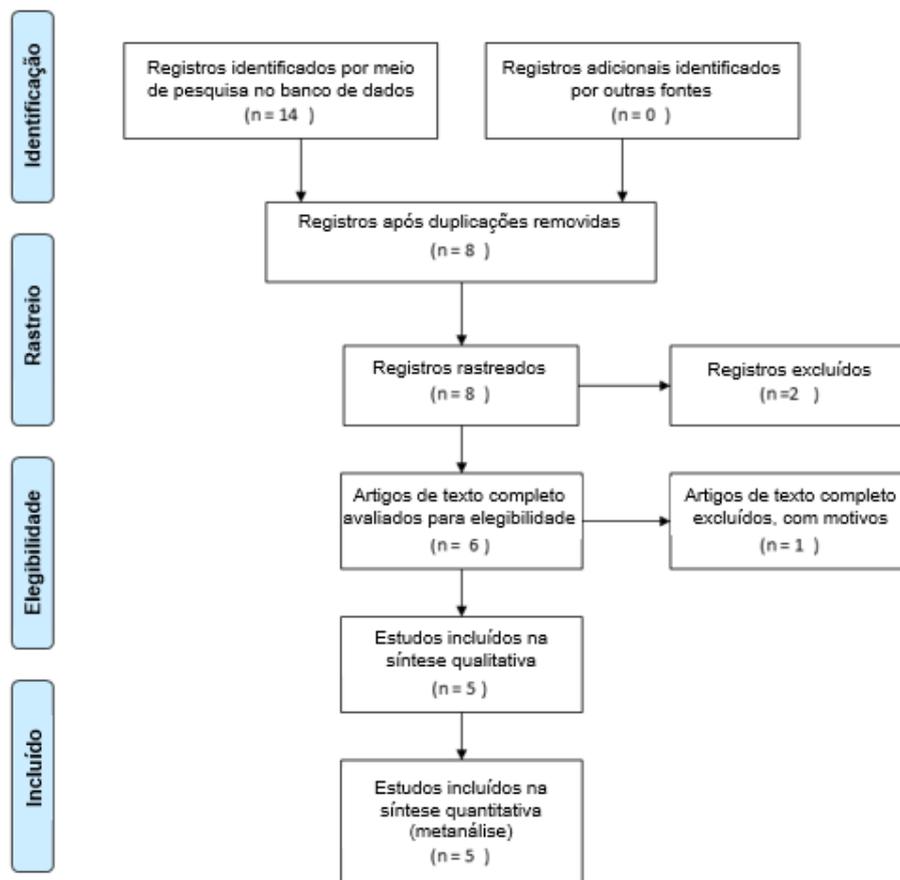
### 3.10 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram analisados pelo software RevMan 5.3. Foram utilizados média e desvio padrão (DP) para derivar uma diferença média padrão (SMD) com intervalos de confiança de 95% usando o software RevMan. As estimativas de efeitos agrupados usaram o método de efeitos aleatórios Mantel – Haenszel quando avaliado presença de heterogeneidade e usado modelo de efeito fixo quando a heterogeneidade igual a 0%. A heterogeneidade do estudo foi determinada usando a estatística  $I^2$  (Der Simonian & Laird, 1986) e valores de  $p$  do teste  $\chi^2$ . O resultado da gravidez foi analisado de acordo com suas razões de chances, e esses estudos foram agrupados com modelos de efeitos aleatórios baseados nos métodos de Mantel – Haenszel, DerSimonian e Laird.

#### 4. RESULTADOS

A pesquisa identificou um total de 14 estudos, onde 6 destes eram duplicados. Um total de oito estudos foram selecionados para a leitura de títulos e resumos. Destes, dois foram excluídos por não atenderem aos critérios para: delineamento do estudo; população estudada; intervenção ou resultados, porque eram estudos de protocolo. Um total de seis estudos foram analisados em texto completo. A partir desses estudos, um artigo foi excluído por ser um protocolo de estudo. O processo de seleção do estudo está resumido na figura 3.

Figura 3 - Fluxograma de seleção do estudo



Fonte: Elaborado pela pesquisadora, (2019).

Cinco estudos primários, envolvendo 307 pacientes preencheram os critérios de inclusão e foram analisados. As características de todos os estudos incluídos estão resumidas na Tabela 1. Os estudos foram publicados entre os anos de 2014 a 2018. Todos os estudos incluíram mulheres com diagnóstico de

SOP de acordo com os critérios de Rotterdam. A média de idade variou de  $24,5 \pm 4,3$  anos a  $29,23 \pm 6,21$  anos. Seguindo o protocolo do estudo, avaliamos a glicose plasmática em jejum, insulina e HOMA-IR. Além disso, foram avaliados os níveis hormonais de progesterona, estradiol, avaliação da suplementação no peso e gravidez clínica.

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos.

<b>Autores/Ano</b>	<b>País</b>	<b>Delineamento</b>	<b>n total</b>	<b>n CoQ10</b>	<b>n controle</b>	<b>Média de idade (anos) CoQ10</b>	<b>Média de idade (anos) Controle</b>	<b>Dose/tempo CoQ10</b>	<b>Dose/tempo Controle</b>
<b>Samimi et al., 2017</b>	Irã	ECR	60	30	30	24.5±4.3	25.3±5.7	100mg CoQ10 / 12 semanas	-
<b>Rahmani et al., 2018</b>	Irã	ECR	40	20	20	24.9±3.7	24.7±5.3	100mg CoQ10 / 12 semanas	-
<b>Izadi et al., 2018</b>	Irã	ECR	44	22	22	27.64±5.2	26.0±4.53	200mg CoQ10/ 8 semanas	-
<b>El Refaeey, 2014</b>	Egito	ECR	101	51	50	27.54±6.31	29.23±6.21	150mg CoQ10+ citrato clomifeno / -	150mg de citrato clomifeno
<b>Sharma, 2017</b>	India	ECR	62	32	30	-	-	CoQ10 60mg 3xdia (180mg/dia) + CC+gonadotrophin/ -	CC+ gonadotrofina

**Fonte:** Elaborado pela pesquisadora, (2019).

#### 4.1 RISCO DE VIÉS

A análise do risco de viés identificou que a geração de sequência aleatória foi adequada em quatro dos cinco estudos incluídos, sendo que apenas Sharma, (2017), não deixa claro como ocorreu este processo. A ocultação da alocação foi adequada em quatro estudos (SAMIMI et al., 2017; EL REFAEEY et al., 2014. IZADI et al., 2018; RAHMANI et al., 2018) e um estudo não foi claro, pois não descreveram o processo de ocultação (SHARMA et al., 2017). O estudo de El Refaeey et al. (2014), foi considerados de baixo risco de viés para todos os critérios, incluindo para cegamento de participantes e pesquisadores. Resultados incompletos foram tratados adequadamente por todos os estudos, exceto para (Sharma, 2017) todos os demais estudos que relataram perda para acompanhamento realizaram os ajustes nas análises. O relato seletivo e risco de outros vieses foram classificados como de baixo risco de viés para quatro estudos (SAMIMI et al., 2017; EL REFAEEY et al., 2014; IZADI et al., 2018; RAHMANI et al., 2018). Apenas Sharma et al. (2017) foi considerado não claro devido à falta de relatos de dados que seriam analisados inicialmente e também com isso o risco de outros vieses (Figura 4).

Figura 4 - Representação Gráfica do Risco de viés

	Sharma, 2017	Samimi et al. 2017	Rahmani et al. 2018	Izadi et al. 2018	El Refaeey, 2014	
	?	+	+	+	+	Geração de sequência aleatória (viés de seleção)
	?	+	+	+	+	Ocultação de alocação (viés de seleção)
	-	?	+	+	+	Ocultação de participantes e do pessoal (viés de desempenho)
	-	?	?	?	+	Avaliação cega dos resultados (viés de detecção)
	?	+	+	+	+	Dados de resultados incompletos (viés de atrito)
	?	+	+	+	+	Relatório seletivo (viés de relatório)
	?	+	+	+	+	Outros viés

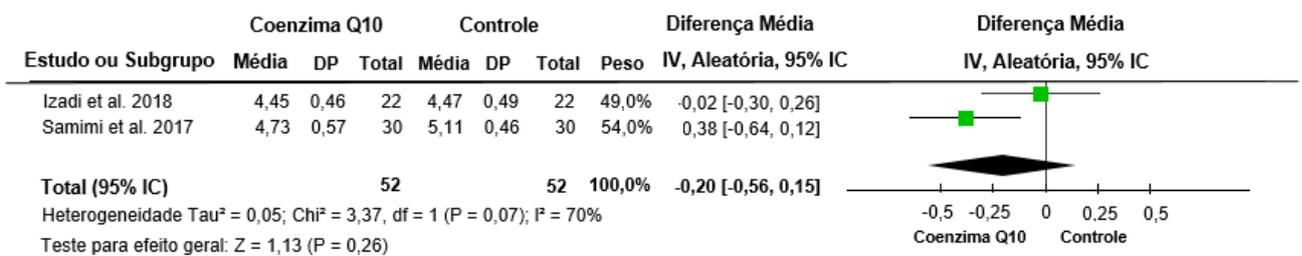
Fonte: Elaborado pela pesquisadora, (2019).

## 4.2 RESULTADOS PRIMÁRIOS

### 4.2.1 Glicemia de jejum

Dois estudos (SAMIMI et al., 2017, IZADI et al., 2018) analisaram a concentração plasmática de glicose em jejum nos grupos controle e no grupo suplementado com Coenzima Q10. A suplementação de Coenzima Q10 não foi associada à redução da glicemia de jejum em comparação ao grupo controle. Diferença de média -0,20 (IC 95%: -0,56 a 0,15) heterogeneidade ( $p=0,07$ ,  $I^2=70\%$ ) (Figura 5).

Figura 5 - Gráfico de floresta da concentração de glicose plasmática em jejum, medida por plasma de amostras de sangue (mmol/L)

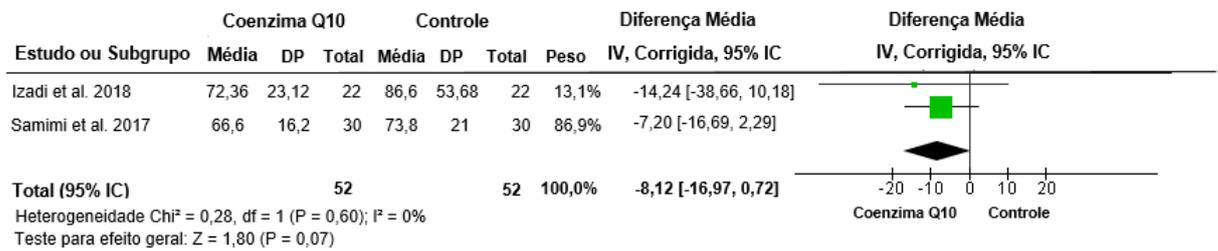


Fonte: Elaborado pela pesquisadora, (2019).

### 4.2.2 Insulina

Izadi et al., (2018) e Samimi et al., (2017) analisaram a concentração plasmática de insulina nos grupos controle e Coenzima Q10. A suplementação com Coenzima Q10 não foi associada à redução da Insulina. Diferença de média - 8,12 (95% IC: -16,97–0,72) heterogeneidade ( $p = 0,60$ ,  $I^2 = 0\%$ ) (Figura 6).

Figura 6 - Gráfico de floresta da concentração de insulina (pmol/L)

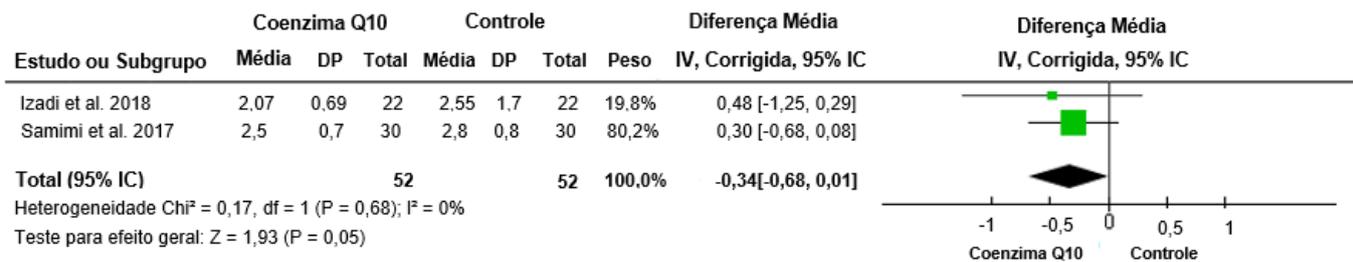


**Fonte:** Elaborado pela pesquisadora, (2019).

#### 4.2.3 HOMA-IR

O HOMA-IR foi analisado para os grupos controle e Coenzima Q10 nos estudos de Samimi et al. (2017) e Izadi et al. (2018). A suplementação com Coenzima Q10 não foi associada à redução do HOMA-IR quando comparada ao grupo controle Diferença de média -0,34 (95% CI: -0,68–0,01) heterogeneidade ( $p = 0,68$ ,  $I^2 = 0\%$ ) (Figura 7).

Figura 7 - Gráfico de floresta de resistência à insulina (HOMA-IR)



**Fonte:** Elaborado pela pesquisadora, (2019).

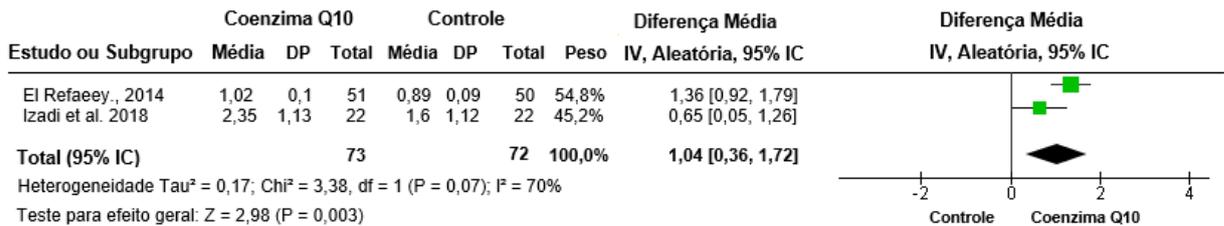
### 4.3 RESULTADOS SECUNDÁRIOS

#### 4.3.1 Níveis hormonais de progesterona

El Raefaeey et al. (2014) e Izadi et al. (2018) analisaram os níveis hormonais de progesterona no sangue nos grupos suplementação com Coenzima

Q10 em relação ao grupo controle. A suplementação com Coenzima Q10 foi associada ao aumento da progesterona em mulheres com síndrome do ovário policístico em comparação com o grupo controle. Diferença de média padronizada 1,04 (95% CI: 0,36-1,72) heterogeneidade ( $p = 0,07$ ,  $I^2 = 70\%$ ) (Figura 8).

Figura 8 - Gráfico de floresta dos níveis hormonais de progesterona

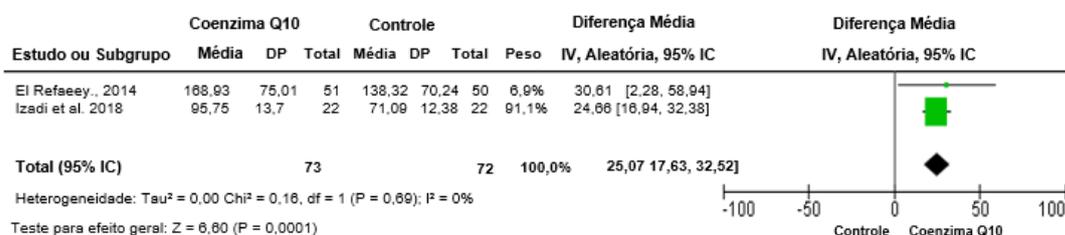


Fonte: Elaborado pela pesquisadora, (2019).

#### 4.3.2 Níveis hormonais de Estradiol

El Raefaey et al. (2014) e Izadi et al. (2018) analisaram os níveis sanguíneos de estradiol nos grupos Coenzima Q10 e grupo controle. A suplementação com coenzima Q10 foi associada com níveis aumentados de estradiol em mulheres com síndrome dos ovários policísticos em comparação com o grupo controle. Diferença de média 25,07 (IC 95%: 0,36-1,72) heterogeneidade ( $p = 0,69$ ,  $I^2 = 0\%$ ) (Figura 10).

Figura 9 - Gráfico de floresta dos níveis hormonais de estradiol

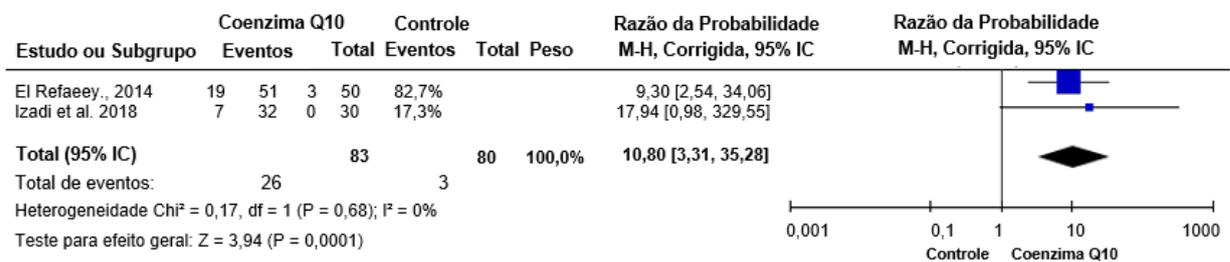


Fonte: Elaborado pela pesquisadora, (2019).

#### 4.3.3 Gravidez Clínica

El Raefaeey et al. (2014) e Izadi et al (2018) analisaram os grupos de Gravidez Clínica no grupo Controle e grupo suplementado com Coenzima Q10. A suplementação com coenzima Q10 foi associada com aumento das chances de gravidez OR 10,80 (IC 95%: 3,31-35,28) heterogeneidade ( $p = 0,68$ ,  $I^2 = 0\%$ ) (Figura 9).

Figura 10 - Gráfico de floresta da gravidez clínica

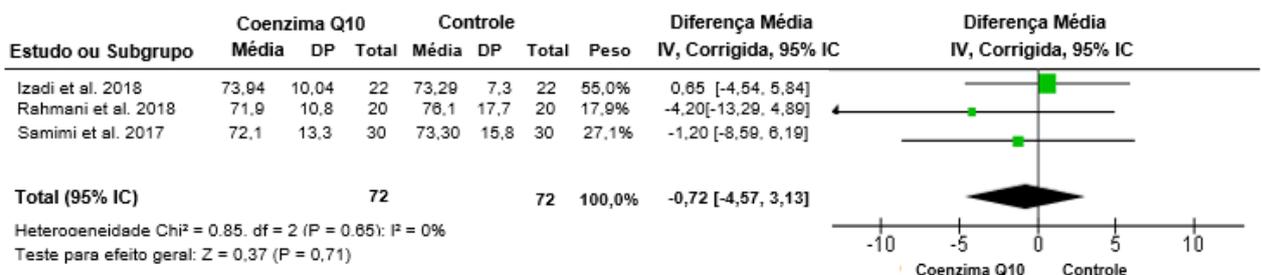


Fonte: Elaborado pela pesquisadora, (2019).

#### 4.3.4 Avaliação de peso

Izadi et al. (2018), Rahmani et al.(2018) e Samimi et al. (2017) realizaram avaliação do peso das mulheres pertencentes ao grupo suplementado com Coenzima Q10 e o grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos. Diferença de média -0,72 (IC 95%: -4,57-3,13) heterogeneidade ( $p = 0,65$ ,  $I^2 = 0\%$ ) (Figura 11).

Figura 11 - Gráfico de floresta da avaliação do peso



Fonte: Elaborado pela pesquisadora, (2019).

#### 4.4 GRAU DE EVIDÊNCIA

Usando o grau de evidência GRADE, os resultados são classificados em uma escala de alta a muito baixa em diferentes resultados. Avaliamos que a evidência para a maioria dos desfechos dessa revisão foi classificada como moderada (glicemia de jejum, insulina e HOMA-IR) devido ao número limitado de estudos comparando a suplementação de coenzima Q10 e placebo, tamanho pequeno do estudo, heterogeneidade estatística e o risco de viés nos indivíduos estudados (SAMIMI et al., 2017, IZADI et al., 2018). Para a progesterona, estradiol e o desfecho alteração de peso, a análise sugere alta qualidade das evidências devido à qualidade dos estudos que avaliaram o desfecho (EL RAEFAEEY et al., 2014; IZADI et al., 2018; RAHMANI et al., 2018; SAMIMI et al., 2017), por outro lado, no resultado da gravidez clínica, a análise julgou-se muito baixa devido à baixa qualidade de um dos estudos analisados (EL RAEFAEEY et al., 2014; IZADI et al., 2018). A limitação nesses estudos que interferiu para a certeza da evidência inclui a falta de descrição de dados referentes aos métodos de estudo e a falta de cegamento de estudos incluídos (IZADI et al., 2018; RAHMANI et al., 2018; SAMINI et al., 2017; SHARMA et al., 2017).

Tabela 2 - CoQ10 comparado ao placebo em mulheres com síndrome dos ovários policísticos

Resultados	Efeitos absolutos previstos* (IC 95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)
	Risco com placebo	Risco com CoQ10 X Placebo			
			-	-	-
<b>Glicemia plasmática em jejum</b>	A glicemia média em jejum foi de 0	MD 0.21 mais baixo (0,4 menor a 0,02 menor)	-	104 (2 ECRs)	⊕⊕⊕⊖ MODERADO <sup>1</sup>
<b>Insulina</b>	A insulina média foi 0	MD 8.12 mais baixo (16.97 menor para 0,72 maior)	-	104 (2 ECRs)	⊕⊕⊕⊖ MODERADO <sup>1</sup>
<b>HOMA-IR</b>	A média do HOMA-IR foi 0	MD 0.34 mais baixo (0,68 menor a 0,01 maior)	-	104 (2 ECRs)	⊕⊕⊕⊖ MODERADO <sup>1</sup>
<b>Peso</b>	-	MD 0.72 mais baixo (4.57 menor para 3.13 maior)	-	144 (3 ECRs)	⊕⊕⊕⊕ ALTO
<b>Progesterona</b>	-	SMD 1.04 SD maior (0,36 a mais para 1,72 a mais)	-	145 (2 ECRs)	⊕⊕⊕⊕ ALTO
<b>Estradiol</b>	-	SMD 1.1 Superior (0,3 menor para 2,51 maior)	-	145 (2 ECRs)	⊕⊕⊕⊕ ALTO
<b>Gravidez clínica</b>	<b>Estudo populacional</b>		OR 10.80 (3.31-35.28)	163 (2 ECRs)	⊕⊖⊖⊖ MUITO BAIXO <sup>1,2,3</sup>
	38 por 1 000	296 por 1 000 (114 para 579)	-	-	-

**Legenda:** IC: intervalo de confiança; RR: Risco Relativo; OR: *Odds ratio*.

\*O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido no grupo de comparação e no efeito relativo da intervenção (e seu IC de 95%).

**Graus de evidência do grupo de trabalho GRADE:**

- Alta certeza: há muita confiança de que o efeito real se aproxima do da estimativa do efeito;
- Certeza moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito;
- Baixa certeza: há confiança na estimativa do efeito de forma limitada;
- Certeza muito baixa: há pouca confiança na estimativa do efeito.

**Fonte:** Elaborado pela pesquisadora, (2019).

## 5 DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática avaliou os efeitos do suplemento da CoQ10 na glicemia de jejum, insulina, HOMA-IR, níveis hormonais de estradiol e progesterona e gravidez clínica em mulheres com SOP. Não foi encontrada melhora significativa no controle glicêmico e resistência à insulina em pacientes com SOP que foram suplementados com CoQ10 em comparação com o grupo controle. No entanto, houve um aumento nos níveis de progesterona e chance de gravidez clínica em pacientes com SOP e suplementada com CoQ10.

Yoo e Yum (2018) realizaram um estudo com o objetivo de examinar se a administração da coenzima Q10, um antioxidante, melhora a resistência à insulina em pacientes com pré-diabetes. O desenho do estudo foi um estudo piloto, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, incluindo um total de 80 adultos (idade  $\geq 20$  anos) com tolerância à glicose diminuída. O grupo experimental recebeu CoQ10 (200 mg/dia) por 8 semanas, enquanto o grupo placebo recebeu um placebo pelo mesmo período. Yoo e Yum (2018) observaram uma diminuição significativa no valor do HOMA-IR ( $p < 0,001$ ) no grupo de pacientes suplementado com CoQ10 em comparação ao grupo controle ao longo de oito semanas. Essas alterações fizeram os autores elencarem vantagens da administração da CoQ10, contra a progressão da intolerância à glicose.

As hipóteses para a terapêutica CoQ10, seriam que suas ações teriam um efeito benéfico sobre a geração de ATP e energia celular mediando a transferência de elétrons na cadeia de transporte de elétrons, e assim, reduzissem o estresse oxidativo e impedissem a oxidação da membrana e peroxidação lipídica (ALAM E RAHMAN, 2014; RAUCHOVA et al., 1995).

As espécies reativas de oxigênio (ERO) possuem a capacidade de causar danos em lipídios, proteínas e na molécula de DNA. A mitocôndria é uma das principais fontes de produção de EROs, tornando essa organela altamente suscetível a sofrer danos oxidativos. Buscando evitar a propagação dos danos e os efeitos nocivos gerados pelas ERO, a mitocôndria possui compostos e sistemas antioxidantes, sendo a CoQ um deles. A CoQ é conhecida como um dos mais poderosos antioxidantes da membrana sintetizado endogenamente. Sua função antioxidante é capaz de proteger de forma eficaz os lipídios, além de evitar

danos à molécula de DNA e a proteínas. CoQ possui a capacidade de prevenir a peroxidação lipídica na maioria das membranas, sendo sua eficácia dependente da complexa interação durante o processo de peroxidação (DIAZ et al.,2019).

A eficiência da CoQ como um agente antioxidante ocorre em suma por sua capacidade de regeneração, sua solubilidade lipídica e por seu envolvimento na iniciação e propagação da peroxidação lipídica. Além disso, atua na diminuição das quebras da molécula de DNA, prevenindo potenciais danos a mesma, sendo de suma importância para o DNA mitocondrial, visto que o dano oxidativo nessas moléculas é aproximadamente 10 vezes maior que no DNA nuclear, além de não ser facilmente reparável (DIAZ et al.,2019).

Diaz et al. (2019) apresenta em sua revisão que teve como objetivo avaliar os benefícios da suplementação com CoQ10 como um agente antienvhecimento, que a suplementação de CoQ10 gera a inibição da quebra da fita da molécula de DNA, além de inibir o dano oxidativo e melhora a atividade das enzimas de reparo do DNA. Segundo os autores a atividade antioxidante da CoQ10, concomitantemente com o papel que essa molécula possui no mecanismo redox, proporciona a capacidade de proteção do DNA contra danos oxidativos, entretanto, a elucidação completa desse mecanismo ainda carece de estudos. A grande eficiência da CoQ como antioxidante se deve pelo seu efetivo papel redox, distribuição onipresente, localização em membranas, além da alta e grande capacidade da célula e regenerar CoQ em todas as suas localizações (DIAZ et al.,2019).

Fan et al. (2017) realizou uma revisão sistemática e metanálise com o objetivo de avaliar os efeitos da suplementação com coenzima Q10 (CoQ10) em mediadores inflamatórios, incluindo proteína C reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6) e necrose tumoral (TNF-  $\alpha$ ) analisando ensaios clínicos randomizados, com um total de 17 artigos avaliados. No geral, 811 participantes foram divididos aleatoriamente nesses ensaios, dos quais 412 indivíduos foram alocados no grupo CoQ10 e 399 no grupo controle. Os estudos envolveram indivíduos com doença cardio-cerebral, artrite reumatóide, esclerose múltipla, diabetes tipo II, obesidade, esteatose hepática ou doenças renais. A idade dos participantes variou de 19,9 a 69,1 anos. A dose diária de CoQ10 variou de 60 mg a 500 mg. A duração do tratamento variou de 1 semana a 16 semanas. A hipótese de Fan et al. (2019) é

que evidências apontam que a inflamação possui papel primordial em diversas patologias, entre elas as envolvendo o sistema cardiovascular, doença renal crônica, DM II, doença pulmonar obstrutiva crônica e diversos tipos de câncer. A proteína C reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF-alfa) são os principais marcadores inflamatórios. Níveis elevados destes marcadores acarretam em um aumento no risco de desenvolver doenças crônicas, além de contribuir com a patogênese da doença. Portanto, a redução da inflamação tem disso discutida como uma das principais formas de reduzir doenças crônicas. A meta-análise realizada sugeriu que a suplementação de CoQ10 reduziu significativamente os níveis de PCR circulante. A CoQ10 é um antioxidante intracelular que pode ser sintetizada de forma endógena por todas as células do corpo, além disso, pode ser obtido de forma natural através da alimentação (FAN et al., 2017).

A CoQ10 mantém proteínas mitocondriais, fosfolipídios de membrana e colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) a salvo de danos oxidativos ocasionados por radicais livres. O estresse oxidativo está diretamente relacionado com a inflamação sendo que os mesmos podem ser induzidos um pelo outro. Portanto, a utilização de antioxidantes que estejam relacionados diretamente com o estresse oxidativo e com a inflamação podem ser mais eficientes na prevenção e/ou no tratamento de doenças. Isso se mostrou em estudos realizados em modelos animais que revelaram a ação anti-inflamatória da CoQ10 (FAN et al., 2017).

Rahmani et al. (2017) realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com 40 indivíduos com SOP diagnosticados de acordo com os critérios de Rotterdam com idade entre 18 e 40 anos no Irã, entre maio de 2016 e setembro de 2016. Todos os sujeitos foram pareados de acordo com a idade, fenótipos de SOP e IMC na linha de base do estudo. A média de idade foi de  $24.9 \pm 3.7$  anos, e a média de peso foi de  $71.6 \pm 11.1$ kg no início do estudo e de  $71.9 \pm 10.8$  kg ao término do estudo. As participantes foram divididas aleatoriamente em dois grupos para receber CoQ10 ou placebo por 12 semanas. Os pesquisadores avaliaram em sua pesquisa os efeitos da ingestão de CoQ10 na expressão gênica relacionada à insulina, lipídios e inflamação em indivíduos com SOP. De forma geral, a utilização de CoQ10 em mulheres com SOP melhorou

significativamente a expressão gênica do receptor de lipoproteína de baixa densidade oxidada (LDLR), ativadores de proliferação de peroxissomo receptor gama (PPAR- $\gamma$ ), IL-1, IL-8, TNF- $\alpha$ .

Azziz et al. (2016) afirmam que embora as mulheres com SOP mostrem pouca diferença na distribuição de gordura e possivelmente no IMC, evidências sustentam que existe uma disfunção nos adipócitos em pacientes com SOP, favorecendo a resistência à insulina e conseqüentemente causando um processo inflamatório. As citocinas inflamatórias, como a IL-6, suprimem a glicose via insulina mais em pacientes com SOP do que em pacientes do grupo controle.

Mulheres com SOP podem apresentar maior número de adipócitos, menor atividade de lipase lipoproteica e lipólise induzida por catecolaminas. As citocinas inflamatórias também suprimem a secreção de adiponectina em maior grau nos adipócitos derivados de pacientes com SOP quando comparadas a pacientes controle, isso favorece o desenvolvimento de um processo inflamatório e resistência à insulina (AZZIZ et al., 2016).

A resistência à insulina está diretamente relacionada com a SOP, enquanto o estresse oxidativo está relacionado com a resistência à insulina. Di Segni et al. (2017) realizou um estudo caso-controle na Itália, através de dois grupos de pacientes com SOP: peso normal ( $n = 21$ , 18 a 25 anos, IMC 17,5 a 24 kg / m<sup>2</sup>, média  $\pm$  ES 20,7  $\pm$  0,2) e obesos ( $n = 15$ , 20 a 30 anos, IMC 26,1-38,1 kg/m<sup>2</sup>, média  $\pm$  ES 32,8  $\pm$  1,1) em comparação com 2 grupos controle pareados por idade e características antropométricas: normal mulheres com peso ( $n = 10$ , 19 a 23 anos, IMC 19,2 a 24,9 kg / m<sup>2</sup>, média  $\pm$  ES 21,6  $\pm$  0,9) e obesos ( $n = 20$ , 21-31 anos, IMC 26,3-44,8 kg / m<sup>2</sup>, média  $\pm$  ES 36,8  $\pm$  1,0), sendo que identificaram um aumento nos marcadores de estresse oxidativo. Alguns estudos indicam que o estresse oxidativo pode estar presente em pacientes com SOP de peso normal, mas essa alteração pode ser tecidual e não plasmática. A relação com o status metabólico ainda precisa de novos estudos, pois pode ser uma base fisiopatológica para o tratamento com antioxidantes nesses pacientes (DI SEGNI et al., 2017).

O tratamento com CoQ10 vem sendo considerado como promissor, visto que vem se apresentando de forma promissora em inúmeras doenças, apresentando benefícios sintomáticos significativos. A CoQ10 vem sendo utilizada

para tratar inúmeras doenças, incluindo deficiências primárias e secundárias, como a fibromialgia, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, câncer, DM II, hipertensão e doença periodontal (HUANG et al., 2018).

Os pacientes com DM II apresentam em suma níveis plasmáticos de CoQ10 relativamente inferiores comparados com pacientes saudáveis. A deficiência de CoQ10 pode acarretar em prejuízos nos mecanismos defensivos do corpo contra estresse oxidantes induzido pela hiperglicemia no diabetes. Huang et al. (2018) demonstrou através de sua análise agrupada que a restauração dos níveis de CoQ10 em pacientes com diabetes pelo uso suplementar de CoQ10 exógena poderia potencialmente preservar a função mitocondrial, aliviando o estresse oxidativo e, eventualmente, levar a melhora do controle glicêmico (HUANG et a., 2018).

Resultados semelhantes aos nossos em relação ao uso da coenzima Q10 no controle glicêmico foram encontrados na metanálise realizada por Suksomboon, Poolsup e Juanak (2015) que teve como objetivo avaliar os efeitos da suplementação de CoQ10 no controle glicêmico, perfil lipídico e pressão arterial em pacientes com diabetes mellitus. O estudo foi composto por sete ensaios clínicos randomizados envolvendo 356 pacientes. A dose diária de CoQ10 variou de 100 mg a 200 mg. A duração do tratamento variou de 3 a 6 meses. Os pesquisadores avaliaram os efeitos da suplementação de coenzima Q10 no perfil metabólico em pacientes com diabetes mellitus. Os resultados da pesquisa não mostraram efeito do suplemento CoQ10 no controle glicêmico em pacientes com diabetes ( $p = 0,64$ ), corroborando os achados do presente estudo.

Suksomboon, Poolsup e Juanak (2015) relatam que até o momento não há recomendação para uma dosagem específica na suplementação de CoQ10 em pacientes com DM sendo essa uma possível causa para a ineficiência dessa suplementação.

Essa afirmação corrobora com os resultados encontrados na análise combinada de Huang et al. (2018), que demonstram que as intervenções com CoQ10 reduziram significativamente os níveis de FBG, HbA1c e TG em 0,59 mmol/L, 0,28% e 0,17mmol/L, respectivamente. Essas alterações variaram dependendo da dose do tratamento com CoQ10, da duração da intervenção, da idade média dos indivíduos e do nível inicial de IMC. A análise de subgrupo

também mostrou que a menor dose de CoQ10 (<200 mg/d) causou uma redução significativa nos níveis de FBG, HbA1c, FBI, HOMA-IR e TG em indivíduos com sobrepeso e obesidade com DM II.

Moradi et al. (2016), avaliaram o efeito da suplementação de CoQ10 em biomarcadores de DM através de uma revisão sistemática e meta-análise cujo objetivo foi avaliar o efeito da suplementação com CoQ10 em alterações da HbA1c, glicemia em jejum e insulina em jejum em comparação com o grupo placebo em indivíduos saudáveis e com alterações na glicemia. O estudo foi composto por um total de 920 participante entre 35 e 70 anos com IMC de 23 a 31, com a dose de CoQ10 diária variando de 100 mg/dia a 600 mg/dia e o tempo de suplementação variando entre 4 semanas a 25 semanas, onde os autores não encontraram efeito significativo da suplementação de CoQ10 em biomarcadores de diabetes. A diferença média padronizada para o efeito de Co-Q10 na HbA1c e na insulina em jejum foram de -0,05% (IC95%: -0,22, 0,12) e 0,12 pmol / L (IC95%: -0,21, 0,44), respectivamente, corroborando com os achados do presente estudo.

Este estudo descreve ainda que é possível a existência de uma relação entre estresse oxidativo e hiperglicemia, onde o mecanismo exato de como o estresse oxidativo afeta a hiperinsulinemia não é bem especificado. No entanto, essa via gera uma degradação das células B pancreáticas, onde a CoQ10 poderia atuar fornecendo proteção a essas células, proporcionando melhor metabolismo celular e ação da insulina. Estudos de intervenção em humanos são inconsistentes, onde alguns pesquisadores não observaram um efeito de redução da glicemia e insulina em jejum e HbA1c após a suplementação com CoQ10 (MORADI et al., 2016).

O DM possui relação com o comprometimento da plasticidade sináptica do hipocampo. A CoQ10 atua como antioxidante, exercendo efeito neuroprotetores. Omidi e colaboradores (2019), avaliaram os efeitos da CoQ10 na potenciação a longo prazo do hipocampo (LTP) e facilitação de pulso pareado (PPF) em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina (STZ). A administração de CoQ10 pode atenuar o efeito deteriorativos do diabetes. A liberação aprimorada do transmissor pode ser parcialmente um dos possíveis mecanismos

responsáveis pela indução de LTP nos animais diabéticos tratados com CoQ10 (OMIDI et al., 2019)

Mudanças nos níveis de CoQ10 parecem estar relacionadas à produção de EROs. Quinzii e colaboradores (2010), observaram em seu estudo com cultura de células onde utilizaram fibroblastos da pele de 5 controles e 5 pacientes, incubadas por 24, 48 e 72 h de incubação, que a deficiência severa de CoQ10 (<20% do normal) gerava defeitos bioenergéticos marcados, que não apresentavam estresse oxidativo significativo, enquanto a deficiência intermediária de CoQ10 (30-40% do normal) causava defeitos bioenergéticos moderados, aumentos na produção de EROs e oxidação lipídica que se correlacionam.

Sharma e colaboradores (2016), realizaram uma revisão de ponta que demonstrou redução nos principais eventos cardiovasculares adversos após a suplementação com CoQ10 em pacientes com insuficiência cardíaca. A literatura sugere que o uso de CoQ10 é uma prática segura, com raras interações medicamentosas e poucos efeitos colaterais. Além disso, é amplamente disponibilizado como suplemento, não necessitando de receita médica.

Avaliou-se também a maior chance de gravidez em mulheres que foram suplementadas com a coenzima Q10 em comparação com o grupo controle, uma vez que cerca de 80% das mulheres com infertilidade anovulatória são portadoras de SOP. Estudos anteriores como El Refaeey, Selem e Badawy (2014) apontam o potencial benéfico da CoQ10, onde, em combinação com citrato de clomifeno, foi capaz de aumentar a espessura do endométrio, além de aumentar a taxa de ovulação e gravidez em comparação ao grupo que recebeu apenas citrato de clomifeno.

Devido a temática ser atual referente à utilização deste suplemento na SOP foram encontrados nas bases de dados pesquisadas um número limitado de estudos sobre a suplementação de CoQ10 em pacientes com SOP. Além disso os artigos existentes não apresentaram diferença significativa em relação ao grupo que não recebeu suplementação de CoQ10 em relação à redução dos índices glicêmicos e melhora da resistência à insulina. Através deste estudo, pode-se verificar a necessidade da realização de novos ensaios clínicos com maior rigor metodológico, além disso os estudos atuais apresentam dose terapêutica de CoQ10 relativamente inferior as doses encontradas em estudos envolvendo outras

patologias, sendo uma possível explicação para a ausência de diferença significativa nas análises realizadas. Uma das possibilidades, seria a elaboração de estudos avaliando doses mais efetivas de CoQ10, uma vez que em doses mais altas o efeito foi benéfico em estudos com outras patologias, como observado na meta-análise de Suksomboon, Poolsup e Juanak (2015). É necessário também a ampliação das variáveis estudadas, visto que a SOP é conhecida por suas alterações de forma generalizada, compreendendo alterações físicas como o hiperturmo e aumento no IMC, e metabólicas como o desenvolvimento de hiperandrogenismo, anovulação e, até mesmo, o DM II.

## 6 CONCLUSÃO

A suplementação de CoQ10 não foi associada à redução de HOMA-IR, insulina e glicose plasmática em jejum em comparação com o grupo controle. Esse resultado pode estar relacionado com a dose empregada nos artigos avaliados, que eram relativamente inferiores às doses utilizadas em estudos envolvendo outras doenças. Portanto, torna-se crucial o desenvolvimento de novos estudos utilizando doses mais elevadas da CoQ10.

Por outro lado, os estudos avaliados mostraram que a suplementação de CoQ10 foi associada ao aumento nos níveis de progesterona e das chances de gravidez. Outros sintomas da SOP, não incluídos nas análises dos estudos por essa revisão avaliados, também devem ser estudadas após a suplementação da CoQ10 como hirsutismo, hiperandrogenismo e anovulação visto que possuem relação direta com a SOP e podem estar relacionados com a melhora nas chances de gravidez.

## REFERÊNCIAS

ABBOTT DH, DUMESIC DA, FRANKS S. Developmental Origin Of Polycystic Ovary Syndrome-A Hypothesis. **J Endocrinol**. 2002; 174(1):1-5.

ABBOTT, DH, PADMANABHAN, V., & DUMESIC, DA (2006, 10 de abril). Contribuições do andrógeno e estrogênio na programação fetal da disfunção ovariana. **Biologia Reprodutiva e Endocrinologia** . <https://doi.org/10.1186/1477-7827-4-17>

AKOBENG AK. Princípios da medicina baseada em evidências. **Arch Dis Child** 2005 agosto; 90 (8): 837-40.

ALAM MA, RAHMAN MM. Mitochondrial Dysfunction In Obesity: Potential Benefit And Mechanism Of Co-Enzyme Q10 Supplementation In Metabolic Syndrome. **Journal Of Diabetes & Metabolic Disorders**. 2014; 13 60.

ALUR-GUPTA S, CHEMERINSKI A, LIU C, LIPSON J, ALLISON K, SAMMEL MD et al. Body-image distress is increased in women with polycystic ovary syndrome and mediates depression and anxiety. **Fertil Steril**. 2019; S0015-0282(19)30551-5.

ANGIN, P., YOLDEMIR, T., & ATASAYAN, K. (2019). Qualidade de vida em pacientes com SOP inférteis. **Arquivos de Ginecologia e Obstetrícia**, 300 (2), 461–467. doi: 10.1007 / s00404-019-05202-z

ANTES G, GALANDI D, BOUILLON B. O que é medicina baseada em evidências? **Langenbecks Arch Surg** 1999 outubro; 384 (5): 409-16.

AVILA, Márcio Augusto Pinto de et al . Síndrome dos ovários policísticos: implicações da disfunção metabólica. **Rev. Col. Bras. Cir.**, Rio de Janeiro , v. 41, n. 2, p. 106-110, Apr. 2014 . Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-69912014000200106&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912014000200106&lng=en&nrm=iso)>. access on 17 Mar. 2020. <https://doi.org/10.1590/S0100-69912014000200006>.

AZZIZ R, CARMINA E, CHEN Z, DUNAIF A, LAVEN JS, LEGRO RS, ET AL. **Polycystic Ovary Syndrome Nature Reviews Disease Primers**. 2016; 2:16057.

BARRY, JA, AZIZIA, MM E HARDIMAN, PJ (2014). Risco de câncer de endométrio, ovário e mama em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: uma revisão sistemática e metanálise. **Human Reproduction Update**, 20 (5), 748-758. doi: 10.1093 / humupd / dm012

BERNARDO WM, NOBRE MR, JATENE FB. Prática clínica baseada em evidências. Parte II - Pesquisando bancos de dados de evidências. **Rev Assoc Med Bras** 2004 janeiro-março; 50 (1): 104-8.

BIONE SGA. **Imc – Índice De Massa Corporal Como Ferramenta De Saúde Na Educação.** Pato Branco: Gov.Do Estado Do Paraná, 2016. P. 27.

BOZDAG G, MUMUSOGLU S, ZENGIN D, KARABULUT E, YILDIZ BO. The Prevalence And Phenotypic Features Of Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review And Meta-Analysis. **Hum Reprod.** 2016; 31(12), 2841–2855.

BRASIL. Ministério Da Saúde. **Constituição (2019). Portaria Conjunta Nº 6, De 2 De Julho De 2019. Nº 6, De 02 De Julho De 2019.** Aprova O Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas Da Síndrome De Ovários Policísticos. Brasília, 02 Jul. 2019a.

BRASIL. Ministério Da Saúde. **Imc Em Adultos.** Disponível Em: [Http://Www.Saude.Gov.Br/Component/Content/Article/804-Imc/40509-Imc-Em-Adultos.](http://www.saude.gov.br/component/content/article/804-Imc/40509-Imc-Em-Adultos) 2019b

BÜYÜKKAYA, E., EVLIYAOĞLU, O., ISLAMOĞLU, Y., CIL, H., KARAKAŞ, MF, AKÇAY, AB, BILEN, P., KURT, M., ŞEN, N., ERTAS, F. E METE , N. A relação entre a coenzima Q10 e a gravidade da doença arterial coronariana. **Med. Glas.** (Zenica). 2013; 10: 229-233

CARVALHO LML, DOS REIS FM, CANDIDO AL, NUNES FFC, FERREIRA CN, GOMES KB. Polycystic Ovary Syndrome As A Systemic Disease With Multiple Molecular Pathways: A Narrative Review. **Endocr Regul.** 2018; 52(4):208-221.

CHEN GC, QIN LQ, FU C, CHEN LH. Effects Of Coenzyme Q10 Supplementation On Inflammatory Markers: A Systematic Review And Meta-Analysis Of Randomized Controlled Trials. **Pharmacol Res.** 2017; 119:128-136.

COSTA LOBF, VIANA AOR, OLIVEIRA M. Prevalence Of The Metabolic Syndrome In Women With Polycystic Ovary Syndrome. **Rev Bras Ginecol Obstet,** Recife:2006. V. 29, N. 1, P.10-17.

CURRENT Evaluation Of Amenorrhea. **Fertility And Sterility;** 2008. P. 219-25.

CWIKEL J, Gidron Y, Sheiner E. Psychological Interactions With Infertility Among Women. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.** 2004; 117(2):126-31.

DE LEO V, MUSACCHIO MC, CAPPELLI V, MASSARO MG, MORGANTE G, PETRAGLIA F. Genetic, Hormonal And Metabolic Aspects Of Pcos: An Update. **Reprod Biol Endocrinol.** 2016; 14(1):38.

DI SEGNI C, SILVESTRINI A, FATO R, BERGAMINI C, GUIDI F, RAIMONDO S et al. Marcadores Plasmáticos E Intracelulares De Estresse Oxidativo Em Pacientes Com Peso Normal E Obesos Com Síndrome Dos Ovários Policísticos. **Experimental e clínica endocrinologia e diabetes.** 2017; 125(08) 506-513.

DÍAZ CASADO EM, QUILES LJ, CASADO BE, GARCÍA GP, BATTINO M, LÓPEZ VA. The Paradox Of Coenzyme Q10 In Aging. **Nutrients.** 2019.P. 1-35.

DUMESIC Da, OBERFIELD SE, STENER-VICTORIN E, MARSHALL JC, LAVEN JS, LEGRO RS. Scientific Statement On The Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, And Molecular Genetics Of Polycystic Ovary Syndrome. **Endocr Rev.** 2015; 36(5):487-525.

DUMESIC, DA E LOBO, RA (2013). Risco de câncer e SOP. **Steroids**, 78 (8), 782-785. doi: 10.1016 / j.steroids.2013.04.004

EL REFAEEY, A., SELEM, A., & BADAWEY, A. (2014). Combined coenzyme Q10 and clomiphene citrate for ovulation induction in clomiphene-citrate-resistant polycystic ovary syndrome. **Reproductive BioMedicine Online**, 29(1), 119–124. doi:10.1016/j.rbmo.2014.03.011

FAN L, FENG Y, CHEN GC, QIN LQ, FU C, CHEN LH. Efeitos Da Suplementação De Coenzima Q10 Em Marcadores Inflamatórios: Uma Revisão Sistemática E Meta-Análise De Ensaios Clínicos Randomizados. **Pesquisa Farmacológica.** 2017; 119 128–136.

FAUSER BC, PACHE TD, HOP WC, DE JONG FH, DAHL KD. The Significance Of A Single Serum Lh Measurement In Women With Cycle Disturbances: Discrepancies Between Immunoreactive And Bioactive Hormone Estimates. **Clin Endocrinol (Oxf).** 1992; 37(5):445–52.

FELS E, BOSCH LR. Effect of prenatal administration of testosterone on ovarian function in rats. **Am J Obstet Gynecol.** 1971;111:964-969.

FLEMMING K. Avaliação crítica. 2. Perguntas pesquisáveis. **NT Learn Curve** 1999, 7 de abril; 3 (2): 6-7.

FITZGERALD S, DIVASTA A, GOODING H. An Update On Pcos In Adolescents. **Curr Opin Pediatr.** 2018; 30(4):459-465.

FRANKS S, MC CARTHY M, HARDY K. Development Of Polycystic Ovary Syndrome: Involvement Of Genetic And Environmental Factors. **Int J Androl.** 2006; 29(1):278-85.

GABRIELLI L., AQUINO EM. Síndrome dos ovários policísticos em Salvador, Brasil: um estudo de prevalência na atenção básica. **Reprod Biol Endocrinol** . 2012; 10: 96. Publicado em 22 de novembro de 2012. doi: 10.1186 / 1477-7827-10-96

GOODMAN NF, COBIN RH, FUTTERWEIT W, GLUECK JS, LEGRO RS, CARMINA E, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists, American College Of Endocrinology, And Androgen Excess And Pcos Society Disease State Clinical Review: Guide To The Best Practices In The Evaluation And Treatment Of Polycystic Ovary Syndrome -Part 2. **Endocr Pract.** 2015; 21(12):1415-26.

GOODMAN NF, COBIN RH, FUTTERWEIT W, GLUECK JS, LEGRO RS, CARMINA E, ET AL. American Association Of Clinical Endocrinologists, American College Of Endocrinology, And Androgen Excess And Pcos Society Disease State

Clinical Review: Guide To The Best Practices In The Evaluation And Treatment Of Polycystic Ovary Syndrome - Part 1. **Endocr Pract.** 2015; 21(11):1291-300.

GUEST PC. Reviews On Biomarker Studies In Aging And Anti-Aging Research. **Advances In Experimental Medicine And Biology.** 2019.

HUANG H, CHI H, LIAO D, ZOU Y. Efeitos Da Coenzima Q10 Nos Biomarcadores Cardiovasculares E Metabólicos Em Pacientes Com Sobrepeso E Obesidade Com Diabetes Mellitus Tipo 2: Uma Análise Conjunta. Diabetes, Síndrome Metabólica E Obesidade: **Target And Therapy.** 2018; 875-886.

HUANG R, ZHENG J, LI S, TAO T, LIU W. Subclinical Hypothyroidism In Patients With Polycystic Ovary Syndrome: Distribution And Its Association With Lipid Profiles. **European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology.** 2014; 177, 52–56.

ISHII N, HOMMA T, LEE J, MITSUHASHI H, YAMADA K, KIMURA N et al. Ascorbic Acid And Coq10 Ameliorate The Reproductive Ability Of Sod1-Deficient Female Mice. **Biology Of Reproduction.** 2019.

IZADI A, EBRAHIMI S, SHIRZAI S, TAGHIZADEH S, PARIZAD M, FARZADI L, GARGARI PB. Hormonal And Metabolic Effects Of Coenzyme Q10 And/Or Vitamin E In Patients With Polycystic Ovary Syndrome. **J Clin Endocrinol Metab.** 2019; 104(2):319-327.

LEÃO LMCSM, BORDALLO MAN, TABET ALO, OLIVEIRA VC, BRAGA CC, BOUZAS ICS. Critérios Diagnósticos Da Síndrome Dos Ovários Policísticos: Uma Permanente Controvérsia. **Adolesc Saude.** 2009; 6(1):20-23

LEGRO RS, ARSLANIAN SA, EHRMANN DA, HOEGER KM, MURAD M H, PASQUALI R, et al. Diagnosis And Treatment Of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **J Clin Endocrinol Metab.** 2013; 98(12):4565-92.

LIBERATI, A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and metaanalyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. **British Medical Journal**, v. 339, p. b2700, 2009.

LOUW R, SMUTS I, WILSENACH KL, JONCK LM, SCHOONEN M, VAN DER WESTHUIZEN FH. The Dilemma Of Diagnosing Coenzyme Q10 Deficiency In Muscle. **Mol Genet Metab.** 2018; 125(1-2):38-43.

LOUW R, SMUTS I, WILSENACH KL, JONCK LM, SCHOONEN M, VAN DER WESTHUIZEN FH. THE DILEMMA OF DIAGNOSING COENZYME Q10 DEFICIENCY IN MUSCLE. **MOL GENET METAB.** 2018; 125(1-2):38-43.

MARCONDES JA, BARCELLOS CR, ROCHA MP. Difficulties And Pitfalls In The Diagnosis Of Polycystic Ovary Syndrome. **Arq Bras Endocrinol Metabol.** 2011; 55(1):6-15.

- MOURA HG, MARINHO DLC, BAGATIN E, SODRÉ CT, AZULAY MM. **Polycystic Ovary Syndrome: A Dermatologic Approach.** Anais Brasileiros De Dermatologia, Rio De Janeiro:2010. P. 111-119.
- NANDI A, CHEN Z, PATEL R, PORETSKY L. Polycystic Ovary Syndrome. **Endocrinol Metab Clin North Am.** 2014; 43(1):123-47.
- NESTLER JE. Metformin For The Treatment Of The Polycystic Ovary Syndrome. **N Engl J Med** . 2008; 358(1):47-54.
- NOBRE MR, BERNARDO WM, JATENE FB. Prática clínica baseada em evidências. Parte 1 - questões clínicas bem estruturadas. **Rev Assoc Med Bras** 2003 outubro-dezembro; 49 (4): 445-9.
- OLIVEIRA, MARINA PEREIRA YBARRA MARTINS DE. **Avaliação da prevalência e das características da síndrome dos ovários policísticos em adolescentes obesas.** 2016. Dissertação (Mestrado em Pediatria) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016. doi:10.11606/D.5.2016.tde-23082016-105819. Acesso em: 2020-02-18.
- OMIDI G, KARIMI SA, SHAHIDI S, FARAJI N, KOMAKI A. A Suplementação Com Coenzima Q10 Reverte Os Prejuízos Relacionados Ao Diabetes Na Indução De Potenciação A Longo Prazo Em Células Granulares Do Giro Dentado Do Hipocampo: Um Estudo In Vivo. *Brain Research.* 2019; 146475.
- Prevalence Study In Primary Healthcare. **Reprod Biol Endocrinol.** 2012; 10:96.
- QUINZII CM, LÓPEZ LC, GILKERSON RW, et al. Espécies reativas de oxigênio, estresse oxidativo e morte celular estão correlacionadas com o nível de deficiência de CoQ10. **FASEB J** . 2010; 24 (10): 3733-3743. doi: 10.1096 / fj.09-152728
- PADMANABHAN V, VEIGA-LOPEZ A. Sheep models of polycystic ovary syndrome phenotype. **Mol Cell Endocrinol.** 2013;373:8-20.
- RAHMANI E, JAMILIAN M, SAMIMI M, ZAREZADE MEHRIZI M, AGHADAVOD E, AKBARI E, et al. The Effects Of Coenzyme Q10 Supplementation On Gene Expression Related To Insulin, Lipid And Inflammation In Patients With Polycystic Ovary Syndrome. **Gynecol Endocrinol.** 2018; 34(3):217-222.
- RAPERPORT C, HOMBURG R. The Source Of Polycystic Ovarian Syndrome. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health.* **Sage Publications;** 2019. V.13.P.1-6.
- RAUCHOVA H, DRAHOTA Z, LENA Z G. Function Of Coenzyme Q In The Cell: Some Biochemical And Physiological Properties. **Physiol Res.** 1995; 44(4):209-16.
- SACKETT DL. Medicina baseada em evidências. **Semin Perinatol** 1997 fevereiro; 21 (1): 3-5.

SAMIMI, M., ZAREZADE MEHRIZI, M., FOROOZANFARD, F., AKBARI, H., JAMILIAN, M., AHMADI, S., & ASEMI, Z. (2017). The effects of coenzyme Q10 supplementation on glucose metabolism and lipid profiles in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Clinical Endocrinology**, 86(4), 560–566. doi:10.1111/cen.13288

SHAH R. Emerging Topics In Cardiometabolic And Psychologic Sequelae, Pathogenesis, And Treatment Of Polycystic Ovarian Syndrome: **A Review. Children (Basel)**. 2019; 6(8).

SHARMA A, FONAROW GC, BUTLER J, EZEKOWITZ JA, FELKER GM. Coenzima Q10 E Insuficiência Cardíaca. Circulação: **Insuficiência Cardíaca**. 2016; 9 (4), E002639.

SNIGDHA AG, CHEMERINSKI A, LIU C, LIPSON J, ALLISON K, SAMMEL MD et al. Body-Image Distress Is Increased In Women With Polycystic Ovary Syndrome And Mediates Depression And Anxiety. **Fertil Steril**. 2019; S0015-0282(19)30551-5.

STEVENS KR. Revisões sistemáticas: o coração da prática baseada em evidências. **AACN Clin Issues** 2001 Novembro; 12 (4): 529-38.

SUKSOMBOON, N., POOLSUP, N. & JUANAK, N. Efeitos da suplementação com coenzima Q10 no perfil metabólico do diabetes: uma revisão sistemática e metanálise. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, 40 (4), 413-418. doi: 10.1111 / jcpt.12280, 2015.

SULLIVAN SD, MOENTER SM. Prenatal androgens alter GABAergic drive to gonadotropin-releasing hormone neurons: implications for a common fertility disorder. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2004;101:7129-7134.

TATA B, MIMOUNI NEH, BARBOTIN AL, MALONE SA, et al, Elevated prenatal anti- Müllerian hormone reprograms the fetus and induces polycystic ovary syndrome in adulthood. **Nat Med** 24, 834–846, 2018.

TEEDE HJ, MISSO ML, COSTELLO MF, DOKRAS A, LAVEN J, MORAN L et al. Recommendations From The International Evidence-Based Guideline For The Assessment And Management Of Polycystic Ovary Syndrome. **Hum Reprod**. 2018; 33(9):1602-1618.

TERAN E, RACINES-ORBE M, VIVERO S, ESCUDERO C, MOLINA G, CALLE A. Preeclampsia Is Associated With A Decrease In Plasma Coenzyme Q10 Levels. **Free Radic Biol Med**. 2003; 35(11):1453-6.

TERAN E, VIVERO S, RACINES-ORBE M, CASTELLANOS A, CHUNCHA G, ENRIQUEZ G. Coenzyme Q10 Is Increased In Placenta And Cord Blood During Preeclampsia. **Biofactors**. 2005; 25(1-4):153-8.

WYATT J, GULY H. Identificando a questão de pesquisa e planejando o projeto. **Emerg Med J** 2002 July; 19 (4): 318-21.

XU X, PAN JR, ZHANG YZ. A Coq10 Alivia Os Sintomas Da Pré-Eclâmpsia, Melhorando A Função Das Mitocôndrias Na Placenta De Ratos Grávidas Com Pré-Eclâmpsia. **Hipertensão Na Gravidez**. 2019; 1–6.

YAN J, XU X. Relationships Between Changes Of Antioxidant In Placenta And The Pathogenesis Of Preeclampsia. 2012; 47(6):412–417.

ZHANG M, SHIYANG X, ZHANG Y, MIAO Y, CHEN Y, CUI Z et al. Coenzyme Q10 Ameliorates The Quality Of Postovulatory Aged Oocytes By Suppressing Dna Damage And Apoptosis. **Free Radic Biol Med**. 2019; 143:84-94