

UBIDECARENONA (COENZIMA Q10)

Indicação: Ataxia de Friedreich

NATS UNIFESP-DIADEMA

São Paulo, agosto de 2019

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Título: Ubidecarenona (Coenzima Q10) no tratamento da Ataxia de Friedreich

Local e data: São Paulo, agosto de 2019

Nome do NATS elaborador do PTC: NATS UNIFESP-D (Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp, Campus Diadema)

Potenciais conflitos de interesse: Os autores e os colaboradores do NATS UNIFESP-Diadema relatam não ter nenhum conflito de interesse para elaboração desse Parecer Técnico-Científico (PTC).

RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: A ubidecarenona (coenzima Q10) é eficaz e segura para o tratamento da Ataxia de Friedreich?

Contextualização sobre a doença: A ataxia de Friedreich (AF) é uma doença degenerativa com padrão de herança autossômica recessiva, causada pela perda da função do gene que codifica a proteína frataxina. A AF é caracterizada por ataxia lentamente progressiva, com início geralmente antes dos 25 anos e é tipicamente associada com disartria, fraqueza muscular, espasticidade particularmente nos membros inferiores, escoliose, disfunção da bexiga, ausência de reflexos nos membros inferiores e perda de posição e sensação de vibração. A AF apresenta prevalência variável de acordo com a população estudada, sendo bem mais comum em populações indo-europeias que nas demais. No Brasil estima-se, de acordo com dados do *Friedreich's Ataxia Global Patient Registry*, 519 casos, sendo considerada uma doença rara.

Caracterização da tecnologia: A ubidecarenona, também denominada coenzima Q10 (CoQ10) é um composto biologicamente ativo similar na estrutura química às vitaminas K e E. É encontrada em numerosas estruturas celulares dentro do corpo, incluindo o retículo endoplasmático, lisossomos, vesículas e mitocôndrias. Sua notável capacidade de transferir elétrons faz dele um excelente componente na cascata de adenosina trifosfato mitocondrial (ATP) para energia, bem como um antioxidante geral. A CoQ10 é um antioxidante lipossolúvel sintetizado endogenamente e, por isso, exerce uma função de prevenção da oxidação de proteínas, lipídios e DNA. Seu papel principal no mecanismo bioenergético mitocondrial e suas propriedades antioxidantes constituem a base para suas aplicações clínicas.

Comparadores: Qualquer opção terapêutica disponível ou placebo.

Avaliações prévias da tecnologia: Até o momento não existem relatórios da Conitec avaliando o uso da ubidecarenona (coenzima Q10, CoQ10) nem protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas deste mesmo órgão norteando o processo de cuidado da Ataxia de Friedreich.

Neste Parecer Técnico-Científico (PTC), são apresentadas informações quanto ao uso da ubidecarenona (CoQ10) especificamente em caso Ataxia de Friedreich, devendo-se alertar que a avaliação da ubidecarenona (coenzima Q10) para outras indicações extrapola o escopo (pergunta PICO) e a busca de evidências deste PTC.

Busca e análise de evidências científicas: Busca nas bases *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), MEDLINE, Embase e LILACS. Para inclusão foram consideradas revisões sistemáticas (RS) que avaliaram a eficácia e/ou a segurança da ubidecarenona (coenzima Q10) no tratamento da Ataxia de Friedreich. A qualidade metodológica das RS foi avaliada pela ferramenta AMSTAR-2.

Estudos incluídos: Foram incluídas três RS que avaliaram a eficácia e/ou a segurança da ubidecarenona (CoQ10) no tratamento da Ataxia de Friedreich comparado com placebo ou alternativas terapêuticas.

Breve justificativa para a recomendação: Duas RS (Vogel 2014 e Kearney 2016), de alta qualidade metodológica, incluíram apenas um ensaio clínico randomizado (ECR) duplo-cego que avaliou o uso de altas doses de ubidecarenona (CoQ10) comparado a baixas doses de CoQ10 ou de vitamina E (grupo controle). Esse ECR randomizou 50 pacientes e não identificou benefício clínico com o uso do medicamento para nenhum dos desfechos avaliados.

Conclusão: Considerando as evidências identificadas, a recomendação deste parecer é FRACA CONTRA o uso de ubidecarenona (CoQ10) no tratamento da Ataxia de Friedreich. Embora não pareça oferecer riscos, não há qualquer evidência de que seu uso possa resultar em benefícios clínicos.

Observação: A equipe técnica do Projeto fará o monitoramento de novas tecnologias para a mesma situação analisada neste PTC, que será atualizado caso haja evidências científicas que o justifiquem.

Sumário

Contexto	8
Pergunta estruturada	9
INTRODUÇÃO	10
Descrição da condição.....	10
<i>Definição</i>	10
<i>Aspectos epidemiológicos</i>	11
<i>Aspectos diagnósticos</i>	11
<i>Aspectos prognósticos</i>	11
<i>Tratamento</i>	12
Descrição da tecnologia.....	12
<i>Aspectos regulatórios</i>	13
<i>Informações econômicas</i>	13
<i>Disponibilidade no Sistema Único de Saúde (SUS)</i>	14
<i>Disponibilidade na Saúde Suplementar</i>	14
Descrição de tecnologias alternativas (comparadores).....	14
METODOLOGIA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS	14
Critérios de inclusão de estudos	14
Critérios de exclusão de estudos	Error! Bookmark not defined.
Busca por estudos.....	14
Seleção dos estudos	15
Avaliação crítica dos estudos incluídos.....	15
Apresentação dos resultados	15
RESULTADOS.....	16
Resultados da busca.....	16
Caracterização e resultados dos estudos incluídos	16
Avaliação da qualidade metodológica dos estudos encontrados.....	19
Considerações gerais relacionadas à eficácia e segurança	20
Situação da Tecnologia no Brasil e no mundo.....	21
CONCLUSÕES	22
REFERÊNCIAS.....	23
ANEXO A	26
ANEXO B	28

Lista de abreviaturas, siglas e acrônimos

AF: Ataxia de Friedreich

AMSTAR-2: *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews- 2*

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATP: Adenosina Trifosfato Mitocondrial

CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*

CDSR: *Cochrane Database of Systematic Reviews*

Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

CoQ10: Coenzima Q10

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*

DECIT: Departamento de Ciência e tecnologia

DATASUS: Sistema de informática do SUS

EAM: Evento Adverso a Medicamento

ECR: Ensaio clínico randomizado

HR: *Hazard ratio (razão dos riscos)*

ICARS: *International Co-operative Ataxia Rating Scale*

IC95%: Intervalo de confiança de 95%

NCATS: *National Center for Advancing Translational Sciences*

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

NIH: *National Institute of Health*

NINDS: *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*

OR: *Odds ratio (razão de chance)*

PTC: Parecer técnico científico

QV: Qualidade de Vida

RS: Revisão sistemática

SUS: Sistema Único de Saúde

Contexto

O Parecer Técnico-Científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode assim resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real¹. Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde². Na avaliação da segurança, possíveis malefícios causados por uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

O objetivo do presente PTC foi identificar, avaliar e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a efetividade e a segurança da ubidecarenona (coenzima Q10) no tratamento da Ataxia de Friedreich. Para tal, buscas sistematizadas da literatura foram realizadas para localizar evidências científicas sobre os efeitos (benefícios e riscos) da ubidecarenona (coenzima Q10) quando comparada a qualquer uma das opções terapêuticas disponíveis ou placebo. Neste PTC, são apresentadas informações relacionadas à eficácia e segurança ubidecarenona (coenzima Q10) especificamente para Ataxia de Friedreich, devendo considerar-se que a avaliação da ubidecarenona (coenzima Q10) para outras doenças extrapola o escopo (pergunta PICO) deste PTC.

Este PTC foi desenvolvido de acordo com as recomendações contidas nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-

científicos, do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde³.

Pergunta estruturada

A ubidecarenona (coenzima Q10) é eficaz e segura para o tratamento da Ataxia de Friedreich?

Tal pergunta pode ser mais bem compreendida quando estruturada no formato PICO (acrônimo para População ou Problema, Intervenção, Controle e “Outcomes” ou desfechos), de acordo com o exposto abaixo:

P – Pacientes com Ataxia de Friedreich

I – Ubidecarenona (Coenzima Q10) isolada ou associada

C – Qualquer opção terapêutica disponível ou placebo

O – Qualquer desfecho de eficácia ou segurança

INTRODUÇÃO

Descrição da condição

Definição

Ataxia é a perda ou irregularidade da capacidade de coordenação da função motora. A ataxia de Friedreich (AF) é uma doença degenerativa com padrão de herança autossômica recessiva, causada pela perda da função do gene que codifica a proteína frataxina, localizado no cromossomo 9q13⁴⁻⁶. A maioria (98%) dos pacientes apresentam essa condição são homocigotos para a mutação, mas também pacientes heterocigotos podem manifestar a doença, embora com maior variabilidade no quadro clínico e manifestações atípicas – como apresentação tardia (> 25 anos), reflexos tendinosos exagerados e espasmos isolados sem ataxia^{4,5,7,8}.

A maior parte dos pacientes com AF apresentam repetição do trinucleotídeo expandido (GAA) no gene, o que resulta em redução da transcrição do gene (silenciamento), com consequente redução da expressão da proteína. Sendo assim, quanto maior o número de "expansões" no gene, menos proteína é produzida e mais manifestações, com maior a gravidade e mais precocemente são observadas^{4,6,8}. Sua expressão é especialmente elevada em tecidos do cérebro, coração e pâncreas, principais órgãos afetados pela AF^{6,8}.

A frataxina é uma proteína mitocondrial envolvida na produção, armazenamento e transporte de metaloproteínas (de ferro e enxofre)⁸. Sua deficiência leva ao acúmulo de ferro na mitocôndria, o que causa degeneração celular – principalmente em neurônios, posteriormente em tecidos cardíacos, podendo afetar também o pâncreas⁶.

As manifestações clínicas podem ser variáveis. Os efeitos neurológicos mais característicos da AF são ataxia aferente e cerebelar progressiva (perda ou irregularidade da função motora), disartria (dificuldade de articular sons e palavras), instabilidade de fixação, senso de vibração prejudicado e propriocepção e fraqueza piramidal^{4,5,9}. Pacientes com quadros mais severos podem não apresentar reflexos nos membros inferiores ou apresentar

espasticidade (hipertonia e hiperreflexia no momento da contração muscular – podendo ser caracterizada como síndrome das pernas inquietas). Outras manifestações não neurológicas incluem escoliose, diabetes, deformidade do pé e cardiomiopatia^{4,5,9}.

Aspectos epidemiológicos

A AF apresenta prevalência variável de acordo com a população estudada, sendo bem mais comum em populações indo-europeias que nas demais^{10,11}. Por exemplo, na população europeia ou em populações com ancestrais europeus, a prevalência varia de 0,13 a 2 em cada 100.000 nascidos vivos. Já em Cuba, a prevalência estimada é de 0,045:100.000¹¹. No Brasil, há 519 casos registrados no website do *Friedreich's Ataxia Global Patient Registry* (<https://curefa.net/registry/#> - consulta em 05/08/2019). Levando em consideração que as doenças raras são definidas como aquelas que afetam menos de 65 pessoas por 100.000 habitantes, a AF pode ser considerada como uma doença rara.¹²

Aspectos diagnósticos

O diagnóstico da AF baseia-se na avaliação clínica (física e neurológica) do paciente, na pesquisa do histórico familiar e pessoal levando em conta a idade de início dos sintomas (até 25 anos, com idade média de 10 a 15 anos)^{7,9}.

Entre os sinais neuropatológicos que caracterizam a doença estão a perda degenerativa de fibras sensoriais em nervos periféricos e colunas posteriores na medula espinhal (resultando em ausência de sensibilidade) e neuronopatia sensorial nos gânglios da raiz dorsal¹³. A suspeita diagnóstica se confirma com a exclusão de outras causas de ataxia, embora apenas a pesquisa genética possa confirmá-lo de fato^{9,14}.

Aspectos prognósticos

A progressão da doença geralmente é lenta, com tempo médio de aproximadamente dez anos para perda da mobilidade e exigência de cadeira de rodas^{4,13,15}. A idade média de morte é de 37 anos, sendo que as anormalidades cardíacas são causa de morte prematura em 60% dos

pacientes¹⁶. Quanto maior o número de "expansões" no gene, estima-se que menos proteína seja produzida e mais manifestações, com maior gravidade e mais precocemente, sejam observadas^{4,6,8}

Tratamento

Não há tratamento farmacológico específico que corrija a causa defeituosa da AF, portanto não há cura ou medicamento que promova o controle da progressão da doença^{15,16}. O tratamento dos sintomas da AF é multidisciplinar, incluindo especialistas em neurologia, cardiologia, endocrinologia, reabilitação, fisioterapia e terapia ocupacional^{4,14,15}.

Diante da crença de que a AF seja causada ou agravada pelo estresse oxidativo, tem sido estudados os efeitos de agentes antioxidantes (idebenona com ou sem associação a deferiprona e/ou coenzima Q10 e/ou vitamina E) ou quelantes. Entretanto, os quelantes tem baixo potencial de benefício já que o excesso de ferro encontra-se em meio intracelular e de acordo com uma RS conduzida pela Colaboração Cochrane, há evidência insuficiente (escassa e de baixa qualidade) para determinar se os tratamentos farmacológicos propostos (antioxidantes, inclusive coenzima Q10) possam ou não ser efetivos no tratamento da AF¹⁶.

Descrição da tecnologia

A ubidecarenona, também denominada coenzima Q10 (CoQ10), é um composto biologicamente ativo similar na estrutura química às vitaminas K e E. Parte de uma família de compostos quinona conhecida como coenzima Q, e é caracterizada por um anel quinona ligado a uma série repetitiva de unidades de isopreno de cadeia lateral. O número de unidades de isopreno é indicado pela designação coenzima-X. No caso da CoQ10, existem 10 unidades repetidas de isopreno¹⁷.

É encontrada em numerosas estruturas celulares dentro do corpo, incluindo o retículo endoplasmático, lisossomos, vesículas e mitocôndrias. Sua notável capacidade de transferir elétrons faz dele um excelente

componente na cascata de adenosina trifosfato mitocondrial (ATP) para energia, bem como um antioxidante geral^{18,19}.

Devido ao seu envolvimento na síntese de ATP, a CoQ10 afeta a função de todas as células do corpo. A CoQ10 é um antioxidante lipossolúvel sintetizado endogenamente e, por isso, exerce uma função de prevenção da oxidação de proteínas, lipídios e DNA. Seu papel principal no mecanismo bioenergético mitocondrial e suas propriedades antioxidantes constituem a base para suas aplicações clínicas, embora alguns de seus efeitos possam estar relacionados a um mecanismo de indução gênica¹⁷⁻¹⁹.

Aspectos regulatórios

A ubidecarenona (coenzima Q10) teve registro sanitário no Brasil como medicamento até 2016, quando venceu o registro da única apresentação farmacêutica ainda disponível (website da Anvisa – consulta em 03/08/2019). Atualmente, o registro sanitário prevê que esse é um suplemento alimentar. A indicação aprovada quando o registro ainda previa sua utilização como medicamento eram situações que envolvessem estresse oxidativo, sem menção a AF.

Informações econômicas

O custo das apresentações farmacêuticas da ubidecarenona (CoQ10) para as quais constam o preço na Lista de Preços da Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED) é descrito no **Quadro 1**, uma vez que não foram identificados registros de compra no Banco de Preços em Saúde.

Quadro 1. Custo da ubidecarenona (coenzima Q10), de acordo com a Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos – consulta em 03/08/2019

Apresentação	Preço Unitário
10 mg – caixa com 30 comprimidos revestidos	R\$ 20,50

50 mg - caixa com 10 comprimidos revestidos	R\$ 25,18
50 mg - caixa com 20 comprimidos revestidos	R\$ 48,85

Disponibilidade no Sistema Único de Saúde (SUS)

A ubidecarenona (coenzima Q10) não faz parte do rol de produtos disponibilizados no SUS.

Disponibilidade na Saúde Suplementar

A ubidecarenona (coenzima Q10) não faz parte do rol de produtos disponibilizados na saúde suplementar.

Descrição de tecnologias alternativas (comparadores)

Não há comparadores disponíveis e não há medicamentos reconhecidamente efetivos no tratamento da doença.

METODOLOGIA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Critérios de inclusão de estudos

Foram incluídas revisões sistemáticas, com ou sem metanálise, reportando resultados referentes a qualquer desfecho de eficácia ou segurança para pacientes AF, independentemente do comparador e da característica dos pacientes incluídos nos estudos primários. Foi definido ainda que seriam incluídas todas as RS, independentemente do comparador e se a ubidecarenona (coenzima Q10) foi administrada como monoterapia ou em combinação a outros fármacos.

Busca por estudos

Bases de dados

- Busca eletrônica: realizada nas bases *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), MEDLINE, Embase, LILACS e Epistemonikos em 19/07/2019.
- Busca manual: não foi realizada

Estratégias de Busca

As estratégias de busca usadas para cada base de dados eletrônica, tal qual foram rodadas, são apresentadas no **Anexo A**. Não foi aplicada qualquer restrição por data de publicação ou idioma.

Seleção dos estudos

A elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando o programa Rayyan®. As divergências, quando necessário, foram discutidas até atingir um consenso. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo, também realizada por dois revisores independentes. Foram incluídas as RS que avaliaram a eficácia e/ou a segurança da ubidecarenona (coenzima Q10) no tratamento de AF, independentemente do comparador e da característica dos pacientes incluídos nos estudos primários.

Avaliação crítica dos estudos incluídos.

As RS incluídas tiveram sua qualidade metodológica avaliada empregando-se a ferramenta AMSTAR-2²⁰.

Apresentação dos resultados

Para cada RS foram descritos os resultados para os desfechos avaliados e características dos estudos primários incluídos (tipo de estudo, número de pacientes incluídos, tempo de seguimento).

RESULTADOS

Resultados da busca

Foram identificados 368 registros inicialmente. Após a leitura de títulos e resumos, apenas cinco publicações foram consideradas potencialmente elegíveis. Três publicações foram excluídas:

- Liu & Wang 2014²¹ analisaram estudos que avaliaram várias tecnologias como um grupo para várias doenças neurodegenerativas, inclusive a AF.
- Kearney 2012²² por ser uma versão anterior de uma RS já incluída¹⁶.
- Trujillo-Martín 2009²¹ pois era um revisão antiga e de qualidade muito baixa (de acordo com AMSTAR-2)

Dessa forma, duas RS foram incluídas nesse PTC (Vogel 2014²³, Kearney 2016¹⁶) – como pode ser observado no fluxograma, apresentado no **Anexo B**. Na base de dados *Epistemonikos* foram identificados cinco publicações, todas já previamente identificadas na busca.

Caracterização e resultados dos estudos incluídos

O **Quadro 3** apresenta as principais características e resultados das RS incluídas nesse PTC e dos respectivos estudos primários para pacientes previamente tratados.

Quadro 3. Resultados das revisões sistemática sobre eficácia e/ou segurança da Coenzima Q10 para ataxia de Friedreich.

Revisão sistemática	Características	Resultados	Interpretação
Kearney 2016 ¹⁶	Revisão sistemática conduzida pela colaboração Cochrane sobre tratamentos farmacológicos para AF. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR) ou quase-ECRs, o desfecho primário foi a mudança em um escore neurológico de AF após 12 meses (e International Co-operative Ataxia Rating Scale (ICARS)). Os desfechos secundários foram alterações no estado cardíaco (medido por ressonância magnética ou ecocardiografia), qualidade de vida, eventos adversos leves e sérios e sobrevida.	<p>Nessa atualização de uma revisão sistemática previamente publicada, os autores identificaram apenas 1 ECR que comparou os resultados do uso da CoQ10 em alta dose a placebo (baixa dose de CoQ10 ou de vitamina E) – Cooper 2008²⁵. Esse foi um ECR duplo cego, que incluiu 50 pacientes, acompanhados por 2 anos. Foi considerado que apresentou baixo risco de viés, sendo realizada apenas a ressalva de que não havia relato da proporção de pacientes cadeirantes em cada grupo, o que poderia ter influência no resultado.</p> <p>Sobrevida- Não mensurado</p> <p>ICARS - Média da diferença: -0,64 (IC 95% -3,66 a 2,38)</p> <p>Alteração do estado cardíaco (medido por ressonância magnética) – Não mensurado</p> <p>Alteração na espessura do septo interventricular (medida por ecocardiografia) – 11,3 ± 1,5 (9–14) versus 11,3 ± 2,0 (8–15), dados coletados no ECR²⁵</p> <p>Qualidade de vida - Não mensurado</p> <p>Eventos adversos ao medicamento (EAM) – autores do ECR relatam que a intervenção foi bem tolerada mas não relatam a ocorrência de EAM</p> <p>EAM grave – um paciente no grupo placebo foi retirado do estudo devido a náusea prolongada e um no grupo intervenção devido a aumento da frequência intestinal</p>	<p>ICARS – escala que varia de 0 a 100, com maior escore indicando maior gravidade do quadro clínico - Não foi observada diferença significativa</p> <p>Também não foi observada diferença significativa para alteração na espessura do septo interventricular (medida por ecocardiografia) ou EAM de gravidade leve, moderada ou grave</p>
Vogel 2014 ²³	Revisão sistemática conduzida pela colaboração Cochrane para avaliar os efeitos de intervenções em desordens da fala em adultos e crianças com (AF) e outras ataxias hereditárias. Foram incluídos ECR ou quase-ECR comparando placebo ou quais tratamentos ou combinações de tratamentos na produção de fala	<p>Os autores identificaram apenas 1 ECR que comparou os resultados do uso da CoQ10 em alta dose a placebo (baixa dose de CoQ10 ou de vitamina E) – Cooper 2008²⁵ - Esse foi um ECR duplo cego, que incluiu 50 pacientes, acompanhados por 2 anos. Foi considerado que apresentou baixo risco de viés, sendo realizada apenas a ressalva de que não havia relato da proporção de pacientes cadeirantes em cada grupo, o que poderia ter influência no resultado.</p> <p>Mudança de curto prazo (dentro de 1 mês) no movimento isolado, medidas objetivas e subjetivas da produção da fala</p> <p>ICARS (sub-escala de fala): -0,05 versus +0,03 (-0,16 a +0,22)</p> <p>Repetição de sílaba: -0,6 versus +0,5 (-0,03 a +1,03)</p> <p>Passagem padrão: +0,7 versus +2,3</p>	<p>Não foi observada melhora para os parâmetros avaliados. Os demais parâmetros avaliados na revisão sistemática não foram avaliados no único ECR disponível.</p>

Trujillo-Martín 2009 ²⁴	Revisão sistemática incluindo ECR ou série de casos sobre o uso de tratamentos variados para ataxia, incluindo CoQ10 para AF	Os autores identificaram apenas uma série de casos com dados de 77 pacientes (Hart 2005 ²⁶), avaliando a eficácia da combinação de CoQ10 e vitamina E na progressão da ataxia. Na revisão sistemática, os autores relatam que não foi demonstrada mudança global nem para espessura do septo intraventricular nem da parede posterior do ventrículo esquerdo no grupo de intervenção em comparação com os valores prévios a terapia, além de não ter sido relatada mudança relevante na evolução neurológica, embora os medicamentos tenham sido bem tolerados pelos pacientes	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas
------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------

Avaliação da qualidade metodológica das revisões incluídas

O **Quadro 4** mostra o resultado da avaliação da qualidade metodológica das RS incluídas nessa revisão.

Quadro 4. Qualidade das Revisões Sistemáticas identificadas nesse PTC, segundo AMSTAR-2²⁰.

Questão do AMSTAR-2	Kearney 2016 ¹⁶	Vogel 2014 ²³	Trujillo-Martín 2009 ²⁴ (EXCLUÍDA)
1-As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	Sim	Sim	Sim
2- A revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	Sim	Sim	Não
3-Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Sim	Sim	Não
4-Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?	Sim	Sim	Parcial
5-Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	Sim	Sim	Sim
6-Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Sim	Sim	Sim
7- Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões?	Sim	Sim	Não
8- Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	Sim	Sim	Não
9- Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Sim	Sim	Parcial
10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Sim	Sim	Não
11- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?	Não se aplica*	Não se aplica*	Não se aplica
12- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	Não se aplica*	Não se aplica*	Não se aplica
13- Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	Não se aplica*	Não se aplica*	Não se aplica
14-Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Não se aplica*	Não se aplica*	Não se aplica
15-Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Não se aplica*	Não se aplica*	Não se aplica
16- Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	Sim	Sim	Sim
QUALIDADE	Alta	Alta	Criticamente baixa
PTC	INCLUÍDA	INCLUÍDA	EXCLUÍDA

*Embora tenha sido feita metanálise, nenhum resultado de metanálise foi considerado nesse PTC

Considerações gerais relacionadas à eficácia e segurança

Foram incluídas duas RS, de alta qualidade, conduzidas por pesquisadores da colaboração Cochrane^{16,23}.

As duas RS avaliaram não apenas a CoQ10 mas também outras tecnologias e ambas identificaram apenas um ensaio clínico randomizado (ECR) com baixo risco de viés e que acompanhou 50 pacientes por dois anos^{16,23}. Nesse estudo, comparou-se o uso de altas doses de CoQ10 a baixas doses de CoQ10 ou vitamina E, devido a dificuldade de incluir pacientes em um grupo placebo – segundo relato dos autores do ECR^{16,23}. Não foi observada diferença significativa para desfechos relacionados a fala, movimento nem manifestações cardíacas^{16,23}. Embora a CoQ10 em altas doses tenha sido bem tolerada, não foi demonstrada eficácia para qualquer um dos desfechos avaliados¹⁶.

Em uma das RS foram avaliadas tecnologias que pudessem melhorar a fala de pacientes com ataxias hereditárias, incluindo AF²³. Para a maior parte dos desfechos da RS não foi possível determinar o resultado pois o desfecho não havia sido avaliado no único ECR disponível. Somente foram relatados os resultados relativos a (a) mudança de curto prazo (dentro de 1 mês) no movimento isolado, como medidas objetivas e subjetivas da produção da fala, para o qual não foi observada diferença estatisticamente significativa e a certeza na evidência foi considerada baixa; e (b) eventos adversos a medicamentos – com nenhum evento grave relatado e sem diferença em relação aos eventos de menor gravidade.

A outra RS avaliou tratamentos farmacológicos para AF (antioxidantes idebenenona, vitamina E e coenzima Q10) concluindo que a certeza na evidência foi sempre baixa ou muito baixa, não permitindo suportar nem refutar uma recomendação para seu uso¹⁶. Nessa RS, não foi demonstrada melhora na fala (escala ICARS; certeza da evidência classificada como baixa devido ao risco de viés dos dois ensaios clínicos considerados e a imprecisão (alta heterogeneidade); os autores também consideraram haver risco de viés de publicação principalmente porque tinham conhecimento de um estudo com 232 pacientes que falhou em demonstrar eficácia nesse desfecho mas que

ainda não havia sido publicado e para o qual não foi possível obter os dados para inclusão na análise); a melhora da função cardíaca foi pequena e difícil de determinar se era clinicamente relevante (Espessura do septo interventricular diastólico final; certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido ao risco de viés dos dois ensaios clínicos considerados, à imprecisão (com alta heterogeneidade) e inconsistência já que os resultados dos dois ensaios clínicos foram muito divergentes); bem como não foi demonstrado maior que havia maior frequência de eventos adversos graves no seguimento de um ano com o uso dos antioxidantes (a certeza da evidência foi considerada baixa devido à grande imprecisão da medida, com intervalo de confiança muito amplo). Essa é a RS mais recentemente publicada (de 2016), no entanto, não foram identificados novos ECR em busca realizada em 05/08/2019 nas bases de protocolos de ECR *Clinical Trials* e *EudraCT*.

Situação da Tecnologia no Brasil e no mundo

Um guia de prática clínica menciona que o uso de ubidecarenona (CoQ10) seria o tratamento mais estudado para AF apesar de não haver evidências de que seu uso resultaria em alterações significativas no estado neurológico ou cardíaco dos pacientes em um período prolongado¹⁴. O uso estaria subsidiado pela crença no papel antioxidante da CoQ10¹⁴.

Nos *websites* das agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Reino Unido (*National Institute for Health and Care Excellence* - NICE) e Canadá (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* - CADTH) não há avaliações para essa tecnologia – consulta realizada em 05/08/2019.

O *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS), órgão do *National Institute of Health* (NIH) dos Estados Unidos, tem financiado pesquisas sobre a AF, como é o caso da identificação da mutação genética da doença, visando uma melhor compreensão do papel da frataxina e a investigação de formas de anular a mutação genética e/ou desenvolver tratamentos para a doença²⁷. Além disso, um projeto do *National Center for Advancing Translational Sciences* (NCATS), outro órgão do NIH, está procurando desenvolver uma terapia de substituição de proteínas para a

ataxia de Friedreich, que usa uma nova tecnologia para fornecer proteína frataxina funcional às mitocôndrias²⁷.

CONCLUSÕES

Considerando as evidências identificadas, a recomendação deste parecer é FRACA CONTRA o uso de ubidecarenona (CoQ10) no tratamento da Ataxia de Friedreich. Embora não pareça oferecer riscos, não há qualquer evidência de que seu uso possa resultar em benefícios clínicos.

REFERÊNCIAS

1. Gartlehner G, Hansen R, Nissman D, et al. Criteria for Distinguishing Effectiveness From Efficacy Trials in Systematic Reviews. Technical Review 12 (Prepared by the RTI-International–University of North Carolina Evidence-Based Practice Center under Contract No. 290-02-0016.).
2. Palmer S, Torgerson D. Definitions of efficiency. *BMJ*; 318.
3. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. *Diretrizes metodológicas: Elaboração de pareceres técnico-científico*. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Epub ahead of print 2014. DOI: 10.1007/s13398-014-0173-7.2.
4. Delatycki MB, Williamson R, Forrest SM. Friedreich ataxia: an overview. *J Med Genet* 2000; 37: 1–8.
5. Dürr A, Cossee M, Agid Y, et al. Clinical and Genetic Abnormalities in Patients with Friedreich's Ataxia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1169–1175.
6. Muthuswamy S, Agarwal S. Friedreich Ataxia: From the Eye of a Molecular Biologist. *Neurologist* 2015; 20: 51–5.
7. Bidichandani SI, Delatycki MB. *Friedreich Ataxia*. 1993.
8. Pandolfo M, Pastore A. The pathogenesis of Friedreich ataxia and the structure and function of frataxin. *J Neurol* 2009; 256 Suppl: 9–17.
9. Schulz JB, Boesch S, Bürk K, et al. Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 222–234.
10. Fogel BL, Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurol* 2007; 6: 245–57.
11. Fussiger, H Saraiva-Pereira, ML Leistner-Segal S, Jardim L. Friedreich Ataxia: Diagnostic Yield and Minimal Frequency in South Brazil. *Cerebellum* 2019; 18: 147–151.

12. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC N° 205, DE 28 DE DEZEMBRO de 2017*, http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_205_2017_.pdf/996fc46e-216b-44ab-b8c8-2778151b786e (2017, accessed 26 August 2019).
13. Pandolfo M. Friedreich ataxia: the clinical picture. *J Neurol* 2009; 256 Suppl: 3–8.
14. Corben LA, Lynch D, Pandolfo M, et al. Consensus clinical management guidelines for Friedreich ataxia. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 184.
15. Delatycki MB, Corben LA. Clinical features of Friedreich ataxia. *J Child Neurol* 2012; 27: 1133–7.
16. Kearney M, Orrell RW, Fahey M, et al. Pharmacological treatments for Friedreich ataxia. *Cochrane database Syst Rev* 2016; CD007791.
17. van de Warrenburg BPC, van Gaalen J, Boesch S, et al. EFNS/ENS Consensus on the diagnosis and management of chronic ataxias in adulthood. *Eur J Neurol* 2014; 21: 552–562.
18. Garrido-Maraver J, Cordero MD, Oropesa-Ávila M, et al. Coenzyme Q10 Therapy. *Mol Syndromol* 2014; 5: 187–197.
19. Orozco D, Skamarack J, Reins K, et al. Determination of ubiquinone (coenzyme Q10, ubiquinol-10) in raw materials and dietary supplements by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection: single-laboratory validation. *J AOAC Int*; 90: 1227–36.
20. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; j4008.
21. Liu J, Wang L. Mitochondrial Enhancement for Neurodegenerative Movement Disorders: A Systematic Review of Trials Involving Creatine, Coenzyme Q10, Idebenone and Mitoquinone. *CNS Drugs* 2014; 28:

63–68.

22. Kearney M, Orrell RW, Fahey M, Brassington R, Pandolfo M. Pharmacological treatments for Friedreich ataxia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 8. Art. No.: CD007791. DOI: 10.1002/14651858.CD007791.pub4.
23. Vogel AP, Folker J, Poole ML. Treatment for speech disorder in Friedreich ataxia and other hereditary ataxia syndromes. *Cochrane Database Syst Rev*. Epub ahead of print October 2014. DOI: 10.1002/14651858.CD008953.pub2.
24. Trujillo-Martín MM, Serrano-Aguilar P, Monton-Alvarez F, et al. Effectiveness and safety of treatments for degenerative ataxias: a systematic review. *Mov Disord* 2009; 24: 1111–24.
25. Cooper JM, Korlipara LVP, Hart PE, et al. Coenzyme Q10 and vitamin E deficiency in Friedreich's ataxia: predictor of efficacy of vitamin E and coenzyme Q10 therapy. *Eur J Neurol* 2008; 15: 1371–9.
26. Hart PE, Lodi R, Rajagopalan B, et al. Antioxidant treatment of patients with Friedreich ataxia: four-year follow-up. *Arch Neurol* 2005; 62: 621–6.
27. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Friedreich Ataxia Fact Sheet, https://www.ninds.nih.gov/disorders/patient-caregiver-education/fact-sheets/friedreichs-ataxia-fact-sheet#3070_8 (accessed 22 August 2019).

ANEXO A

Estratégias de busca para as bases de dados

CDSR	MeSH descriptor: [Friedreich Ataxia] explode all trees AND (MeSH descriptor: [Ubiquinone] explode all trees OR MeSH descriptor: [Ubiquinone] explode all trees OR ubidecarenone)
CRD	(ubequinone) OR (Coenzyme Q10) AND (Friedreich)
MEDLINE	(((("Ataxia"[Mesh] OR "Friedreich Ataxia"[Mesh])) OR (("Friedreich Ataxia"[Title/Abstract] OR "Ataxia, Friedreich"[Title/Abstract] OR "Ataxias, Friedreich"[Title/Abstract] OR "Friedreich Ataxias"[Title/Abstract] OR "Friedreich Familial Ataxia"[Title/Abstract] OR "Ataxia, Friedreich Familial"[Title/Abstract] OR "Familial Ataxia, Friedreich"[Title/Abstract] OR "Friedreich Hereditary Ataxia"[Title/Abstract] OR "Ataxia, Friedreich Hereditary"[Title/Abstract] OR "Hereditary Ataxia, Friedreich"[Title/Abstract] OR "Friedreich Hereditary Spinal Ataxia"[Title/Abstract] OR "Friedreich Spinocerebellar Ataxia"[Title/Abstract] OR "Ataxia, Friedreich Spinocerebellar"[Title/Abstract] OR "Spinocerebellar Ataxia, Friedreich"[Title/Abstract] OR "Friedreich's Ataxia"[Title/Abstract] OR "Ataxia, Friedreich's"[Title/Abstract] OR "Friedreich's Disease"[Title/Abstract] OR "Disease, Friedreich's"[Title/Abstract] OR "Friedreich's Familial Ataxia"[Title/Abstract] OR "Ataxia, Friedreich's Familial"[Title/Abstract] OR "Familial Ataxia, Friedreich's"[Title/Abstract] OR "Friedreichs Familial Ataxia"[Title/Abstract] OR "Friedreich's Hereditary Ataxia"[Title/Abstract] OR "Ataxia, Friedreich's Hereditary"[Title/Abstract] OR "Ataxias, Friedreich's Hereditary"[Title/Abstract] OR "Friedreich's Hereditary Ataxias"[Title/Abstract] OR "Friedreichs Hereditary Ataxia"[Title/Abstract] OR "Hereditary Ataxia, Friedreich's"[Title/Abstract] OR "Hereditary Ataxias, Friedreich's"[Title/Abstract] OR "Friedreich's Hereditary Spinal Ataxia"[Title/Abstract] OR "Hereditary Spinal Ataxia, Friedreich"[Title/Abstract] OR "Hereditary Spinal Ataxia, Friedreich's"[Title/Abstract] OR "Hereditary Spinal Sclerosis"[Title/Abstract] OR "Hereditary Spinal Scleroses"[Title/Abstract] OR "Scleroses, Hereditary Spinal"[Title/Abstract] OR "Spinal Scleroses, Hereditary"[Title/Abstract] OR "Spinal Sclerosis, Hereditary"[Title/Abstract] OR "Sclerosis, Hereditary Spinal"[Title/Abstract] OR "Friedreich Disease"[Title/Abstract] OR "Disease, Friedreich"[Title/Abstract]))) AND (((("coenzyme Q10" [Supplementary Concept] OR "ubiquinol-10" [Supplementary Concept])))

	OR ((“2,3-dimethoxy-5-methyl-6-decaprenylbenzoquinone”[Title/Abstract] OR “CoQ 10”[Title/Abstract] OR “co-enzyme Q10”[Title/Abstract] OR “ubidecarenone”[Title/Abstract] OR “ubiquinone 50”[Title/Abstract] OR “ubiquinone Q10”[Title/Abstract] OR “Bio-Quinone Q10”[Title/Abstract] OR “ubiquinone 10”[Title/Abstract] OR “CoQ10”[Title/Abstract] OR “ubisemiquinone radical”[Title/Abstract] OR “Q-ter”[Title/Abstract] OR “ubisemiquinone”[Title/Abstract] OR “coenzyme Q10, (Z,Z,Z,Z,Z,Z,E,E)-isomer”[Title/Abstract] OR “coenzyme Q10, ion (1-), (all-E)-isomer”[Title/Abstract]))
Embase	('friedreich ataxia'/exp) AND ('ubiquinone'/exp OR 'ubidecarenone'/exp OR 'reduced nicotinamide adenine dinucleotide dehydrogenase (ubiquinone)'/exp OR(coenzyme AND (q10 OR q))
LILACS	((mh:("Ataxia de Friedreich")) ("Friedreich Ataxia" OR "Ataxia de Friedreich" OR "Ataxia de Friedreich" OR "Ataxia, Friedreich" OR "Ataxia, Friedreich Familial" OR "Ataxia, Friedreich Hereditary" OR "Ataxia, Friedreich Spinocerebellar" OR "Ataxia, Friedreich's" OR "Ataxia, Friedreich's Familial" OR "Ataxia, Friedreich's Hereditary" OR "Ataxias, Friedreich" OR "Ataxias, Friedreich's Hereditary" OR "Disease, Friedreich" OR "Disease, Friedreich's" OR "Familial Ataxia, Friedreich" OR "Familial Ataxia, Friedreich's" OR "Friedreich Ataxias" OR "Friedreich Disease" OR "Friedreich Familial Ataxia" OR "Friedreich Hereditary Ataxia" OR "Friedreich Hereditary Spinal Ataxia" OR "Friedreich Spinocerebellar Ataxia" OR "Friedreich's Ataxia" OR "Friedreich's Disease" OR "Friedreich's Familial Ataxia" OR "Friedreich's Hereditary Ataxia" OR "Friedreich's Hereditary Ataxias" OR "Friedreich's Hereditary Spinal Ataxia" OR "Friedreichs Familial Ataxia" OR "Friedreichs Hereditary Ataxia" OR "Hereditary Ataxia, Friedreich" OR "Hereditary Ataxia, Friedreich's" OR "Hereditary Ataxias, Friedreich's" OR "Hereditary Spinal Ataxia, Friedreich" OR "Hereditary Spinal Ataxia, Friedreich's" OR "Hereditary Spinal Scleroses" OR "Hereditary Spinal Sclerosis" OR "Scleroses, Hereditary Spinal" OR "Sclerosis, Hereditary Spinal" OR "Spinal Scleroses, Hereditary" OR "Spinal Sclerosis, Hereditary" OR "Spinocerebellar Ataxia, Friedreich" OR "Doença de Friedreich" OR "Esclerose Espinal Hereditária" OR "Esclerose Espinhal Hereditária" OR "Enfermedad de Friedreich" OR "Esclerosis Espinal Hereditaria") AND (tw:((mh:" Ubiquinona" OR " Ubiquinona " OR " Ubiquinone ") OR Coenzima Q" OR " Coenzyme Q" OR "Coenzima Q))
Epistemonikos	coenzyme q10 AND ataxia

ANEXO B

Fluxograma apresentando os resultados do processo de elegibilidade.

