



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
CURSO DE MEDICINA

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE COENZIMA Q10 NOS SINTOMAS
MUSCULARES RELACIONADOS AO USO DE ESTATINAS: REVISÃO
SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Frederico Ribeiro Dourado
Maria Angélica Bernardini Almeida de Oliveira

Orientadora: Prof. Dra. Vera Aparecida Saddi

Goiânia-GO
2024

Frederico Ribeiro Dourado
Maria Angélica Bernardini Almeida de Oliveira

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE COENZIMA Q10 NOS SINTOMAS
MUSCULARES RELACIONADOS AO USO DE ESTATINAS: REVISÃO
SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola de Ciências Médicas e da Vida, da Pontifícia
Universidade Católica de Goiás, no curso de
Medicina, como requisito parcial para avaliação na
disciplina de TCC III, sob a orientação da
professora Dra. Vera Aparecida Saddi.

Goiânia - GO
2024

Resumo

Introdução/objetivo: O tratamento e a prevenção das doenças cardiovasculares envolvem o uso de estatinas, substâncias que atuam inibindo a 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase), principal enzima limitante na produção de colesterol nos tecidos. Embora sejam geralmente bem toleradas, uma parte significativa dos pacientes em tratamento com estatinas pode apresentar aumento de creatina-quinase, miopatia generalizada e até rabdomiólise. Os sintomas musculares relacionados ao uso de estatinas (SMRE) são a principal razão para o abandono do tratamento e uma possível explicação para esse efeito adverso é a redução dos níveis de coenzima Q10 (CoQ10) no plasma e nos músculos. A CoQ10 tem um papel crucial no metabolismo energético, é essencial para a função muscular aeróbica e vem sendo frequentemente usada por profissionais da saúde no manejo dos SMRE. O objetivo deste estudo foi investigar os benefícios da suplementação de CoQ10 em pacientes com SMRE, por meio de uma revisão sistemática e metanálise. **Metodologia:** A revisão sistemática da literatura foi conduzida de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)* e compreendeu uma busca de artigos científicos feita em 13 de dezembro de 2023 e atualizada em 26 de setembro de 2024, nas bases de dados *PubMed - Medline* e *Cochrane Library*. Os descritores usados na busca foram “*statin induced myopathy AND coenzyme Q10*” e “*statin associated muscle symptoms AND coenzyme Q10*”. A pesquisa foi cadastrada no *International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)* com número de registro *CRD42023493782*. Todos os estudos incluídos eram ensaios clínicos randomizados que avaliaram o efeito da suplementação com CoQ10 em pacientes com SMRE, publicados na língua inglesa. Uma metanálise foi realizada a partir dos resultados encontrados nos estudos incluídos, comparando o alívio dos SMRE em pacientes tratados com CoQ10 e controles que receberam placebo. **Resultados:** A busca de estudos identificou inicialmente 169 publicações, das quais 24 eram duplicatas. Após a leitura dos títulos e resumos, foram selecionados 38 estudos para leitura completa e dentre eles, oito estudos foram incluídos para extração de dados. Um estudo foi incluído após a leitura dos demais, resultando em nove ensaios clínicos randomizados para a metanálise, com base nos critérios de elegibilidade. Os nove estudos incluídos compreenderam 420 pacientes com SMRE, randomizados em 216 casos e 204 controles. Os pacientes do grupo de casos foram tratados com CoQ10 e os controles receberam placebo. Quatro estudos demonstraram benefício da suplementação com CoQ10 no alívio dos SMRE, entretanto, cinco não demonstraram esse efeito. A metanálise conduzida na investigação dos efeitos da suplementação com CoQ10 no alívio dos SMRE não comprovou o benefício da suplementação com a CoQ10 ($p=0,076$). **Conclusão:** Com base nos resultados obtidos na revisão sistemática, quatro dos nove estudos selecionados descreveram redução significativa dos SMRE no grupo de pacientes tratados com CoQ10, comparados aos controles. Entretanto, a eficácia da suplementação com CoQ10 no alívio dos SMRE não foi comprovada na metanálise.

Palavras-chave: estatinas, coenzima Q10, mialgia, sintomas musculares relacionados às estatinas

Abstract

Introduction/objective: The treatment and prevention of cardiovascular diseases involve the use of statins, substances that act by inhibiting 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMG-CoA reductase), the main rate-limiting enzyme in the synthesis of cholesterol in different tissues. Although they are generally well tolerated, a significant proportion of patients treated with statins may present elevated plasmatic levels of creatine kinase, generalized myopathy and even rhabdomyolysis. Statin-related muscle symptoms (SRMS) are the main cause of treatment discontinuation and a possible explanation for this adverse effect is the reduction in coenzyme Q10 (CoQ10) levels in plasma and muscles. CoQ10 plays a crucial role in energy metabolism, is essential for aerobic muscle function and has been frequently supplemented by healthcare professionals in the management of SRMS. This review aimed to investigate the benefits of CoQ10 supplementation in patients with SRMS, through a systematic review and meta-analysis. **Methodology:** The systematic literature review was conducted in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) and comprised a search for scientific articles carried out on December 13, 2023, and updated on September 26, 2024, in the PubMed - Medline and Cochrane Library databases. The descriptors used in the search were “statin induced myopathy AND coenzyme Q10” and “statin associated muscle symptoms AND coenzyme Q10”. The research protocol was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) with registration number CRD42023493782. All included studies were randomized clinical trials that evaluated the effect of CoQ10 supplementation in patients with SRMS, published in English. A meta-analysis was performed based on the results found in the included studies, comparing the relief of SRMS in patients treated with CoQ10 and controls who received placebo. **Results:** The search for the studies initially identified 169 publications, of which 24 were duplicates. After reading the titles and abstracts, 30 studies were selected for complete reading, and of these, eight studies were included for data extraction. One study was included after reading the others, resulting in nine randomized clinical trials for the meta-analysis, based on the eligibility criteria. The nine studies comprised 420 patients with SRMS, randomized into 216 cases and 204 controls. Patients in the case group were treated with CoQ10 and controls with placebo. Four studies demonstrated the benefit of CoQ10 supplementation in relieving SRMS, however, five did not demonstrate this effect. The meta-analysis conducted to investigate the effects of CoQ10 supplementation in relieving SRMS did not prove the benefit of this substance ($p=0.076$). **Conclusion:** Based on the results obtained in the systematic review, four of the nine selected studies described a significant reduction in SRMS in the group of patients treated with CoQ10, compared to controls, however, the efficacy of CoQ10 supplementation in alleviating MREs was not proven in the meta-analysis.

Keywords: statins, coenzyme Q10, myalgia, statin-related muscle symptoms

Introdução

As doenças cardiovasculares representam a principal causa de morbidade e mortalidade no mundo. Os fatores de risco clássicos incluem hipertensão arterial (HAS), resistência à insulina (RI) ou diabetes mellitus (DM), índice de massa corporal (IMC) elevado, tabagismo, etilismo, comprometimento da função renal, sedentarismo, ingestão alimentar pouco saudável e dislipidemia, fatores que levam à aterogênese (BVS/MS, 2022). A aterogênese ocorre devido ao aumento dos níveis plasmáticos de lipoproteínas aterogênicas, como apoB e a colesterol-lipoproteína de não alta densidade (não-HDL-C).

Com o intuito de reduzir os níveis de lipoproteínas não-HDL-C, são prescritas as estatinas, análogos estruturais do 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), principal precursor na síntese do colesterol (HMG-CoA), e que inibem a enzima regulatória da via, a HMG-CoA-redutase (DORAN, 2022). Frente à inibição da síntese do colesterol na presença das estatinas, as células aumentam a expressão dos receptores de LDL de alta afinidade, efeito que aumenta tanto o catabolismo das LDL, como a extração hepática dos precursores LDL do sangue, reduzindo as concentrações de LDL na circulação (SMITH & COSTANTINE, 2022).

Entretanto, durante o tratamento com estatinas, alguns pacientes exibem elevações na atividade da creatina-quinase (CK), acompanhadas de desconforto muscular generalizado, fraqueza nos músculos esqueléticos e miopatia, caracterizando os sintomas musculares relacionados ao uso de estatinas (SMRE), que variam de <1% a 25%, podendo chegar até 60% em alguns estudos observacionais (ZALESKI, TAYLOR & THOMPSON, 2018; MOLLAZADEH et al., 2021). Embora subjetivas, as queixas musculoesqueléticas respondem por 65% dos casos de descontinuidade do uso de estatinas – uma taxa de suspensão dez vezes superior à frequência destes sintomas em estudos clínicos controlados e até mesmo cinco vezes superior ao relatado em estudos observacionais não controlados (FALUDI et al., 2017).

Apesar de vários consensos internacionais de tratamento das dislipidemias alertarem para o risco de elevações da CK após tratamento com estatinas, os critérios para

diagnóstico de SMRE e para o manejo de sintomas musculares menores ainda não foram claramente estabelecidos (FALUDI et al., 2017).

Na prática clínica, a suplementação com coenzima Q10 (CoQ10) tem sido uma estratégia utilizada na tentativa de prevenir ou aliviar os SMRE. Assim como o colesterol, a CoQ10 é um produto da via do mevalonato, que é inibida com o uso de estatinas. A ubiquinona, forma reduzida da CoQ10, desempenha um papel fundamental na cadeia transportadora de elétrons mitocondrial, responsável pela manutenção do metabolismo energético celular. Como já demonstrado na literatura, o uso de estatinas reduz os níveis de CoQ10 no plasma dos pacientes (MOLLAZADEH et al., 2021).

A suplementação com Coenzima Q10 (CoQ10) associada à terapia com estatinas é uma opção mais atraente para o tratamento de SMRE do que reduções de dose de estatina ou o uso de medicamentos alternativos para baixar o colesterol, porque permitem que os pacientes permaneçam na faixa terapêutica recomendada pelas diretrizes da terapia com estatinas, proporcionando assim proteção máxima contra doença cardíaca aterosclerótica (CHEN et al., 2022).

Apesar de atraente, a eficácia da suplementação com CoQ10 em pacientes com SMRE apresenta resultados conflitantes na literatura (QU HUA et al., 2018; KENNEDY, KÖLLER & SURKOVA, 2020; WEI et al., 2022). As revisões sistemáticas disponíveis sobre o tema abordam aspectos distintos, como a avaliação dos níveis plasmáticos de creatina quinase associados à miopatia, estratificações dos sintomas musculares em subgrupos individuais que complicam as avaliações, uso de diversas doses de CoQ10, ausência de escalas validadas para avaliação dos SMRE, uso de formas questionáveis de placebos e critérios obscuros de seleção e inclusão de estudos, dentre outros.

Diante de resultados conflitantes e estudos diversos, faz-se oportuna a produção de uma nova revisão sistemática e metanálise que investigue os benefícios da suplementação com CoQ10 em pacientes com SMRE, incluindo somente ensaios clínicos randomizados, com metodologia clara e resultados compatíveis com os objetivos propostos.

Objetivos

Objetivo geral

Avaliar, por meio de revisão sistemática de literatura e metanálise, o efeito da suplementação com a CoQ10 no alívio dos SMRE.

Objetivos específicos

- Identificar os estudos científicos publicados na literatura mundial que investigaram a suplementação com CoQ10 no tratamento de SMRE nos pacientes em uso de estatinas.
- Identificar os estudos cuja metodologia era ensaio clínico randomizado (ECR).
- Descrever os critérios de inclusão, número de participantes, idade dos participantes, tipo de estatinas administradas com as respectivas doses, doses de CoQ10 usadas na suplementação e os principais resultados obtidos em cada estudo.
- Avaliar os benefícios da suplementação com CoQ10 no tratamento dos SMRE por meio de metanálise.

Metodologia

Desenho do estudo e estratégia de busca

Uma vez que o estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura, a submissão do projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa não foi necessária. O estudo proposto compreendeu uma revisão acerca dos artigos que avaliaram os efeitos da CoQ10 no tratamento de SMRE. A revisão sistemática foi conduzida de acordo com o PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses*) e o protocolo foi cadastrado no PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*), com número de registro *CRD42023493782*.

Os artigos foram buscados nas bases de dados *PubMed - Medline* e *Cochrane Library*. Os descritores utilizados na pesquisa foram identificados por meio do *Health Sciences Descriptors* (DECS) e do *Medical Subject Headings* (MESH), incluindo: “*statin induced myopathy AND coenzyme Q10*”; “*statin associated muscle symptoms AND coenzyme Q10*”. A busca foi feita em 13 de dezembro de 2023 e atualizada em 26 de setembro de 2024. A pergunta norteadora do estudo foi a seguinte: Quais são os benefícios da suplementação com CoQ10 no tratamento de pacientes com SMRE?

Seleção dos estudos e extração de dados

Foram incluídos estudos classificados como (ECR), que investigaram a suplementação com CoQ10 em seres humanos que apresentavam SMRE e controles, publicados em português, espanhol e inglês, com metodologia claramente descrita e objetivos consistentes com a metodologia e os resultados apresentados. Uma vez selecionados, os artigos foram usados para extração dos seguintes dados: tipo de estudo realizado, título, autores, região geográfica da instituição envolvida, população estudada, tipo de CoQ10 administrada, forma de avaliação dos SMRE e avaliação dos benefícios da suplementação com CoQ10.

Todos os artigos encontrados nas bases de dados tiveram os resumos lidos e os que melhor responderam aos objetivos propostos foram lidos na íntegra por dois pesquisadores. Foram incluídos todos os ECR que investigaram os benefícios da suplementação com CoQ10 em pacientes com SMRE durante o uso de estatinas. Os dados

coletados foram tabulados em planilhas do Excel 2017, por dois pesquisadores, os dois bancos de dados foram comparados e discutidas as possíveis inconsistências.

Análise dos dados

Os estudos selecionados foram avaliados em relação aos benefícios da suplementação com CoQ10 no tratamento/alívio dos SMRE. A proporção de participantes com alívio dos sintomas foi comparada no grupo de casos, tratados com CoQ10, e controles, tratados com placebo. O modelo de efeitos aleatórios de Mantel-Haenszel (MH), utilizando o estimador Sidik-Jonkman, foi realizado para calcular o risco relativo (RR) agrupado, com intervalo de confiança (IC) de 95%. A heterogeneidade entre estudos foi avaliada usando o teste Q de Cochrane e a estatística I^2 de Higgins e Thompson, sendo $p \leq 0,1$ e $I^2 > 50\%$ considerados indicativos de heterogeneidade substancial, respectivamente.

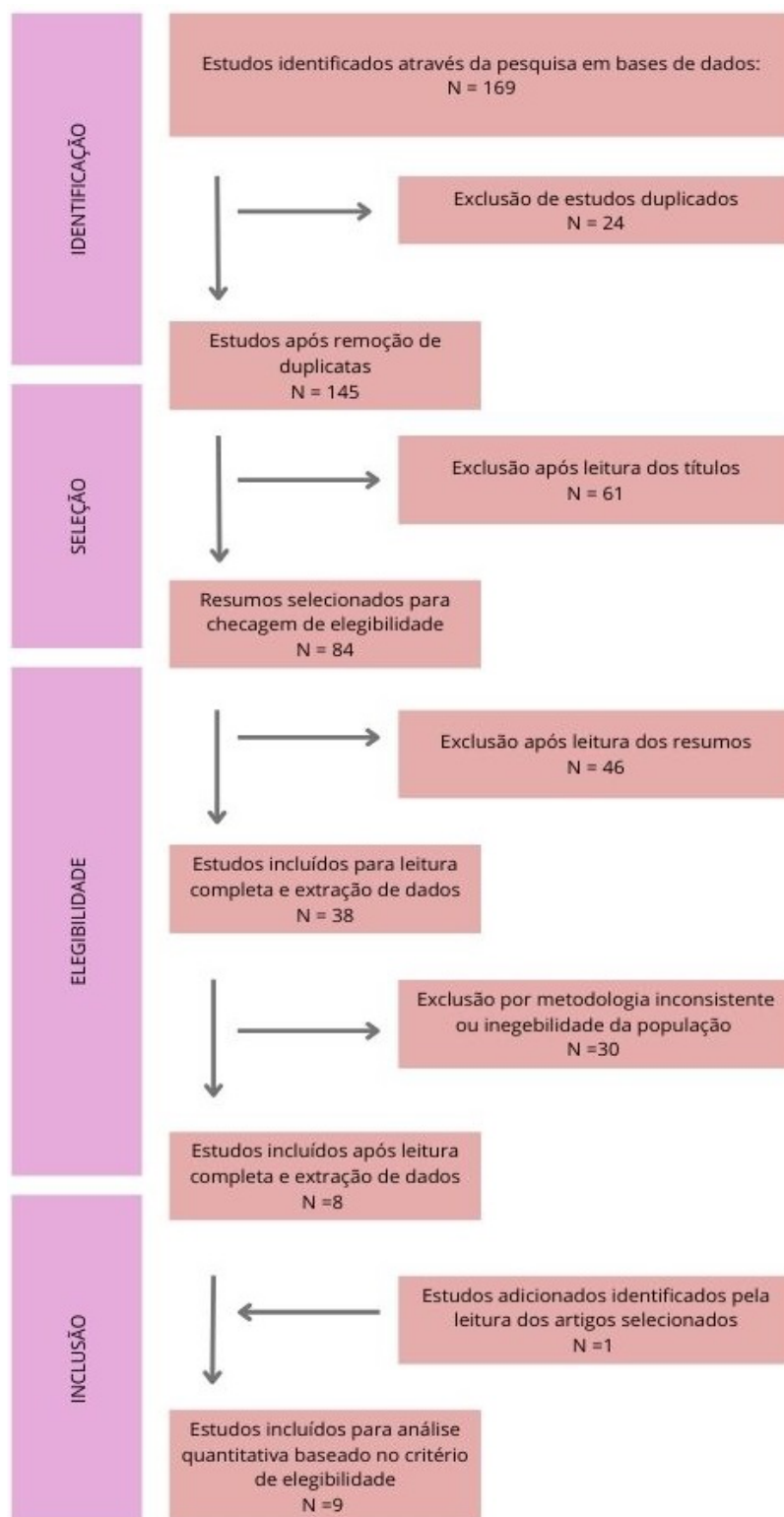
Uma análise de sensibilidade de exclusão também foi realizada para avaliar a robustez estatística dos resultados agrupados, determinando se a exclusão de estudos individuais resultou em alterações significativas nas estimativas globais. O potencial viés de publicação foi avaliado pelo teste de Egger para assimetria do gráfico de funil. A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$ e todos os testes foram bicaudais. As análises foram realizadas utilizando o pacote de extensão 'meta' no software R versão 4.2.2.

Resultados

Estudos incluídos

Utilizando como estratégia de busca os termos: “*statin induced myopathy AND coenzyme Q10*” e “*statin associated muscle symptoms AND coenzyme Q10*” no banco de dados PubMed – Medline e *Cochrane Library*, foram encontrados 169 estudos sobre o tema, dos quais 24 eram duplicados, restando 145 estudos. Após leitura dos títulos, 84 resumos foram selecionados para leitura. A análise dos resumos selecionou 38 estudos para a leitura completa e detalhada. A leitura dos estudos na íntegra resultou na exclusão de 30 estudos que não contemplaram os critérios de inclusão propostos. Nesta etapa, a leitura completa dos artigos resultou na identificação de mais um estudo, que foi incluído na revisão sistemática e metanálise, totalizando nove estudos. O processo de seleção dos estudos é descrito na figura 1.

Figura 1. Fluxograma de seleção e inclusão dos estudos



Características dos estudos incluídos

As características dos estudos incluídos estão descritas na tabela 1. Os nove estudos incluídos foram desenvolvidos em hospitais, universidades e institutos de pesquisa, sendo quatro realizados nos Estados Unidos, um na Nova Zelândia e quatro em diferentes países da Europa. Os artigos incluídos foram publicados no período de 2007 a 2019. Características dos estudos, incluindo autor e ano da publicação, país de desenvolvimento do estudo, desenho do estudo, condições comparadas, critérios de inclusão, características da casuística analisada, tipo de estatina e dose usada e dose de CoQ10 administrada foram extraídas dos estudos selecionados e são apresentadas na tabela 1.

Todos os nove estudos incluídos eram ECR, compreendendo no total 420 participantes, sendo 216 pacientes no grupo de casos e 204 controles. O número de participantes por estudo foi considerado pequeno, variando de 18 a 40 pacientes no grupo de casos e de 13 a 36 participantes no grupo de controles.

Os critérios de seleção e inclusão dos pacientes foram descritos nos estudos selecionados, de maneira que a maioria apresentou claramente os critérios de inclusão, a idade dos participantes, o tipo e a dose de estatinas administrada, bem como as doses de CoQ10 usadas nas intervenções. Entretanto, nem todos os estudos apresentaram critérios claros e objetivos para a inclusão dos casos e controles (tabela 1).

Tabela 1. Características dos estudos que investigaram os efeitos da CoQ10 no alívio dos SMRE

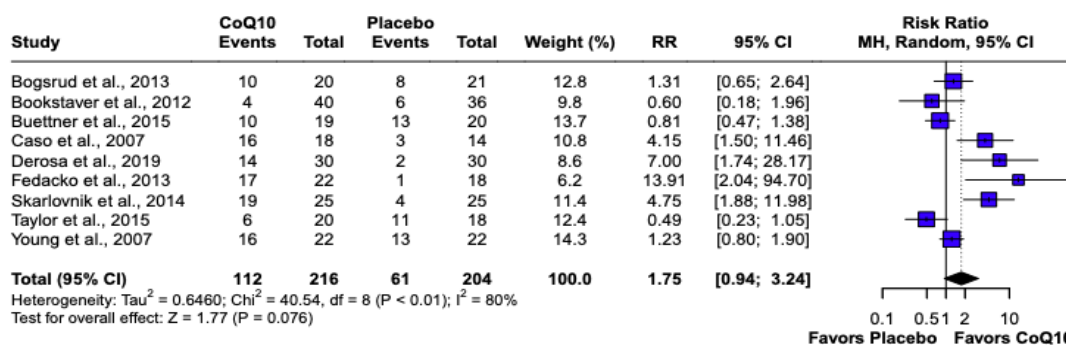
Referência/ Ano	País	Tipo de publicação	Desenho do estudo	Duração, em dias	Critérios de inclusão	Nº de participantes	Idade, em anos	Dose de CoQ10	Tipo de Estatina	Dose de estatina	Resultados Melhora dos SMRE
Young et al., 2007	Nova Zelândia	Publicação completa	ECR	84	Presença de SMAE	44	59,0 ±2	200mg	Sinvastatina	10mg, 20mg, 40mg	Grupo CoQ10: 16/22 Grupo Placebo: 13/22 p=0,063
Caso et al., 2007	EUA	Publicação completa	ECR	60	Presença de SMAE	32	61,0 ±5	100mg	Sinvastatina, Atorvastatina, Pravastatina, Lovastatina	Sinvastatina 10-80mg, Atorvastatina 10-20mg, Pravastatina 40mg, Lovastatina 40mg	Grupo CoQ10: 16/18 Grupo Placebo: 3/14 p<0.001*
Bookstaver et al., 2012	EUA	Publicação completa	ECR	90	Presença de SMAE por mais de duas semanas, iniciados em menos de 60 dias do início do tratamento ou por desafio com estatina	76	61,6/61,8	120mg	Sinvastatina, Pravastatina, Atorvastatina, Rosuvastatina	Não especificada	Grupo CoQ10: 4/40 Grupo Placebo: 6/36 p=0.97
Fedacko et al., 2013	Eslováquia	Publicação completa	ECR	90	Presença de SMAE com ou sem elevação dos níveis de CK	40	59,6 ±8,9	200mg	Sinvastatina, Fluvastatina, Atorvastatina, Rosuvastatina	Não especificada	Grupo CoQ10: 17/22 Grupo placebo: 1/18 p<0.001*
Bogsrud et al., 2013	Noruega	Publicação completa	ECR	126	Presença de SMAE confirmados por desafio com estatina	41	58,0 ±20	400mg	Atorvastatina	10mg	Grupo CoQ10: 10/20 Grupo Placebo: 8/21 p=NI
Skarlovnik et al., 2014	Eslovênia	Publicação completa	ECR	30	Em uso de estatinas por pelo menos de seis meses e queixas musculares por pelo menos seis meses, confirmados por desafio com estatina	50	64,5 ±1,9	100mg	Rosuvastatina, Atorvastatina, Sinvastatina, Fluvastatina, Lovastatina	Rosuvastatina 10-20mg, Atorvastatina 10-40mg, Sinvastatina 10-20mg, Fluvastatina 80mg, Lovastatina 20mg	Grupo CoQ10: 19/25 Grupo Placebo: 4/25 p<0.001*
Taylor et al., 2015	EUA	Publicação completa	ECR	56	Histórico de SMAE confirmado por desafio com estatina	38	58,0 ±10	600mg	Sinvastatina	20mg	Grupo CoQ10: 6/20 Grupo Placebo: 11/18 p=0.23
Buettner et al., 2015	EUA	Resumo	ECR	28	Presença de SMAE, confirmados por desafio com estatinas	39	Não informado	200mg	Sinvastatina	20mg	Grupo CoQ10: 10/19 grupo Placebo: 13/20 p=0.43
Derosa et al., 2019	Itália	Publicação completa	ECR	180	Maiores de 18 anos, dislipidêmicos com intolerância a estatinas	60	Maiores de 18 anos	100mg	Lovastatina, Pravastatina, Sinvastatina, Atorvastatina, Rosuvastatina	Lovastatina 20mg, Pravastatina 20-40mg, Sinvastatina 20-40mg, Atorvastatina 10-40mg, Rosuvastatina 10-40mg	Grupo CoQ10: 14-30 Grupo Placebo: 2/30 p<0.05*

*Redução significativa dos SMRE

Benefícios da suplementação com CoQ10 no alívio dos SMRE

Quanto aos benefícios da suplementação com CoQ10, quatro dos nove estudos selecionados (CASO et al., 2007, FEDACKO et al., 2013, SKARLOVNIK et al., 2014, DEROSA et al., 2019) descreveram redução significativa dos SMRE no grupo de pacientes tratados com CoQ10, comparados aos controles que administraram placebo (tabela 1). Os resultados da metanálise demonstraram que houve uma tendência de benefício na redução dos SMRE nos pacientes tratados com CoQ10 (RR = 1,75), no entanto, a diferença entre os grupos não foi significativa ($p = 0.076$), conforme mostrado na figura 2.

Figura 2. Forest plot mostrando o efeito combinado da suplementação de CoQ10 *versus* placebo em pacientes com SMAE.

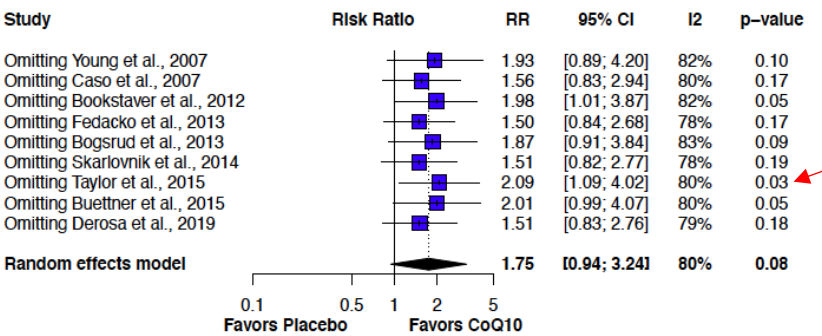


Uma limitação importante para interpretação do resultado é a alta heterogeneidade dos estudos incluídos ($P < 0.01$; $I^2 = 80\%$), que indica inconsistência entre os resultados dos estudos individuais, que são conflitantes. Na análise "leave-one-out", a exclusão sequencial de cada estudo permitiu avaliar a influência individual de cada um na estimativa de efeito. Alguns estudos podem apresentar diferenças na forma de mensuração do desfecho (ou outras diferenças qualitativas), induzindo heterogeneidade e distorcendo o efeito global.

Na análise de sensibilidade por exclusão, observa-se um resultado estatisticamente significativo a favor dos benefícios da CoQ10 no alívio dos SMAE (RR 2,09; 95% CI 1,09 – 4,02; $p = 0,03$; $I^2 = 80\%$) com a omissão do estudo TAYLOR et al.,

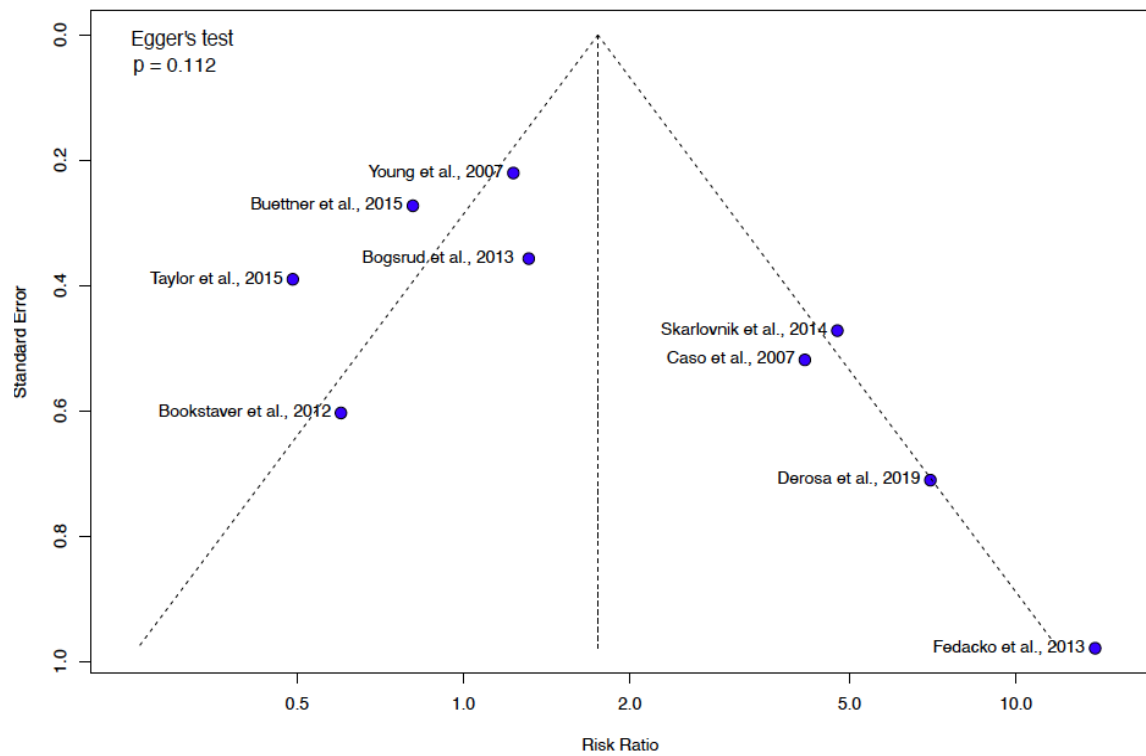
2015. Isso sugere que o estudo de TAYLOR et al., 2015 pode ter influenciado negativamente a estimativa de efeito global, ocultando o potencial benefício da CoQ10 no alívio dos SMAE (figura 3).

Figura 3. Forest plot mostrando os efeitos da suplementação de CoQ10 versus placebo em pacientes com SMAE, com análise de sensibilidade por exclusão de estudos individuais.



Por fim, o teste de assimetria de Egger para o *funnel plot* apresentou resultado não significativo, sugerindo que não há evidência de viés de publicação. Importante salientar que o teste de Egger tem baixo poder estatístico quando o número de estudos é inferior a 10.

Figura 4. Teste de assimetria de Egger para o funnel plot, sugerindo que não há evidência de viés de publicação.



Discussão

Esta revisão sistemática da literatura avaliou ensaios clínicos randomizados que investigaram o efeito da suplementação com a CoQ10 no alívio dos SMRE *versus* placebo. Quatro estudos apresentaram um desfecho favorável com administração de CoQ10 em pacientes com SMRE, enquanto cinco estudos não demonstraram benefício significativo, como demonstrado na tabela 1. A metanálise não comprovou o benefício combinado da suplementação com CoQ10 na prevenção e/ou alívio dos SMRE. Apesar de uma tendência de benefício ter sido demonstrada com a intervenção com CoQ10 no alívio dos SMRE (RR = 1,75), o benefício combinado não foi significativo ($p = 0,076$).

Uma limitação importante para interpretação do resultado é a alta heterogeneidade dos ECR incluídos ($P < 0,01$; $I^2 = 80\%$), indicando inconsistência entre os resultados dos estudos individuais. Na análise por exclusão de estudos individuais, observou-se um resultado estatisticamente significativo a favor da intervenção (RR 2,09; 95% CI 1,09 – 4,02; $p = 0,03$), quando o estudo de TAYLOR et al. (2015) foi omitido. Este estudo apresentou resultados discrepantes em relação aos demais, tendo sido relatado um benefício levemente maior do placebo no alívio dos SMRE em relação à suplementação com CoQ10.

O estudo de TAYLOR et al. (2015) usou um único tipo de estatina (sinvastatina), em doses baixas (20 mg), durante 56 dias e demonstrou aumento dos níveis plasmáticos de CoQ10 nos pacientes do grupo de casos, após o início de administração do suplemento. O estudo utilizou um instrumento validado para avaliação dos SMRE, apresentou critérios claros para o diagnóstico dos SMRE e para a inclusão dos casos e controles, aplicou provas terapêuticas para a comprovação da associação entre o uso de estatinas e as queixas musculares e incluiu desafio e período de lavagem após o uso inicial de tratamento com estatinas. Entretanto, assim como vários estudos sobre esse tema, incluiu um grupo reduzido de participantes, sendo 20 tratados com CoQ10 e 18 controles tratados com placebo, dos quais somente 35,8% apresentaram SMRE. Logo, os resultados contraditórios deste estudo precisam ser vistos com cautela. O estudo destaca a necessidade de ECR com maior número de participantes e o desenvolvimento de

ferramentas mais objetivas para o diagnóstico e avaliação de SMRE em pacientes com uso de estatinas.

Entre os estudos incluídos em nossa metanálise, cinco (DEROSA et al., 2019, FEDACKO et al., 2013, BOGSRUD et al., 2013, YOUNG et al., 2007, BOOKSTAVER et al., 2012) usaram a escala analógica-visual (EVA) para avaliação da dor, um instrumento que mensura a intensidade dos SMRE de acordo com uma escala impressa em centímetros (cm) e cujo indicativo de dor é escolhido arbitrariamente pelos participantes do estudo, dentro de uma escala que varia de zero (ausência de dor/desconforto) a 10 cm (máxima dor já experimentada). Essa metodologia é considerada subjetiva, vez que valores iguais podem ser interpretados diferentemente pelos participantes.

De acordo com a *International Association for the Study of Pain* (IASP), a dor é “uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela causada por uma lesão tecidual real ou potencial” (RAJAS et al., 2020). Uma vez que a experiência de dor é individual e subjetiva, discrepâncias devem ser igualmente observadas em relação aos SMRE, avaliados pelos pacientes em cada estudo.

Por outro lado, quatro estudos incluídos em nossa metanálise (BUETTNER et al., 2015; TAYLOR et al., 2015; SKARLOVNIK et al., 2014; CASO et al., 2007) expressaram seus resultados com a utilização do *Brief Pain Inventory* (BPI), a partir do qual são extraídos valores para dois outros escores correlatos, o *Pain Severity Score* (PSS) e o *Pain Interference Score* (PIS). Esses instrumentos avaliam a intensidade da dor experimentada pelo indivíduo e sua interferência nas atividades diárias. Assim, seu uso parece mais adequado para avaliação dos SMRE e do possível benefício oferecido pela intervenção, sendo mais indicado por representar uma escala com menor possibilidade de arbitrariedade entre os pacientes. O BPI, e consequentemente, o PSS e o PIS assumem valores determinados a partir da correlação de uma série de perguntas já estabelecidas, que foram aplicadas igualmente entre os indivíduos de cada estudo (POQUET & LINN, 2016).

Ademais, três dos estudos incluídos em nossa metanálise (DEROSA et al., 2019, BOGSRUD et al., 2013, BOOKSTAVER et al., 2012) usaram também outros questionários específicos para mensuração dos SMRE. DEROSEA et al. (2019) utilizou

um questionário individual contendo um índice clínico arbitrário, mas sem validação estatística para análise. BOGSRUD et al. (2013) empregou outros dois questionários, o *Giessener Checklist*, que consiste na pesquisa de diversos sintomas somáticos incluindo do sistema músculo-esquelético, e o *Buss-Perry Aggression Questionnaire*, que avalia as condições de estresse de aspecto físico-psicológico experimentadas pelos pacientes. Por fim, BOOKSTAVER et al. (2012) utilizou o *Short-Form McGill Pain Questionnaire*, que mensura aspectos de domínios sensoriais e afetivos. A variabilidade nos métodos de avaliação dos SMRE dificulta a comparação de resultados e certamente contribui com a heterogeneidade dos resultados descritos nos diferentes estudos.

Na última década, três revisões sistemáticas avaliaram o efeito combinado da suplementação com CoQ10 no alívio dos SMRE. QU et al. (2018) comparou os efeitos da suplementação com CoQ10 no alívio dos SMRE, incluindo 12 estudos, entretanto, nem todos os estudos incluídos avaliaram SMRE, vez que quatro estudos avaliaram somente os níveis de plasmáticos de CK em pacientes tratados com CoQ10 e placebo. A revisão sistemática e metanálise de QU et al., (2018) demonstrou benefícios da suplementação com CoQ10 na redução dos SMRE, porém algumas considerações a respeito da metodologia usada no estudo devem ser destacadas. A metanálise separou os SMRE em dor muscular, fraqueza muscular e cansaço muscular e não encontrou mudanças nos níveis plasmáticos de CK nos pacientes tratados com CoQ10. Ademais, não apresentou critérios claros para a inclusão dos estudos na metanálise, por exemplo, o estudo de TAYLOR et al. (2015), mencionado anteriormente, fez parte dos estudos selecionados, mas não foi usado no cálculo do efeito combinado da suplementação com CoQ10 na metanálise, fato que deve ter corroborado com o efeito combinado positivo do uso da CoQ10 no alívio dos SMRE, reportado pelos autores.

Outra metanálise, conduzida por KENNEDY et al. (2020) compreendeu uma pesquisa no MEDLINE, EMBASE e na Biblioteca Cochrane, identificou oito estudos e incluiu sete estudos clínicos randomizados controlados de suplementação oral de CoQ10 *versus* placebo em adultos com SMRE. Este estudo avaliou também a continuidade da terapia com estatinas como um resultado secundário. Os sete ECR incluídos compreenderam 321 participantes. Os estudos selecionados foram publicados entre 2007 e 2016 e o número de participantes por estudo variou de 37 a 76. Apenas dois estudos demonstraram um efeito positivo da terapia com CoQ10 no alívio da dor muscular e a

metanálise não demonstrou nenhum benefício da suplementação com CoQ10 na melhoria dos SMRE, em comparação com o placebo.

Da mesma forma, a CoQ10 não melhorou a proporção de pacientes em relação à continuidade do tratamento com estatinas. Dois dos sete estudos incluídos na metanálise de KENNEDY et al. (2015) eram resumos publicados em anais de eventos e um deles não apresentava claramente os critérios de inclusão e os resultados do estudo. As principais limitações do estudo incluíram o pequeno número de participantes, o fato dos estudos terem sido desenvolvidos em um único centro, o uso de diferentes instrumentos de avaliação dos SMRE, as diferentes doses e intervalos de tratamento com CoQ10, que certamente contribuíram para os resultados obtidos.

Outra metanálise, WEI et al. (2021) demonstrou igualmente que a suplementação com CoQ10 não apresentou nenhum benefício no alívio dos SMRE. A revisão incluiu oito estudos, compreendendo 472 participantes, todavia, somente cinco estudos com 220 participantes foram usados na metanálise para avaliar os efeitos da suplementação com CoQ10 no alívio dos SMRE, enquanto os demais foram usados somente na análise dos efeitos da CoQ10 na atividade plasmática da CK.

Nosso estudo se destaca uma vez que incluiu somente ECRs, com critérios de inclusão claros e objetivos, metodologia claramente descrita e resultados consistentes com a metodologia proposta. Os nove estudos incluídos compreenderam 420 participantes, sendo 216 pacientes no grupo de casos e 204 controles, representando assim a maior casuística avaliada por meio de uma metanálise sobre o tema, apesar do número de participantes por estudo ainda ter sido considerado pequeno, variando de 18 a 40 pacientes no grupo de casos e de 13 a 36 participantes no grupo de controles. Outro diferencial importante foi a análise de sensibilidade por exclusão, que demonstrou um resultado significativo a favor dos benefícios da CoQ10 no alívio dos SMAE com a omissão do estudo de TAYLOR et al. (2015).

Como limitações do nosso estudo, apesar de apresentar uma casuística maior, comparada às demais metanálises já publicadas, o estudo ainda apresenta um número reduzido de participantes, oferecendo evidências tênues para o desfecho investigado. Além disso, vale ressaltar que os estudos incluídos foram pesquisados em apenas duas

bases de dados, o *PubMed - Medline* e o *Cochrane Library*, e incluídos somente estudos publicados em inglês, fato que pode ter omitido ECR publicados em outras línguas.

As limitações apresentadas podem ter dificultado a demonstração do efeito combinado do uso de CoQ10 no alívio dos SMRE em nosso estudo. Entretanto, a demonstração de uma tendência de benefício observada com a intervenção com CoQ10 no alívio dos SMRE (RR = 1,75) e a análise por exclusão do estudo de TAYLOR et al. (2015), que favoreceu a intervenção com a CoQ10, reforçam a necessidade de desenvolvimento de ECR melhor planejados, multicêntricos, com casuísticas maiores e que utilizem ferramentas mais seguras e objetivas, tanto para a inclusão dos participantes como para a avaliação dos SMRE.

Conclusões e considerações futuras

Esta revisão sistemática e metanálise não comprovou o benefício combinado da suplementação com CoQ10 na prevenção e/ou alívio dos SMRE. Entretanto, uma tendência de benefício foi demonstrada com a intervenção com CoQ10 no alívio dos SMRE (RR = 1,75), embora o benefício combinado não tenha sido significativo. Esses achados juntamente com heterogeneidade dos estudos disponíveis sobre a questão sugerem o desenvolvimento de ECR multicêntricos, com maior número de participantes e que utilizem instrumentos mais confiáveis de avaliação dos SMRE, antes e depois do tratamento.

Referências

1. BOGSRUD MP, LANGSLET G, OSE L, ARNESEN KE, SM STUEN MC, MALT UF, WOLDSETH B, RETTERSTØL K. No effect of combined coenzyme Q10 and selenium supplementation on atorvastatin-induced myopathy. *Scand Cardiovasc J*. 2013 Apr;47(2):80-7. Epub 2013 Jan 10. PMID: 23301875.
2. BOOKSTAVER DA, BURKHALTER NA, HATZIGEORGIOU C. Effect of coenzyme Q10 supplementation on statin-induced myalgias. *Am J Cardiol*. 2012 Aug 15;110(4):526-9. Epub 2012 May 18. PMID: 22608359.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS (Departamento de Informática do SUS)
4. BUETTNER C, DAVIS RB, PHILLIPS RS, MITTLEMAN MA. CoQ10 does not improve statin myalgia - A randomized controlled trial. *Atherosclerosis Journal*, vol. 241, Issue 1. July, 2015.
5. CASO G, KELLY P, MCNURLAN MA, LAWSON WE. EFFECT of coenzyme q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. *Am J Cardiol*. 2007 May 15;99(10):1409-12. Epub 2007 Apr 3. PMID: 17493470.15;99(10):1409-12.
6. DEROSA G, D'ANGELO A, MAFFIOLI P. Coenzyme Q10 liquid supplementation in dyslipidemic subjects with statin-related clinical symptoms: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Drug Des Devel Ther*. 2019 Oct 21;13:3647-3655.
7. DORAN, A. C. (2022). Inflammation Resolution: Implications for Atherosclerosis. In *Circulation Research* (Vol. 130, Issue 1, pp. 130–148). Lippincott Williams and Wilkins.
8. FALUDI, A. A.; IZAR, M. C. O.; SARAIVA, J. F. K.; CHACRA, A. P. M.; BIANCO, H. T.; AFIUNE NETO, A.; BERTOLAMI, A.; PEREIRA, A. C. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arq Bras Cardiol**, Rio de Janeiro, v. 109, n. 2 Supl 1, p. 1-76, ago. 2017.
9. FEDACKO J, PELLA D, FEDACKOVA P, HÄNNINEN O, TUOMAINEN P, JARCUSKA P, LOPUCHOVSKY T, JEDLICKOVA L, MERKOVSKA L, LITTARRU GP. Coenzyme Q(10) and selenium in statin-associated myopathy

- treatment. *Can J Physiol Pharmacol*. 2013 Feb;91(2):165-70. Epub 2013 Feb 25. PMID: 23458201.
10. LATKOVSKIS, G., SARIPO, V., SOKOLOVA, E., UPITE, D., VANAGA, I., KLETNIEKS, U., & ERGLIS, A. (2016). Pilot study of safety and efficacy of polyprenols in combination with coenzyme Q10 in patients with statin-induced myopathy. *Medicina (Lithuania)*, 52(3), 171–179.
 11. MOLLAZADEH, H., TAVANA, E., FANNI, G., BO, S., BANACH, M., PIRRO, M., VON HAEHLING, S., JAMIALAHMADI, T., & SAHEBKAR, A. (2021). Effects of statins on mitochondrial pathways. In *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* (Vol. 12, Issue 2, pp. 237–251). John Wiley and Sons Inc.
 12. POQUET N, LIN C. The Brief Pain Inventory (BPI). *J Physiother*. 2016 Jan;62(1):52. Epub 2015 Aug 21.
 13. QU H, GUO M, CHAI H, WANG WT, GAO ZY, SHI DZ. Effects of Coenzyme Q10 on Statin-Induced Myopathy: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2018 Oct 2;7(19):e009835.
 14. RAJA SN, CARR DB, COHEN M, FINNERUP NB, FLOR H, GIBSON S, KEEFE FJ, MOGIL JS, RINGKAMP M, SLUKA KA, SONG XJ, STEVENS B, SULLIVAN MD, TUTELMAN PR, USHIDA T, VADER K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020 Sep 1;161(9):1976-1982.
 15. SKARLOVNIK A, JANIĆ M, LUNDER M, TURK M, ŠABOVIČ M. Coenzyme Q10 supplementation decreases statin-related mild-to-moderate muscle symptoms: a randomized clinical study. *Med Sci Monit*. 2014 Nov 6;20:2183-8.
 16. SMITH, D. D., & COSTANTINE, M. M. (2022). The role of statins in the prevention of preeclampsia. In *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (Vol. 226, Issue 2, pp. S1171–S1181). Elsevier Inc.
 17. TAYLOR BA, LORSON L, WHITE CM, THOMPSON PD. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed statin myopathy. *Atherosclerosis*. 2015 Feb;238(2):329-35.
 18. WEI, H., XIN, X., ZHANG, J., XIE, Q., NAVEED, M., KAIYAN, C., & XIAO, P. (2022). Effects of coenzyme Q10 supplementation on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Irish Journal of Medical Science*, 191(2), 719–725.

19. YOUNG JM, FLORKOWSKI CM, MOLYNEUX SL, MCEWAN RG, FRAMPTON CM, GEORGE PM, SCOTT RS. Effect of coenzyme Q(10) supplementation on simvastatin-induced myalgia. *Am J Cardiol.* 2007 Nov 1;100(9):1400-3. Epub 2007 Aug 16.
20. ZALESKI, A. L., TAYLOR, B. A., & THOMPSON, P. D. (2018). Coenzyme Q10 as Treatment for Statin-Associated Muscle Symptoms-A Good Idea, but.... In *Advances in nutrition* (Bethesda, Md.) (Vol. 9, Issue 4, pp. 519S-523S). NLM (Medline).