

O USO DAS ESTATINAS - REDUÇÃO DA PRODUÇÃO DE CoQ10

Importância da Suplementação para Minimizar Efeitos Colaterais

RESUMO

Introdução: As doenças cardiovasculares (DCV) são responsáveis pela alta taxa de morbimortalidade na maioria dos países desenvolvidos e em desenvolvimento. As dislipidemias, também chamadas de hiperlipidemias, referem-se ao aumento das taxas de componentes lipídicos no sangue. (OLIVEIRA et al., 2008) O aumento dos níveis séricos do colesterol total e lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos, configura um dos principais problemas de desordem lipídica, em que os inibidores da HMG-coA redutase, conhecidos como estatinas - nome dado a um conjunto de medicamentos dedicados a reduzir o colesterol em pessoas que não conseguem esse controle com dieta e exercícios. Estas estatinas conseguem modular significativamente o perfil lipídico do paciente a favor de um equilíbrio benéfico. (FONSECA, 2005; ZIAEIAN; FONAROW, 2017) o uso das estatinas está associado à ocorrência de efeitos musculares indesejáveis, como dores, câibras e/ou rigidez muscular além de redução da força muscular em idosos, Estima-se que 5 a 10% dos indivíduos que tomam estatinas sofrem de problemas musculares, (OPIEN LH 2013). **Objetivo:** O objetivo deste trabalho foi revisar artigos que correlacionaram a diminuição da coenzima Q10 no organismo, em decorrência do uso de estatinas e quais os eventuais benefícios da suplementação sobre a redução dos efeitos colaterais. **Metodologia:** Realizou-se uma revisão bibliográfica, mediante a busca por artigos que relacionavam o uso das estatinas com a redução da coenzima Q10, assim como os benefícios decorrentes da suplementação com a coenzima Q10. Para a coleta de dados do estudo, foram acessadas as bases de dados, Scielo, Pubmed e BVS. **Desenvolvimento:** A coenzima Q10 (ou ubiquinona) é uma substância que atua na manutenção do correto funcionamento do músculo cardíaco e essencial para quem já sofreu com infarto é uma coenzima mitocondrial essencial na cadeia respiratória, atuando como carreadora de elétrons e indispensável na produção de ATP (CORDERO et al., 2013). É uma molécula sintetizada de forma endógena pelo organismo e presente em alimentos como vegetais verdes, peixes, cereais e carne vermelha. É encontrada em todas as células do corpo humano, porém em maiores concentrações no coração, fígado, cérebro e músculo esquelético (SPINDLER; BEAL; HENCHCLIFFE, 2010). Os níveis decrescem com a senilidade. A absorção da CoQ10 ocorre no intestino delgado e, devido a sua característica lipofílica, é realizada de forma lenta, sendo melhor

absorvida na sua forma reduzida, o Ubiquinol, é conhecido por ser o único antioxidante lipossolúvel, produzido no corpo humano. Devido a sua capacidade de atuar como antioxidante, o interesse pela CoQ10 vem aumentando muito, apresentando uma elevada eficácia, visto que se encontra abundantemente distribuída pelo organismo e tem a aptidão de se reduzir ou reativar-se quando necessário. Na sua forma reduzida, ela é um poderoso antioxidante que previne danos oxidativos causados pelos radicais livres (CHATURVEDI, 2008) Suplementação com coenzima Q 10 é a principal estratégia estudada para permitir que um maior número de pacientes se beneficie da terapia com estatinas, principalmente em estudos sobre rigidez muscular associados a estatinas. (TAYLOR ET. AL 2015).**Conclusão:** Devido à importância biológica da CoQ10 e as evidências até aqui alcançadas, acredita-se que a sua suplementação tenha potencial para atuar na prevenção e tratamento desses possíveis efeitos colaterais e complicações, oferecendo mais saúde e qualidade de vida aos dependentes desse tratamento farmacológico.

PALAVRAS-CHAVE

Colesterol; hiperlipidemia; estatinas; atorvastatina; ubiquinona; Coenzima Q10, mialgia; miopatia; rabdomiólise.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são responsáveis pela alta taxa de morbimortalidade na maioria dos países desenvolvidos e em desenvolvimento. As dislipidemias, também chamadas de hiperlipidemias, referem-se ao aumento das taxas de componentes lipídicos no sangue. (OLIVEIRA et al., 2008).

O aumento dos níveis séricos do colesterol total e lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos, configura um dos principais problemas de desordem lipídica, em que os inibidores da HMG-coA redutase, conhecidos como estatinas - nome dado a um conjunto de medicamentos dedicados a reduzir o colesterol em pessoas que não conseguem esse controle com dieta e exercícios. Estas estatinas conseguem modular significativamente o perfil lipídico do paciente a favor de um equilíbrio benéfico. (FONSECA, 2005; ZIAEIAN; FONAROW, 2017)

o uso das estatinas está associado à ocorrência de efeitos musculares indesejáveis, como dores, câibras e/ou rigidez muscular além de redução da força muscular em idosos, Estima-se que 5 a 10% dos indivíduos que tomam estatinas sofrem de problemas musculares , (OPIEN LH 2013)

Ao inibir a enzima HMG-CoA redutase, as estatinas bloqueiam não só a produção endógena de colesterol no fígado como também (de forma secundária) a síntese de coenzima Q10, o que explica a queda observada nos níveis deste antioxidante endógeno. (BANACH M ET. AL 2015)

A coenzima Q10 (CoQ10), conhecida também como ubiquinona é um componente essencial da cadeia respiratória mitocondrial. Possui importantes funções na produção de adenosina trifosfato (ATP), na respiração celular e atua como potente antioxidante. (ZLATOHLAVEK L - BANACH M ET. AL 2015)

A deficiência da CoQ10 pode levar, principalmente, ao aumento do estresse oxidativo e dificuldade na produção de energia (ATP) e assim acarretar em uma série de prejuízos à saúde e qualidade de vida, como por exemplo, mialgia, fraqueza muscular, fadiga geral, resistência à insulina, dentre outros. (MABUCHI H ET. AL 2005)

O objetivo deste trabalho foi revisar artigos que correlacionaram a diminuição da coenzima Q10 no organismo, em decorrência do uso de estatinas e quais os eventuais benefícios da suplementação sobre a redução dos efeitos colaterais.

MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se uma revisão bibliográfica, mediante a busca por artigos que relacionavam o uso das estatinas com a redução da coenzima Q10, assim como os benefícios decorrentes da suplementação com a coenzima Q10. Para a coleta de dados do estudo, foram acessadas as bases de dados, Scielo, Pubmed e BVS. Contemplou-se na busca, artigos publicado de 2008 a 2022. e as palavras-chave usadas foram : Colesterol hiperlipidemia , estatinas , atorvastatina, ubiquinona CoenzimaQ10, mialgia. miopatia e rabdomiólise.

Foram encontrados 40 artigos e destes, 12 foram escolhidos como base para este trabalho de revisão de literatura e pesquisa bibliográfica exploratória sobre o tema já citado.

A bibliografia efetivamente utilizada está composta por 10 artigos, 2 artigos de conclusão de curso. Também foi adicionado à pesquisa a Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e prevenção da aterosclerose 2017.

DESENVOLVIMENTO

No Brasil, as Doenças Cardiovasculares constituem a mais importante causa de morte em ambos os sexos, em todas as regiões do país.

Segundo a Organização Mundial da Saúde, cerca de 29,6% do total de mortes globais podem ser atribuídas a eventos cardiovasculares. Podemos definir as doenças cardiovasculares como um conjunto de distúrbios que afetam o coração e os vasos sanguíneos, incluindo a doença cardíaca coronária, doença cerebrovascular, doença arterial periférica, doença cardíaca reumática, cardiopatia congênita, trombose venosa profunda e embolia pulmonar (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021)

São inúmeros os fatores que influenciam no desenvolvimento da doença, dentre eles podemos listar: alimentação inadequada, obesidade, histórico familiar, sedentarismo, hipertensão arterial, consumo de bebidas alcóolicas e tabagismo (RIBAS; SILVA, 2014).

O LDL (Low Density Lipoprotein) é conhecido como mau colesterol e que tem como funções básicas: carregar partículas de colesterol do fígado e de outros locais para as artérias, ou seja, seu excesso provoca um acúmulo nos vasos que com determinado tempo pode entupir ou formar trombos, gerando aterosclerose. A aterosclerose é definida pelo acúmulo de depósitos de gorduras, que crescem de forma lenta para o interior da artéria e conseqüentemente provoca uma redução de aporte sanguíneo nos órgãos vitais (KURMUS, 2020).

O HDL (High Density Lipoprotein) apresenta como função básica a de remover o colesterol que está situado nas artérias e levá-los de volta para o fígado, impedindo o acúmulo. (NETO, 2012).

No exame bioquímico as taxas desejáveis consideradas saudáveis são: colesterol total (menor que 200mg/dl), LDL (menor que 130mg//dl), HDL (40mg/dl ou mais para homens e 50mg/dl ou mais para mulheres) e triglicérides (menor que 150mg/dl apresentando um limite máximo entre 150 e 199 mg/dl) (RAMOS, 2012), entretanto outros valores menores ou maiores são mencionados na literatura, a depender da avaliação individual do paciente.

Com o intuito de prevenir a morte por estes eventos, as estatinas são prescritas para controle dessa hipercolesterolemia.

As estatinas são substâncias originadas da cultura de fungos, a primeira substância dessa família isolada em 1976 de uma cultura de *Penicillium citrinum*. esta se revelou excelente inibidora da síntese de colesterol, mas, por era tóxica e , não reunia condições de uso clínico. Posteriormente foi isolada a lovastatina da cultura *Aspergillus terreus*, com igual propriedade da substância anterior, mas com mínima toxicidade. Desde então foram produzidas várias outras substâncias com fórmulas estruturais semelhantes, todas mostrando efeito inibidor na síntese do colesterol (GIANNINI et al., 1999).

Na 1ª edição (de 2012) do Tratado de Medicina de Família e Comunidade, o capítulo "Prevenção primária e secundária para doenças cardiovasculares" não houve explicitamente um consenso de outra opção para prevenção primária (P1).

Em sem aumentar o risco de eventos adversos, entre as pessoas com baixo risco cardiovascular (RCV) -inferior a 10% em dez anos" .Entretanto os estudos avançaram , contrariando as pesquisas anteriores, contrapondo os riscos no uso das estatinas.

Diamond DM (2015) discute os benefícios das estatinas em P1 usando alguns ensaios clínicos, e os mostra como devem ser apresentados: por meio da redução do risco absoluto. Usando dados do ensaio ASCOTT-LLA, mostra que o benefício é mínimo (1,1% de redução do risco absoluto).

Outra meta-análise focada na redução da mortalidade, demonstrou que o benefício da estatina na P1 seria de atrasar entre 5 e 19 dias a morte; e entre 10 a 27 dias em quem tem doença cardiovascular. Não há polêmica sobre isso, apenas uso propagandístico da redução do risco relativo de 36%. O benefício é simplesmente muito pequeno. Kristensen ML et. Al 2015.

Em síntese, apesar de vários estudos abordarem os riscos e a pouca eficácia, as estatinas são comumente indicadas para pacientes com RCV, principalmente os idosos, no entanto, conforme diretriz de 2017 da Sociedade Brasileira de Cardiologia 2013, uma revisão da Colaboração Cochrane concluiu que as estatinas "reduzem a mortalidade por todas as causas e os eventos cardiovasculares,

I Existe consenso e evidência em favor da indicação.

II a. Existe divergência, mas a maioria aprova.

IIb. Existe divergência e divisão de opiniões, reforçando que os riscos serão maiores sem o uso das estatinas.

Estudos de biópsia muscular mostraram reduções na CoQ10 intramuscular durante a terapia com estatinas. Com a diminuição da síntese de CoQ10 decorrente do uso deste fármaco, podem ocorrer efeitos colaterais indesejáveis, tais como, fadiga, dispneia, alterações hepáticas (com persistente aumento de transaminases séricas), catarata, sintomas musculares e/ou gastrointestinais, cardiomiopatias, rabdomiólise (FONSECA, 2005; ZIAEIAN; FONAROW, 2017). neuropatias periféricas, resistência à insulina, Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2) e distúrbios psiquiátricos. (KUHLMAN AB et. Al 2019)

Os efeitos colaterais musculares foram associados, por vários autores, à redução das concentrações de ubiquinona no soro e, conseqüentemente, no músculo (SIRTORI, 2012)..

A coenzima Q10_(ou ubiquinona) é uma substância que atua na manutenção do correto funcionamento do músculo cardíaco e essencial para quem já sofreu com infarto é uma coenzima mitocondrial essencial na cadeia respiratória, atuando como carreadora de elétrons e indispensável na produção de ATP (CORDERO et al., 2013). É uma molécula sintetizada de forma endógena pelo organismo e presente em alimentos como vegetais verdes, peixes, cereais e carne vermelha. É encontrada em todas as células do corpo humano, porém em maiores concentrações no coração, fígado, cérebro e músculo esquelético (SPINDLER; BEAL; HENCHCLIFFE, 2010). Os níveis decrescem com a senilidade.

A absorção da CoQ10 ocorre no intestino delgado e, devido a sua característica lipofílica, é realizada de forma lenta, sendo melhor absorvida na sua forma reduzida, o Ubiquinol.,é conhecido por ser o único antioxidante lipossolúvel, produzido no corpo humano.

Devido a sua capacidade de atuar como antioxidante, o interesse pela CoQ10 vem aumentando muito, apresentando uma elevada eficácia, visto que se encontra abundantemente distribuída pelo organismo e tem a aptidão de se reduzir ou reativar-se quando necessário. Na sua forma reduzida, ela é um poderoso antioxidante que previne danos oxidativos causados pelos radicais livres (CHATURVEDI, 2008)

Suplementação com coenzima Q 10 é a principal estratégia estudada para permitir que um maior número de pacientes se beneficie da terapia com

estatinas, principalmente em estudos sobre rigidez muscular associados a estatinas. (TAYLOR ET. AL 2015)

Estudos mostraram que a suplementação oral com CoQ10 pode aumentar níveis teciduais deste nutriente, havendo associação com redução do risco de mortalidade por doença cardiovascular em idosos, assim como reduzir também o risco de mortalidade em pacientes com diabetes tipo II, doença renal crônica ou hepática, seja por efeitos no processo primário da doença ou na disfunção cardiovascular secundária (MANTLE, 2019). BWS Journal. 2020 Novembro; 3, e201100129: 1-7

Meta-análise publicada no *The American Journal of Clinical Nutrition* verificou que a suplementação com coenzima Q10 por períodos inferiores a 12 semanas promoveu melhora na fração de ejeção (percentual de sangue que é ejetado a cada batimento) em pacientes com insuficiência cardíaca.

Meta-análise composta por ensaios clínicos envolvendo um total de 302 pacientes foram avaliados onde não houve diferenças na dor muscular (P = 0,20) ou nas concentrações plasmáticas de CK (P = 0,38) entre os indivíduos que receberam ou não a suplementação de CoQ10. Além do exposto, o autor avaliou a concentração de coenzima Q10 no sangue e constatou a diminuição durante a terapia com estatinas, uma redução média de $-0,44 \mu\text{mol} / \text{L}$ (IC de 95%: $-0,52$, $-0,37 \mu\text{mol} / \text{L}$). De acordo com o autor a coenzima Q10 é transportada em LDL e VLDL, sugerindo que as reduções induzidas por estatinas em LDL e VLDL podem reduzir as concentrações de CoQ10 (BANACH, 2015).

No estudo Statins on Muscle Performance (STOMP), foram avaliados pacientes que tomaram 80 mg / dia de atorvastatina durante seis meses e descobriu que 9,4% dos pacientes com atorvastatina desenvolveram dor muscular em comparação com 4,6% dos pacientes que receberam placebo (PARKER, 2013). A administração de CoQ10 continua a ser uma terapia popular para o tratamento entre os médicos e o público leigo, com 1,3% dos adultos dos EUA (ou 3,3 milhões) relatando o uso de suplementos de CoQ10 em 2015. Apesar da falta de evidências do efeito nos estudos, há recomendação de suplementação de CoQ10 descritos na literatura. (DEICHMANN et al., 2015 ROSENSON et . al .2017).

Outro ponto a ser destacado, é que a CoQ10 sofre influência por fatores dietéticos, tais como consumo de gordura na dieta, suplementação de vitaminas e ingestão de álcool, podendo dessa maneira influenciar a eficácia do tratamento com CoQ10; no entanto, essa possibilidade não foi exaustivamente explorada em pesquisas.

Devido ao importante papel da CoQ10 na mitocôndria, supõe-se que a sua deficiência possa causar algum dano para o funcionamento. No trabalho de Young et al. 2007. a relação lactato/piruvato permaneceu inalterada nos dois grupos (Sinvastatina + placebo e Sinvastatina + CoQ10), para os autores, não houve evidência de disfunção mitocondrial. E Pek et al 2009., por outro lado, observou que a relação lactato/piruvato foi significativamente maior após a

sinvastatina com o tratamento placebo, mas não com a suplementação, o que evidencia a capacidade da CoQ10 de evitar a disfunção mitocondrial.

(ORLANDO et. al 2020) avaliaram se a suplementação com 400 mg/dia de ubiquinol seria efetiva na neutralização dos efeitos oxidativos e inflamatórios, em pacientes idosos afetados por estenose aórtica grave, submetidos à cirurgia de troca valvar aórtica. Verificou-se a promoção da proteção miocárdica pós-operatória e melhora da função sistólica.

A suplementação promoveu um aumento significativo dos níveis plasmáticos de coenzima Q10, desse modo o tratamento neutralizou efetivamente a oxidação de CoQ10 no plasma.

Um total de 14 estudos encontraram aumento significativo dos níveis plasmáticos de CoQ10 nos indivíduos suplementados com 200, 300 a 400 mg, entretanto, indivíduos suplementados com 60 a 100 mg não tiveram resultado significativo em relação à melhoras de sintomas, ocasionados por estatinas, apesar de serem seguros, muitos estudos foram observados por apenas 30 dias. Em relação às concentrações teciduais, isto é, conteúdo intracelular, não foi encontrado outro trabalho com esse tipo de avaliação, exceto o citado anteriormente.(ALFAYA 2022)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode-se concluir que são grandes os interesses comerciais e pressões quanto ao uso das estatinas, ficando claro que "persiste a necessidade de esclarecer o risco de danos e de benefícios das estatinas" assim como os benefícios da suplementação de coenzimaQ10.

Devido à importância biológica da CoQ10 e as evidências até aqui alcançadas, acredita-se que a sua suplementação tenha potencial para atuar na prevenção e tratamento desses possíveis efeitos colaterais e complicações, oferecendo mais saúde e qualidade de vida aos dependentes desse tratamento farmacológico.

Também foi possível verificar que a coenzima Q10 possui uma baixa disponibilidade devido sua alta lipofilicidade e grande massa molecular, desse modo, sua biodisponibilidade no organismo possui a influência de múltiplos fatores, inclusive do tempo de suplementação e dose administrada.

Apesar de diversos conflitos sobre as estatinas, não há como negar a relação benéfica da CoenzimaQ10 para o organismo. Sugere-se que a coenzima Q10 requer uma maior notoriedade em estudos futuros, principalmente com um adequado tempo de suplementação e verificação dos níveis plasmáticos de. Sua suplementação parece ser segura, sem resultados adversos e demonstrou inúmeros resultados positivos nos trabalhos avaliados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALFAYA, F.J.F. Evidencia del manejo de miopatías asociadas a estatina con coenzima Q10. v 63(1):78-91 Espanha Dez 2021.

ALVARENGA, L.F Os Efeitos da suplementação de coenzima Q10 na terapêutica da insuficiência: - 2020 p 14 – Revisão bibliográfica- Curso Nutrição- Faculdade de Ciências da Educação e Saúde , Brasília.

DENARDI, D.C.F . SALGADO , J.M . MOREIRA R. Efeito da dieta, estatina e ácidos graxos ômega-3 sobre a pressão arterial e a lipídemia em humanos, Campinas, v29(4): 863-867, out.-dez. 2009.

GOMES ,A.F. SOUSA, I.J.O . ARAÚJO , S *et al.* Avaliação das possíveis interações medicamentosas de inibidores de HMG COA redutase utilizados no tratamento da dislipídemia –COA Joaçaba , v. 9, n. 1, p. 39-44, jan./jun. 2018.

JACOBS, M.A.P & ACCURSIO, W .Coenzima Q10: Aplicações clínicas. v 3 1.7 Nov 2020

LIMA, T.A.M. RIBEIRO, J.F . PEREIRA, L.L.V *et al.* Interações entre nutrientes e fármacos prescritos para idosos com síndrome coronariana aguda. São José do Rio Preto v 24(4) 52-57 out/ dez2017.

RIBEIRO, R,P . CAVALEIRO, I. JESUS, J *et al.* Poderão as estatinas provocar disfunção erétil em homens adultos?, v 35: 489-9 Lisboa jun 2019.

SANTOS, J.N.D .VELOSO, R.C.S TINOCO M.S *et al.* Fatores associados a interações medicamentosas de relevância clínica com estatinas em pacientes ambulatoriais com doença arterial coronariana . Belo Horizonte v,44: 506-514, fev 2020.

SILVA, A.S. CERQUEIRA, L.G.A. MELO , V.F.F *et al.* Suplementação de coenzima Q10 e redução dos efeitos colaterais da terapêutica com estatinas: uma revisão sistemática. Curitiba, v.7, n.8, p. 84648-84672 ago 2021.

SILVA, B.B.P Efeitos da coenzimaQ10 no tratamento das doenças cardiovasculares: Uma revisão -2022 p 45, Trabalho de Conclusão de Curso Nutrição - Universidade Federal de Pernambuco.

SILVA, S.S.A Uso de estatinas e suplementação com coenzima . 2021 p 49 – Trabalhos de Conclusão de Curso farmácia do UniAGES . Paripiranga.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA: Atualização da diretriz brasileira de dislipídemia e da prevenção de aterosclerose – vol 109 nº 2 ago 2017

TESSES, C.D . & NORMAN, A.H . Por que não recomendar estatinas como prevenção primária? v1(1) 39–49. São Paulo Mar 2019