Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

Efeito da suplementação de coenzima Q10 nos sintomas musculares relacionados ao uso de estatinas

Effect of coenzyme q10 supplementation on statin-related muscle symptoms

Efecto de la suplementación con coenzima q10 sobre los síntomas musculares relacionados con el uso de estatinas

Frederico Ribeiro Dourado[1], Maria Angelica Bernardini Almeida de Oliveira[1], Charles Karel Martins Santos[1], Marcus Vinicius Paiva de Oliveira[1], Antonio da Silva Menezes Junior[1], Vera Aparecida Saddi[1].

RESUMO

Objetivo: Investigar os benefícios da suplementação de CoQ10 em pacientes com SMRE em uso de estatinas. **Métodos:** Revisão sistemática da literatura baseada no PRISMA, que incluiu ensaios clínicos randomizados controlados por placebo avaliando o efeito da suplementação de CoQ10 em pacientes com SMRE. Os artigos foram obtidos em duas bases de dados (PubMed; Cochrane Library) e selecionados por dois autores. Uma metanálise foi realizada a partir dos resultados dos estudos incluídos, comparando o alívio dos SMRE em pacientes tratados com CoQ10 e controles que receberam placebo. **Resultados:** Foram encontrados 169 estudos, dos quais nove foram incluídos, englobando 420 pacientes com SMRE, randomizados em 216 casos e 204 controles. A metanálise demonstrou 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). **Considerações finais:** 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 de CoQ10 no alívio dos SMRE não foi comprovada na metanálises.

Palavras-chave: Estatinas, Coenzima Q10, Mialgia, Sintomas musculares relacionados às estatinas.

ABSTRACT

Objective: To investigate the benefits of CoQ10 supplementation in patients with SAMS. **Methods:** Systematic review based on PRISMA, which included randomized clinical trials controlled by placebo that evaluated the effect of CoQ10 supplementation in patients with SRMS. Articles were retrieved from databases (PubMed; Cochrane Library) and selected by two authors. A meta-analysis was performed based on the results found in the included studies, comparing the relief of SAMS in patients treated with CoQ10 and controls who received placebo. **Results:** A total of 169 studies were identified, of which nine were included, emcompassing 420 patients with SAMS, randomized in 216 cases and 204 controls. The meta-analysis conducted to investigate the effects of CoQ10 supplementation in relieving SAMS demonstrated a trend toward benefit in mitigating SAMS symptons in CoQ10 cases (RR = 1.75), however, the differences between these groups was not significant (p = 0.076). **Final considerations:** Four of the nine selected studies

[1] Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), Goiânia – GO.

SUBMETIDO EM: 2/2026 | **ACEITO EM: 3/2026** | **PUBLICADO EM: 4/2026**

described a significant reduction in SAMS in the group of patients treated with CoQ10, compared to controls, however, the efficacy of CoQ10 supplementation in alleviating SAMS was not proven in the meta-analysis.

Keywords: Statins, Coenzyme Q10, Myalgia, Statin-related muscle symptoms.

RESUMEN

Objetivo: Investigar los beneficios de la suplementación con coenzima Q10 (CoQ10) en pacientes con síntomas musculares relacionados con estatinas (SMRE). **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura basada en PRISMA, que incluyó ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo que evaluaron el efecto de la suplementación con CoQ10 en pacientes con SMRE. Los estudios fueron identificados en las bases de datos PubMed y Cochrane Library y seleccionados de forma independiente por dos autores. Se efectuó un metanálisis comparando el alivio de los SMRE entre pacientes tratados con CoQ10 y controles que recibieron placebo. **Resultados:** Se identificaron 169 estudios, de los cuales nueve cumplieron los criterios de inclusión, totalizando 420 pacientes con SMRE, aleatorizados en 216 casos y 204 controles. El metanálisis mostró una tendencia hacia el beneficio de la suplementación con CoQ10 en la reducción de los síntomas musculares (RR = 1,75); sin embargo, la diferencia entre los grupos no fue estadísticamente significativa (p = 0,076). **Consideraciones finales:** Cuatro de los nueve estudios incluidos demostraron una reducción significativa de los SMRE en los pacientes tratados con CoQ10 en comparación con placebo. No obstante, el metanálisis no confirmó de forma concluyente la eficacia de la suplementación con CoQ10.

Palabras clave: Estatinas, Coenzima Q10, Mialgia, Síntomas musculares relacionados con las estatinas.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares representam a principal causa de morbidade e mortalidade no mundo (BRUNHAM LR, et al., 2024). 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) (DORAN AC, et al., 2022). Com o intuito de reduzir os níveis de lipoproteínas não-HDL-C, são prescritas as estatinas, análogos estruturais da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMGCoA), principal percursor na síntese do colesterol, e que inibem a enzima regulatória da via, a HMG-CoA-redutase (Doran AC, et al., 2022) reduzindo as concentrações de LDL na circulação (SMITH DD e CONSTANTINE MM, 2022).

Durante o tratamento com estatinas, uma parcela dos pacientes exibe elevações na atividade da creatina-cinase (CK), acompanhadas de desconforto muscular generalizado, fraqueza e miopatia, caracterizando os sintomas musculares relacionados ao uso de estatinas (SMRE), que variam de <1% a 25% dos casos, podendo chegar a 60% em alguns estudos observacionais (ZALESKI AL, et al., 2018; MOLLAZADEH H, et al., 2021). Embora subjetivas, as queixas musculoesqueléticas respondem por 65% dos casos de descontinuidade do uso de estatinas (FALUDI AA, et al., 2017).

Os critérios para diagnóstico de SMRE e para o manejo de sintomas musculares menores ainda não foram claramente estabelecidos (FALUDI AA, et al., 2017). Na prática clínica, a suplementação de coenzima Q10 (CoQ10) tem sido uma estratégia utilizada na tentativa de prevenir ou aliviar os SMRE. As estatinas, ao inibirem a atividade da HMG-CoA redutase, reduzem os níveis de vários intermediários, como os isoprenóides, essenciais para a formação de moléculas lipofílicas, como o farnesil-pirofosfato, precursor direto da CoQ10 (NAWARSKAS JJ, 2005). A ubiquinona, forma reduzida da CoQ10, está intimamente relacionada a manutenção do metabolismo aeróbico celular. Conforme demonstrado na literatura, o uso de estatinas reduz os níveis de CoQ10 no plasma dos pacientes, o que pode justificar o aparecimento dos SMRE (MOLLAZADEH H, et al., 2021).

Assim, a suplementação de CoQ10 associada à terapia com estatinas é uma opção atraente para o tratamento de SMRE, evitando a redução da dose de estatina ou o uso de medicamentos alternativos, pois permite que os pacientes permaneçam na faixa terapêutica recomendada pelas diretrizes médicas, proporcionando assim proteção máxima contra doença aterosclerótica (CHEN W, et al., 2022).

A eficacia da CoQ10 em SMRE permanece controversa devido a estudos com metodologias heterogênias (QU H, et al., 2018; KENNEDY C, et al., 2020; WEI H, et al., 2022). O objetivo deste trabalho é investigar o efeito da suplementação de CoQ10 em paciente com SMRE, por meio de uma revisão sistemática de literatura e metanálise.

MÉTODOS

Desenho do estudo e estratégia de busca

O estudo proposto compreendeu uma revisão acerca dos estudos 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 e Cochrane Library. Os descritores utilizados na busca 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: Quais são os benefícios da suplementação de CoQ10 no tratamento de pacientes com SMRE?

Seleção dos estudos e extração de dados

Foram incluídos estudos classificados como ensaios clínicos randomizados (ECR), que investigaram os efeitos da suplementação de CoQ10 em seres humanos que apresentavam SMRE comparados a controles, publicados em português, espanhol e inglês, com metodologia claramente descrita e consistente com os objetivos propostos e os resultados obtidos. Uma vez selecionados, os artigos foram lidos por dois revisores e 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 de 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 de CoQ10 em pacientes com SMRE, durante o uso de estatinas. Os dados coletados foram tabulados em planilhas do Excel 2017, por dois pesquisadores e os dois bancos de dados foram comparados e discutidos em relação às possíveis inconsistências.

Análise dos dados

Os estudos selecionados foram avaliados em relação aos benefícios da suplementação de 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 usado 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 afetou de forma significativa as 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.

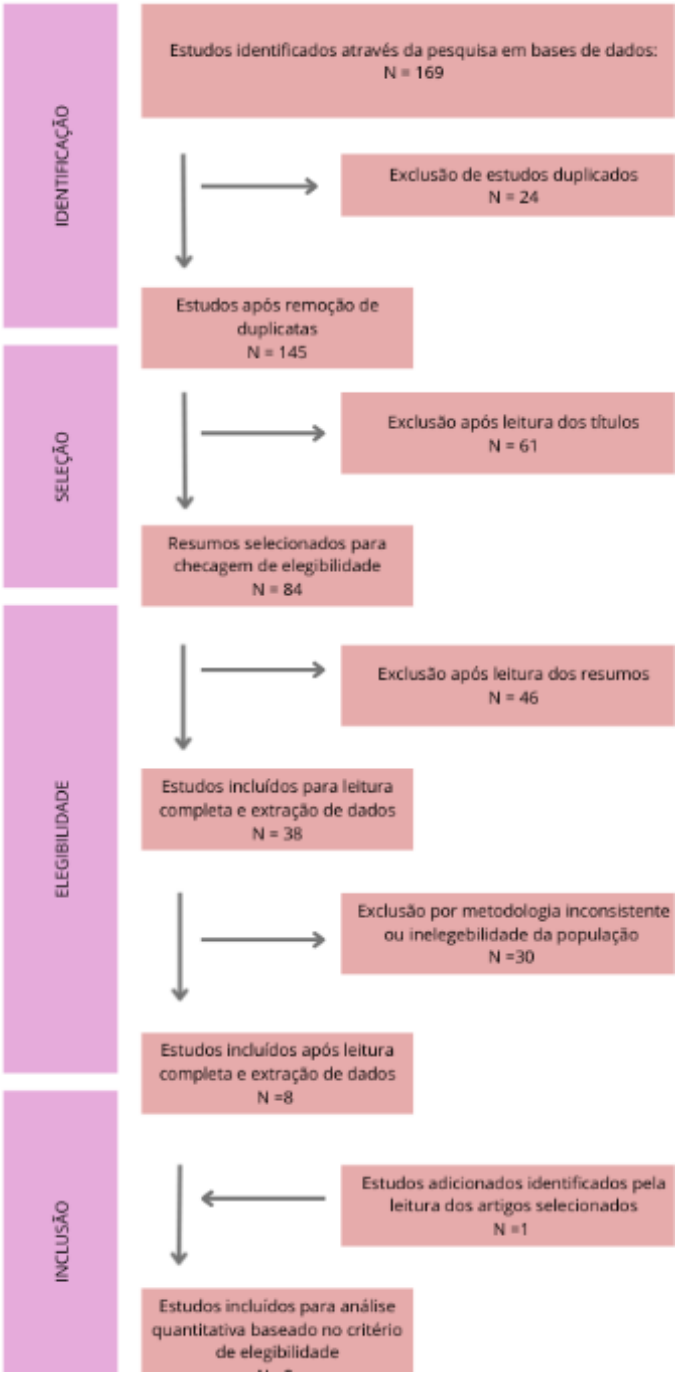
RESULTADOS

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 e Cochrane Library,

foram encontrados 169 estudos sobre o tema, destes 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 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.



Fonte: Dourado FR, et al., 2026.

Características dos estudos incluídos

As características dos estudos incluídos estão descritas no **Quadro 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 no **Quadro 1**.

Todos os nove estudos incluídos eram ECR, compreendendo o total de 420 participantes, sendo 216 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 (**Quadro 1**).

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

Referência/ Ano	País	Tipo de publicação	Desenho do estudo	Duração da Intervenção, em dias	Critérios de inclusão	Nº de participantes	Idade, em anos	Dose diária de CoQ10	Tipo de Estatina	Dose diária de estatina	Resultados Melhora dos SMRE
Young et al., 2007	Nova Zelândia	Publicação completa	ECR	84	Presença de SMRE	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 SMRE	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 SMRE, 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 SMRE 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 SMRE confirmados por desafio com estatina	41	58,0 ±20	400mg	Atorvastatina	10mg	Grupo CoQ10: 10/20 Grupo Placebo: 8/21 p=NI

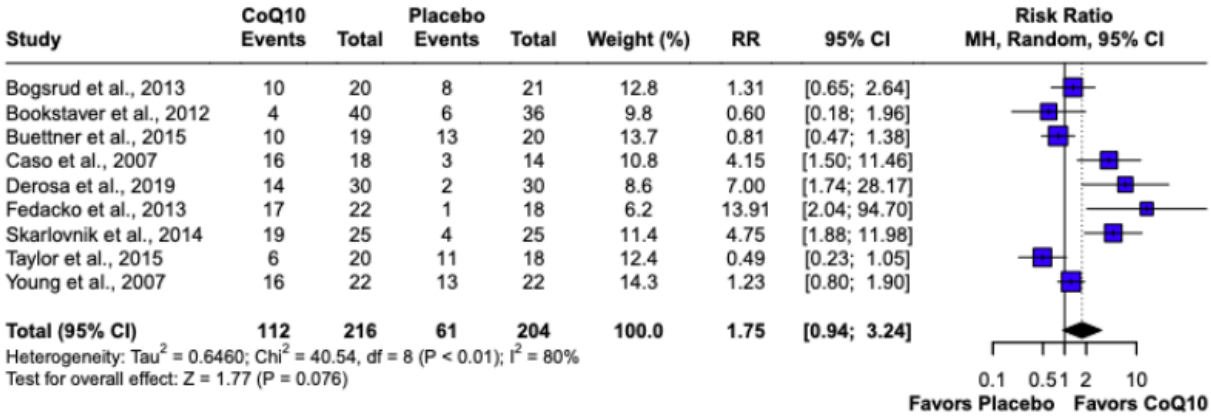
Referência/ Ano	País	Tipo de publicação	Desenho do estudo	Duração da Intervenção, em dias	Critérios de inclusão	Nº de participantes	Idade, em anos	Dose diária de CoQ10	Tipo de Estatina	Dose diária de estatina	Resultados Melhora dos SMRE
Skarlovnik et al., 2014	Eslovênia	Publicação completa	ECR	30	Em 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 SMRE 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 SMRE, 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 de SMRE
Fonte: Dourado FR, et al. 2026.

Benefícios da suplementação de CoQ10 no alívio dos SMRE

Quantos aos benefícios da suplementação de CoQ10, quatro dos nove estudos selecionados (Caso G, et al., 2007; Fedacko J, et al., 2013; Skarlovnik A, et al., 2014; Derosa G, et al., 2019) descreveram redução significativa dos SMRE no grupo de pacientes tratados com CoQ10, comparados aos controles que administraram placebo (**Quadro 1**). A metanálise demonstrou 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 SMRE

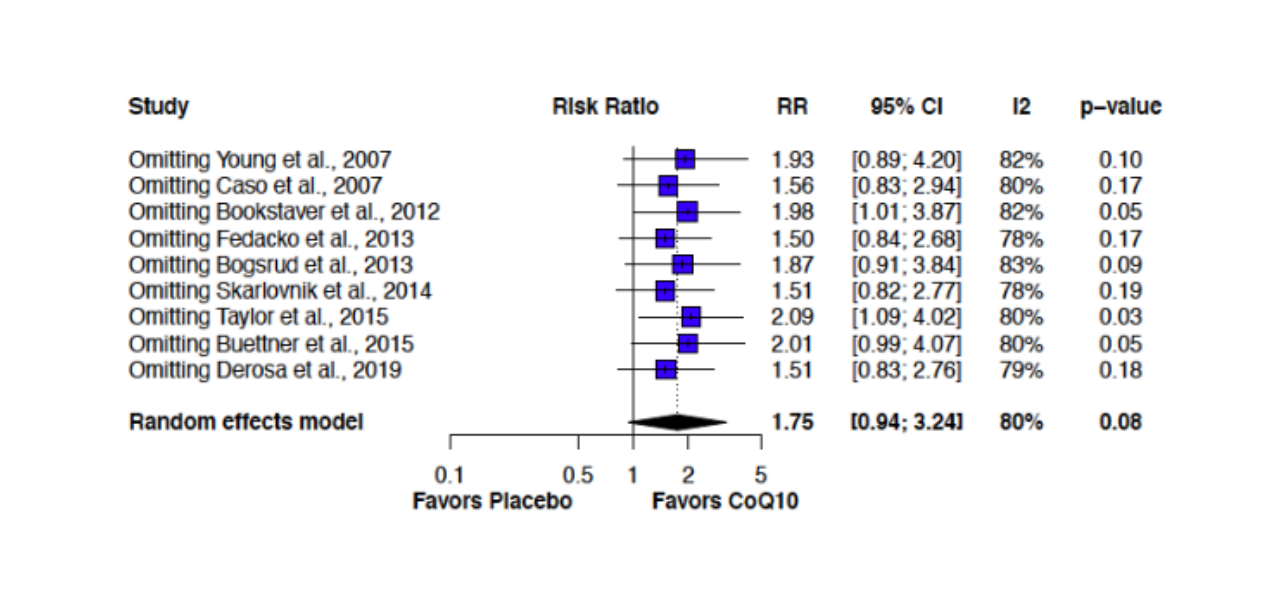


Fonte: Dourado FR, et al. 2026.

Uma limitação importante para interpretação do resultado é a alta heterogeneidade dos estudos incluídos (P < 0.01; I² = 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.

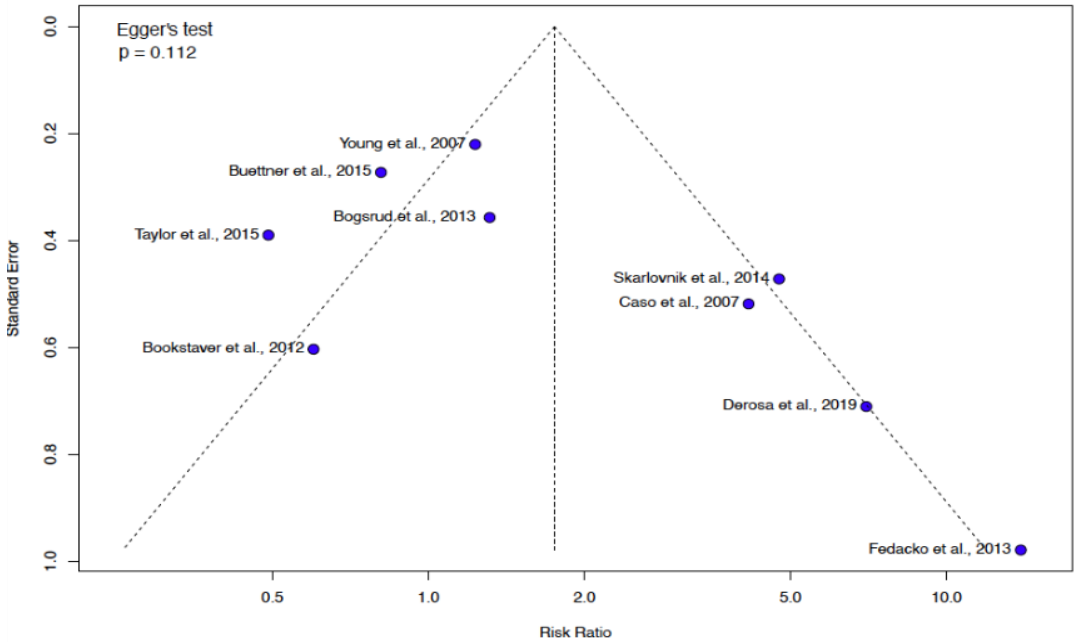
Na análise de sensibilidade por exclusão, observa-se um resultado estatisticamente significativo a favor dos benefícios da CoQ10 no alívio dos SMRE (RR 2,09; 95% CI 1,09 – 4,02; p = 0,03; I² = 80%) com a omissão do estudo Taylor BA, et al. (2015). Isso sugere que o estudo de Taylor BA, et al. (2015) pode ter influenciado negativamente a estimativa de efeito global, ocultando o potencial benefício da CoQ10 no alívio dos SMRE (**Figura 3**).

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



Fonte: Dourado FR, et al. 2026.

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



Fonte: Dourado FR, et al. 2026.

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.

DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática da literatura avaliou ensaios clínicos randomizados que investigaram o efeito da suplementação de 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 no **Quadro 1**. A metanálise não comprovou o benefício combinado da suplementação de 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 BA, 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 de CoQ10.

O estudo de Taylor BA, 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. Ademais, 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 próprio 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 Fedacko J, et al. (2013); Derosa G, et al. (2019); Young JM, et al. (2007); Bogsrud MP, et al. (2013); Bookstaver DA, 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 N, 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 Caso G, et al. (2007); Skarlovnik A, et al. (2014); Taylor BA, et al. (2015); Buetter C, et al. (2015) 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, já que representa 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 são aplicadas igualmente entre os indivíduos de cada estudo (POQUET N e LIN C, 2015).

Ademais, três dos estudos incluídos em nossa metanálise, Derosa G, et al. (2019); Bogsrud MP, et al. (2013); Bookstaver DA, et al. (2012), usaram também outros questionários para mensuração dos SMRE. Derosa G, et al. (2019) autilizou um questionário individual contendo um índice clínico arbitrário, mas sem validação estatística para análise. Bogsrud MP, 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 Agression Questionnaire, que avalia as condições de estresse

de aspecto físicopsicológico experimentadas pelos pacientes. Por fim, Bookstaver DA, 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, quatro revisões sistemáticas avaliaram o efeito combinado da suplementação de CoQ10 no alívio dos SMRE. Qu H, et al. (2018) comparou os efeitos da suplementação de CoQ10 no alívio dos SMRE, incluindo 12 estudos, entretanto, nem todos os estudos incluídos avaliaram SMRE, vez que quatro avaliaram somente os níveis de plasmáticos de CK em pacientes tratados com CoQ10 e placebo. A revisão sistemática e metanálise de Qu H, et al. (2018) demonstrou benefícios da suplementação de 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 BA, et al. (2015), mencionado anteriormente, fez parte dos estudos selecionados, mas não foi usado no cálculo do efeito combinado da suplementação de 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 C, et al. (2020), 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 de CoQ10 na melhoria dos SMRE, em comparação com o placebo.

Da mesma forma, a CoQ10 não interferiu com a proporção de pacientes que continuaram o tratamento com estatinas. Dois dos sete estudos incluídos na metanálise de Kennedy C, et al. (2020) 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, conduzida por Wei H, et al. (2021), demonstrou igualmente que a suplementação de 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 de CoQ10 no alívio dos SMRE, enquanto os demais foram usados somente na análise dos efeitos da CoQ10 na atividade plasmática da CK.

A metanálise mais recente, conduzida por Ahmad K, et al. (2024), incluiu cinco estudos e demonstrou o efeito benéfico da suplementação de CoQ10 em pacientes com SMRE. O estudo incluiu uma metanálise e quatro ensaios clínicos, dos quais, um não era controlado por placebo e outro não constava nas bases de dados utilizadas em nossas buscas (AHMAD K, et al., 2024). A metanálise de Ahmad K, et al. (2024) não incluiu o ensaio de Taylor BA, et al. (2015), discutido anteriormente.

O estudo de Zlatohlavek L, et al. (2012) avaliou o efeito da suplementação em pacientes com SMRE, porém não contou com grupo controle em uso de placebo, o que o exclui dos critérios de inclusão adotados nesta revisão. De forma semelhante, o ensaio de Yasser AN, et al. (2021) investigou a suplementação de CoQ10 em 39 pacientes em uso de atorvastatina, nas doses de 20 mg e 40 mg. Entretanto, seus resultados basearam-se exclusivamente em parâmetros laboratoriais, como níveis de CK, transaminases, sem incluir comparações clínicas dos SMRE antes e após a intervenção. Dessa maneira, pela ausência de avaliação clínica da relevância da suplementação de CoQ10, esse ensaio clínico randomizado também não foi incluído em nossa análise.

Nosso estudo se destaca uma vez que incluiu somente ensaios clínicos randomizados, 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. Outro diferencial importante foi a análise de sensibilidade por exclusão, que demonstrou um resultado significativo a favor dos benefícios da CoQ10 no alívio dos SMRE, com a omissão do estudo de Taylor BA, et al. (2015).

Como limitações do nosso estudo, apesar de apresentar uma casuística maior, comparada às demais 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 e o Cochrane Library, e incluídos somente estudos publicados em inglês, fato que pode ter omitido ensaios clínicos publicados em outras línguas.

As limitações apresentadas podem ter dificultado a demonstração do efeito combinado do uso de CoQ10 no alívio dos SMRE. 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 BA, et al. (2015), que favoreceu a intervenção com a CoQ10, reforçam a necessidade do desenvolvimento de ensaios clínicos 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.

CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática e metanálise não comprovou o benefício combinado da suplementação de 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. BRUNHAM LR, et al. Dyslipidemia and the Current State of Cardiovascular Disease: Epidemiology, Risk Factors, and Effect of Lipid Lowering. Can J Cardiol. 2024; 40(8S): S4-S12.
2. DORAN AC. Inflammation Resolution: Implications for Atherosclerosis. Circ Res. 2022; 130(1): 130-148.
3. SMITH DD, COSTANTINE MM. The role of statins in the prevention of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2022; 226(2S): S1171-S1181.
4. ZALESKI AL, et al. Coenzyme Q10 as Treatment for Statin-Associated Muscle Symptoms-A Good Idea, but…. Adv Nutr. 2018; 9(4): 519S-523S.
5. MOLLAZADEH H, et al. Effects of statins on mitochondrial pathways. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2021; 12(2): 237-251.
6. FALUDI AA, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. Arq Bras Cardiol. 2017; 109(2 Supl 1): 1-76.
7. NAWARSKAS JJ. HMG-CoA reductase inhibitors and coenzyme Q10. Cardiol Rev. 2005; 13(2): 76-9.
8. CHEN W, et al. Coenzyme Q10 supplementation for the treatment of statin-associated muscle symptoms. Future Cardiol. 2022; 18(6): 461-470.
9. QU H, et al. Effects of Coenzyme Q10 on Statin-Induced Myopathy: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Am Heart Assoc. 2018; 7(19): e009835.
10. KENNEDY C, et al. Effect of Coenzyme Q10 on statin-associated myalgia and adherence to statin therapy: A systematic review and meta-analysis. Atherosclerosis. 2020; 299: 1-8.
11. WEI H, et al. Effects of coenzyme Q10 supplementation on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ir J Med Sci. 2022; 191(2): 719-725.

12. CASO G, et al. Effect of coenzyme q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. Am J Cardiol. 2007; 99(10): 1409-12.
13. FEDACKO J, et al. Coenzyme Q(10) and selenium in statin-associated myopathy treatment. Can J Physiol Pharmacol. 2013; 91(2): 165-70.
14. SKARLOVNIK A, et al. Coenzyme Q10 supplementation decreases statin-related mild-to-moderate muscle symptoms: a randomized clinical study. Med Sci Monit. 2014; 20: 2183-8.
15. DEROSA G, et al. Coenzyme Q10 liquid supplementation in dyslipidemic subjects with statin-related clinical symptoms: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Drug Des Devel Ther. 2019; 13: 3647- 3655.
16. TAYLOR BA, et al.. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed statin myopathy. Atherosclerosis. 2015; 238(2): 329-35.
17. YOUNG JM, et al. Effect of coenzyme Q(10) supplementation on simvastatin-induced myalgia. Am J Cardiol. 2007; 100(9): 1400-3.
18. BOGSRUD MP, et al. No effect of combined coenzyme Q10 and selenium supplementation on atorvastatin-induced myopathy. Scand Cardiovasc J. 2013; 47(2): 80-7.
19. BOOKSTAVER DA, et al. Effect of coenzyme Q10 supplementation on statin-induced myalgias. Am J Cardiol. 2012; 110(4): 526-9.
20. RAJAS N, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. Pain. 2020; 161(9): 1976-1982.
21. BUETTNER C, et al. CoQ10 does not improve statin myalgia: a randomized controlled trial. Atherosclerosis. 2015; 241(1): e206.
22. POQUET N, LIN C. The Brief Pain Inventory (BPI). J Physiother. 2016; 62(1): 52.
23. AHMAD K, et al. Effectiveness of Coenzyme Q10 Supplementation in Statin-Induced Myopathy: A Systematic Review. Cureus. 2024; 16(8): e68316.
24. YASSER AN, et al. Assessment of some clinical and biochemical parameters after combining coenzyme q10 to statin in dyslipidemic patients. International Journal of Drug Delivery Technology, 2021; 11(3): 904.
25. ZLATOHLAVEK L, et al. The effect of coenzyme Q10 in statin myopathy. Neuro Endocrinol Lett. 2012; 33 Suppl 2:98-101.