

**UniAGES
Centro Universitário
Bacharelado em Farmácia**

SAYURI SALVADOR ANDRADE SILVA

**USO DE ESTATINAS E SUPLEMENTAÇÃO COM COENZIMA
Q10: uma revisão narrativa**

**Paripiranga
2021**

SAYURI SALVADOR ANDRADE SILVA

**ESTATINAS, IDOSOS E SUPLEMENTAÇÃO COM
COENZIMA Q10: uma revisão narrativa**

Monografia apresentada no curso de graduação do Centro Universitário AGES como um dos pré-requisitos para obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. MSc. Professor Fábio Kovacevic Pacheco.

Paripiranga
2021

SAYURI SALVADOR ANDRADE SILVA

**USO DE ESTATINAS E SUPLEMENTAÇÃO COM COENZIMA Q10:
uma revisão narrativa**

Monografia apresentada como exigência parcial para obtenção do título de bacharel em Farmácia, à Comissão Julgadora designada pela Coordenação de Trabalhos de Conclusão de Curso do UniAGES.

Paripiranga, ____ de _____ de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof. MSc. Professor Fábio Kovacevic Pacheco
UniAGES

EXAMINADOR (A)
UniAGES

Dedico este trabalho a toda minha família.

A Deus que foi meu suporte ate aqui.

AGRADECIMENTOS

Antes de qualquer coisa, agradeço ao Criador de tudo que me presenteou com vida e saúde para chegar até aqui. Não foi fácil, mas a certeza que eu tenho é que Ele sempre esteve ali segurando minha mão, me guiando como filha, sem Ele nada seria possível.

Posteriormente, a minha base, minha família, meu irmão que sempre me fez externar o meu melhor para que eu possa guiá-lo, sendo motivo de orgulho. Aos meus pais, que me moldaram apresentando o amor, sou grata por todo esforço que tiveram referente à minha educação. Obrigada pai, que quando eu decidi largar tudo pra começar essa jornada no meio de 2016, me deu o maior apoio e não mediu esforços para que eu iniciasse essa caminhada e me ajudou até aqui. Obrigada mãe, por toda ajuda e incentivo. Vocês foram peças-chaves para essa conquista.

Ao meu marido, Heitor, que quando eu resolvi começar a estudar, após 4 anos parada, me apoiou e encorajou, sempre me dando suporte e acreditando no meu potencial, preocupado por conta das longas viagens, aguentando minhas agonias em épocas de prova e toda ajuda nos períodos de estágio. Com certeza, foi um dos que pegou na minha mão e ajudou a subir degraus dessa história.

Esta jornada de 5 anos nos proporciona novas famílias e, uma delas, que levarei no meu coração sempre, será toda minha turma em especial: minha “quadrilha”, Neiclesse, Rachel, Erivaldo, Diego, Franciêlsa, Mariane, Érica, principalmente Cinthia, muito além de colegas de universidade, foi uma dádiva que serei eternamente grata, ainda temos muitas coisas para viver e rir juntas.

Outra família, que fui presenteada, foi minha república, onde muitas passaram e tenho boas memórias, Maiane, Andressa, Rhayane, Windy, Karine, Eduarda, Maqueila, Carla, Alessa, Tais, em especial a Luana, que me acolheu na sua república e me norteou nessa nova trajetória e, minha amiga Brunna, companheira de quarto e aventuras vocês duas me acompanharam desde início, dando suporte, nem éramos do mesmo curso, mas sempre nos ajudávamos e trocávamos experiências, perdemos noites, umas estudando, outras nas estradas, mas sempre com vários risos frouxos, tirando toda tensão que a universidade nos proporcionava tornaram tudo mais leve, amo vocês muito obrigada por tudo.

Agradeço ao meu orientador, professor e coordenador, Fabio Kovacevic, obrigada, por desde o 1º período nos auxiliar e amparar diante das dificuldades de todo processo com todo carinho e maestria. A todo corpo docente que tive a honra de conhecer e receber conhecimento, especialmente, Valléria, Ingrid, Daniela, Anderson, Gustavo, Gabriela e Carlos, para que eu possa exercer minha profissão com segurança e amor.

Não poderia deixar de agradecer a Sisnando, que foi quem me e aconselhou a cursar farmácia e me abriu portas quando eu precisei. Sou muita grata, também, a farmacêutica Daiane que me apresentou a profissão farmacêutica, sempre me tratou com muito carinho e, mesmo sem perceber, me ensinou muito sobre esse universo que é a farmácia.

A instituição UniAGES, que ao longo da minha formação me proporcionou um ambiente seguro e agradável e contribuiu para a construção do meu sonho.

.

Aprender é mudar.

Buda

RESUMO

Introdução: As estatinas são uma classe de drogas redutoras do colesterol que reduzem, significativamente, o risco de doenças cardiovasculares. Apesar de sua segurança e eficácia, os efeitos colaterais musculoesqueléticos, particularmente a mialgia, são proeminentes e, é a razão mais comum para a interrupção. A suplementação com coenzima Q10 parece um passo lógico para sua redução. Realizar uma síntese crítica da literatura sobre o uso de estatinas e coenzima Q10 e seus desfechos clínicos **Metodologia:** Os estudos disponíveis na literatura foram identificados sem limite temporal. A busca dos estudos foi realizada nas seguintes bases de dados: SciELO, Lilacs, Google acadêmico e PubMed/MedLine. A busca dos estudos foi realizada nas seguintes bases de dados: Google acadêmico e PubMed/MedLine. Para a identificação dos artigos, foram utilizados os seguintes descritores: “dislipidemia”, “hiperlipidemia”, “hipercolesterolemia”, “estatina” “Coenzima Q10”. **Resultados:** Os trabalhos foram retirados, em sua maioria, 64% (n=14) da base de dados da Google Acadêmico, enquanto que 36% (n=8) eram resultantes de buscas no MedLine/PubMed. Com relação aos principais resultados, observou que os benefícios do uso de estatinas em idosos, em idade avançada, os desfechos são incertos; a combinação de exercícios físicos com estatinas corrobora com os desfechos clínicos positivos. Com relação às miopatias causadas por estatinas, as evidências foram inconclusivas. **Conclusão:** Após análise dos ensaios clínicos controlados, que fizeram para desta revisão, o efeito da suplementação com coenzima Q10 na miopatia por estatinas foi inconclusivo.

PALAVRAS-CHAVE: Estatinas. Miopatia. Suplementação.

ABSTRACT

Introduction: Statins are a class of cholesterol-lowering drugs that significantly reduce the risk of cardiovascular disease. Despite its safety and efficacy, musculoskeletal side effects, particularly myalgia, are prominent and are the most common reason for treatment discontinuation. Coenzyme Q10 supplementation seems a logical step towards its reduction. Carry out a critical synthesis of the literature on the use of statins and coenzyme Q10 and their clinical outcomes.

Methodology: The studies available in literature were determined without a time limit. The search for studies was performed in the following databases: SciELO, Lilacs, Google academic and PubMed/MedLine. The search for studies was performed in the following databases: Google academic and PubMed/MedLine. To identify the articles, the following descriptors were used: “dyslipidemia”, “hyperlipidemia”, “hypercholesterolemia”, “statin” and “Coenzyme Q10”.

Results: Most of the works were picked 64% (n=14) from the Google Scholar database, while 36% (n=8) were the result of searches in MedLine/PubMed. Regarding the main results, it was observed that the benefits of the use of statins in elderly people at an advanced age, the outcomes are uncertain, the combination of physical exercise with statins corroborates the positive clinical outcomes. Regarding myopathies caused by statins, the evidence was inconclusive.

Conclusion: After analyzing the controlled clinical trials performed for this review, the effect of coenzyme Q10 supplementation on statin myopathy was inconclusive.

KEYWORDS: Statins. Myopathy. Supplementation.

LISTAS

LISTA DE FIGURAS

1: Etapas para triagem e seleção dos artigos	16
2: Prática do exercício entre idosos	20
3: Circulação do colesterol no sangue	22
4: Placa aterosclerótica.....	23
5: Estágio da biossíntese do colesterol e ação das estatinas.....	24
6: Estruturas químicas de todas as principais estatinas exceto Compactin (originalmente ML-236B, mevastatina), estão atualmente disponíveis para tratamento humano	25
7: Estrutura química da rosuvastatina, indicando a lipofilicidade relativa de diferentes estatinas, expressa pelo log D a pH 7,4	26
8: Esquema do mecanismo proposto de mialgia em resposta ao tratamento com estatinas	36

LISTA DE GRÁFICOS

1: Delineamento dos estudos inclusos na revisão.....	17
--	----

LISTA DE QUADROS

1: Estratégia de Busca.....	15
2: Redução dos valores de LDL correspondente a cada estatina (mg)	29

LISTA DE TABELAS

1: Principais características farmacocinéticas das estatinas	28
2: Principais características farmacocinéticas das estatinas	28

LISTA DE SIGLAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
ASCV	Risk for Atherosclerotic Cardiovascular Disease
CARDS	Estudo Colaborativo de Atorvastatina Diabetes
DCV	Doenças cardiovasculares
DM	Diabetes Mellitus
HDL	Lipoproteínas de alta densidade
IM	Interações medicamentosas
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
MEGA	Manejo de Colesterol Elevado no Grupo de Prevenção Primária de Adultos Japoneses
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
RAM	Reações Adversa aos Medicamentos
SAMS	Sintomas Musculares Associados a Estatinas
STOMP	Statins on Muscle Performance
SUS	Sistema Único de Saúde
VLDL	Lipoproteínas de muito baixa densidade

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 MÉTODO	15
2.1 Estratégias de busca.....	15
2.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	16
3 RESULTADOS	17
4 DISCUSSÃO	19
4.1 Idosos e a polifarmácia	19
4.2 Perfil da dislipidemia	21
4.3 A farmacologia das estatinas	23
4.4 Uso de estatinas por idosos.....	32
4.5 Coenzima Q10 no tratamento das miopatias	33
5 CONCLUSÃO	37
REFERÊNCIAS	38
ANEXOS	47

1 INTRODUÇÃO

As dislipidemias podem ser classificadas em: hiperlipidemias e hipolipidemias. A primeira é caracterizada pelo nível elevado de lipoproteínas e, a segunda, por seus baixos níveis plasmáticos. A origem pode ser genética ou secundária, devido ao estilo de vida inadequado, condições mórbidas e uso de determinados medicamentos (BRASIL, 2017).

Devido essa doença ser fator de risco para doenças cardiovasculares (DCV) e cerebrovasculares (ACV), como a aterosclerose e o infarto agudo do miocárdio, o Sistema Único de Saúde (SUS), tem gastos anuais em cerca de 1,3 bilhão de reais para tratamento ambulatorial e hospitalar. O tratamento recomendado vai desde as mudanças no estilo de vida, como hábitos alimentares saudáveis e/ou, quando necessário, farmacoterapia adequada (MINAME, 2013; RIBEIRO, 2015).

Com relação à farmacoterapia, as estatinas estão entre os principais medicamentos utilizados nas dislipidemias. Esta classe de fármacos tem como mecanismo de ação farmacológica: inibir competitivamente a HMG-CoA redutase e, conseqüentemente, diminuir a taxa da biossíntese do colesterol. Contudo, apesar desses medicamentos reduzirem os principais eventos vasculares e a mortalidade vascular, há incertezas sobre sua eficácia e segurança em idosos (OLIVEIRA, 2017; ARMITAGE, 2019).

De acordo com Horondischi e seus colaboradores (2019), para o uso de estatinas em idosos é necessário, inicialmente, avaliar os benefícios e as desvantagens da terapia, especialmente em pacientes que recebem altas doses. Com relação às desvantagens, destaca-se entre os principais efeitos colaterais: distúrbios musculoesqueléticos (ex.: miopatia) e diabetes.

No que diz respeito aos benefícios, o Heart Protection Study avaliou pacientes com doenças cardiovasculares ou diabetes, que receberam 40mg de sinvastatina por dia versus placebo e, concluíram que, o risco de eventos cardiovasculares foi reduzido em 18% em indivíduos com idade entre 70 e 80 anos, tratados com sinvastatina e em 24% naqueles com menos de 65 anos.

Perante o exposto, esta revisão justifica-se pela necessidade de avaliar o uso de estatinas no controle de dislipidemias em idosos, seu impacto e as

possíveis ferramentas para otimização da qualidade de vida dos usuários desta classe farmacológica, como a Coenzima Q10. Visto que, a terapia com estatinas em populações mais idosas tem sido fonte de muitos dilemas, sendo, essencial analisar as evidências, diretrizes e o impacto nesta faixa etária.

Por fim, este trabalho tem como objetivo geral realizar uma síntese crítica da literatura sobre o uso de estatinas e seus desfechos clínicos em idosos. Além disso, possui os seguintes objetivos específicos: descrever a fisiopatologia da doença; avaliar os desfechos da suplementação de Coenzima Q10 em idosos usuários de estatinas e discorrer sobre a farmacoterapia.

2 MÉTODO

Esta pesquisa é uma revisão da literatura. Neste sentido, este estudo é caracterizado pela análise e pela síntese de informação sobre determinado tema. Com o objetivo de resumir o corpo de conhecimento sobre o assunto de interesse (MANCINI, 2006; PEREIRA, 2018).

2.1 Estratégias de busca

Os estudos disponíveis na literatura foram identificados de janeiro de 2010 a janeiro de 2021. A busca dos estudos foi realizada nas seguintes bases de dados: SciELO, Lilacs, Google acadêmico e PubMed/MedLine. Adicionalmente, foi realizada uma busca manual por meio da análise das referências dos artigos incluídos (Quadro 1). A busca dos artigos, livros, dissertações, diretrizes e teses foi realizada nos idiomas inglês, espanhol e português. Para a identificação dos artigos, foram utilizados os seguintes descritores: “dislipidemia”, “hiperlipidemia”, “hipercolesterolemia”, “estatina” “Coenzima Q10”. Os descritores foram adaptados para cada base de dados e combinados por meio dos operadores booleanos (OR, AND e NOT).

Base de dados: SciELO, Lilacs, Google acadêmico e PubMed/MedLine

Estratégia de busca: A: (dislipidemia OR hiperlipidemia OR hipercolesterolemia) AND estatina AND idosos

B: (dyslipidemia or hyperlipidemia or hypercholesterolemia) and statin and elderly

Quadro 1. Estratégia de Busca.

Fonte: Criação do autor (produzido em 2021).

2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Os títulos e resumos dos trabalhos foram avaliados conforme os seguintes critérios de inclusão, pré-definidos para determinar a relevância do tema: (i) estudos que avaliam os desfechos clínicos das estatinas em idosos. Comentários, editoriais, teses de doutorado, dissertações de mestrado, artigos que não estavam em português, espanhol e inglês ou artigos que não estavam disponíveis na íntegra foram categorizados como critérios de exclusão (FIGURA 1).

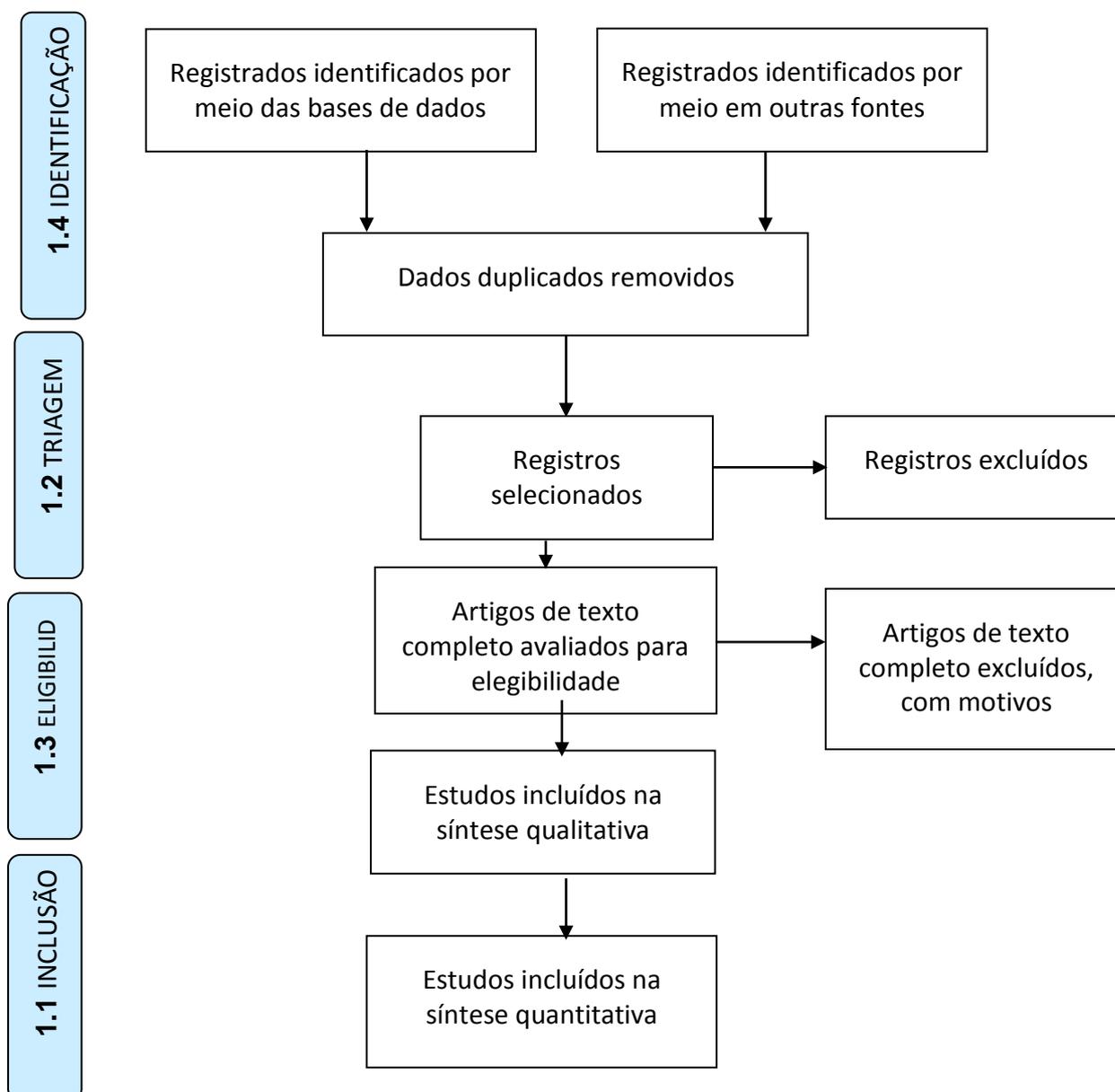


Figura 1: Etapas para triagem e seleção dos artigos
Fonte: Próprio Autor (produzida em 2021).

3 RESULTADOS

A triagem inicial, feita com descritores, nos idiomas português e inglês: “dislipidemia”, “hiperlipidemia”, “hipercolesterolemia”, “estatina”, “idosos” permitiu a identificação de 10.558 títulos, sendo 23,3% (n=2.470) na plataforma Google Acadêmico e 76,6% (n=8,088) na plataforma MEDLINE/Pub Med. Após a triagem, e análise de resumos e artigos na íntegra, 22 artigos fizeram parte desta revisão.

Os trabalhos foram retirados em sua maioria 64% (n=14) da base de dados da Google Acadêmico, enquanto que 36% (n=8) eram resultantes de buscas no MedLine/PubMed. Quando ao delineamento, observou-se que maior parte dos estudos eram 57% (n=12) revisão da literatura e dissertações de mestrado 19% (n=4) (GRÁFICO 1).

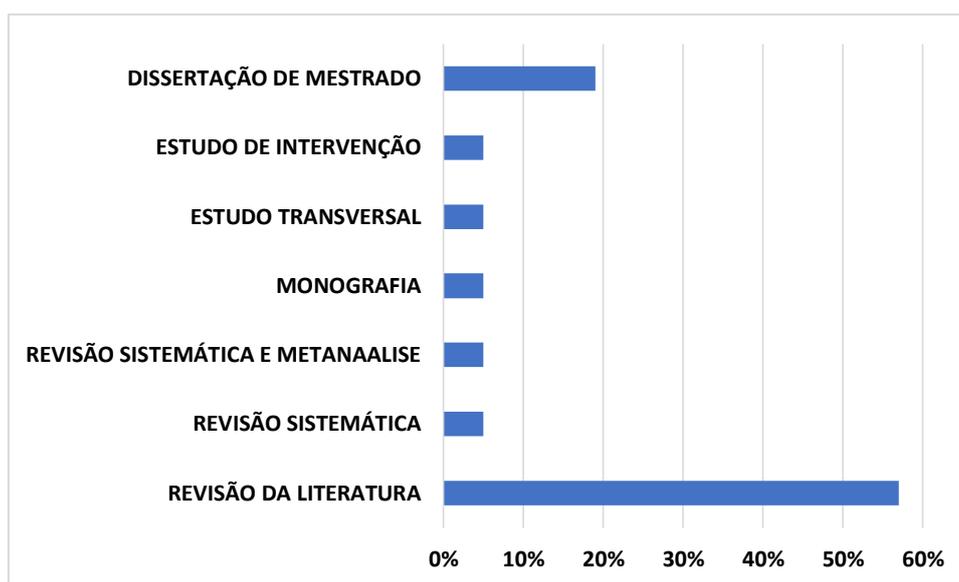


Gráfico 1: Delineamento dos estudos inclusos na revisão.

Fonte: Próprio Autor (produzido em 2021).

Com relação aos principais resultados, observou-se que os benefícios do uso de estatinas em idosos em idade avançada são incertos, a combinação de exercícios físicos com estatinas, corrobora com os desfechos clínicos positivos. A suplementação com coenzima Q10 melhorou os sintomas associados devido ao uso dessa classe de fármacos. Contudo, os resultados foram

inconclusivos. O principal medicamento avaliado no tratamento das dislipidemias foi a sinvastatina. Com relação às miopatias causadas por estatinas, as evidências foram inconclusivas. Ademais, um estudo constatou que os baixos de níveis de VIT D como fator de risco para o desenvolvimento de miopatias no uso de estatinas.

4 DISCUSSÃO

4.1 Idosos e a polifarmácia

O conceito, construído como produto de uma formulação reflexiva, um método que consiste em partir do particular concreto do fenômeno que é parte do social, para se chegar às categorias mais universais mais gerais, mas que captem a complexidade desse particular-concreto por meio das determinações que levam o fenômeno a fazer parte daquele todo.

Neste contexto, a saúde como conceito, é caracterizada pela medida da capacidade de realização das aspirações e da satisfação das necessidades, contrapondo o conceito simplório de ausência de doenças. Logo, pode – se inferir que o foco da saúde está relacionado à funcionalidade global do indivíduo, definida como a capacidade de gerir a própria vida ou cuidar de si mesmo. Para o idoso este conceito está relacionado pela sua condição de autonomia e independência que pela sua presença de doença orgânica (BRASIL, 2012).

Segundo a Política Nacional do Idoso (2012), o conceito de idoso é definido pela sua condição de autonomia e independência do que pela presença ou ausência de doença orgânica (FIGURA 2). Logo, a autonomia do idoso está ligado a cognição, humor, mobilidade e comunicação. As doenças ou condições de saúde podem comprometer os sistemas funcionais por diversos mecanismos e causar incapacidades e o óbito. A polipatologia, poli-incapacidade, e polifarmácia são comuns no idoso e constituem um dos principais fatores de risco para o idoso.



Figura 2: Prática do exercício entre idosos.
Fonte: Ministério da Saúde.

De acordo com Secoli (2010), a polifarmácia é definida como o uso de cinco ou mais medicamentos, sendo esta prática associada ao aumento do risco e das gravidades das Reações Adversas aos Medicamentos (RAM), de precipitar interações medicamentosas (IM), toxicidade cumulativa, além de ocasionar erros de medicação, aumento da morbimortalidade e redução na adesão ao tratamento. Esta prática é mais comum em pacientes portadores de doenças crônicas, principalmente, idosos que tendem a ter condições mais complicadas, visto que respondem de forma diferente a terapia medicamentosa, devido as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas em comparação aos pacientes mais jovens.

Molokhia & Majeed (2017), descrevem em seu manuscrito que por volta dos 65 anos de idade, cerca de oito dos 20 anos de vida em média restantes, podem ser vividos em uso de polifarmácia. A polifarmácia pode ocorrer em três situações: Prescrição excessiva (mais medicamentos que o necessário), prescrição incorreta de um medicamento necessário e prescrição insuficiente (falha na prescrição de um medicamento clinicamente indicado).

Vieira e Cassiani (2014) avaliaram o perfil de utilização de medicamentos em um grupo de pacientes idosos em uma unidade de saúde. Neste estudo, os autores verificaram a baixa adesão e conhecimento sobre os medicamentos prescritos para o tratamento. O potencial para não adesão aumenta conforme aumenta o número de substâncias prescritas. Os medicamentos mais utilizados pelos participantes

foram o ácido acetilsalicílico (AAS); o omeprazol; a metformina; a hidroclorotiazida e a sinvastatina.

Outro exemplo dos riscos da polifarmácia é o Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), que caracterizou as IM graves, em pacientes portadores de Diabetes Mellitus (DM) e polifarmácia. As IM mais frequentes foram a associação insulina + metformina e insulina + inibidores da enzima conversora de angiotensina. No que concerne à primeira associação, esta pode aumentar o risco, ou baixo teor de açúcar no sangue, podendo causar sintomas como fome, fraqueza, palpitações e taquicardia. Nascimento e colaboradores (2018) descrevem que, a prevalência da polifarmácia aumenta com o uso de medicamentos relacionados às classes de anti-hipertensivos, antidiabéticos e estatinas.

4.2 Perfil da dislipidemia

As doenças cardiovasculares (DCV) tem alta incidência e corrobora com milhares de mortes no Brasil. Neste contexto, a dislipidemia, é caracterizada como distúrbio que causa alterações nos níveis séricos dos lipídeos. São inúmeros os fatores de risco como: alimentação inadequada, obesidade, histórico familiar, sedentarismo, hipertensão arterial, consumo de bebidas alcólicas, tabagismo e dentre outros (RIBAS; SILVA, 2014).

A circulação do colesterol no sangue se dá através da ligação do lipídeo com a proteína, o que denominamos de lipoproteínas, que como já falado, pode ser alta, baixa ou muito baixa, dependendo das respectivas quantidades de gordura e proteína. Após serem absorvidas pelas células intestinais, as diversas partículas são utilizadas na produção de quilomícrons, remanescentes de quilomícrons e ácidos graxos também são capturados pelo fígado, em que são utilizados na formação de VLDL (FIGURA 3). Neste sentido, pode-se classificar o colesterol em lipoproteínas de baixa densidade (LDL), lipoproteínas de alta densidade (HDL), lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e triglicerídeos (NETO, 2012).

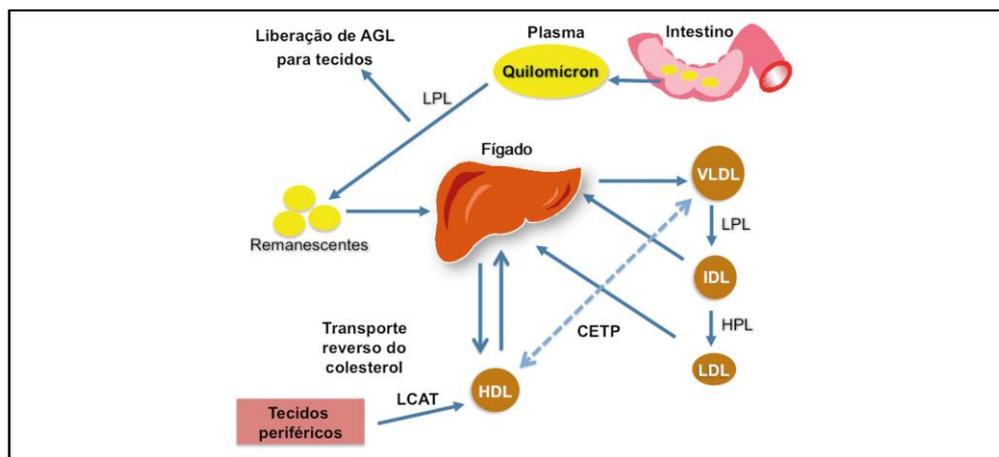


Figura 3: Circulação do colesterol no sangue.

Fonte: Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2017.

O LDL 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. O HDL 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. No que diz respeito ao VLDL, este se apresenta na forma de mais gordura e menos proteínas (NETO, 2012).

Para o diagnóstico, são necessários o diagnóstico clínico e os exames laboratoriais. O perfil lipídico ou lipidograma é definido como um exame de sangue que busca determinar as respectivas quantidades de lipídios na circulação sanguínea. No lipidograma 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 triglicerídeos (menor que 150mg/dl apresentando um limite máximo entre 150 e 199 mg/dl) (RAMOS, 2012).

No que tange aterosclerose, esta é definida como uma afecção das artérias, que se apresenta em formas de lesões com aspecto de placas. A dislipidemia, por sua vez, é um dos fatores de risco que tende a promover a deflagração da aterosclerose e provocar o entupimento das artérias, ocasionada devido ao aumento dos níveis de colesterol total, triglicerídeos e LDL, e diminuição nas taxas de HDL (RAMOS, 2012; KURMUS, 2020).

Logo, a aterosclerose é definida pelo acúmulo de depósitos de gorduras, que

crecem de forma lenta para o interior do lúmen arterial e conseqüentemente provoca uma redução de aporte sanguíneo nos órgãos vitais (KURMUS, 2020). A placa de ateroma formada é iniciada a partir da acumulação de LDL (que sofrem oxidação) no espaço subendotelial (FIGURA 4).

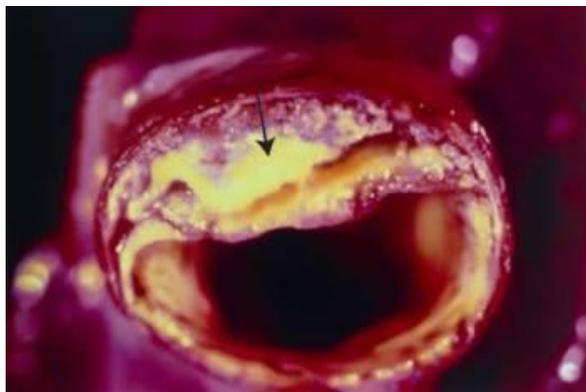


Figura 4: Placa aterosclerótica.
Fonte: Manual MSD.

Ademais, a dislipidemia está ligada a outras doenças crônicas. No caso a hipertensão acelera o surgimento da aterosclerose. Neste sentido, o tratamento para a dislipidemia é essencial, pois irá buscar reduzir a pressão arterial, controlando os níveis pressóricos, atenuando a disfunção endotelial da aterosclerose e também diminuindo o dano renal (RAMOS, 2012; FALUDI, 2017 KURMUS, 2020).

Destarte, a hipercolesterolemia pode provocar efeitos primários e danos aos vasos e tônus vascular, além de ocasionar a disfunção endotelial (onde às células não iriam controlar o tônus vascular e consigo irá liberar fatores que determinam atividades contrárias das células musculares) (RAMOS, 2012; FALUDI, 2017 KURMUS, 2020).

4.3 A farmacologia das estatinas

As estatinas são moléculas de origem fúngica, são categorizados como inibidores da enzima hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) redutase. Ao inibir um passo importante na via biossintética dos esteróis, as estatinas são medicamentos

poderosos para baixar o colesterol e têm proporcionado contribuições notáveis para a prevenção de doenças cardiovasculares (FIGURA 5).

As estatinas agem inibindo a atividade da enzima HMG-CoA redutase, não permitindo a formação de mevalonato, o que acarreta a redução na síntese hepática do colesterol e, como consequência, aumento da síntese dos receptores de Lipoproteínas de baixa densidade nos hepatócitos, aumentando assim a sua captação da circulação para repor o colesterol intracelular (BONFIM, 2015).

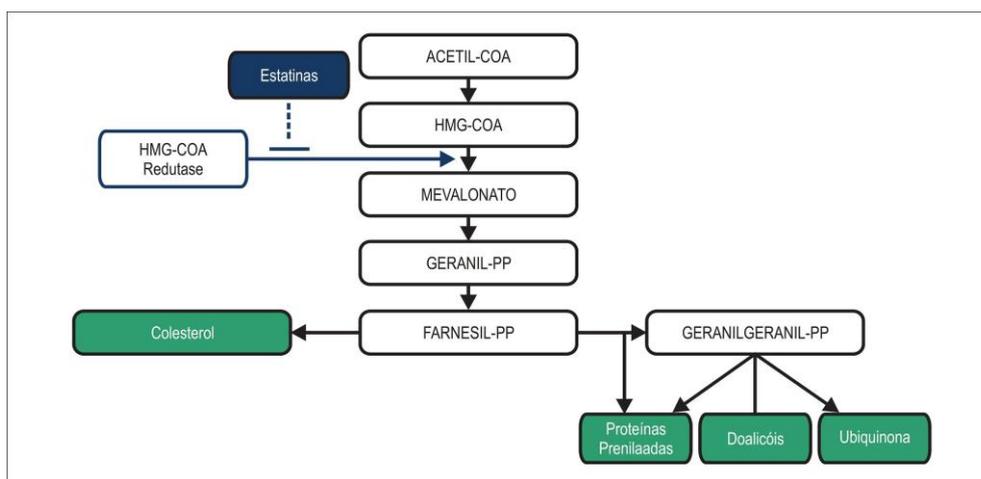


Figura 5: Estágio da biossíntese do colesterol e ação das estatinas.
Fonte: (BONFIM, 2015).

A sua descoberta remonta há cerca de 40 anos, com diversos posicionamentos quanto ao seu uso e eficácia terapêutica. Esta classe de fármacos são o resultado de uma pesquisa microbiológica sobre um novo alvo de atividade antibacteriana. A descoberta de Endo e colaboradores, em 1976, foi que estes compostos afetam o crescimento bacteriano ao inibir esta enzima chave da biossíntese do colesterol.

O trabalho inicial sobre compactina em células humanas realizado por Goldstein e Brown (1978), abriu o caminho para esta área mais emocionante da terapia. Ao trabalhar em cultura de fibroblastos e células adrenais, tornou-se claramente aparente que a droga induziu uma suprarregulação da HMG-CoA redutase, indicando assim que a produção da enzima está sob repressão de feedback constante pelo colesterol do produto final, e que a compactina (fornecida por Beecham) liberou a repressão.

Logo, com o desenvolvimento da química medicinal, levou à disponibilidade final na clínica de sete moléculas de estatina, caracterizadas por diferenças na biodisponibilidade, lipo/hidrofilia, citocromo P-450 metabolismo mediado e mecanismos de transporte celular. Essas diferenças são refletidas em seu poder relativo (redução de mg de colesterol LDL por dose de mg) e, possivelmente, em toxicidades parenquimatosas ou musculares (FIGURA 6).

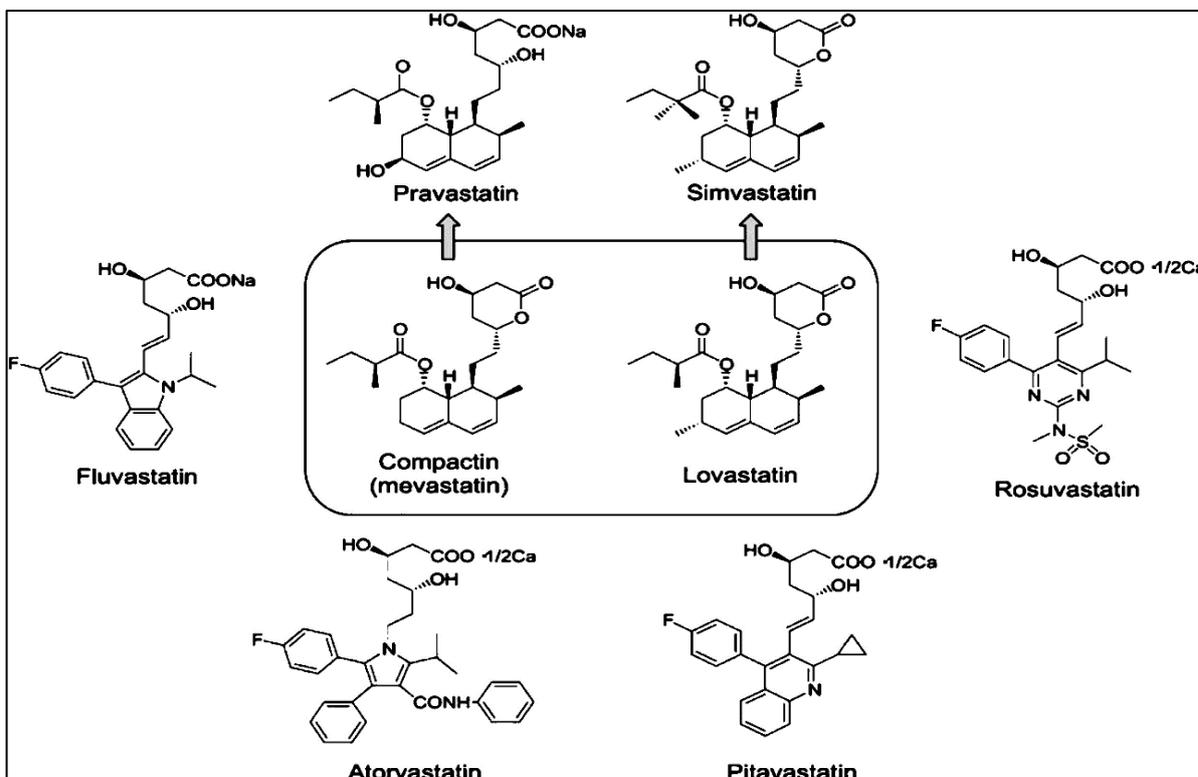


Figura 6: Estruturas químicas de todas as principais estatinas exceto Compactin (originalmente ML-236B, mevastatina), estão atualmente disponíveis para tratamento humano.

Fonte: (SIRTORE, 2014).

No que diz respeito a absorção e o metabolismo das estatinas, estas são classificadas como drogas anfífilas. Eles precisam entrar nas células, seja diretamente por interações de membrana no caso de agentes lipofílicos (simvastatina, fluvastatina, atorvastatina) ou por meio de proteínas transportadoras no caso de agentes hidrofílicos como pravastatina. A rosuvastatina tem um comportamento intermediário (FIGURA 7).

No que concerne à absorção intestinal, é bastante variável, ou seja, de 30% a 85%. A maioria das estatinas (com exceção da pravastatina e parcialmente a rosuvastatina) sofre um metabolismo hepático de primeira passagem, com a

biodisponibilidade sistêmica caindo para 5–30% da dose administrada. A maioria dos metabólitos dessa classe de fármacos são farmacologicamente ativos, com exceção da pravastatina e da fluvastatina. Seu metabolismo é predominantemente pelo sistema do citocromo P-450.

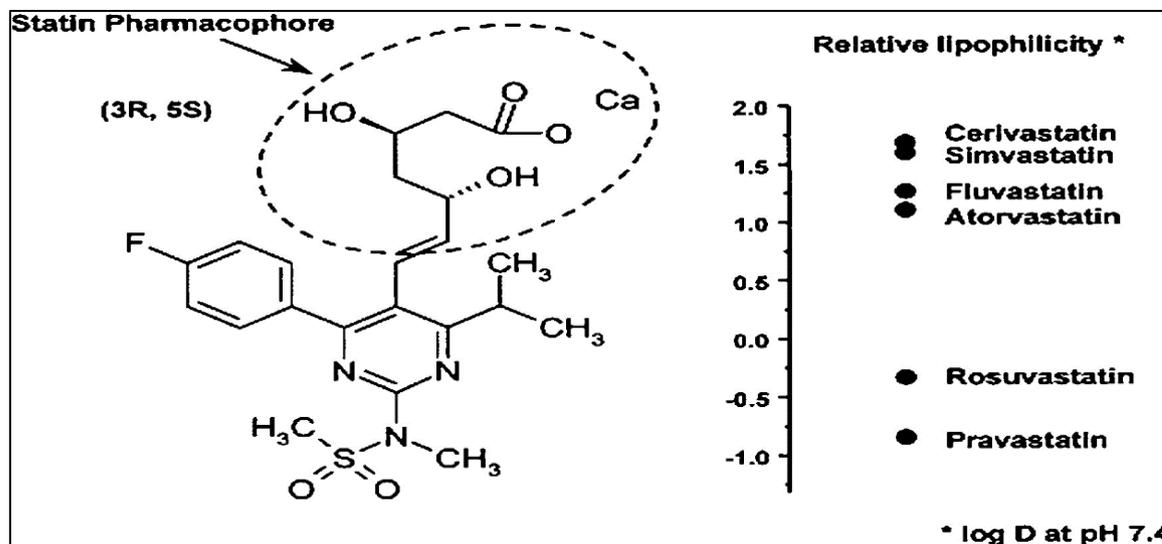


Figura 7: Estrutura química da rosuvastatina, indicando a lipofilicidade relativa de diferentes estatinas, expressa pelo log D a pH 7,4.

Fonte: (SIRTORE, 2014).

A lovastatina proporcionou uma melhora notável no tratamento das dislipidemias. A lovastatina, no entanto, apresentava grandes deficiências, além do exposto a molécula não tinha proteção de patente nos principais países ocidentais, corroborando com a falta de pesquisas e sua utilização nos países europeus somente quando teve sua oferta como medicamento genérico (SIRTORE, 2014). A compreensão do mecanismo molecular forneceu uma visão importante, levando uma melhoria das moléculas.

O surgimento da sinvastatina também trouxe à luz o fato de que todas as moléculas disponíveis na época, ou seja, compactina, lovastatina e sinvastatina, tinham uma configuração de anel fechado da fração do análogo HMG CoA. Em todos os três, a lactona de anel fechado torna as moléculas pró-drogas inativas, que precisam ser reabertas, presumivelmente no fígado (embora isso também possa ocorrer no trato gastrointestinal).

O desenvolvimento da pravastatina, com uma molécula de anel aberto, trouxe uma nova variante ao campo das estatinas. A pravastatina parece ser ativa

em termos de antagonismo do colesterol *in vitro* com atividade mais elevada no fígado e atividade reduzida em outros tecidos. O significado clínico deste achado ainda precisa de definição apropriada (BROWN, 1978). A pravastatina produz uma síntese do colesterol intracelular, resultando em um aumento no número de receptores LDL na superfície das células e maior catabolismo mediado por receptor e depuração do colesterol LDL circulante. Por conseguinte, ela tem efeito inibidor na produção de LDL através da inibição da síntese hepática de colesterol VLDL. Logo, a pravastatina tem como objetivo reduzir os valores lipídicos de colesterol total, LDL-colesterol (SILVA, 2016).

O elevado poder da sinvastatina e sua atividade confiável em humanos levaram ao desenvolvimento de uma série de agentes, agora amplamente disponíveis na clínica, tornando-se assim os medicamentos mais usados no homem. A sinvastatina apresenta metabolização no fígado, sendo que após a administração do medicamento ele sofre hidrólise ao β -hidroxiácido, sendo este um dos principais metabólicos e inibidor da HMG-CoA redutase, uma enzima que catalisa um passo precoce e limitante da taxa de biossíntese do colesterol (MARCUS, 2013; SBD, 2017).

A sua farmacocinética é apresentada pelo processo de absorção, em que os principais metabólitos da sinvastatina presente no plasma humano são o beta-hidroxiácido e quatro metabólitos adicionais, com isso os estudos apontaram que em jejum o perfil plasmático dos inibidores total e ativo não foram afetados quando a sinvastatina foi administrada (MARCUS, 2013; SBD, 2017).

Curiosamente, o desenvolvimento de novos agentes levou a uma preferência por estruturas de anel aberto. Todas as estatinas de segunda a terceira geração, de pravastatina a fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina e, finalmente, pitavastatina mostram anéis abertos na posição clássica da porção análogo do ácido mevalônico (TABELA 1,2).

Estatinas	Absorção (%)	Biodisponibilidade (%)	T max (h)	Tempo ½ vida (h)
Sinvastatina	85	5	1,3 – 2,4	2 – 3
Pravastatina	34	17-18	1 – 1,5	1,3 – 2,8
Cerivastatina	60	60	2 – 3	2 – 3
Fluvastatina	90	24	4	3
Atorvastatina	95 – 99	14 – 30	1 –n 3	15 – 30
Rosuvastatina	20	20	3	1 – 20,8

Tabela 01: Principais características farmacocinéticas das estatinas.
Fonte: SILVA; BARROS, 2018.

Estatinas	Ligação	Metabolismo (CYP)	Vias excreção (%)	
	Plasmática (%)		Urinária	Fecal
Sinvastatina	95	3A4	13	60
Pravastatina	50	2C9, 2D6 e 3A4	20	70
Cerivastatina	99	2C8 e 3A4	30	70
Fluvastatina	98	2C9	6	90
Atorvastatina	80 – 90	3A4	2	70
Rosuvastatina	88	2C9 e 2C19	10	90

Tabela 02: Principais características farmacocinéticas das estatinas.
Fonte: SILVA; BARROS, 2018.

No que diz respeito à fluvastatina, esta possui como composição a mistura física de dois enantiômeros de quantidades iguais, sendo considerada a primeira estatina sintética que apresenta uma estrutura química diferente das de origem fúngica. O processo de metabolização do fármaco ocorre por hiroxilação do anel indol em que seus metabólitos hidroxilados, possuem atividades farmacológicas, mas estão conjugados no sangue com ácido glicurônico e sulfatos, tendo rápida eliminação pelas fezes (BARROS, 2018).

No que concerne à atorvastatina, esta tem biodisponibilidade de 14%, seu início é de 3-5 dias, com duração de 48-72 horas. A sua metabolização ocorre pela

via 2C9 do CYP450 por meio da hiroxilação do anel indol em que seus metabólitos hidroxilados possuem atividades farmacológicas, mas estão conjugados no sangue com ácido glicurônico e sulfatos, tendo rápida eliminação pelas fezes (MEDSCAPE, 2021). Ademais, apresenta baixa disponibilidade sistêmica através o clearance pré-sistêmico na mucosa gastrintestinal e sobre metabolismo hepático de primeira passagem.

A rosuvastatina é um fármaco eficaz na redução dos níveis de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade, além de corroborar com o aumento dos níveis de HDL. Estudos relatam que a razão de dose da atorvastatina foi até duas vezes maior quando comparado com a rosuvastatina para produzir uma maior redução de colesterol LDL.

Após alguns estudos realizados, ficou evidente que a rosuvastatina apresenta funções vasculoprotetora e anti-inflamatórias no endotélio vascular. Seus metabólitos (10%) são ativos, com 50% de atividade farmacológica da molécula original (PUBCHEM, 2021). No que diz respeito ao acompanhamento farmacoterapêutico, é importante o profissional estabelecer os percentuais de redução do LDL-c, correlacionando com as doses prescritas, buscando otimizar a terapia do paciente (QUADRO 02).

	Baixa	Moderada	Alta
Redução de LDL-c	< 30%	30- <50%	>50%
Sinvastatina	10mg	20-40mg	40mg + ezetimiba 10 mg
Atorvastatina	-	10-20mg	40-80mg
Rosuvastatina	-	5-10mg	20-40mg

Quadro 2: Redução dos valores de LDL correspondente a cada estatina (mg) (adaptado de Maron *et al.*, 2000).

Fonte: GRILLO, 2012.

Os efeitos adicionais das estatinas, por alguns denominados “pleiotrópicos”, podem ser dependentes de uma atividade direta dos fármacos ou conseqüentes à inibição da biossíntese do colesterol / redução do colesterol plasmático. Variam desde a melhora da função endotelial pela preservação da eNOS nas células endoteliais, levando à vasodilatação, até propriedades aparentemente distantes de uma influência na doença arterial (FORSTERMANN & LI, 2011).

Algumas novas indicações de estatinas surgiram recentemente. A mais incomum é a reabsorção óssea após a periodontite, aparentemente tratável com injeções locais de sinvastatina em uma formulação de gel. Um interesse ainda válido é sobre o uso potencial de estatinas como agentes antibacterianos as estatinas mostrar *in vitro* atividades em ambas Gram + e Gram- agentes, incluindo meticilina *S. aureus* resistentes (MRSA) (JERWOOD & COHEN, 2008).

Em relação aos eventos adversos, os estudos de farmacovigilância, descreveram uma incidência relativamente baixa de toxicidade hepática grave. Elevações da transaminase > 3 vezes os limites superiores do normal (LSN) nunca foram relatadas com uma incidência > 1%; isso pode estar relacionado à dose. Nos últimos anos, há uma evidência no aumento da incidência de diabetes. Os estudos de resultados clínicos apontam para um aumento de aproximadamente 20-30% no risco de diabetes após estatinas (BAYS, 2006; LAW & RUDNICKA, 2006; YEBYO *et al.*, 2018).

A mialgia induzida por estatinas é um fenômeno muito frequente encontrado na prática diária. Embora os relatos de rabdomiólise grave datem de mais de 20 anos atrás, apenas relatos esparsos indicaram o potencial significado clínico da mialgia simples (CORPIER, 1988; TOURNADRE, 2020). A verdadeira natureza da dor muscular permanece frequentemente obscura, pois faltam marcadores objetivos. A maior parte dos pacientes com mialgia induzida por estatinas tem níveis normais de CK.

O estudo de Philips e colaboradores (2002) investigaram um grupo de 30 pacientes tratados com estatinas com CK normal e sintomas musculares significativos, que melhoraram após a interrupção da terapia com estatinas. De acordo com Joseph e colaboradores (2020), as evidências causadas por dor muscular pelas estatinas são em alguns casos ambíguas e pouco robustas, visto que raramente é possível estabelecer uma ligação casual entre as estatinas e a dor muscular.

O risco de miopatia varia em diferentes grupos étnicos, os grupos negros da África e do Caribe apresentam o maior risco. Hipotireoidismo, diabetes tipo 1, doença hepática crônica e hipertensão tratada foram fatores de risco definitivos para miopatia em mulheres, mas não em homens. O mecanismo celular básico da mialgia induzida por estatinas pode estar relacionado à atividade farmacológica desses fármacos na placa terminal neuromuscular (PIERNO, 2006).

Este mecanismo pode resultar em paralisia completa após doses muito altas de estatina, como observado nos primeiros ensaios no Japão com doses muito grandes de monacolina K (SINZINGER, 2004; PIERNO, 2006). Em doses geralmente empregadas hoje, esse efeito muscular é provocado em grau modesto (YAMAMOTO, 1980).

Os efeitos colaterais musculares foram associados, por vários autores, à redução das concentrações de ubiquinona no soro e, conseqüentemente, no músculo (SIRTORI, 2012). Embora os mesmos autores indicaram que a redução da ubiquinona no soro não resulta em níveis reduzidos no músculo após um tratamento de curto prazo com estatinas. A validade da ideia de que a administração de ubiquinona pode ser útil na prevenção da toxicidade muscular permanece indefinida (MAS, 2010). A miopatia por estatinas continua é o principal efeito colateral na prescrição diária de estatinas podendo levar a hospitalização (PHILLIPS, 2009). Hansen e colaboradores (2005) relatam que 13% das hospitalizações são devido ao uso desses fármacos.

Além dos efeitos tóxicos relatados, a proteinúria e a hematuria foram descritas como efeitos colaterais potenciais raros associados a todas as estatinas. As alterações renais podem ser uma consequência da miopatia uma vez que a rhabdmiólise pode causar insuficiência renal (AGARWAL, 2004). Os inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina ou os bloqueadores do receptor da angiotensina podem reduzir a proteinúria e a progressão da doença renal em pacientes renais (BIANCHI, 2003).

Os eventos adversos neurológicos potenciais relacionados às estatinas foram descritos por vários autores. As estatinas, sendo principalmente lipofílicas, podem atravessar a barreira hematoencefálica. Uma exceção pode ser a pravastatina que tem permeabilidade mínima e, em geral, não é detectável no líquido cefalorraquidiano. Relatos de casos e ensaios clínicos sugeriram que as estatinas podem prejudicar a função cognitiva, o que pode ser motivo de preocupação em indivíduos mais velhos (GOLOMB, 2005) (OFORI-ASENSO, 2018).

4.4 Uso de estatinas por idosos

O risco de doenças cardiovasculares aumenta com a idade, com as maiores taxas de incidência, número de eventos, prevalências e custos de tratamento na população. A terapia com estatinas representa um potencial substancial para prevenção primária, segura e eficaz e barata de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA). Indivíduos aparentemente saudáveis de 40 a 65 anos, as principais diretrizes fornecem recomendações de Classe I para o início da terapia com estatinas em pessoas de maior risco. Essa faixa etária tem sido bem representada em estudos de alta qualidade com estatinas de prevenção primária, e existe pouca controvérsia a respeito da eficácia das estatinas naqueles de maior risco. No entanto, as diretrizes não concordam sobre como definir o risco acima do qual a terapia com estatinas deve ser iniciada (YUSUF, 2021).

Para indivíduos, aparentemente saudáveis, de 66 a 75 anos de idade, diretrizes continuam a fornecer fortes recomendações baseadas em risco para prevenção primária com estatinas naqueles com maior risco. Evidências de ensaios clínicos apoiam o uso de terapia com estatinas para a prevenção primária de eventos DCVA não fatais em idosos de 66 a 75 anos de idade. Esta faixa etária tem sido bem representada em ensaios de estatina de prevenção primária e análises post hoc do MEGA (Manejo de Colesterol Elevado no Grupo de Prevenção Primária de Adultos Japoneses), CARDS (Estudo Colaborativo de Atorvastatina Diabetes) (M.B. AND FALK E. *et al.*, 2017)

Pessoas muito idosas (acima de 75 anos) representam um dilema preocupante visto que embora tenham alto risco de DCVA em curto prazo devido apenas à idade, as evidências de eficácia para a prevenção primária com estatinas são escassas nesse grupo etário. Para a prevenção primária com estatinas, o benefício líquido do tratamento é o que conta para o indivíduo e o custo-benefício para a sociedade. O tratamento de DCVA agudo e crônico é caro, e o uso mais amplo de estatinas baratas para prevenir um primeiro evento de DCVA em idosos é mais provavelmente custo-efetivo e pode muito bem ser econômico (HELLER, 2017).

Portanto, pacientes com alto risco de DCVA, a adesão à terapia com estatina prescrita é extremamente importante. No entanto, é razoável considerar a

interrupção da prevenção primária com terapia com estatina em idosos, pessoas frágeis com risco aumentado de efeitos adversos e baixa chance de benefício devido à expectativa de vida limitada. A qualidade de vida pode melhorar, mas os ensaios clínicos randomizados e as diretrizes fornecem nenhuma ou apenas orientação limitada sobre como abordar e discutir essa difícil questão (PACKARD e FORD, 2015). O benefício da terapia com estatinas persiste após a descontinuação da terapia (benefício herdado de longo prazo), sem evidência de quaisquer efeitos adversos rebote na prevenção primária (ROSSELO, 2015).

Na prevenção primária, não é mais sustentável focar apenas na longevidade e mortalidade por todas as causas, uma vez que a morbidade e os custos do tratamento de ASCVD (Risk for Atherosclerotic Cardiovascular Disease) estão aumentando. A maioria dos eventos ASCVD em idosos são eventos não fatais, e a proporção de idosos > 65 anos vivendo com doenças crônicas está aumentando (SASIENI e WALD, 2017; BENJAMIM *et al.*, 2017).

4.5 Coenzima Q10 no tratamento das miopatias

A coenzima Q10 (CoQ10) está presente na cadeia transportadora de elétrons e por isso encontra-se em grandes quantidades a nível mitocondrial, principalmente nos órgãos que necessitam de muita energia como nos músculos, cérebro, coração. A sua síntese pode ocorrer via ciclo do mevalonato, responsável pela produção de colesterol ou pode ser obtida pela alimentação. Aproximadamente metade do suprimento corporal de coenzima Q10 é obtida por síntese endógena e outra metade pelo consumo de gordura (MARCOFF, 2007).

A CoQ10 funciona como um antioxidante endógeno; deficiências desta enzima foram observadas em pacientes com muitos tipos diferentes de câncer e estudos limitados sugeriram que a coenzima Q10 pode induzir a regressão do tumor em pacientes com câncer de mama. Este agente pode ter efeitos imunostimuladores. Após sua administração oral, mais de 60% da dose é excretada nas fezes na forma de ubidecarenona inalterada e uma pequena fração dos metabólitos (PUBCHEM, 2020).

Estudos de biópsia muscular mostraram reduções na CoQ10 intramuscular durante a terapia com estatinas. A CoQ10 é uma proteína mitocondrial, portanto, outros fatores, como a mialgia pelo uso de estatina, poderiam diminuir a atividade física, o que reduziria o conteúdo mitocondrial do músculo e diminuiria as concentrações de CoQ10 (LAAKSONEN *et al.*, 1995; LAMPERTI *et al.*, 2005). Estudos genéticos sugerem que os sintomas musculares associados a estatinas são mais frequentes em indivíduos com defeitos hereditários na síntese de CoQ10 (OH, 2007)

O gene CoQ2 codifica para a para-hidroxibenzoato-poliprenil transferase, a segunda enzima na via sintética da CoQ10. Oh e colaboradores (2007), realizaram uma comparação genética de 133 indivíduos com intolerância à estatina e 158 tolerantes à estatina descobriu que os ORs foram 2,42 ($P = 0,047$) e 2,33 ($P = 0,019$) para 2 polimorfismos de nucleotídeo único no gene CoQ2 e 2,58 para o haplótipo ($P = 0,007$).

Ensaio clínico com 120 indivíduos 43 (35,8%), que desenvolveram dor muscular apenas durante o tratamento com sinvastatina. No entanto, 29,2% sentiram dor com placebo, mas não com sinvastatina e 17,5% sentiram dor com sinvastatina e placebo durante a fase de confirmação. Após essa fase inicial, os málgicos confirmados foram randomizados para receber placebo ou 600 mg de CoQ10 / d. Essa dosagem foi escolhida porque a dosagem geralmente recomendada de ubiquinol ou CoQ10 é 200 mg / d, e estudos anteriores usaram 100 ou 200 mg / d. Neste estudo a CoQ10 não melhora os sintomas do músculo esquelético ou o desempenho em pacientes com sintomas musculares associados a estatinas (TAYLOR, 2015).

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).

Entretanto no estudo Statins on Muscle Performance (STOMP), avaliou 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 vitamina e ingestão de álcool, e pode influenciar a eficácia do tratamento com CoQ10; no entanto, essa possibilidade não foi exaustivamente explorada em pesquisas. As fontes de alimentos com as maiores concentrações de CoQ10 incluem carnes orgânicas, bovina, suína, peixes gordurosos, frango e nozes (MATTILA, 2001; TAYLOR et al., 2018).

Além do exposto, há uma incerteza associada à suplementação de CoQ10 para o tratamento, no que diz respeito a administração oral de ubiquinona ou sua forma reduzida, ubiquinol. A maioria (95%) da CoQ10 existe na forma reduzida no corpo humano, e esta proporção não é afetada pela ingestão oral de CoQ10, seja como ubiquinona ou como ubiquinol, já que os perfis farmacocinéticos são quase idênticos. Apesar disso, dados de estudos humanos indicam que a eficácia da CoQ10 para o tratamento de SAMS (Sintomas Musculares Associados a Estatinas) não é afetada pelo status redox da CoQ10 (TAYLOR, 2017).

Rebalka e colaboradores (2019) descrevem outro mecanismo para a mialgia induzida por estatinas, independente do dano muscular. Este mecanismo é baseado em aumentos observados nas espécies reativas de oxigênio (ROS) mitocondriais do músculo esquelético resultante da administração de estatinas; achados que são consistentes com estudos anteriores que demonstram aumentos induzidos por estatinas nas ROS do músculo esquelético.

A terapia com estatinas prejudica a fosforilação oxidativa, resultando no aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) pela cadeia respiratória mitocondrial. A proteína-1 associada a ECH semelhante a Kelch

(Keap1) tem como alvo o fator de transcrição nuclear fator 2 relacionado ao eritroide 2 (Nrf2) para degradação em condições celulares basais. A oxidação de porções tiol em Keap1 por ROS resulta no acúmulo e translocação nuclear do fator de transcrição Nrf2. A ligação de Nrf2 ao elemento de resposta antioxidante (ARE) presente na região do promotor de SLC7A11 (codificando xCT) resulta em expressão aumentada de transcritos de xCT, que são subsequentemente traduzidos e trafegados para a membrana celular (5, 6). A cistina importada é reduzida a cisteína e o glutamato é liberado como resultado, tornando o glutamato disponível para se ligar aos nociceptores periféricos e causar dor (REBALKA, 2019) (FIGURA 8)

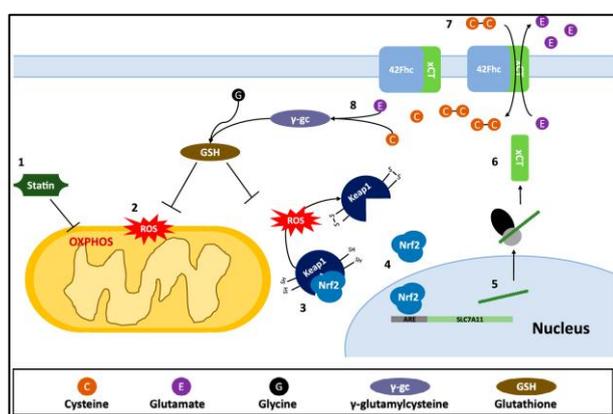


Figura 8: esquema do mecanismo proposto de mialgia em resposta ao tratamento com estatinas.

Fonte: (REBALKA, 2019).

Por fim, as estratégias para controlar os efeitos colaterais musculoesqueléticos, incluindo a reexposição após um washout ou dosagem intermitente, demonstraram alguma eficácia. No entanto, devido às suas experiências anteriores, os pacientes muitas vezes hesitam em continuar o tratamento com estatina (ROSENSEN, 2017).

5 CONCLUSÃO

A coenzima Q10 está envolvida no transporte de elétrons nas mitocôndrias e acredita-se que desempenhe um papel na transferência de energia no músculo esquelético. É um produto da mesma via de produção de colesterol que as estatinas afetam por meio de sua ação inibitória na 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase.

Nesta revisão, evidências limitadas estão disponíveis sobre terapia com estatinas para prevenção primária em indivíduos muito idosos acima dos 75 anos de idade. Além disso, o início da prevenção primária com estatinas nesta faixa etária deve ser baseado em uma tomada de decisão compartilhada e bem informada.

Apesar da hipótese de as estatinas causarem efeitos musculares devido à depleção da coenzima Q10, após análise dos artigos, verifica-se que as evidências são limitadas para identificar a deficiência de coenzima Q10 como causa de miopatia induzida por estatinas. Além do exposto, há necessidade de considerar o efeito Nocebo, quando um paciente placebo experimenta sintomas exacerbados ou outros eventos adversos devido às expectativas negativas do paciente.

Após análise dos ensaios clínicos controlados que fizeram para desta revisão, o efeito da suplementação com coenzima Q10 na miopatia por estatinas foi inconclusivo. Assim sendo, sugere-se investigar as possíveis causas, considerar a interrupção e/ou trocar por uma estatina com menor dose.

As altas taxas de descontinuação ou não adesão das estatinas devido a queixas musculares enfatizam a necessidade de compreender os mecanismos que produzem os efeitos adversos, delinear estratégias que permitam otimizar a farmacoterapia com as estatinas.

REFERÊNCIAS

AGARWAL, R. Statin induced proteinuria: renal injury or renoprotection? **J Am Soc Nephrol**. n. 15, p.2502-2503, 2004.

ARMITAGE, J.; *et al.* Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. **The Lancet**. v. 393, n. 10170, p.407- 415, 2019.

BANACH M.; *et al.* Efeitos da coenzima Q10 na miopatia induzida por estatinas: uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados. **Mayo Clin Proc**. v. 90, n. 1, p.24-34, 2015.

BANIMENTO, S. R.; *et al.* Determinantes genéticos da intolerância às estatinas. **Lipids Health Dis**. v. 6, n. 7, 2007.

BAUMGARTEN, A. J.; *et al.* Dosagem em dias alternados com estatinas. **Am J Med**. v. 126, p. 99 – 104, 2013.

BENJAMIN E. J.; *et al.* "Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association". **Circulation**. v. 135, p.e146, 2017.

BONFIM, M. R.; *et al.* Treatment of Dyslipidemia with Statins and Physical Exercises: Recent Findings of Skeletal Muscle Responses. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia** [online]. v. 104, n. 04, p. 324-331, 2015.

BROWN, M. S.; *et al.* Endo Indução da atividade de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima redutase em fibroblastos humanos incubados com compactina (ml-236b), um inibidor competitivo da redutase.

CADOGAN, C. A.; RYAN, C.; HUGHES, C. M. Appropriate polypharmacy and medicine safety: when many is not too many. **Drug Safety**, v. 39, n. 2, p. 109-116, 2016.

CORPIER, C.L.; *et al.* Rhabdomyolysis and renal injury with lovastatin use. Report of two cases in cardiac transplant recipients JAMA: **J Am Med Assoc**. v. 260, p. 239-241, 1988.

COUTINHO, D. F. **Polifarmácia e interações medicamentosas potenciais no Diabetes Mellitus: linha de base do estudo longitudinal de saúde do adulto** Dissertação (mestrado). Universidade Federal de Minas Gerais, 2018.

ENDO, A.; KURODA, M.; TANZAWA, K. Inibição competitiva da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima a redutase por metabólitos fúngicos ML-236a e ML-236b, com atividade hipocolesterolêmica. **FEBS Lett** . v.72, p. 323 - 326, 1976.

FALUDI, A. A.; *et al.* Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 109, n. 2, supl. 1, p. 1-76, Aug., 2017.

FORSTERMANN, U. Efeito terapêutico de aumento da expressão endotelial de óxido nítrico sintase (eNOS) e prevenção do desacoplamento de enos. **Br J Pharmacol.** n. 164, p. 213-223, 2011.

GRILO, M. J. C. **Terapêutica Farmacológica Das Dislipidémias: Questões Actuais e Consequências a Longo Prazo.** Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde. Porto (Portugal), 2012.

GOLCHIN; *et al.* Polypharmacy in the elderly. **J Res Pharm Pract.** v. 4, n. 2, p.85-88, Apr-Jun 2015.

HANSEN, K. E.; *et al.* Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. **Arch Intern Med.** v.165, p. 2671-2676, 2005.

HELLER, D. J.; *et al.* "Avaliando o impacto e a relação custo-benefício das diretrizes de uso de estatinas para a prevenção primária de doença cardíaca coronária e derrame". **Circulation**, 2017.

HENOCK, G. Y.; *et al.* Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. **American Heart Journal.** v. 210, p.18-28, 2019.

HORODINSCHI, R.N.; *et al.* Treatment with Statins in Elderly Patients. **Medicina.** v. 55, n. 11, p.721, 2019.

IRENA, A.; *et al.* Statin administration activates system xC⁻ in skeletal muscle: a potential mechanism explaining statin-induced muscle pain. **Am J Physiol Cell Physiol.** v. 317, p. C894–C899, 2019.

JOSEPH, V. P.; *et al.* Statins and muscle pain. Statins and muscle pain Expert. **Review of Clinical Pharmacology.** v. 13, n.3, p. 299-310, 2020.

KURMUS, O.; *et al.* Discordância entre Colesterol LDL e Não-HDL e Gravidade da Doença Arterial Coronária. **Arq. Bras. Cardiol.** São Paulo, v. 114, n. 3, p. 469-475, Mar. 2020.

LAAKSONEN, R.; *et al.* Reduções nas concentrações séricas de ubiquinona não resultam em níveis reduzidos no tecido muscular durante o tratamento de curto prazo com sinvastatina em humanos. **Clin Pharmacol Ther.** v.57, n.1, p. 62-6, 1995.

LAMPERTI, C.; *et al.* Nível de coenzima Q10 muscular na miopatia relacionada a estatinas. **Arch Neurol.** v. 62, n.11, p.1709-12, 2005.

MANCINI, M. C.; SAMPAIO, R. F.. Quando o objeto de estudo é a literatura: estudos de revisão. **Rev. bras. fisioter.** São Carlos, v. 10, n. 4, Dec. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-35552006000400001&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 16 Feb. 2021.

MARCOFF L.; THOMPSON, P. D. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. **J Am Coll Cardiol.** v. 49, n. 23, p. 2231–7, 2007.

MAS, E.; MORI, T.A. Coenzyme Q(10) and statin myalgia: what is the evidence. **Curr Atheroscler Rep.** v. 12, p. 407-413, 2010.

MINAME MH, MANGILI L, SANTOS RD. Tratamento das dislipidemias. **Rev. Clínica Médica e Diagnóstica e Tratamento.** n. 3, p. 2407-2427, 2013.

MORAIS, N. E. Atenção à saúde do Idoso: Aspectos Conceituais. Brasília: **Organização Pan-Americana da Saúde**, 2012.

MOLOKHIA, M.; MAJEED, A. Current and future perspectives on the management of polypharmacy. **BMC Family Practice**, v. 18, n. 1, p. 70, 2017.

MORTENSEN M.B.; FALK E. "Limitations of the SCORE-guided European guidelines on cardiovascular disease prevention". **Eur Heart J.** n. 38, p. 225, 2017.

NETO, O. D. A.; *et al.* Fatores associados à dislipidemia em crianças e adolescentes de escolas públicas de Salvador, Bahia. **Rev Bras Epidemiol.** v. 15, n. 2, p. 335-345, 2012.

OFORI-ASENSO, R.; *et al.* Adherence and Persistence Among Statin Users Aged 65 Years and Over: **A Systematic Review and Meta-analysis, The Journals of Gerontology: Series A.** v. 73, n. 6, p. 813–819, 2018.

OLIVEIRA, L. B.; *et al.* Prevalência de dislipidemias e fatores de risco associados. **J. Health Biol Sci.** v. 5, n. 4, p. 320-325, 2017.

PACKARD, C. J. E.; FORD, I. "Acompanhamento de longo prazo de ensaios de redução de lipídios". **Curr Opin Lipidol.** 2015.

PARKER, B.; *et al.* Effect of statins on skeletal muscle function. **Circulation.** v. 127, n. 1, p. 96-103, 2013.

PHILLIPS, P. S. Balancing randomized trials with anecdote. **Ann Intern Med.** n.150, p. 885-886, 2009.

_____.; *et al.* Scripps Mercy Clinical Research Center. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. **Ann Intern Med.** v. 137, n. 7, p. 581-5, 2002. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rosuvastatin-calcium>>. Acesso em: 16 Feb. 2021.

RAMOS, P. F. **Avaliação do Perfil Lipídico em Adolescentes da Escola Estadual Altina de Paula Guimarães. Paracatu/MG.** Paracatu. Monografia (Graduação) – Faculdade Tecsona, Curso de Bacharel em Biomedicina. 2012.

RIBEIRO, R. A.; *et al.* Custo-efetividade de Estatinas em Dose Alta, Moderada e Baixa na Prevenção de Eventos Vasculares no SUS. **Arq. Bras. Cardiol.** São Paulo, v. 104, n. 1, p. 32-44, Jan. 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066782X2015000100006&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 26 Jan. 2021.

ROSENSON, R. S.; *et al.* Otimizando o tratamento do colesterol em pacientes com queixas musculares. **J Am Coll Cardiol.** v. 70, p. 1290-1301, 2017. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.752

ROSSELLO, X.; POCOOCK, S. J.; JULIAN, D. G. "Uso de longo prazo de drogas cardiovasculares: desafios para a pesquisa e para o atendimento ao paciente". **J Am Coll Cardiol.** n. 66, p. 1273, 2015.

ROSENSON, R. S.; *et al.* Otimizando o tratamento do colesterol em pacientes com queixas musculares. **J Am Coll Cardiol.** v. 70, n. 10, p. 1290-301, 2017.

SANTOS, José Wilson dos; BARROSO, Rusel Marcos Batista. **Manual de Monografia da AGES:** graduação e pós-graduação. Paripiranga: AGES, 2020.

SASIENI, P.D.; WALD, N.J. "Should a reduction in all-cause mortality be the goal when assessing preventive medical therapies?". **Circulation.** n.135, p. 1985, 2017.

SECOLI, S. R. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. **Rev. bras. enferm.** Brasília. v. 63, n. 1, p. 136-140, Feb. 2010.

SILVA, H. L.; OLIVEIRA, N. V. B.; SOLER, O. Análise de Metanálise e Ensaio Clínicos Relativos à Utilização de Estatinas em Doenças Cardiovasculares. **Revista Pan-Amazônica de Saúde. Ananindeua.** v. 7, n. 4, p. 107-117, dez. 2016.

SINZINGER, H.; GRADY, J. O. Professional athletes suffering from familial hypercholesterolaemia rarely tolerate statin treatment because of muscular problems Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. s. **The Lancet.** 2002.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arquivos brasileiros de cardiologia.** v. 109, n. 2, p. 1-76, 2017.

TAYLOR, B. A. A suplementação com coenzima Q10 atenua os sintomas musculares associados às estatinas? Considerações farmacológicas e metodológicas. **Am J Cardiovasc Drugs.** 2017.

_____.; *et al.* Um ensaio randomizado de coenzima Q10 em pacientes com miopatia por estatina confirmada. **Aterosclerose**. v, 238, n. 2, p. 329-35, 2015.

TAYLOR, C. R.; *et al.* Potential role of coenzyme Q10 in health and disease conditions. **Nutrition and Dietary Supplements**. n. 10, p. 1–11, 2018.

TOURNADRE, A. Statins, myalgia, and rhabdomyolysis. **Joint Bone Spine**. v.87, p. 37- 2, 2020.

YUSUF S., B. J., *et al.* "Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease". **N Engl J Med**. v. 374, 2016.

ANEXOS



TERMO DE RESPONSABILIDADE

RESERVADO AO REVISOR DE LINGUA PORTUGUESA

Anexar documento comprobatório de habilidade com a língua, exceto quando revisado pelo orientador.

Eu, Valquíria Ribeiro de Santana, declaro inteira responsabilidade pela revisão da Língua Portuguesa do Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia), intitulado: USO DE ESTATINAS E SUPLEMENTAÇÃO COM COENZIMA Q10: uma revisão narrativa, a ser entregue por Sayuri Salvador de Andrade Silva, acadêmico (a) do curso de Farmácia.

Em testemunho da verdade, assino a presente declaração, ciente da minha responsabilidade no que se refere à revisão do texto escrito no trabalho.

Paripiranga, 18 de junho de 2021.

Valquíria R. de Santana
Assinatura do revisor

Certifico que a presente fotocópia está de acordo com a original que me foi apresentada, e dou fé.
Em 18 de maio de 2011

Edvaldo Ribeiro Leite
TABELÃO DE NOTAS
Curso de Letras



Faculdade AGES

O Diretor Acadêmico da Faculdade de Ciências Humanas e Sociais, no uso de suas atribuições e tendo em vista a conclusão do Curso de Licenciatura em Letras em 27 de agosto de 2011, confere o título de

Licenciado em Letras a
Valquíria Ribeiro de Santana

brasileira, natural do Estado da Bahia, nascida a 17 de maio de 1985, RG 12144255 18 SSP-BA, filha de José Ribeiro de Jesus Filho e Valmira Santana de Oliveira

e outorga-lhe o presente Diploma, a fim de que possa gozar de todos os direitos e prerrogativas legais.

Paripiranga - BA, 27 de agosto de 2011.

José Wilson dos Santos
Diretor Acadêmico

Valquíria Ribeiro de Santana
Diplomado

Marcia de Santana R. A. e Oliveira
Secretária Acadêmica



Curso de
LETRAS

Reconhecido pela Portaria MEC nº 310, de 02-08-2011,
publicada no D.O.U. em 04-08-2011.

APOSTILA

FACULDADE AGES

O diplomado concluiu nesta Faculdade
a Habilitação em
Português e Literaturas da Língua Portuguesa.
Paripiranga - BA, 27 de agosto de 2011.


José Wilson dos Santos
Diretor Acadêmico

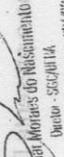
Luiza Luiza Louzada De Fina
Aluna Ana T. Oliveira
Curso de Sigilo de Diplomas e Qualificacão
MPLA SIG/SEI/DF

Por delegação de competência do Ministério da Educação
(Portarias MEC/DAU nºs 726/77 e 71/77)

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE LETRAS

Diploma registrado em 21/09/14, no D.O.U. nº 053, volume
de registro nº 974, da Universidade Federal da Bahia,
para ser habilitado em Português e Literaturas da Língua Portuguesa.

Subscrito em 31 de setembro de 2011


Fátima Moraes do Nascimento
Diretor - Sigilo DA
Registre nº 04/2011, Portaria 02/05/11

Certifico que a presente apostila está
de acordo com o original que me foi
apresentada, e dou fé.

Em 20 de 2011
Edivaldo Ribeiro Freire
TABELAÇÃO DE NOTAS
Cataramba de Paripiranga-BA





TERMO DE RESPONSABILIDADE

RESERVADO AO TRADUTOR DE LINGUA ESTRANGEIRA: INGLES, ESPANHOL OU FRANCES.
Anexar documento comprobatório da habilidade do tradutor, oriundo de IES ou instituto de línguas.

Eu, Lucas Nauan da Silva Andrade, declaro inteira responsabilidade pela tradução do Resumo (Abstract/Resumen/Résumé) referente ao Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia), intitulada: USO DE ESTATINAS E SUPLEMENTAÇÃO COM COENZIMA Q10: UMA REVISÃO NARRATIVA, a ser entregue por Sayuri Salvador de Andrade Silva, acadêmico (a) do curso de Farmácia.

Em testemunho da verdade, assino a presente declaração, ciente da minha responsabilidade pelo zelo do trabalho no que se refere à tradução para a língua estrangeira.

Paripiranga, 18 de junho de 2021.

Lucas Nauan da Silva Andrade.

Assinatura do tradutor

Certificado

Certificamos que

LUCAS NAUAN DA SILVA ANDRADE

concluiu com sucesso o curso de inglês LINGUISTIC na

Wizard Lagarto

com carga horária total de 140 horas, tendo demonstrado conhecimento satisfatório e proficiência satisfatória.

Lagarto, 12 de Janeiro de 2018.



Gustavo Jorge
Diretor de Marca



Diego Sette
Gerente Pedagógico

**LISTENING AND READING
OFFICIAL INSTITUTIONAL SCORE REPORT**

<p>KNOW ENGLISH. KNOW SUCCESS.</p> <p>KNOW ENGLISH. KNOW SUCCESS.</p> <p>KNOW ENGLISH. KNOW SUCCESS.</p> <p>KNOW ENGLISH. KNOW SUCCESS.</p>	<p>Andrade Lucas</p> <p>Name</p>		<p>LISTENING</p> <p>Your score 455</p> <p>5 495</p>	<p>TOTAL SCORE</p> <p>870</p>
	<p>03765029599</p> <p>Identification Number</p>	<p>1994/03/09</p> <p>Date of Birth (yyyy/mm/dd)</p>		
	<p>2018/12/21</p> <p>Test Date (yyyy/mm/dd)</p>	<p>2020/12/21</p> <p>Valid Until (yyyy/mm/dd)</p>		
	<p>Client/Institution Name: Wizard</p>			
<p>MASTERTEST, Rua James Watt, 142 - 11º andar, Brooklin Novo, São Paulo, São Paulo, SP, Brazil, 04562-030</p> <p>Copyright © 2013 by Educational Testing Service. All rights reserved. ETS, the ETS logos, and TOEIC are registered trademarks of Educational Testing Service. FOR INTERNAL USE ONLY</p>				

<p>LISTENING</p> <p>Your scaled score is between 400 and 495. Test takers who score around 400 typically have the following strengths:</p> <ul style="list-style-type: none"> • They can infer the central idea, purpose, and basic context of short spoken exchanges across a broad range of vocabulary, even when conversational responses are indirect or not easy to predict. • They can infer the central idea, purpose, and basic context of extended spoken texts across a broad range of vocabulary. They can do this even when the information is not supported by repetition or paraphrase and when it is necessary to connect information across the text. • They can understand details in short spoken exchanges, even when negative constructions are present, when the language is syntactically complex, or when difficult vocabulary is used. • They can understand details in extended spoken texts, even when it is necessary to connect information across the text and when this information is not supported by repetition. They can understand details when the information is paraphrased or when negative constructions are present. To see weaknesses typical of test takers who score around 400, see the *Proficiency Description Table. <p>PERCENT CORRECT OF ABILITIES MEASURED</p> <p>0% 100%</p>	<p>READING</p> <p>Your scaled score is between 350 and 450. Test takers who score around 350 typically have the following strengths:</p> <ul style="list-style-type: none"> • They can infer the central idea and purpose of a written text, and they can make inferences about details. • They can read for meaning. They can understand factual information, even when it is paraphrased. • They can connect information across a small area within a text, even when the vocabulary and grammar of the text are difficult. • They can understand medium-level vocabulary. They can sometimes understand difficult vocabulary in context, unusual meanings of common words, and idiomatic usage. • They can understand rule-based grammatical structures. They can also understand difficult, complex, and uncommon grammatical constructions. <p>To see weaknesses typical of test takers who score around 350, see the *Proficiency Description Table. If your performance is closer to 450, you should review the descriptors for test takers who score around 450.</p> <p>PERCENT CORRECT OF ABILITIES MEASURED</p> <p>0% 100%</p>
---	--

Can infer gist, purpose and basic context based on information that is explicitly stated in short spoken texts	0% 100%	Can make inferences based on information in written texts	0% 100%
Can infer gist, purpose and basic context based on information that is explicitly stated in extended spoken texts	0% 100%	Can locate and understand specific information in written texts	0% 100%
Can understand details in short spoken texts	0% 100%	Can connect information across multiple sentences in a single written text and across texts	0% 100%
Can understand details in extended spoken texts	0% 100%	Can understand vocabulary in written texts	0% 100%
		Can understand grammar in written texts	0% 100%

* Proficiency Description Table can be found on our web site, www.ets.org/toEIC

HOW TO READ YOUR SCORE REPORT:

Percent Correct of Abilities Measured:

Percentage of items you answered correctly on this test form for each one of the Abilities Measured. Your performance on questions testing these abilities cannot be compared to the performance of test-takers who take other forms or to your own performance on other test forms.

Note: TOEIC scores more than two years old cannot be reported or validated.