

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE COENZIMA Q10 NO CONTROLE GLICÊMICO EM INDIVÍDUOS DIABÉTICOS E NÃO DIABÉTICOS: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

**LUCAS DAS NEVES COLLARES¹; GABRIEL PERES MESSENBURGER²;
FERNANDA FERREIRA NUÑEZ³; SIMONE PIENIZ⁴**

¹*Universidade Federal de Pelotas lucasnevescollares@gmail.com*

²*Universidade Federal de Pelotas gabrielmessenburger@gmail.com*

³*Universidade Federal Pelotas fernandafnunez@gmail.com*

⁴*Universidade Federal de Pelotas nutrisimone@yahoo.com.br*

1. INTRODUÇÃO

A hiperglicemia, resultado de falhas na secreção ou ação da insulina, é a principal característica do diabetes mellitus (DM), uma doença metabólica com três formas principais: diabetes Tipo I, Tipo II e gestacional (KHAN et al., 2019). Em 2021, estimou-se que 537 milhões de adultos entre 20 e 79 anos eram portadores de diabetes em todo o mundo, representando 10,5% da população nessa faixa etária (HOME et al., [s.d.]). A diabetes pode causar danos significativos ao coração, vasos sanguíneos, olhos, rins e nervos, além de aumentar o risco de doenças cardiovasculares (DCV), como infarto e acidente vascular cerebral (AVC) ("Global report on diabetes", [s.d.]).

O manejo do diabetes é um grande desafio, especialmente devido à sua forte ligação com as DCV, que continuam sendo uma das principais causas de mortalidade global, mesmo com a redução das taxas de mortalidade cardiovascular em muitos países (LONGO et al., 2022). Buscam-se, assim, novas estratégias que não apenas controlem a glicemia, mas também abordem as interações metabólicas complexas que afetam os pacientes com diabetes.

A coenzima Q10 (CoQ10), um composto essencial presente em quase todas as células do corpo (GARRIDO-MARAVER, 2014), tem sido foco de pesquisas por seu papel na produção de energia celular e suas propriedades antioxidantes. Encontrada em maior concentração no coração, fígado e músculos (ARENAS-JAL; SUÑÉ-NEGREN; GARCÍA-MONTOYA, 2020), a CoQ10 participa da produção de ATP (adenosina trifosfato) e pode auxiliar na proteção contra danos celulares. Sua suplementação tem sido investigada como uma intervenção potencial para melhorar o controle glicêmico e mitigar complicações relacionadas ao diabetes e obesidade.

Este estudo tem como objetivo explorar o impacto da CoQ10 na melhora dos marcadores glicêmicos e seu potencial no tratamento de doenças associadas ao diabetes.

2. METODOLOGIA

Neste estudo, foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise, seguindo rigorosamente as diretrizes estabelecidas no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, versão 6.3 (HIGGINS et al., 2003), e relatada conforme as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). O propósito dessa análise foi consolidar as evidências

disponíveis sobre os efeitos da suplementação de coenzima Q10 (CoQ10) nos níveis de glicose em jejum, HbA1c e insulina em adultos, com ou sem comorbidades. A fim de garantir uma abordagem metodológica clara e objetiva, foi utilizada a estratégia PICOS (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome, and Study Design*) para estruturar a pergunta de pesquisa, permitindo uma avaliação sistemática e aprofundada dos estudos que atenderam aos critérios definidos.

As bases de dados MEDLINE (via PubMed), Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), EMBASE, Science Direct, CAPES, LILACS e Web of Science foram pesquisadas de forma abrangente, sem restrições de idioma ou de data de publicação, de modo a maximizar a captura de estudos relevantes. Além disso, foram realizadas buscas manuais nas referências dos estudos incluídos para identificar possíveis artigos que não tivessem sido capturados nas buscas eletrônicas. A estratégia de busca foi estruturada utilizando combinações de termos livres e termos MeSH (*Medical Subject Headings*), assegurando que todas as variações relevantes dos termos fossem incluídas.

Para avaliar a qualidade metodológica dos estudos selecionados, foi empregada a ferramenta *Risk of Bias* 2.0 (RoB 2) (STERNE et al., 2019), que analisou possíveis vieses nos estudos em cinco domínios principais: viés decorrente do processo de randomização, viés devido a desvios das intervenções planejadas, viés por dados ausentes, viés na medição dos desfechos e viés na seleção dos resultados reportados. Cada domínio foi classificado em três categorias: baixo risco de viés, algumas preocupações ou alto risco de viés. Essa avaliação foi realizada de forma independente por dois revisores, que julgaram o risco de viés de cada estudo e desfecho. Em caso de divergências nas classificações, um terceiro revisor foi consultado para arbitrar a decisão final.

O processo de seleção dos artigos seguiu um fluxo rigoroso e transparente, utilizando a ferramenta Rayyan (rayyan.ai), que facilitou a triagem e seleção dos estudos de forma colaborativa e organizada. Dois revisores independentes, incluindo o autor principal (LNC) e um colaborador qualificado (FFN), foram responsáveis pela análise dos títulos e resumos dos artigos.

Nas análises quantitativas, os critérios de inclusão abrangeram estudos que apresentassem a média acompanhada pelo desvio padrão (DP) para o resultado em cada grupo. Para investigações que relataram erro padrão (EP), o DP foi derivado usando a fórmula: $DP = EP \times \sqrt{n}$, onde n representa o número de sujeitos em cada grupo. Estudos que apresentaram intervalos de confiança de 95% (IC) tiveram o DP estimado pela fórmula ($DP = \sqrt{n} \times (\limite superior - \limite inferior)/3,92$) (HIGGINS et al., 2003). Nos casos em que os estudos não forneceram DP, EP ou intervalo de confiança de 95% (IC 95%) para a diferença média entre os grupos de intervenção e controle, o DP foi aproximado com base nos desvios padrões dos dados de pré-intervenção e pós-intervenção. As análises foram executadas utilizando um modelo de efeitos aleatórios e diferença média (DM) com os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%). A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada usando a estatística I^2 de Higgins. Os níveis de heterogeneidade foram categorizados da seguinte forma: baixo ($\leq 25\%$), moderado (26-74%) e alto ($> 75\%$). Para as unidades de concentração, mg/dL foi definido para glicose, % para hemoglobina glicada e μ IU/mL para insulina. Estudos que não forneceram essas unidades de concentração foram ajustados de acordo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A revisão da literatura identificou inicialmente 2.387 artigos relevantes para o estudo. Após a remoção de duplicatas, restaram 1.406 artigos para avaliação. Durante a análise dos títulos e resumos, 1.348 estudos foram considerados inelegíveis, resultando na exclusão de grande parte dos artigos. Entre os 58 estudos que passaram para uma análise mais detalhada, houve exclusões adicionais devido a diferentes fatores, como desfechos inadequados, pré-registros de estudos ainda não publicados, envolvimento de populações incorretas, ausência da intervenção adequada e outros problemas metodológicos. Ao final deste processo, 39 estudos cumpriram todos os critérios de inclusão e foram incluídos na revisão sistemática e na meta-análise subsequente.

Entre os 39 estudos incluídos, 38 abordaram os níveis de glicose no sangue. Desses, 29 (76,31%) relataram uma redução nos níveis de glicose, embora apenas 13 desses estudos (34,21%) tenham mostrado significância estatística em seus resultados. Além disso, 25 estudos investigaram a HbA1c, com 17 (68%) deles relatando uma redução positiva, porém apenas cinco (20%) desses estudos apresentaram resultados estatisticamente significativos. Quando o foco foi a insulina, 16 estudos avaliaram o impacto da intervenção, com 13 (81,25%) mostrando uma redução nos níveis de insulina, embora apenas cinco (31,25%) desses estudos tenham evidenciado uma diferença significativa.

Esses resultados estão em concordância com uma meta-análise publicada em 2022, que também observou reduções em glicose sanguínea, HbA1c e insulina. No entanto, essa meta-análise incluiu estudos com controles que não eram exclusivamente placebos, como substâncias que poderiam alterar variáveis glicêmicas, tais como vitamina E e ômega 3. Esse fator pode explicar por que os resultados desta meta-análise indicaram uma redução menor nos níveis de glicose em comparação com esta análise, que se concentrou apenas em estudos com placebo como controle. A inclusão de diferentes substâncias nos grupos de controle pode influenciar os resultados e, por isso, é essencial que os estudos sejam cuidadosamente comparados, evitando misturas que podem comprometer a validade das conclusões.

Foram realizadas análises de subgrupos, estratificando as populações estudadas em diferentes condições clínicas, como diabetes tipo 2 (T2DM), diabetes tipo 1 (T1DM), indivíduos sem diabetes (NDM), doença cardiovascular (CVD), diabetes tipo I e II (DM), doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) e pré-diabetes (PRE-DM). O maior subgrupo analisado foi o de pacientes com T2DM, com um total de 19 estudos incluídos. Nesse grupo, observou-se uma redução significativa nos níveis de glicose sanguínea (-14,688 mg/dL IC95: -23,516, -5,859 I²: 77,14%), um resultado substancialmente maior em comparação à análise geral da população (-6,840 mg/dL IC: -11,95, -1,73 I²: 96%).

Por outro lado, no subgrupo de indivíduos sem diabetes (NDM), composto por oito (n=8) estudos, os resultados indicaram que a suplementação de CoQ10 não mostrou efeito na glicemia. Além disso, análises de subgrupos adicionais foram realizadas considerando a duração dos estudos, as dosagens administradas e as diferenças de acordo com o risco de viés. Essas análises permitiram uma avaliação mais detalhada dos fatores que podem influenciar a eficácia da CoQ10 nos diferentes contextos clínicos e metodológicos.

No entanto, a presente revisão apresenta algumas limitações que devem ser levadas em consideração ao interpretar os resultados. Essas limitações apontam para a necessidade de uma interpretação cuidadosa dos dados. Embora os resultados indiquem que a suplementação de CoQ10 pode ter um efeito positivo no controle

glicêmico, o tamanho de efeito observado é pequeno, e muitos estudos apresentam alto risco de viés. Portanto, é fundamental que os resultados sejam aplicados com cautela na prática clínica, considerando as limitações metodológicas dos estudos incluídos. A CoQ10 pode ser uma ferramenta potencialmente útil no controle glicêmico, porém é necessário um exame detalhado dos dados e um julgamento clínico cuidadoso antes de recomendá-la como uma intervenção padrão.

4. CONCLUSÕES

Os resultados desta meta-análise sugerem que a suplementação de CoQ10 está associada à redução dos níveis de glicose sanguínea, HbA1c e insulina em adultos, independentemente da presença de comorbidades. No entanto, embora esses achados sejam promissores, a qualidade e a certeza das evidências permanecem limitadas por diversos fatores metodológicos. Futuros estudos devem priorizar o rigor no delineamento experimental, incluindo um adequado cegamento de pesquisadores e participantes, bem como um controle mais rigoroso das variáveis, como a dieta e outros hábitos de vida que possam influenciar os resultados. Esse controle é fundamental para assegurar que as melhorias observadas sejam atribuídas exclusivamente à intervenção com a CoQ10, eliminando a influência de fatores externos. Além disso, pesquisas com amostras maiores e seguimento a longo prazo são necessárias para fortalecer as conclusões e aumentar a aplicabilidade clínica dos resultados.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARENAS-JAL, M.; SUÑÉ-NEGRE, J. M.; GARCÍA-MONTOYA, E. Coenzyme Q10 supplementation: Efficacy, safety, and formulation challenges. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 19, n. 2, p. 574–594, mar. 2020.
- GARRIDO-MARAVER, J. Clinical applications of coenzyme Q₁₀. **Frontiers in Bioscience**, v. 19, n. 4, p. 619, 2014.
- Global report on diabetes.** Disponível em: <<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241565257>>. Acesso em: 7 maio. 2023.
- HIGGINS, J. P. T. et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 327, n. 7414, p. 557–560, 6 set. 2003.
- HOME et al. **IDF Diabetes Atlas 2021 | IDF Diabetes Atlas.** , [s.d.]. Disponível em: <<https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>>. Acesso em: 7 maio. 2023
- KHAN, R. M. M. et al. From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. **Medicina**, v. 55, n. 9, p. 546, 29 ago. 2019.
- LONGO, M. et al. Glycemic Control and the Heart: The Tale of Diabetic Cardiomyopathy Continues. **Biomolecules**, v. 12, n. 2, p. 272, fev. 2022.
- STERNE, J. A. C. et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 366, p. l4898, 28 ago. 2019.