

O USO DA UBIQUINONA NO REPARO DOS OSSOS MAXILARES - UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

ALINI CARDOSO SOARES¹; CAMILA BARCELLOS CALDERIPE²; ANTONIO CESAR MANENTTI FOGAÇA³; RAFAEL DOS SANTOS GIORGIS⁴; LAUREN FRENZEL SCHUCH⁵; ANA CAROLINA UCHOA VASCONCELOS⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – alinicardoso07@gmail.com

²Universidade Estadual de Campinas – camilabcalderipe@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – acmfogaca@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – rafaelgiorgis@msn.com

⁵Universidad de la República– laurenfrenzel@gmail.com

⁶Universidade Federal de Pelotas – carolinauv@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O processo de regeneração e reparo tecidual ocorrem após uma lesão por trauma ou por uma condição patológica. Esse processo ocorre através das quatro fases, frequentemente interpostas: hemostasia, inflamação, proliferação e remodelação (GONZALEZ *et al.*, 2016; SERRA *et al.*, 2017). O reparo tecidual é um processo linear no qual os fatores de crescimento integram mudanças dinâmicas envolvendo mediadores solúveis, células sanguíneas, produção da matriz extracelular e proliferação de células parenquimatosas (GONZALEZ *et al.*, 2016).

Inúmeros fatores podem afetar uma ou mais etapas do reparo tecidual, incluindo: oxigenação, infecção, idade do paciente e hormônios sexuais, estresse, diabetes, obesidade, produtos farmacêuticos, alcoolismo, tabagismo e dieta alimentar (KHALIL *et al.*, 2015). A indústria farmacêutica tem avançado na tentativa de desenvolver medicamentos que possam acelerar o processo de cicatrização, entre esses medicamentos, destaca-se a ubiquinona (Q10). A Q10 é um poderoso antioxidante que desempenha um papel na estabilização das membranas lipídicas que envolvem as células (ERIKSSON *et al.*, 2018). A Q10 demonstrou em vários estudos ter benefícios positivos na cicatrização de feridas cutâneas, no tratamento de úlceras cornoas e outras condições, mas poucos estudos avaliam seu efeito no reparo dos maxilares. Desta forma, o presente trabalho objetiva realizar uma revisão sistemática dos dados disponíveis para responder à seguinte pergunta: Qual é o efeito da Q10 no reparo dos ossos maxilares?

2. METODOLOGIA

As buscas na literatura foram realizadas em junho de 2023, nas seguintes bases de dados: PubMed, Web of Science, Scopus, Ovid, Embase e LILACS. Além disso, foi realizada uma busca manual nas referências dos artigos incluídos e na literatura cinzenta (Google Scholar e ProQuest). Os critérios de inclusão foram baseados no acrônimo PICOS (População, Intervenção, Controle, Desfecho, Tipo de estudo): P, Linhas celulares (fibroblastos, osteoblastos, osteoclastos, osteócitos, queratinócitos e endotélio), modelo animal ou humano; I, Q10; C, Nenhum ou outro tratamento; O, Reparação tecidual; S, Estudos *in vitro* e *in vivo*. Os títulos/resumos de todas as referências recuperadas por meio de buscas eletrônicas foram lidos, independentemente, por dois revisores (C.B.C. e

A.C.S.). Após a avaliação dos textos completos também foram incluídas as referências que atenderam aos critérios de elegibilidade.

Quando disponíveis, os seguintes dados foram extraídos de cada artigo incluído: nome dos autores, ano e país da publicação; amostras (linha celular ou modelo *in vivo*); características das amostras de acordo com o desenho do estudo; características da Q10 (concentração e posologia); principais resultados e conclusão principal. Os dados indisponíveis foram classificados como não informados (NI).

Para análise do risco de viés dos estudos *in vitro*, foram adotados critérios baseados nos parâmetros para desenvolver estudos de cultura de células (SILVEIRA *et al.*, 2019). Para estudos *in vivo*, a ferramenta *Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation's* (SYRCLE) foi utilizada para aferir a qualidade da evidência disponível (HOOIJMANS *et al.*, 2014). Essa revisão sistemática foi realizada com base no *Guideline Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses* (PRISMA) 2020 (PAGE *et al.*, 2021) e registrada no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o número: CRD42023435235.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As buscas resultaram em duzentos e setenta e uma referências. Após a remoção de sessenta e quatro duplicatas, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão em duzentos e sete referências. Cinco artigos foram selecionados para avaliação do texto completo. Um deles não foi encontrado e foi excluído, e um artigo foi adicionado pela busca manual. Por fim, cinco estudos foram incluídos nesta revisão sistemática. Dois (40%) estudos foram realizados no Japão, e os demais foram realizados na Itália (n=1/20%), Coreia (n=1/20%) e Sérvia (n=1/20%). Três (60%) estudos foram realizados *in vitro* e dois (40%) envolveram modelos animais (ratos Wistar). Não foram encontrados estudos clínicos com reparo tecidual como objetivo principal.

Nos estudos *in vitro* foram utilizadas quatro distintas linhagens celulares: queratócitos da córnea de coelho (QCC), células HaCaT de queratinócitos humanos imortalizados, macrófagos derivados de medula óssea de camundongo (MOC) e a linhagem celular de monócitos/macrófagos. Os mecanismos moleculares subjacentes aos efeitos promotores da Q10 no reparo de feridas foram descritos por Kurashiki e colaboradores (2022), em células HaCaT. Seus resultados sugeriram que a Q10 exerce efeitos de promoção do reparo de feridas através da via de sinalização Cav-1/PI3K/Akt (KURASHIKI *et al.*, 2022). Nos estudos *in vitro*, a concentração da dose de Q10 variou de 10 a 100 micrometros (μM). O grupo controle foi utilizado em apenas um estudo. Em relação à lesão, um estudo relatou irradiação com laser de fluoreto de argônio e outro realizou monocamadas riscadas manualmente. A Q10 demonstrou efeitos positivos no reparo em todas as linhagens celulares, prevenção de apoptose em células QCC e fechamento de feridas em células HaCaT. Além disso, apresentou inibição da diferenciação e aumento de osteoclastos induzida por RANKL, aumento da diferenciação de osteoblastos formadores de osso em linhagem de células de camundongos e na linha celular de monócitos/macrófagos. A literatura tem apontado que a Q10 controla a diferenciação de osteoblastos e osteoclastos e retarda o aparecimento de distúrbios ósseos (MOON *et al.*, 2012). Numa investigação *in vitro*, Moon e colaboradores (2012) observaram que a Q10 inibiu a diferenciação de osteoclastos induzida por RANKL e melhorou a diferenciação de

osteoblastos formadores de osso em linhagem de células de camundongos e na linha celular de monócitos/macrófagos (MOON *et al.*, 2012). Por outro lado, Yoneda e colaboradores (2014) não observaram diferenças morfológicas ósseas entre os grupos experimental e controle aos oito dias, indicando que a aplicação tópica de Q10 mostrou pouco efeito na remodelação óssea alveolar (YONEDA *et al.*, 2014).

Entre os estudos *in vivo*, Yoneda e colaboradores (2014) examinaram os efeitos da aplicação tópica de Q10 na cicatrização de feridas após extração dentária, em um período de sete dias. Diferença significativa foi observada no terceiro dia, quando o grupo experimental apresentou maior densidade de colágeno e menor número de leucócitos polimorfonucleares na porção superior do alvéolo - em comparação ao grupo controle. Além disso, a expressão gênica de interleucina-1 β , fator de necrose tumoral- α e fator nuclear- κ B foi significativamente menor no grupo Q10. No entanto, no oitavo dia, foram observados osso osteoide e tecido ósseo no alvéolo tanto no grupo controle quanto no grupo experimental, indicando que a aplicação tópica de Q10 teve pouco efeito na remodelação óssea.

Todorovic e colaboradores (2018) investigaram os efeitos da aplicação tópica de Q10 encapsulada em nanolipossomas na cicatrização do alvéolo após extração dentária. Os animais receberam posologia de 6 mg/ml na ferida de extração por três e sete dias. Naqueles tratados com Q10 foi possível observar uma taxa de regeneração mais rápida em tecidos moles gengivais e periodontais. Choi e colaboradores (2009) demonstraram que a atividade da mieloperoxidase foi significativamente reduzida em ratos que apresentavam feridas cutâneas tratadas com Q10, sugerindo seus efeitos antiinflamatórios (CHOI *et al.*, 2009). Nesse sentido, a Q10 parece ter efeito cicatrizante cutâneo *in vivo*, o que pode estar relacionado à sua ação secundária. Adicionalmente, foi demonstrado que, em feridas orais, o fechamento e a reepitelização acontecem de forma mais rápida, quando comparadas às feridas cutâneas (IGLESIAS-BORTOLONE *et al.*, 2018).

Na análise de risco de viés, todos os estudos *in vitro* foram classificados como de baixo risco e os dois estudos *in vivo* apresentaram risco moderado de viés de acordo com os critérios SYRCL. É importante reconhecer as limitações da atual revisão sistemática. Devido à metodologia diversificada utilizada nos estudos, faltaram dados uniformes para uma meta-análise. Além disso, os estudos com animais apresentaram um risco moderado de viés em termos de avaliação da qualidade, o que afetou o nível dos dados obtidos.

4. CONCLUSÕES

O presente trabalho apresentou evidências que apoiam o uso de Q10 no reparo dos ossos maxilares e tecidos moles adjacentes. No entanto, a literatura ainda não apresenta ensaios clínicos que investiguem seu efeito nesses tecidos. Novos e bem delineados estudos são fundamentais a fim de fornecer evidências suficientes para apoiar futuras aplicações da Q10 na clínica odontológica.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHOI, B.S.; SONG, H.S.; KIM, H.R.; PARK, T.W.; KIM, T.D.; CHO, B.J.; KIM, C.J.; SIM, S.S. Effect of coenzyme Q10 on cutaneous healing in skin-incised mice. *Archives of Pharmacal Research*, [s.l.], v.32, n.6, p907-913, 2009.

- ERIKSSON, E.K; AGMO HERNÁNDEZ V.; EDWARDS, K. Effect of ubiquinone-10 on the stability of biomimetic membranes of relevance for the inner mitochondrial membrane. **Biochimica et Biophysica Acta**, [s.i], v.1860, n.5, p.1205-1215, 2018.
- GONZALEZ, A.C.; COSTA, T.F.; ANDRADE Z.D.; MEDRADO, A.R. Wound healing - A literature review. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Brasil, v.91, n.5, p.614-620, 2016.
- HOOIJMANS, C.R.; ROVERS, M.M.; DE VRIES, R.B.; LEENAARS M.; RITSKES-HOITINGA M.; LANGENDAM, M.W. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. **BMC Medical Research Methodology**, [s.i], v.14, n.1, 2014.
- IGLESIAS-BARTOLONE, R.; UCHIYAMA, A.; MOLINOLO, A.A.; ABUSLEME, L.; BROOKS, S.R.; CALLEJAS-VALERA, J.L.; EDWARDS, D.; DOCI, C.; ASSELIN-LABAT, M.L.; ONAITIS, M.W.; MOUTSOPOULOS, N.M.; GUTKIND, J.S.; MORASSO, M.I. Transcriptional signature primes human oral mucosa for rapid wound healing. **Science Translational Medicine**, [s.i], v.10, n.451, p.eaap8798, 2018.
- KHALIL, H.; CULLEN, M.; CHAMBERS, H.; CARROLL, M.; WALKER, J. Elements affecting wound healing time: an evidence based analysis. **Wound Repair and Regeneration**, [s.i], v.23, n.4, p.550-556, 2015.
- KURASHIKI, T.; HORIKOSHI, Y.; KAMIZAKI, K.; SUNAGUCHI, T.; HARA, K.; MORIMOTO, M.; KITAGAWA, Y.; NAKASO, K.; OTSUKI, A.; MATSURA, T. Molecular mechanisms underlying the promotion of wound repair by coenzyme Q10: PI3k/Akt signal activation via alterations to cell membrane domains. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, [s.i], v.70, n.3., p.222-230, 2022.
- MOON, H.J.; KO, W.K.; JUNG, M.S.; KIM, J.H.; LEE, W.J.; PARK, K.S.; HEO, J.K.; BANG, J.B.; KWON, I.K. Coenzyme Q10 regulates osteoclast and osteoblast differentiation. **Journal of Food Science**, [s.i], v.78, n.5, p.H785-791, 2013.
- SERRA, M.B; BARROSO, W.A; SILVA, N.N.; SILVA, S.D.N.; BORGES, A.C.R; ABREU, I.C.; BORGES, M.O.D.R. From inflammation to current and alternative therapies involved in wound healing. **International Journal of Inflammation**, [s.i] p.1-17, 2017.
- SILVEIRA, F.M.; PAGLIONI, M.D.P.; MARQUES, M.M.; SANTOS-SILVA, A.R.; MIGLIORATI, C.A.; ARANY, P.; MARTINS, M.D. Examining tumor modulating effects of photobiomodulation therapy on head and neck squamous cell carcinomas. **Photochemical & Photobiological Sciences**, [s.i], v.18, n.7, p.1621-1637, 2019.
- PAGE, M.J.; MCKENZIE, J.E; BOSSUYT, P.M.; BOUTRON, I.; HOFMANN, T.C.; MULROW, C.D.; SHAMSEER, L.; TETZLAF, J.M.; AKL, E.A.; BRENNAN, S.E.; et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, [s.i], v.372, n.71, 2021.
- YONEDA, T.; TOMOFUJI, T.; KAWABATA, Y.; EKUNI, D.; AZUMA, T.; KATAOKA, K.; KUNITOMO, M.; MORITA, M. Application of coenzyme Q10 for accelerating soft tissue wound healing after tooth extraction in rats. **Nutrients**, [s.i], v.6, n.12, p.5756-5769, 2014.