

Curso de Habilitação em Medicina Biomolecular

Estratégia Terapêutica Regulamentada na Resolução 1500/1998 devido à Associação Brasileira de Medicina Biomolecular (ABMB) e homologada na Resolução 1938/2010 sendo a ABMB única representante da Estratégia no Conselho Federal de Medicina
www.medicinabiomolecular.com.br

TRABALHO DE CONCLUSÃO

Data: 30 de Janeiro de 2012

Aluno: Rogério Leal Santos

Professor: José de Felipe Jr.

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	3
INTRODUÇÃO.....	3
HISTÓRICO.....	4
ORIGEM.....	5
BIOSSÍNTESE.....	6
SUPLEMENTAÇÃO.....	6
1. DOENÇAS MITOCONDRIAIS.....	7
2. MAL DE PARKINSON.....	7
3. DOENÇA DE HUNTINGTON.....	7
4. ATAXIA DE FRIEDREICH.....	7
5. INFARTO AGUDO DO MIOCARDIO.....	7
6. HIPERTENSÃO.....	7
7. ENXAQUECA.....	8
8. MIOPATIA.....	8
9. LESÃO MUSCULAR EM ATLETAS DE ALTO DESEMPENHO.....	9
SUGESTÕES DE FÓRMULAS.....	10
REFERÊNCIAS.....	11

APRESENTAÇÃO:

O presente trabalho tem por objetivo reunir informações sobre os benefícios relacionados ao uso da Coenzima Q10. Para tanto, foi feita uma análise histórica, desde o descobrimento desta substância até os conhecimentos mais atuais.

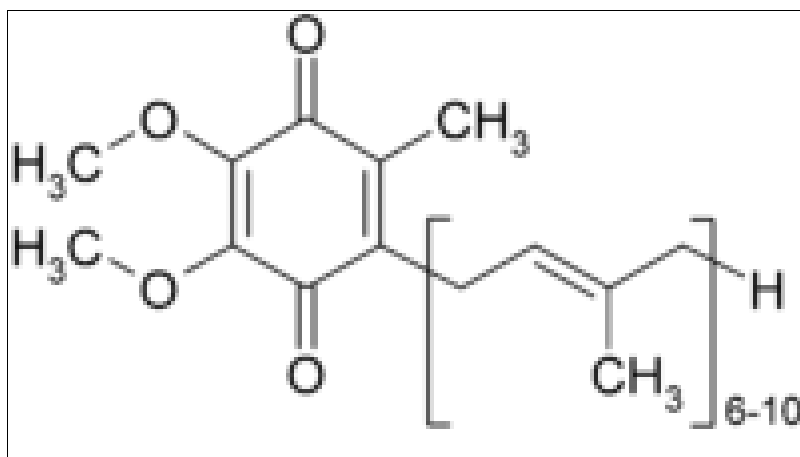
Com objetivo didático, foram introduzidas fotografias que podem ser utilizadas em apresentações e palestras sobre o tema.

Conforme a orientação recebida por parte da coordenação do Curso de Habilitação em Medicina Biomolecular, foram pesquisados também trabalhos científicos Duplo Cegos e Randomizados.

INTRODUÇÃO:

Coenzima é uma substância orgânica não protéica necessária ao funcionamento de certas enzimas. A parte protéica de uma enzima chama-se APOenzima e o conjunto completo de APOenzima e coenzima chama-se HOLOenzima ou simplesmente enzima. Uma coenzima pode se destacar de sua respectiva apoenzima para designar função específica (o exemplo mais comum é o NAD e o FAD, ambas coenzimas de holoenzimas desidrogenases que estabelecem importante papel no Ciclo de Krebs), porém, em caso de separação, a enzima propriamente dita fica inativa até que a coenzima e apoenzima constituam o conjunto novamente.^[1]

A Coenzima Q10, também chamada de Ubiquinona, é uma benzoquinona presente em praticamente todas as células do organismo e que participa dos processos de produção de ATP^[1]. Por ser essencial a esse processo, órgãos com maior demanda energética (como o coração, o cérebro, os rins e o fígado) apresentam maiores concentrações de CoQ₁₀.^{[2][3][4]}



Ubiquinona ou Coenzima Q10

HISTÓRICO:

A Coenzima Q foi descoberta em 1957 pelo professor Frederick L. Crane e seus colegas na Universidade de Wisconsin-Madison ^[5].



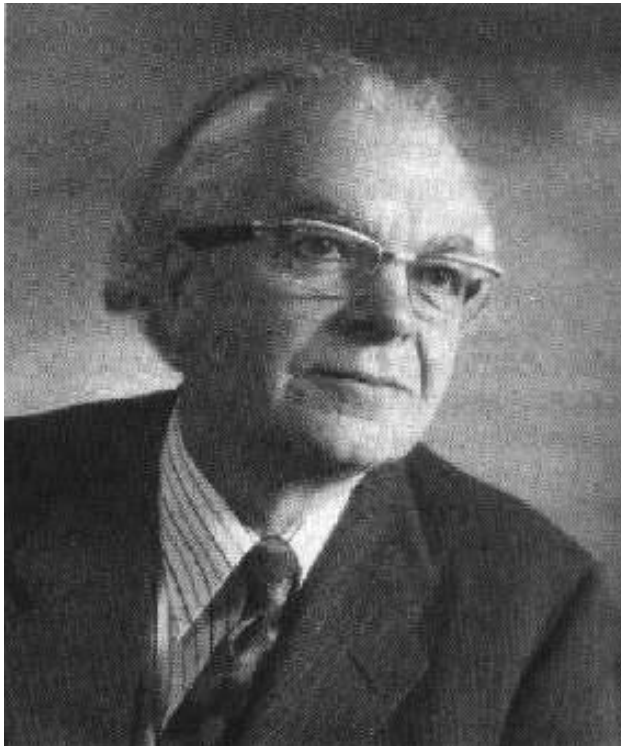
Dr. Frederick L. Crane - University of Wisconsin

Um ano mais tarde, a substância pura isolada de mitocôndrias de coração de boi foi enviado para o Dr. Karl Folkers na empresa farmacêutica Merck para a identificação e elucidação de sua estrutura ^{[5][6]}



Dr. Karl Folkers – MERCK SHARP & DOHME

O papel vital da CoQ10 na cadeia de transporte de elétrons foi descrita pela primeira vez pelo Dr. Peter Mitchell da Inglaterra, que recebeu o prêmio Nobel por seu trabalho.



Dr. Peter Mitchell – Prêmio Nobel de Química

ORIGEM:

A Coenzima Q10 pode ser obtida da dieta ou de suplementos alimentares, mas é também produzida endogenamente. Carne, aves e peixes são as fontes mais concentradas de CoQ10, e a ingestão diária desses alimentos fornece entre 2 a 20 mg, o qual não eleva significativamente os níveis de CoQ10 no sangue e nos tecidos. Pequenas quantidades são encontradas em cereais, soja, nozes e vegetais, particularmente espinafre e brócolis. A absorção da CoQ10 proveniente da dieta (ou suplementos) ocorre no intestino delgado e é influenciada pela presença de alimentos e bebidas.



É melhor absorvida na presença de alimentos ricos em lipídeos. Depois de absorvida, a CoQ10 é transportada ao fígado onde é incorporada dentro de lipoproteínas e concentrada nos tecidos. A concentração de CoQ10 nos tecidos humanos atinge seu pico aos 20 anos, diminuindo com a idade.

BIOSSÍNTESE:

Parte da CoQ é sintetizada a partir da TIROSINA, enquanto outra parte, é sintetizada a partir de ACETIL-CoA pela via do mevalonato, mesma via utilizada nos primeiros passos da biossíntese do colesterol. Por apresentar uma parte de sua síntese em comum com essa molécula, alguns medicamentos para a diminuição da pressão e dos níveis de colesterol sanguíneo são responsáveis pela inibição da produção de Coenzima Q10.

SUPLEMENTAÇÃO:

Por sua capacidade de transferir elétrons e, portanto, trabalhar como um antioxidante, a Coenzima Q10 tem sido indicada para tratamento de distúrbios associadas ao estresse oxidativo, como os cardíacos, neurológicos, oncológicos e imunológicos; Apesar do Dietary Supplement Health and Education Act de 1994 não permitir o uso da Coenzima Q10 em doenças específicas nos EUA, outros países aprovam seu uso no tratamento de diversas condições.^[7]

A produção de CoQ10 diminui com a idade^[8], o que aumenta a necessidade de sua suplementação, já que a falta de CoQ10 pode causar danos no cérebro, em outros órgãos e em mitocôndrias do corpo todo.^{[8][9]}

Devido à CoQ10 não ser classificada como vitamina ou mineral, não há valor de referência dietético ou recomendação diária estabelecida. Entretanto, alguns sinais e sintomas são associados com a falta de CoQ10. A deficiência tem sido associada à falência cardíaca congestiva, doença isquêmica do coração, cardiomiopatia, hipertensão, hipertireoidismo e câncer de mama. No entanto, não está claro se a falta da CoQ10 contribui para o desenvolvimento da doença ou se é causada pela doença. A deficiência pode ocorrer como um resultado de ingestão e/ou produção inadequada causada pelo envelhecimento, já que a produção de CoQ10 diminui com a idade^[8], ou pela deficiência de nutrientes necessários para a síntese, defeitos genéticos ou adquiridos na síntese ou no metabolismo e interações com medicamentos – beta-bloqueadores, hidroclorotiazida, metildopa, as estatinas e os antidepressivos tricíclicos podem também reduzir severamente os níveis de CoQ10. Recentemente, um estudo demonstrou redução dos níveis séricos de CoQ10 em usuárias de contraceptivos orais, além da redução de α -tocoferol, de γ -tocoferol e da capacidade antioxidante total se tornar significativamente mais baixas em todas os casos.^[10]

Segundo a fabricante "Kaneka Corporation", a Coenzima Q10 que é encontrada em suplementos de consumo e bebidas, hoje, é derivado a partir de leveduras, bactérias ou tabaco. Em 1977, Kanegafuchi Empresa de Indústria Química (Kaneka Corporation) iniciou a produção de levedura fermentada CoQ10.

O método de fermentação de levedura, desenvolvida há 30 anos, produz CoQ10 que é idêntica à que é produzida naturalmente no corpo. Esta forma bio-idêntica de CoQ10 não tem as impurezas encontradas nas formas sintética ou bacteriana.

As formas fabricadas sinteticamente ou quimicamente processadas do tabaco geram um subproduto conhecido como o "isômero cis" que não está presente na natureza.

Os estudos sobre CoQ10, em sua maioria, têm sido realizados principalmente em

CoQ10 de levedura fermentada. Muito poucos testes, se houver, foi encontrado em CoQ10 derivado de uma bactéria ou de tabaco.

1. DOENÇAS MITOCONDRIAIS

A Coenzima Q10 pode ser prescrita como suplemento em casos de diversas doenças mitocondriais e metabólicas raras.^[11]

2. MAL DE PARKINSON

Alguns estudos preliminares começaram a sugerir que, em estágios iniciais da doença, a ingestão diária suplementar de determinadas doses de CoQ₁₀ pode ajudar a retardar o processo degenerativo.

No final de um dos estudos, em 2002, grupos aos quais eram ministrados 1200 mg diárias de CoQ apresentavam um declínio na função mental, motora e na capacidade de realizar atividades cotidianas (como se vestir e se alimentar) 44% menor do que o grupo ao qual fora ministrado placebo.^[10] Contudo, outros estudos realizados em 2007 e 2008 não apresentaram o mesmo resultado otimista, pois não conseguiram demonstrar praticamente nenhuma diferença entre o grupo "placebo" e aquele tratado com altas doses de CoQ₁₀.^{[12][13][14]}

3. DOENÇA DE HUNTINGTON

Estudos preliminares sugeriram um retardo na progressão da doença como nos casos de Parkinson. Contudo, os experimentos ainda estão em progresso.^[15]

4. ATAXIA DE FRIEDREICH

Uma das características da doença é a redução na atividade de alguns complexos de cadeia transportadora de elétrons e de algumas enzimas da respiração, além do aumento de depósito de ferro. Com isso, a produção de ATP na musculatura esquelética dos afetados pela doença é menor do que o normal. Em estudos, foi administrado doses diárias de CoQ em conjunto com vitamina E, e resultados iniciais comprovaram uma melhora no déficit de respiração mitocondrial nas musculaturas analisadas (cardíaca e esquelética). Isso também parece ter levado a um retardo na progressão da doença.^[16]

5. INFARTO AGUDO DO MIOCARDIO

A utilização de coenzima Q10 como suplemento para pacientes que sofreram um ataque cardíaco mostrou uma diminuição dos casos de outros problemas relacionados, angina, arritmia e até mesmo de outros infartos subsequentes comparando-se com pacientes que tomaram placebo em vez de CoQ₁₀ após sofrerem o ataque.^{[16][17][18][19]}

Alguns estudos já feitos indicaram a melhora da função cardíaca de mais de 80% dos voluntários analisados com diversos tipos diferentes de cardiomiopatias ao serem tratados com CoQ₁₀ além dos cuidados médicos usuais. Contudo, com o fim do tratamento, os pacientes sofreram a deterioração das funções cardíacas comuns ao problema.^{[20][21][22][23][24]}

6. HIPERTENSÃO

O suplemento CoQ₁₀ pode se mostrar promissor no tratamento da hipertensão, mas ainda não há evidências fortes de que funcione. Em alguns estudos já realizados, a administração da coenzima CoQ₁₀ conseguiu melhorar a condição de alguns voluntários em comparação aos que tomaram apenas placebo.^{[25][26][27][28]}

7. ENXAQUECA

A enxaqueca, que é um distúrbio neuro-vascular comum, caracterizado por episódios recorrentes de cefaleia, disfunção autonômica (náusea, vômito) e, em alguns pacientes, sintomas neurológicos de aura (foto e fono-fobias),^[33] A Abordagem através de suplementos com magnésio, riboflavina, ácido alfa-lipoico e coenzima Q10.^[34] pode ser utilizada. A eficácia profilática de magnésio, riboflavina e coenzima Q10 é baixa. Porém, muitas vezes, são usados pela ausência de efeitos adversos. Magnésio pode ser particularmente útil durante a gravidez.

Estudo aberto investigou o uso da associação de ginkgolídeo B, coenzima Q10, riboflavina e magnésio durante três meses em crianças em idade escolar, verificando redução significativa na frequência mensal de crises de enxaqueca ($9,71 \pm 4,33$ vs. $4,53 \pm 3,96$; $P < 0,001$).^[35]

8. MIOPATIA

Estudos têm consistentemente demonstrado que as estatinas reduzem os níveis de coenzima Q10 no soro e que a suplementação de coenzima Q10 aumenta esses níveis. No entanto, o efeito da terapia com estatina sobre os níveis de coenzima Q10 no músculo tem sido conflitantes. Recentemente, dois estudos-piloto sobre a coenzima Q10 na suplementação miopatia mediada por estatinas e um estudo sobre o efeito da coenzima Q10 suplementação sobre os níveis séricos de enzimas musculares foram publicados. Esses três estudos foram os primeiros ensaios randomizados com coenzima Q10 suplementação em pacientes hipercolesterolêmicos tratados com estatinas. Os resultados destes estudos têm sido contraditórios, e que um parece apoiar a suplementação com coenzima Q10, os outros dois não.^[36]

Outro estudo sobre o tema revela que as estatinas (3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase), que são atualmente os medicamentos mais eficazes para reduzir a baixa densidade concentrações de colesterol de lipoproteína têm sido associados com uma variedade de queixas miopáticas. E levou a hipótese de que a deficiência de CoQ10 está envolvida na patogênese da miopatia com estatinas. A análise de artigos publicados até agosto de 2006 mostraram a relação entre o tratamento com estatinas e os níveis de CoQ10 em detalhe.

Conclui-se que o tratamento com estatina reduz os níveis circulantes de CoQ10. O efeito da terapia com estatina sobre os níveis de CoQ10 intramuscular não é clara, e os dados sobre os níveis de CoQ10 intramuscular em pacientes sintomáticos com estatina associada à miopatia são escassos. A Função mitocondrial pode ser prejudicada pelo tratamento com estatina, e esse efeito pode ser exacerbado por exercício. Suplementação pode aumentar os níveis circulantes de CoQ10, mas os dados sobre o efeito da suplementação de CoQ10 nos sintomas miopáticos são escassos e contraditórios. Concluí-se que não há evidências suficientes para provar o papel etiológico da deficiência de CoQ10 em estatina associada à miopatia e que ensaios clínicos são necessários para resolver este problema. O uso rotineiro de CoQ10 não pode ser recomendada em pacientes tratados com estatina. No entanto, não existem riscos conhecidos para este suplemento e há alguma evidência de sua eficácia. Conseqüentemente, CoQ10 pode ser testado em pacientes que necessitam de tratamento com estatinas, que desenvolvem mialgia, e que não podem ser tratados satisfatoriamente com outros agentes. Alguns pacientes podem responder, mesmo por um efeito placebo.^[37]

9. LESÃO MUSCULAR EM ATLETAS DE ALTO DESEMPENHO

Um estudo avaliou a redução de injúria muscular em atletas de elite japoneses com a suplementação de Coenzima Q10.

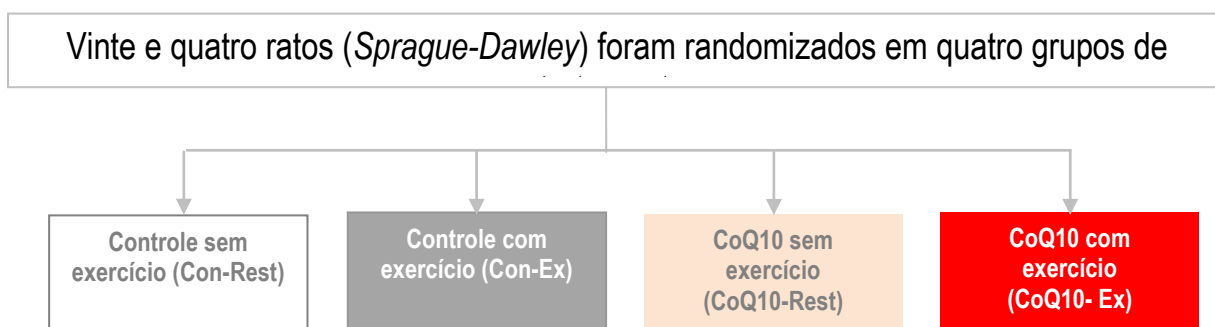
Durante o tratamento os atletas praticavam *Kendo* por 5,5 horas por dia. Amostras de sangue foram retiradas duas semanas antes, nos dias de treinamento 1, 3 e 5 e uma semana após o treinamento. Os parâmetros de injúria muscular foram estabelecidos com base na concentração plasmática da enzima creatina quinase e de mioglobina.

- Atividade da Creatina quinase e concentração plasmática mioglobina aumentaram significativamente em ambos os grupos nos dias 3 e 5;
- A concentração plasmática de creatina quinase e mioglobina e a peroxidação lipídica no dia 3 de tratamento foi menor no grupo Coenzima Q10.

A suplementação com Coenzima Q10 300mg, uma vez ao dia, reduz o risco de injúria muscular induzida por exercícios físicos em atletas treinados.^[38]

Segundo os pesquisadores, a administração aguda de CoQ10 em jovens saudáveis modifica o metabolismo energético mitocondrial e os estímulos do sistema nervoso autônomo após a realização de exercícios físicos correlacionando a eficácia ergogênica desta suplementação.^[38]

Outro estudo pré-clínico avaliou os efeitos da suplementação com CoQ10 na injúria muscular e no estresse oxidativo induzidos por exercícios físicos exaustivos.

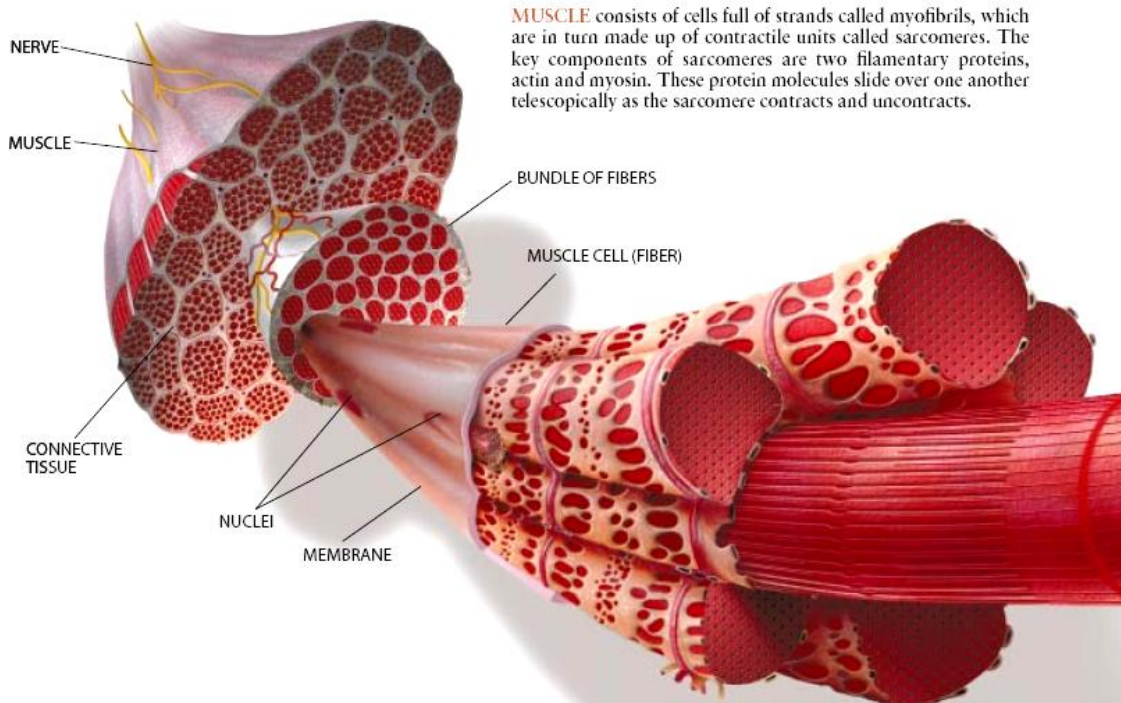


Os grupos Co-Q10 receberam durante quatro semanas o equivalente a 300mg/Kg. Os animais foram submetidos a um protocolo de exercícios padronizado e validado por outros cientistas. A análise de resultados mostrou que a concentração plasmática da enzima CK (Creatina kinase), indicadora de injúria muscular, foi significativamente menor no grupo que recebeu a suplementação com CoQ10 e foi submetido ao exercício exaustivo * $p < 0.05$. Com relação aos níveis de Transaminase Glutâmico Oxalacética (GOT), valores elevados são encontrados nos grupos submetidos ao exercício, porém estes valores não diferem entre os grupos de tratamento. *Este último resultado comprova o caráter exaustivo dos exercícios realizados. O estudo conclui que a suplementação com Coenzima Q10 reduz a injúria muscular em atletas submetidos a esforço físico exaustivo. A coenzima Q10 reduz a concentração plasmática de creatina quinase, enzima indicadora de estresse muscular.^[39]

A eficiência da suplementação com Coenzima Q10 na prevenção ao dano muscular causado por exercícios físicos e treinamento desportivo está relacionada com os seguintes fatores:

- Potente ação antioxidante;
- Propriedades estabilizadoras de membrana;

- Atua na síntese de ATP nas mitocôndrias;
- Estimula a captação de oxigênio no músculo esquelético;
- Reduz o risco de lesão muscular em atletas.



A Coenzima Q10 150-300mg ao dia pode ser administrada da seguinte forma:. Tomar uma dose 30 minutos antes da atividade física e à noite, antes de dormir. Está contra-Indicada em pacientes renais graves e pode apresentar reações adversas como palpitação, sudorese, insônia, distúrbios gastrintestinais, entre outros.

SUGESTÕES DE FÓRMULAS:

Cápsulas com Coenzima Q10

Cápsulas com Coenzima Q10.....300 mg

Mande 60 capsulas

Tomar 1 capsula. 30 minutos antes do exercício e antes de dormir

Br J Nutr. 2008, Oct

Shake de Coenzima Q10 e Ginseng

Coenzima Q10.....200mg

Ginseng400mg

Shaque sabor chocolate qsp.....10g

Mande 30 unidades

Tomar 1 capsula. 30 minutos antes do exercício e antes de dormir

World j Gastroenterol 2005

Shake de Coenzima Q10 e Aminoácidos

Coenzima Q10.....150mg
L-lisina.....750mg
L-arginina.....200mg
Metionina.....500mg
Vitamina C.....250mg

Mande 30 unidades

Tomar 1 capsula. 30 minutos antes do exercício e antes de dormir

World j Gastroenterol 2005 Ob

Obs: A associação de aminoácidos fornece maior quantidade de substratos para a regeneração muscular.

Shake de Coenzima Q10 e BCAA

Coenzima Q10.....150mg
L-leucina.....500mg
L-Isoleucina.....300mg
L-valina.....500mg
Vitamina B3.....3mg
Vitamina B6.....5mg
Flavorizante chocolate.....500mg
Whey protein qsp.....10g

Mande 60 unidades

Tomar o conteúdo de um sachê antes e após o treino.

World j Gastroenterol 2005

Obs: Os BCAA fornecem energia anticatabólica durante os exercícios físicos. Melhoram a retenção de Nitrogênio e favorecem a síntese do tecido muscular e recuperação no pós-treino.

REFERÊNCIAS:

1. Gian Paolo Littarru (1994) Energy and Defense. Facts and perspectives on CoenzymeQ10 in biology and medicine. Casa Editrice Scientifica Internazionale, pp 1-91.
2. Okamoto, T.et al (1989) Interna.J.Vit.Nutr.Res.,59,288-292
3. Aberg,F.et al (1992)Archives of Biochemistry and Biophysics, 295, 230-234
4. Shindo, Y., Witt, E., Han, D., Epstein, W., and Packer, L., Enzymic and non-enzymic antioxidants in epidermis and dermis of human skin, Invest. Dermatol., 102 (1994) 122-124.
5. Peter H. Langsjoen, "Introduction of Coenzyme Q10"
6. Wolf DE, Hoffman CH, Trenner NR, Arison BH, Shunk CH, Linn BD, McPherson JF, and Folkers K. Structure studies on the coenzyme Q group. J Am Chem Soc 1958: 80:4752.
7. Bonakdar RA, Guarneri E. Coenzyme Q10. American Family Physician 2005; 72:1065-1970

8. Linnane AW, Kovalenko S, Gingold EB: The universality of bioenergetic disease: age associated cellular bioenergetic degradation and amelioration therapy. *Ann NY Acad Sci*, 1998; 854: 202-213.
9. Bliznakov E. Aging, mitochondria, and coenzyme Q10: The neglected relationship. *Biochimie*, 1999; 81:1131-1132.
10. PALAN, Prabhudas R., STRUBE Felix, LETKO Juraj, SADIKOVIC Azra e MIKHAIL, Magdy S. Effects of Oral, Vaginal, and Transdermal Hormonal Contraception on Serum Levels of Coenzyme Q10, Vitamin E, and Total Antioxidant Activity. *Obstetrics and Gynecology International*, 2010.
11. BERBEL-GARCIA, A.; et al.. (July 2004). "Coenzyme Q 10 improves lactic acidosis, stroke-like episodes, and epilepsy in a patient with MELAS". *Clinical Neuropharmacology* 27: 187-191. [PMID 15319706](#).
12. Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, Beal F, Haas R, Plumb S, Juncos JL, Nutt J, Shoulson I, Carter J, Kompoliti K, Perlmutter JS, Reich S, Stern M, Watts RL, Kurlan R, Molho E, Harrison M, Lew M, and the Parkinson Study Group. "Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline." *Archives of Neurology* , October 2002, Vol. 59, No. 10, pp. 1541-1550.
13. The NINDS NET-PD Investigators. A randomized clinical trial of coenzyme Q10 and GPI-1485 in early Parkinson disease. *Neurology* 2007 Jan 2;68(1):20-8. [Publicação no PubMed](#)
14. Storch A, Jost WH, Vieregge P, Spiegel J, Greulich W, Durner J, Müller T, Kupsch A, Henningsen H, Oertel WH, Fuchs G, Kuhn W, Niklowitz P, Koch R, Herting B, Reichmann H, German Coenzyme Q(10) Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial on symptomatic effects of coenzyme Q(10) in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007 Jul;64(7):938-44. [Publicação no PubMed](#)
15. <http://www.huntington-study-group.org/THERAPEUTIC%20TRIALS.html>
16. Lodi R. Treatment with coenzyme Q10 plus vitamin E improves in vivo cardiac and skeletal muscle bioenergetics in patients with Friedrich's ataxia. Department of Biochemistry, University of Oxford, UK. Abstracts of the Second Conference of the International Coenzyme Q10 association. Frankfurt, Germany Dec 1-3, 2000.
17. Singh RB, Wander GS, Rastogi A, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of coenzyme Q10 in patients with acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1998;12:347-353.
18. Kuklinski B, Weissenbacher E, Fahrnich A. Coenzyme Q10 and antioxidants in acute myocardial infarction. *Mol Aspects Med.* 1994;15(suppl):S143-S147.
19. Singh RB, Neki NS, Kartikey K, et al. Effect of coenzyme Q 10 on risk of atherosclerosis in patients with recent myocardial infarction. *Mol Cell Biochem.* 2003;246:75-82.
20. Damian MS, Ellenberg D, Gildemeister R, et al. Coenzyme Q 10 combined with mild hypothermia after cardiac arrest. A preliminary study. *Circulation.* 2004 Nov 11.
21. Langsjoen H, Langsjoen P, Langsjoen P, et al. Usefulness of coenzyme Q 10 in clinical cardiology: a long-term study. *Mol Aspects Med.* 1994;15(suppl):S165–S175.
22. Langsjoen PH, Vadhanavikit S, Folkers K. Response of patients in classes III and IV of cardiomyopathy to therapy in a blind and crossover trial with coenzyme Q 10. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1985;82:4240–4244.

23. Poggesi L, Galanti G, Comeglio M, et al. Effect of coenzyme Q 10 on left ventricular function in patients with dilative cardiomyopathy. *Curr Ther Res.* 1991;49:878–886.
24. Langsjoen PH, Langsjoen PH, Folkers K. A six-year clinical study of therapy of cardiomyopathy with coenzyme Q 10. *Int J Tissue React.* 1990;12:169–171.
25. Singh RB, Niaz MA, Rastogi SS, et al. Effect of hydrosoluble coenzyme Q10 on blood pressures and insulin resistance in hypertensive patients with coronary artery disease. *J Hum Hypertens.* 1999;13:203-208.
26. Burke BE, Neuenschwander R, Olson RD. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 in isolated systolic hypertension. *South Med J.* 2001;94:1112-1117.
27. Hodgson JM, Watts GF, Playford DA, et al. Coenzyme Q(10) improves blood pressure and glycaemic control: a controlled trial in subjects with type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56:1137-1142.
28. Digiesi V, Cantini F, Brodbeck B. Effect of coenzyme Q10 on essential arterial hypertension. *Curr Ther Res.* 1990;47:841-845.
29. Langsjoen P, Langsjoen P, Willis R, et al. Treatment of essential hypertension with coenzyme Q 10. *Mol Aspects Med.* 1994;15(suppl):S265-S272.
30. Digiesi V, Cantini F, Oradei A, et al. Coenzyme Q10 in essential hypertension. *Mol Aspects Med.* 1994;15(suppl):S257-S263.
31. Singh RB, Niaz MA, Rastogi SS, et al. Effect of hydrosoluble coenzyme Q 10 on blood pressures and insulin resistance in hypertensive patients with coronary artery disease. *J Human Hypertens.* 1999;13:203-208.
32. Katsuhisa Sakano, Mami Takahashi, Mitsuaki Kitano, Takashi Sugimura, Keiji Wakabayashi: Suppression of Azoxymethane-induced Colonic Premalignant Lesion Formation by Coenzyme Q10 in Rats. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 7, 599-603, 2006
33. HEADACHE CLASSIFICATION SUBCOMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY. The International Classification of Headache Disorders. 2 ed. *Cephalalgia*, v. 24, supl. 1, p. 8–152, 2004.
34. SUN-EDELSTEIN, C.; MAUSKOP. A. Foods and supplements in the management of migraine headaches. *CLIN. J. PAIN*,v. 25, n. 5, p. 446-452, 2009.
35. ESPOSITO, M.; CAROTENUTO, M. Ginkgolide B complex efficacy for brief prophylaxis of migraine in school-aged children: an open-label study. *Neurol. Sci.*, Sep 25. [Epub ahead of print], 2010.
36. Schaars, Carel F; Stalenhoef, Anton FH, Effects of ubiquinone (coenzyme Q10) on myopathy in statin users. *Current Opinion in Lipidology*: December 2008 - Volume 19 - Issue 6 - p 553-557.
37. Leo Marcoff, MD, Paul D. Thompson, MD. The Role of Coenzyme Q10 in Statin-Associated Myopathy: A Systematic Review. *Journal of the American College of Cardiology* Volume 49, Issue 23, 12 June 2007, Pages 2231–2237.
38. Zheng A, Moritani T. Influence of CoQ10 on autonomic nervous activity and energy metabolism during exercise in healthy subjects. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2008 Aug;54(4):286-90.
39. Sohal RS, Forster MJ. Coenzyme Q, oxidative stress and aging. *Mitochondrion.* 2007 Jun;7 Suppl:S103-11. Epub 2007 Mar 30.