

## VITAMINA E

Fabio Gonçalves Gonzales

### INTRODUÇÃO:

A vitamina E é o segundo suplemento mais popular, perdendo apenas para a vitamina C. Sua popularidade é cada vez maior, consequência dos estudos e notícias sobre seu poderoso poder antioxidante, além de ter um papel vital na prevenção de doenças degenerativas, como câncer, Alzheimer e doenças cardiovasculares. Como veremos, esse nutriente é essencial na manutenção da saúde e seus efeitos benéficos são inúmeros e não só pela sua propriedade antioxidante.

O nome tocoferol deriva da palavra grega tocos, que significa nascimento, e pherein, que significa transportar. O nome foi dado para ressaltar o seu papel essencial na reprodução das várias espécies animais. O -ol final identifica a substância como sendo um álcool.

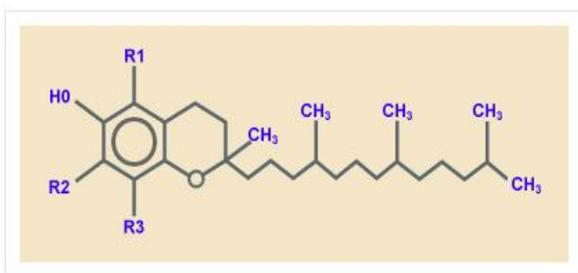
A vitamina E é um dos mais importantes fitonutrientes em óleos comestíveis. Ele consiste de oito isômeros que ocorre naturalmente, uma família de quatro tocoferóis (alfa, beta, gama e delta) e quatro tocotrienóis (alfa, beta, gama e delta) homólogos. A vitamina E, assim como as outras vitaminas, não sintetizadas pelo corpo humano, salvo raras exceções.

Todos os oito isômeros compartilham algumas características importantes[\*1/1.1]

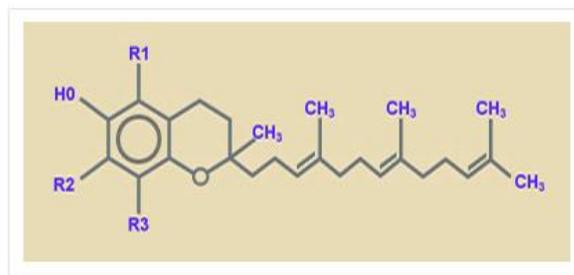
A cabeça ou anel cromanol

A cauda, que é chamado cauda phytyl de tocoferóis,

O grupo ativo na cabeça da molécula, que é chamado o grupo hidroxil.



Tocopherols Molecule



Tocotrienols Molecule

O nome estrutural para alfa-tocoferol é 2,5,7,8-tetrametil-2-(4', 8', 12'-trimethyltridecyl)-6-cromanol. O nome estrutural para alpha-tocotrienol é 2,5,7,8-tetrametil-2-(4', 8', 12'-trimetiltrideca3', 7', 11'-trienyl) -6 - cromanol.

O anel cromanol tem grupos químicos metila ligados a ele. Alfa tem 3 radicais metil, enquanto beta e gama têm dois grupos metil, mas em posições diferentes. Considerando delta tem apenas um. A cauda tocotrienol tem três duplas ligações enquanto a cauda tocoferol não tem nenhum.

	R1	R2	R3
alpha-tocopherol <b>alpha-tocotrienol</b>	CH3	CH3	CH3
beta-tocopherol <b>beta-tocotrienol</b>	CH3	H	CH3
gamma-tocopherol <b>gamma-tocotrienol</b>	H	CH3	CH3
delta-tocopherol <b>delta-tocotrienol</b>	H	H	CH3

A diferença de efeito entre os tocoferóis e tocotrienóis se acredita ser causado por uma sutil diferença na estrutura molecular. Tocotrienols tem um isoprenóide em vez de uma cadeia lateral phytyl. Ligações duplas na cadeia lateral isoprenóide pode permitir aos tocotrienóis circular livremente e de forma mais eficiente dentro de membranas celulares que tocoferóis, dando maior capacidade de capturar e combater os radicais livres. Isso também permite maior mobilidade dos tocotrienóis de reciclar mais rapidamente do que o alfa-tocoferol.

## HISTÓRICO DA VITAMINA E [\*1.2]

- 1911 - Hart e os seus colaboradores publicam o primeiro relatório relativo a um "factor de anti-esterilidade" nos animais
- 1920 - Matthill e Conklin observam anomalias reprodutoras em ratos alimentados com dietas de leite especiais.
- 1922 - A vitamina E é descoberta por Evans e Bishop. Durante experimentos de alimentação com ratos Herbert McLean Evans concluiu que, além das vitaminas B e vitamina C, uma vitamina desconhecida existia. Os ratos não eram férteis, essa condição poderia ser mudada pela alimentação adicional com germe de trigo. Foram necessários vários anos até 1936 quando a substância foi isolada do germe de trigo e sua fórmula foi determinada. Evans também descobriu que o composto reagia como um álcool e concluiu que um dos átomos de oxigênio era parte de um grupo OH (hidroxila).
- 1936 - Evans e Emerson, isolam o que vem a ser o alfa-tocoferol na sua forma pura, a partir do óleo de gérmen de trigo.
- 1938 - Fernholz apresenta a formula estrutural da vitamina E, o vencedor de um prémio Nobel, Karrer, sintetiza o dl-alfa-tocoferol. O primeiro uso de vitamina E como um agente terapêutico foi realizado em 1938 por Widenbauer. Ao utilizar suplemento com óleo de gérmen de trigo em 17 recém-nascidos prematuros que sofrem de insuficiência de crescimento, onze dos originais pacientes se recuperaram e foram capazes de retomar taxas de crescimento normal.
- 1945 - Dam e os seus colaboradores descobrem peróxidos no tecido gorduroso de animais alimentados com dietas pobres em vitamina E. É proposta a primeira teoria da atividade da vitamina E como anti-oxidante.
- 1962 - Tappel propõe que a vitamina E atue como um anti-oxidante in vivo protegendo as células lipídicas dos radicais livres.
- 1968 - O Comité de Alimentação e Nutrição do Conselho Nacional Americano para a Investigação reconhece a vitamina E como um nutriente essencial para os seres humanos.
- 1977 - São descritos as síndromes de deficiência em vitamina E nos seres humanos.
- 1980 - Walton e Packer propõem que a vitamina E pode prevenir a geração de produtos oxidativos potencialmente carcinogénicos dos ácidos graxos insaturados.
- 1980 - McKay e King sugerem que a vitamina E atue como um anti-oxidante localizado primariamente na membrana celular. Nesse ano demonstra-se que a vitamina E é o maior anti-oxidante lipossolúvel que protege as membranas celulares da perioxidação. É demonstrado que a vitamina E estabiliza os radicais livres superóxido e hidróxila.
- 1990 - É mostrada a eficácia da vitamina E na inibição da oxidação dos LDL e se

elucidam as propriedades de extinção do oxigénio singlet pela vitamina E.

- A partir de 1990 - Muito se publica sobre o tema, cada vez mais o tema fica mais complexo, agora já temos que saber sobre gama tocoferol, tocotrienóis, efeitos sinérgicos de fitonutrientes, lutar contra metanálises, como veremos a seguir.

## **FONTES ALIMENTARES DE VITAMINA E**

A vitamina E está presente na gordura dos vegetais, sendo que os óleos vegetais não processados são a sua maior fonte. A semente de algodão, soja, girassol e germe de trigo tem a maior concentração. Encontrada em muitos alimentos, como óleo de semente de açafraão, óleo de soja, azeite de oliva, banana, couve manteiga, nozes, carnes, amendoim, óleo de coco, gergelim e linhaça. Existem quantidades menores em outros grãos, vegetais de cor verde escura (alface, espinafre, agrião), nozes, amêndoas e legumes. Alimentos de origem animal como laticínios e carne contém uma mínima quantidade. As nozes são particularmente ricas em gama tocoferol. Embora originalmente extraído do óleo de germen de trigo, os suplementos de vitamina E mais natural agora são derivadas de óleos vegetais, óleo de soja normalmente.

O processo de cozer e processar os alimentos causa a perda da vitamina E, que é sensível e destruída pelo calor, álcali, luz, ar e congelamento. A moagem dos grãos, por exemplo, causa a perda de 80% da vitamina, por isso os óleos vegetais processados são carentes e o ideal é o consumo de óleos com extração a frio e não refinados. (procure essa informação no rótulo da embalagem dos produtos).

Tocotrienóis são encontrados em alta concentração no óleo de palma e farelo de arroz. O óleo de palma é comercializado em importadoras, por exemplo, como Sytrinol.

Teor de vitamina E por 100 g de fonte incluem: **[\*5]**

- \* Óleo de germen de trigo (215,4 mg)
- \* óleo de girassol (55,8 mg)
- \* Óleo de amêndoa (39,2 mg)
- \* Sementes de girassol (35,17 mg)
- \* Amendoa (26,2 mg)
- \* Avelã (26,0 mg)
- \* óleo de noz (20,0 mg)
- \* óleo de amendoim (17,2 mg)
- \* Azeite (12,0 mg)
- \* Óleo Papoula (11,4 mg)
- \* Amendoim (9,0 mg)
- \* Pollard (2,4 mg)
- \* Milho (2,0 mg)

- \* Semente de papoula (1,8 mg)
- \* Aspargos (1,5 mg)
- \* Aveia (1,5 mg)
- \* Coco (1,0 mg)
- \* Tomate (0,9 mg)
- \* Noz (0,7 mg)
- \* Cenoura (0,6 mg)
- \* Leite de cabra (0,1 mg)

## **TOCOFEROIS E TOCOTRIENOS**

Das 8 substâncias, os mais ativos são os tocoferóis, principalmente o alfa. Essa é a informação encontrada na maioria das referências, porém verão adiante que o dito não é mais uma unanimidade. Existe a forma sintética, comercialmente mais barata, e a natural, encontrada na natureza. Quando se refere a forma natural se usa o prefixo "d", exemplo, "d-alfa tocoferol", já a forma sintética, se usa "dl".

As gorduras, que são parte integral de todas as membranas plasmáticas, são vulneráveis à destruição através da oxidação dos radicais livres. O alfa-tocoferol está singularmente preparado para interceptar os radicais livres e, dessa forma, prevenir uma destruição em cadeia dos lípidos.

Não adiante ter níveis satisfatórios de vitamina E se todo o sistema de nutrientes e todo o sistema anti oxidante estiver desregulado, pois ao ceder elétrons e estabilizar um radical livre, o tocoferol se oxida e se transforma em tocoferil, um oxidante. Esse, para se estabilizar, precisa de vitamina C, zinco, ácido lipóico... Se percebe agora que fazer estudos com suplementos de vitamina E e nada mais não fazem o menor sentido. Comentarei mais a frente sobre o estudo **SELECT**, recém publicado e entenderão o que quero dizer.

O tocoferol administrado oralmente é absorvido pelo trato intestinal por um mecanismo provavelmente semelhante ao das outras vitaminas lipossolúveis, no teor de 50% a 85% dependendo da biodisponibilidade, sendo a bile essencial à sua absorção. É transportado no plasma como tocoferol livre unido à beta e lipoproteínas, sendo rapidamente distribuído nos tecidos. Armazena-se no tecido adiposo, sendo mobilizado com a gordura e quando administrado em teores elevados é lentamente excretado pela bile e o restante é eliminado pela urina como glicorunídeos do ácido tocoferônico, sendo que outros metabólicos são também eliminados pelas fezes. O alfa-tocoferol é considerado como forma de vitamina E genuína, mas o acetato e o succinato são usados face a grande estabilidade à oxidação, ambos os ésteres sofrem hidrólise no tubo gastrointestinal para liberar a forma ativa, quando dada pela via oral. Após administração de grandes doses de tocoferol, a urina humana

elimina diversos metabólitos.

### **Alfa versus gama-tocoferol**

Sempre ouvimos e lemos que o alfa tocoferol é a forma mais potente da vitamina, mas não é o que se encontra na literatura mais atual. Não podemos mais prescrever alfa tocoferol isolado, como já perceberam.

Diversos grandes estudos têm mostrado grandes benefícios da ingestão de vitamina E na redução de doenças cardiovasculares e morte por ataque cardíaco, enquanto outros não demonstraram resultados semelhantes. Essa discrepância pode ser devido ao fato de que apenas alfa-tocoferol foi estudados de forma isolada, enquanto gama-tocoferol e tocotrienóis não foram consideradas.

Isso também pode explicar por que a vitamina E, encontrada em alimentos é mais eficaz do que suplementos de alfa-tocoferol na redução da mortalidade por doença cardiovascular. O alimento fornece um espectro mais amplo da família da vitamina do que os suplementos convencionais. Por exemplo, a vitamina E na dieta típica americana contém consideravelmente mais gama tocoferol que o alfa-tocoferol, em contraste com os suplementos que contêm geralmente apenas alfa-tocoferol, ou quantidades insignificantes de gama-tocoferol, tocotrienóis e outros membros da vitamina E a família.

Além disso, estudos indicam que a suplementação com doses elevadas de alfa-tocoferol diminui consideravelmente a absorção de gama-tocoferol e reduz os efeitos de tocotrienóis. Um grupo de cientistas observaram que quando os voluntários humanos (idade 30-60) receberam 1.200 UI diárias de alfa-tocoferol sintético para oito semanas, o plasma de gama-tocoferol diminuiu em todas as disciplinas para 30-50% dos valores iniciais. É mais um indício da importância de uma abordagem equilibrada.

Um estudo sueco concluiu que pacientes com doença arterial coronariana apresentaram níveis mais baixos da gama tocoferol e uma proporção mais elevada de alfa.

Enquanto o alfa-tocoferol tem sido conhecido como um importante antioxidante, a pesquisa tem mostrado agora que a equipe completa de vitamina E é muito mais eficaz. As formas diferentes de vitamina E têm efeitos complementares como varredores de radicais livres. Juntos, eles podem lutar um espectro mais amplo de radicais livres do que o alfa-tocoferol por si só.

Um grupo de pesquisadores descobriu que gama-tocoferol é significativamente mais eficaz do que o alfa-tocoferol na inibição do peroxinitrito poderoso agente oxidante e prejudiciais. Apesar de alfa-tocoferol pode de alguma forma inibir a geração de radicais livres, gama-tocoferol é capaz de interceptar e eliminar os radicais livres, bem como compostos altamente tóxicos, como o peroxinitrito. Gama tocoferol pode, portanto, proteger as células contra os efeitos mutagênicos e cancerígenos do muito prejudicial espécies reativas de nitrogênio (ERTN).

### **Tocotrienóis, os super antioxidantes** **[www.tocotrienol.org](http://www.tocotrienol.org)**

Os tocotrienóis podem ser mais importantes membros da família da vitamina. Em um modelo animal de envelhecimento, tocotrienóis prolongaram a vida de 19%, reduzindo carbonilação de proteínas, um processo de oxidação particularmente tóxico indicativos de

envelhecimento. Não só os tocotrienóis demonstraram um efeito antioxidante superior em relação ao alfa-tocoferol (40-60 vezes mais eficaz), mas em um estudo clínico foram usados para reverter estenose carotídea reduzindo assim o risco de acidente vascular cerebral.

Tocotrienóis também foram usados para reduzir o nível de LDL e apolipoproteína B, sendo que ambos são importantes fatores de risco para a aterosclerose e doenças cardiovasculares. Além disso, tocotrienóis foram úteis para inibir o crescimento de células cancerosas.

Grande parte da ampla participação da vitamina no metabolismo humano é devido ao seu papel como antioxidante primário do corpo lipossolúveis. Tocoferóis e tocotrienóis são parte do sistema de defesa do organismo altamente eficaz, sem que a vida como a conhecemos não poderia existir. Este sistema de defesa consiste em uma rede de antioxidantes, interagindo e apoiando uns aos outros. Os antioxidantes como a vitamina C, coenzima Q10 e glutatona são necessários para uma reciclagem eficaz de tocoferóis e tocotrienóis.

O poder exclusivo de ambos os tocoferóis e tocotrienóis é a sua capacidade de quebrar a reação em cadeia da peroxidação lipídica, neutralizando os radicais peroxil para evitar a propagação de danos dos radicais livres nas membranas celulares. Tocotrienóis são catadores mais potente do radical do alfa-tocoferol peroxila e, como veremos a seguir, fornecem uma proteção muito melhor contra a peroxidação lipídica. Peroxidação dos ácidos graxos (lipídios) nas membranas das células tem um grande impacto sobre a estrutura e função. Peroxidação de LDL-colesterol, por exemplo, é conhecido por ser o primeiro passo no desenvolvimento da aterosclerose.

A peroxidação lipídica é destrutiva, porque os lipídios são uma parte essencial das membranas celulares, hormônios e tecido nervoso. O dano se inicia em uma reação em cadeia de geração de radicais livres.

Em um estudo, a eficácia do tocotrienol-alfa foi 40 vezes maior que o alfa-tocoferol na proteção das membranas microsomais de fígado de rato contra a peroxidação lipídica e 6,5 vezes maior na proteção do citocromo P-450 contra dano oxidativo.

Um estudo de seguimento, demonstrou que os tocotrienóis protegem contra a lesão por isquemia e reperfusão (interrupção e restabelecimento do fluxo sanguíneo) em corações isolados de ratos. Uma mistura de tocotrienóis (55%) e de tocoferóis (45%) de óleo de palma foi utilizada neste estudo.

Após 40 minutos de isquemia, tocotrienol-alfa foi mais ativa na eliminação de radicais livres do que o alfa-tocoferol. A eficiência da reciclagem de alfa tocotrienol também foi maior do que alfa-tocoferol, que pode ser uma razão para sua atividade fisiológica significativamente maior sob estresse oxidativo.

Um estudo in vitro em cérebro de rato confirmou a superioridade dos tocotrienóis como inibidores da peroxidação lipídica. O estudo também demonstrou que os tocotrienóis em baixas doses pode inibir a oxidação de proteínas na mitocôndria do cérebro. Tocotrienóis foram significativamente mais eficaz do que o alfa-tocoferol no presente estudo. Gama-tocotrienol teve maior efeito inibitório, enquanto o alfa-e delta-tocotrienóis foram menos eficazes. Estes resultados sugerem que os tocotrienóis palma pode ser útil na prevenção de doenças neurodegenerativas causadas por estresse oxidativo.

Outro estudo em microsomas de fígado de ratos demonstraram a capacidade de

tocotrienóis palma para proteger as membranas celulares contra danos oxidativos. Gama-tocotrienol novamente foi o mais efetivo

## **FUNÇÕES E USOS [\*4]**

### **Vitamina E como antioxidante**

Se você perguntasse a um grupo de cientistas para nomear um antioxidante, a maioria apontaria para vitamina C ou E, como exemplo clássico de compostos que inibem os radicais livres perigosos.

Embora vários estudos mostram que a vitamina E inibe os radicais livres, há evidências de que suplementos de vitamina E comerciais não oferecem proteção antioxidante adequada. A maioria dos suplementos de vitamina E consistem principalmente de alfa-tocoferol. Estudos recentes indicam que muito mais do que o alfa tocoferol é necessário para proteger contra doenças degenerativas.

Para obter benefícios para a saúde ótima de vitamina E, uma mistura de tocoferóis (alfa, beta, delta e gama) e tocotrienóis (alfa, beta, delta e gama) são obrigatórios. Algumas das funções dessas frações vitamina E, são similares, enquanto outros são completamente diferentes. Quando tomados em conjunto, essas várias formas de trabalho de vitamina E em sinergia como uma equipe para fornecer o máximo de benefícios.

Estudos indicam que a vitamina E reduz o processo de envelhecimento e previne o envelhecimento precoce ao prolongar a meia vida das células e ao mesmo tempo manter a sua função. Por exemplo, foi demonstrado que as hemácias de pessoas saudáveis que receberam suplementos de vitamina E tem a meia vida maior. Em meios de cultura enriquecidos com vitamina E, as hemácias vivem mais e se dividem mais que em meios comuns de cultura.

Existe uma grande evidência do sinergismo de outros nutrientes, como o selênio. Outro benefício a a habilidade de proteger a vitamina A e C e gorduras polinsaturadas (PUFA) da oxidação. Em adição, a vitamina E aumenta o nível de superóxido dismutase (SOD), potente enzima anti radical livre.

Devido a essa capacidade antioxidante, auxilia na proteção contra o mercúrio, benzeno e uma variedade de carcinógenos e toxinas, evita a formação de nitrosaminas oriundas dos nitritos e nitratos das carnes curadas, poluentes ambientais e cigarro. Interessante saber que o gama tocoferol tem propriedades anti oxidantes diferentes do alfa tocoferol, altos níveis de gama tocoferol tem sido associado a baixos índices de câncer de próstata, mama e talvez cólon.

### **Câncer**

Centenas de estudos tem sido conduzidos visando a prevenção de câncer. Muitos mostram benefícios na proteção de câncer de esôfago, pulmão, colorretal, mama e colo do útero. Estudos em animais são ainda mais animadores, com maior proteção. A vitamina E foi dada a animais expostos a carcinógenos e foi visto que a suplementação reduz a incidência de câncer de pelo, boca, cólon e mama e protege contra os danos da radiação ultra violeta. Há também evidências favoráveis no tratamento de neoplasias, em humanos, a suplementação parece proteger as células normais dos efeitos danosos da quimioterapia,

sem proteger o tumor. Isso reduz os efeitos colaterais sem reduzir a efetividade. Como existem quimioterápicos que funcionam aumentando os radicais livres, o uso de anti oxidantes iria contra a quimioterapia, portanto o benefício deve ser discutido com o oncologista.

## **Doença Cardiovascular**

Embora os estudos sobre os efeitos da vitamina E na circulação tenham resultados inconclusivos e conflitantes, inúmeros deles tem mostrado grande benefício através da melhora do fluxo arterial, muitos médicos, apoiados nesses estudos utilizam para arteriosclerose, tromboflebite angina e outras vasculopatias, como claudicação intermitente e estenose de carótidas. Essas condições são frequentes nos idosos, usualmente tratadas com outras classes de drogas. A vitamina E age em muitos mecanismos semelhantes a outras drogas e sem os potenciais efeitos adversos conhecidos, enquanto ainda reduz a inflamação vascular e agregação plaquetária, inclusive em mulheres em uso de anovulatório oral. Interessante que em 2002, um estudo mostrou que em homens com níveis baixos de vitamina E e beta caroteno eram 2,5 vezes mais provável de se encontrar estenoses arteriais. Alguns estudos mostram que a vitamina E aumenta o HDL em ambos os sexos quando essa lipoproteína se encontra em baixos níveis.

Outros estudos ligaram a possibilidade de prevenção de doença coronariana, com resultados inicialmente inconclusivos e conflitantes. Então, em 1993, 2 grandes estudos de Harward abalaram a comunidade científica com seus resultados. O Health Study seguiu 87.000 mulheres enfermeiras por 8 anos durante os quais forma preenchidos questionários sobre estilo de vida e hábitos alimentares. Após o ajuste de outras variáveis, como idade e uso de outras vitaminas, se notou que as mulheres com alta ingesta de vitamina E, na maioria dos casos atribuída a suplementos, tiveram um risco reduzido de doença coronariana em 36%. Somente as que tomaram suplementos por mais de 2 anos tiveram esse benefício. Da mesma maneira, um estudo similar, Physician's Health Study, seguiu 22.000 homens por 4 anos, aqueles que ingeriram entre 100 e 249 UI por ao menos 2 anos tiveram 40% de redução no risco de doença cardíaca. O que é interessante é que esse benefício ocorreu independente de variações nas taxas de colesterol.

Outro estudo importante, do Centro de Nutrição Humana da Universidade do Texas, ofereceu 80, 200, 400, 800 ou 1200 UI de vitamina E por 8 semanas e se observou que somente o grupo 400 UI ao dia experimentaram um efeito benéfico sobre a oxidação do LDL, e quanto menor a oxidação, menor a agressão endotelial.

## **Sistema Imunológico**

Estudos em animais e humanos demonstraram melhora da resistência a infecções. EM pacientes com doenças auto imunes, como Lúpus Eritematoso Cutâneo, altas doses de vitamina E trouxeram efeito benéfico com remissão do quadro em alguns casos. O benefício também já foi demonstrado em artrite reumatóide e osteoartrite, reduzindo a inflamação e a dor.

## **Sistema Nervoso**

A vitamina E é importante para o bom funcionamento do sistema nervoso. Certas crianças com doença neuromuscular progressiva tem níveis baixos de vitamina E e melhoram com a suplementação. Os sintomas incluem dificuldade de deambulação, quedas frequentes e reflexos anormais.

Os dados são conflitantes na prevenção de doenças neurodegenerativas. Metanálises de estudos com vitamina E na prevenção de doença de Alzheimer demonstram não haver benefício e essa é a informação encontrada nos tratados de geriatria e neurologia. Na análise individual de estudos selecionados já se demonstrou redução de 70% de risco da doença com suplementação por período superior a 4 anos. Na doença de Parkinson, pode ser usada para diminuir a progressão da doença.

### **Saúde da mulher**

Pode ser usada no tratamento da doença fibrocística da mama, sintomas pré menstruais, há relatos de redução dos sintomas do climatério, como fogachos. É uma alternativa a reposição hormonal quando há contra indicação por risco de câncer de mama.

### **Pele**

Há estudos que demonstram melhora de dermatite atópica e a manchas decorrentes do depósito cutâneo de lipofuscina associado a idade.

Já foram feitos estudos com bons resultados no uso tópico de vitamina E cutânea, fornecida através de punção das cápsulas, sobre a formação e e redução de úlceras por pressão. Essa mesma prevenção pode ser feita via oral em pessoas de alta suscetibilidade às escaras.

### **Outros usos**

Em 2 estudos houve a redução das doses de insulina com o uso de vitamina E por melhora da função pancreática. A redução do stresse oxidativo pode melhorar muitas complicações da doença, como doença vascular e aterosclerose. Há melhora da tendência trombotogênica independente da melhora do colesterol, apesar de haver redução da LDL e aumento da HDL, pela inibição parcial da HGM-CoA, lembrando que esse efeito ocorre com os tocotrienóis.

A vitamina E associada a C e beta caroteno também pode proteger contra catarata. Um estudo com 350 homens publicado em 1991 em ambos os sexos, mostrou que os que tomam 400 ui de Vitamina E tem menos chance de desenvolver catarata. Outro estudo mostrou que essa combinação de anti oxidantes reduz a perda visual em 10%. Mais recentemente, em 2005, um estudo de longo termo de 13-15 anos de acompanhamento com vitamina E, B1 e B2 reduz a progressão da catarata, porém essa conduta não é adotada pela medicina convencional.

Em 2005, um artigo publicado no jornal "Annals of Internal Medicine" os autores concluíram que há uma relação de dose dependência entre a suplementação de Alfa-tocoferol e mortalidade por todas as causas. A conclusão foi de que altas doses de vitamina E devem ser evitadas por aumentar a mortalidade por todas as causas. O estudo teve várias limitações e foi amplamente criticado pelos expertse pesquisadores da área dos antioxidantes. Por exemplo, os estudos incluídos nessa metanálise foram interpretados

erroneamente. esses estudos foram desenhados com doses variadas e objetivos diferentes, o que vale a comparar laranjas com maçãs. Os pacientes do estudo tinham condições médicas distintas e usavam diferentes tipos de medicações associados a vários antioxidantes diferentes. O estudo falhou em não distinguir entre as formas usadas de vitamina E sendo-a forma sintética do alfa tocoferol a preferida na maioria dos estudos.

## **Vitamina E na Aterosclerose**

Durante décadas, a controvérsia girava em torno suplementação de vitamina E e seu efeito sobre a saúde cardiovascular. Será que ela tem benefícios cardiovasculares? Teremos benefícios em suplementar? Qual a dose? Será tóxico? Estudos epidemiológicos mostram e isso não há controvérsias, que pessoas que comem mais alimentos ricos em vitamina E (gérmen de trigo, couve de bruxelas, verduras, ovos) são menos propensos a desenvolver doença arterial coronariana. Estudos de intervenção durante os quais os participantes tomaram suplementos de vitamina E tiveram resultados contraditórios e já vimos o motivo. Alguns estudos mostram benefícios, outros não. Eis um grande fator de confusão entre os médicos.

Alfa-tocoferol, a forma mais estudada de vitamina E, tem propriedades anticoagulantes que reduzem o risco de trombose arterial e doença isquêmica aterosclerótica. Em um experimento de laboratório, E. Jane Freedman e John F. Keaney Jr. "carregaram" plaquetas com alfa-tocoferol natural (na forma de RRR-alfa-tocoferol ou RRR-alfa-tocoferol acetato) ou **sintéticos** alfa-tocoferol (**all-rac-alfa-tocoferol**). As plaquetas foram então expostas a ácido araquidônico, que promove a agregação plaquetária (o primeiro estágio de formação de coágulos). "A agregação foi inibida em 57 e 52 por cento com RRR-a-tocoferol e RRR-a-tocoferol acetato, respectivamente, enquanto que a versão sintética não produziu nenhuma inibição." A forma natural de acetato RRR-alfa-tocoferol acetato tem efeitos antioxidantes mínimos, de modo Freedman e Keaney concluíram que a inibição da agregação plaquetária é independente da atividade antioxidante. Em vez disso, suas pesquisas indicam que o efeito anticoagulante pode ser devido à inibição da proteína quinase C-dependente de fosforilação de proteínas. Essa inibição pode melhorar a função endotelial nos vasos sanguíneos, de acordo com Freedman e Keaney.

Linda M. Grahma, MD, e colegas relatam que o alfa-tocoferol ajuda a manter a migração de células endoteliais (para um local da lesão, como parte do processo de cura) na presença de LDL oxidado, por mudanças na inibição da fluidez da membrana celular ( *Journal of Vascular Surgery* 2004;. 39:229-237). Como o efeito anticoagulante observada por Freedman e Keaney, este efeito também é independente das propriedades da vitamina antioxidante. Exatamente como a vitamina E (na forma de alfa-tocoferol) impede a coagulação ou promove a função endotelial ainda está sendo investigado.

## **Vitamina E e Trombo Embolismo Venoso**

Efeito anticoagulante do alfa-tocoferol, também tem sido observado na prática clínica. Um estudo de intervenção publicado recentemente indica que o alfa-tocoferol pode prevenir

tromboembolismo venoso em mulheres com alto risco de coágulos sanguíneos. O estudo envolveu 39.876 mulheres, com idades entre 45 anos e mais, no Estudo de Saúde da Mulher. Os participantes, que foram randomizados em dois grupos, tomou 600 UI de fonte natural alfa-tocoferol ou um placebo em dias alternados. "Durante um período médio de acompanhamento de 10,2 anos, tromboembolismo venoso (TEV) ocorreu em 482 mulheres: 213 no grupo da vitamina E e 269 no grupo placebo, uma significativa redução de 21 por cento de risco." Em análise posterior, os pesquisadores Robert J. Glynn e colegas descobriram que mulheres que tiveram TEV antes da randomização tiveram uma redução de risco de 44% em comparação com uma redução de risco de 18% encontrada em mulheres que não tiveram TEV anteriormente. Além disso, as mulheres com predisposição genética para TEV (fator V Leiden ou a mutação de protrombina) tiveram uma redução de risco de 49%. Em comparação com 600 UI de alfa-tocoferol em dias alternados, a terapia a varfarina é associada com uma redução superior a 60% no risco de TEV. No entanto, Glynn e colegas apontam que a terapia com warfarin requer monitorização laboratorial devido a seus efeitos colaterais (especialmente hemorragia) e suas interações com numerosas drogas e alguns alimentos. Embora os pesquisadores concluíssem que efeito protetor alfa-tocoferol, que precisa ser confirmado por outros estudos, Glynn e colegas também afirmam: "... uma estratégia mais segura [do que a varfarina] que (1) é útil para a prevenção primária e secundária de TEV, (2) não necessita de monitorização laboratorial, e (3) é associado com uma redução substancial do risco seria de grande valia para pacientes de alto risco. "

O fato é quase todos os estudos que utilizaram a vitamina E selecionaram o alfa-tocoferol isolado, que supostamente teria maior efeito e é a forma mais encontrada no corpo humano. "Gamma-tocoferol é bem absorvida e se acumula em um grau significativo em alguns tecidos humanos", de acordo com um jornal americano de 2001, artigo Clinical Nutrition revisão. Ao contrário de alfa-tocoferol, gama-tocoferol tem propriedades anti-inflamatórias e como todos sabem a inflamação é considerada um dos maiores fatores de risco para doença cardiovascular. Altas doses de alfa-tocoferol realmente destroem as concentrações plasmáticas e teciduais de gama-tocoferol. Alan R. Gaby, MD, diz que ela pode ser mais segura e eficaz se usarmos a mistura de tocoferóis e tocotrienóis naturais em vez de depender exclusivamente de alfa-tocoferol suplementar e sintético.

### **Parem um pouco para pensar ...**

Já se entendeu que existem muitas referências contra e a favor do uso. Os benefícios são muitos, podemos utilizá-lo para uma ampla variedade de doenças, basta sabermos como usar. Eu pessoalmente gostaria de prescrever para todos que buscam prevenção de doenças. O fato é que se trabalharmos em um local onde se usa a medicina tradicional, como eu, que trabalho para um convênio, eventualmente não deveremos prescrever, afinal os suplementos não são baratos e nem sempre o paciente quer receber. O passo inicial é conquistar o paciente e gradualmente fornecer dados para ele aceitar a nossa medicina. É comum o argumento que podemos obter os nutrientes da alimentação, mas basta ver a tabela sobre "fontes alimentares", o alimento mais rico (germen de trigo) não consegue fornecer o que queremos ... quem vai comer 100 gramas de Óleo de germen de trigo (215,4 mg x 1,5 = 323 UI) ao dia ?

### **Vejam mais estudos ..**

Uma variedade de escolas de medicina alternativa defendem a ingestão elevada de dietética ou suplementar a vitamina E. Uma revisão de uma série de ensaios clínicos randomizados na literatura científica pela Cochrane Collaboration publicada no JAMA, em 2007, também encontraram um aumento na mortalidade, de 4% ( Risco relativo 1,04, intervalo de confiança de 95% 1,01-1,07). [\*6] A ingestão excessiva de vitamina E pode aumentar risco de hemorragia. A 2005 meta-análise revelou que altas doses de suplementos de vitamina E pode aumentar a mortalidade. [\*7] "High dose" vitamina E ésteres (> 400 unidades / dia) também foram associados com um risco aumentado em todas as causas de mortalidade de 39 por 10 mil pessoas, e uma relação estatisticamente significativa entre a dose ea mortalidade, com risco aumentado em doses superiores a 150 unidades por dia. O estudo de Miller foi criticado no Jornal da Associação Americana Nutraceutical. [\*8]

Proponentes de megavitaminas, ortomolecular e terapias naturopáticas, nos últimos dois terços de século, defendeu e usou o tocoferóis naturais, muitas vezes tocoferóis misturados com um adicional de 25% - 200% d-beta, d-gama, e d-delta-tocoferol. Estudos sobre a vitamina E utilizam em grande parte um sintético all-racêmica ("d, l-") alfa tocoferol éster (acetato ou succinato) ou um semi-sintético d-alfa tocoferol éster (acetato ou succinato). Essa simples diferença muda tudo.

### **SELECT (The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) e outros**

Mesmo um estudo recém lançado, que com certeza trará grande impacto nas prescrições, utilizou forma sintética e isolada de vitamina E. Um total de 35.533 homens de 427 estudos realizados nos Estados Unidos, Canadá e Porto Rico foram randomizados entre 2001 e 2004. Se elegeram pacientes com PSA < 4,0 e exame de toque retal negativo para neoplasia, idade < 50 anos para negros e < 55 anos para outras raças. Se dividiu em 4 grupos, selênio (200 mcg/dia como L-seleniometionina), vitamina E (400 UI como **all-rac-alfa-tocoferol acetato**, que é sintética), ambos ou placebo. A conclusão após mais de 9 anos, foi que comparado com o placebo, o aumento do risco absoluto de câncer de próstata por 1000 pacientes/ano foi de 1,6 para vitamina E (único com significância estatística, HR 1,17; 99% CI 1.004-1.36, p = 0,008), 0,8 para selênio e 0,4 para ambos e portanto, a suplementação de vitamina E aumentou significativamente o câncer de próstata. Nesse estudo foi citado outros estudos importantes, como o **ATBC** (The Alfa-Tocoferol, Beta-Carotene trial) [\*10] que usou 50 mg de vitamina E mas o end-poit primário era câncer de pulmão e o secundário câncer de próstata. Esse também utilizou vitamina sintética mas teve 35% de redução de risco para câncer de próstata mesmo assim. Havia diferenças na seleção de pacientes, no ATBC era maior o número de fumantes e como o objetivo primário não era avaliar câncer de próstata, se deixa a entender que o SELECT resolveu a questão, pois ele teve como objetivo principal avaliar câncer de próstata. outro estudo, o PHS II [\*11] também mostrou que suplementar 400 UI de vitamina E sintética por 8 anos não alterou a incidência de câncer. A controvérsia se estende por todas as áreas, existem estudos por exemplo que não mostram benefícios na prevenção de eventos cardíacos e mortalidade, por exemplo. [\*12,13].

## RDA - (Recommended Daily Amount)

A quantidade recomendada de ingestão diária de vitamina E para adultos é de 15 mg/dia. 1 mg equivale a 1,5 UI (unidades internacionais).

Em 2000, um levantamento de dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* revelou que os homens consomem diariamente 6,3 mg de vitamina E. Já as mulheres consomem em média 7,8 mg diariamente [\*2]. Estes valores são quase menos de metade daquilo que é recomendado (ver quadro em baixo). Na realidade, um estudo realizado em 2004 mostrou que 90% dos norte-americanos não consomem a dose de vitamina E recomendada. [\*3].

Dose Diária Recomendada (DDR) de Vitamina E			
Altura da vida	Idade	Sexo masculino (mg/dia)	Sexo feminino (mg/dia)
Bebés	0-6 meses	4 mg/dia	4 mg/dia
Bebés	7-12 meses	5 mg/dia	5 mg/dia
Crianças	1-3 anos	6 mg/dia	6 mg/dia
Crianças	4-8 anos	7 mg/dia	7 mg/dia
Crianças	9-13 anos	11 mg/dia	11 mg/dia
Adolescentes	14-18 anos	15 mg/dia	15 mg/dia
Adultos	19 ou +	15 mg/dia	15 mg/dia
Grávidas	Qualquer idade	-	15 mg/dia
Quem amamenta	Qualquer idade	-	19 mg/dia

## SINAIS DE DEFICIÊNCIA

A clássica deficiência grave causa anemia por envelhecimento celular precoce, distúrbios neurológicos com dificuldade de marcha, ataxia (falta de coordenação dos movimentos), neuropatia (perda de sensibilidade sensorial), miopatia (fraqueza dos músculos), retinose pigmentada (doença degenerativa da retina) e fragilidade capilar. Tal quadro clínico é raro e somente observado em síndromes mal absorptivas, fibrose cística, doença celíaca, entre outras. Para prevenir esse grave quadro, 30 UI ao dia são suficientes.

O que se sugere é que a deficiência marginal, oligossintomática, muito mais observada, influencia no envelhecimento, câncer e doenças cardiovasculares.

Nos últimos anos, gradualmente houve a substituição do consumo de gorduras saturadas, como manteiga e óleo de coco (no Brasil havia a marca Coco Brasil), pelas polinsaturadas, como óleos vegetais e margarinas. Era esperado que tal mudança, com maior ingestão de PUFAs, reduziria a incidência de doenças cardiovasculares, raras antes da década de 30, entretanto não foi o observado, talvez pela falta de proteção da vitamina E. Supostamente,

por serem naturalmente ricos em vitamina E, os óleos vegetais não trariam problemas, mas por serem industrializados e processados a vitamina E se perde no processo de extração do óleo das sementes, esse fica oxidado e conseqüentemente aumentou a incidência das doenças cardiovasculares aos alarmantes níveis atuais.

## SUPLEMENTOS

Ao comprar e prescrever os suplementos, lembre-se:

- \* A forma natural (d) tem maior absorção e potência,
- \* O alfa tocoferol é a forma mais ativa segundo a maioria das referências e os tocotrienóis vem sendo amplamente estudados e já se afirma serem muito mais potentes. Devemos observar melhor os estudos.
- \* Ao manipular, portanto, escreva "d-alfa tocoferol" e de preferência, para o bem do seu paciente, pesquise se a farmácia a utilizará. Indique a farmácia da sua confiança, antes de prescrever tocotrienóis entre em contato com as farmácias pois a maioria não os formulam.
- \* O mix de tocoferóis e tocotrienóis é a formulação mais completa, como as farmácias formulam apenas o alfa, devemos suplementar o restante com óleos e outras fontes (óleo de palma por exemplo, existem formulações prontas, como o **Sytrinol**).
- \* O succinato é a forma a ser usada nas síndromes mal absorptivas por ser é hidrosolúvel.

## ODI (Optimun Daily Intake) [\*4]

Doses sugeridas de acordo com a condição clínica

Condição	Dose sugerida
Envelhecimento	400-800 UI
Prevenção de câncer	400-800 UI
Prevenção de doença cardiovascular	400-800 UI
Diabetes	400-1200 UI
Doença fibrocística da mama	400-1200 UI
Fogachos da menopausa	400-1200 UI
Problemas circulatórios	600-1200 UI
Tensão pré menstrual	400-1200 UI
Curativo de feridas	400-800 UI

Recomendado associar 100-400 mg de tocotrienóis ao dia  
Sempre iniciar com a menor dose, 400 UI, e aumentar gradualmente. A pressão arterial deve ser monitorada pois pode haver hipotensão.

## TOXICIDADE

Não há toxicidade documentada com dose de até 1200 UI ao dia. Em doses maiores, pode haver efeitos adversos, como náusea, cefaléia, palpitações, diarreia e flatulência. Ao aumentar gradualmente esses efeitos se minimizam e são totalmente reversíveis com a redução da dose.

## BIBLIOGRAFIA

**[\*1]** – Traber, M.G., *Utilization of vitamin E*, *Biofactors* 10(2-3):115-20, 1999 ([LINK](#))

**[\*1.1]** Figuras e texto extraídas do site do **Instituto Linus Pauling (The Linus Pauling Institute)** e site [www.tocotrienol.org](http://www.tocotrienol.org)

**[\*1.2]** Histórico da Vitamina E

- Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. (2000). *Dietary Reference Intakes: Applications in Dietary Assessment*. Washington, DC: National Academy Press. p.289.
- Office of Dietary Supplements • National Institutes of Health: Health Professional Fact Sheet - Vitamin E, <http://ods.od.nih.gov/factsheets/vitamine.asp>
- Bell, EF (1987). "History of vitamin E in infant nutrition". *American Journal of Clinical Nutrition* **46** (1 Suppl): 183–186.

**[\*2]** – Ahuja, J.K. & Goldman, J.D. & Moshfegh. A.J., *Current status of vitamin E nutriture*, *Annals of the New York Academy of Sciences* 1031:387-90, Dezembro 2004

**[\*3]** – Maras, J.E. et. al., *Intake of alpha-tocopherol is limited among US adults*, *Journal of the American Dietetic Association* 104(4):567-75, Abril 2004

**[\*4]** The Real - Vitamin & Mineral book, 4ª ed, 100-112, Shari Lieberman, 2007

**[\*5]** "Banco de dados do USDA National Nutrient de Referência Standard". USDA Agricultural Research Service. <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/search/>

### além de ...

Challem J. Experiments find that vitamin E heals damage to artery walls. *Nutrition Reporter*. 2008. Sample issue 3.

Freedman JE, Keaney JF Jr. Vitamin E inhibition of platelet aggregation is independent of antioxidant activity. *J Nutr*. 2001;131:374S–377S. Available at: [jn.nutrition.org](http://jn.nutrition.org).

Gaby AR. Study claims antioxidant danger – a repeat of flawed conclusions. *Healthnotes Newswire*. April 17, 2008. Available at: [www.whale.to/a/gaby.html](http://www.whale.to/a/gaby.html).

Glynn RJ, Ridker PM, Goldhaber SZ, et al. Effects of random allocation to vitamin E supplementation on the occurrence of venous thromboembolism: report from the Women's Health study. *Circulation*. 2007;116:1497-1503.

<http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/116/13/1497>.

Jiang Q, Christen S, Shigenaga MK, Ames BN.  $\alpha$ -tocopherol, the major form of vitamin E in the US diet, deserves more attention [abstract]. Am J Clin Nutr. December 2001;74(6):714-722. Available at [www.ajcn.org/cgi/content/abstract/74/6/714](http://www.ajcn.org/cgi/content/abstract/74/6/714).

**[\*6]** - Bjelakovic, G; Nikolova, D; Gluud, LL; Simonetti, RG; Gluud, C (2007). "Mortalidade de estudos randomizados de suplementos antioxidantes para a prevenção primária e secundária: revisão sistemática e meta-análise". JAMA: a revista da American Medical Association 297 (8): 842-57.

**[\*7]** Robertsii, L; Oates, J; Linton, M; Fazio, S; Meador, B; Gross, M; Shyr, Y; Morrow, J (2007). "A relação entre a dose de vitamina E e supressão de estresse oxidativo em humanos". Free Radical Biology and Medicine 43 (10): 37-46.

**[\*8]** Houston, Mark (2005). "Meta-Análise Metafísica e Mitologia': Perspectiva Científica e Clínica dos Controvérsias Em relação a vitamina E para a Prevenção e Tratamento da doença em seres humanos"

**[\*9]** SELECT (The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial), Jama, October 12, 2011, N14, 1549-1556

**[\*10]** ATBC (The Alfa-Tocoferol, Beta-Carotene trial), The effect os vitamin e and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers, NEJM 1994, 330(15), 1029-1035.

**[\*11]** Graziano, JM, PHS II, Physicians Health Study II, Vitamin C end E in the prevention of prostate cancer and total cancer in man, randomized control trial, JAMA, 2009, 301(1), 52-62

**[\*12]** The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Vitamina E supplementation and cardiovascular events in high risk patients. NEJM, 2000, 342 (3), 154-160

**[\*13]** Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer, The Womens Health Study, JAMA, 2005, 294(1), 55-56.