

# A vitamina E

## tocoferóis e tocotrienóis

### PEQUENA HISTÓRIA DA VITAMINA E

O significado das vitaminas para a saúde e nutrição já é conhecido há muito tempo. Entretanto, só começou a ser aplicado no século 15, quando os cientistas constataram que os nutrientes encontrados em vários alimentos poderiam melhorar a saúde.

Para descobrir o exato benefício que um alimento em particular poderia fornecer, os cientistas simularam condições de deficiência de nutrientes usando animais. Essas experiências foram realizadas alimentando os animais com um tipo específico de alimento por um período de tempo prolongado. Em todos os casos, a saúde dos animais declinou; alguns ficaram seriamente doentes e alguns, inclusive, morreram. Os que ficaram doentes foram alimentados com vários nutrientes, até que sua saúde melhorou.

Nos anos de 1900, o bioquímico britânico Sir Frederick Gowland Hopkins (1861-1947), prêmio Nobel de Química, concluiu através de pesquisas, que o corpo humano necessitava de uma determinada quantidade de substâncias específicas para viver. O bioquímico polonês Kazimierz Funk (1884-1967), mais conhecido pela forma americana do seu nome, Casimir Funk, realizou uma experiência com arroz que conduziu à primeira formulação do conceito de vitaminas, em 1912. Somente depois de 30 anos de suas descobertas, é que os químicos começaram a sintetizar (produzir comercialmente) as vitaminas que conhecemos hoje.

Desde a sua descoberta, muitas pesquisas foram realizadas para compreender o valor das vitaminas. Os relatórios dos benefícios das vitaminas são proeminentes, mas indicam que pode haver mais a descobrir sobre vitaminas e seus benefícios na vida humana.

Dentre as várias classes conhecidas, a vitamina E tem sido descrita como a vitamina da fertilidade, segundo observações científicas em animais. Desde 1920, observou-se que, no rato branco, uma dieta só de leite (leite desna-



Sir Frederick Gowland Hopkins  
1861-1947



Casimir Funk  
1884-1967



Herbert McLean Evans  
1882-1971



Katharine J. Scott Bishop  
1889-1976



Paul Karrer  
1889-1971

tado) leva a uma paralisação da reprodução.

Em 1922, Herbert McLean Evans (1882-1971) e Katharine J. Scott Bishop (1889-1976) observaram que a ausência de um fator alimentício lipossolúvel na dieta, presente nas folhas verdes e sementes de trigo, resultava, no rato fêmea grávida, na reabsorção ou morte fetal, enquanto a ovulação e concepção continuava a ser realizadas normalmente. A deficiência em ratos machos resultou em uma alteração do epitélio seminífero.

Essa substância, conhecida como vitamina E, também recebe o nome de tocoferol, das palavras gregas *tocos*, que significa *nascimento*, e *pherein*, que significa *transportar*.

Em 1936, as primeiras formulações de vitamina E foram obtidas pela extração do óleo de germen de trigo, por H. Evans e sua equipe. A síntese foi realizada posteriormente, em 1938, pelo químico suíço Paul Karrer (1889-1971).

Somente após a reprodução da molécula pela síntese é que os efeitos do complexo da vitamina E foram destacados, primeiro em animais e, posteriormente em seres humanos. Em 1968, a vitamina E foi reconhecida como um nutriente essencial para os seres humanos pela *Food and Nutrition Board* do *National Research Council*, dos Estados Unidos.

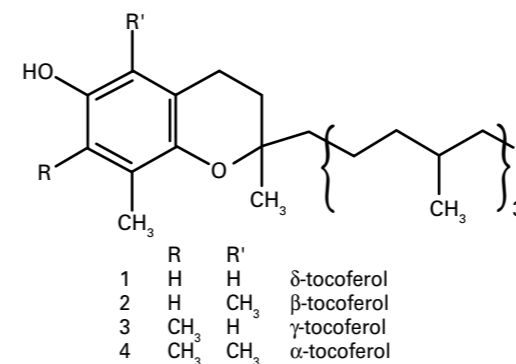
O reconhecimento da vitamina E como um agente anti-radical das estruturas de proteção da membrana das células contra os efeitos destrutivos dos radicais livres, causou um renovado interesse nesta vitamina. Além disso, estudos epidemiológicos sugerem que a vitamina E desempenha papel protetor em doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer.



### ESTRUTURA, PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E METABOLISMO

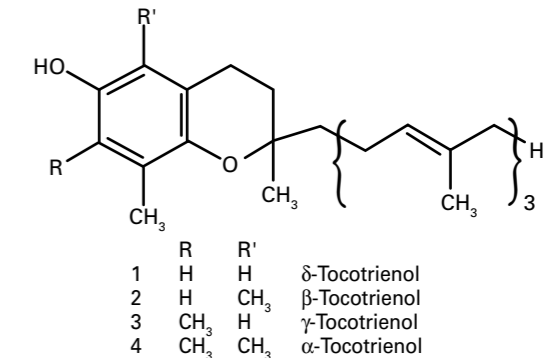
A vitamina E natural é composta por oito substâncias diferentes. Estas substâncias pertencem a dois grupos de compostos. O primeiro grupo é derivado do tocol e apresenta uma cadeia lateral saturada contendo 16 átomos de carbono. Esse grupo inclui quatro dos oito compostos, sendo eles o  $\alpha$ -tocoferol,  $\beta$ -tocoferol,  $\gamma$ -tocoferol e  $\delta$ -tocoferol. A diferença entre estas moléculas reside na quantidade de grupos metil que substituem o anel aromático do tocol. (veja Figura 1)

#### FIGURA 1 - ESTRUTURA MOLECULAR DOS TOCOFERÓIS



O segundo grupo de substâncias com atividade biológica da vitamina E são derivadas do tocotrienol. Este grupo inclui as restantes quatro moléculas que fazem parte da vitamina E, sendo elas o  $\alpha$ -tocotrienol,  $\beta$ -tocotrienol,  $\gamma$ -tocotrienol e o  $\delta$ -tocotrienol. A diferença entre estas moléculas e as suas homólogas anteriores, é o fato de estas possuírem uma cadeia lateral insaturada contendo 16 átomos de carbono. À semelhança do que foi dito anteriormente, a diferença entre os vários isômeros de posição ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$ ) reside apenas no fato de as substituições de grupos metil serem feitas em locais diferentes do anel aromático. (veja Figura 2)

#### FIGURA 2 - ESTRUTURA MOLECULAR DOS TOCOTRIENÓIS



Todas estas moléculas homólogas possuem atividade biológica, embora de maior ou menor importância, sendo de grande relevância que se consiga identificar e determinar com exatidão a quantidade de cada um dos isômeros nos diferentes óleos vegetais que se querem estudar. Em óleos vegetais, 98% da sua composição são triglicerídeos, restando apenas 2% onde se encontram várias classes de compostos, como hidrocarbonetos, esteróis, esteróis ésteres e tocoferóis.

Em praticamente todos os óleos vegetais o isômero  $\alpha$ -tocoferol é o encontrado em maior quantidade, embora não seja o isômero com maior atividade biológica. Segundo algumas referências bibliográficas, os isômeros com maior atividade biológica são  $\gamma$ -tocoferol e  $\delta$ -tocoferol, apesar de haver autores que afirmem que o isômero  $\alpha$ -tocoferol é o mais biologicamente ativo *in vivo*, enquanto os isômeros  $\gamma$ -tocoferol e  $\delta$ -tocoferol são os mais biologicamente ativos *in vitro*. Apesar dessa controvérsia, normalmente, a vitamina E apresenta-se como sendo  $\alpha$ -tocoferol, pois é o isômero que tem maior expressão econômica e, assim sendo, logicamente, é sobre esta molécula que recai o maior número de estudos e bibliografia existentes.

Todos os tocoferóis ocorrem à temperatura ambiente, sob a forma de um óleo viscoso amarelo-pálido. São insolúveis em água, muito solúveis em gorduras, óleos e solventes orgânicos (éter, acetona, clorofórmio, metanol, álcool etílico e metílico). São pouco sensíveis ao calor, luz e ácido, e muito sensíveis à oxidação e bases.

Os ésteres, incluindo o acetato de dl- $\alpha$ -tocoferol, são relativamente estáveis.

A vitamina E está presente na dieta como ésteres de tocoferóis. Os ésteres são hidrolisados por um éster hidrolase pancreático, sendo apenas absorvidos os tocoferóis livres.

A absorção é efetuada na parte média do intestino delgado, na presença de sais biliares e de lipase pancreática. A absorção é incompleta; para uma ingestão diária normal (5 a 15mg/dia), a fração absorvida é de cerca de 50%.

O mecanismo de absorção não é bem compreendido. Os tocoferóis são absorvidos sob a forma de micelas mistas, ao mesmo tempo em que os ácidos graxos livres e monoglicérides, em um processo de difusão. Em seguida, são incorporados nos quilomícrons (as lipoproteínas plasmáticas responsáveis pelo transporte dos lípidos da dieta absorvidos pelo intestino) e juntam-se a circulação geral pelo canal linfático.

No plasma, os tocoferóis estão ligados quase que inteiramente as lipoproteínas HDL e LDL. Contudo, existe uma diferença entre os sexos: nas mulheres, a maioria é ligada ao HDL, e nos homens, a maioria é ligada ao LDL (veja Tabela 1)

	Homens	Mulheres
LDL	59%	42%
HDL	33%	56%

No plasma, encontram-se 80% a 90% de  $\alpha$ -tocoferol, sendo o restante, principalmente,  $\gamma$ -tocoferol. As outras formas de vitamina E estão presentes apenas em quantidades muito pequenas. A taxa plasmática normal de  $\alpha$ -tocoferol é de 5 a 16mg/l e está intimamente relacionado à taxa plasmática dos lípidos totais e do colesterol.

A concentração nos glóbulos vermelhos do sangue é baixa (20% daquela do plasma).

Os tecidos captam os tocoferóis das lipoproteínas plasmáticas, mas o mecanismo não está elucidado. Receptores específicos foram isolados ao nível das células hepáticas e dos glóbulos vermelhos.

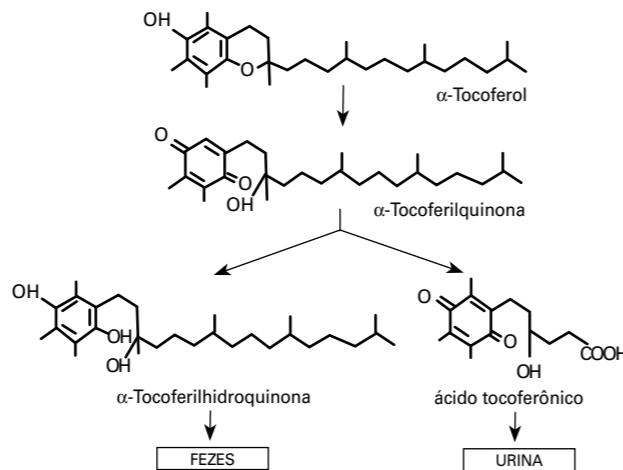
Os órgãos mais ricos em  $\alpha$ -tocoferol são os tecidos adiposos e as glândulas supra-renais. No entanto, devido ao seu peso, o tecido adiposo, o fígado e os músculos são os principais locais de armazenamento (veja Tabela 2).

	Concentração em $\mu$ g/g
Tecido adiposo	150
Supra-renais	132
Testículos	40
Hipófise	40
Plaquetas	30
Músculos	19
Fígado	13

O conteúdo total do organismo é de 3,4 a 8g no adulto. Ao nível celular, as maiores concentrações de vitamina E estão presentes nas membranas (citoplásmica, mitocondrial, microsomal e nuclear).

A vitamina E é eliminada, na maior parte, por via fecal, na bilis, como tocoferilhidroquinona conjugado com ácido glucurônico. Cerca de 1% é excretado na urina como ácido tocoferônico, também conjugado. (veja Figura 3).

FIGURA 3 – DEGRADAÇÃO DO  $\alpha$ -TOCOFEROL



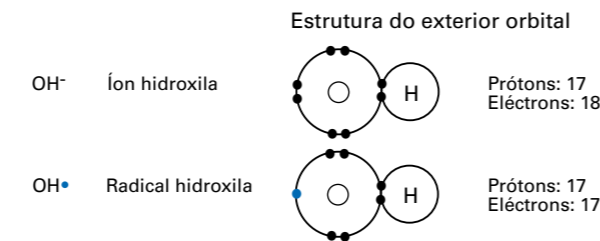
FISIOLOGIA E MECANISMO DE AÇÃO

No decorrer das oxidações celulares, o oxigênio produz radicais livres muito ativos que atacam os ácidos graxos insaturados membranários e formam derivados oxidados (hidroperóxidos, peróxidos, aldeídos, cetonas, álcoois, ácidos...).

Os radicais livres são moléculas que contêm um número ímpar de elétrons. O elétron solitário é convencionalmente representado por “•”.

São derivados químicos altamente reativos, de curta duração (menos de um milissegundo), porque buscam um elétron para formar um par (veja Figura 4).

FIGURA 4 – ESTRUTURAS COMPARATIVAS DO ION HIDROXILA E DO RADICAL HIDROXILA

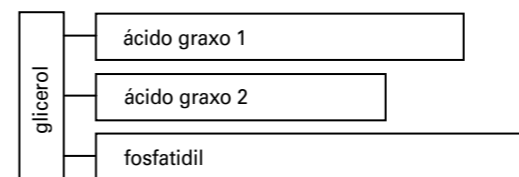


Os radicais livres têm efeitos benéficos (destruição de bactérias), mas também possuem efeitos tóxicos, modificando a estrutura das moléculas com as quais reagem. Os lípidos insaturados (principalmente os ácidos graxos poliinsaturados) podem auto-oxidar-se e serem assim transformados em peróxidos lipídicos tóxicos.

As reações radicalares são quase sempre na origem de reações em cadeia.

- Uma molécula de fosfolípídio membranário é constituída de glicerol associado a dois ácidos graxos e a um agrupamento polar fosfatidil (etanolamina, colina, serina, etc.). A Figura 5 mostra a composição de uma molécula de fosfolípídio da membrana.

FIGURA 5 - MOLÉCULA DE FOSFOLÍPIDIO MEMBRANÁRIO



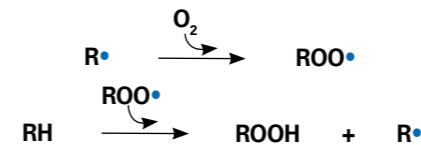
- Os ácidos graxos que entram na composição de uma gordura determinam suas propriedades. Sabe-se que as gorduras saturadas não são muito sensíveis à oxidação, enquanto que os ácidos graxos insaturados são sensíveis à oxidação. Nos ácidos graxos insaturados, o átomo de hidrogênio perto de uma ligação dupla é extremamente ativo.

O radical livre dos ácidos graxos é muitas vezes referido como R•. A auto-oxidação de ácidos graxos insaturados pode ser dividida em três fases: iniciação, propagação e terminação. O início se dá próximo a uma ligação dupla.

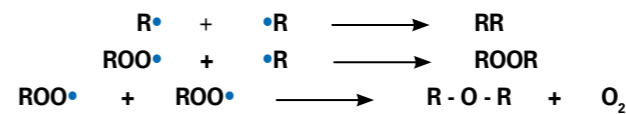
Agentes tais como os traços de metais pesados, os peróxidos e os radicais livres provenientes do exterior da membrana, provocam a iniciação. O ácido graxo RH é então atacado e forma um radical livre R• muito ativo:



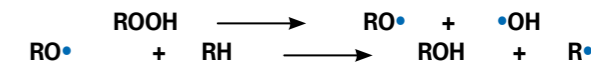
Na propagação, os radicais livres R•, reagindo com as moléculas de oxigênio, transformam-se em radicais peróxil ROO•. Os radicais peróxil são capazes de atacar outro ácido graxo HR, resultando em um peróxido ROOH e um novo radical livre que pode, por sua vez, atuar:



A quantidade de componentes altamente reativos aumenta de maneira constante até o momento em que começam a reagir entre eles. Então, ocorre a diminuição da concentração dos peróxidos. Formam-se produtos estáveis de degradação:

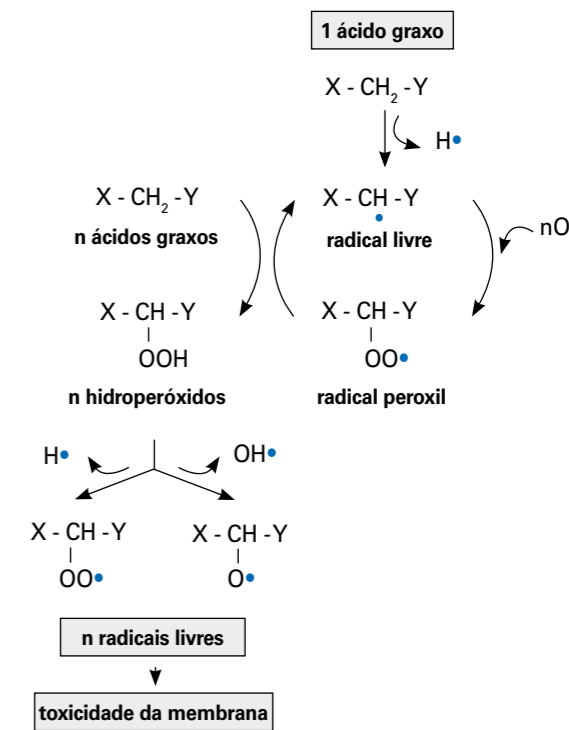


Peróxidos são moléculas instáveis que se decompõem em radicais livres, aldeídos, cetonas, álcoois e ácidos. Por exemplo, um álcool ROH é oxidado em ROOH. Este peróxido ROOH se decompõe e formam-se radicais livres:



No total, a partir de um único hidroperóxido, pode ocorrer um ataque dos ácidos graxos poliinsaturados, por reação em cadeia, que provoca a produção de radicais livres e de muitos outros hidroperóxidos (veja Figura 6).

FIGURA 6 – AUTO-OXIDAÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS POLIINSATURADOS



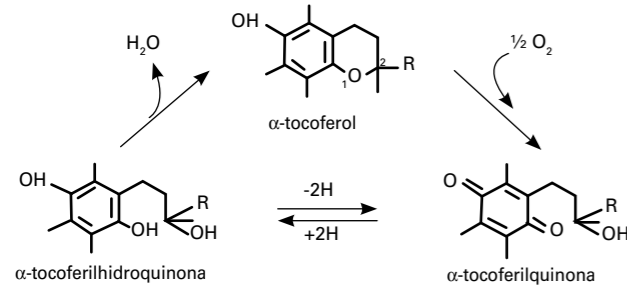
Essa auto-oxidação dos ácidos graxos produz derivados secundários oxidados (aldeídos), que reagem com as funções amins (NH<sub>2</sub>) dos fosfolípidos, das proteínas e dos ácidos nucleicos, e formam lipopigmentos indigestos (ceróides, lipofuscina, pigmentos do envelhecimento celular). Esses pigmentos são encontrados em diferentes tecidos: tecido adiposo, testículos, cérebro, coração, intestino.

A presença de alcanos (pentano e etano) no ar expirado é também uma consequência da peroxidação. Eles são provenientes da cisão da extremidade metila dos ácidos graxos poliinsaturados peroxidados.

Os mecanismos de ação da vitamina E continuam mal compreendidos. No entanto, suas propriedades antioxidantes estão bem estabelecidas e são o centro de outros fenômenos biológicos em que está envolvida: estabilização das membranas, agregação plaquetária, atividades enzimáticas.

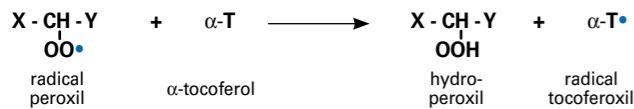
Durante as reações de oxidação, o núcleo cromano do  $\alpha$ -tocoferol ( $\alpha$ -T) se abre entre o oxigênio 1 e o carbono 2 para formar o  $\alpha$ -tocoferilquinona ( $\alpha$ -TQ). O  $\alpha$ -TQ pode ser reduzido a  $\alpha$ -tocoferilhidroquinona ( $\alpha$ -THQ) que pode, por sua vez, regenerar o  $\alpha$ -T por desidratação, de acordo com as reações apresentadas na Figura 7.

**FIGURA 7 – MECANISMO DE AÇÃO DO  $\alpha$ -T NAS REAÇÕES DE OXIDREDUÇÃO**

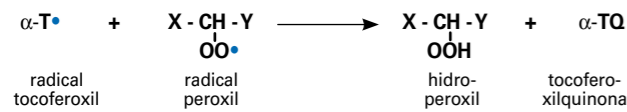


O principal mecanismo de ação da vitamina E resulta de suas propriedades antioxidantes.

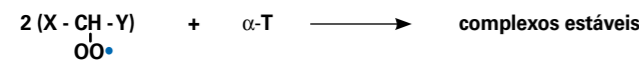
O tocoferol reage com os radicais peroxil, impedindo a formação de novos radicais livres e interrompendo a reação em cadeia:



O radical tocoferoxil formado ( $\alpha$ -T $\bullet$ ) é muito instável e reage com um segundo radical peroxil:



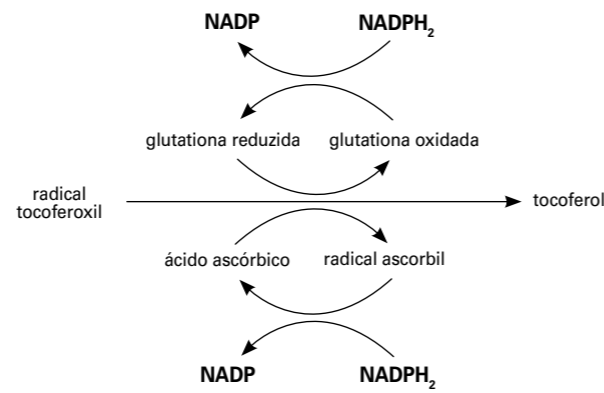
O tocoferol também pode formar complexos moleculares estáveis com radicais peroxil, de acordo com reações mal conhecidas:



O  $\alpha$ -tocoferol é um dos mais poderosos antioxidantes *in vitro* e o mais importante no sangue humano.

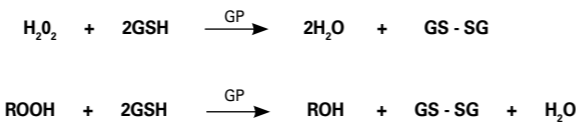
O radical tocoferoxil pode ser regenerado em tocoferol pelo ácido ascórbico (vitamina C) ou pela glutatona reduzida (GSH), como mostra a Figura 8. É um exemplo de inter-relação vitamínica onde a vitamina C em fase hídrica regenera a vitamina E em fase lipídica.

**FIGURA 8 – REGENERAÇÃO DO TOCOFEROL**

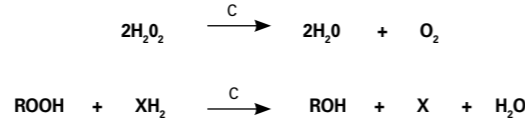


Além disso, a vitamina E atua em sinergia com outros sistemas antioxidantes, especificamente determinadas enzimas como a glutatona peroxidase, catalase e superóxido dismutase.

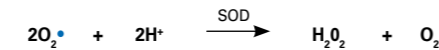
**Glutationa peroxidase (GP):**



**Catalase (C):**



**Superóxido dismutase (SOD):**



**A IMPORTÂNCIA DOS TOCOFERÓIS E TOCOTRIENÓIS**

No presente momento o termo vitamina E está sendo considerado como um nome que descreve as atividades tanto dos tocoferóis como dos tocotrienóis. De maneira semelhante ao tocoferol, o tocotrienol possui uma cabeça cromanol e uma cadeia lateral isoprenóide e ambos são transportados na corrente sanguínea pelos quilomícrons. Entretanto, quanto à cadeia lateral, a do tocoferol é fitil saturada e a do tocotrienol é prenil tri-insaturada, o que lhe confere maior poder antioxidante e outras atividades biológicas.

Encontramos quatro tipos de tocoferóis e de tocotrienóis, que são distinguidos pelos prefixos gregos: alfa, beta, delta e gama, dependendo do número e da posição do radical CH<sub>3</sub> no anel cromanol. Dependendo da procedência, o óleo de palma refinado e extraído a frio possui por quilo de óleo: 133 mg de  $\alpha$ -tocoferol, 130 mg de  $\alpha$ -tocotrienol,

45mg de  $\delta$ -tocotrienol e 204mg de  $\delta$ -tocotrienol.

Enquanto os tocoferóis estão geralmente presentes nas castanhas (amêndoas, avelãs, castanha do Pará) e nos óleos vegetais comuns (germe de trigo, girassol); os tocotrienóis estão nos grãos de cereais (aveia, cevada, centeio) e em certos óleos vegetais (óleo de palma e óleo de farelo de arroz).

Os tocotrienóis desempenham um importante papel na prevenção e no tratamento do câncer. O desenvolvimento do câncer se faz em múltiplos estágios: iniciação, promoção e progressão. É muito difícil nos proteger contra a ação de carcinógenos ambientais, porém, o estágio de promoção pode ser inibido por vários produtos naturais, entre eles a vitamina E.

Muitas evidências sustentam o papel da vitamina E na prevenção do câncer e vários trabalhos mostram que suplementos de  $\alpha$ -tocoferol reduzem a incidência de alguns tipos de câncer, incluindo o câncer colo-retal, esôfago e próstata, funcionando como um agente preventivo. Entretanto, muitos estudos não conseguiram mostrar efeito algum sobre o câncer já instalado e outros estudos mostraram que os tocoferóis, mas não os tocotrienóis, podem favorecer a proliferação celular maligna.

A vitamina E, tocoferol, possui vários efeitos fisiológicos que interferem na quimioprevenção do câncer: ela inibe a peroxidação lipídica diminuindo a ação dos seus subprodutos sobre o DNA, inibe o radical hidroxila que lesa diretamente o DNA do núcleo e, finalmente, inibe a formação de mutagênicos ambientais potentes como o peroxinitrito e as nitrosaminas.

Pesquisadores demonstraram que o tocotrienol possuiu efeito superior ao tocoferol como antioxidante, o que leva a supor que o tocotrienol mostraria a sua eficácia em estudos epidemiológicos de prevenção de câncer, onde o tocoferol falhou. De fato, uma ação totalmente inédita do tocotrienol é o seu potente efeito antiproliferativo e antimitótico em várias neoplasias.

Frações ricas de tocotrienol extraídas do óleo de palma retardam o aparecimento de tumores de mama em ratas e retardam o início de linfomas em camundongos geneticamente susceptíveis. Estudos mostraram inibição do crescimento de células tumorais humanas e de camundongo: H69, Hela e P388, com a sua exposição ao tocotrienol por 72 horas.

Os tocotrienóis inibem o aumento da atividade da gama glutamil transpeptidase, (marcador de neoplasia) em rato submetido ao 2-acetilaminofluoreno, um hepato carcinógeno, e aumentam o tempo de latência de tumores de mama induzidos pelo dimetilbenzantraceno (DMBA). Pesquisadores mostraram que o gama e o delta tocotrienóis exibem forte atividade contra a promoção de tumores, pois inibem a expressão EBV-EA (*Epstein-Barr virus - early antigens*) em células linfoblastóides humanas, induzidas pelo tetradecanoilforbolacetato (TPA). Na maioria dos trabalhos acima o tocoferol não apresentou qualquer efeito sobre as células neoplásicas.

Muitos estudos mostraram que os óleos vegetais mais comumente usados pela população e ricos em ácido linoléico promovem o aparecimento de tumores de mama em ratos, enquanto que não se observa tal fato, quando se emprega o óleo de palma. Pesquisas já haviam demonstrado *in vitro* que o ácido linoléico estimula o crescimento de células de câncer mamário humano em cultura. Na verdade, em se

tratando de seres humanos os vários estudos epidemiológicos sobre o assunto nunca conseguiram implicar o ácido linoléico no aumento da incidência do câncer de mama.

Empregando-se a fração rica de tocotrienol do óleo de palma, na concentração de 180 micrograma/ml em meio de cultura, Nesaretnan obteve 50% de inibição da proliferação celular da linhagem MDA – MB – 435 do câncer de mama humano. Em concentrações superiores a 225 micrograma/ml obteve 100% de inibição da proliferação celular. Como esta linhagem tumoral não possui receptores estrogênicos, o efeito observado ocorre por mecanismo diferente e independente de estrogênio.

No mesmo estudo, o efeito do tocotrienol sobre o câncer de mama, agora empregando uma linhagem dependente de estrogênio: ER+ MCF7. A fração MCF7 subtipo Mc Grath é tão dependente de estrogênio que ela é quase incapaz de proliferar na ausência do hormônio. Outro fator que regula a sua proliferação são fatores semelhantes ao IGF (*insulin-like growth factors*). Pesquisas mostram que a fração rica em tocotrienol, inibe o crescimento desta linhagem de células mesmo na presença de estrogênio e muito importante de uma maneira dependente da dose, isto é, quanto maior a dose de tocotrienol maior a inibição tumoral.

Na ausência de estrogênio as frações mais eficazes são a gama e a delta, que em concentrações de 6 microgramas/ml inibem completamente a proliferação celular. Na presença de estradiol a fração delta na concentração de 10 microgramas/ml é a mais eficaz, inibindo completamente a proliferação celular, enquanto a fração gama inibe 63% e a fração alfa 32%.

Quanto ao modo de ação, foi demonstrado que o tocotrienol age por um mecanismo não dependente de receptores estrogênicos e não dependente de fatores de crescimento *insulin-like* (IGFs).

A inibição do câncer de mama pelos tocotrienóis possuiu implicações clínicas importantes, porque eles são capazes não só de inibir o crescimento de fenótipos ER-positivos e ER-negativos, mas também porque as células responsivas ao estrogênio podem ser inibidas mesmo na presença do hormônio. Possui muito interesse determinar em trabalhos futuros se o câncer de mama pode desenvolver resistência aos tocotrienóis como é habitual acontecer com os agentes antiestrogênicos (tamoxifen) ou o ácido retinóico.

Os tocotrienóis poderiam oferecer uma estratégia complementar no tratamento do câncer de mama resistente a outras terapêuticas ou mesmo ser empregado já nas fases iniciais do tratamento convencional.

Os tocotrienóis no presente momento são um dos mais importantes elementos a serem considerados quando pensamos na prevenção do câncer de mama e ele teria papel de destaque mesmo no câncer já instalado. Na verdade, o tocotrienol já está sendo utilizado por muitos cancerologistas em vários países no tratamento coadjuvante do câncer de mama.

Apesar de todas essas propriedades terapêuticas e dos inúmeros trabalhos científicos de bom nível os tocotrienóis têm merecido pouca atenção e pouco destaque, provavelmente por pertencer ao grupo das drogas órfãs, isto é, drogas não patenteáveis e, portanto, com baixos índices de lucratividade.

## DEFICIÊNCIA DE VITAMINA E

Em pesquisas com animais tem-se observado que a deficiência de vitamina E na gravidez leva a morte e reabsorção do feto. A atrofia testicular e a degeneração do epitélio germinal dos lóbulos seminíferos são também resultados freqüentes da deficiência de tocoferol. Não há evidências concretas de que o déficit de vitamina E tenha efeito similar na fertilidade humana.

A vitamina E é essencial para o ser humano. Sua deficiência não é freqüente mesmo em pessoas que vivem com dietas relativamente pobres desta vitamina, podendo se desenvolver em casos de má absorção de gordura, fibrose cística, a betalipoproteinemia algumas formas de doença hepática crônica e congênita.

O recém-nascido, principalmente o prematuro, é particularmente vulnerável a deficiência de vitamina E, devido as suas deficiências de reservas corporais, pobre digestão, deterioração da absorção e diminuição do transporte sanguíneo pela baixa concentração de LDL no feto e no bebê ao nascer. Por outro lado, os radicais livres têm sido implicados na patogênese da fibroplasia retrolental, displasia broncopulmonar, anemia hemolítica do recém-nascido, e sangramento intraventricular.

### Sistema nervoso

A necrose do sistema nervoso central (encefalopatia nutricional) e distrofia axonal foram observadas em animais mantidos por longos períodos com dietas deficientes em vitamina E. A neuropatia começa a partir do dano da membrana axonal e decorre de uma axonopatia distal e retrógrada taxa de mortalidade (*dying back*), a qual afeta as fibras mielinizadas de grande calibre. O edema surge pela passagem de plasma dos capilares para o tecido subcutâneo, aparentemente como resultado da permeabilidade capilar anormal e hemólise das hemácias. A maioria dos efeitos da deficiência de vitamina E pode ser atribuída a danos na membrana causados pelo acúmulo de lisofosfatidil colina, que é citolítica. A maioria das seqüelas secundárias à deficiência de vitamina E são subclínicas.

As alterações neuropatológicas incluem distrofia neuroaxonal, que afeta, primária e bilateralmente, o núcleo da medula, sendo observado também nos segmentos cervical e torácico da medula espinhal, mas não na região lombar e sacra.

O sistema nervoso periférico também mostra uma perda seletiva de axônios mielinizados sensorial de grande calibre, que é mais grave nos segmentos do axônio distal, como ocorre no ulnar e sural.

Os sintomas neurológicos presentes em pacientes com doenças crônicas de absorção de gordura, geralmente atribuída à deficiência de vitamina B12, pode ser resultado de um prolongado déficit de vitamina E.

O modo de ação exato da vitamina E no tecido nervoso não foi estabelecido, mas é conhecido por ser essencial na manutenção da integridade e estabilidade da membrana axonal.

### Sistema imunológico

Imunodeficiências relatadas em indivíduos desnutridos podem resultar da falta de vitaminas e minerais.

A deficiência de vitamina E em animais de laboratório tem produzido uma diminuição da hipersensibilidade tardia, resposta de linfócitos e produção de imunoglobulina. Este efeito não está relacionado à sua propriedade antioxidante, mas, talvez, seja produzido por indução de proliferação celular. As células linfóides armazenam vitamina E e o aumento do seu consumo aumenta a resposta celular, incluindo a reação de hipersensibilidade tardia e atividade de depuração das células retículo-endotelial.

Em animais de laboratório, jovens e adultos, a vitamina E diminuiu a produção de prostaglandinas em células do sistema imunológico e aumentou a imunidade.

Pesquisas relatam que a alteração entre a relação da função fagocitária e da biodisponibilidade de  $\alpha$ -TF pode ser o principal regulador da taxa de fagocitose. Na ausência de O<sub>2</sub> ou na presença de vitamina E, a taxa de fagocitose aumenta, mas ocorre uma diminuição da morte bacteriana pelo decréscimo da disponibilidade de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. A produção de peróxido sem controle adequado pode, teoricamente, conduzir a auto-oxidação e deterioração da capacidade fagocitária e, em circunstâncias normais, o peróxido pode ser um modulador da taxa fagocitária.

A vitamina E pode afetar a resposta imune por sua interação com o ácido araquidônico das membranas dos macrófagos.

### Sistema cardiovascular

A relação da vitamina E com doenças cardiovasculares tem sido estudada desde o estabelecimento de uma associação entre a peroxidação lipídica e tais doenças, que constituem a principal causa de morte nos países desenvolvidos. Exhaustivos estudos têm sido realizados sobre a oxidação da LDL e da capacidade protetora da vitamina E sobre os lipídios transportados nessas lipoproteínas.

O colesterol LDL também é oxidado durante as modificações de LDL, o que pode aumentar sua toxicidade e aterogenicidade. As LDL modificadas por oxidação (não naturais) são potentes quimioatrativos de monócitos humanos, sendo por vezes potentes inibidores da motilidade de macrófagos residentes.

Para aumentar a captação da LDL modificada por macrófagos, estas devem alcançar a última fase de decomposição lipídica. A indicação de que a ligação de aldeídos aos grupos amino livres constitui em uma mudança significativa para a internalização pelos macrófagos; isto é apoiado pela constatação de que os anticorpos contra a LDL modificada pelos aldeídos são capazes de reconhecer a LDL oxidada em lesões ateroscleróticas.

Estudos epidemiológicos e laboratoriais sugerem que os antioxidantes (vitamina E e os carotenóides) protegem contra o aparecimento destas doenças. Os resultados foram obtidos após a análise dos fatores de risco conhecidos e controlados dessas variáveis, embora os resultados sejam inconsistentes.