

MIX DE TOCOFERÓIS 30%



Evidence
manipulação farmacêutica

Ação quimiopreventiva

FIGURA 1 – Estrutura química dos tocoferóis encontrados na Vitamina E. Adaptado de SHAHIDI, 2016.²

■ QUAL O MECANISMO DE AÇÃO?

Dentre os principais efeitos biológicos dos tocoferóis, destaca-se sua ação antioxidante. Tocoferóis atuam na captura e neutralização de espécies reativas de oxigênio (ROS), que quando em altas quantidades no organismo, resultam no estresse oxidativo, provocando dano celular e favorecendo o desenvolvimento de doenças. O mecanismo de ação antioxidante dos tocoferóis ocorre a partir da doação de átomos de hidrogênio, proveniente em seu grupamento hidroxila, que neutraliza a ação citotóxica de ROS, particularmente dos radicais peróxido ($RO_2^{\bullet}$) e alcóxido ($RO^{\bullet}$). Os tocoferóis apresentam capacidade de capturar mais de dois radicais por molécula, sendo considerados, portanto, compostos antioxidantes potentes. Ainda, devido às suas características lipossolúveis, os tocoferóis são facilmente incorporados em membranas celulares, evitando a peroxidação lipídica em diversas células do organismo.³

Através da proteção contra danos oxidativos, os tocoferóis também exercem função anti-inflamatória e imunomodulatória, pois mantêm a integridade de membranas lipídicas das células do sistema imune, que estão constantemente susceptíveis ao processo de peroxidação. Várias funções celulares estão associadas à integridade de membranas lipídicas, uma vez que é na membrana celular que ocorrem as primeiras etapas de tradução das vias de sinalização. Assim, através da inibição da peroxidação lipídica por meio de seu efeito antioxidante, o Mix de Tocoferóis também contribui indiretamente para a melhora da sinalização intracelular, influenciando a expressão de genes que regulam a resposta imune e inflamatória. Com isso, tem sido demonstrado que os tocoferóis regulam positivamente a atividade de linfócitos T (em particular os linfócitos T CD4+), importantes para o reconhecimento de patógenos e desenvolvimento da resposta imunológica. Além de favorecer a interação entre os linfócitos T CD4+ e as células apresentadoras de antígenos (APCs), os tocoferóis podem influenciar a distribuição celular de importantes proteínas sinalizadoras, como a proteína tirosina-quinase ZAP70, a fosfolipase-Cy e as proteínas da família Vav. Assim, a suplementação com tocoferóis previne contra o declínio das funções dos linfócitos T que é observado em decorrência do processo de envelhecimento, minimizando o risco de infecções.^{4,5}

Adicionalmente, estudos demonstram que os tocoferóis inibem a expressão de diferentes mediadores pró-inflamatórios, incluindo o fator de necrose tumoral alfa ($TNF-\alpha$), as interleucinas 6 e 2 (IL-6 e IL-2) e a proteína C reativa (PCR). Além disso, os tocoferóis induzem uma redução da expressão de prostaglandina E2 (PGE2) através da inibição pós-traducional da enzima ciclooxigenase-2 (COX-2), envolvida na conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas.^{4,6}

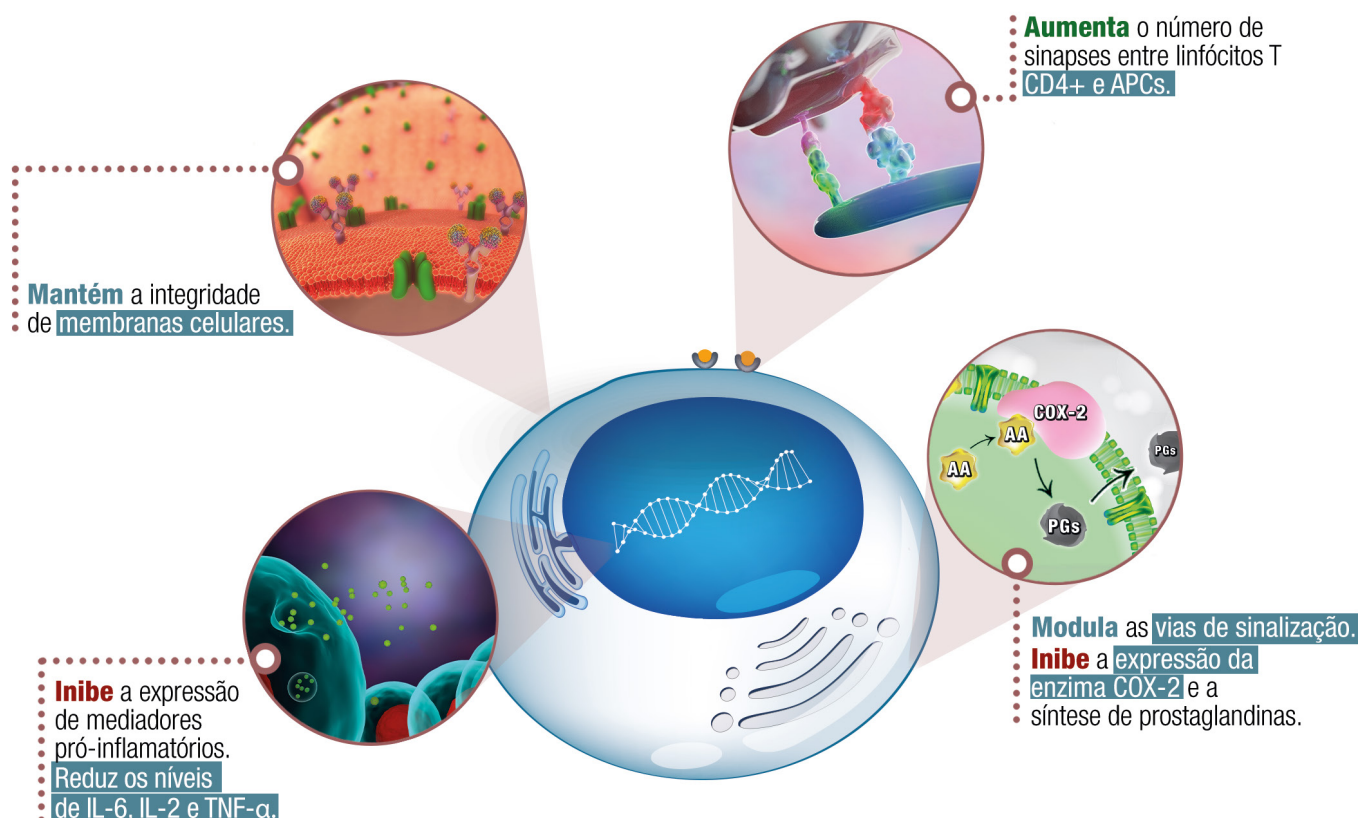


FIGURA 2 - Principais mecanismos de ação de tocoferóis. Adaptado de www.shutterstock.com, 2021.

EVIDÊNCIAS NA LITERATURA

■ ATEROSCLEROSE

A doença arterial coronariana é a principal causa de morte no mundo provocada, na maioria das vezes, pelo depósito gradual de colesterol e outras gorduras – denominadas de placas ateroscleróticas – na parede de uma artéria coronariana. Esse processo é denominado de aterosclerose, e pode afetar parcial ou completamente o suprimento de sangue para o músculo cardíaco, levando à manifestação de dor torácica (angina) ou, em casos mais graves, ao infarto do miocárdio.

Devido às suas propriedades antioxidante e anti-inflamatória, tem sido apontado que os tocoferóis auxiliam na prevenção da aterosclerose e da doença arterial coronariana, pois inibem a peroxidação lipídica, a oxidação do colesterol, a agregação plaquetária e, ainda, a formação de trombos, o que minimiza a formação de placas ateroscleróticas. Embora os níveis séricos de tocoferóis possam variar de acordo com o gênero, idade e raça, estudos demonstram que estes se encontram diminuídos em pacientes com doença arterial coronariana e que o tratamento com mix de tocoferóis (contendo γ -, δ -, e α -tocoferol) apresenta maior atividade antioxidante e anti-inflamatória do que o tratamento apenas com α -tocoferol, auxiliando na prevenção da aterosclerose.^{7,8}

■ EFEITO NEUROPROTETOR

Devido às suas características lipofílicas, os tocoferóis podem atravessar com facilidade a barreira hematoencefálica (BHE) e se acumular no sistema nervoso central (SNC), onde seu efeito antioxidante pode contribuir para a prevenção e tratamento de diversas doenças relacionadas ao estresse oxidativo. Dentre estas, a doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa caracterizada pela morte neuronal e redução da capacidade cognitiva, que afeta o aprendizado, a memória e o comportamento. Evidências demonstram que os níveis de vitamina E encontram-se diminuídos no SNC e no plasma de pacientes com DA, de maneira que a suplementação com tocoferóis e tocotrienóis vem sendo apontada como uma estratégia para a prevenção e tratamento coadjuvante da DA. Neste contexto, um estudo clínico conduzido com 5395 pacientes (idade superior a 55 anos e que não apresentavam sinais de demência) avaliou os efeitos da suplementação com vitamina E por um período de aproximadamente 9 anos. Ao término do estudo, foi observado que a suplementação com vitamina E contribuiu para a redução da incidência de DA e demência nesta população, sugerindo que a suplementação com o mix de tocoferóis pode exercer um efeito benéfico na prevenção desta doença.^{9,10}

Adicionalmente, o potencial terapêutico da vitamina E e de seus constituintes também já foi avaliado em outras doenças neurodegenerativas, tal como a doença de Parkinson. Um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por

placebo avaliou os efeitos da suplementação com vitamina E (400 UI) e omega-3, por 12 semanas, em 60 pacientes (homens e mulheres com idade entre 50 e 80 anos). Após o tratamento, os pacientes que receberam suplementação com vitamina E e omega-3 apresentaram uma melhora significativa na Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS), que avalia a evolução da doença levando em consideração aspectos motores, comportamentais, cognitivos e a capacidade de realização de atividades diárias. Ainda, o mesmo estudo demonstrou que após o tratamento com vitamina E, os pacientes apresentaram diminuição dos níveis de PCR, assim como aumento dos níveis de glutatona e da capacidade antioxidante total. Desta forma, estes resultados sugerem que a suplementação com vitamina E e seus constituintes pode ser benéfico como uma terapia coadjuvante na doença de Parkinson.^{11,12}

■ OUTRAS EVIDÊNCIAS

Estudos pré-clínicos sugerem que a vitamina E pode contribuir para a prevenção contra diferentes tipos de câncer. O mecanismo de ação envolvido ainda não está completamente elucidado, no entanto, estudos sugerem que os tocoferóis (particularmente γ - e δ -tocoferol) aumentam a apoptose celular através da ativação das caspases 3 e 7, além de inibirem a via de sinalização do Akt, uma importante via de carcinogênese. Ainda, o tratamento com tocoferóis demonstrou promover a diminuição da proliferação celular e da síntese de mediadores inflamatórios (como a enzima COX-2 e o fator de transcrição nuclear NF- κ B).¹³

Adicionalmente, devido às suas propriedades antioxidantes, os tocoferóis são amplamente utilizados em cosméticos visando à prevenção do envelhecimento precoce da pele e atenuação das linhas de expressão associadas com a idade. Um estudo clínico realizado com 10 pacientes (idade entre 20 e 44 anos) avaliou os efeitos da aplicação tópica de uma loção contendo vitamina C e α -tocoferol no tratamento de acne vulgar. Após três meses, foi observada uma diminuição significativa da hiperpigmentação, do eritema e do aparecimento de cicatrizes na pele dos pacientes tratados com a loção contendo os ativos antioxidantes. Outro estudo avaliou o efeito fotoprotetor de um creme contendo um derivado de tocoferol (tocoferol conjugado a um glicosídeo), quando aplicado na pele da região anterior da coxa de 20 pacientes (homens e mulheres, entre 18 e 70 anos de idade) submetidos à exposição controlada a raios UVA. A utilização de 0,1% do derivado de tocoferol por um período de 15 e 30 dias demonstrou aumentar a capacidade antioxidante local e reduzir os níveis de peroxidação lipídica, indicando a atividade antioxidante de tocoferóis na pele.^{14,15}

SUGESTÃO POSOLÓGICA:

USO ORAL: 50 a 2000 mg ao dia

USO TÓPICO: 0,5 a 1,0% ao dia

FORMAS FARMACÊUTICAS: cápsulas, cremes e loções

OBSERVAÇÕES

O uso concomitante de tocoferóis com fármacos inibidores da COX-2 (como, por exemplo, o ácido acetilsalicílico) deve ser realizado com cautela devido ao risco de sangramentos.

Este insumo deve ser utilizado sob orientação médica ou de outro profissional da saúde habilitado.

Informativo destinado a profissionais de saúde.



LITERATURAS CONSULTADAS

1. Dunn BK, Richmond E, Anderson DE, Greenwald P. Testing the Ability of Selenium and Vitamin E to Prevent Prostate Cancer in a Large Randomized Phase III Clinical Trial. In: Molecular Basis of Nutrition and Aging. Elsevier; 2016:567-582. doi:10.1016/B978-0-12-801816-3.00040-6
2. Shahidi F, de Camargo A. Tocopherols and Tocotrienols in Common and Emerging Dietary Sources: Occurrence, Applications, and Health Benefits. Int J Mol Sci. 2016;17(10):1745. doi:10.3390/ijms17101745
3. Ohkatsu Y, Kajiyama T, Arai Y. Antioxidant activities of tocopherols. Polym Degrad Stab. 2001;72(2):303-311. doi:10.1016/S0141-3910(01)00022-2
4. Lewis ED, Meydani SN, Wu D. Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. IUBMB Life. 2019;71(4):487-494. doi:10.1002/iub.1976
5. Marko MG, Ahmed T, Bunnell SC, et al. Age-Associated Decline in Effective Immune Synapse Formation of CD4 + T Cells Is Reversed by Vitamin E Supplementation. J Immunol. 2007;178(3):1443-1449. doi:10.4049/jimmunol.178.3.1443
6. Asbaghi O, Sadeghian M, Nazarian B, et al. The effect of vitamin E supplementation on selected inflammatory biomarkers in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Sci Rep. 2020;10(1):1-17. doi:10.1038/s41598-020-73741-6
7. Mathur P, Ding Z, Saldeen T, Mehta JL. Tocopherols in the Prevention and Treatment of Atherosclerosis and Related Cardiovascular Disease. Clin Cardiol. 2015;38(9):570-576. doi:10.1002/clc.22422
8. Li G, Li Y, Chen X, Sun H, Hou X, Shi J. Circulating tocopherols and risk of coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2015;23(7):748-757. doi:10.1177/2047487315595313
9. Browne D, McGuinness B, Woodside J V., McKay GJ. Vitamin E and Alzheimer's disease: What do we know so far? Clin Interv Aging. 2019;14:1303-1317. doi:10.2147/CIA.S186760
10. Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJA, et al. Dietary Antioxidants and Long-term Risk of Dementia. Arch Neurol. 2010;67(7):819-825. doi:10.1001/archneurol.2010.144
11. Taghizadeh M, Tamtaji OR, Dadgostar E, et al. The effects of omega-3 fatty acids and vitamin E co-supplementation on clinical and metabolic status in patients with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurochem Int. 2017;108:183-189. doi:10.1016/j.neuint.2017.03.014
12. Tamtaji OR, Taghizadeh M, Aghadavod E, et al. The effects of omega-3 fatty acids and vitamin E co-supplementation on gene expression related to inflammation, insulin and lipid in patients with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Neurol Neurosurg. 2019;176(December 2018):116-121. doi:10.1016/j.clineuro.2018.12.006
13. Yang CS, Luo P, Zeng Z, Wang H, Malafa M, Suh N. Vitamin E and cancer prevention: Studies with different forms of tocopherols and tocotrienols. Mol Carcinog. 2020;59(4):365-389. doi:10.1002/mc.23160
14. Kurokawa I, Yoshioka M, Ito S. Split-face comparative clinical trial using glyceryl-octyl-ascorbic acid/ascorbyl 2-phosphate 6-palmitate/DL- α -tocopherol phosphatide complex treatment for postinflammatory hyperpigmentation, postinflammatory erythema and atrophic scar in acne vulgaris. J Dermatol. 2019;46(10):e347-e348. doi:10.1111/1346-8138.14930
15. Ribet V, Nobile V, Rossi AB. In situ antioxidant activity of a dermo-cosmetic product: A randomized controlled clinical study. Exp Dermatol. 2019;28(11):1219-1226. doi:10.1111/exd.14005