

## Vitamina E como um fator de proteção contra doenças neurológicas

Vitamin E as a protective factor against neurological diseases

La Vitamina E como factor protector ante enfermedades neurológicas

Recebido: 10/02/2022 | Revisado: 18/02/2022 | Aceito: 26/02/2022 | Publicado: 08/03/2022

### **Letícia Caroline Gomes Martins**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2145-2490>  
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano, Brasil  
E-mail: [leticiaacgm@gmail.com](mailto:leticiaacgm@gmail.com)

### **Adriana Sousa e Silva Carvalho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3940-2416>  
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano, Brasil  
E-mail: [drijatai@gmail.com](mailto:drijatai@gmail.com)

### **Fabiana Viana Nunes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5149-7948>  
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano, Brasil  
E-mail: [fabianacpcx@gmail.com](mailto:fabianacpcx@gmail.com)

### **Lucas Silva Peixoto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1127-829X>  
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano, Brasil  
E-mail: [lucaspeixotofarmacia@gmail.com](mailto:lucaspeixotofarmacia@gmail.com)

### **Mariana Pereira Ribeiro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0912-374X>  
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano, Brasil  
E-mail: [mariana.ribeiro.zootecnista@gmail.com](mailto:mariana.ribeiro.zootecnista@gmail.com)

### **Geovana Rocha Plácido**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3028-7191>  
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano, Brasil  
E-mail: [geovana.placido@ifgoiano.edu.br](mailto:geovana.placido@ifgoiano.edu.br)

### **Resumo**

Apesar de ser um nutriente essencial para os humanos, a vitamina E, ao contrário da maioria dos nutrientes, não tem um papel específico nas funções metabólicas, porém a deficiência pode causar vários sintomas que incluem distúrbio neurológico progressivo, ataxia espinocerebelar e morte de nervos periféricos, especificamente neurônios sensoriais. A presente investigação é uma revisão integrativa que teve como objetivo elucidar a influência e o papel da vitamina E na preservação da saúde neurológica humana, bem como prováveis mecanismos neuroprotetores relacionados com a carência nutricional, incremento da vitamina E na dieta e melhoria da qualidade de vida em pacientes com distúrbios neurológicos. Para a seleção dos artigos utilizou-se as bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Portal da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e Elsevier e foram selecionados artigos publicados nos últimos cinco anos. Após análise dos artigos incluídos nesta revisão, os resultados dos estudos apontaram que a vitamina E está associada com a melhora e prevenção de várias desordens neurológicas, como a Doença de Parkinson, Doença de Alzheimer, efeitos na plasticidade sináptica e função cognitiva no hipocampo pós lesão cerebral traumática, convulsões, déficit cognitivo no hipotireoidismo e também apresentou papel protetivo no desenvolvimento do tubo neural em fetos de camundongos.

**Palavras-chave:** Tocoferol; Doenças degenerativas; Neurologia; Ensaios clínicos; Demência.

### **Abstract**

Despite being an essential nutrient for humans, unlike most nutrients, the vitamin E does not have a specific role in metabolic functions, but the deficiency can cause a number of symptoms that include progressive neurological disorder, spinocerebellar ataxia, and death of peripheral nerves, specifically sensory neurons. This present investigation is a systematic review that aimed to elucidate the influence and role of vitamin E in the preservation of human neurological health, as well as probable neuroprotective mechanisms related to nutritional deficiency, increment of vitamin E in the diet and improvement of the quality of life in patients with neurological disorders. For the selection of articles, were selected the databases Scientific Electronic Library Online (SciELO), Virtual Health Library Portal (BVS) and Elsevier, in addition to articles published in the last five years. After analyzing the articles included in this review, the results of the studies showed that vitamin E is associated with improvement and prevention of several neurological disorders, such as Parkinson's disease, Alzheimer's disease, effects on synaptic plasticity and cognitive function in the hippocampus after traumatic brain injury, cognitive deficit in hypothyroidism and also had a protective role in neural tube development in mouse fetuses.

**Keywords:** Tocopherol; Degenerative diseases; Neurology; Clinical trials; Insanity.

## Resumen

A pesar de ser un nutriente esencial para el ser humano, la vitamina E, a diferencia de la mayoría de los nutrientes, no tiene un papel específico en las funciones metabólicas, pero la deficiencia puede causar una serie de síntomas que incluyen trastorno neurológico progresivo, ataxia espinocerebelosa y muerte de los nervios periféricos, específicamente neuronas sensoriales. La presente investigación es una revisión sistemática que tuvo como objetivo dilucidar la influencia y el papel de la vitamina E en la preservación de la salud neurológica humana, así como probables mecanismos neuroprotectores relacionados con la deficiencia nutricional, incremento de vitamina E en la dieta y mejora de la calidad de vida en pacientes con trastornos neurológicos. Para la selección de artículos se seleccionaron las bases de datos Scientific Electronic Library Online (SciELO), Virtual Health Library Portal (BVS) y Elsevier y se seleccionaron artículos publicados en los últimos cinco años. Tras analizar los artículos incluidos en la revisión, los resultados de los estudios mostraron que la vitamina E está asociada con la mejora y prevención de varios trastornos neurológicos, como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, efectos sobre la plasticidad sináptica y la función cognitiva en el hipocampo después de un traumatismo craneoencefálico, convulsiones, déficit cognitivo en el hipotiroidismo y también tuvo un papel protector en el desarrollo del tubo neural en fetos de ratón.

**Palabras clave:** Tocoferol; Enfermedades degenerativas; Neurología; Ensayos clínicos; Locura.

## 1. Introdução

A vitamina E ou tocoferol foi descoberta há quase 100 anos, quando se percebeu a necessidade de prevenir a morte fetal, em estudo realizado com ratas prenhas alimentadas com banha de porco rançosa. Logo após a descoberta para fins reprodutivos, a atividade da vitamina E como efeito antioxidante foi investigada (Shahidi et al., 2016).

Na década de 1960, estudos demonstraram uma conexão entre a deficiência do tocoferol em humanos e a prevalência de anemia hemolítica em bebês prematuros (Traber & Head, 2021). Atualmente é uma das vitaminas mais consumidas no mundo e vem sendo cada vez mais reconhecida pelos benefícios à saúde e capacidade em combater os radicais livres (Peh et al., 2016).

Apesar de ser um nutriente essencial para os humanos, a vitamina E, ao contrário da maioria dos nutrientes, não tem papel específico nas funções metabólicas. Atua como antioxidante inespecífico, capturando radicais livres, interrompendo a propagação de reações oxidativas, sendo esta a principal função biológica (Alonso et al., 2018). Também apresenta propriedade imunomoduladora e pode atuar como um modulador de enzimas envolvidas na transdução de sinal, afetando a expressão gênica (Galmes & Palou, 2018).

Segundo Traber (2014), a deficiência de vitamina E humana causa alguns sintomas que incluem distúrbio neurológico progressivo, ataxia espinocerebelar decorrentes da morte de nervos periféricos, especificamente neurônios sensoriais. Existem associações na literatura científica entre estresse oxidativo e um declínio na função cognitiva e vários autores investigam a suplementação de vitamina E e a relação com a melhora na cognição (Guimarães et al., 2010).

As doenças neurodegenerativas podem atingir 30 milhões de pessoas na Europa e Estados Unidos até 2050, segundo previsão da Organização Mundial da Saúde (OMS) (Beal, 2006). Na América Latina são mais de 1,8 milhões de pessoas atualmente com algum tipo de demência ou doença relacionada, dados que podem chegar a 9,1 milhões até 2040, aproximando-se muito da América do Norte com 9,2 milhões de casos (Prince et al., 2010). Essas doenças são altamente debilitantes e atualmente incuráveis, podem causar paralisia parcial ou total devido à destruição celular (conhecida como ataxia) ou por perda de alguma função cerebral causada por demências. Por causar imenso impacto econômico e social aos pacientes e familiares afetados, é imensurável a importância de novos tratamentos que cessem ou retardem seus sintomas, como também melhore a qualidade de vida das pessoas afetadas (JPND, 2021). Alguns exemplos de doenças neurodegenerativas são doenças de Alzheimer (DA), doença de Parkinson (DP), doença de Huntington (DH), Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), entre outras (Schroder et al., 2020; Cedaro et al., 2020).

De acordo com Gopalan et al. (2014), é preciso a realização de estudos acerca da terapia de vitamina E, pois, é preciso comprovação do modo de ação e a dose terapêutica indicada. Considerando que o aumento na expectativa de vida das pessoas pode culminar com aumento na prevalência de doenças neurodegenerativas, objetivou-se com este trabalho esclarecer a relação

entre o consumo da vitamina E e a melhora e prevenção das desordens neurológicas.

## 2. Metodologia

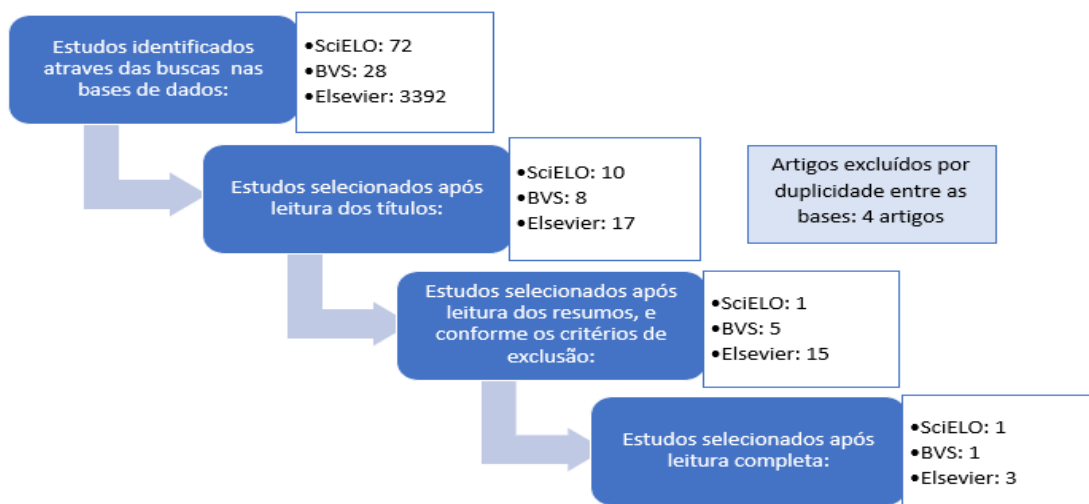
O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática, utilizando-se os seguintes caminhos para atender o objetivo do estudo: formulação da questão a ser investigada, definição de critérios de inclusão e exclusão de artigos, desenvolvimento da estratégia de pesquisa, seleção dos estudos, avaliação da qualidade dos estudos selecionados, extração dos dados dos artigos, síntese dos dados extraídos e avaliação da qualidade de evidências (Donato & Donato, 2019).

A questão a ser investigada foi a relação entre a vitamina E e desordens neurológicas. Considerou-se como critérios de inclusão: estudos em humanos ou animais, publicados entre 2016 e 2021, nos idiomas português, inglês e espanhol, e que retratassem a relação entre vitamina E e doenças neurológicas. Como critérios de exclusão foram considerados artigos de revisão, artigos indisponíveis na íntegra e artigos anteriores ao ano de 2016.

A busca dos artigos foi realizada no mês de dezembro de 2021, nas seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Portal da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e Elsevier. Foram utilizados os seguintes descritores: “doenças do sistema nervoso”, “tocoferóis”, e “tocotrienóis”, combinados por meio do operador booleano AND e OR.

A seleção dos artigos foi feita por meio da leitura criteriosa do título e do resumo. Posteriormente, os artigos selecionados foram lidos na íntegra e avaliados se respondiam ou não a questão norteadora da pesquisa. Após a leitura completa foram selecionados 5 artigos que atenderam todos os requisitos, os quais tiveram seus dados extraídos e apresentados de forma sintetizada em uma tabela para posterior discussão. Na figura 1 pode ser observado o fluxograma detalhando o processo de seleção dos artigos incluídos.

**Figura 1.** Fluxograma detalhando o processo de seleção dos artigos incluídos.



Fonte: Autores.

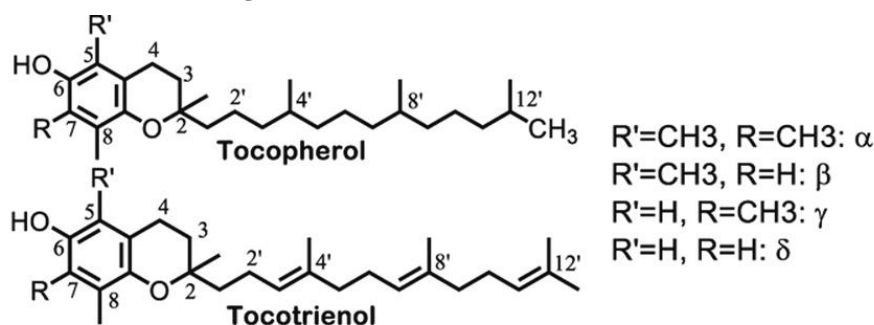
## 3. Resultados e Discussão

### 3.1 Vitamina E

A vitamina E é composta por um anel de 6-hidroxicromano com uma cadeia lateral localizada na posição C2, e possui oito diferentes formas naturais: os tocoferóis alfa, beta, gama e delta e quatro formas isoméricas de tocotrienóis, também alfa, beta, gama e delta, sendo as isoformas definidas pela posição e o nível de metilação (Kalajahi et al., 2021; Musa et al., 2017).

O  $\alpha$ -tocoferol como ilustra a Figura 2 é a forma de vitamina E mais abundante em humanos e as concentrações fisiológicas de outras isoformas são mais baixas. Ainda não foi revelado se cada forma tem sua função específica, se é compartilhada por outras formas ou se diferentes formas são produzidas simplesmente como subprodutos (Jiang et al., 2022).

**Figura 2.** Estrutura dos tocoferóis e tocotrienóis.



Fonte: Adaptado de Jiang (2022).

Conforme observado na Figura 2, os tocoferóis e tocotrienóis possuem um anel cromanol, onde o grupo fenólico pode doar elétrons para eliminar os radicais peroxil lipídicos. Os tocoferóis têm uma cadeia lateral saturada de 16 carbonos e os tocotrienóis possuem três insaturações na cadeia lateral. Para ambos, as isoformas  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - e  $\delta$  diferem na posição 5 ou 7 no anel cromanol com hidrogênio (-H) ou grupo metil (-CH<sub>3</sub>). Os tocoferóis de ocorrência natural têm a configuração R, R, R na posição 2', 4' e 8', e os tocotrienóis têm a configuração R na posição 2 (Jiang, 2022).

O principal foco de pesquisas acerca da vitamina E é sobre o  $\alpha$ -tocoferol, já que é considerada a principal e mais potente isoforma com atividade antioxidante desta classe vitamínica. Porém, estudos vêm demonstrando contrariamente que os tocotrienóis os superam nas propriedades anticolesterolêmicas (exclusivas apenas dos tocotrienóis), antioxidantes, anti câncer, anti inflamatórias, cardioprotetoras e neuroprotetoras (Peh et al., 2016).

### 3.2 Atividades biológicas e mecanismos

Foi estabelecido que a vitamina E atua como um antioxidante essencial de eliminação de radicais peroxila para inibir a peroxidação lipídica mediada por radicais livres. A vitamina E elimina os radicais peroxil lipídicos (Jiang et al., 2022).

Estudos têm demonstrado a essencialidade da vitamina E para humanos na década de 1960, porém, a evidência conclusiva só foi obtida a partir de estudos em pacientes com deficiência familiar de vitamina E isolada ou ataxia e deficiência isolada desta vitamina (Shahidi et al., 2016). Mesmo após décadas de sua descoberta, ainda é necessário realizar estudos para uso em terapias e fármacos para humanos, o que ainda permanece incerto devido à inexistência de uma síndrome clínica claramente atribuível à deficiência ou ausência de vitamina E (Shahidi et al., 2016).

Vários mecanismos reguladores estão envolvidos na atividade biológica da Vitamina E, que tanto incluem a retenção do tocoferol como a excreção das formas de não tocoferol, dependendo da preferência e da combinação da proteína de transferência de tocoferol (TTP). Esta proteína é crucial para a saúde dos seres humanos e para enriquecer o plasma sanguíneo com moléculas de tocoferol. Mutações nesta proteína demonstraram causar grave insuficiência de vitamina E, que ocasiona deformidades neurológicas, principalmente ataxia, e até eventuais mortes caso não haja suplementação em doses suficientes para suprir a falta de TTP (Niki & Traber, 2012). Os ácidos graxos poli-insaturados das membranas e das lipoproteínas são extensamente protegidos pelo tocoferol, que atua eliminando os radicais peroxil. Mesmo que os mecanismos específicos de como a vitamina E age biologicamente e os alvos moleculares ainda não estejam claramente elucidados, a explicação mais

plausível de por que os seres humanos sejam dependentes desta vitamina é por ser um antioxidante solúvel em gordura (Traber & Head, 2021).

Segundo Traber (2014), a deficiência de vitamina E humana causa alguns sintomas que incluem distúrbio neurológico progressivo, como ataxia espinocerebelar, decorrentes da morte de nervos periféricos, especificamente neurônios sensoriais. Existem associações na literatura científica entre estresse oxidativo e um declínio na função cognitiva e vários autores investigam a suplementação de vitamina E e sua relação com a melhora na cognição (Traber & Head, 2021).

### 3.3 Fontes alimentares de Vitamina E

As sementes de plantas, incluindo nozes, sementes e óleos vegetais são as principais fontes de vitamina E. As mais abundantes são amendoins, amêndoas e sementes de girassol. São encontrados em muitos óleos alimentares, incluindo milho, soja e óleo de amendoim (Jiang, 2022).

É sintetizada por plantas e organismos fotossintéticos, encontrada em alimentos ricos em gordura, como sementes, óleos vegetais, vegetais de folhas verdes, nozes e peixes gordurosos (Sherf-Dagan et al., 2021). Poucas são as fontes de vitamina E de origem animal, com exceção da gema de ovo, fígado e o tecido adiposo animal (Traber & Head, 2021).

### 3.4 Absorção e metabolismo das formas de vitamina E

Devido à sua estrutura química formada por isoprenóides que compõem os tocoferóis, a vitamina E é uma substância insolúvel em água e solúvel em lipídios e solventes orgânicos, razão pela qual se enquadra na classificação de vitaminas lipossolúveis, é absorvida no intestino delgado semelhante às gorduras e é armazenado no corpo por períodos de tempo variáveis (Mazur, 2018; Yuan et al., 2020).

A vitamina E dietética é absorvida juntamente com as gorduras da dieta no intestino e então transportada por quilomícrons via sistema linfático para os tecidos periféricos, incluindo músculo, cérebro, tecido adiposo e pele. Subseqüentemente, os remanescentes de quilomícrons são absorvidos pelo fígado. Se liga à proteína de transferência de tocoferol (TTP) nas membranas endossomais tardias, que a transporta para a membrana plasmática celular (Jiang, 2022).

Durante a ingestão diária de vitamina E, apenas 20-80% é absorvido, percentual que varia de acordo com a ingestão de lipídios na dieta (Schmölz et al., 2016). No entanto, essas porcentagens são suficientes para exercer o efeito de anti-inflamatório e antioxidante após sua absorção, no plasma sanguíneo há uma concentração entre <20 a >50  $\mu\text{mol/L}$ , concentração desta forma está dentro da média estimada na população adulta com 30  $\mu\text{mol/L}$  (Jiang, 2017).

A maior parte da vitamina E é metabolizada no fígado (mais de 70%), podendo ocorrer também em outros tecidos, como rim e intestino. No fígado, ocorre pela formação de 13'-hidroxicromanol (13'-OH) e 13'-carboxicromanol (13'-COOH), iniciada por vitamina E  $\omega$ -hidroxilase (CYP4F2), seguida por  $\beta$ -oxidação gradual para gerar o metabólito terminal (2'-carboxietil)-6-hidroxicromanos (CEHCs). O  $\gamma\text{T}$ ,  $\delta\text{T}$ ,  $\gamma\text{TE}$  e  $\delta\text{TE}$  são menos ligados a proteína de transporte de tocoferol (TTP) e mais prontamente catabolizados pelo CYP4F2, em comparação com  $\alpha\text{T}$  que é a vitamina E mais abundante nos tecidos (Jiang, 2022).

### 3.5 Vitamina E na prevenção e tratamento de doenças neurológicas

De acordo com ministério da saúde, a falta de vitamina E causa degeneração de neurônios, em especial nos axônios periféricos e neurônios da coluna posterior. Sabe-se que esta vitamina previne o dano oxidativo celular por meio da inativação de radicais livres e espécies reativas de oxigênio, além da ação antioxidante, há uma discussão relacionada a propriedades não antioxidantes como modulação da sinalização celular e da transcrição de genes (Batista, Costa & Sant'ana, 2007).

Na Tabela 1, podemos observar estudos *in vitro* e *in vivo* sobre os efeitos da vitamina E em distúrbios neurológicos.

**Tabela 1.** Estudos demonstrando os efeitos da vitamina E na prevenção e tratamento de doenças neurológicas.

Produto/ composto	Modelo experimental	Dose efetiva e duração	Resultados principais	Referência
Alfa-tocoferol e Trolox (análogo hidrossolúvel)	Camundongos knockout homozigotos.	Alfa-tocoferol = 100 mg / kg; Trolox = 5 mg / kg. Por 7 dias.	Potenciais efeitos benéficos na Doença de Parkinson. Reverteu as anormalidades da plasticidade sináptica em camundongos PINK1.	(Schirinzi et al., 2019)
$\alpha$ -tocoferol ( $\alpha$ -TOC), $\alpha$ -tocotrienol ( $\alpha$ -T3) e $\gamma$ -tocotrienol ( $\gamma$ -T3)	Peptídeo A $\beta$ 1-42 humano.	10, 30, 100 ou 300 $\mu$ M $\alpha$ -TOC, $\alpha$ -T3 ou $\gamma$ -T3, por 5, 10 e 24 h.	$\alpha$ -TOC, $\alpha$ -T3 e $\gamma$ -T3 mostraram a inibição da agregação Amiloide- $\beta$ (A $\beta$ ) e a promoção da desagregação A $\beta$ . O acúmulo de peptídeos A $\beta$ forma placas senis que são características neuropatológicas da doença de Alzheimer.	(Ibrahim et al., 2021)
Alfa-tocoferol quinina ( $\alpha$ -TQ)	Camundongos transgênicos APP <sup>swe</sup> / PS1 <sup>dE9</sup> com AD expressando um APP695 camundongo / humano quimérico, com mutações suecas K670M / N671L e PS1 humano com mutação de deleção do exon 9	100 mg / kg durante 4 semanas.	$\alpha$ -TQ atenua o comprometimento cognitivo em camundongos transgênicos com AD, diminui o oligômero A, mas não os níveis de A $\beta$ insolúvel em camundongos Alzoubicom AD, suprime a ativação da microglia nos cérebros de camundongos com AD, reduz a produção de citocinas e estresse oxidativo <i>in vivo</i> .	(Wang et al., 2016)
Vitamina E ( $\alpha$ -Tocoferol) + HDF (dieta rica em gorduras)	Ratos Wistar machos pesando entre 200 e 250 g	100 mg / kg, uma vez ao dia por 6 semanas	O HFD + vit E reduziram o limiar convulsivo, Vit E demonstrou normalizar e/ou prevenir o dano oxidativo por meio do fortalecimento dos mecanismos antioxidantes em diferentes áreas do cérebro em uma variedade de modelos animais, como envelhecimento, diabetes, estresse, privação de sono, e deficiência de memória induzida por HFD.	(Alzoubi et al., 2019)
Vitamina E + ácido valpróico	Camundongos fêmeas jovens	200 UI / kg, do 8 dia até o 12 ou 17 dia de gestação	Vit E tem efeito sobre a expressão de SHH (morfogênico essencial para o desenvolvimento do tubo neural).	(Valencia et al., 2016)

Fonte: Autores.

Conforme os estudos apresentados na Tabela 1, podemos observar que a vitamina E está associada a melhora e prevenção de várias desordens neurológicas, como a Doença de Parkinson (DP) (Schirinzi et al., 2019), Doença de Alzheimer (DA) (Ibrahim et al., 2021; Wang et al., 2016), convulsões (Alzoubi et al., 2019) e também apresentou papel protetivo no desenvolvimento do tubo neural em fetos de camundongos (Valencia et al., 2016).

O efeito da vitamina E nas desordens neurológicas se dá por meio de vários mecanismos de ação, atuando na plasticidade sináptica (Schirinzi et al., 2019), proteção celular (Alzoubi et al., 2019), melhora cognitiva e retardo do comprometimento cognitivo (Wu et al., 2009; Wang et al., 2016).

A maioria dos estudos da revisão foram realizados com o composto  $\alpha$ -tocoferol (Schirinzi et al., 2019; Ibrahim et al., 2021; Wang et al., 2016; Alzoubi et al., 2019). No entanto, outros autores relatam também a relevância do tocotrienol, pois possui poderosas propriedades neuroprotetoras, anticancerígenas e redutoras de colesterol que muitas vezes não são exibidas pelos tocoferóis (Sen et al., 2004; Sen et al., 2007). Estudos identificaram que os  $\alpha$ -tocotrienóis nanomolares foram mais eficazes do que o  $\alpha$ -tocoferol na prevenção de lesões e morte induzidas por glutamato pela supressão de c-Src/ERK, fosforilação de 12-lipoxigenase e fosfolipase A2 citosólica, apresentando então efeito neuroprotetor (Khanna et al., 2005; Khanna et al., 2003; Khanna et al., 2010; Sen et al., 2000).

Os estudos desta revisão apresentaram efeitos positivos na doença de Parkinson e na doença de Alzheimer, revertendo anormalidades da plasticidade sináptica, inibindo agregação do peptídeo Amiloide- $\beta$  (A $\beta$ ) e promovendo sua desagregação (essa agregação forma placas senis que são características neuropatológicas da doença de Alzheimer) e atenuando o comprometimento cognitivo (Schirinzi et al., 2019; Ibrahim et al., 2021; Wang et al., 2016). Brewer (2010) afirma que na literatura a maioria dos ensaios clínicos de suplementação de alfa-tocoferol tem demonstrado ser ineficaz na prevenção da progressão da Doença de Alzheimer (DA), e certamente isso ocorre porque os estudos não levaram em consideração os dados essenciais diante da dose apropriada, a questão do tempo, terapia combinada ou resposta alvo. Uma vez que o processo inicial da patologia do Alzheimer (depósitos de proteínas, cascatas de beta-amiloide ou acúmulo de tal) é inconsistente entre os pacientes, se torna difícil a avaliação de um benefício terapêutico do alfa-tocoferol para a prevenção da DA (Head & Traber, 2021). Considerando que a neurodegeneração em nível celular começa anos antes do quadro clínico se manifestar, não é viável realizar um ensaio clínico para investigar o efeito protetor das vitaminas contra a patologia em humanos, por esse motivo, ensaios clínicos com foco no efeito neuroprotetor da vitamina E contra a Doença de Parkinson (DP) em humanos também são bem escassos (Chang et al., 2021).

De acordo com várias evidências dos estudos, a vitamina E apresenta um efeito positivo no estresse oxidativo cerebral e, desta forma, vem atenuando o comportamento convulsivo, reduzindo a gravidade e também o efeito prejudicial que são associados às convulsões no tecido e na função (Peh et al., 2016; Shin et al., 2009; Tome et al., 2010; Zaja-Milatovic et al., 2008).

#### 4. Considerações Finais

Os estudos analisados nesta revisão mostraram que a vitamina E, principalmente na forma de alfa tocoferol, tem potencial ação protetora do sistema neurológico, por meio de vários mecanismos de ação. Os tocotrienóis também têm apresentado efeitos benéficos, no entanto ainda são necessários mais estudos envolvendo esse composto. É importante considerar que não foram encontrados estudos em humanos.

Assim, sugerimos que trabalhos futuros estudem os mecanismos de ação do alfa-tocoferol e alfa-tocotrienol nas doenças neurológicas, especialmente ensaios clínicos com foco nos mecanismos neuroprotetores, para melhor compreender os potenciais efeitos protetivos da vitamina E, a importância da ingestão e/ou suplementação do referido nutriente para melhoria das patologias neurodegenerativas.

#### Referências

- Alonso, B. O., Chicote, C. C., Piquet, R. D., Lorencio, F. G., Navarro, E. L., & Budría, J. R. (2018). Evaluación del estatus nutricional de vitamina E. *Revista Del Laboratorio Clínico*, 11(1), 28–38. <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2017.01.002>.
- Alzoubi, K. H., Hasan, Z. A., Khabour, O. F., Mayyas, F. A., Al Yacoub, O. N., Banihani, S. A., Alomari, M. A., & Alrabadi, N. N. (2019). Vitamin E modifies high-fat diet-induced reduction of seizure threshold in rats: Role of oxidative stress. *Physiology & Behavior*, 206, 200–205. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.04.011>.
- Batista, E. D. S., Costa, A. G. V., & Pinheiro-Sant'ana, H. M. (2007). Adição da vitamina E aos alimentos: implicações para os alimentos e para a saúde humana. *Revista de Nutrição*, 20(5), 525-535.
- Beal, M. F., Lang, A. E., & Ludolph, A. (2006). Neurodegenerative diseases neurobiology pathogenesis and therapeutics. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*, 77 (2).
- Brewer, G. J. (2010). Why Vitamin E Therapy Fails for Treatment of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 19(1), 27–30. <https://doi.org/10.3233/jad-2010-1238>.
- Cedaro, J. J., Canizares, V. S. de A., Ramos, N. O., França, A. K. de, Xavier, J. do N., Campelo, T. N. C., Gonçalves, T. L. P., & Medeiros, J. G. A. de. (2020). Doença neurodegenerativa rara: itinerário de portadores de doença de huntington em busca de diagnóstico e tratamento / Rare neurodegenerative disease: itinerary of huntington disease carriers in search of diagnosis and treatment. *Brazilian Journal of Health Review*, 3(5), 13182–13197. <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n5-148>.

- Chang, M. C., Kwak, S. G., & Kwak, S. (2021). Effect of dietary vitamins C and E on the risk of Parkinson's disease: A meta-analysis. *Clinical Nutrition*, 40(6), 3922–3930. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.05.011>.
- Donato, H., & Donato, M. (2019). Etapas para realizar uma revisão sistemática. *Acta Medica Portuguesa*, 32 (3), 227-235. <https://doi.org/10.20344/amp.11923>.
- Galmés, S., Serra, F., & Palou, A. (2018). Vitamin E Metabolic Effects and Genetic Variants: A Challenge for Precision Nutrition in Obesity and Associated Disturbances. *Nutrients*, 10(12). <https://doi.org/10.3390/nu10121919>.
- Gopalan, Y., Shuaib, I. L., Magosso, E., Ansari, M. A., Bakar, M. R. A., Wong, J. W., Khan, N. A. K., Liong, W. C., Sundram, K., Ng, B. H., Karuthan, C., & Yuen, K. H. (2014). Clinical investigation of the protective effects of palm vitamin E tocotrienols on brain white matter. *Stroke*, 45(5), 1422–1428. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.004449>.
- Guimarães, M. R. M., & Vianna, L. M. A. (2001). Vitamina E e função cognitiva. *Revista Neurociências*, 18(2), 249–255. <https://doi.org/10.34024/rnc.2010.v18.8488>.
- Hamedi-Kalajahi, F., Zarezadeh, M., Dehghani, A., Musazadeh, V., Kolahi, A., Shabbidar, S., & Djafarian, K. (2021). A systematic review and meta-analysis on the impact of oral vitamin E supplementation on apolipoproteins A1 and B100. *Clinical Nutrition ESPEN*, 46, 106–114. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.09.013>.
- Head, B., & Traber, M. G. (2021). Expanding role of vitamin E in protection against metabolic dysregulation: Insights gained from model systems, especially the developing nervous system of zebrafish embryos. *Free Radical Biology and Medicine*, 176, 80–91. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.09.016>.
- Ibrahim, N. F., Hamezah, H. S., Yanagisawa, D., Tsuji, M., Kiuchi, Y., Ono, K., & Tooyama, I. (2021). The effect of  $\alpha$ -tocopherol,  $\alpha$ - and  $\gamma$ -tocotrienols on amyloid- $\beta$  aggregation and disaggregation in vitro. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 28, 101131. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2021.101131>.
- Jiang, Q. (2017). Natural Forms of Vitamin E as Effective Agents for Cancer Prevention and Therapy. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, 8(6), 850–867. <https://doi.org/10.3945/an.117.016329>.
- Jiang, Q., Im, S., Wagner, J. G., Hernandez, M. L., & Peden, D. B. (2022). Gamma-tocopherol, a major form of vitamin E in diets: Insights into antioxidant and anti-inflammatory effects, mechanisms, and roles in disease management. *Free Radical Biology and Medicine*, 178, 347–359. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.12.012>.
- JPND (2021). O que é uma doença neurodegenerativa. *Neurodegenerative Disease Research*. <http://www.neurodegenerationresearch.eu/ptpt/sobre-a-jpnd/o-que-e-uma-doenca-neurodegenerativa>.
- Khanna, S., Parinandi, N. L., Kotha, S. R., Roy, S., Rink, C., Bibus, D., & Sen, C. K. (2010). Nanomolar vitamin E alpha-tocotrienol inhibits glutamate-induced activation of phospholipase A2 and causes neuroprotection. *Journal of Neurochemistry*, 112(5), 1249–1260. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06550.x>.
- Khanna, S., Roy, S., Ryu, H., Bahadduri, P., Swaan, P. W., Ratan, R. R., & Sen, C. K. (2003). Molecular Basis of Vitamin E Action. *Journal of Biological Chemistry*, 278(44), 43508–43515. <https://doi.org/10.1074/jbc.m307075200>.
- Khanna, S., Roy, S., Slivka, A., Craft, T. K. S., Chaki, S., Rink, C., Notestine, M. A., DeVries, A. C., Parinandi, N. L., & Sen, C. K. (2005). Neuroprotective Properties of The Natural Vitamin E  $\alpha$ -Tocotrienol. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 36(10), 2258–2264. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000181082.70763.22>.
- Marín, T., Contreras, P., Castro, J. F., Chamorro, D., Balboa, E., Bosch-Morató, M., Muñoz, F. J., Alvarez, A. R., & Zanlungo, S. (2014). Vitamin E Dietary Supplementation Improves Neurological Symptoms and Decreases c-Abl/p73 Activation in Niemann-Pick C Mice. *Nutrients*, 6(8), 3000–3017. <https://doi.org/10.3390/nu6083000>.
- Mazur, E. (2018). Litch N. Lutz's nutrition and diet therapy. *Vitamins*. 7th ed. Philadelphia: FA Davis Company, 78-79.
- Musa, I., Khaza'ai, H., Abdul Mutalib, M. S., Yusuf, F., Sanusi, J., & Chang, S. K. (2017). Effects of oil palm tocotrienol rich fraction on the viability and morphology of astrocytes injured with glutamate. *Food Bioscience*, 20, 168–177. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2017.10.005>.
- Niki, E., & Traber, M. G. (2012). A History of Vitamin E. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 61(3), 207–212. <https://doi.org/10.1159/000343106>.
- Pan, T., Zhong, M., Zhong, X., Zhang, Y., & Zhu, D. (2012). Levothyroxine replacement therapy with vitamin E supplementation prevents oxidative stress and cognitive deficit in experimental hypothyroidism. *Endocrine*, 43(2), 434–439. <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9801-1>.
- Peh, H. Y., Tan, W. S. D., Liao, W., & Wong, W. S. F. (2016). Vitamin E therapy beyond cancer: Tocopherol versus tocotrienol. *Pharmacology & Therapeutics*, 162, 152–169. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.12.003>.
- Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., & Ferri, C. P. (2013). The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia*, 9(1), 63-75. e2. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.007>.
- Ranard, K. M., & Erdman, J. W. (2017). Effects of dietary RRR  $\alpha$ -tocopherol vs all-racemic  $\alpha$ -tocopherol on health outcomes. *Nutrition Reviews*, 76(3), 141–153. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux067>.
- Schirinzi, T., Martella, G., Imbriani, P., Di Lazzaro, G., Franco, D., Colona, V. L., Alwardat, M., Sinibaldi Salimei, P., Mercuri, N. B., Pierantozzi, M., & Pisani, A. (2019). Dietary Vitamin E as a Protective Factor for Parkinson's Disease: Clinical and Experimental Evidence. *Frontiers in Neurology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00148>.
- Schomzl, L., Birringer, M., Lorkowski, S., & Wallert, M. (2016). Complexity of vitamin E metabolism. *World Journal of Biological Chemistry*, 7(1), 14. <https://doi.org/10.4331/wjbc.v7.i1.14>.



- Schroder, J. D., de Araujo, J. A. B., & Ignácio, Z. M. (2020). O efeito da redução telomérica sobre as doenças neurodegenerativas. *Simpósio de Neurociência Clínica e Experimental*, 1(1).
- Sen, C. K., Khanna, S., Rink, C., & Roy, S. (2007). Tocotrienóis: a face emergente da vitamina E natural. *Vitam Horm*, 76, 203-261.
- Sen, C. K., Khanna, S., Rink, C., & Roy, S. (2004). Tocotrienol: a vitamina E natural para defender o sistema nervoso? *Ann NY Acad Sci*, 1031, 127-142.
- Sen, C. K., Khanna, S., Roy, S., & Packer, L. (2000). Molecular basis of vitamin E action: tocotrienol potently inhibits glutamate-induced pp60c-Src kinase activation and death of HT4 neuronal cells. *Journal of Biological Chemistry*, 275(17), 13049-13055.
- Shahidi, F., & de Camargo, A. (2016). Tocopherols and Tocotrienols in Common and Emerging Dietary Sources: Occurrence, Applications, and Health Benefits. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(10), 1745. <https://doi.org/10.3390/ijms17101745>.
- Sherf-Dagan, S., Buch, A., Ben-Porat, T., Sakran, N., & Sinai, T. (2021). Vitamin E status among bariatric surgery patients: a systematic review. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 17(4), 816-830. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2020.10.029>.
- Shin, S. M., Cho, I. J., & Kim, S. G. (2009). Resveratrol Protects Mitochondria against Oxidative Stress through AMP-Activated Protein Kinase-Mediated Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$  Inhibition Downstream of Poly (ADP-ribose) polymerase-LKB1 Pathway. *Molecular Pharmacology*, 76(4), 884-895. <https://doi.org/10.1124/mol.109.058479>.
- Tome, A. R., Feng, D., & Freitas, R. M. (2010). The effects of alpha-tocopherol on hippocampal oxidative stress prior to in pilocarpine-induced seizures. *Neurochemical research*, 35(4), 580-587.
- Valencia, D. C., Guerra, B. S., Contreras, G. S., & Rauco, M. R. (2016). Rol de la Vitamina E en el Tubo Neural de Embriones y Fetos de Ratón (*Mus musculus*) Tratados con Ácido Valproico: Estudio Inmunohistoquímico de Sonic Hedgehog. *International Journal of Morphology*, 34(3), 1044-1050. <https://doi.org/10.4067/S0717-95022016000300037>.
- Wang, S., Yang, S., Liu, W., Zhang, Y., Xu, P., Wang, T., Ling, T., & Liu, R. (2016). Alpha-tocopherol quinine ameliorates spatial memory deficits by reducing beta-amyloid oligomers, neuroinflammation and oxidative stress in transgenic mice with Alzheimer's disease. *Behavioural Brain Research*, 296, 109-117. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.09.003>.
- Wu, A., Ying, Z., & Gomez-Pinilla, F. (2009). Vitamin E Protects Against Oxidative Damage and Learning Disability After Mild Traumatic Brain Injury in Rats. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 24(3), 290-298. <https://doi.org/10.1177/1545968309348318>.
- Yuan, P., Cui, S., Liu, Y., Li, J., Du, G., & Liu, L. (2019). Metabolic engineering for the production of fat-soluble vitamins: advances and perspectives. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 104(3), 935-951. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-10157-x>.
- Zaja-Milatovic, S., Gupta, R. C., Aschner, M., Montine, T. J., & Milatovic, D. (2008). Pharmacologic suppression of oxidative damage and dendritic degeneration following kainic acid-induced excitotoxicity in mouse cerebrum. *NeuroToxicology*, 29(4), 621-627. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2008.04.009>.