

7

Vitaminas Lipossolúveis A, E e K*

Leiko Asakura • Teresa Gontijo de Castro •
Luciana Yuki Tomita • Marly Augusto Cardoso

VITAMINA A

A descoberta da vitamina A e de sua aplicação na nutrição humana é descrita desde a época dos antigos egípcios, há cerca de 3.500 anos, que aplicavam extrato de fígado de boi nos olhos de indivíduos com cegueira noturna.

O primeiro relato sobre a cegueira noturna foi realizado pelos antigos gregos, que a chamavam de *nyktalopia* (*nyktos* = noite, *alaos* = cego, *opteos* = olho). Hipócrates, em 460 a.C., prescrevia fígado embebido em mel a pacientes com cegueira noturna.

Um dos primeiros experimentos em nutrição humana foi realizado pelo médico austríaco Eduard Schwarz durante uma expedição científica de navio, entre 1857 e 1859, quando observou 75 casos de cegueira noturna que responderam ao tratamento com ingestão de fígado cozido de boi, considerando a doença uma carência nutricional.

Em 1862, Bitot observou que crianças com cegueira noturna apresentavam uma “escama prateada” na córnea (mancha branco-espumosa), que ficou conhecida como mancha de Bitot.

A partir de 1907, Elmer Verner McCollum *et al.* iniciaram os estudos sobre os fatores de crescimento em animais que culminaram na descoberta, em 1913, de um fator lipossolúvel, essencial para o crescimento normal, denominado “fator lipossolúvel A”, posteriormen-

te “vitamina A”, presente na manteiga, na gema de ovo, no leite integral, no óleo de fígado de bacalhau e em diversas frutas e hortaliças pigmentadas. Nesse mesmo ano, Thomas B. Osborne e Lafayette B. Mendel chegaram ao mesmo resultado.

A descoberta dos carotenoides é mais recente, datando de 1920, quando Harry Steenbock propôs que o fator lipossolúvel A estava associado a um pigmento amarelo (hoje conhecido como betacaroteno) que se convertia em uma forma ativa de vitamina A, denominado de retinol. Essa hipótese foi confirmada em 1930 por Thomas Moore, demonstrando que o caroteno extraído de alguns vegetais, da gordura do leite e da gema do ovo se convertia em um fator ativo no fígado de ratos jovens alimentados com esse pigmento.

Atualmente, já são conhecidos mais de mil tipos de carotenoides, mas aproximadamente apenas 60 deles podem ser convertidos metabolicamente em retinol.¹

Definições e características químicas

Vitamina A é um termo nutricional abrangente e engloba componentes lipossolúveis essenciais naturais da dieta, com estrutura química e atividade biológica relacionadas com o álcool retinol, incluindo também os carotenoides.

* A vitamina D, também uma vitamina lipossolúvel, é abordada no Capítulo 11 em razão da atuação sinérgica desse tipo de nutriente no metabolismo humano.

O termo “retinoides” se refere às formas naturais da vitamina A, de retinol e aos seus metabólitos, bem como aos análogos sintéticos (quer tenham ou não atividade biológica do retinol). As formas naturais são solúveis em gordura e em muitos solventes orgânicos, são mais sensíveis à oxidação e devem, portanto, ser protegidas da luz, de altas temperaturas e do oxigênio. As formas sintéticas dos retinoides são mais solúveis em água e mais estáveis que as formas naturais.

O retinol é um álcool sólido, cristalino e amarelado. Na natureza, encontra-se esterificado com ácidos graxos de cadeia longa, principalmente com o palmítico e o esteárico, formando uma estrutura química denominada retinil-éster (RE), que, na temperatura ambiente e corporal, apresenta-se na forma viscosa. A esterificação com ácidos graxos confere maior estabilidade ao retinol.

Os carotenoides, também conhecidos como provitamina A, são pigmentos lipossolúveis de origem vegetal. As formas que podem

ser convertidas em vitamina A ativa no organismo incluem o alfa, beta e gamacaroteno e a betacriptoxantina. A provitamina A mais importante para a nutrição humana é o betacaroteno. Entre os carotenoides, há aqueles que não são considerados provitamina A, incluindo a zeaxantina, a luteína e o licopeno. O pigmento amarelado da gordura em seres humanos também é um tipo de caroteno, mas os únicos mamíferos que conseguem armazenar quantidades significativas de carotenoides são os primatas e os ruminantes. Os carotenoides também fazem parte dos pigmentos da retina dos animais e da plumagem das aves e conferem cores alaranjadas, amareladas ou vermelhas a frutas e hortaliças.^{1,2} Os carotenoides presentes nas plantas protegem a clorofila contra a oxidação.

A Figura 7.1 apresenta a estrutura química do retinol, do retinal, do ácido retinoico (AR) e dos carotenoides mais comuns.

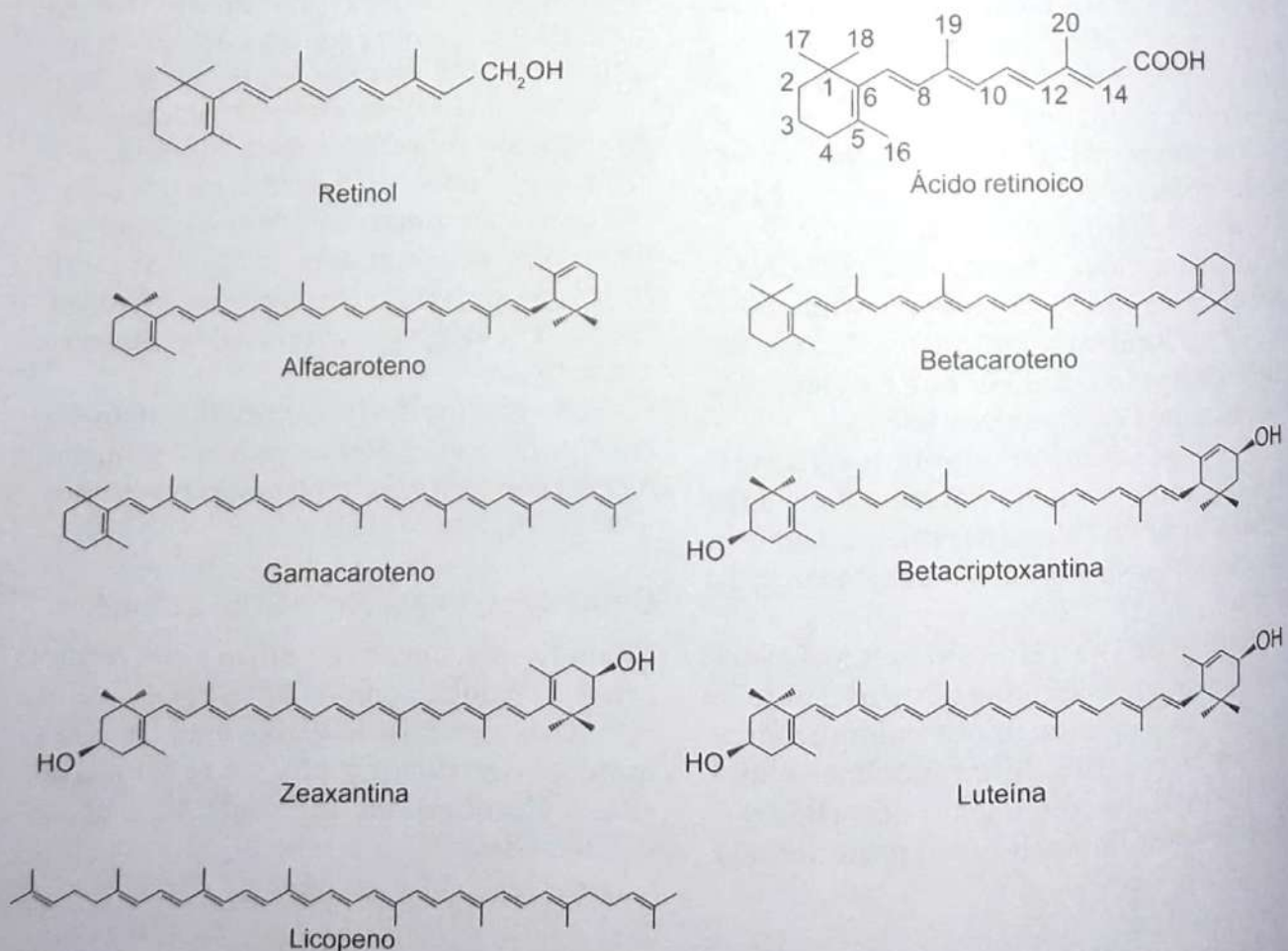


Figura 7.1 Estrutura química do retinol, do ácido retinoico e dos carotenoides mais comuns.

Metabolismo e biodisponibilidade

Digestão e absorção

O retinol, presente nos alimentos na forma de RE, é liberado dos alimentos por meio de hidrólise no organismo pelas enzimas RE hidrolases, presentes no lúmen intestinal. Alguns trabalhos descreveram a ocorrência das enzimas RE hidrolases na secreção pancreática e na borda em escova dos enterócitos.^{3,4}

A digestão dos carotenoides começa no estômago, onde, por meio da ação da pepsina, são liberados da matriz dos alimentos. Após a hidrólise do RE e dos carotenoides, o retinol, os carotenoides livres e os demais componentes lipídicos da dieta são emulsificados com os sais biliares, formando as micelas, e são absorvidos por difusão passiva pelos enterócitos. Dentro dos enterócitos, os carotenoides livres são oxidados a retinal pela enzima betacaroteno 15'15 dioxigenase, quebrando a molécula de caroteno no centro, formando duas moléculas de retinal – um processo denominado “quebra central”.⁵ A atividade dessa enzima tem muita importância, pois aumenta em situações de deficiência de vitamina A (DVA). As moléculas de retinal originadas da “quebra central” podem ser reversivelmente reduzidas a retinol pela ação da enzima retinal redutase, ou irreversivelmente oxidadas a AR pela ação da enzima retinal desidrogenase.^{6,7}

A absorção do retinol é menor quando da falta de sais biliares e baixa ingestão de gordura alimentar, observando-se maior absorção com o aumento da solubilização das micelas.⁴ A absorção da vitamina A é rápida, atingindo um máximo por volta de 2 a 6 h. Em quantidades fisiológicas, a absorção do retinol é bastante eficiente e saturável – aproximadamente 90% –, enquanto em concentrações farmacológicas sua absorção não é saturável, o que possivelmente contribui para a toxicidade da vitamina A.^{3,8}

Reesterificação do retinol e incorporação aos quilomícrons

Dentro dos enterócitos, o retinol absorvido ou o retinol e retinal originados a partir dos carotenoides ligam-se a uma proteína citosólica denominada proteína de ligação celular do retinol (CRBP-II).⁴ Esse complexo serve

como substrato para a reesterificação do retinol com os ácidos graxos de cadeia longa, principalmente o palmítico, por ação da enzima lecitina:retinol aciltransferase (LRAT). O retinol não ligado à CRBP-II é reesterificado por ação da enzima acil-CoA aciltransferase (ARAT). O RE formado pela LRAT é secretado com outros elementos lipídicos da dieta [colesterol, triacilglicerol (TG), fosfolípidios] e a apolipoproteína B (Apo B), que formam os quilomícrons (QM), enquanto o RE formado pela ARAT fica estocado no interior dos enterócitos.³ Isso sugere que a ARAT está envolvida na reesterificação do retinol quando este está presente em altas concentrações.⁹

Aparentemente, a CRBP-II tem duas funções: solubilizar e sequestrar retinal e retinol e direcioná-los a enzimas específicas (retinal redutase e LRAT). Essa proteína é encontrada principalmente nas vilosidades dos enterócitos. Outra proteína citosólica, a proteína de ligação celular do retinol I (CRBP-I), também se liga ao retinol e tem atividade semelhante à da CRBP-II.

As partículas de QM caem no sistema linfático, depois na veia cava superior e atingem a circulação sanguínea, onde, por ação da lipoproteína lipase periférica (LLP), os TG presentes nos QM são hidrolisados e os ácidos graxos livres são captados pelos tecidos adjacentes, principalmente o adiposo e o muscular. Dessa maneira, os QM diminuem de tamanho e passam a ser denominados quilomícrons remanescentes (QMr). O RE permanece no núcleo dos QMr durante a lipólise. As partículas de QMr são rapidamente captadas pelo fígado por meio de receptores específicos.

As proteínas de ligação celular do ácido retinoico I e II (CRABP-I e CRABP-II) ligam-se ao AR presente no citosol. Acredita-se que uma das funções dessas duas proteínas seja a proteção das células do excesso de AR.⁷

Armazenamento e transporte para os tecidos

Aproximadamente 75% do RE associado aos QMr é captado pelo fígado. Dentro dos hepatócitos, o RE é rapidamente hidrolisado e pode percorrer os seguintes caminhos:^{4,9}

- Armazenamento nas células estreladas
- Ligação com a proteína transportadora do retinol (RBP) no retículo endoplasmático, sendo então transferido para o complexo de Golgi para ser secretado na circulação sanguínea
- Degradação por enzimas oxidativas.

Cerca de 50 a 80% do retinol corporal total (na forma de retinol livre e RE) está armazenado no fígado. As células estreladas dos hepatócitos contêm cerca de 90% do retinol hepático, do qual 98% encontra-se na forma de RE.⁹

A secreção de retinol ligado à RBP compreende o principal mecanismo pelo qual a vitamina A atinge os tecidos. A secreção é menor em animais com deficiência dessa vitamina, pois há baixa concentração de RBP e de retinol. Com a suplementação de vitamina A, a secreção hepática de retinol ligado à RBP aumenta.

A RBP é um polipeptídeo que circula associado a uma proteína cotransportadora, chamada transtirretina (TTR). Essa associação permite estabilidade à ligação do retinol com a RBP e impede sua excreção renal.¹⁰ A síntese e a secreção de RBP são reguladas pela concentração sérica de retinol, e sua deficiência ocasiona o acúmulo de RBP no retículo endoplasmático dos hepatócitos.¹¹ A síntese de RBP é comprometida em processos inflamatórios.

A RBP, a principal transportadora do retinol no organismo, é encontrada em maior quantidade no fígado e em menor no tecido adiposo, nos rins, no epitélio pigmentado da retina, nos testículos, no plexo coroide do cérebro e no saco vitelino, sendo excretada por via renal.¹⁰ Indivíduos com doença renal crônica geralmente apresentam elevadas concentrações plasmáticas de RBP.

A concentração plasmática normal de RBP em seres humanos é de aproximadamente 2 $\mu\text{mol}/\ell$ (0,42 $\text{mg}/\text{m}\ell$), e sua vida média é de cerca de 12 h.¹¹

Os carotenoides absorvidos também podem ser encontrados nos QM; o alfa e o betacaroteno são incorporados nas partículas de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL, do inglês *very low density lipoprotein*) e lipoproteína de baixa densidade (LDL, do

inglês *low density lipoprotein*), enquanto a luteína e a zeaxantina são distribuídas entre a lipoproteína de alta densidade (HDL, do inglês *high density lipoprotein*) e a LDL.¹²

A Figura 7.2 apresenta um esquema sobre a absorção, o transporte e o armazenamento da vitamina A e seus derivados no organismo humano.

Biodisponibilidade e bioconversão dos carotenoides

A biodisponibilidade dos carotenoides presentes nos alimentos varia bastante, pois são necessários sua liberação da matriz dos alimentos, a formação de micelas, a captação pelos enterócitos e o transporte de seus metabólitos. Assim, diversos fatores afetam a biodisponibilidade dos carotenoides:

- Forma isomérica: o isômero transbetacaroteno é mais comumente encontrado nos vegetais e mais bem absorvido e convertido a retinol pelo organismo humano que seu isômero cisbetacaroteno
- Tipo de carotenoides: o betacaroteno é menos biodisponível que a luteína e a zeaxantina, pois as últimas são mais polares e incorporam-se mais facilmente às micelas no trato gastrointestinal
- Matriz dos alimentos e cocção: nos vegetais folhosos verdes, os carotenoides estão complexados aos cloroplastos. Para sua utilização pelo organismo, os cloroplastos precisam ser rompidos. Já em algumas hortaliças e frutas, os carotenoides podem ser encontrados em gotículas de gorduras, mais facilmente liberadas para o trato intestinal. Embora a cocção facilite a liberação dos carotenoides da matriz dos alimentos, o aquecimento excessivo pode causar destruição oxidativa.

Um estudo realizado no Brasil sobre concentração dos carotenoides em alimentos (escarola e brócolis) após cozimento convencional durante 10 min e em forno micro-ondas durante 6 min observou perda de 17 a 26% da vitamina em cozimento convencional. Já em forno de micro-ondas, houve perdas de 34 a 49% para escarola e 22 a 39% para brócolis.¹³

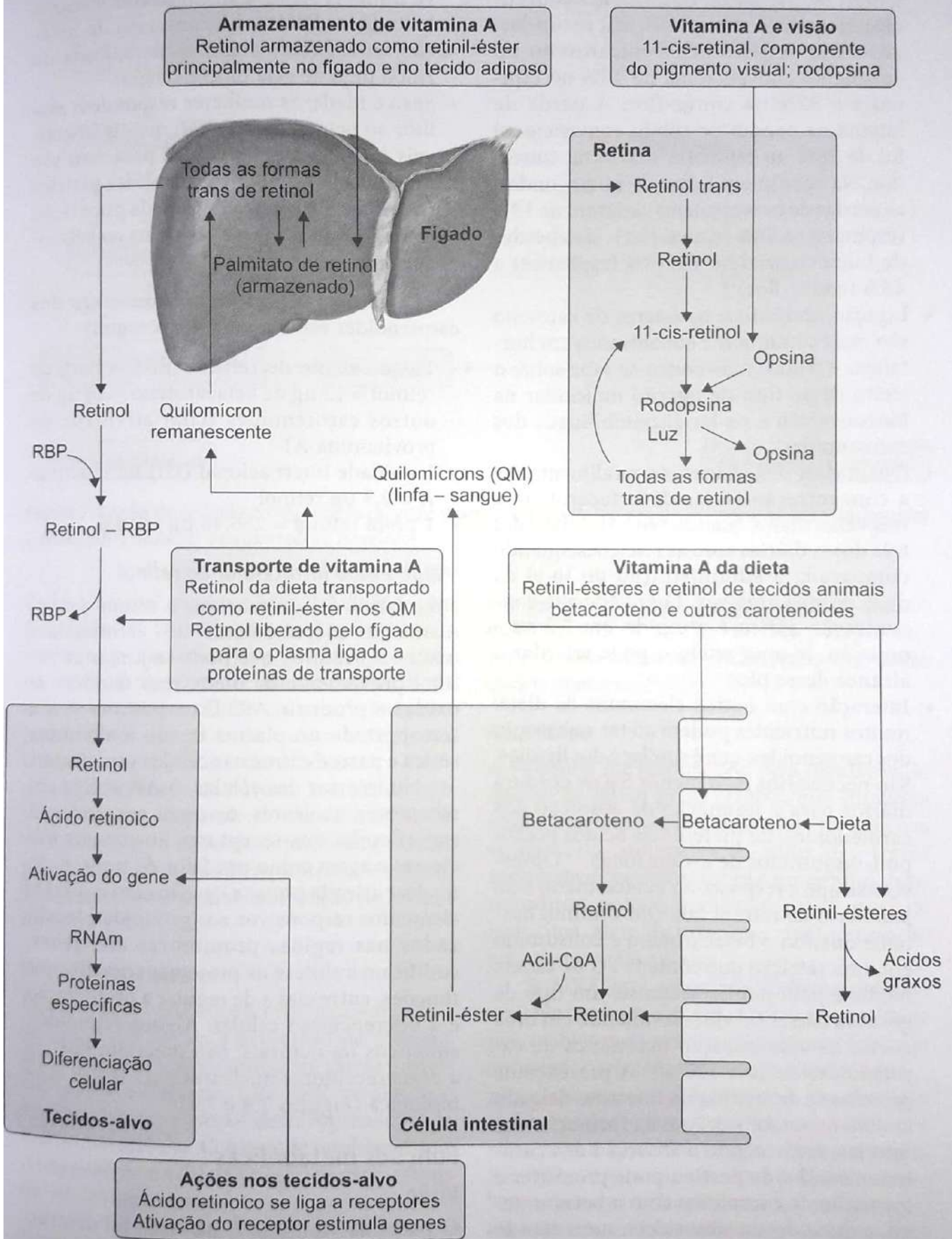


Figura 7.2 Absorção, transporte e armazenamento da vitamina A e seus derivados no organismo humano. RBP: proteína transportadora de retinol; QM: quilomícron.

Em outro estudo utilizando o mesmo tempo de cocção tanto na forma convencional quanto em forno micro-ondas, observou-se perda de betacaroteno no cozimento convencional de 16% no espinafre e 37% na couve-flor. A perda de luteína na cocção no modo convencional foi de 26% no espinafre e 37% na couve-flor. Na cocção em forno de micro-ondas, as perdas de betacaroteno variaram de 19% (espinafre) a 58% (couve-flor). Já as perdas de luteína variaram de 18% (espinafre) a 48% (couve-flor)¹⁴

- Ligação molecular: os ésteres de caroteno são mais comumente encontrados em hortaliças e frutas, mas pouco se sabe sobre o efeito desse tipo de ligação molecular na bioconversão e na biodisponibilidade dos carotenoides
- Quantidade de carotenoides na alimentação: a concentração sérica de betacaroteno é três vezes maior quando são administradas três doses diárias com as refeições, quando comparada à administração do total da dose apenas uma vez. O pico de sua concentração sérica é atingido em 5 h, e a omissão de uma refeição pode retardar o alcance desse pico
- Interação com outros elementos da dieta: muitos nutrientes podem afetar a absorção dos carotenoides, que é similar à dos lipídios. São necessários pelo menos 5 g de gordura diários para a promoção da absorção dos carotenoides, de preferência ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa.¹⁵ Observou-se que a resposta do betacaroteno e do palmitato de retinol nos QM diminui bastante quando o betacaroteno é consumido em uma refeição que contém TG de cadeia média e poliéster de sacarose, um tipo de gordura não absorvido, resultando em uma queda na concentração plasmática de carotenoides de 20 a 120%.¹⁵ A presença de proteínas e de lecitina no intestino delgado auxilia na estabilização e na formação das micelas, favorecendo a absorção dos carotenoides. Já a de pectina pode promover a formação de complexos com o betacaroteno, reduzindo sua absorção e aumentando suas perdas pelas fezes. O álcool dificulta a bioconversão do betacaroteno em vitamina A^{5,6}

- Estado nutricional: a suplementação com vitamina A reduz a absorção de betacaroteno. Já na DVA, a bioconversão do betacaroteno é aumentada. A deficiência de zinco impede essa bioconversão
- Sexo e idade: as mulheres respondem melhor ao betacaroteno e são menos suscetíveis à DVA, mas as razões para isso são desconhecidas. Redução da acidez gástrica (que ocorre em cerca de 20% da população idosa) diminui a resposta sérica ao betacaroteno.

Os fatores utilizados na conversão dos carotenoides estão apontados a seguir:

- 1 equivalente de retinol (ER) = 1 µg de retinol = 12 µg de betacaroteno = 24 µg de outros carotenoides (com atividade de provitamina A)
- 1 unidade internacional (UI) de vitamina A = 0,3 µg retinol
- 1 µmol retinol = 286,46 µg retinol.

Metabolismo intracelular do retinol

No interior dos enterócitos, o retinal proveniente da “quebra central” dos carotenoides oxida-se a retinol, que pode se juntar ao retinol proveniente da dieta, mas também se oxidar e produzir AR. Este, por sua vez, é transportado no plasma ligado à albumina sérica e parece entrar nas células por difusão.

No interior das células, o AR se liga aos receptores nucleares, os quais pertencem à superfamília dos receptores hormonais nucleares e agem como um fator de transcrição nuclear ativada por sua ligação com o AR. Os elementos responsivos aos retinoides, localizados nas regiões promotoras dos genes, codificam a síntese de proteínas com diversas funções, entre elas a de regular a proliferação e a diferenciação celular. Alguns retinoides, sintéticos ou naturais, não precisam ligar-se a esses receptores nucleares para terem ação biológica (Figuras 7.3 e 7.4).⁷

Funções metabólicas

Visão

O papel da vitamina A na visão foi descrito em 1935, por George Wald. Nas células fotorreceptoras da retina, o retinal liga-se à proteína opsina, formando a rodopsina, uni-

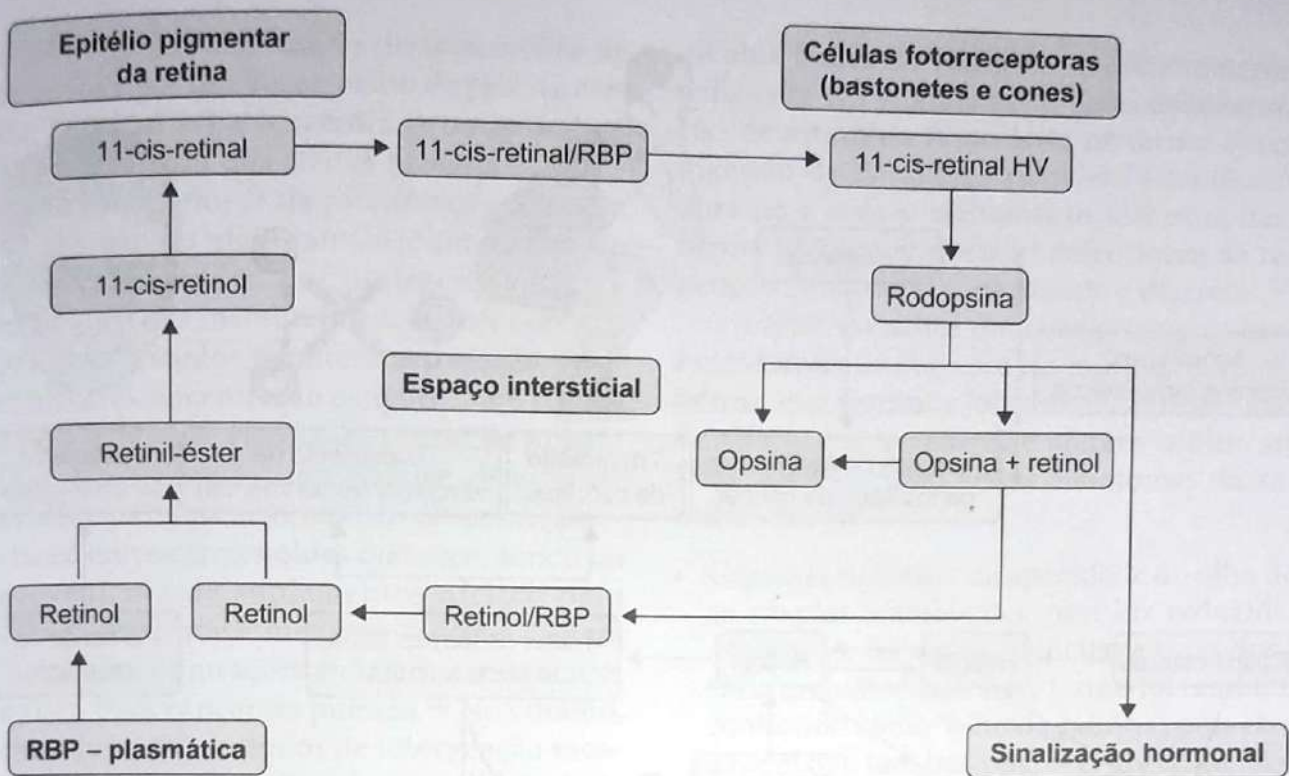


Figura 7.3 Ação do retinal no mecanismo da visão (transformação da luz em sinais nervosos necessários para a visão). RBP: proteína transportadora de retinol.

de essencial para a absorção da luz, que funciona na transdução da luz em sinais nervosos necessários para a visão. Já o AR, na visão, é importante na manutenção da diferenciação das células da membrana conjuntiva, da córnea e de outras estruturas oculares, prevenindo a xeroftalmia.

A integridade da córnea, um tecido não vascularizado, depende do fornecimento de vitamina A por meio do líquido lacrimal. A glândula lacrimal também sintetiza e secreta RBP, responsável pela solubilização do retinol no líquido lacrimal.

Diferenciação celular

Pela ativação dos receptores nucleares das células, o AR regula a expressão de diversos genes que codificam a síntese de várias proteínas (como a queratina) da RBP, de algumas enzimas (como a álcool desidrogenase) e da matriz extracelular. O AR pode também inibir o crescimento e a diferenciação de vários tipos de células cancerosas.⁷

Desenvolvimento embrionário e fetal

Ratos submetidos a dieta deficiente em vitamina A tiveram gestações que terminaram

em reabsorção fetal. Tanto o retinol quanto o AR passam da mãe para o feto pela placenta, e o feto depende exclusivamente desse aporte materno.¹⁶

Imunidade

A vitamina A é responsável pela regulação da síntese de muco pelas células, que funciona como barreira contra infecções na mucosa epitelial da conjuntiva do olho, dos tratos respiratório, gastrointestinal e urogenital, contribuindo para a manutenção do *pool* de linfócitos, além de promover a diferenciação e a ativação das células T.

A DVA está associada à diminuição da resistência às infecções. Crianças em idade pré-escolar com xeroftalmia podem também apresentar infecções, como diarreia, pneumonia e sarampo. Sabe-se que a desnutrição agrava as infecções e que elas aumentam o risco para o desenvolvimento da desnutrição. Em 1928, a vitamina A era conhecida como "vitamina anti-infecção", mas hoje se sabe que ela está mais relacionada com a recuperação do que a prevenção das infecções.

Há evidências de que a suplementação de vitamina A possa reduzir a incidência de

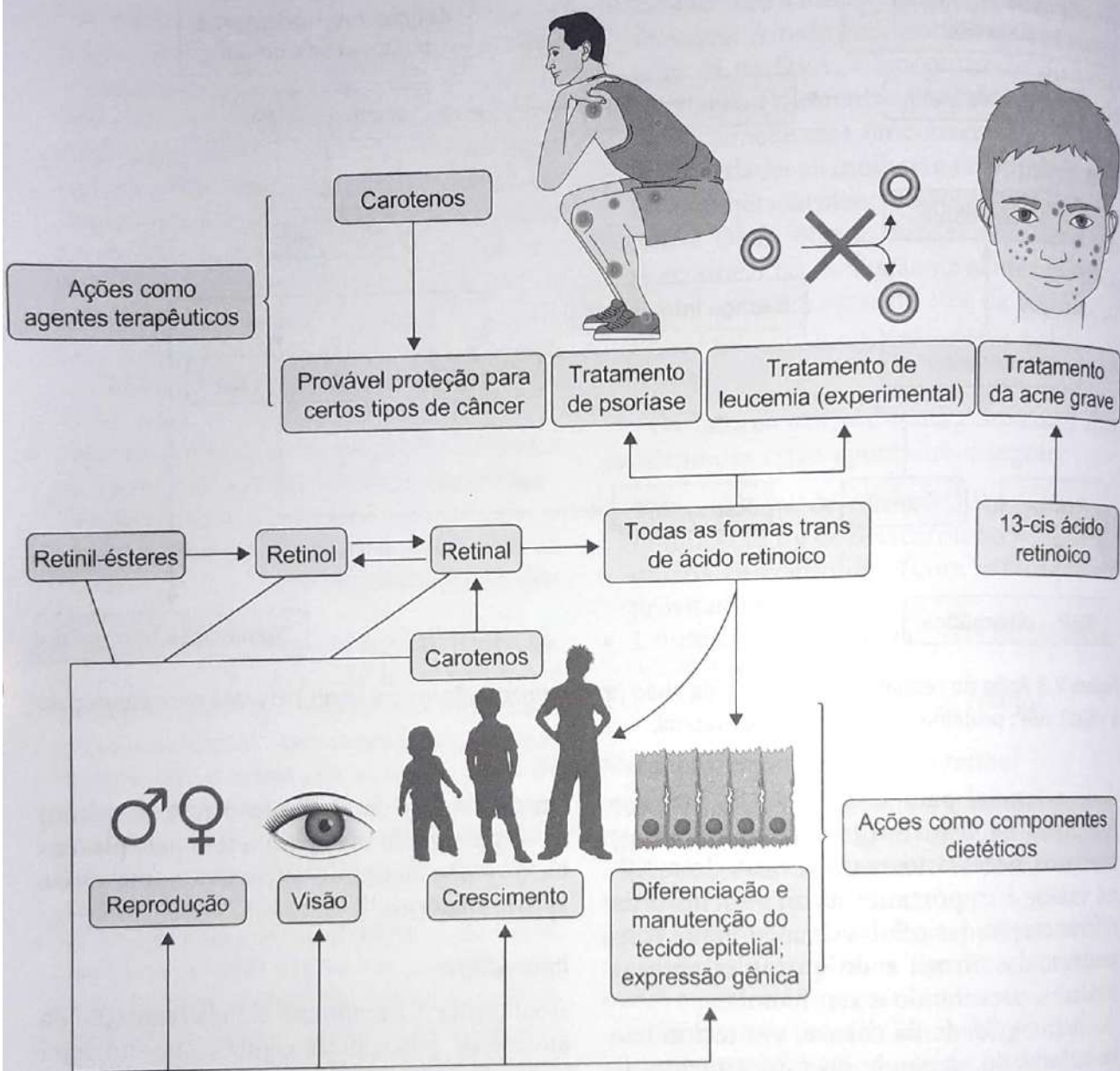


Figura 7.4 Esquema das ações dos retinoides.

diarreia e de sarampo em crianças de 6 meses a 5 anos, pois promove a recuperação da integridade da mucosa, aumenta a resposta aos antígenos bacterianos e virais e recupera a função dos neutrófilos.¹⁷

Crescimento

O AR regula o crescimento e o desenvolvimento dos tecidos do sistema musculoesquelético. A administração de vitamina A e AR resulta em rápida secreção de hormônio do crescimento em células de adenoma de hipófise de seres humanos, até cinco vezes em comparação com a taxa basal.

Outras funções da vitamina A

Câncer

O consumo crônico de álcool pode induzir a várias alterações bioquímicas e moleculares que contribuem para a proliferação dos hepatócitos e a instabilidade genômica, promovendo o desenvolvimento de um meio ambiente cancerígeno. Há algumas evidências que apoiam a hipótese de que o câncer de fígado é, em parte, induzido pela DVA causada pelo álcool, pois a concentração de vitamina A no soro e no fígado está diminuída em pacientes com hepatocarcinoma.¹⁸

O AR tem sido usado no tratamento de diversos tipos de câncer, como de pele, tireoide, cervical e na leucemia promielocítica aguda, pois um dos efeitos protetores é mediado pelo controle da proliferação celular.

Apesar do efeito antioxidante exercido pelos carotenoides, que protegem o DNA e os lipídios das membranas celulares contra a oxidação, estudos apontam associação positiva entre concentração sanguínea de retinol e betacaroteno e risco para câncer de próstata.¹⁹ No entanto, uma análise recente de evidências internacionais não observou associação entre carotenoides dietético, sérico ou proveniente de suplementos a risco para câncer de próstata, mas sugere proteção para maiores concentrações séricas de carotenoides e risco para câncer de pulmão.²⁰ No entanto, entre fumantes, estudos de intervenção mostram aumento do risco e da mortalidade para câncer de pulmão nos grupos tratados com suplementação de betacaroteno com ou sem adição de vitamina A. Uma das possíveis explicações para esse efeito é que em fumantes o metabolismo dos carotenoides pode gerar produtos tóxicos em decorrência do estado pró-oxidante.¹ Para o licopeno, carotenoide sem atividade provitamina A, os resultados são controversos.²¹

Doenças coronarianas

Estudos sobre consumo de vitamina A e doenças coronarianas apontam resultados contraditórios. Estudos observacionais mostram associação inversa entre concentração sérica ou adiposa de betacaroteno e doenças cardiovasculares. Os possíveis mecanismos de ação estão relacionados com a proteção das partículas de LDL contra a oxidação e a estabilização da placa de ateroma. No entanto, em estudos de intervenção com administração de betacaroteno ou vitamina A, não houve evidências de que essa suplementação tenha efeito protetor para a incidência ou a mortalidade por doenças cardiovasculares.²²

Deficiência e sua respectiva prevalência

Nos países em desenvolvimento, as principais causas de DVA incluem: dieta pobre em ali-

mentos fontes de vitamina A; dieta materna deficiente em vitamina A e baixa concentração de vitamina A no leite materno; baixa ingestão de alimentos ricos em vitamina A durante e após o aleitamento materno; desmame precoce, e doenças infecciosas de repetição (parasitoses intestinais e diarreia).²³

A DVA constitui uma das principais causas evitáveis de cegueira no mundo. A xerofthalmia, que significa “olho seco”, é o conjunto de sinais e sintomas que afetam o olho na DVA. Os principais sinais e sintomas da xerofthalmia são:

- Cegueira noturna: incapacidade do olho de se adaptar a ambientes com luz reduzida, decorrente da síntese deficiente de rodopsina nos bastonetes. Esse termo foi também conhecido como “olho de galinha”, pois esse animal não tem bastonetes e, portanto, não enxerga à noite. A cegueira noturna é a forma mais comumente encontrada de xerofthalmia, mas as concentrações de retinol no soro podem ser normais, ou seja, entre 20 e 30 µg/dℓ
- Xerose da conjuntiva: é o ressecamento da conjuntiva por falta de secreção de mucina, mas pode também ocorrer por alteração de outras proteínas do próprio tecido. A xerose pode ser observada em outros tecidos epiteliais além dos tecidos da conjuntiva e da córnea
- Mancha de Bitot: consiste no acúmulo de células queratinizadas e descamadas que formam uma área levemente aumentada na conjuntiva, mas que podem ser facilmente removidas. No entanto, deixam uma área de lesão que regride bem em resposta à suplementação com vitamina A
- Queratomalácia: constitui o estágio mais avançado da DVA, resultando em degeneração e ulceração da córnea e da conjuntiva com consequente cegueira, que é irreversível.

Outras manifestações extraoculares da DVA são hiperqueratose perifolicular, alteração de paladar e anorexia, aumento da pressão intracraniana e síndrome do desconforto respiratório em recém-nascidos prematuros.

A DVA afeta mais de 127 milhões de crianças em idade pré-escolar no mundo

Avaliação do estado nutricional

A avaliação do estado nutricional da vitamina A tem como objetivo detectar precocemente condições de deficiência ou toxicidade. Como não há boa correlação entre a concentração plasmática e alterações das reservas corporais de retinol, outros indicadores fisiológicos têm sido utilizados, principalmente em estudos populacionais.

Dosagem das reservas hepáticas

Método considerado padrão-ouro, é o que melhor reflete as reservas de vitamina A no organismo. No entanto, em inquéritos populacionais é inviável, por utilizar procedimentos muito invasivos (biopsias ou amostras obtidas em cirurgias).

Indicadores clínicos

A xerose da conjuntiva em associação à mancha de Bitot em crianças está fortemente ligada à DVA. A citologia da impressão da conjuntiva (CIC) tem recebido grande atenção como método de avaliação. Esse exame consiste na aplicação de um filtro de papel na conjuntiva por 2 ou 3 s para coleta de células. Há uma boa correlação entre esse exame e o estado nutricional da vitamina A, embora fatores como infecções oculares e conjuntivite possam interferir no resultado. O epitélio da conjuntiva é recuperado 2 meses após a suplementação da vitamina A.

Indicadores bioquímicos

A concentração sérica de retinol isoladamente não é considerada um bom indicador do estado nutricional da vitamina A, pois não reflete as concentrações dos depósitos corporais; contudo é largamente utilizada e tem como ponto de corte o valor de $0,7 \mu\text{mol}/\ell$, abaixo do qual o indivíduo pode ser considerado deficiente em vitamina A. Esses valores podem ser observados também em situações de infecções e na desnutrição energético-proteica.²⁴ A concentração de RBP, que pode estar baixa em situações de infecções, tem correlação positiva com o retinol plasmático. No leite materno, a concentração normal varia de $1,75$ a $2,45 \mu\text{mol}/\ell$; abaixo de $1,05 \mu\text{mol}/\ell$, considera-se que a nutriz apresenta

DVA. No fígado, a concentração adequada varia de 20 a $300 \mu\text{g}/\text{g}$ de tecido.

Teste de dose-resposta relativa (TDRR)

Esse teste envolve a administração de pequenas doses de RE ao indivíduo, com coleta de amostras sanguíneas no tempo 0 e 5 h após a dose, para cálculo do aumento (em percentual) de retinol sérico. O TDRR baseia-se no princípio de que, durante a depleção de vitamina A, a apo-RBP se acumula nas células do fígado. Com a administração da dose de RE, o retinol liga-se ao excesso de RBP e há um pico de concentração do complexo holo-RBP-retinol sérico 5 h após a ingestão da dose.²⁴

Convencionalmente, o TDRR (em %) é calculado da seguinte maneira:

$$\text{TDRR (\%)} = \frac{A_5 - A_0}{A_5} \times 100$$

Em que:

- A_0 = retinol sérico em jejum
- A_5 = retinol sérico 5 h após ingestão oral de retinil-éster.

Valores de TDRR maiores que 20% são indicativos de depleção das reservas de retinol hepáticas.²⁴

Necessidades e recomendações nutricionais

A OMS recomenda uma ingestão com densidade de 350 ER por 1.000 kcal na forma de vitamina A formada.²⁴ Para os carotenoides, a indicação é de 2.100 a $3.000 \mu\text{g}$ de betacaroteno por 1.000 kcal.

A ingestão diária recomendada (RDA) de vitamina A e o limite máximo de ingestão recomendado para as diferentes faixas etárias e sexo são apresentados na Tabela 7.3.³¹

Fontes alimentares

A vitamina A pré-formada, na forma de RE, é encontrada nos alimentos de origem animal, como ovos, leite e derivados, fígado e óleos de fígado de peixes. Os carotenoides provenientes da dieta podem ser observados em alguns óleos, como o óleo de palma, bem

como na matriz de frutas e hortaliças, fibras, polissacarídeos e proteínas. A Tabela 7.4 apresenta os teores de vitamina A pré-formada e de betacaroteno em alguns alimentos.

VITAMINA E

A vitamina E foi descoberta em 1922, por Herbert M. Evans, como um micronutriente essencial para a reprodução em ratas. Esses animais, quando alimentados com gordura rancificada, desenvolviam infertilidade.

Em 1936, a vitamina E recebeu o nome de tocoferol, palavra de origem grega – *tokos* (crias) e *pherein* (transportar) –, por ser essencial para a procriação e a amamentação das ratas.

Características químicas

O termo “vitamina E” aplica-se a uma família de antioxidantes lipossolúveis (Figura 7.5). As moléculas com atividade antioxidante incluem os tocoferóis (alfa, beta, gama, delta) e os tocotrienóis (alfa, beta, gama, delta). O

alfatocoferol é a forma mais abundante na natureza com maior atividade biológica: a atividade biológica do beta e do gamatocoferol correspondem a 25 a 50% e 10 a 35% em relação ao alfatocoferol, respectivamente. Na natureza, apenas os vegetais sintetizam a vitamina E, mas seu exato papel nas plantas ainda não está bem esclarecido. A vitamina E é sintetizada nos cloroplastos e parece proteger o complexo fotossintético e até mesmo as sementes contra a peroxidação lipídica. Os suplementos comercialmente disponíveis consistem em uma mistura de formas naturais de tocoferóis e tocotrienóis.

Metabolismo

O metabolismo da vitamina E está intimamente ligado ao das gorduras. Embora a

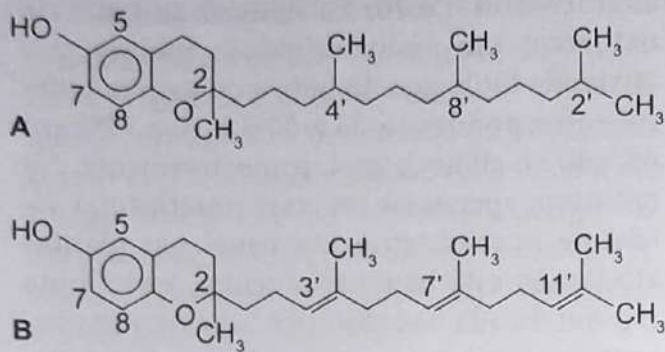
Tabela 7.3 Ingestão diária recomendada (RDA) e limite máximo de ingestão (LMI) tolerável de vitamina A ($\mu\text{g}/\text{dia}$).

Grupo etário	RDA	LMI
0 a 6 meses	400 ^a	600
7 a 12 meses	500 ^a	600
1 a 3 anos	300	600
4 a 8 anos	400	900
Homens: 9 a 13 anos	600	1.700
14 a 18 anos	900	2.800
> 19 anos	900	3.000
Mulheres: 9 a 13 anos	600	1.700
14 a 18 anos	700	2.800
> 19 anos	700	3.000
Gestante: \leq 18 anos	750	2.800
> 18 anos	770	3.000
Nutriz: \leq 18 anos	1.200	2.800
> 18 anos	1.300	3.000

^aIngestão adequada.
Fonte: IOM (2001).³¹

Tabela 7.4 Concentração de vitamina A pré-formada (μg retinol/100 g parte comestível) e de betacaroteno ($\mu\text{g}/100$ g alimento fresco) em alguns alimentos.

Alimentos	Teores ($\mu\text{g}/100$ g)
Óleo de fígado de bacalhau	18.000
Óleo de fígado de tubarão	180.000
Óleo de fígado de cavala e arenque	50
Manteiga	830
Margarina fortificada	900
Gema de ovo	140
Queijos gordurosos	320
Leite integral	40
Fígado de carneiro e de boi	15.000
Carne de boi, carneiro, porco	4
Banana	40 a 100
Uva	6 a 150
Manga	63 a 615
Laranja	25 a 80
Mamão	228 a 324
Cenoura	4.600 a 12.500
Batata	3 a 40
Vegetais folhosos verdes	330 a 5.030



Posição dos grupos metil	A tocoferol	B tocotrienol
5,7,8	Alfatocoferol	Alfatocotrienol
5,8	Betatocoferol	Betatocotrienol
7,8	Gamatocoferol	Gamatocotrienol
8	Deltatocoferol	Deltatocotrienol

Figura 7.5 Estrutura química das formas mais comuns da vitamina E.

quantidade de gamatocoferol na alimentação seja maior que a de alfatocoferol, em condições normais, cerca de 83% da vitamina E plasmática está sob a forma de alfatocoferol, 13% como gama, 2% como beta e 2% como delta-tocoferol.

Absorção

No lúmen intestinal, a vitamina E presente nos alimentos é separada dos ácidos graxos pela ação das enzimas esterases. Os ácidos biliares são necessários para a formação das micelas, facilitando a absorção dos lipídios da dieta, incluindo a vitamina E livre, que é absorvida por difusão pelos enterócitos. Em indivíduos saudáveis, a taxa de absorção é baixa, variando de 15 a 45%. Os fitoesteróis, utilizados para a redução da colesterolemia, podem reduzir também a absorção do alfatocoferol em até 20%.

Transporte e distribuição

Na mucosa intestinal, os QM são formados e transportam TG, colesterol livre e esterificado, fosfolipídios, proteínas, carotenoides e vitaminas lipossolúveis (Figura 7.6). As partículas de QM vão para o sistema linfático e depois para a veia cava superior, chegando à circulação sanguínea, onde, por ação da LLP, os TG são hidrolisados. Os ácidos graxos livres

são então captados pelos tecidos adjacentes, principalmente adiposo e muscular; os QM diminuem de tamanho, passando a ser QMr.

Durante a hidrólise dos TG, uma parte da vitamina E é distribuída para os tecidos, principalmente para o músculo esquelético. No entanto, a maior parte vai para o fígado, que capta as partículas de QMr. No fígado, existe uma proteína citosólica chamada proteína transportadora do alfatocoferol (alfa-TTP, do inglês *tocopherol transfer protein*) que facilita a incorporação do alfatocoferol nas partículas de VLDL, as quais, por sua vez, são secretadas pelo fígado e transportam a vitamina E para as células periféricas. O exato mecanismo pelo qual a alfa-TTP regula essa incorporação ainda não está bem elucidado.

A alfa-TTP atua principalmente no fígado, mas também é encontrada no cérebro, na retina, nos linfócitos e na placenta, na qual realiza o transporte do tocoferol da mãe para o feto, que parece ficar protegido contra o estresse oxidativo em razão do acúmulo dessa vitamina no líquido amniótico.³²

A LLP hidrolisa os TG das VLDL, permitindo a transferência de tocoferol para os tecidos. Embora a maioria das partículas de VLDL remanescente (ou IDL, do inglês *intermediate density lipoprotein*) volte ao fígado, uma parte é convertida em LDL. Durante esse processo, há transferência de componentes da superfície (proteínas, fosfolipídios) e de tocoferol dessas lipoproteínas para a HDL, mediada pela proteína de transferência de fosfolipídios. Aproximadamente 90% do total da vitamina E sérica está nas partículas de LDL e HDL.

Além do fígado, os pulmões, o cérebro e outros tecidos têm receptores para LDL e HDL, e dessa maneira, também, o tocoferol chega às células.

Captação, retenção nos tecidos e excreção

A captação pelos tecidos não é uniforme: o fígado, o plasma e as hemácias têm um metabolismo mais rápido, enquanto outros tecidos são mais lentos, por exemplo o músculo, os testículos e o cérebro, que conseguem reter o tocoferol por bastante tempo. Já o principal tecido que armazena a vitamina E é o adiposo

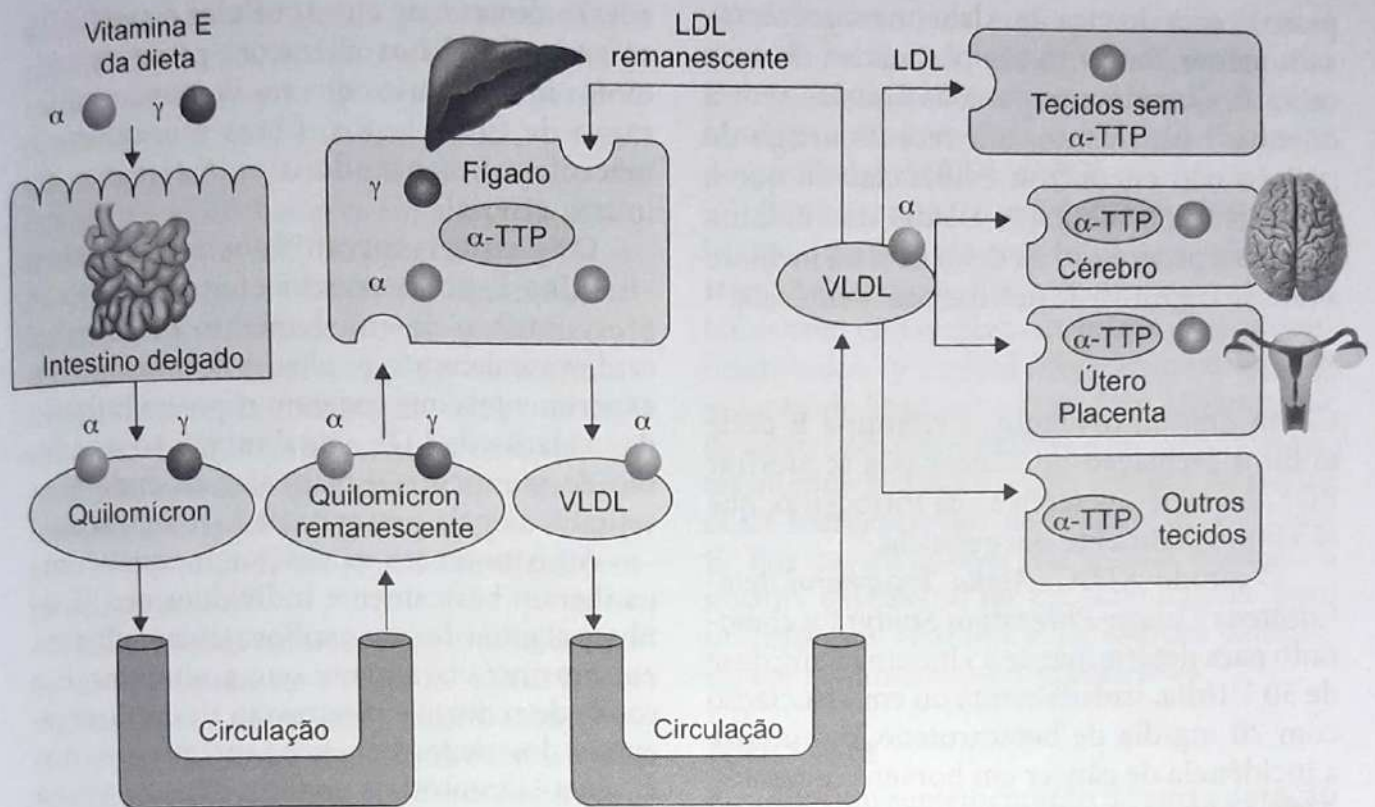


Figura 7.6 Metabolismo da vitamina E em seres humanos. No intestino delgado, as formas alfa e gamatocoferol são absorvidas e transportadas via quilomícrons e entram no fígado por meio das partículas de quilomícrons remanescentes. No fígado, a alfa-TTP (α -TTP) facilita a incorporação do alfatocoferol às partículas de VLDL. O alfatocoferol é, então, transportado para vários tecidos, diversos dos quais expressam a alfa-TTP, como o cérebro, o útero e a placenta. Nos tecidos que não expressam a alfa-TTP, o alfatocoferol é incorporado via receptor de LDL, que transporta a vitamina.

(cerca de 90% do total corporal), na forma de gotículas de gordura.

Além da alfa-TTP, mais duas outras proteínas intracelulares, que foram recentemente descobertas, parecem regular a concentração e a distribuição celular do alfatocoferol. Essas duas proteínas são a proteína associada ao tocoferol (TAP, do inglês *tocopherol-associated protein*) e a proteína ligadora do tocoferol (TBP, do inglês *tocopherol-binding protein*).

Mais de 50% da vitamina E presente nos músculos, no tecido adiposo e nas glândulas adrenais está sob a forma de alfatocoferol. A principal forma de excreção da vitamina E ingerida é a via fecal, por causa da baixa taxa de absorção; os produtos da oxidação da vitamina E são eliminados pela bile e pela urina.

Funções

A primeira função da vitamina E foi descrita em 1922 como essencial para a reprodução normal em ratas. Posteriormente, em 1950, identificou-se seu papel como potente antio-

xidante dos lipídios das membranas celulares. Muitas outras funções ainda estão sendo investigadas.

Embora os resultados das pesquisas realizadas com animais de laboratório, tanto *in vivo* quanto *in vitro*, sejam convergentes sobre a ação antioxidante da vitamina E, ou seja, sobre sua ação protetora contra a oxidação de proteínas, do DNA, das partículas de LDL, sobre a inibição da oxidação dos lipídios das membranas celulares e a diminuição da formação de áreas de lesão aterosclerótica, outras funções da vitamina E em seres humanos têm sido exaustivamente investigadas.

Demência

O cérebro tem uma demanda bastante elevada de energia e oxigênio, compreendendo um órgão que contém muitos ácidos graxos poli-insaturados e uma escassez de enzimas antioxidantes, condição propícia para a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS, do inglês *reactive oxygen species*). Observou-se que

pessoas com doença de Alzheimer apresentavam menor concentração plasmática de vitamina E, quando comparadas àquelas sem a doença.³³ Entretanto, um recente artigo de revisão não encontrou evidências de que a suplementação de 2.000 UI/dia da vitamina previna a progressão da demência ou melhore a função cognitiva de pessoas com demência.³⁴

Câncer

Como um antioxidante, a vitamina E pode inibir a formação do câncer por sequestrar ROS, ou espécies reativas de nitrogênio, que são potencialmente oncogênicas.³⁵

O estudo ATBC (*Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study*) foi elaborado para determinar se a vitamina E, na dose de 50 UI/dia, isoladamente ou em associação com 20 mg/dia de betacaroteno, diminuiria a incidência de câncer em homens fumantes. Após 8 anos de seguimento, os pesquisadores verificaram que o grupo tratado com a suplementação de vitamina E teve uma incidência de câncer de próstata 34% menor em relação ao grupo-controle, mas não houve efeito algum sobre a incidência de outros tipos de câncer, enquanto no grupo tratado com betacaroteno a incidência aumentou 18%.³⁶ Mais recentemente, um ensaio clínico com homens com história e tratamento prévios para câncer de próstata e que foram submetidos à intervenção, a qual consistia em orientações para aumentar o consumo de cereais integrais, frutas e hortaliças, e reduzir o consumo de carnes e laticínios, observou associação inversa, após 6 meses, entre concentração de alfatocoferol e marcador PSA (do inglês, *prostate specific antigen*).³⁷ Entretanto, no estudo ACP-SELECT (*Adenomatous Colorectal Polyp - Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial*) a suplementação oral de 400 UI/dia de vitamina E durante 7 a 12 anos não teve efeito algum sobre a ocorrência de adenoma colorretal em homens com idade igual ou superior a 50 anos.³⁸

Doença cardiovascular

A aterosclerose compreende uma resposta inflamatória crônica à lesão do endotélio que envolve, entre outros eventos, a oxidação de LDL e sua captação pelos macrófagos, e a

adesão destes e de outras células e moléculas ao endotélio. Essas alterações proveem estímulos inflamatórios que resultam na proliferação de fibroblastos, fibras musculares e macrófagos, causando o espessamento da íntima arterial.

Os possíveis mecanismos pelos quais a vitamina E pode exercer efeitos benéficos prevenindo o desenvolvimento de doenças cardiovasculares são resultados de investigações experimentais que sugerem papel na inibição da oxidação da LDL e na diminuição da adesão de monócitos e plaquetas ao endotélio, estimulada pela presença de LDL oxidada.

Até o momento, vários estudos que acompanharam basicamente indivíduos que já tinham alguma doença cardiovascular falharam em mostrar claramente que a vitamina E é capaz de reduzir a progressão dessa doença, apesar dos efeitos benéficos encontrados nos ensaios laboratoriais com animais *in vivo* e *in vitro*. Da mesma maneira, em um estudo de prevenção primária, o PPP (*Primary Prevention Project*), a suplementação diária com 300 mg de vitamina E por 3,6 anos não reduziu o risco para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares.³⁹

Sinalização celular

Algumas ações exercidas pelo alfatocoferol independem da função antioxidante, pois estão relacionadas diretamente com a regulação da expressão gênica, como:

- Inibição da atividade da proteína C quinase (PKC, do inglês *protein kinase C*), que estimula a proliferação das células do músculo liso dos vasos
- Diminuição da expressão dos receptores para LDL oxidada nas células do músculo liso, nos monócitos e nos macrófagos
- Diminuição da expressão de moléculas de adesão e diminuição da capacidade de adesão dos monócitos e neutrófilos ao endotélio
- Inibição da agregação plaquetária.

O betatocoferol não exerce as propriedades anteriormente relacionadas.

Fertilidade e gestação

A suplementação com vitamina E previne infertilidade em ratos machos e fêmeas e tem

sido largamente utilizada para promover o crescimento de animais em cativeiro destinados ao consumo humano. Os camundongos deficientes (*knock-out*) em Apo B não secretam QM nem VLDL e têm o mesmo fenótipo daqueles que são deficientes em alfa-TTP, isto é, apresentam elevada incidência de abortos, desenvolvimento embrionário anormal, malformações do tubo neural e impossibilidade de detectar alfatocoferol no tecido embrionário.

Já em seres humanos, um artigo de revisão concluiu que a suplementação de vitamina E não reduz o risco para a ocorrência de mortalidade no período perinatal, pré-eclâmpsia, prematuridade ou retardo de crescimento intrauterino.⁴⁰

Orientações voltadas para mulheres acerca de mudança no estilo de vida, isto é, manter o peso adequado, cessar o tabagismo, reduzir o consumo de bebidas alcoólicas e adotar alimentação rica em fibras e alimentos de origem vegetal, bem como usar suplemento de vitamina E, estão associadas a um melhor prognóstico para engravidar.^{41,42}

Deficiência

Em seres humanos, a deficiência de vitamina E por carência alimentar é rara, pois esse nutriente encontra-se largamente distribuído na natureza. As principais causas são anormalidades genéticas, como a deficiência na síntese de alfa-TTP e Apo B, e síndromes de má absorção por insuficiência pancreática, doença de Crohn, doença celíaca, entre outras.

A ataxia com deficiência de vitamina E (AVED, do inglês *ataxia with vitamin E deficiency*) é uma síndrome grave resultante de mutações no gene da alfa-TTP que levam a uma redução da concentração de alfatocoferol no plasma e nos tecidos. Os indivíduos com essa síndrome apresentam perda de neurônios, atrofia da retina, retinite pigmentosa, ausência de reflexos tendinosos, fraqueza muscular e perda sensorial. Os sintomas geralmente aparecem dos 4 aos 18 anos de idade. Ainda não se sabe se esses sintomas resultam da falta de proteção do tecido nervoso contra os processos de oxidação ou da ausência de alguma ação não antioxidante específica mediada pela vitamina E. No entanto, os sintomas neurológicos podem ser revertidos com a suplementação da vitamina.

A baixa concentração plasmática da vitamina E pode decorrer de condições agudas graves, como traumas, sepse e inflamações; também está associada à redução marcante de partículas de LDL e HDL.

Recém-nascidos prematuros apresentam baixas reservas de tocoferol com absorção intestinal bastante limitada. Quando alimentados com dietas ricas em ácidos graxos poliinsaturados (principal substrato para a peroxidação de lipídios) e com dose suplementar de ferro (um pró-oxidante), podem apresentar anemia hemolítica (decorrente da ruptura de hemácias) por deficiência de vitamina E. Por constituírem um grupo exposto a muitos oxidantes, há recomendações para utilização de vitamina E na solução parenteral em recém-nascidos prematuros.⁴³

Toxicidade

Estudos com suplementação de curta duração em indivíduos saudáveis (de 1 a 36 meses) utilizam doses que variam de 100 a 3.200 UI/dia e não apresentaram efeitos adversos. No entanto, não há dados sobre os efeitos de doses farmacológicas de vitamina E por períodos mais longos.

Indivíduos com deficiência de vitamina K em uso de suplementação com vitamina E apresentam sangramento por alterações de coagulação.

Em recém-nascidos prematuros, grandes doses intravenosas de vitamina E podem elevar o risco de sepse (tanto bacteriana quanto micótica), provavelmente pela inibição do processo normal de destruição de bactérias. Preparações orais de vitamina E com alta osmolaridade têm sido associadas ao risco de enterocolite. Já indivíduos adultos toleram quantidades diárias de 200 a 800 mg de tocoferol sem efeitos adversos. Doses maiores podem reduzir a aderência plaquetária, facilitando hemorragias pós-operatórias. Por essa razão, o uso de suplementos de vitamina E tem sido contraindicado durante, pelo menos, 2 semanas antes de qualquer intervenção cirúrgica.

Avaliação nutricional

Há poucos estudos populacionais conduzidos no Brasil sobre o estado nutricional relativo à vitamina E. Cunha *et al.*⁴⁴ acompanharam

127 indivíduos idosos internados, dos quais 43% apresentavam baixas concentrações séricas de vitamina E ($< 16,2 \mu\text{mol}/\ell$). Barros *et al.*⁴⁵ verificaram no sangue do cordão umbilical de 81 recém-nascidos a termo que a concentração média de vitamina E era de $6,3 \mu\text{mol}/\ell$; destes, 25% apresentavam deficiência de vitamina E.

A concentração plasmática ou sérica de alfatocoferol é o biomarcador mais simples e o mais utilizado. Contudo, pode variar segundo idade, sexo, concentração de lipídios séricos, uso de medicações hipolipemiantes e tabagismo. Considera-se estado deficiente e adequado se a concentração plasmática de alfatocoferol for $< 12 \mu\text{mol}/\ell$ e $> 30 \mu\text{mol}/\ell$, respectivamente.

Cerca de 90% da vitamina E corporal encontra-se no tecido adiposo, e essa quantidade está fortemente associada ao consumo alimentar, embora a vitamina contida nesse tecido tenha uma baixa taxa de mobilização.¹⁵ A limitação para o uso dessa determinação se deve à necessidade de biopsia do tecido adiposo – procedimento muito invasivo.

Por se tratar de um antioxidante no plasma e nos tecidos, algumas provas funcionais podem ser realizadas para avaliar o estado nutricional, como a suscetibilidade dos eritrócitos à hemólise, a presença de gases hidrocarbonetos na respiração decorrente da peroxidação lipídica, a resistência da LDL à oxidação, a função plaquetária e as alterações estruturais no DNA.

Necessidades e recomendações nutricionais

Considera-se que 1 UI de vitamina E é igual a 1 mg de acetato de alfatocoferil (forma encontrada nos suplementos e adicionada aos alimentos para enriquecimento) ou 0,67 mg de equivalentes em alfatocoferol (alfa-TE). A publicação técnica da FAO/OMS considera que uma ingestão de 3,5 a 5,0 mg de alfa-TE por 1.000 kcal é compatível com promoção de saúde para todos os membros de uma família. Manifestações de carência evidente de vitamina E limitam-se a lactentes prematuros e indivíduos com distúrbios de absorção de gorduras; no entanto, deficiências marginais ou subclínicas podem ocorrer em muitos grupos populacionais.

Resultados do Inquérito Nacional de Alimentação (INA), que constituiu um módulo da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009, mostram que mais de 80% dos brasileiros com idade igual ou superior a 10 anos têm ingestão insuficiente de vitamina E, e que a ingestão média, exclusivamente por meio de alimentos, é de 8,48 mg/dia.⁴⁶ No Brasil, não há estudos populacionais sobre o consumo de suplemento vitamínico, e os estudos localizados não distinguem o consumo dos diversos tipos de suplementos (vitamínicos, alimentares, minerais ou dietéticos).⁴⁷

Desde 2000, ano em que foi estabelecida a nova RDA para vitamina E, alguns pesquisadores contestam esses valores. Essa recomendação só pode ser atingida se a população fizer uso de suplementos, pois a média de consumo sob a forma de alimentos é aproximadamente a metade, sem considerar o gamatocoferol. A Tabela 7.5 apresenta a RDA, publicada em 2002, para vitamina E em diferentes grupos etários.

Fontes alimentares

As principais fontes alimentares do gamatocoferol são os óleos vegetais (canola, girassol), gérmen de trigo e de outros cereais e nozes (Tabela 7.6). Óleos de soja e de milho têm mais gamatocoferol. Os óleos de palma e de semente de algodão têm proporções iguais de alfa e gamatocoferol, no entanto o primeiro tem elevada proporção de tocotrienóis (75%), em comparação aos tocoferóis (Tabela 7.7).⁴⁸ As

Tabela 7.5 Recomendações nutricionais para vitamina E.

Grupo etário	RDA (mg/dia)
Lactentes (0 a 12 meses)	4 a 5
Crianças (1 a 8 anos)	6 a 7
Adolescentes (9 a 13 anos)	11
Mulheres (> 14 anos)	15
Homens (> 14 anos)	15
Gestantes	15
Nutrizes	19

Fonte: IOM (2001).³¹

carnes em geral, a gordura animal e a maioria das frutas são pobres em vitamina E. Durante o processamento, o armazenamento e a preparação, podem ocorrer perdas consideráveis.

Tabela 7.6 Teores de vitamina E em alguns alimentos.

Alimento	Quantidade (mg/100 g)
Ervilhas verdes cruas	0,13
Ervilhas verdes congeladas	0,12
Feijão verde congelado	0,09
Alho-porró cru	0,92
Alface crespa crua	0,4
Salsa crua	1,73
Couve-flor crua	0,04
Grãos de milho enlatados	0,04
Batata frita	4,28
Manteiga	1,33
Óleo de soja	10,7
Óleo de milho	13,5
Óleo de amendoim	11,42
Óleo de oliva	11,42
Amêndoas secas	24
Avelã seca	23
Amendoim torrado seco	7,78
Castanha-do-pará seca	7,6
Castanha-de-caju assada seca	0,57
Pistache seco	5,21

VITAMINA K

A vitamina K foi descoberta em 1929 quando Henrik Dam, na Dinamarca, observou uma síndrome hemorrágica em frangos alimentados com uma dieta sem lipídios, constatando desaparecimento dos sintomas com adição de alfafa na dieta ou oferecendo-se um extrato lipídico de hortaliças. Alguns anos depois, em 1939, estudos realizados por Dam na Dinamarca, Almquist em Berkeley (EUA) e Doisy no Canadá identificaram que a vitamina da alfafa era 2-metil-3-fitol-1,4-naftoquinona. Inicialmente, acreditava-se que a redução na concentração plasmática de protrombina (fator II) era a causa do quadro hemorrágico decorrente da dieta carente em vitamina K. No entanto, demonstrou-se mais tarde que a deficiência dessa vitamina causava também alterações na síntese dos fatores VII, IX e X da cascata de coagulação sanguínea.

Na década de 1940, foram identificadas as 4-hidroxycumarinas antagonistas da vitamina K. Entretanto, até meados dos anos 1960, a falta de conhecimento geral sobre os mecanismos de biossíntese proteica limitou as investigações de processos celulares e moleculares envolvidos na síntese das proteínas dependentes de vitamina K. Somente no início da década de 1970, demonstrou-se que a vitamina K era o substrato de uma enzima envolvida na conversão dos precursores inativos das proteínas dependentes de vitamina K em suas formas ativas.

Tabela 7.7 Conteúdo de vitamina E em óleos vegetais (mg tocoferol/100 g).

Óleos comestíveis	Alfatocoferol	Gamatocoferol	Deltatocoferol	Alfatocotrienol
Óleo de coco	0,5	0	0,6	0,5
Óleo de milho	11,2	60,2	1,8	0
Óleo de palma	25,6	31,6	7	14,3
Azeite de oliva	5,1	-	0	0
Óleo de amendoim	13	21,4	2,1	0
Óleo de soja	10,1	59,3	26,4	0
Óleo de germen de trigo	133	26	27,1	2,6
Óleo de girassol	48,7	5,1	0,8	0

Fonte: Slover (1971).⁴⁸

Características químicas

O termo "vitamina K" representa uma família de compostos lipossolúveis que podem ser classificados como filoquinona (vitamina K₁) – a forma predominante na dieta – e menaquinona (vitamina K₂), que consiste em diversos subtipos, que diferem no tamanho da cadeia, sendo sintetizada por bactérias no intestino grosso e ainda pouco conhecida em relação à sua contribuição na nutrição humana (Figura 7.7). A menadiona (vitamina K₃) é a forma sintética. A vitamina K é insólvel a álcalis, ácidos, irradiação e luz solar.

Vale ressaltar que as menaquinonas com cadeias muito longas são sintetizadas por bactérias do gênero anaeróbio *Bacteroides* encontradas no trato intestinal em grandes quantidades, mas não foram detectadas abundantemente em alimentos.

Metabolismo

Por se tratar de um composto lipossolúvel, a absorção da vitamina K, que ocorre no intestino delgado, requer lipólise e formação de micela. Assim, distúrbios na digestão e na absorção de gorduras podem levar à deficiência de vitamina K. Uma vez absorvida, a vitamina K é reesterificada e transportada em QM rico em triacilgliceróis no sistema linfático, sendo convertida no fígado em metabó-

litos de cadeia curta excretados na bile e na urina. Até 70% da vitamina K absorvida em uma refeição é excretada em vários dias, o que sugere a necessidade de reposição frequente de suas reservas corporais.

Estudos conduzidos em animais e em seres humanos sugerem que uma fração significativa das necessidades de vitamina K seja alcançada pela absorção direta de menaquinonas produzidas pela síntese microbiana, mas não há evidências experimentais conclusivas documentando o local e a extensão da absorção. Especula-se provável absorção no íleo terminal, onde há algumas bactérias produtoras de menaquinona, bem como pelos sais biliares. No entanto, evidências sugerem que a biodisponibilidade de menaquinonas bacterianas é pobre pelo fato de a maior parte estar firmemente ligada à membrana citoplasmática bacteriana, e também porque a maior produção se dá no cólon, que carece de sais biliares para sua solubilização.

A vitamina K presente nas hortaliças é menos biodisponível, pois está firmemente aderida às membranas celulares, comparada à vitamina K contida nos óleos.

Funções

Coagulação

A vitamina K é um cofator essencial para a carboxilação da reação que transforma resíduos do ácido glutâmico (GLU) da proteína precursora para resíduos de gamacarboxiglutamato (GLA) em certas proteínas dependentes de vitamina K (Figura 7.8). A reação é essencial para a produção dos fatores II (protrombina), VII, IX e X, que participam do processo de coagulação sanguínea (Tabela 7.8).

A função bioquímica da vitamina K é bem conhecida atualmente: é necessária à síntese da proteína plasmática protrombina, precursora inativa da trombina, uma enzima que converte a proteína fibrinogênio em fibrina – proteína fibrosa responsável pela formação do coágulo sanguíneo. A protrombina precisa ligar íons Ca²⁺ para sofrer a ativação em trombina. Em situações de deficiência de vitamina K, a molécula de protrombina torna-se incapaz de ligar Ca²⁺ adequadamente. Os resíduos GLA das proteínas de coagulação

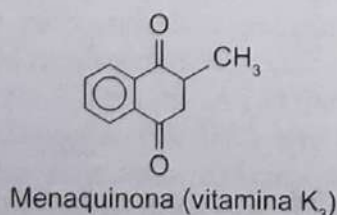
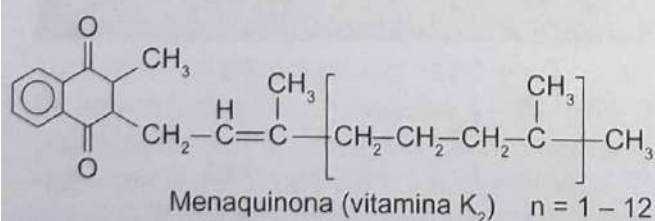
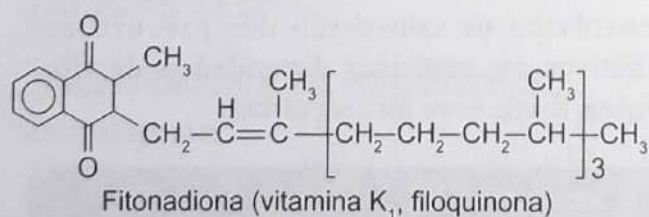


Figura 7.7 Estruturas dos homólogos da vitamina K.

(fatores II, VII, IX e X) ligam-se ao cálcio, que, por sua vez, atuam como mediadores na ligação dos fosfolípidios da membrana celular no local da lesão vascular (Figura 7.9). Anticoagulantes cumarínicos inibem a coagulação pela redução da carboxilação gama dos resíduos GLU nas proteínas dependentes de vitamina K. Essa ação antagônica no metabolismo da vitamina K resulta na secreção de proteínas com menor capacidade de ligação com cálcio. Entretanto, a vitamina K exógena pode estimular a ruptura associada à carboxilação pela produção de cofatores ativos por meio de uma via dependente de piridina nucleotídeo insensível aos anticoagulantes cumarínicos.

Metabolismo ósseo

A vitamina K atua como cofator da enzima gamacarboxilase, que ativa proteínas relacionadas com a síntese e a regulação da matriz óssea, isto é, promove a formação óssea e inibe sua reabsorção. Vários estudos que avaliaram o consumo de vitamina K, proveniente de fontes alimentares ou suplementos vitamínicos, observaram aumento da densidade mineral óssea em mulheres jovens e idosas; entretanto, os resultados divergem sobre a redução de risco para fraturas, tanto em mulheres quanto em homens.⁴⁹

Resistência à insulina e diabetes

Embora os estudos experimentais e com animais de laboratório mostrem que a vitamina K melhora a resistência periférica à

insulina via metabolismo da osteocalcina (proteína que favorece a proliferação das células betapancreáticas, a secreção e a sensibilidade à insulina), diminui a resposta

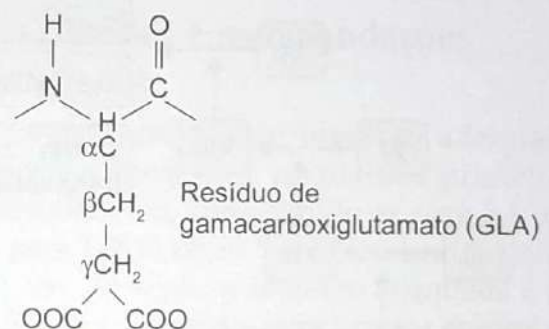
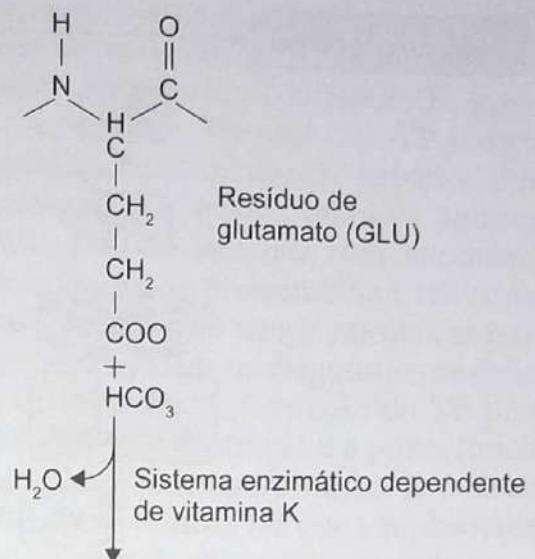


Figura 7.8 Função da vitamina K: cofator na formação de resíduos de gamacarboxiglutamato (GLA) das proteínas dependentes de vitamina K.

Tabela 7.8 Principais proteínas dependentes de vitamina K.

Proteína	Localização primária	Função principal
Protrombina (fator II)	Fígado	Coagulante
Fator VII	Fígado	Coagulante
Fator IX	Fígado	Coagulante
Fator X	Fígado	Coagulante
Proteína C	Fígado	Anticoagulante
Proteína S	Fígado	Anticoagulante
Osteocalcina (proteína GLA óssea)	Osso	Regulação negativa da formação óssea
Proteína GLA da matriz óssea	Cartilagem, osso	Inibidor da calcificação
Proteína rica em prolina	Tireoide, medula óssea	Desconhecida

atresia biliar, fibrose cística e deficiência de alfa-1-antitripsina).

A dose de vitamina K recomendada para tratamento de sua deficiência é de 1 µg/kg de peso corporal, administrada via intravenosa ou intramuscular. Dose intramuscular profilática de 1 mg de filoquinona (K₁) ao nascer previne muitos casos de doença hemorrágica do recém-nascido tardia e tem sido adotada como rotina neonatal em muitos países, incluindo o Brasil.

Foram relatados casos de doença hemorrágica intracraniana em recém-nascidos de mães que haviam sido submetidas à cirurgia bariátrica e apresentavam perda de peso acentuada e deficiência de vitamina K.⁵¹ Há recomendações de suplementação VO de 300 µg/dia para prevenir deficiência, 2 semanas após a cirurgia bariátrica e, para tratar a deficiência, 10 mg intramuscular, seguida de 1 a 2 mg/semana VO, até atingir a concentração considerada adequada.⁵²

A toxicidade da vitamina K está ligada à menadiona (K₃), que pode provocar anemia hemolítica e hiperbilirrubinemia. A administração de K₃ a lactentes pode ser acompanhada de anemia hemolítica e toxicidade hepática. Por esse motivo, a administração de K₁ tem sido prescrita para prevenção da doença hemorrágica do recém-nascido.

Avaliação do estado nutricional

Hemorragias anormais (evidente, presente na urina ou sangue oculto nas fezes) podem ser um sinal de deficiência de vitamina K. Em adultos, não há outros sinais clínicos sugestivos de deficiência, o que dificulta o diagnóstico de deficiência marginal.

Concentrações plasmáticas de filoquinona refletem inicialmente ingestão dietética recente (últimas 24 h). A avaliação da concentração plasmática de filoquinona não é útil no diagnóstico da doença hemorrágica do recém-nascido, uma vez que neonatos apresentam normalmente baixas concentrações de filoquinona. Em adultos, considera-se adequada a concentração plasmática de vitamina K entre 0,8 e 5,3 nmol/ℓ.⁵³

O estado nutricional de vitamina K pode ser avaliado também indiretamente por vários métodos. O tempo de protrombina (TP) e o

tempo parcial de tromboplastina (TPT) são testes de coagulação de rotina capazes de sugerir deficiência de vitamina K, mas não são específicos. Elevação do TP e do TPT sugerem também disfunção hepática, doença hemorrágica e outros quadros agudos ou crônicos. O TP aumenta somente quando a concentração de protrombina é reduzida em 50% em relação ao tempo normal, sugerindo baixa sensibilidade no diagnóstico de deficiência de vitamina K. Correção do TP prolongado após administração é a prova funcional mais efetiva para confirmação de deficiência de vitamina K, uma vez que a suplementação com vitamina K não corrige coagulopatia não associada à deficiência de vitamina K.⁵⁴

Necessidades e recomendações nutricionais

As recomendações de ingestão adequada incluem valores de 2 µg/dia nos primeiros 6 meses de vida, aumentando-se para 2,5 µg/dia para bebês entre 7 e 12 meses. A partir de 1 ano de idade, a ingestão adequada é de 30, 55, 60 e 75 µg/dia para grupos etários de 1 a 3, 4 a 8, 9 a 13 e 14 a 18 anos, respectivamente. Em adultos, a ingestão considerada adequada é de 90 e 120 µg/dia para mulheres e homens, respectivamente; 75 e 90 µg/dia para gestantes e lactantes, respectivamente. Não foram estabelecidos valores máximos toleráveis (Tabela 7.9).

Apesar do conhecimento insuficiente sobre o efeito dose-resposta da filoquinona da dieta no efeito anticoagulante da cumarina e de seu derivado varfarina sódica, há evidências suficientes para indicar a manutenção de uma ingestão constante de filoquinona em pacientes submetidos a terapia com anticoagulantes (utilizados na prevenção primária e secundária de eventos tromboembólicos vasculares). Levando-se em conta o possível papel da vitamina K na integridade óssea e os efeitos benéficos de outros nutrientes encontrados nos alimentos ricos em vitamina K, recomenda-se que pacientes em terapia com anticoagulantes cumarínicos sejam aconselhados a manter o consumo de alimentos ricos em filoquinona. Nesses casos, no entanto, deve-se dar atenção ao número crescente de suplementos e produtos nutri-

Tabela 7.9 Ingestão adequada (IA) de vitamina K ($\mu\text{g}/\text{dia}$).

Grupo etário	IA
0 a 6 meses	2
7 a 12 meses	2,5
1 a 3 anos	30
4 a 8 anos	55
Homens: 9 a 13 anos	60
14 a 18 anos	75
> 19 anos	120
Mulheres: 9 a 13 anos	60
14 a 18 anos	75
> 19 anos	90
Gestante: \leq 18 anos	75
> 19 anos	90
Nutriz: \leq 18 anos	75
> 19 anos	90

Fonte: IOM (2001).⁵⁴

cionais comerciais com filoquinona em doses equivalentes às recomendações nutricionais.

No Brasil, uma pesquisa localizada revelou consumo mediano de 99 $\mu\text{g}/\text{dia}$ por adultos, e a principal fonte foram as hortaliças.⁵⁵

Fontes alimentares

A vitamina K está bem distribuída em vegetais e animais, variando de 1 μg por 100 ml no leite a 400 μg por 100 g no espinafre e em outras hortaliças de folhas verdes. As principais fontes de vitamina K da dieta são os vegetais folhosos verdes, como brócolis, couve, repolho, alface, espinafre, couve-de-bruxelas, salsão, acelga, e algumas frutas, como kiwi e uva. Óleos, manteiga e margarina também representam fontes importantes. Em seguida, as melhores fontes são certos óleos vegetais (p. ex., soja, canola e azeite de oliva), que contêm 50 a 200 $\mu\text{g}/100$ g e outros óleos vegetais (de amendoim, milho e girassol), no entanto contêm quantidades muito inferiores de filoquinona (1 a 10 $\mu\text{g}/100$ g). O fígado, por ser o principal órgão de reserva da vitamina, tem grandes quantidades, variando de 20 a 100 $\mu\text{g}/100$ g, dependendo da ingestão

do animal antes do abate. O aquecimento não interfere em sua biodisponibilidade e não ocorrem perdas na água durante o preparo dos alimentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Handelman GJ. The evolving role of carotenoids in human biochemistry. *Nutrition*. 2001;17:818-22.
- Hughes DA. Dietary carotenoids and human immune function. *Nutrition*. 2001;17:823-7.
- Harrison EH, Hussain M. Mechanisms involved in the intestinal digestion and absorption of dietary vitamin A. *J Nutr*. 2001;131:1405-8.
- Li E, Tso P. Vitamin A uptake from foods. *Curr Opin Lipidol*. 2003;14:241-7.
- Castenmiller JJM, West CE. Bioavailability and bioconversion of carotenoids. *Annu Rev Nutr*. 1998;18:19-38.
- Yeum KJ, Russel RM. Carotenoid bioavailability and bioconversion. *Annu Rev Nutr*. 2002;22:483-504.
- Blomhoff R, Green MH, Norum KR. Vitamin A: physiological and biochemical processing. *Annu Rev Nutr*. 1992;12:37-57.
- Allen LH, Hassle M. Estimating the potential for vitamin A toxicity in women and young children. *J Nutr*. 2002;132:2907S-2919S.
- Harrison EH. Mechanisms of digestion and absorption of dietary vitamin A. *Annu Rev Nutr*. 2005;25:87-103.
- Newcomer ME, Ong DE. Plasma retinol binding protein: structure and function of the prototypic lipocalin. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1482:57-64.
- Monaco HL. The transthyretin-retinol-binding protein complex. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1482:65-72.
- Parker RS. Absorption, metabolism and transport of carotenoids. *FASEB J*. 1996;10:542-51.
- Da Costa MAL. Carotenoides e valores de vitamina A de hortaliças brasileiras in natura e submetidas aos cozimentos convencional e em forno de microondas [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP; 1994.
- De Sant'Anna ZM. Carotenoides de hortaliças: alterações decorrentes do cozimento convencional e em forno de microondas [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP; 1994.
- van Het Hof KH, West CE, Weststrate JA, Hautvast JGAJ. Dietary factors that affect the bioavailability of carotenoids. *J Nutr*. 2000;130:503-6.