

Vitamina E e gravidez

Hernani Pinto de Lemos Júnior^I
André Luis Alves de Lemos^{II}

Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM), Centro Cochrane do Brasil

Vitamina E é o nome genérico dado a compostos lipídio-solúveis derivados de plantas chamados tocoferóis.¹ A atividade da vitamina E é expressa em termos de equivalentes alfa-tocoferol (mg alfa-TE) que é biologicamente sua forma ativa. Em alimentos, tocoferol existe em maior quantidade no óleo de germe de trigo e em outros óleos vegetais, nozes, alguns cereais e alguns legumes verdes copados. Por ser lipossolúvel, sua absorção é dependente da presença de sucos biliares e pancreáticos e por via linfática vai para o fígado. Desse órgão vai depender a concentração plasmática da vitamina E, pois só uma forma de vitamina E, alfa-tocoferol, é preferencialmente secretada pelo fígado com a ajuda de uma proteína específica, a alfa-TTP (*hepatic α -tocopherol transfer protein*). O armazenamento da vitamina E também se dá nos músculos e tecido adiposo.² No sangue, o transporte de vitamina E é realizado por lipoproteínas e a sua excreção ocorre predominantemente pelo fígado (80%).^{3,4}

A vitamina E é considerada um antioxidante biológico por manter a integridade das membranas celulares que possuem ácidos graxos poli-insaturados. A vitamina E anula ou minimiza as reações agressivas causadas por radicais livres procedentes de processos metabólicos ou da ação de agentes tóxicos sobre as membranas celulares.⁵⁻¹⁰ Ela evita a adesão e agregação de plaquetas, inibindo a geração no plasma da trombina, um potente hormônio endógeno que induz agregação plaquetária.^{11,12} A vitamina E também protege as hemácias da hemólise e atua na síntese de prostaglandinas.¹³⁻¹⁶

Em adultos saudáveis a deficiência de vitamina E é raramente observada. Sua deficiência ocorre como resultado de anormalidades genéticas no α -TTP,¹⁷ também em várias síndromes de má absorção de gorduras,^{18,19} ou em pacientes com desnutrição proteico calórica.^{20,21}

Deficiências de vitamina E podem ser vistas em crianças prematuras ou de baixo peso e naqueles com dificuldades na absorção de gorduras. As deficiências levam a anemia hemolítica, reticulocitose, hiperbilirrubinemia, baixo níveis de hemoglobina²² e neuropatia periférica.¹

A deficiência de vitamina E causa degeneração de axônios de grande calibre nos neurônios sensoriais, levando a neuropatia

periférica.²³ Outros comprometimentos observados em humanos são ataxia espinocerebelar, miopatia esquelética e retinopatia pigmentar.¹⁹ O tratamento com reposição de vitamina E pode reverter o quadro neurológico se ocorrer antes de a lesão neurológica se tornar irreversível.²³⁻²⁷

O estresse oxidativo tem sido relacionado ao desenvolvimento de doenças nos adultos, incluindo doença cardiovascular, câncer, inflamação crônica e desordens neurológicas, resultando em muitos grandes estudos multicêntricos clínicos com suplementação de vitamina E. Os resultados desses grandes estudos com suplementação de vitamina E foram inconclusivos.²⁸ As doses necessárias de vitamina E para ela ter um efeito sobre o estresse oxidativo é de pelo menos 400 unidades internacionais (aproximadamente 268 mg alfa-TE).²⁹

Prevenir complicações na gravidez, como pré-eclâmpsia, restrição de crescimento intrauterino, ruptura prematura de membranas e sérias morbidades neonatais, representa poupanças significativas de custos em hospitais, unidades de terapia intensiva (UTIs) e outros departamentos de assistência a gestantes e recém-natos (RN). Durante a gravidez, o estresse oxidativo pode influenciar no desenvolvimento de pré-eclâmpsia,¹ colaborar para a restrição de crescimento intrauterino³⁰ e a ruptura pré-parto das membranas, tanto em RN prematuros como a termo.³¹ O estresse oxidativo também foi implicado em muitas das desordens comuns a prematuros que incluem doença crônica de pulmão, hemorragia intraventricular, leucomalácia periventricular, retinopatia da prematuridade, enterocolite necrotizante e displasia broncopulmonar.^{32,33}

Vitamina E parece ter baixa toxicidade em humanos. Porém há evidência limitada na segurança de usar vitamina E na gravidez. Porém, estudos observacionais mostraram efeitos adversos inclusive fadiga, fraqueza, dermatite, função reduzida da tireoide, excreção urinária de andrógeno aumentada, ação reduzida de leucócitos e alteração dos fatores de coagulação, resultando em hemorragia aumentada em indivíduos deficientes de vitamina K.^{1,34} Os mecanismos que conduzem a alterações nos fatores de coagulação não estão bem estabelecidos, porém, sabe-se que a vitamina E pode potencializar o efeito de terapia

^I Médico, Mestre e doutor em Medicina Interna e Terapêutica e Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM). Médico pesquisador do Centro de Pesquisas em Revisões Sistemáticas do Centro Cochrane do Brasil. E-mail: hernani.jr@uol.com.br

^{II} Médico, Mestre e doutorando em Medicina Interna e Terapêutica e Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM). E-mail: docandre.lemos@gmail.com

anticoagulante, como warfarina. Crianças recém-nascidas têm deficiência relativa de vitamina K, conseqüentemente suplementação de vitamina E durante a gravidez pode influenciar numa maior deficiência de vitamina K no recém-nascido que pode levar ao sangramento. Em estudos controlados com suplementação de vitamina E em crianças prematuras para o tratamento da retinopatia da prematuridade, foi encontrado risco aumentado de sepse bacteriana e enterocolite necrotizante.³⁵

A necessidade de se demonstrar a eficácia e segurança do uso da vitamina E na gravidez é particularmente importante quando ela é administrada em doses altas. Apesar da falta de evidência em segurança, nos Estados Unidos foi fixado um limite superior tolerável de vitamina E em 1.000 mg por dia na gravidez.³⁶

Na colaboração Cochrane, encontramos uma revisão sistemática³⁷ específica sobre a suplementação de vitamina E na gravidez, isolada ou em combinação com outros suplementos. Quatro estudos envolvendo 566 mulheres grávidas com risco de pré-eclâmpsia ou já com estabelecida pré-eclâmpsia participaram dessa revisão. No desfecho “natimorto” nenhuma diferença foi encontrada entre as gestantes suplementadas com vitamina E quando comparadas com placebo [risco relativo (RR) de 0.77, intervalo de confiança (IC) de 95%, 0.35 a 1.71, dois estudos, 339 participantes]; no desfecho “nascimento prematuro” não houve diferença estatística entre os grupos controle e experimental (RR 1.29, IC 95%, 0.78 a 2.15, dois estudos, 383 participantes); no desfecho “restrição ao crescimento intrauterino”, a metanálise resultante não mostrou diferença entre os grupos suplementados e não suplementados com vitamina E (RR 0.72, IC de 95%, 0.49 a 1.04, dois estudos, 383 mulheres). Heterogeneidade foi encontrada na metanálise do desfecho “pré-eclâmpsia”: gestantes suplementadas com vitamina E comparadas com placebo tiveram o risco diminuído de desenvolvê-la clinicamente (RR 0.44, IC de 95%, 0.27 a 0.71, três estudos, 510 mulheres), usando-se na metanálise o modelo de efeito fixo; entretanto, esta diferença não pôde ser demonstrada quando foi utilizado o modelo de efeito randômico (RR 0.44, IC de 95%, 0.16 a 1.22, três estudos, 510 mulheres). Três desfechos foram fornecidos por somente um estudo e não foi possível fazer a metanálise, somente análises isoladas: morte neonatal, morte perinatal e peso ao nascer, nenhum deles apresentou diferença estatisticamente significativa para o grupo experimental ou controle.

Outra revisão sistemática³⁸ verificou a efetividade da vitamina E associada a vitamina C quando comparada com placebo. Essa revisão teve quatro estudos com participação de 4.680 gestantes. Não foram encontradas diferenças estatísticas significantes entre os grupos das vitaminas e placebo nos seguintes desfechos: pré-eclâmpsia ocorreu em 11% no grupo das vitaminas e em 11,4% no grupo controle (RR de 0.97, IC de 95%, 0.82 a 1.13); perda fetal ou neonatal ocorreu em 2,6% no grupo experimental e 2,3% no grupo placebo (RR de 1.10, IC de

95%, 0.78 a 1.57); a taxa de prematuridade foi de 19,5% no grupo das vitaminas e 18% no grupo controle (RR de 1.07, IC de 95%, 0.96 a 1.20).

Um estudo multicêntrico randomizado foi realizado na Austrália³⁹ em 1.877 gestantes, da 14^a à 22^a semana de gestação. As participantes receberam vitaminas E e C ou placebo. Pré-eclâmpsia existiu em 6% do grupo experimental e em 5% do grupo controle, RR de 1,20, IC: 0,82 a 1,75, sem significante diferença estatística para nenhum grupo, assim como nos desfechos mortalidade, taxas de prematuridade e efeitos adversos nos RN.

Outro estudo multicêntrico randomizado⁴⁰ avaliou a efetividade da suplementação de vitaminas E e C ou placebo em 2.410 gestantes com alto risco de pré-eclâmpsia definidos como: eclâmpsia ou pré-eclâmpsia em gravidez passada, síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas, plaquetopenia), hipertensão essencial requerendo medicação e diabetes tipo I ou II. Esse estudo apresentou um resumo sem dados estatísticos, porém, ratificando os resultados dos estudos anteriores apresentados, ou seja, sem diferença estatística entre o grupo experimental e o grupo placebo.

Muitos estudos sobre a suplementação de vitamina E na gravidez foram efetuados nos últimos 30 anos. A maioria com baixa qualidade metodológica e com um número pequeno de participantes. Muitas observações negativas e positivas foram expressas em experimentos com animais. Tudo isso é de extrema relevância porque levantou dúvidas, gerou incertezas e motivou a realização de estudos randomizados, multicêntricos e até mesmo de revisões sistemáticas. E, após tantos trabalhos, ficamos com a certeza de que a suplementação de vitamina E na gravidez é desnecessária e somente deve ser realizada em casos raríssimos.

INFORMAÇÕES

Endereço para correspondência:

Centro Cochrane do Brasil
Rua Pedro de Toledo, 598
Vila Clementino – São Paulo (SP)
CEP 04039-001
Tel./Fax. (11) 5575-2970/5579-0469
E-mail: cochrane.dmed@epm.br

Fontes de fomento: nenhuma

Conflito de interesse: nenhum

REFERÊNCIAS

1. Roberts DCK. Vitamin E. In: Truswell AS, Dreosti IE, English RM, Rutishauser IHE, Palmer N, editors. Recommended nutrient intakes. Australian papers. Mosman: Australian Professional Publications; 1990. p. 158-73.
2. Traber MG, Vitamin E. In: Shiels ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, editors. Modern nutrition in health and Disease. 9th edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999. p. 347-62.
3. Traber MG, Kayden HJ. Preferential incorporation of alpha-tocopherol vs gamma-tocopherol in human lipoproteins. *Am J Clin Nutr.* 1989;49(3):517-26.

4. Leo MA, Ahmed S, Aleynik SI, Siegel JH, Kasmin F, Lieber CS. Carotenoids and tocopherols in various hepatobiliary conditions. *J Hepatol.* 1995;23(5):550-6.
5. Burton GW, Ingold KU. Vitamin E: application of the principles of physical organic chemistry to the exploration of its structure and function. *Accounts of Chemical Research.* 1986;19(7):194-201. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ar00127a001>. Acessado em 2009 (1 out).
6. Burton GW, Joyce A, Ingold KU. Is vitamin E the only lipid-soluble, chain-breaking antioxidant in human blood plasma and erythrocyte membranes? *Arch Biochem Biophys.* 1983;221(1):281-90.
7. Ingold KU, Webb AC, Witter D, Burton GW, Metcalfe TA, Muller DP. Vitamin E remains the major lipid-soluble, chain-breaking antioxidant in human plasma even in individuals suffering severe vitamin E deficiency. *Arch Biochem Biophys.* 1987;259(1):224-5.
8. Kamal-Eldin A, Appelqvist LA. The chemistry and antioxidant properties of tocopherols and tocotrienols. *Lipids.* 1996;31(7):671-701.
9. Packer L. Vitamin E is nature's master antioxidant. *Science & Medicine.* 1994;1(1):54-63. Disponível em: <http://www.sciandmed.com/sm/journalviewer.aspx?issue=1075&article=869&action=1>. Acessado em 2009 (2 out).
10. Tappel AL. Vitamin E as the biological lipid antioxidant. In: *Vitamins and Hormones Advances in Research and Applications.* Vol. 20. San Diego: Academic Press Inc. 1962. p. 493-510.
11. Ishizuka T, Itaya S, Wada H, et al. Differential effect of the antidiabetic thiazolidinediones troglitazone and pioglitazone on human platelet aggregation mechanism. *Diabetes.* 1998;47(9):1494-500.
12. Rota S, McWilliam NA, Baglin TP, Byrne CD. Atherogenic lipoproteins support assembly of the prothrombinase complex and thrombin generation: modulation by oxidation and vitamin E. *Blood.* 1998;91(2):508-15.
13. Chan AC, Leith MK. Decreased prostacyclin synthesis in vitamin E-deficient rabbit aorta. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(11):2341-7.
14. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Domagala B, Dworski R, Basista M. Dietary supplementation with vitamin E in hyperlipoproteinemias: effects on plasma lipid peroxides, antioxidant activity, prostacyclin generation and platelet aggregability. *Thromb Haemost.* 1985;54(2):425-30.
15. Thorin E, Hamilton CA, Dominiczak MH, Reid JL. Chronic exposure of cultured bovine endothelial cells to oxidized LDL abolishes prostacyclin release. *Arterioscler Thromb.* 1994;14(3):453-9.
16. Tran K, Chan AC. R,R,R-alpha-tocopherol potentiates prostacyclin release in human endothelial cells. Evidence for structural specificity of the tocopherol molecule. *Biochim Biophys Acta.* 1990;1043(2):189-97.
17. Cavalier L, Ouahchi K, Kayden HJ, et al. Ataxia with isolated vitamin E deficiency: heterogeneity of mutations and phenotypic variability in a large number of families. *Am J Hum Genet.* 1998;62(2):301-10.
18. Rader DJ, Brewer HB Jr. Abetalipoproteinemia. New insights into lipoprotein assembly and vitamin E metabolism from a rare genetic disease. *JAMA.* 1993;270(7):865-9.
19. Sokol RJ, Butler-Simon N, Conner C, et al. Multicenter trial of d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate for treatment of vitamin E deficiency in children with chronic cholestasis. *Gastroenterology.* 1993;104(6):1727-35.
20. Kalra V, Grover J, Ahuja GK, Rathi S, Khurana DS. Vitamin E deficiency and associated neurological deficits in children with protein-energy malnutrition. *J Trop Pediatr.* 1998;44(5):291-5.
21. Laditan AA, Ete SI. Plasma alpha-tocopherol (vitamin E) levels and tocopherol-lipid ratio among children with protein-energy malnutrition (PEM). *Ann Trop Paediatr.* 1982;2(2):85-8.
22. Gross SJ, Landaw SA. The effect of vitamin E on red cell hemolysis and bilirubinemia. *Ann N Y Acad Sci.* 1982;393:315-22.
23. Sokol RJ, Kayden HJ, Bettis DB, et al. Isolated vitamin E deficiency in the absence of fat malabsorption--familial and sporadic cases: characterization and investigation of causes. *J Lab Clin Med.* 1988;111(5):548-59.
24. Kohlschütter A, Hübner C, Jansen W, Lindner SG. A treatable familial neuromyopathy with vitamin E deficiency, normal absorption, and evidence of increased consumption of vitamin E. *J Inher Metab Dis.* 1988;11 Suppl 2:149-52.
25. Muller DP, Lloyd JK, Wolff OH. The role of vitamin E in the treatment of the neurological features of abetalipoproteinemia and other disorders of fat absorption. *J Inher Metab Dis.* 1985;8 Suppl 1:88-92.
26. Schuelke M, Mayatepek E, Inter M, et al. Treatment of ataxia in isolated vitamin E deficiency caused by alpha-tocopherol transfer protein deficiency. *J Pediatr.* 1999;134(2):240-4.
27. Sokol RJ, Guggenheim MA, Lannaccone ST, et al. Improved neurologic function after long-term correction of vitamin E deficiency in children with chronic cholestasis. *N Engl J Med.* 1985;313(25):1580-6.
28. Brigelius-Flohé R, Kelly FJ, Salonen JT, Neuzil J, Zingg JM, Azzi A. The European perspective on vitamin E: current knowledge and future research. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(4):703-16.
29. Devaraj S, Adams-Huet B, Fuller CJ, Jialal I. Dose-response comparison of RRR-alpha-tocopherol and all-racemic alpha-tocopherol on LDL oxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17(10):2273-9.
30. Kingdom J, Huppertz B, Seaward G, Kaufmann P. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;92(1):35-43.
31. Woods JR Jr, Plessinger MA, Miller RK. Vitamins C and E: missing links in preventing preterm premature rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(1):5-10.
32. Saugstad OD. Hypoxanthine as an indicator of hypoxia: its role in health and disease through free radical production. *Pediatr Res.* 1988;23(2):143-50.
33. Saugstad OD. Update on oxygen radical disease in neonatology. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2001;13(2):147-53.
34. Bendich A, Machlin LJ. The safety of oral intake of vitamin E: data from clinical studies from 1986-1991. In: Packer L, Fuchs J, editors. *Vitamin E in health and disease* New York: Marcel Dekker; 1993. p. 411-6.
35. Johnson L, Bowen FW Jr, Abbasi S, et al. Relationship of prolonged pharmacologic serum levels of vitamin E to incidence of sepsis and necrotizing enterocolitis in infants with birth weight 1,500 grams or less. *Pediatrics.* 1985;75(4):619-38.
36. Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and Interpretation and Uses of DRIs, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids.* Washington, DC: National Academy Press; 2000. Disponível em: http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=9810&page=186-283. Acessado em 2009 (2 out).
37. Rumbold A, Crowther CA. Vitamin E supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD004069.
38. Polyzos NP, Mauri D, Tsappi M, et al. Combined vitamin C and E supplementation during pregnancy for preeclampsia prevention: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv.* 2007;62(3):202-6.
39. Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, Dekker GA, Robinson JS; ACTS Study Group. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med.* 2006;354(17):1796-806.
40. Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH.; Vitamins in Pre-eclampsia (VIP) Trial Consortium. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9517):1145-54.

Data de entrada: 14/9/2009

Data da última modificação: 30/10/2009

Data de aceitação: 30/10/2009

RESUMO DIDÁTICO

1. A vitamina E é considerada um antioxidante biológico por manter a integridade das membranas celulares.
2. Em adultos saudáveis a deficiência de vitamina E é raramente observada.
3. Deficiências de vitamina E podem ser vistas em crianças prematuras ou de baixo peso e naqueles com dificuldades na absorção de gorduras.
4. A suplementação de vitamina E na gravidez é desnecessária e somente deve ser realizada em casos raríssimos.