

# EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA E NA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

*Data de submissão: 03/04/2023*

*Data de aceite: 02/05/2023*

### **Maysa Souza de Alencar**

Universidade Federal do Maranhão  
(UFMA)  
São Luís- Maranhão, Brasil  
<https://lattes.cnpq.br/7461077360792025>

### **Odara Champoudry da Silva**

Universidade Federal do Maranhão  
(UFMA)  
São Luís- Maranhão, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/1132461131922695>

### **Bruno Araújo Serra Pinto**

Universidade Federal do Maranhão  
(UFMA)  
São Luís- Maranhão, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/2118005601454216>

### **Rômulo Brênno Lopes Fróes**

Universidade Federal do Maranhão  
(UFMA)  
São Luís- Maranhão, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/6899693545430012>

### **Lucas Martins França**

Universidade Federal do Maranhão  
(UFMA)  
São Luís- Maranhão, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/9196798135350419>

### **Karla Frida Torres Flister**

Universidade Federal do Maranhão  
(UFMA)  
São Luís- Maranhão, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/4709155952345142>

**RESUMO:** A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é a doença hepática de maior prevalência mundialmente, e é considerada a manifestação hepática da síndrome metabólica. É considerada uma doença multifatorial envolvendo fatores genéticos, ambientais e estilo de vida (dieta e sedentarismo). Uma vez que sua fisiopatologia envolve diversos sistemas e mecanismos, essa doença carece de estratégias terapêuticas que mitiguem a sua progressão. Neste contexto, a vitamina E é um importante candidato na terapia da DHGNA. Sendo assim, este estudo busca investigar e apresentar os principais efeitos terapêuticos da vitamina E no tratamento dessa doença. Para tanto, foi realizada uma revisão de literatura retrospectiva, descritiva e qualitativa de artigos científicos publicados no PUBMED no período de 2017 a 2022, sobre efeito terapêutico da vitamina E na DHGNA. Utilizando como descritores:

“*vitamin E*” AND “*non-alcoholic fatty liver disease*”. A vitamina E apresentou efeitos antioxidante, anti-inflamatória e anti-apoptótica, resultando na diminuição da progressão da doença para os estágios mais graves, como fibrose e cirrose. Dessa forma, a vitamina E é considerada composto bioativo promissor, com a capacidade de interferir sobre os múltiplos processos fisiopatológicos envolvidos com a progressão da DHGNA.

**PALAVRAS-CHAVE:** Vitamina E; Doença hepática gordurosa não alcoólica; Antioxidante.

## EFFECTS OF VITAMIN E SUPPLEMENTATION ON NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

**ABSTRACT:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most prevalent liver disease worldwide, and is considered the hepatic manifestation of the metabolic syndrome. It is considered a multifactorial disease involving genetic, environmental and lifestyle factors (diet and sedentary lifestyle). Since its pathophysiology involves several systems and mechanisms, this disease lacks therapeutic strategies that mitigate its progression. In this context, vitamin E is an important candidate for NAFLD therapy. Therefore, this study seeks to investigate and present the main therapeutic effects of vitamin E in the treatment of this disease. To this end, a retrospective, descriptive and qualitative literature review of scientific articles published in PUBMED from 2017 to 2022 on the therapeutic effect of vitamin E on NAFLD was carried out. Using as descriptors: “*vitamin E*” AND “*non-alcoholic fatty liver disease*”. Vitamin E showed antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic effects, resulting in slowing the progression of the disease to more severe stages, such as fibrosis and cirrhosis. Thus, vitamin E is considered a promising bioactive compound, with the ability to interfere with the multiple pathophysiological processes involved in the progression of NAFLD.

**KEYWORDS:** Vitamin E; Non-alcoholic fatty liver disease; Antioxidant.

## 1 | INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é caracterizada por uma lesão hepática que engloba desde uma esteatose hepática simples e pode evoluir para esteato hepatite não alcoólica, levando a quadros mais graves, como fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular (PODSZUN *et al.*, 2020). A DHGNA é a doença hepática mais prevalente no mundo, com cerca de 30% de prevalência na população mundial (AMANULLAH *et al.*, 2019), e presume-se que nos próximos 20 anos torne-se a doença crônica mais comum no ocidente, bem como a maior causa de transplante hepático no mundo (YOUNOSSI *et al.*, 2017).

Ademais, é considerada uma doença multifatorial envolvendo fatores genéticos, ambientais e estilo de vida como a dieta e o sedentarismo (FIERBINTEANU-BRATICEVICI *et al.*, 2017). Outrossim, essa doença está associada, sobretudo, a alterações metabólicas, como por exemplo, resistência à insulina, obesidade, hipertrigliceridemia e diabetes *mellitus* do tipo 2 (AMANULLAH *et al.*, 2019). Entretanto, é importante enfatizar que os mecanismos moleculares que desencadeiam a DHGNA não são completamente elucidados, porém, a hipótese dos múltiplos fatores destaca a resistência à insulina (RI) periférica como

condição inicial para o acúmulo de ácidos graxos (AG) no hepatócito (primeiro hit), uma vez que favorece a lipogênese e inibe a lipólise, aumentando excessivamente o aporte desse substrato para o fígado. Como resultado disto, o fígado esteatótico se torna vulnerável a múltiplos impactos (multiple hits), como: o estresse oxidativo, estresse do retículo endoplasmático (ERE), citocinas pró-inflamatórias produzidas pelo tecido adiposo e pela microbiota, que proporcionam o desenvolvimento das lesões hepatocelulares, inflamação e fibrose (TILG; ADOLPH; MOSCHEN, 2021).

Sendo assim, o estresse oxidativo é uma das vias envolvidas com o desenvolvimento da DHGNA. Nesse contexto, estudos sugerem o uso de substâncias antioxidantes como terapia farmacológica da DHGNA. Desse modo, a suplementação com tocoferol (vitamina E) é um provável tratamento para DHGNA, uma vez que essa vitamina tem uma importante ação antioxidante, atuando sobre as lesões hepáticas, inflamação e progressão dessa doença (MOCTEZUMA-VELÁZQUEZ, 2018).

## 2 | METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura com inclusão de ensaios clínicos publicados nos últimos 5 anos na base de dados PUBMED. Os descritores utilizados foram “*vitamin E*” AND “*non-alcoholic fatty liver disease*”. Após a pesquisa bibliográfica obteve-se 206 artigos, dos quais 12 foram incluídos neste estudo. Nesse sentido, os critérios de inclusão foram estudos clínicos redigidos em inglês e espanhol, que abordassem especificamente o tema e a problemática a ser discutida. Os critérios de exclusão foram artigos duplicados, artigos incompletos, estudos não disponíveis on-line e ensaios pré-clínicos (*in vivo e in vitro*). O Gráfico 1 demonstra a quantidade de artigos publicados nos últimos 5 anos na PUBMED acerca da suplementação vitamínica com vitamina E em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica.

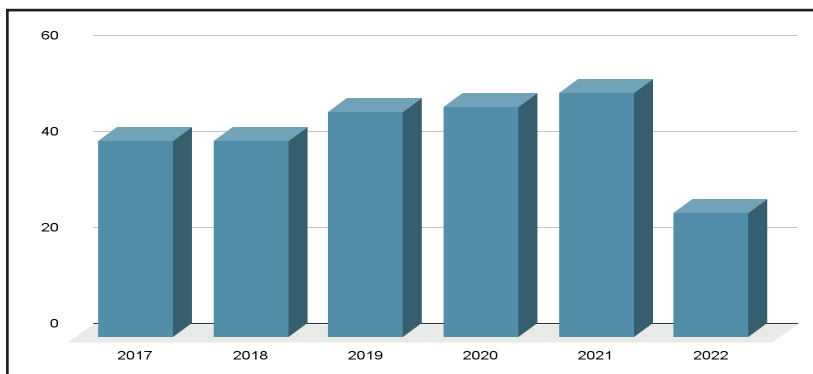


GRÁFICO 1- Quantidade de artigos por ano de publicação

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

### 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A DHGNA tem como principais alterações metabólicas a RI e o aumento da disponibilidade de ácidos graxos ao fígado, o que caracteriza essa doença como a manifestação hepática da síndrome metabólica (RAZA *et al.*, 2021). Nesse sentido, uma elevada carga de entrega de AG ao fígado resulta em estresse oxidativo, uma vez há uma sobrecarga da  $\beta$ -oxidação mitocondrial, resultando na disfunção mitocondrial e a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) (PERUMPAIL *et al.*, 2018).

As EROs atuam na progressão da DHGNA, visto que essas comprometem a síntese de nucleotídeos e proteínas, induzem apoptose, morte celular e inflamação, causando prejuízos funcionais ao fígado (AMANULLAH *et al.*, 2019). Desse modo, estudos apontam o tocoferol (vitamina E) como uma potencial opção terapêutica para a DHGNA.

A vitamina E é um antioxidante lipossolúvel que no tecido hepático impede a propagação de radicais livres, haja vista que tem a capacidade de doar um íon hidrogênio de seu anel cromanol para eliminar os radicais peróxil lipídicos (PERUMPAIL *et al.*, 2018), além de diminuir a síntese de óxido nítrico sintase e nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato, os principais contribuintes para o ambiente oxidativo (PODSZUN;FRANK, 2021). Ademais, a vitamina E interage com outros componentes celulares e promove um ambiente antioxidante. Nesse cenário, esse micronutriente favorece uma maior expressão proteica da superóxido dismutase, uma enzima com função antioxidante, além de elevar a atividade de demais enzimas antioxidantes, como por exemplo, a catalase e a glutatona peroxidase (NAGASHIMADA *et al.*, 2018). Vale ressaltar que o tocoferol reprime a peroxidação lipídica e impede a progressão do processo fibrótico e apoptose, pela inibição direta do fator de crescimento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), fator que medeia a transição epitelial-mesenquimal nos hepatócitos, o que pode transdiferenciá-los em miofibroblastos, contribuindo para a instalação da fibrose hepática.

É importante enfatizar que a vitamina E também apresenta atividade antiinflamatória e anti-apoptótica (ANUSHIRAVANIA,2019). A sua ação antiinflamatória está ligada com o aumento da síntese de adiponectina, que no fígado reduz a síntese de ácidos graxos, o que retarda o processo inflamatório (RAZA *et al.*, 2021). Enquanto sua atividade anti-apoptótica envolve o aumento da síntese da proteína anti-apoptótica BCL-2 e redução da síntese das proteínas pró-apoptóticas BAX e p53 (ANUSHIRAVANIA). Dessa forma, a vitamina E retarda a fibrose hepática e previne a cirrose, ambas condições fisiopatológicas da DHGNA (ANUSHIRAVANIA).

Dessa maneira, ensaios clínicos utilizando a vitamina E (400 UI/dia) comprovam melhorias na integridade do fígado de um paciente com DHGNA (VADARLIS *et al.*, 2021). Vale enfatizar que a American Association for the Study of Liver Disease e a European Association for the Study of the Liver recomendam o uso de vitamina E em doses de 800 UI/dia para pacientes com DHGNA (RAZA *et al.*, 2021), porém, alguns estudos apontam que

tratamento da DHGNA com doses altas de vitamina E (>400UI/dia) pode causar acidente vascular encefálico hemorrágico e câncer de próstata (NAGASHIMADA *et.al*; 2018).

Logo, todos esses efeitos supracitados da vitamina E atuam promovendo uma melhora no quadro clínico de pacientes com DHGNA.

## 4 | CONCLUSÃO

Portanto, a suplementação com vitamina E é um provável tratamento para pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica, devido sua elevada capacidade antioxidante, anti-apoptótica e anti-inflamatória. Sendo assim, estudos clínicos apontam que a vitamina E gera melhora significativa na progressão da doença hepática gordurosa não alcoólica. Porém, há necessidade de mais estudos para comprovar a eficácia e segurança do uso da vitamina E no tratamento dessa doença.

## REFERÊNCIAS

AMANULLAH, I. *et al.* **Effect of vitamin E in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.** Postgraduate Medical Journal, v. 95, n. 1129, p. 601-611, 2019.

ANUSHIRAVANI, A. *et al.* **Treatment options for nonalcoholic fatty liver disease: a double-blinded randomized placebo-controlled trial.** European journal of gastroenterology & hepatology, v. 31, n. 5, p. 613-617, 2019.

FIERBINTEANU-BRATICEVICI, C. *et al.* **Nonalcoholic fatty liver disease: one entity, multiple impacts on liver health.** Cell biology and toxicology, v. 33, n. 1, p. 5-14, 2017.

MOCTEZUMA-VELÁZQUEZ, C. **Tratamiento actual de la enfermedad por hígado graso no alcohólico.** Revista de Gastroenterología de México, v. 83, n. 2, p. 125-133, 2018.

NAGASHIMADA, M.; OTA, T. **Role of vitamin E in nonalcoholic fatty liver disease.** IUBMB life, v. 71, n. 4, p. 516-522, 2019.

PERUMPAIL, B. J. *et al.* **The Role of Vitamin E in the Treatment of NAFLD.** Diseases, v. 6, n. 4, p. 86, 2018.

PODSZUN, M. C. *et al.* **Vitamin E treatment in NAFLD patients demonstrates that oxidative stress drives steatosis through upregulation of de-novo lipogenesis.** Redox biology, v. 37, p. 101710, 2020.

PODSZUN, M. C.; FRANK, J. **Impact of vitamin E on redox biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease.** Redox Biology, v. 42, p. 101937, 2021.

RAZA, S. *et al.* **Vitamins and non-alcoholic fatty liver disease: A molecular insight.** Liver research, v. 5, n. 2, p. 62-71, 2021.

TILG, H.; ADOLPH, T. E.; MOSCHEN, A. R. **Multiple Parallel Hits Hypothesis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Revisited After a Decade.** Hepatology, 73, n. 2, p. 833-842, 2021.

VADARLIS, A. *et al.* **Systematic review with meta-analysis: the effect of vitamin E supplementation in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease.** *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 36, n. 2, p. 311-319, 2021.

YOUNOSSI, Z. M. *et al.* **Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes.** *Hepatology*, v. 64, n. 1, p. 73-84, 2017.