

# Vitaminas Lipossolúveis

*Prof. Mauro Pereira de Carvalho Salek<sup>1</sup>*

**Resumo:** Neste artigo será discutida a importância das vitaminas lipossolúveis na dieta, observando seu papel no metabolismo correlacionando com patologias decorrentes de sua deficiência. Este texto é uma adaptação da aula ministrada no primeiro ano do curso de Medicina.

**Abstract:** This paper will discuss the importance of liposoluble vitamins in the diet, observing its role in metabolism correlating with pathologies resulting from its deficiency. This text is an adaptation of the lecture given in the first year of the Medicine course.

## Introdução

Pelo menos desde o início do século XIX, imaginava-se que uma dieta constituída de glicídios, lipídios, proteínas e sais minerais seria suficiente para manter uma vida saudável. Porém, observações posteriores levaram a crer que a ingestão de outros nutrientes – como, por exemplo, suco de frutas – minimizava os sintomas de algumas doenças, às vezes chegando mesmo a curá-las. É o caso do escorbuto, moléstia decorrente da deficiência de vitamina C e que pode ser evitada com a ingestão de suco de laranja. Até que, em 1916, um médico alemão de nome Funk extraiu da casca do arroz uma substância que continha um grupamento amina, substância esta que se mostrou capaz de curar o beribéri, uma doença originada da deficiência de vitamina B<sub>1</sub>. Diante de tal constatação, o Dr. Funk classificou essa substância como sendo constituída por uma amina essencial à vida, uma amina da vida, uma VITAMINA.

Atualmente, as vitaminas são conceituadas como substâncias orgânicas, de baixo peso molecular, necessárias em pequenas concentrações por não fazerem parte das estruturas celulares e nem serem substratos energéticos. No entanto, desempenham funções específicas, fundamentais à manutenção da saúde e, portanto, da vida. Sua presença na dieta é obrigatória uma vez que não são sintetizadas pelo nosso organismo, salvo poucas exceções como, por exemplo, a vitamina D. Abaixo, seguem alguns exemplos das principais funções das vitaminas que serão estudadas neste artigo.

Vitamina A – manutenção da acuidade visual	
Vitamina D – manutenção da homeostasia óssea	
Vitamina E – antioxidante, combate os radicais livres	
Vitamina K – anti-hemorrágica, importante para a coagulação	sanguínea

## Classificação

- a) Hidrossolúveis – complexo B e vitamina C.

Não são armazenadas no nosso organismo, devendo estar sempre presentes na nossa dieta. São facilmente absorvidas. Vale observar que as vitaminas do complexo B, em sua maioria, são de extrema importância metabólica por desempenharem o papel de coenzimas.

- b) Lipossolúveis – vitaminas A, D, E e K.

<sup>1</sup> Professor da disciplina Iniciação à Prática Médica da Escola de Medicina Souza Marques.

São armazenadas principalmente (mas não unicamente) no fígado durante dias e até semanas, dispensando, assim, sua ingestão diária.

São absorvidas incorporadas aos quilomicrons → via linfática → quilomicrons remanescentes → circulação porta → fígado.

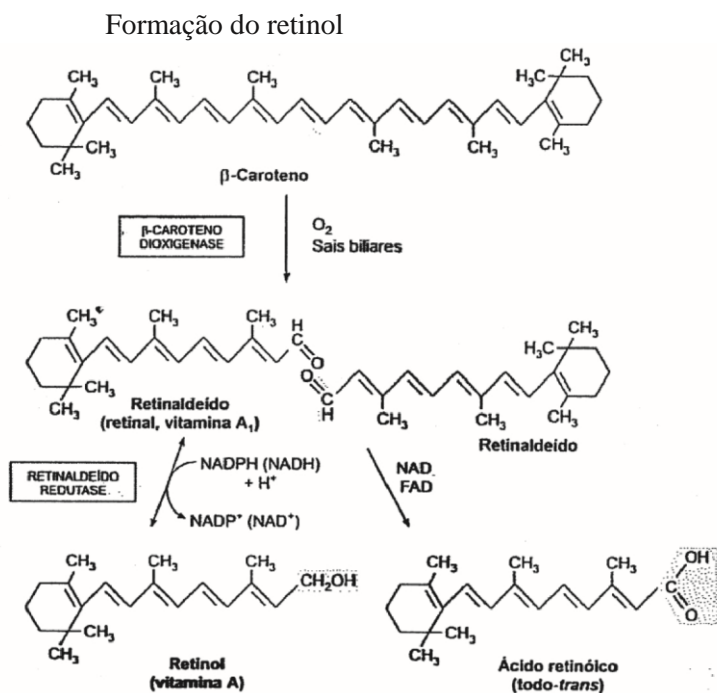
É conveniente lembrar que na dieta de origem vegetal as vitaminas lipossolúveis encontram-se sob a forma de provitaminas (inativas), devendo ser ativadas no nosso organismo. Já na dieta de origem animal, essas vitaminas estão presentes na forma ativa.

## Estudo das vitaminas lipossolúveis *Vitamina A* – antixeroftálmica

Os pigmentos carotenoides representam a principal forma de provitamina A. Seu exemplo mais importante é o  $\beta$  caroteno, presente na cenoura, batata doce, pêsego, alface, acelga, espinafre, apenas para citar alguns alimentos. No caso da ingestão de fígado, manteiga, gema de ovo e leite integral, a vitamina A encontra-se presente na sua principal forma ativa, o *retinol*, que é imediatamente absorvido da forma apresentada no esquema acima.

De maneira resumida, na presença da enzima  $\beta$  caroteno dioxigenase, oxigênio e sais biliares, o  $\beta$  caroteno é transformado em duas de suas formas ativas: o retinol na sua forma trans e o ácido retinoico, que serão posteriormente absorvidos. Vale lembrar que o trans retinol é a forma mais importante da vitamina A, não só do ponto de vista quantitativo, mas também por ser a única forma armazenável. No fígado, está armazenado associado ao *palmitato* (ácido graxo encontrado em maior quantidade no nosso organismo) e à RBP (proteína ligadora de retinol). O ácido retinoico, por sua vez, liga-se à albumina nas células hepáticas e, desta maneira, é transportado na circulação.

### Formação do retinol e ácido retinoico pela cisão oxidativa do $\beta$ caroteno



É curioso observar que somente 1/6 do  $\beta$  caroteno ingerido na dieta é transformado em vitamina A. Considerando-se que este pigmento carotenóide é hidrossolúvel, portanto não

armazenável, os 5/6 restantes são absorvidos e desempenham um papel importante como antioxidante em locais de baixas concentrações de oxigênio no nosso organismo.

Para que o trans retinol desempenhe suas funções, o complexo ao qual está associado sofre a ação catalítica de uma esterase específica, liberando, nas células hepáticas, palmitato e o trans retinol associado à RBP. E é assim, associado à RBP, que o trans retinol é encontrado na circulação. Tanto o ácido retinoico quanto o trans retinol agem como se fossem hormônios esteroides, ou seja, entram nas células-alvo, são transportados para o núcleo celular por proteínas citoplasmáticas específicas (como a CRBP), onde se ligam a receptores também específicos, controlando, assim, a expressão gênica. Principais funções da vitamina A

- ✓ Estimular a síntese de *transferrina*, proteína sintetizada no fígado, responsável pelo transporte de ferro das células hepáticas para os tecidos. Sua deficiência, portanto, pode causar anemia.
- ✓ Estimular a síntese de glicoproteínas, substância altamente viscosa, formando uma barreira protetora na superfície epitelial. São importantes para a integridade morfológica do tecido epitelial, mantendo-o lubrificado, flexível e hidratado.
- ✓ Inibir a síntese de queratinas de alto peso molecular. As queratinas são proteínas fibrosas extremamente insolúveis em água, que se constituem na principal proteína estrutural da epiderme, participando da formação da barreira hídrica epidérmica.

A deficiência de vitamina A provoca redução da síntese de glicoproteínas e aumento na de queratinas de alto peso molecular. A consequência será um tecido epitelial queratinizado, córneo, desidratado, menos flexível, com aspecto esfolado, áspero, podendo apresentar microfissuras, favorecendo, eventualmente, a entrada de bactérias causadoras de quadros infecciosos. A deficiência severa de vitamina A pode, por exemplo, levar a um quadro de hiperqueratose folicular.

#### *A vitamina A e a visão*

De uma maneira simplificada, sabe-se que quando um fóton de luz atinge a retina ocorrem transformações *bioquímicas* e *fisiológicas*. Essas transformações desencadeiam um impulso nervoso que, através do nervo ótico, impressiona o cérebro, dando a sensação de visão. Assim, a retina deve ser constituída por células capazes de absorver a luz: *bastonetes* e *cones*. Os bastonetes são responsáveis pela acuidade visual em ambientes de pouca luminosidade e pela visão em branco e preto. Os cones são responsáveis pela acuidade visual em ambientes sob luz intensa e pela visão a cores.

Como exemplo da importância da vitamina A para a visão, analisaremos as transformações bioquímicas que ocorrem nos bastonetes.

Nestas células, existe uma proteína conjugada, com peso molecular de 40.000 daltons, chamada RODOPSINA (pigmento visual), constituída por uma parte proteica denominada OPSINA, associada a um radical prostético CISRETINAL (forma aldeídica da vitamina A). A incidência de luz faz com que a rodopsina sofra uma mudança de conformação (transformação bioquímica) com a dissociação da parte proteica do radical prostético, obtendo-se opsina e TRANS RETINAL. Portanto, para que os bastonetes continuem a exercer o seu papel na acuidade visual, é absolutamente fundamental a manutenção de concentrações intracelulares adequadas de *rodopsina*, o que só é possível devido à existência de mecanismos de regeneração desta proteína. Quanto mais rápida a regeneração, maior será a acuidade visual sob luz escassa.

Mecanismos:

1) Na retina, o trans retinal sofre a ação catalítica de uma isomerase e transforma-se em cis retinal que, ao se associar à opsina, forma a RODOPSINA.

2) Na retina, trans retinal redutase trans retinol isomerase cis retinol redutase cis retinal + opsina → RODOPSINA

3) Parte do trans retinol formado na retina (mecanismo 2) vai para a circulação, associandose à RBP para desempenhar suas funções em outras células-alvo. Com isso, é necessária a reposição das concentrações de trans retinol nos bastonetes, a partir da vitamina A armazenada no fígado.

Como vimos anteriormente, após a ação catalítica de uma esterase específica nas células hepáticas, o complexo trans retinol-RBP vai para a circulação e, nos bastonetes, o trans retinol da dieta (RBP permanece na circulação) pode seguir dois caminhos para a regeneração da rodopsina.

1) trans retinol isomerase cis retinol redutase cis retinal+opsina  
→ RODOPSINA

2) trans retinol redutase trans retinol isomerase cis retinal+opsina  
→ RODOPSINA

A deficiência da vitamina A, quando os depósitos hepáticos estão praticamente exauridos, pode levar à cegueira noturna. Quando a deficiência vitamínica é severa, pode levar à *xerofthalmia*, isto é, à perda permanente da visão, devido à queratinização do tecido epitelial do olho. Não custa lembrar que esta queratinização pode ocorrer também nos tecidos epiteliais presentes na pele, nos pulmões e nos tratos gastrointestinal e genito-urinário.

#### *Vitamina D – antirraquítica*

A vitamina D, juntamente com o paratormônio e a calcitonina, desempenha um papel de extrema importância no metabolismo do cálcio e do fosfato. Deve-se frisar que o cálcio está envolvido diretamente em eventos fisiológicos como a contração muscular, a coagulação sanguínea e a excitose.

O fosfato, por sua vez, é constituinte obrigatório dos nucleotídeos, unidades fundamentais na formação dos ácidos nucleicos. O exemplo mais marcante de um nucleotídeo é o ATP (adenosina trifosfato), fonte de energia metabólica essencial à vida. Vale lembrar que cerca de 99% do cálcio e fosfato existentes em nosso organismo estão armazenados nos ossos e nos dentes. De uma maneira menos aprofundada, pode-se dizer que o paratormônio (PTH), hormônio produzido pelas paratireoides, está envolvido na mobilização de cálcio e fosfato dos ossos – processo conhecido como reabsorção óssea -, sendo, portanto, *hipercalcemiante*.

Já a calcitonina, hormônio formado nas células C da tireoide, está envolvido na formação do osso e é *hipocalcemiante*.

A vitamina D, como veremos a seguir, participa tanto da formação do osso, quanto da sua “destruição”, em um processo chamado de remodelação óssea. Por ser uma substância tão necessária a uma vida sadia, é conveniente saber como pode ser obtida:

– em alimentos como fígado, gema de ovo, arenque, sardinha e salmão; – pela exposição casual ao sol, que é a maneira pela qual cerca de 90 a 95% das necessidades de vitamina D são supridas nas pessoas.

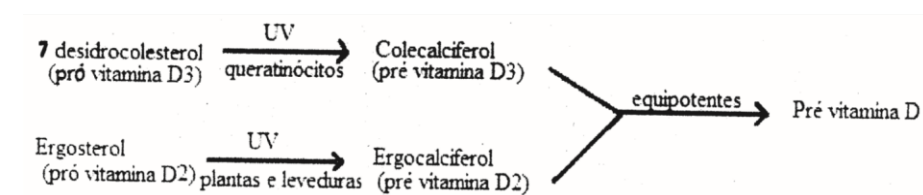
A deficiência de vitamina D na infância tem como consequência o raquitismo, ou seja, diminuição do processo de mineralização dos ossos em crescimento, acarretando deformação óssea e, conseqüentemente, maior suscetibilidade a fraturas. Nos adultos, principalmente idosos

que não se expõem ao sol com tanta frequência, a deficiência de vitamina D causa a osteomalácia, isto é, a desmineralização dos ossos, aumentando a possibilidade de fraturas.

É curioso observar que, pelo fato de a vitamina D poder ser sintetizada pele nosso organismo, todos os autores a consideram como sendo um *hormônio*.

### Produção de vitamina D

Nos queratinócitos – tipo celular predominante na epiderme – está presente o 7 deidrocolesterol (provitamina D<sub>3</sub>) que, com a incidência de raios ultravioletas (sol), se transforma em colecalciferol (pré-vitamina D<sub>3</sub>). Plantas e leveduras, nas quais está presente o ergosterol (provitamina D<sub>2</sub>), podem ser irradiadas comercialmente para a formação do ergocalciferol (prévitamina D<sub>2</sub>). As pré-vitaminas D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub> assim obtidas são equipotentes do ponto de vista fisiológico (pré-vitamina D).



O destino da pré-vitamina D é o fígado, local de seu armazenamento. Para chegar às células hepáticas, ela é transportada na circulação pelas  $\alpha$  globulinas (proteínas ligadoras de vitamina D). Nas mitocôndrias das células hepáticas e na presença de uma enzima chamada 25 hidroxilase, a pré-vitamina D é transformada em 25 hidroxí vitamina D (25 OH colecalciferol). Além de ser a forma armazenável dessa substância, é a que existe em maior concentração no sangue. Deve-se salientar que o 25 OH colecalciferol não é, ainda, a forma ativa da vitamina D.

### Ativação da vitamina D

A 25 OH vitamina D, associada às  $\alpha$  globulinas, é transportada do fígado para as células renais (túbulo contornado proximal). Nas mitocôndrias dessas células, e com a ação catalítica da 1 $\alpha$  hidroxilase, ocorre a formação da 1,25 dihidroxí vitamina D (1,25 di OH colecalciferol), sua forma ATIVA, também chamada de hormônio D ou calcitriol. **25 hidroxí vitamina D** 1 $\alpha$  hidroxilase **1,25 dihidroxí vitamina D** (forma ativa)

O AMP cíclico, 2º mensageiro do PTH, é o responsável pela ativação da 1  $\alpha$  hidroxilase, confirmando a participação decisiva desse hormônio na ativação da vitamina D. Ressalte-se que a principal circunstância fisiológica de estímulo à liberação do paratormônio é a *hipocalcemia*.

A vitamina D ativa controla a sua própria formação, pois em concentrações elevadas inibe a 1- $\alpha$ -hidroxilase e ativa a 24-hidroxilase. Dessa maneira, forma-se o 24,25 dihidroxí vitamina D, que é *inativa*.

### Funções da vitamina D

A vitamina D age, também, como se fosse um hormônio esteroide; portanto, controla a síntese de proteínas nas respectivas células-alvo.

✓ 1ª célula-alvo: células intestinais. A vitamina D estimula a absorção de cálcio proveniente da dieta. Esta absorção se dá através de canais de cálcio presentes na membrana luminal (ML)

das células intestinais e, imediatamente, no meio intracelular liga-se a calbindinas (proteínas ligadoras de cálcio) que, por sua vez, fazem o seu transporte até a membrana baso lateral (MBL), com o objetivo de atingir a circulação. Para este processo, é importante a participação da bomba de cálcio (ATPase dependente de cálcio). Como hormônio esteroide, a vitamina D estimula tanto a síntese de calbindinas quanto a da ATPase dependente de cálcio. Constatase que a vitamina D tem uma ação sinérgica ao PTH, ao também contribuir para o aumento do cálcio circulante. A hipercalcemia resultante das ações do PTH e da vitamina D é a circunstância fisiológica que inibe a liberação do paratormônio pelas paratireoides. Desta maneira, o processo de reabsorção óssea é momentaneamente contido. Além desse fato, as células paratireoidianas são a 2ª célula-alvo da vitamina D, onde esta inibe a síntese do PTH, hormônio proteico com 84 aminoácidos na sua estrutura. Registre-se que a absorção de fosfato da dieta também é dependente da vitamina D, embora seu mecanismo não esteja totalmente esclarecido.

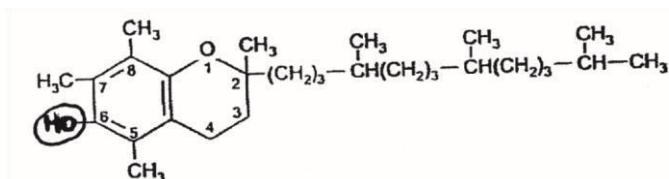
✓ 3ª célula-alvo: osteoblastos – células envolvidas na formação dos ossos. Os ossos, de maneira simplificada, são formados pela matriz orgânica e pela inorgânica. A matriz inorgânica é constituída por cristais de hidroxiapatita, mineral ósseo constituído principalmente pelo fosfato de cálcio – sal insolúvel em pH alcalino. A matriz orgânica é constituída, principal mas não unicamente, pelo colágeno (que representa cerca de 80% do seu conteúdo proteico) associado à osteocalcina – proteína fixadora de cálcio (hidroxiapatita), sendo esta responsável por 15 a 20% do conteúdo proteico da referida matriz. Nos osteoblastos, a vitamina D inibe a síntese do colágeno, demarcando, assim, a área a ser mineralizada, e, ao mesmo tempo, contribui para a mineralização dos ossos ao estimular a síntese de osteocalcina. Uma observação interessante é sobre uma possível participação da vitamina K no processo de fixação de cristais de hidroxiapatita na osteocalcina. Isto porque, como será explicado mais adiante, esta vitamina é essencial para a criação dos sítios de ligação para o cálcio. Na presença da vitamina D ocorre nos osteoblastos uma cascata de sinalização celular que é mediada por *citocinas*. Em função disto é que se dá a diferenciação, o recrutamento e a fusão dos precursores dos osteoclastos, com a conseqüente formação de *osteoclastos ativos*, dando início ao processo de reabsorção óssea. Conclui-se, assim, que a vitamina D controla, de fato, o processo de remodelação óssea.

### Vitamina E – tocoferol

A vitamina E está amplamente distribuída na natureza, principalmente nos óleos vegetais, sementes e nos vegetais verde-escuros, por exemplo. Presente nos alimentos sob a forma de substâncias conhecidas como tocoferóis, a vitamina E é armazenada no fígado e, principalmente, no tecido adiposo.

Existem quatro tipos de tocoferol de ocorrência natural: alfa, beta, gama e delta. O  $\alpha$  tocoferol é o mais importante do ponto de vista quantitativo e o de maior atividade biológica.

Os tocoferóis são constituídos por um núcleo químico chamado TOCOL, do qual faz parte uma hidroxila fenólica que confere o caráter *antioxidante* da vitamina E. Esta ação antioxidante é absolutamente necessária no combate aos radicais livres em locais no nosso organismo onde as concentrações de oxigênio são elevadas, como é o caso dos eritrócitos, luz intestinal, pulmões e retina.





## $\alpha$ tocoferol

Ao transferir o hidrogênio da sua hidroxila fenólica para os radicais livres, os tocoferóis interrompem as suas ações destrutivas (oxidação). Para a regeneração da hidroxila fenólica dos tocoferóis, é imprescindível a participação da vitamina C (ácido ascórbico). Devido a esse mecanismo de regeneração, não é necessária a ingestão de grandes quantidades de vitamina E para a manutenção de seus níveis fisiológicos.

### *Algumas funções da vitamina E*

✓ A vitamina E, na luz intestinal (onde é alta a concentração de oxigênio), protege as duplas ligações presentes no  $\beta$  caroteno e na vitamina A. Sem essa proteção, certamente ocorreria uma oxidação aleatória dessas substâncias, resultando em deficiência de vitamina A. ✓ A vitamina E é lipofílica, tendo grande afinidade pelos fosfolipídios presentes nas membranas mitocondrial e plasmática e no REL. Esses fosfolipídios, por serem muitas vezes constituídos por ácidos graxos poli-insaturados, dependem da proteção dos tocoferóis contra o ataque dos agentes oxidantes, com a consequente manutenção da integridade morfológica das membranas celulares e subcelulares. A anemia hemolítica é uma das consequências da deficiência severa de vitamina E, sabendo-se que nos eritrócitos existem grandes quantidades de oxigênio.

✓ A vitamina E participa da síntese do HEME, radical prostético da hemoglobina. Sua deficiência acarretará uma vida eritrocitária curta, em função de menores concentrações de hemoglobina.

✓ A vitamina E é transportada na circulação pela LDL, impedindo, com isso, sua oxidação. Este fato pode ser considerado importante para a redução do risco de doença cardiovascular, pois a forma oxidada da LDL é aterogênica. É necessário ressaltar que essa lipoproteína de baixa densidade, quando oxidada, torna-se insolúvel, depositando-se na parede das artérias.

### *Vitamina K – anti-hemorrágica*

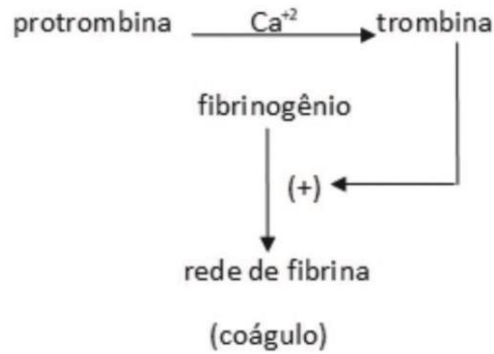
Existem três tipos de vitamina K:

- ✓  $K_1$  – filoquinona, encontrada naturalmente em verduras, cereais, frutas e óleos vegetais.
- ✓  $K_2$  – menaquinona, produzida no nosso organismo pelas bactérias da microflora intestinal, é armazenada no fígado. Também pode ser obtida por meio da ingestão de carnes. ✓  $K_3$  – menadiona, sintética, hidrossolúvel e transformada no fígado em vitamina  $K_2$  por meio de um processo de alquilação. Vale ressaltar que esta vitamina não é formada no nosso organismo, nem está presente na dieta.

Por ser anti-hemorrágica, a vitamina K tem uma participação estreita no processo de coagulação sanguínea.

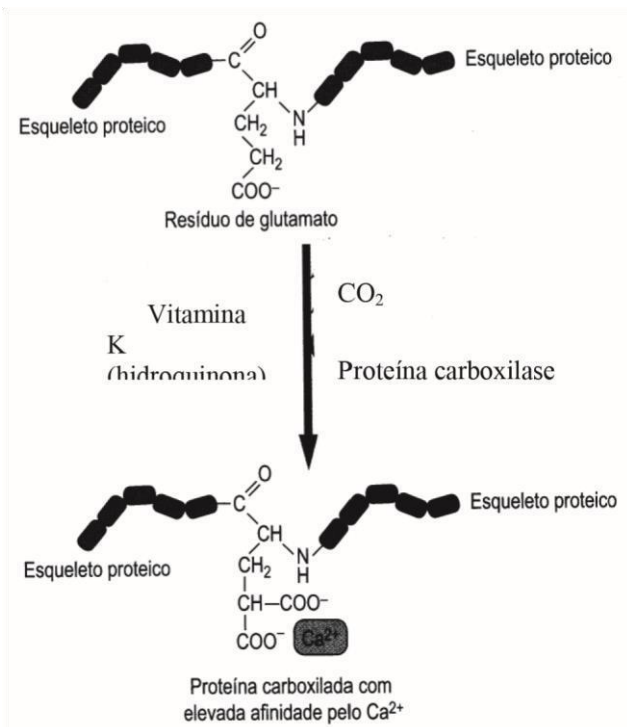
### *Mecanismo de ação*

Para melhor entendimento do mecanismo de ação da vitamina K, é importante, inicialmente, observar o final da cascata de coagulação sanguínea:



A protrombina é uma proteína sintetizada no fígado sob a forma de pré-protrombina, ou seja, sem sítios de ligação para o cálcio, indispensáveis para a formação da trombina. A criação dos sítios de ligação para o cálcio, por meio de um mecanismo pós traducional, será explicado a seguir: a pré-protrombina, cuja estrutura contém 10 resíduos de glutamato (aminoácido de grande importância fisiológica), na presença de  $\text{CO}_2$  e com a ação catalítica da proteína carboxilase, é transformada em protrombina, com a formação do  $\gamma$  carboxiglutamato. Desta maneira, observase que os resíduos carboxilados, necessários para a quelação do cálcio, estão presentes na estrutura da proteína (protrombina).

A vitamina K, na sua forma reduzida (hidroquinona), participa do processo descrito acima ao desempenhar o papel de coenzima da proteína carboxilase. Ao final da reação de transformação do glutamato em  $\gamma$  carboxiglutamato, a vitamina K estará na sua forma oxidada (quinona). Para voltar a sua forma atuante como coenzima (hidroquinona), a quinona sofrerá a ação catalítica de uma redutase.



#### Carboxilação dos resíduos de glutamato

Alguns fármacos do grupo dos dicumarínicos, como a varfarina, exercem o papel de anticoagulantes ao inibir a atividade catalítica da redutase, podendo, assim, ser utilizados no tratamento de doenças relacionadas à trombose.



A deficiência da vitamina K pode causar a doença hemorrágica do recém-nascido. Os bebês, principalmente os prematuros, são susceptíveis à doença porque, além de a placenta não permitir a passagem da vitamina para o feto de forma eficiente, o trato intestinal é estéril e, dessa forma, não haverá fonte de vitamina K por alguns dias após o nascimento. O tratamento desses bebês com menadiona (vitamina K<sub>3</sub>) pode favorecer a coagulação sanguínea.

## Referências bibliográficas

- BAYNES, J. W. *Bioquímica médica*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
- BERG, J. M.; TYMOCZKO, J. L.; STRYER, L. *Bioquímica*. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2014.
- BURTIS, C. A.; ASHWOOD, E. R.; BURNS, D. E. *Fundamentos de química clínica*. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- DEVLIN, T. M. *Manual de bioquímica com correlações clínicas*. 7ª ed. São Paulo: E. Blücher, 2011.
- GUYTON, A. C. *Tratado de fisiologia médica*. 12ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
- HOLICK, M. F. *Vitamina D – Como um tratamento tão simples pode reverter doenças tão importantes*. Curitiba: Fundamento, 2012.
- MURRAY, R. K. *Bioquímica ilustrada de Harper*. 30ª ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.
- NELSON, D. L. *Princípios de bioquímica de Lehninger*. 6ª ed. Porto Alegre: ArtMed, 2014.
- VOET, D.; VOET, J. *Bioquímica*. 4ª ed. Porto Alegre: ArtMed, 2013.