



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Mecanismos de neuroproteção dos tocotrienóis: Revisão de Literatura

ANA CAROLINA PEREIRA PLÁ

BRASÍLIA

2018



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Mecanismos de neuroproteção dos tocotrienóis: Revisão de Literatura

Trabalho de Curso submetido ao Departamento de Nutrição, da Universidade de Brasília, como parte dos requisitos necessários para a conclusão do curso de Bacharelado em Nutrição.

Orientadora: Profa. Dra. Nathalia Marcolini Pelucio Pizato

BRASÍLIA
2018

SUMÁRIO

RESUMO.....	4
1. INTRODUÇÃO.....	5
2. OBJETIVOS.....	7
2.1 OBJETIVO GERAL.....	7
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	7
3. METODOLOGIA.....	8
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	9
4.1 VITAMINA E.....	9
4.1.1 DESCRIÇÃO DA VITAMINA E.....	9
4.1.2 OS TOCOTRIENÓIS.....	12
4.1.3 METABOLISMO DA VITAMINA E.....	12
4.1.4 DOSE DE TOCOTRIENÓIS.....	13
4.2 FISIOPATOLOGIA DAS DOENÇAS CEREBRAIS.....	14
4.2.1 DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS.....	14
4.2.2 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL.....	15
4.3 MECANISMOS DE NEUROPROTECAO DOS TOCOTRIENOS.....	16
4.3.1 INIBIÇÃO DA FOSFOLIPASE A2.....	16
4.3.2 INIBIÇÃO DA 12-LIPOOXIGENASE.....	18
4.3.3 VIA FOSFATIDILINOSITOL-3-QUINASE/PROTEINAQUINASE B (PI3K/AKT)	20
4.3.4 INDUÇÃO DA PROTEÍNA ASSOCIADA A RESISTÊNCIA A MULTIDROGAS 1 (MRP1)	21
4.4 VISÃO GERAL.....	22
5. CONCLUSÃO.....	25
6. REFERÊNCIAS	26

RESUMO

O termo vitamina E descreve dois compostos, tocoferóis e tocotrienóis. Os tocotrienóis são a forma de vitamina E menos conhecida, porém, exercem funções não compartilhadas com os tocoferóis, como neuroproteção. Esta revisão apresenta a descrição dos mecanismos até agora descritos de neuroproteção exercidos pelos tocotrienóis. O aumento da expectativa de vida aumenta a prevalência de doenças neurodegenerativas, assim justifica-se esta revisão de literatura com o intuito de revisar e descrever os prováveis mecanismos neuroprotetores dos tocotrienóis e seu papel na prevenção de doenças neurológicas. Os tocotrienóis mostraram seu papel neuroprotetor através de 4 mecanismos já elucidados: Inibição da cPLA2, inativando sua fosforilação e translocação; Inibição da 12-LOX reduzindo a perda do miR-29b; Ativação da via PI3K/AKT; Indução da MRP1 com o aumento da expressão do miR-199a5p. O papel neuroprotetor em todos os mecanismos ocorreu com suplementação de doses nanomolares dos tocotrienóis. Porém, mais estudos são necessários para determinar dose/duração da suplementação de tocotrienóis necessária para neuroproteção.

PALAVRAS-CHAVE: tocotrienóis, neuroproteção, mecanismos.

ABSTRACT

The term vitamin E describes 2 compounds, tocopherols and tocotrienols. Tocotrienols are the least known form of vitamin E. However, tocotrienols possess properties not shared with tocopherols, such as neuroprotection. This review presents a description of neuroprotective mechanism of tocotrienols. A higher life expectancy can increase prevalence of neurodegenerative diseases. This literature review is justified in order to review and describe the probable neuroprotective mechanism of tocotrienols and their role in preventing neurological diseases. tocotrienols exercise their neuroprotective role by four mechanisms: Inhibition of cPLA2, inactivating its phosphorylation and translocation; Inhibition of 12-LOX reducing miR-29b loss; Activation of PI3K / AKT pathway; Induction of MRP1 with increased expression of miR-199a5p. The neuroprotective role in all mechanisms occurred with supplementation of nanomolar doses of tocotrienols. However, further studies are warranted to determine dose / duration of tocotrienol supplementation required for neuroprotection.

KEY-WORDS: tocotrienols, neuroprotection, mechanisms.

1. INTRODUÇÃO

Atualmente incuráveis e debilitantes, as doenças neurodegenerativas (DN) causam a degeneração progressiva e morte dos neurônios. A previsão da Organização Mundial da Saúde (OMS) é que até 2050 as DN vão atingir 30 milhões de pessoas apenas na Europa e Estados Unidos (BEAL, 2006). Na América Latina atualmente 1,8 milhões de pessoas possuem doenças relacionadas a demências. É previsto que em 2040 esse número chegue a 9,1 milhões, se aproximando a América do Norte com 9,2 milhões de casos (PRINCE *et al.*, 2010).

Alguns exemplos de DN são doenças de Alzheimer (DA), doença de Parkinson (DP), doença de Huntington (DH), Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), entre outras. Essas doenças causam perda de movimentos devido a destruição celular, conhecido como ataxia, e/ou de função mental, as demências. As DN geram um grande impacto social e econômico para as pessoas afetadas, mostrando a importância de novos tratamentos que visem melhorar a qualidade de vida do paciente, e retardando os sintomas (JPND, 2017).

A vitamina E é uma substância descoberta em 1922, por Herbert Evans e Katherine Scott Bishop, que inicialmente mostrou-se necessária para a reprodução sexual, evidenciando sua importância para humanos e animais e, sendo classificada como uma vitamina (SCHUBERT *et al.*, 2018). Posteriormente, foram identificadas diversas outras propriedades atribuídas a vitamina E, como a sua capacidade antioxidante, propriedades anticâncer, capacidade de diminuição de colesterol e neuroprotetora (PATEL *et al.*, 2015).

O termo vitamina E não engloba uma única substância, mas sim 8 isoformas diferentes, subdivididas em quatro tocotrienóis (α -, β -, γ -, e δ -) e quatro tocoferóis (α -, β -, γ -, e δ -), sendo suas isoformas definidas pela posição e seu nível de metilação (MUSA *et al.*, 2017). Os tocoferóis são considerados mais abundantes em fontes alimentares e são encontrados em alimentos como vegetais folhosos verdes, amêndoas, avelãs e óleo de girassol. Já os tocotrienóis, estão presentes em maior concentração em alimentos como cereais, óleo de palma e óleo de farelo de arroz (SCHMOLZ *et al.*, 2016). Os tocotrienóis diferem dos tocoferóis por possuírem uma cadeia lateral insaturada, com três duplas ligações em seus carbonos 3, 7 e 11 (FU *et al.*, 2014).

Os tocotrienóis, diferentemente dos tocoferóis, já foram relacionados diversas vezes como agentes neuroprotetores (MAKPOL *et al.*, 1997; RENUKA *et al.*, 2007). Os tocotrienóis possuem uma baixa concentração no sangue, devido a falta de um transportador próprio. Os tocoferóis possuem a Proteína de Transferência de α -Tocoferol (α -TTP), responsável pelo transporte dos tocoferóis pelo sangue para os tecidos. Apesar de não possuírem uma proteína própria para seu transporte, já foi visto que os tocotrienóis podem atingir camadas cerebrais, por mecanismos não muito elucidados, porém independentes da α -TTP. Apenas quantidades presente na alimentação são suficientes para que eles atinjam essas camadas, o que reforça a substância como um importante agente de neuroproteção (SEN *et al.*, 2004).

Os tocotrienóis são considerados potentes neuroprotetores, atuando tanto pela sua ação antioxidante, quando por outras vias de inibição celular. Ainda são poucos os estudos que analisam e descrevem os mecanismos moleculares que dão origem aos efeitos protetores observados, e os mecanismos de ação ainda são pouco elucidados, o que gera uma análise superficial do papel dos tocotrienóis na prevenção das doenças neurodegenerativas. (KHANNA *et al.*, 2013) (PATEL *et al.*, 2015) (GOPALAN *et al.*, 2015). Conhecer esses mecanismos que estão envolvidos na proteção celular é essencial para o desenvolvimento de novos tratamentos para essas doenças.

Considerando que os tocotrienóis estão presentes na alimentação, e que o aumento da expectativa de vida das pessoas pode aumentar a prevalência de DN na população, justifica-se esta revisão de literatura com o intuito de revisar e descrever os prováveis mecanismos neuroprotetores dos tocotrienóis e seu papel na prevenção de doenças neurológicas.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão narrativa de literatura sobre os mecanismos de ação pelo quais os tocotrienóis atuam como agentes neuroprotetores em doenças neurodegenerativas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever os diferentes tipos de vitamina E e seus efeitos fisiológicos;
Descrever os efeitos moleculares e mecanismos de ação dos tocotrienóis como forma de prevenção de doenças neurodegenerativas;

3. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura. Foi realizada uma análise de busca bibliográfica sobre os tocotrienóis e seus mecanismos de neuroproteção nas bases de dados “*pubmed*”, “*lilacs*” e “*scielo*”. Os dados das 3 bases foram cruzados, para que não houvesse repetição de artigos. Foram considerados para o trabalho artigos de 2008 até 2018, publicados em língua inglesa ou portuguesa.

Foram empregados os descritores ‘*tocotrienols*’, ‘*neuroprotective*’, ‘*review*’, ‘*vitamin E*’, ‘*neuroprotection*’ e ‘*mechanism*’, isolados ou de forma combinada.

Os critérios de inclusão foram apresentar palavras chave no título ou resumo, apresentar associação entre a vitamina E e neuroproteção ou entre os tocotrienóis e neuroproteção, uso de tocotrienóis, e descrever mecanismos de ação propostos. Os critérios de exclusão foram abordagem de outros nutrientes, abordagem apenas de tocoferóis, uso de fração rica de tocotrienóis (25% de tocoferóis e 75% de tocotrienóis), mecanismos de neuroproteção antioxidantes dos tocotrienóis, não descrição de mecanismos de ação neuroprotetores, abordagem de outras doenças não degenerativas.

Após a coleta dos dados bibliográficos foi feita a leitura de todo material encontrado e selecionado, e as principais informações foram compiladas. Posteriormente foi realizada uma análise descritiva das mesmas buscando estabelecer a melhor compreensão do tema, ampliando o conhecimento sobre os tocotrienóis e doenças neurodegenerativas para a elaboração do referencial teórico.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Revisões narrativas possuem um papel essencial na educação continuada, pois permitem uma atualização do conhecimento, sobre um tema específico, evidenciando novas ideias, métodos e subtemas. Foi realizado, por meio de uma análise ampla da literatura, estabelecendo uma metodologia rigorosa e replicável em nível de reprodução de dados (TOLEDO, 2017).

Foram encontrados inicialmente 174 artigos em 22 de outubro de 2018. Após a leitura de título ou abstract, foram selecionados 36 artigos, sendo que 6 foram incluídos na análise de mecanismos de neuroproteção. Os outros compuseram a base bibliográfica da pesquisa.

4.1 VITAMINA E

4.1.1 DESCRIÇÃO DA VITAMINA E

A vitamina E é um composto que foi descoberto por Evans e Bishop em 1922, quando demonstraram que ratos alimentados com uma dieta baseada em alimentos de origem animal, e adequada em vitaminas A, B e C, não se reproduziam (PATEL *et al.*, 2011). Após suplementarem os ratos com folhas de alfafa (ricas em vitamina E), foi verificado que a esterilidade causada pela dieta nos ratos poderia ser revertida (AHSAN *et al.*, 2014). A substância foi isolada (α -tocoferóis) e denominada vitamina E, descrevendo a mesma como um fator de fertilidade (AGGARWAL *et al.*, 2010).

Os α -tocoferóis foram os primeiros a serem identificados, entretanto a família da vitamina E é composta por 8 substâncias análogas distintas, sendo elas: alpha (α), beta (β), gama (γ), e delta (δ) tocoferóis e α , β , γ e δ tocotrienóis (AHSAN *et al.*, 2014). Os tocoferóis são a forma saturada da vitamina E, enquanto os tocotrienóis são insaturados, e possuem uma cadeia lateral isoprenóide (AGGARWAL *et al.*, 2010) (Figura 1).

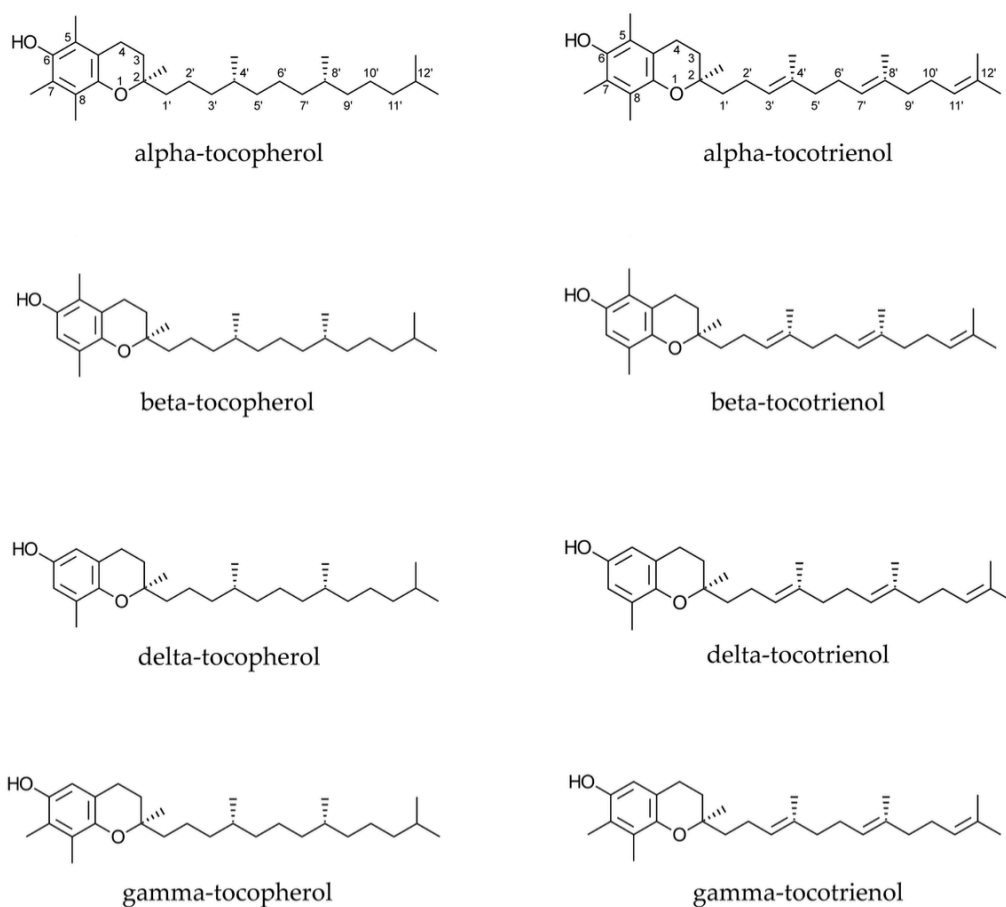


Figura 1 – Estrutura química das Isoformas da vitamina E.

Fonte: (SHAHIDI e CAMARGO, 2016).

Com característica lipofílica, a vitamina E é encontrada predominantemente em alimentos oleosos de origem vegetal, como as castanhas, algumas sementes e óleos (SCHMOLZ *et al.*, 2016). A ingestão dietética de referência (*Dietary Reference Intake – DRIs*) para vitamina E é baseada apenas na ingestão de α -tocoferol, pois apenas essa forma da substância possui afinidade com a proteína de transferência de α -tocoferol (α -TTP), que é responsável pelo transporte e distribuição do α -tocoferol pela corrente sanguínea. Apesar de absorvidas, as outras formas da vitamina E não são consideradas para cálculos da ingestão dessa substância. A recomendação diária de ingestão (RDA – *Recommended Dietary Allowances*) da vitamina E é de 15mg (35 μ mol) para homens e mulheres adultos. A tabela 1 traz os pesos moleculares de todas as isoformas da vitamina E.

Apesar de ser considerada uma das vitaminas menos tóxicas (GROOPER *et al.*, 2013), o nível máximo de ingestão tolerado (UL – *Upper Intake Level*) é de 1000mg/dia, baseado nos possíveis efeitos colaterais causados pela substância. Não

existem evidências que de efeitos adversos causados pelo consumo de vitamina E oriunda de fontes alimentares, apenas para tocoferóis vindos de suplementação, fortificação alimentar ou fonte farmacológica. Poucos estudos abordam quantidades de vitamina E que excedam as quantidades normalmente encontradas na alimentação, logo os efeitos adversos para essas quantidades também são pouco conhecidos. Ainda são incertos os efeitos de suplementação de altas quantidades de vitamina E, porém alguns estudos relacionam a suplementação em animais (galinhas e ratos) de grandes quantidades de α tocoferol (suplementação diária de 500mg/ por kg de peso) com hemorragias, aumento do tempo de protombina e problemas na coagulação sanguínea. Ainda assim, estudo com humanos mostraram pouco ou nenhum efeito adverso da suplementação com vitamina E em quantidades iguais ou inferiores a 2100mg. Apesar desses dados, os estudos com suplementação de vitamina E avaliam apenas curtos períodos de tempo de suplementação (semanas ou meses). Estudos com durações longas são necessários para avaliar com mais eficácia efeitos adversos a longo prazo e o potencial terapêutico da suplementação de vitamina E (INSTITUTE OF MEDICINE, 2000).

Tabela 1. Peso molecular dos 8 isômeros da vitamina E.

ISÔMERO	PESO MOLECULAR
ALFA – TOCOFEROL	430,717g/mol
BETA – TOCOFEROL	416,69g/mol
DELTA – TOCOFEROL	402,663g/mol
GAMMA – TOCOFEROL	416,69g/mol
ALFA – TOCOTRIENOL	424,669g/mol
BETA – TOCOTRIENOL	410,642g/mol
DELTA – TOCOTRIENOL	396,615g/mol
GAMMA – TOCOTRIENOL	410,642g/mol

Fonte: PUBCHEM, 2018.

Os tocotrienóis, quando comparados aos tocoferóis, são o tipo de vitamina E menos frequente em fontes alimentares. Aproximadamente 1% da literatura sobre vitamina E dos últimos 30 anos aborda os tocotrienóis (SEN *et al.*, 2010). Porém, os tocotrienóis possuem diversas atividades biológicas que os tocoferóis não exercem como sua capacidade de neuroproteção (FU *et al.*, 2014). Esse último fato sugere a

importância desse composto como um possível tratamento terapêutico, e que existe uma grande demanda de novos estudos e pesquisas sobre o tema.

4.1.2 OS TOCOTRIENÓIS

Sua estrutura isoprênica apresenta-se com um anel cromanol e uma cadeia lateral com 16 átomos de carbono. Os isômeros dos tocotrienóis são determinados pela posição e número do grupo metila no anel cromanol, sendo α -tocotrienol 5,7,8 trimetil; β -tocotrienol 5,8 dimetil; γ -tocotrienol 7,8 dimetil; e δ -tocotrienol 8 monometil. (AGGARWAL *et al.*, 2010; HARINANTENAINA, 2008).

Os tocotrienóis podem ser encontrados em alimentos de origem vegetal, como no gérmen de trigo, avelas, azeite de oliva, farelo de arroz, e principalmente no óleo de palma, popularmente conhecido no Brasil como azeite de dendê (SHAIDI e CAMARGO, 2016; MAKPOL *et al.*, 2012). O óleo de palma contém 940mg/kg de tocotrienóis e o óleo de farelo de arroz possui 465mg/kg da substância (AHASAN *et al.*, 2014; BABURA *et al.*, 2017).

4.1.3 METABOLISMO DA VITAMINA E

Todas as formas de vitamina E são absorvidas no intestino delgado, associadas a lipídios, com o auxílio dos sais biliares, essenciais para a sua absorção. A partir disso, são incorporadas aos quilomícrons, que pelo sistema linfático fazem o transporte da vitamina para a circulação. No fígado ocorre a produção da α -TTP, que é a responsável por embalar o α -tocoferol nas lipoproteínas. A incorporação a essas proteínas é necessária para o transporte dos tocoferóis pela corrente sanguínea, e consequente distribuição nos tecidos (MARELLI *et al.*, 2018). Os tocotrienóis possuem baixa afinidade a α -TTP, não utilizando ela para sua distribuição tecidual. Sua absorção tecidual acontece com a ajuda da lipoproteína lipase ou por endocitose de lipoproteína mediada por receptores (AHASAN, *et al.*, 2014; MARELLI *et al.*, 2018).

Os tocotrienóis por sua vez, possuem 3 insaturações presentes nas cadeias laterais, que os diferem dos tocoferóis, como pode ser visto na figura 1. Essa diferença na sua estrutura química facilita sua penetração em tecidos como o cérebro, fígado e outros órgãos (onde são encontradas maiores concentrações da vitamina), de maneira independente de α -TTP, sendo que o α -tocotrienol é a isoforma dos tocotrienóis que possui a melhor absorção no corpo (BABURA *et al.*, 2017).

A vitamina E quando na corrente sanguínea é exposta a espécies reativas de oxigênio, e exerce um dos seus principais papéis: o de antioxidante. Como um poderoso antioxidante, a vitamina E desempenha função importante na proteção das membranas celulares e das lipoproteínas plasmáticas contra lesões causadas pelos radicais livres. Ela é capaz de eliminar os radicais peróxido dos lipídios porque doa hidrogênio do seu anel cromanol. Os tocotrienóis podem ter função antioxidante superior a dos tocoferóis pois tem uma distribuição mais equilibrada na bicamada lipídica das membranas celulares e por ter uma interação melhor com os radicais quando nas membranas celulares (JIANG, 2014).

Ela também é responsável por diminuir a progressão de doenças neurodegenerativas (como o Alzheimer) pela sua função antioxidante (AHASAN, *et al.*, 2014; SHUBERT *et al.*, 2018). Também é um fator essencial para o desenvolvimento do sistema nervoso central e das funções cognitivas durante o período embrionário. Esses efeitos eram relacionados exclusivamente a sua capacidade antioxidante. Porém estudos recentes mostram evidências que essa substância pode agir por outras vias como modulador de expressão genica (regulador da expressão da NF- κ B, TGF- β e caspase-3), modulador de atividade de algumas enzimas (supressão da atividade da COX-2) e interferindo em cascatas de sinalização (inibição da via de sinalização NF- κ B, supressão da via de sinalização STAT-3, inibição da peroxidação lipídica). Todos esses mecanismos que não envolvem sua propriedade antioxidante (AHASAN, *et al.*, 2014; SHUBERT *et al.*, 2018).

4.1.4 SUPLEMENTAÇÃO DE TOCOTRIENÓIS

Foi visto que algumas variáveis são essenciais quando é estudado a eficácia do tratamento com suplementação de tocotrienóis, sendo elas: dose de tocotrienóis, população estudada e formulação utilizada. A meia vida dos tocotrienóis é relativamente curta (4 horas comparado a 20 horas dos tocoferóis). Porém, quando suplementado duas vezes por dia, ele é capaz de atingir estabilidade sérica em apenas 3 dias (FU *et al.*, 2014).

Uma das limitações dos dados disponíveis atualmente é o excesso de estudos *in vitro*, que acabam não demonstrando possíveis efeitos em humanos quando submetidos a suplementação com esta substância. Ensaio clínico são extremamente necessários para estabelecer doses específicas para o consumo humano, em cada tipo de tratamento clínico com tocotrienóis (Fu *et al.*, 2014).

Apesar desses vieses, foi demonstrado que o α -tocotrienol é seguro para o consumo humano, e que a suplementação por via oral é capaz de atingir camadas cerebrais, possivelmente agindo como fator de proteção para neurônios, em situações de toxicidade induzida por glutamato (KHANA *et al.*, 2013). Além disso, soluções mistas de tocotrienóis, com concentrações entre 200mg e 1011mg foram considerados seguros para o consumo humano, sem apresentarem efeitos adversos (FU *et al.*, 2014). As doses exatas para o tratamento com a substância ainda não estão muito bem explicitadas, porém já foi demonstrado que concentrações baixas de tocotrienóis, as concentrações nanomolares ($<1\mu\text{M}$), são suficientes para atingir os tecidos alvos quando a ação dos tocotrienóis é para a neuroproteção. Para efeitos antioxidantes, concentrações maiores de tocotrienóis são necessárias ($>10\mu\text{M}$) (NAKASO *et al.*, 2014).

4.2 FISIOPATOLOGIA DAS DOENÇAS CEREBRAIS

4.2.1 DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

As Doenças neurodegenerativas são um grupo heterogêneo de patologias, definidas como a perda progressiva e seletiva de algumas células nervosas específicas, que causam a também progressiva disfunção das capacidades cognitivas, motora e comportamentais (SEELEY *et al.*, 2009). Alguns exemplos dessas enfermidades são a doença de Alzheimer, doença de Parkinson e a Esclerose Amiotrófica Lateral (ELA).

O Alzheimer é conhecido pelo seu principal sintoma clínico, a perda progressiva de memória. Essa doença é caracterizada pela de neurônios e sinapses principalmente no córtex cerebral, e em algumas outras áreas cerebrais (SERENIKI e VITAL, 2008). Isso ocorre devido a superprodução e acúmulo no cérebro do peptídeo β amilóide ($A\beta$) e das proteínas TAUs, acompanhada pelo aumento do processo inflamatório (XIA e MO, 2016). O acúmulo excessivo da $A\beta$ causa a hiperfosforilação das TAUs. O processo patológico do Alzheimer ainda não é bem definido, porém sabe-se que essa hiperfosforilação causam as perdas de função neuronal e danos as sinapses. Esse comprometimento de função e o aumento da inflamação causam as perdas progressivas relacionadas a doença como perda de memória, coordenação e motora (XIA e MO, 2016; SERENIKI e VITAL, 2008).

A doença de Parkinson (DP) é uma caracterizada pela perda da receptação do neurotransmissor dopamina, que está envolvida em com controle de movimentos do

corpo. A falta da dopamina que é responsável pelos sintomas clássicos de perdas motoras DP como acinesia (ausência ou perda de movimentos voluntários), tremores e rigidez muscular. Os medicamentos utilizados atualmente para tratar essa doença focam em reduzir os sintomas, porém sem impedir ou retardar futuras perdas de dopamina (NAKASO *et al.*, 2014).

Juntamente com as doenças de Alzheimer e Parkinson, a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), também conhecida como doença do neurônio motor, é considerada uma das principais doenças neurodegenerativas. A principal característica da ELA é a degeneração dos neurônios motores da medula espinhal, tronco cerebral e córtex motor. Essa perda de neurônios desencadeia os sintomas primários da doença como fraqueza, atrofia, fasciculações e câibras musculares, disfagia e dispneia. Esses sintomas ainda podem desencadear outros sintomas secundários como distúrbios psicológicos, constipação, sialorreia e dor. As causas da doença ainda são indeterminadas mas sabe-se que ela pode ter origem genética associada a mutações genéticas (Alguns exemplos: ANG, APEX1, DCTN1), ou desencadeada por toxinas ambientais ou traumas. Um dos mecanismos que causam degeneração do neurônio motor é a excitotoxicidade causada pelo aumento do influxo de cálcio para as células, provocado pelo glutamato. O excesso de glutamato por sua vez é causado pelo aumento de receptores alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA), uma das três famílias de receptores de glutamato. Esse é apenas um dos mecanismos que podem causar a ELA, além disso são propostos a toxicidade causada pela mutação do gene SOD1, ativação microglial, entre outras (BERTAZZI *et al.*, 2017).

4.2.2 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

Acidente Vascular Cerebral (AVC) ou acidente vascular encefálico é caracterizado pelo déficit neurológico sanguíneo, que causam isquemia ou hemorragia cerebral. Esses eventos podem acontecer como consequência de embolia arterial ou de trombozes arteriais ou venosas. Quando ocorre o AVC isquêmico, ocorre uma queda no metabolismo oxidativo das células cerebrais, o que diminui a glicólise anaeróbica, que leva ao aumento da liberação de glutamato. O glutamato é um aminoácido não essencial, que atua como um dos principais neurotransmissores nas células neuronais. O aumento do glutamato causa uma diminuição a nível crítico do pH intracelular, o que causa danos a estrutura molecular das células nervosas. Esses danos causados pelo excesso de glutamato nas células nervosas são conhecidos

como excitotoxicidade. O acúmulo de glutamato gera um aumento do influxo de cálcio e sódio para o meio intracelular (BRAGA *et al.*, 2003; VALLI, 2014).

Todos esses mecanismos são responsáveis pelos danos seguidos do derrame que são: Ativação de enzimas essenciais no processo inflamatório como as Lipooxigenases (LOXs), que causam um aumento na produção de leucotrienos; Aumento na formação de radicais livres. Esses processos causam degeneração do tecido cerebral, que podem gerar danos neurológicos irreversíveis aos indivíduos (BRAGA *et al.*, 2003). A excitotoxicidade causada pelo glutamato pode ainda estar relacionada ao surgimento de diversas doenças neurodegenerativas como epilepsia, Alzheimer, síndrome de Huntington (VALLI, 2014).

4.3 MECANISMOS DE NEUROPROTEÇÃO DOS TOCOTRIENÓIS

4.3.1 INIBIÇÃO DA FOSFOLIPASE A2

A enzima fosfolipase A2 (PLA2) tem papel essencial para o início da cascata do Ácido Araquidônico (AA), via metabólica muito importante no processo inflamatório, como pode ser visto na figura 2. O AA é um dos ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs) presente na bicamada lipídica da membrana celular, muito abundante no sistema nervoso central. Algumas doenças neurodegenerativas estão relacionadas a distúrbios no metabolismo do AA (PATEL *et al.*, 2011).

A PLA2 é uma família de isoenzimas que incluem 15 grupos de enzimas, onde as principais são a Fosfolipase secretada – extracelular (sPLA2) e a Fosfolipase citosólica – intracelular (cPLA2). Dentro da cascata do AA, a cPLA2 é responsável pela hidrólise de fosfolípidios, vindos da bicamada lipídica, para liberar o ácido araquidônico, o qual é conseqüentemente convertido em eicosanoides, como prostaglandinas, lipoxinas e leucotrienos (KHANNA *et al.*, 2010; PATEL *et al.*, 2011).

Após essa hidrólise do AA, ele é utilizado como substrato por outras enzimas, como a 12-lipooxigenase, para a produção de alguns eicosanoides como os ácidos monohidroperoxidoeicosotetraenoicos – (HPETEs) e leucotrienos. Essas substâncias também estão diretamente relacionadas ao surgimento de doenças neurodegenerativas (TASSONI *et al.*, 2008; KHANNA *et al.*, 2010), incluindo entre elas danos neurológicos causados após um AVC (AHSAN *et al.*, 2014).

O aumento do glutamato nas células nervosas (excitotoxicidade), aumenta a ativação dos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), que elevam o influxo de cálcio para a célula, levando a ativação da enzima cPLA2. Esta ativação leva a maior

liberação do AA das membranas celulares, e assim iniciando a cascata do ácido araquidônico (figura 2). Num cenário patológico de neuroinflamação, o metabolismo oxidativo do AA está aumentado. Logo, com mais AA livre, ocorre maior formação de algumas substâncias que em grandes quantidades são danosas as células como prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos. Essas substâncias são responsáveis por danos nas células nervosas, mediando a quimiotaxia de leucócitos, gerando ruptura da barreira hematoencefálica, aumentando a produção de radicais livres, e elas também são as responsáveis por potencializar a produção de citocinas pró inflamatórias. Assim ocorre a neurotoxicidade que está envolvida em doenças como Alzheimer, danos neurológicos consequentes de um acidente vascular cerebral, esclerose lateral amiotrófica e doença de Parkinson (KHANNA *et al.*, 2010).

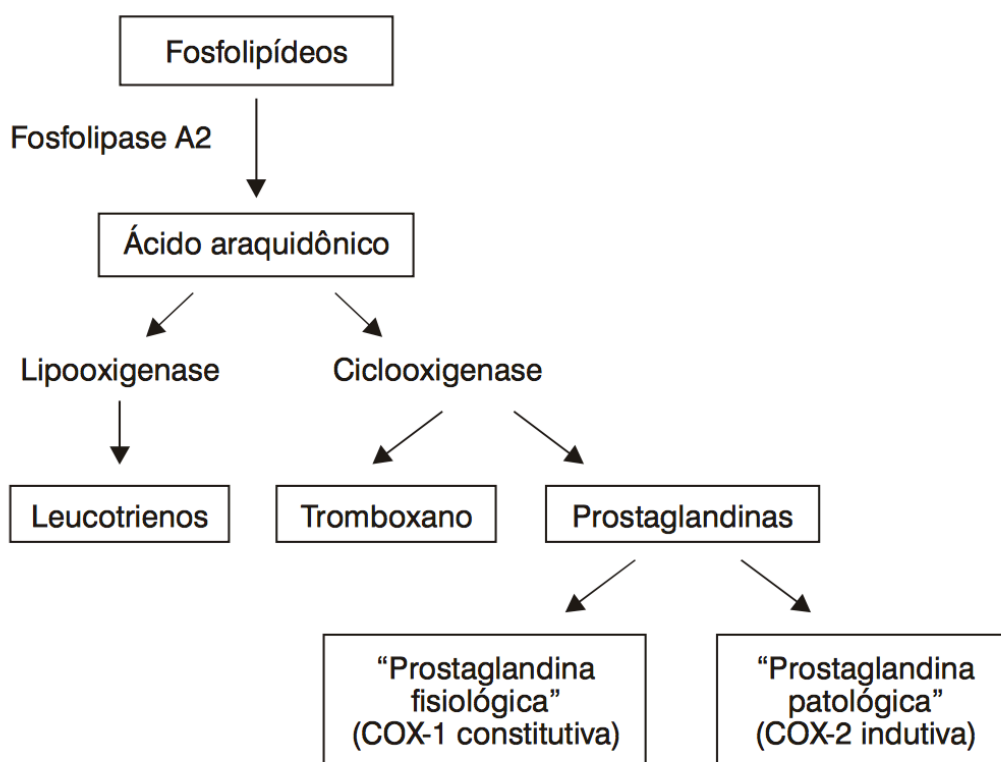


Figura 2. Cascata do ácido araquidônico

Fonte: (HILARIO *et al.*, 2006).

A atividade neurotóxica do glutamato pode ser inibida com concentrações nanomolares de tocotrienóis do tipo alfa derivados do óleo de palma, em células nervosas HT4 (250nM – para estudos *in vitro*). A inibição da excitotoxicidade por

glutamato ocorre por meio da inativação da fosforilação e da translocação da cPLA2 (Figura 3) (KHANNA *et al.*, 2010). As concentrações nanomolares consideradas neuroprotetoras de tocotrienóis atingem camadas cerebrais, após suplementação oral, em dosagens de 50mg/kg de peso (Estudos *in vivo*) (PATEL *et al.*, 2011).

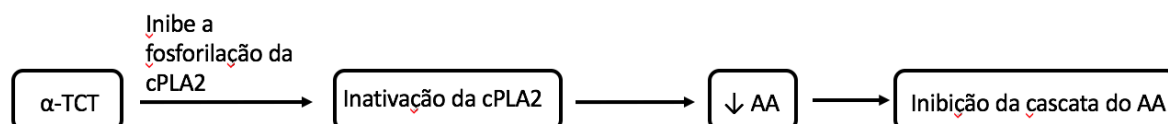


Figura 3. Mecanismo de neuroproteção do alfa tocotrienol por inibição da cPLA2.

Notas: TCT – Tocotrienol; cPLA2 – Fosfolipase A2 citosólica; AA – Ácido araquidônico; ↓ - Redução.

Um estudo clínico acompanhou a suplementação com tocotrienóis mistos, durante 2 anos, de pacientes com lesões na substância branca do cérebro. Uma das causas de lesões nessas áreas do cérebro é a excitotoxicidade gerada pelo excesso de glutamato. Após 2 anos de suplementação diária de tocotrienóis mistos, em doses de 200mg/ 2 vezes ao dia, foi visto a diminuição do tamanho das lesões da substância branca do cérebro. Esse estudo mostra como a suplementação a longo prazo de tocotrienóis pode ser eficaz e segura, sugerindo os tocotrienóis como possíveis candidatos a terapia para proteção contra lesões neurológicas seguidas ao AVC. Porém, mais estudos são necessários para confirmar sua ação e doses terapêuticas. (GOPALAN *et al.*, 2015).

4.3.2 INIBIÇÃO 12-LIPOOXIGENASE

Ainda na cascata do ácido araquidônico (Figura 2), temos a via das Lipooxigenases (LOXs), enzimas responsáveis pela conversão dos ácidos poliinsaturados (ex. ácido araquidônico) em ácidos monohidroperoxidoeicosotetraenoicos (HPETEs). Os HPETE são potentes neurotoxinas, porém possuem uma vida curta, pois logo são convertidos a ácidos hidroxieicosatetraenoicos (HETEs) e, posteriormente em leucotrienos, seguindo seu caminho na cascata (SEN *et al.*, 2010). Dentre as LOXs, a forma mais abundante no corpo humano é a 12-LOX. Quando ocorre uma queda nos níveis intracelulares de glutathiona, essa enzima é ativada, e logo entra na cascata produzindo peróxidos, causa o aumento do influxo de Ca^{2+} , e leva a morte celular. Foi mostrado que ratos

com deficiência da 12-LOX possuem alta resistência a danos causados após um AVC, reforçando a importância da 12-LOX na cascata do AA (SEN *et al.*, 2010). Assim, a 12-LOX é reconhecida como um mediador essencial da neurodegeneração e morte celular (KHANNA *et al.*, 2010).

Em situação patológica, como eventos seguidos ao AVC, os níveis cerebrais de HETEs aumentam, o que leva a uma depleção da glutathiona cerebral, um importante antioxidante presente no corpo humano. As células nervosas com deficiência de glutathiona liberam o seu AA da membrana celular, que é mobilizado para alimentar a via da 12-LOX (SEN *et al.*, 2010; KHANNA, *et al.* 2013).

Após o AVC, ocorre a diminuição da expressão do miR-29b no sítio do infarto. O miR-29b é conhecido por ser um fator de sobrevivência das células nervosas. A diminuição da expressão do miR-29b é regulada por um mecanismo dependente da 12-LOX. O aumento da 12-LOX no sítio do AVC aumenta a hidrólise de AA, alimenta a via da 12-LOX e reduz a expressão do mi-29b. Isso causa maior produção de metabólitos lipídicos reativos, que nessas condições, atuam como toxinas para as mitocôndrias. Logo a redução da expressão do miR-29b após o AVC é um dos principais fatores que causam lesões neurológicas após o derrame cerebral (KHANNA *et al.*, 2010).

O tratamento com α -Tocotrienol mostrou-se eficaz *in vivo*, num modelo de oclusão da arterial cerebral média (MCAO) com camundongos. O α -Tocotrienol funciona como um inibidor da enzima 12-LOX, pois bloqueia seu acesso ao AA, e evita a conversão desse ácido em seus metabólitos, conseqüentemente impedindo os danos as células nervosas (Figura 4). Também se mostrou eficiente em impedir a redução na expressão de miR-29b. A redução do miR-29b sugere os tocotrienóis como possíveis reguladores da expressão de micro RNAs. Como o miR-29b está envolvido na proteção das células nervosas, ao impedir a redução do miR-29b os tocotrienóis foram capazes de reduzir possíveis danos neurológicos conseqüentes de um AVC. Os efeitos neuroprotetores foram atingidos com suplementação oral de α -TCT em doses de 50mg/kg de peso (Khanna, *et al.* 2013). Mais uma vez, concentrações baixas de tocotrienóis (nanomolares), foram suficientes para atingir camadas cerebrais e promover efeito neuroprotetor. (SEN *et al.*, 2010; KHANNA *et al.*, 2010).

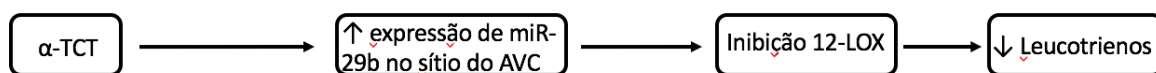


Figura 4. Mecanismo de neuroproteção do alfa tocotrienol por inibição da 12-LOX.

Notas: TCT – Tocotrienol; AVC – Acidente Vascular Cerebral; 12-LOX – 12-Lipooxigenase; ↓ - Redução; ↑ - Aumento.

4.3.3 VIA FOSFATIDILINOSITOL-3-QUINASE/PROTEINA QUINASE B (PI3K/AKT)

Os antioxidantes são compostos considerados como possíveis agentes terapêuticos contra a doença de Parkinson, pois sabe-se que em parte, o estresse oxidativo está envolvido na cascata de neurodegeneração da dopamina. Apesar disso, estudos recentes falharam em demonstrar a ação neuroprotetora da vitamina E como antioxidante em modelos de DP (NAKASO *et al.*, 2014). Porém, outros estudos epidemiológicos nutricionais sugeriram que uma ingestão adequada de vitamina E pode prevenir contra a DP, ou seja essa vitamina pode agir por mecanismos independente da sua ação antioxidante, como por exemplo induzir a transdução de sinal mediada por receptor (NAKASO *et al.* 2014). Este fato sugeriu os tocotrienóis como possível candidato a terapia de prevenção de danos causados pela DP.

A PI3K/AKT (Fosfatidilinositol-3-quinase/Proteína Quinase B) é uma via celular muito importante para a diferenciação das células nervosas, logo esta implicada na sobrevivência das células nervosas em doenças neurodegenerativas. Os tocotrienóis são conhecidos por ativar a via da sinalização da PI3K/AKT em neurônios. Também participa dessa via de sinalização o receptor de estrogênio beta (ER-β), que está presente nas células nervosas, sendo um receptor nuclear muito importante nos neurônios dopaminérgicos da substância negra, célula envolvida na patogênese da doença de Parkinson. (NAKASO *et al.*, 2014).

Para um modelo em camundongos de DP, os tocotrienóis, especificamente γ- e δ- tocotrienóis mostraram capacidade citoprotetora. Ao se ligar ao receptor o ER-β, os tocotrienóis formam um homodímero na membrana plasmática. Com essa ligação, eles promovem a translocação do o ER-β da região extracelular (citoplasma e membrana plasmática) para região perinuclear. Com isso, eles aumentam a expressão de ER, e induzem a translocação da Akt do citoplasma para a membrana plasmática, ativando a via PI3K/AKT. Essa ativação promove proteção aos neurônios dopaminérgicos da substância negra e sugere os tocotrienóis γ- e δ- como possíveis

alvos terapêuticos para a doença de Parkinson. Para esse efeito, concentrações baixas dos δ -tocotrienóis são necessárias (nanomolares $<1\mu\text{M}$). Essa concentração pode ser detectada na camada cerebral de camundongos após suplementação oral de $100\mu\text{g/kg}$ de peso (NAKASO *et al.*, 2014).

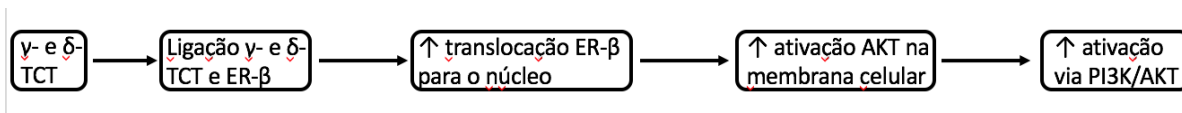


Figura 5. Mecanismo de neuroproteção do alfa-tocotrienol por ativação da via PI3K/AKT.

Notas: TCT – Tocotrienóis; ER- β – Receptor de Estrogênio β ; AKT – Proteína quinase b; PI3K/AKT – Fosfatidilinositol-3-quinase/proteína quinase b; \uparrow - Aumento.

4.3.4 INDUÇÃO DE PROTEÍNA ASSOCIADA À RESISTÊNCIA A MULTIDROGAS 1 (MRP1)

A Glutathione é um tripeptídeo, sintetizado e encontrado em grande parte das células do corpo humano. Uma das suas principais funções é de antioxidante, ou seja, se ligar a espécies reativas de oxigênio, prevenindo o acúmulo de compostos oxidados, danosos as células. A glutathione pode ser encontrada em duas formas: como glutathione reduzida (GSH), que é a forma predominante encontrada (cerca de 99%), e a forma oxidada (GSSG) que engloba cerca de 1%. Entretanto, em situações patológicas, essa razão GSH/GSSG pode estar alterada. Com o estresse oxidativo, ocorre uma rápida conversão de GSH em GSSG. Uma vez oxidada em GSSG, a glutathione pode retornar a sua forma reduzida, porém essa reação depende de moléculas antioxidantes equivalente, que estão em menor quantidade nessa situação de estresse oxidativo. O acúmulo da GSSG é tóxico para as células. Para que as células bombeiem essa GSSG para fora, energia é despendida. Se esse mecanismo não ocorre de forma eficiente nas células nervosas, ele desencadeia a morte celular. Evitar que essa morte celular ocorra é essencial para proteger as células nervosas em situações de estresse oxidativo aumentado, como no contexto do AVC (GROOPER *et al.*, 2011; PARK *et al.*, 2009; PATEL *et al.*, 2011).

A Proteína Associada à Resistência a Multidrogas 1 (MRP1) é uma glicofosfoproteína presente na membrana das células, sendo expressada em grande quantidade nas células cerebrais. Ela possui papel essencial no bombeamento de GSSG para fora das células. Em situações de GSSG aumentado na célula, como no acúmulo de glutamato pós AVC, essa proteína tem sua expressão aumentada tanto

em neurônios primários corticais, quanto em células nervosas HT4, possivelmente como um mecanismo de proteção celular (PARK *et al.*, 2011; PATEL *et al.*, 2011).

Em estudos com camundongos, foi demonstrado que, após suplementação diária de α -tocotrienóis, a uma dose de 50mg/kg de peso corporal, os níveis cerebrais de tocotrienóis foram aumentados. Além disso, a suplementação foi capaz de induzir a MRP1, e reduzindo a concentração do miR-199a-5p, um micro RNA envolvido na expressão da MRP1. A redução do miR-199a-5p mostra que os tocotrienóis podem estar envolvidos na regulação da expressão dessas substâncias. O mecanismo de proteção celular da MRP1 foi eficaz ao atenuar danos neurológicos causados após um AVC causado pelo acúmulo de GSSG e ao reduzir o volume do infarto no hemisfério cerebral (Figura 6) (PARK *et al.*, 2011).

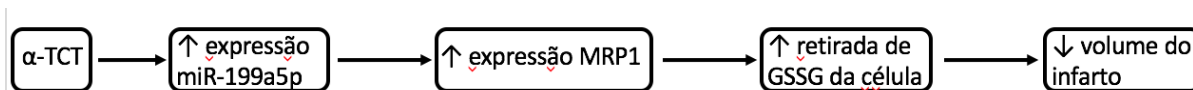


Figura 6. Mecanismo de neuroproteção do alfa tocotrienol por ativação da MRP1.

Notas: TCT – Tocotrienol; MRP1 – Proteína Associada a Resistencia Multidroga 1; GSSG – Glutathiona Oxidada; ↓ - Redução; ↑ - Aumento.

4.4 VISÃO GERAL

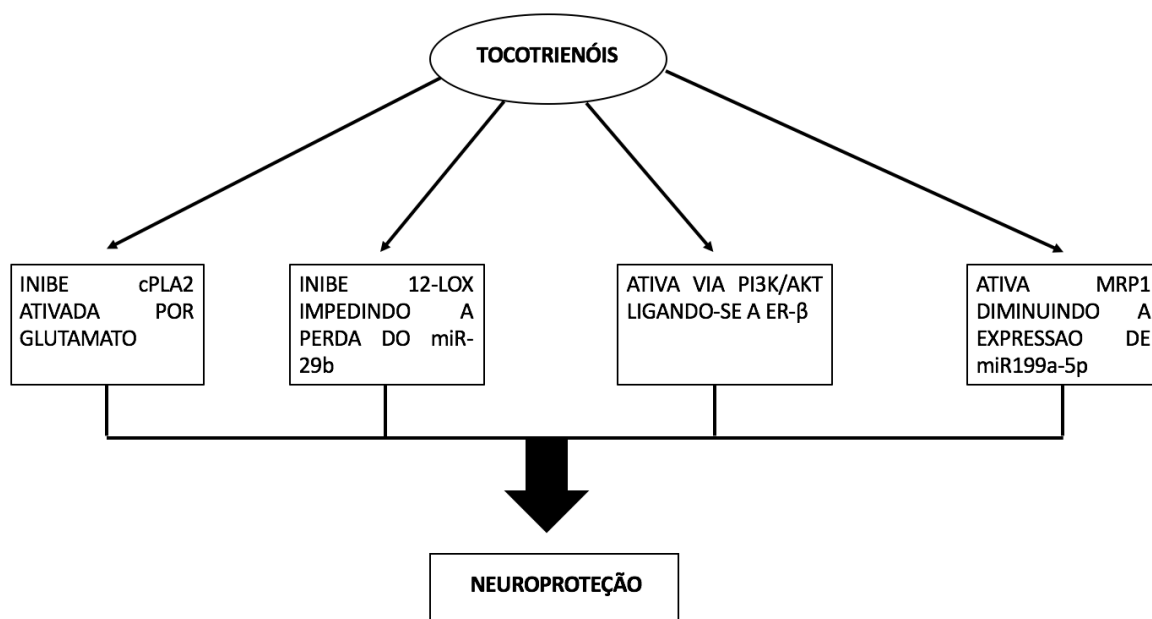


Figura 7 – Mecanismos celulares dos tocotrienóis que causam neuroproteção.

Notas: cPLA2 – Fosfolipase A2; 12-LOX – 12-Lipooxigenase; PI3K/AKT - Fosfatidilinositol-3-quinase/proteína quinase b; ER- β – Receptor de Estrogênio β ; MRP1 – Proteína Associada a Resistência Multidroga 1.

Os tocotrienóis apresentam atividade neuroprotetora por diferentes mecanismos, os quais mostraram proteger células nervosas em degeneração relacionada a doença de Alzheimer, Parkinson, ELA e eventos consequentes ao AVC (Figura 7). Os estudos avaliados sugerem o possível papel terapêutico dos tocotrienóis e também sua provável função de regulação dos micro-RNAs. A tabela 2 sintetiza os resultados obtidos nesta revisão. Nela pode-se ver que doses utilizadas em estudos que avaliam a ação neuroprotetora dos tocotrienóis ainda oscilam muito, com variações entre doses de tocotrienóis. Além disso, as isoformas utilizadas também são diversas, tornando difícil estabelecer se todas exercem ou não função neuroprotetora. Porém, fica claro que o papel neuroprotetor do α -Tocotrienol.

Os estudos avaliados mostram que óleo de palma e o óleo de milho são boas fontes de tocotrienóis para neuroproteção. Quanto ao tempo, a maioria dos estudos observados seguem protocolos de semanas ou meses, dados que não avaliam a suplementação a longo prazo da substância.

Esses dados indicam que mais estudos são necessários para confirmar os prováveis mecanismos de ação, a eficácia do tratamento clínico, a dose terapêutica dos tocotrienóis, o tempo de tratamento necessário para garantir neuroproteção e em quais tipos de doenças a neuroproteção causada por tocotrienóis pode ser eficiente.

Tabela 2. Estudos com tratamento de tocotrienóis, dosagem utilizada, fonte de tocotrienol e mecanismo de neuroproteção exercido pelos tocotrienóis proposto.

Autor	Tipo de estudo	n do estudo/ linhagem celular utilizada	Tipo de tocotrienol	Dose/ Concentração utilizada	Fonte do tocotrienol	Mecanismo de ação neuroprotetora	Ação neuroprotetora
Khanna, 2010.	<i>In vitro</i>	Neurônios HT4	α-tocotrienol (90%)	250 nM	Óleo de palma	Inibição da ativação da cPLA2 pelo glutamato	SIM
Park, 2011.	<i>In vivo</i>	n = 23	α-tocotrienol	50mg/kg peso	de Óleo de milho	Indução de MRP1	SIM
Khanna, 2013.	<i>In vivo</i>	n = 6	α-tocotrienol	50mg/kg peso	de Óleo de milho	Inibição da 12-lipooxigenase	SIM
Nakaso, 2014.	<i>In vitro</i>	SH-SY5Y	α-, β-, γ-, e δ-tocotrienóis	1μM	Não especificado	Proteção celular mediada pela via β-PI3K/AKT	SIM (Para γ-, e δ-tocotrienóis)
Gopalan, 2015.	<i>Ensaio clinico</i>	n = 121	Tocotrienóis mistos.	200mg/2x/dia	Óleo de palma	Proteção contra lesão da substância branca cerebral.	SIM
Nakaso, 2015	<i>In vivo</i>	Não informado	α-, β-, γ-, e δ-tocotrienóis	100μg/kg peso	Não especificado	Proteção celular mediada pela via PI3K/AKT	SIM (Para γ-, e δ-tocotrienóis)

Notas: cPLA2 – Fosfolipase A2 citosólica; MRP1 – Proteína Associada a Resistência Multidrogas 1; PI3K/AKT - fosfatidilinositol-3-quinase/proteína quinase b;

5. CONCLUSÃO

Os mecanismos de ação descritos de neuroproteção exercidos pelos tocotrienóis mostraram a eficácia do tratamento com tocotrienóis em diversos modelos de doenças neurodegenerativas como o modelo de Parkinson, lesões pós AVC, e toxicidade neurológica causada pelo aumento do metabolismo do AA. Os mecanismos identificados e descritos foram independentes da atividade antioxidante dos tocotrienóis, mostrando novas vias de proteção celular exercida por essa isoforma da vitamina E. Essas vias sugerem novos alvos terapêuticos para o tratamento de doenças neurodegenerativas.

As doses propostas pelos estudos seguem os limites indicados como seguros para o consumo dos tocotrienóis. Essas mesmas doses foram capazes de atingir camadas cerebrais em quantidades nanomolares ($<1\mu\text{M}$), consideradas suficientes para que o efeito neuroprotetor dos tocotrienóis aconteça. Ainda são poucos os números de estudos que realizam estudos clínicos com suplementação de tocotrienóis, o que dificulta estabelecer um protocolo de tratamento para essa substância. Mais estudos com animais e humanos são necessários para estabelecer um protocolo, com quais doses e tipos de tocotrienóis serão eficazes como tratamento para cada doença específica.

6. REFERÊNCIAS

AGGARWAL, B.B. et al. **Tocotrienols, the Vitamin E of the 21st Century: It's Potential Against Câncer and Other Chronic Diseases.** Biochem. Pharmacol., 80 (11), 1613-1631, dec., 2010.

AHASAN, A. et al. **Pharmacological potential of tocotrienols: a review.** Nutrion & Metabolism. 11:52, 2014.

BARBURA, S.R.; ABDULLAH, S.N.A.; KHAZA'AI, H. **Advances in Genetic Improvement for Tocotrienol Production: A Review.** J Nutr Sci Vitaminol, 63, 215-221, 2017.

BEAL, M.F.; LANG, A.E.; LUDOLPH, A. **Neurodegenerative diseases neurobiology pathogenesis and therapeutics.** J. Neurol. Neurosurg Psychiatry, 77 (2), feb., 2006.

BERTAZZI, R. N. et al. **Esclerose Lateral Amiotrófica.** Revista de Patologia do Tocantis, 4 (3), 54-65, 2017.

BRAGA, J.L.; ALVARENGA, R.M.P.; NETO, J.B.M.M. **Acidente vascular cerebral.** Revista Brasileira de Medicina, 3, 60, 88-96, mar., 2003.

FU, J. Y. et al. **Bioavailability of tocotrienols: evidence in human studies.** Nutrition & Metabolism, 11:5, 2014.

FUKUI, K. et al. **Tocotrienol prevents AAPH-induced neurite degeneration in neuro2a cells.** Redoz Report, 18 (6), 238-244, 2013.

GOPALAN, Y. et al. **Clinical Investigation of the Protective Effects of Palm Vitamin E Tocotrienols on Brain White Matter.** Strok, American Heart Association, 45, 1422-1228, 2015.

GROOPER, S.S.; SMITH, J.L. **Advanced Nutrition and Human Metabolism.** Sixth edition, USA, Wadsworth Cengage learning, 2013.

HARINANTENAINA, L. **Tocotrienols in Plants: Sources and Importance.** In: WATSON, R.R.; PREEDY, V.R. Tocotrienols: vitamin E beyond tocopherols. The American Oil Chemist's Society (AOCS), 2008. cap.4, p.43.

HILARIO, M.O.E.; TERRERI, M.T.; LEN, C.A. **Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase 2 inhibitors.** Jornal de Pediatria, 82 (5), 206-2012, 2006.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary Reference intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids.** National Academies Press, 2000. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225483/pdf/Bookshelf_NBK225483.pdf> Acesso em: 25/11/18.

JIANG, Q. **Natural forms of vitamin E: metabolismo, antioxidante and anti-inflammatory activities and the role in disease prevention and therapy.** Free Radic. Biol. Med., 72, 76-90, jul., 2014.

JPND. **O que é uma doença neurodegenerativa.** Neurodegenerative Disease Research, 2017. Disponível em: < <http://www.neurodegenerationresearch.eu/pt-pt/sobre-a-jpnd/o-que-e-uma-doenca-neurodegenerativa/>> Acesso em: 22/10/18.

KHANNA, S. et al. **Nanomolar vitamin E α -tocotrienol inhibits glutamate-induced activation of fosfolipase A2 and causes neuroprotection.** J Neurochemistry, 112(5): 1249-1260, março, 2010.

KHANNA, S. et al. **Loss of miR-29b following acute ischemic stroke contributes to neural cell death and infarct size.** Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 33, 1197-1206, 2013.

MAKPOL, S. et al. **Different starting times of alpha-tocopherol and gamma-tocotrienol supplementation and tumor marker enzyme activities in the rat chemically induced cancer.** Gen. Pharmacology, 28 (4), 589-592, apr., 1997.

MAKPOL, S. et al. **Gamma-tocotrienol modulation of senescence-associated gene expression prevents cellular aging in human diploid fibroblasts.** Clinics, 67 (2), 135-143, feb., 2012.

MARELLI, M.M. et al. **Anticancer properties of tocotrienols: A review of cellular mechanisms and molecular targets.** J Cell Physiol, 1-18, 2018.

MUSA, I. et al. **Effects of oil palm tocotrienol rich fraction on the viability and morphology of astrocytes injured with glutamate.** Food Bioscience, 2017.

NAKASO, K. et al. **The estrogen receptor β -PI3K/Akt pathway mediates the cytoprotective effects of tocotrienol in a cellular Parkinson's disease model.** Biochimica et Biophysica Acta, 2014.

NAKASO, K. et al. **Estrogen receptor-mediated effect of δ -tocotrienol prevents neurotoxicity and motor deficit in the MPTP mouse model of Parkinson's disease.** Neuroscience Letters, 610 (117-122), oct, 2015.

PARK, H.A. et al. **Glutathione disulfide induces neural cell death via 12-lipoxygenase pathway.** Cell Death Differ., 16(8), 1167-1179, Aug, 2009.

PARK, H.A. et al. **Natural Vitamin E α -Tocotrienol Protects Against Ischemic Stroke by Induction of Multidrug Resistance-Associated Protein 1.** Stroke, American Heart Association, 42 (8), 2308-2314, jun, 2011.

PATEL, S. **Cereal bran fortified-functional foods for obesity and diabetes management: Triumphs, hurdles and possibilities.** Journal of Functional Foods, 14, 255-269, april, 2015.

PATEL, V. et al. **Tocotrienols: The lesser known form of natural vitamin E.** Indian J Exp Biol. 49 (10) 732-738, oct, 2011.

PRINCE, M. et al. **The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis.** Alzheimer's & Dementia, 9 (1), 63-75, jan., 2013.

RENUKA, R.D.; C.A. **Antiradical efficacy of phytochemical extracts from defatted rice bran.** Food Chem Toxicol., 45 (10), 2014-2021, may, 2007.

SEELEY, W.W. et al. **Neurodegenerative Diseases Target Large-Scale Human Brain Networks.** Neuron, 62, 42-52, April, 2009.

SEN, C.K.; KHANNA, S.; ROY, S. **Tocotrienol: The Natural Vitamin E to Defend the Nervous System?** N. Y. Academy Sciences, 1031, 127-142, 2004.

SEN, C.K.; RINK, C.; KHANNA, S. **Palm Oil-Derived Natural Vitamin E α -Tocotrienol in Brain Health and Disease.** J Am Coll Ntr, 29 (3), 314-323, jun, 2010.

SERENIK, A.; VITAL, M.A.B.F. **A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos.** Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul, 30, 1, 2008.

SCHMOLZ, L. et al. **Complexity of vitamin E metabolims.** World Journal of Biological Chemistry, 7 (10) 14-43, feb, 2016.

SCHUBERT, M. et al. **Long-Chain Metabolites of Vitamin E: Metabolic Activation as a General Concept for Lipid-Soluble Vitamins.?** Antioxidants, 7 (10), 2018.

SHAHIDI, F.; CAMARGO, A.C. **Tocopherols and Tocotrienols in Common and Emerging Dietary Sources: Occurrence, Applications, and Health Benefits.** International Journal of Molecular Sciences, 17, 2016.

TASSONI, D. et al. **The role of eicosanoids in the brains.** Asia Pac. J. Clin. Nutr., 17, 220-228, 2008.

TOLEDO, J.A.; RODRIGUES, M.C. **Teoria da mente em adultos: uma revisão narrativa da literatura.** Bol. Acad. Paulista de Psicologia, 37, 92, 139-156, 2017.

VALLI, L.G.; SOBRINHO, J.A. **Mecanismo de ação do glutamato no sistema nervoso central e relação com doenças neurodegenerativas.** Revista Brasileira de neurologia e Psiquiatria, 18, 1, 58-67, jan, 2014.

XIA, W.; MO, H. **Potential of tocotrienols in the prevention and therapy of Alzheimer's disease.** Journal of Nutritional Biochemistry, 31, 1-9, 2016.