Escola Superior de Agricultura 'Luiz De Queiroz'
Universidade de São Paulo

ALIMENTOS FUNCIONAIS
LAN 415

CAROTENOIDES

Dra. Jocelem Mastrodi Salgado
Profa. Titular em Nutrição – ESALQ/USP

2017

AGENDA

1. Introdução
2. Estrutura Química dos Carotenoides
3. Classificação
4. Biodisponibilidade
5. Propriedades e Caraterísticas
6. Fontes Alimentares
7. Funções na saúde e prevenção de doenças
8. Considerações Finais

INTRODUÇÃO

Carotenóides: pigmentos responsáveis pela cor.

Amarelo – laranja – vermelho

- Encontrados → humanos, animais, plantas, microrganismos, vegetais e frutas
- Efeitos benéficos na saúde.

(MAINI, 2009)

INTRODUÇÃO

- **Localização** → membrana lipídica
- **Armazenados** → vacúolos
- **Amplamente distribuídos** → obtidos → alimentação→

Frutas e Vegetais

- Teor →
  - Variedade Genética
  - Maturidade
  - Armazenamento Pós-Colheita
  - Processamento/Preparação

- Insaturados e lipofílicos alguns deles → organismo são convertidos em vitamina A (retinol)

- β-caroteno foi isolados pela 1ª vez em 1831

- Identificados + de 700 carotenoides na natureza;

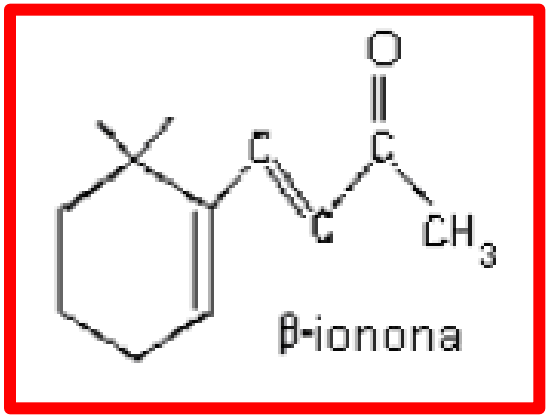
- Apenas 50 fazem parte da dieta humana;

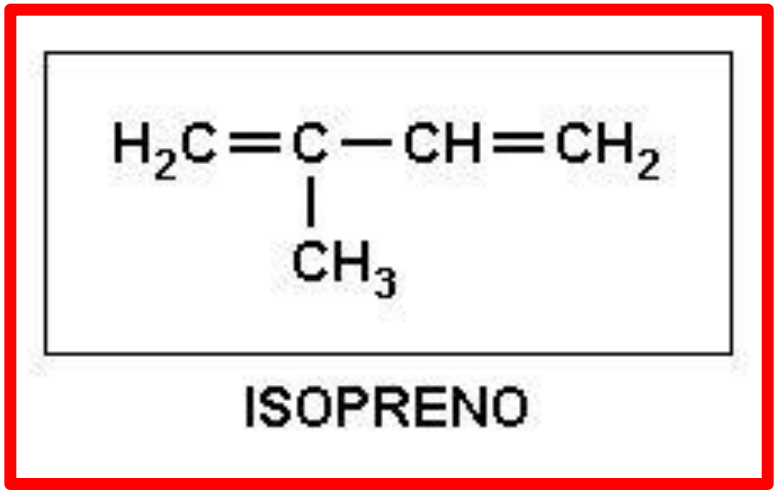
- <u>6 deles somam + de 95% do total dos carotenoides consumidos na dieta dos humanos:</u>
-
  - **β-caroteno;** **α-caroteno;**
  - **Licopeno;** **Luteína;**
  - **β-Criptoxantina** **Zeaxantina**

ESTRUTURA QUÍMICA DOS CAROTENÓIDES

• São compostos lipofílicos com estrutura básica de Tetraterpeno de 40 C, formado a partir de 8 unidades isoprenóides de 5 C.

• A cadeia carbônica de alguns carotenóides podem apresentar um ou dois anéis β-ionona nas extremidades





(MORAIS, 2006; RAO & RAO, 2007)

CLASSIFICAÇÃO DOS CAROTENÓIDES:

Com base → átomos presentes

- Carotenos

carotenóides hidrocarbonetos formados apenas por átomos de C e H
Ex: α- e β-caroteno e o licopeno

- Xantofilas

oxicarotenóides
Contém pelo menos um constituinte oxigenado
Ex: luteína, zeaxantina e astaxantina

- Sensíveis a luz, temperatura, acidez e reações de oxidação.
- Compostos lipofílicos e insolúveis em água e solúveis em solventes

PRINCIPAIS REPRESENTANTES

CAROTENOS PRECURSORES DE VITAMINA A

XANTOFILAS SINTETIZADAS – CAROTENOS

BETA CAROTENO/ LICOPENO → **CAROTENOS**

LUTEÍNA E ZEAXANTINA → **XANTOFILAS**

AÇÃO PROTETORA CONTRA CÂNCER

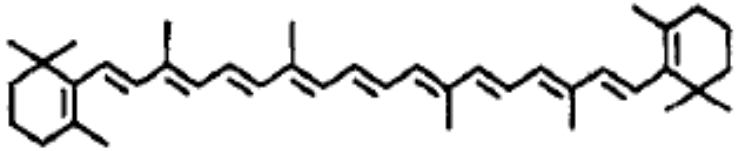
Fonte: AMBRÓSIO et al (2006)
Vrieling et al, 2007

CLASSIFICAÇÃO DOS CAROTENÓIDES:

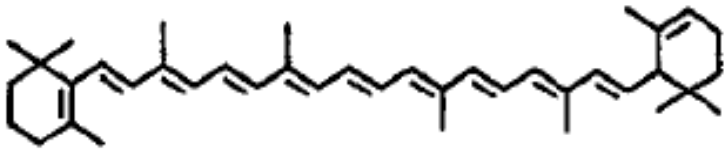
Com base → quantidade de anéis aromáticos

- **Acíclicos** → como o licopeno
- **Monocíclicos** → γ-caroteno
- **Bicíclicos** → α- e β-caroteno

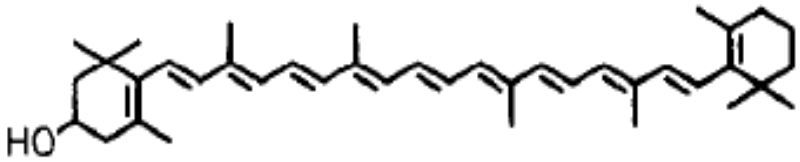
ESTRUTURA QUÍMICA



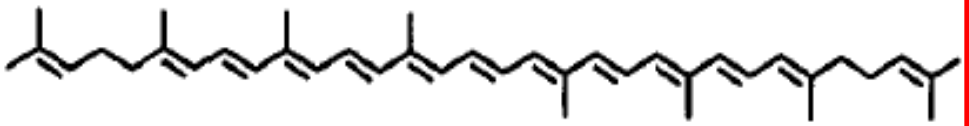
β-Carotene



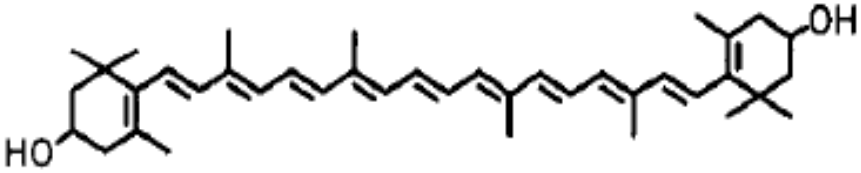
α-Carotene



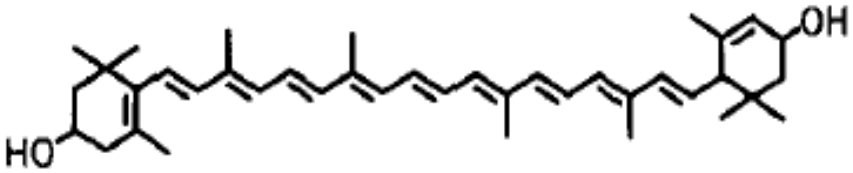
β–Cryptoxanthin



Lycopene

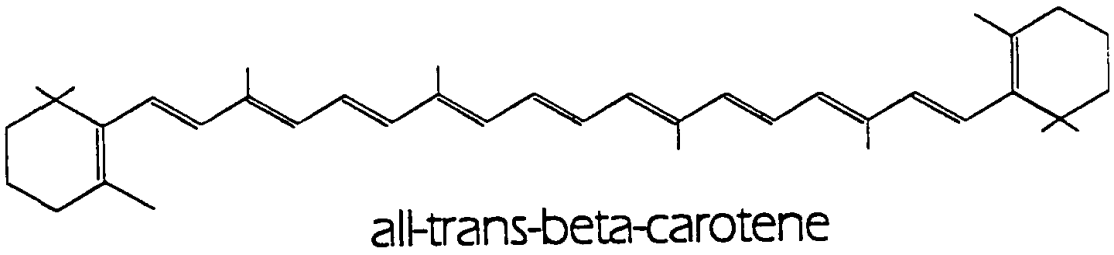


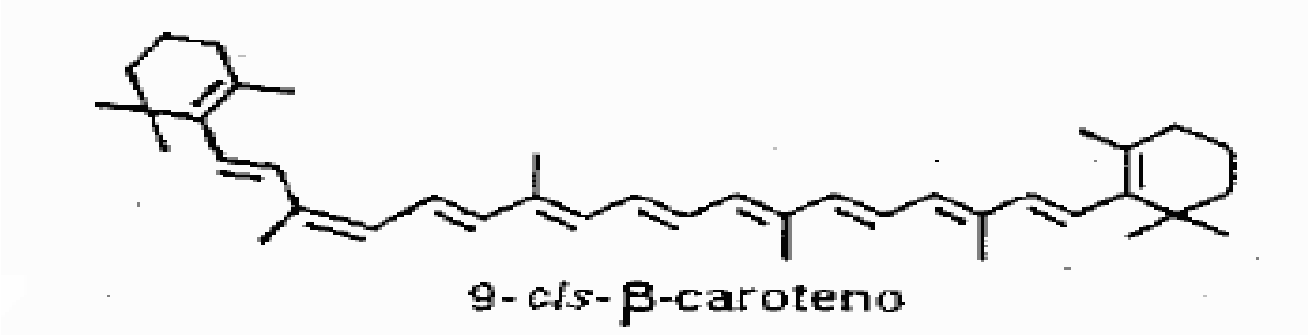
Zeaxanthin



Lutein

(RAO; RAO, 2007)





RAIS, 2006)

- As duplas ligações podem ocorrer na forma **CIS** ou forma **TRANS**.

Forma TRANS, mais estáveis e mais comum nos alimentos (apresentam um cor mais escura).

Aumento das ligações CIS, resulta num enfraquecimento gradual da cor.

CLASSIFICAÇÃO DOS CAROTENÓIDES:

Desempenho nutricional (atividade vitamínica A)

- Vitamina A pré-formada (retinóides) → Fontes diretas de Vitamina A
- Carotenóides pró-vitamina A (retinol) → Fontes indiretas de Vitamina A

CLASSIFICAÇÃO

Carotenoide	Quanto ao n° de anéis	Quanto aos átomos	Quanto ao n° de átomos de carbono	Quanto a ativ. vitamínica
Licopeno	acíclico	Hidrocarboneto ou caroteno	tetraterpeno	**inativo**
β-caroteno	bicíclico	Hidrocarboneto ou caroteno	tetraterpeno	**ativo**
α-caroteno	bicíclico	Hidrocarboneto ou caroteno	tetraterpeno	**ativo**
Zeaxantina	bicíclico	Xantofila ou oxicarotenóide	tetraterpeno	**inativo**
Luteína	bicíclico	Xantofila ou oxicarotenóide	tetraterpeno	**inativo**
β-apo-8'-carotenal	Monocíclico (derivado bicíclico)	Xantofila ou oxicarotenóide	Triterpeno (apo-carotenóide)	**ativo**
β-criptoxantina	bicíclico	Xantofila ou oxicarotenóide	tetraterpeno	**ativo**
α-criptoxantina	bicíclico	Xantofila ou oxicarotenóide	tetraterpeno	**ativo**
Cantaxantina	**bicíclico**	**Xantofila ou oxicarotenóide**	**tetraterpeno**	**inativo**

PROPRIEDADES

- **Oxidação:**
  - ✓ É a principal causa de degradação dos carotenóides em alimentos;
  - ✓ São facilmente oxidados, devido o grande número de duplas ligações conjugadas;
  - ✓ No final da oxidação vai ter perda total da cor e da atividade biológica, pois são formados apocarotenóides;

- **pH:**
  - ✓São estáveis em pH de 3,0 – 7,0 mais alguns são sensíveis a pH ácido e álcalis (podendo sofrer isomerização cis-trans de certas duplas ligações).

PROPRIEDADES

- **Solubilidade:**

  Aparecem dissolvidos nos lipídeos formando soluções coloidais;

- **Antioxidante:**

  Capacidade de sequestrar oxigênio singlete

- **Absorção e Transporte:**

  São incorporados em micelas mistas que contém ácidos graxos livres, sais biliares, monoglicerídeos e fosfolipídeos;

  Absorção ocorre sem clivagem e a hidrólise ocorre no interior da célula intestinal. O retinal será convertido em retinol e transportado pelos vasos linfáticos para o fígado;

1°Liberação da matriz: processos físico
Boca→ início da digestão



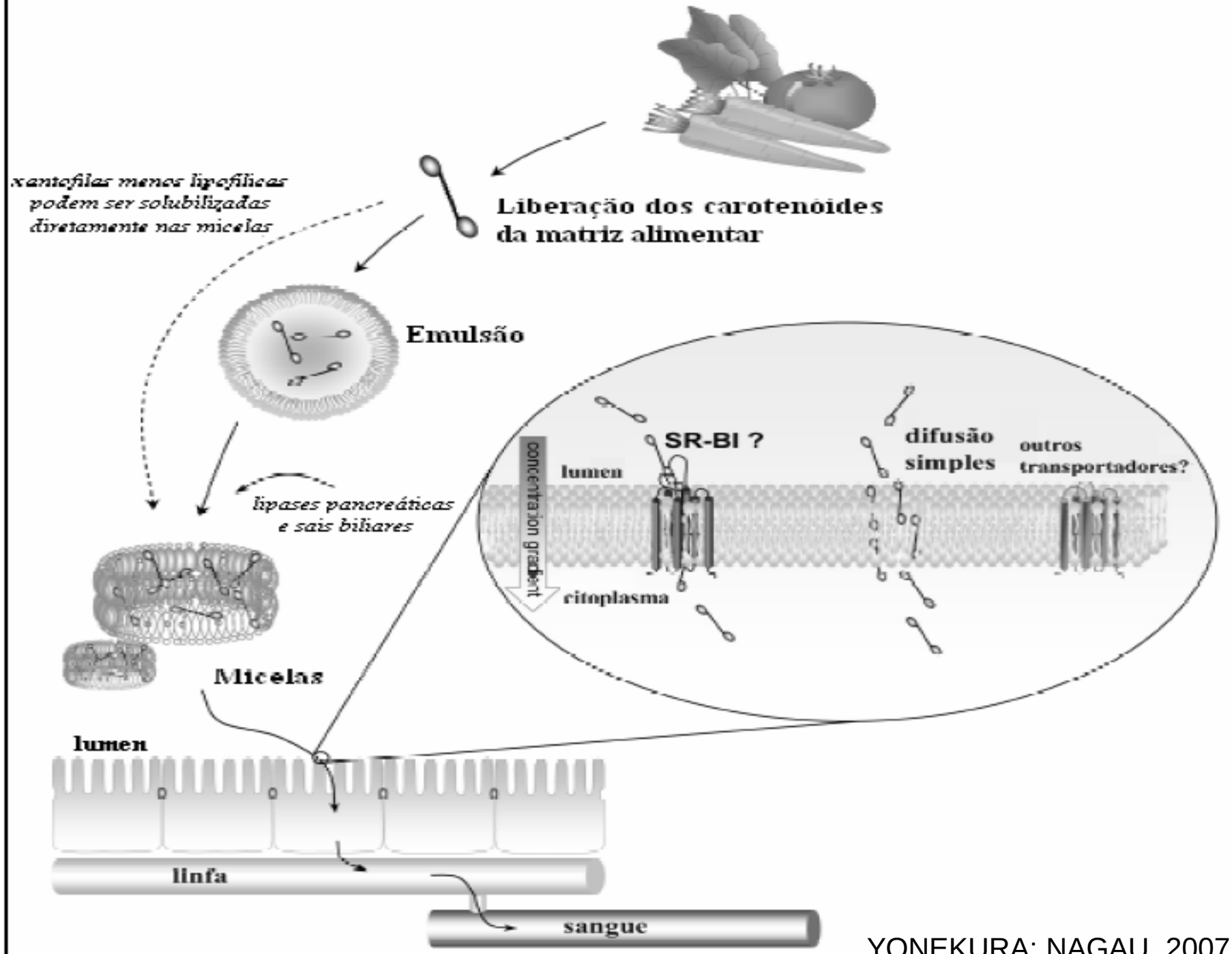
2°Estômago:ação dos ácidos → emulsificados em gotas lipídicas
Emulsão: TAG, proteínas, polissacarídeos e lipídeos

4° Duodeno→ secreções pancreáticas, biliares e lipase→ hidrólise da emulsão→ micelas mistas

3° Pâncreas: libera secreção pancreática

5° Carotenoides das micelas absorvidos→ difusão passiva
Carotenoides pro vit A→ clivagem e conversão em vit A

6° Carotenoides e esteres de retinila→ quilomícrons→ linfa→corrente sanguínea via circulação portal



YONEKURA; NAGAU, 2007

CARACTERIZAÇÃO DE ALGUNS CAROTENÓIDES

Caroteno e seus derivados

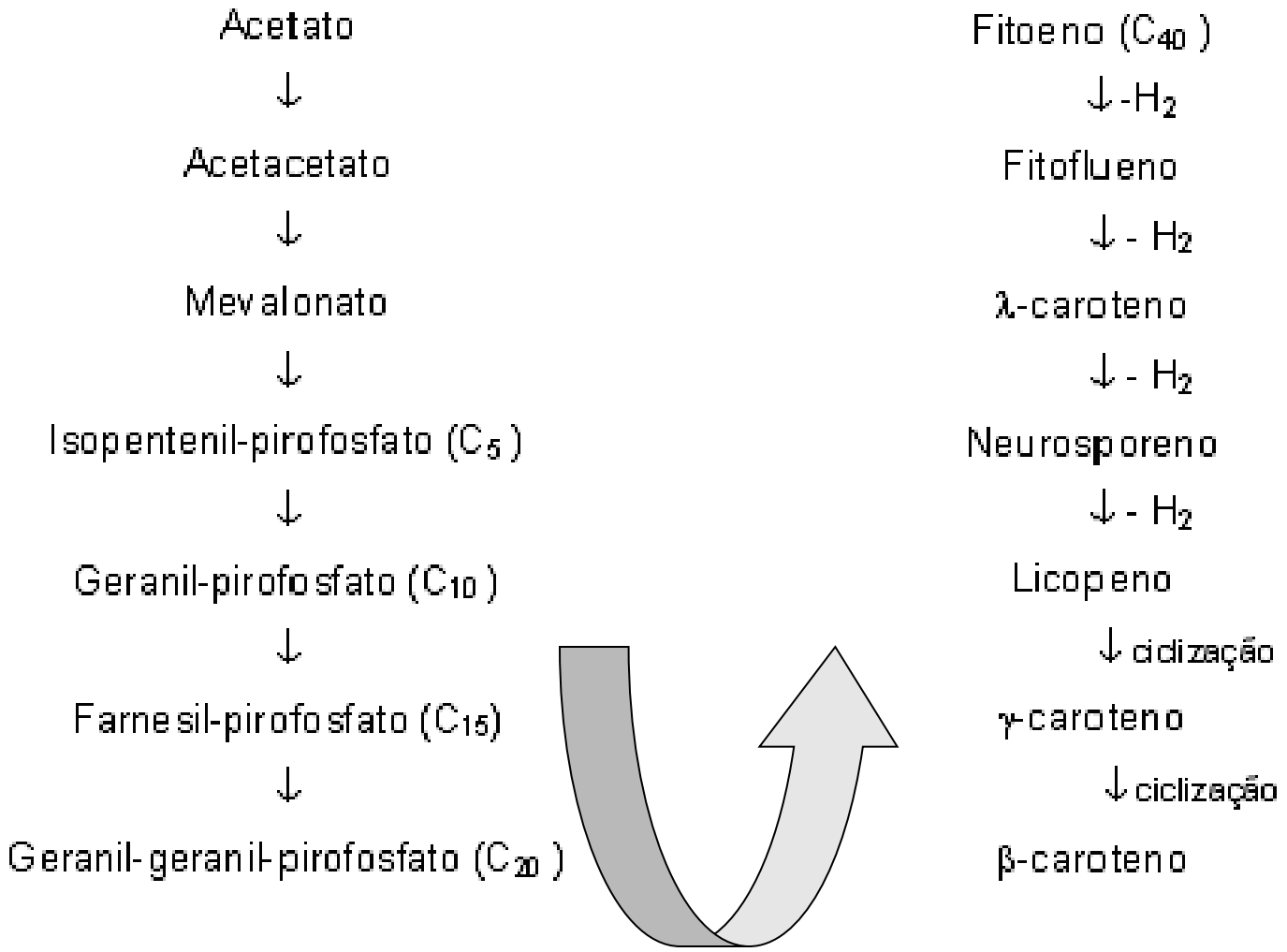
- São cristais vermelhos acobreados, insolúveis em água e em alcoóis.
- Solúveis em solventes não polares;
- Possui dois anéis β-ionona, é opticamente inativo e funde-se a 180ºC;

Biossíntese : Segue o processo de biogênese dos esteróis até as unidades isoprenóides ativas



- Isopertenil-pirofosfato,
- geranil-pirofosfato,
- famesil-pirofosfato.

(MORAIS, 2006)



Biossíntese de Carotenos

FONTES ALIMENTARES

BRASIL: climas tropicais e sub-tropicais ➔ ⬆ Biossíntese dos carotenóides

- Animais não sintetizam estes compostos → dependem dos carotenoides adquiridos na dieta
- Nas frutas e nos vegetais as quantidades são altamente variáveis

⬇

cultivar/variedade
maturidade na colheita
clima/localização geográfica de produção
época, parte da planta utilizada
condições durante a produção agrícola manuseamento pós-colheita
processamento e condições de armazenamento

Mainai et al., 2009; Rodriguez-Amaya & Kimura, 2004; Rodriguez-Amaya, et al. 2008

FONTES ALIMENTARES

Principais:

• β-caroteno e α-caroteno – Frutas, legumes e vegetais coloração amarelo-laranja;

• α-criptoxantina – frutas coloração alaranjada;

• Luteína – vegetais verde-escuros;

• Zeaxantina – milho, gema de ovo, alfafa, vegetais amarelos e laranjas;

• Licopeno – tomates e derivados.

(RAO; RAO, 2007)

Principais Representantes/Fontes

α-caroteno: cenoura

β-caroteno: na manga, abóbora, cenoura;

luteína: batata, cenoura, milho e gema de ovos;

criptoxantina: milho, páprica e mamão;

zeaxantina: gema de ovos, milho, espinafre e páprica ;

crocina: açafrão;

bixina: urucum;

capsantina: na pimenta vermelha;

capsorrubina: páprica;

violaxantina: amor perfeito

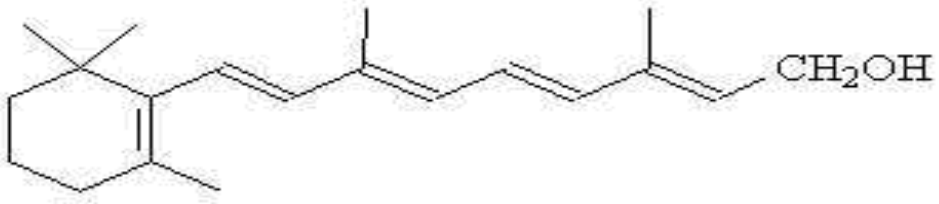
licopeno: tomate, beringela, cenoura,

pimentas verdes, ameixa, mamão, pêssego e melancia.

Vitamina A

Seres humanos não são capazes de sintetizar / alimentação;

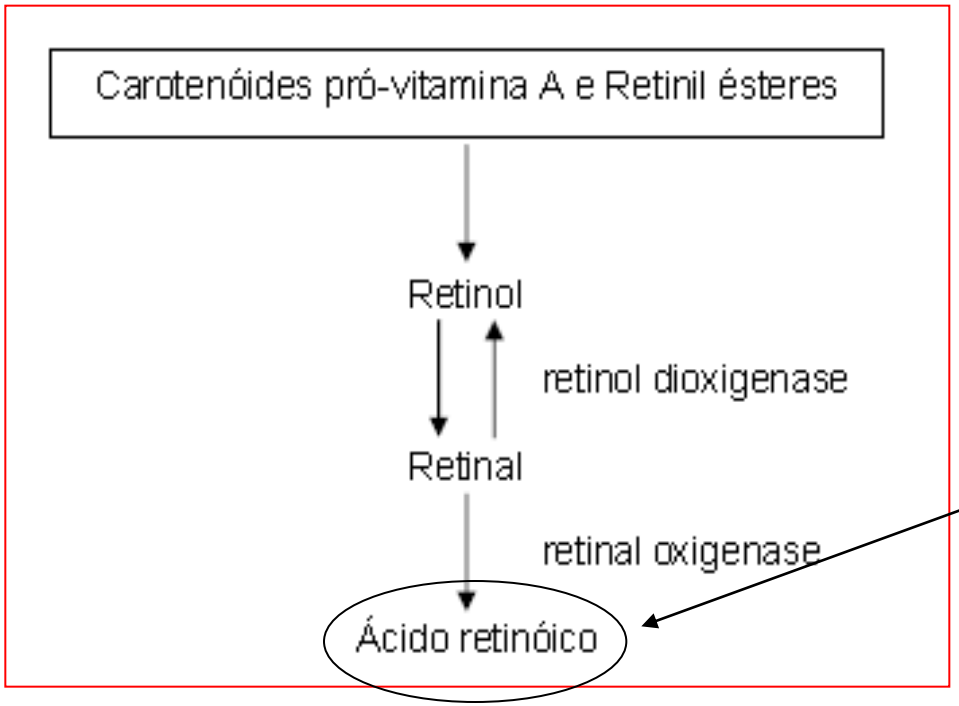
- ✓ **Essenciais:** manutenção da visão noturna, pele saudável e tecidos superficiais, previne catarata e doenças cardiovasculares, atua no sistema imunológico...
- ✓ Hipovitaminose A;
- ✓ **Estrutura:** um anel β-ionona e 5 ligações conjugadas
- ✓ Mudanças na estrutura (desnaturação, saturação ou oxidação) podem reduzir sua atividade biológica.



(DAVEY, et al. 2009; MELENDEZ-MARTINEZ, 2004; SHERWIN, et al. 2012)

Vitamina A

❖ Retinol, o retinal e o ácido retinóico são formas ativas de vitamina A;



Não sofre conversão!!

• Podem ser divididos em dois grupos: pró-vitamínico e não-pró-vitamínico

(MELENDEZ-MARTINEZ, 2004)

Deficiência de Vitamina A

World Health Organization (WHO) → deficiência de vitamina A atinge cerca de **19 milhões de mulheres grávidas** e são estimados **190 milhões de crianças em idade pré-escolar**

Níveis recomendados de oferta diária:

Adultos entre 31 e 51 anos de idade → 900 ug/dia para homens e 700 ug/dia para mulheres

Gestantes→ 800ug/dia

FERNÁNDEZ-GARCÍA, et al. 2012; WHO, 2013

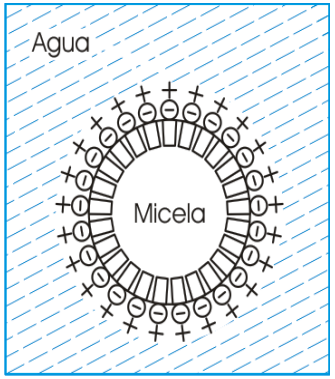
Fatores ⬇ biodisponibilidade da vitamina A

- Tipo da matriz na qual a molécula de carotenóides está inserida;
- Interferência de fibras;
- Competição entre diferentes carotenóides;
- Digestibilidade;
- Estado nutricional do organismo;
- Acidez estomacal;
- Fatores genéticos;
- Parasitas intestinais e
- Infecções.

(MELENDEZ-MARTINEZ, 2004)

Fatores ⬆ biodisponibilidade da vitamina A

- Presença de proteínas e gorduras (formação das micelas);
- Digestão dos carotenóides isomericamente – trans;
- Processamento do alimento (que diminui o tamanho da partícula e aumenta o grau de ruptura celular);

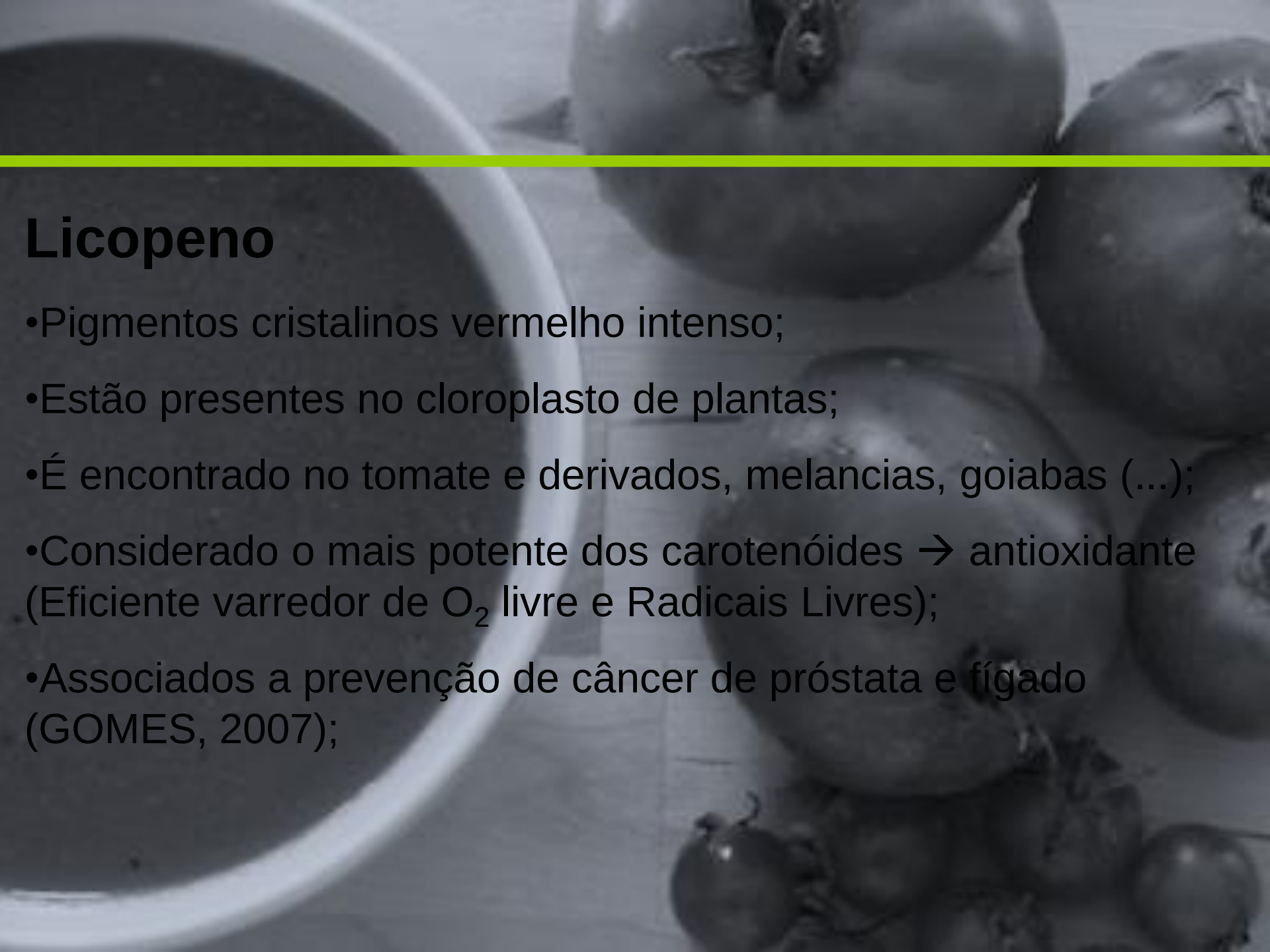


(MELENDEZ-MARTINEZ, 2004)

Tomate / Licopeno







Licopeno

- Pigmentos cristalinos vermelho intenso;
- Estão presentes no cloroplasto de plantas;
- É encontrado no tomate e derivados, melancias, goiabas (...);
- Considerado o mais potente dos carotenóides → antioxidante (Eficiente varredor de O_2 livre e Radicais Livres);
- Associados a prevenção de câncer de próstata e fígado (GOMES, 2007);

Licopeno



• Solúveis em lipídeos → são altamente insaturados, possuem 11 ligações duplas conjugadas em arranjo linear;

• Não possui anel β-ionona → não tem atividade pró-vitamínica A.

ALIMENTOS COMUNS COMO FONTE DE LICOPENO

ALIMENTO	TIPO	mg/100g peso fresco
Damasco	fresco	
Damasco	enlatado	0,065
Damasco	seco	0,86
Pimenta Malagueta	processada	1,08-2,62
Pomelo	cor de rosa, fresco	3,36
Goiaba	cor de rosa, fresco	**5,40**
Suco de Goiaba	cor de rosa, processado	3,34
Ketchup	processado	**16,60**
Mamão	vermelho, fresco	2,0-5,3
Molho de Pizza	enlatado	**12,71**
Tomates	vermelho, fresco	**3,1-7,74**
Tomates	inteiros, sem pele, processados	**11,21**
Suco de Tomate	processado	**7,83**
Sopa de Tomate	enlatada	3,99
Massa de Tomate	enlatada	**30,07**
Melancia	vermelha, fresca	4,10
Suco Vegetal	processado	7,28

TOMATE

- **CONCENTRAÇÃO DE LICOPENO:**

  - **amadurecimento**

  - **variedade**
    - **linhagens vermelhas: 50mg / Kg**
    - **linhagens amarelas: 5mg / Kg**

- **Esmagamento + cozimento: > biodisponibilidade**

- **Presença de óleo: > absorção do licopeno (liposolúvel)**

METABOLISMO DO LICOPENO

INGESTÃO DE TOMATE

LIBERAÇÃO DO LICOPENO
SOLUBILIZAÇÃO

DUODENO (MICELAS)

difusão passiva

CÉLULAS MUCOSA INTESTINAL

quilomicrons

CORRENTE SANGUÍNEA

SANGUE (LIPOPROTEÍNAS)

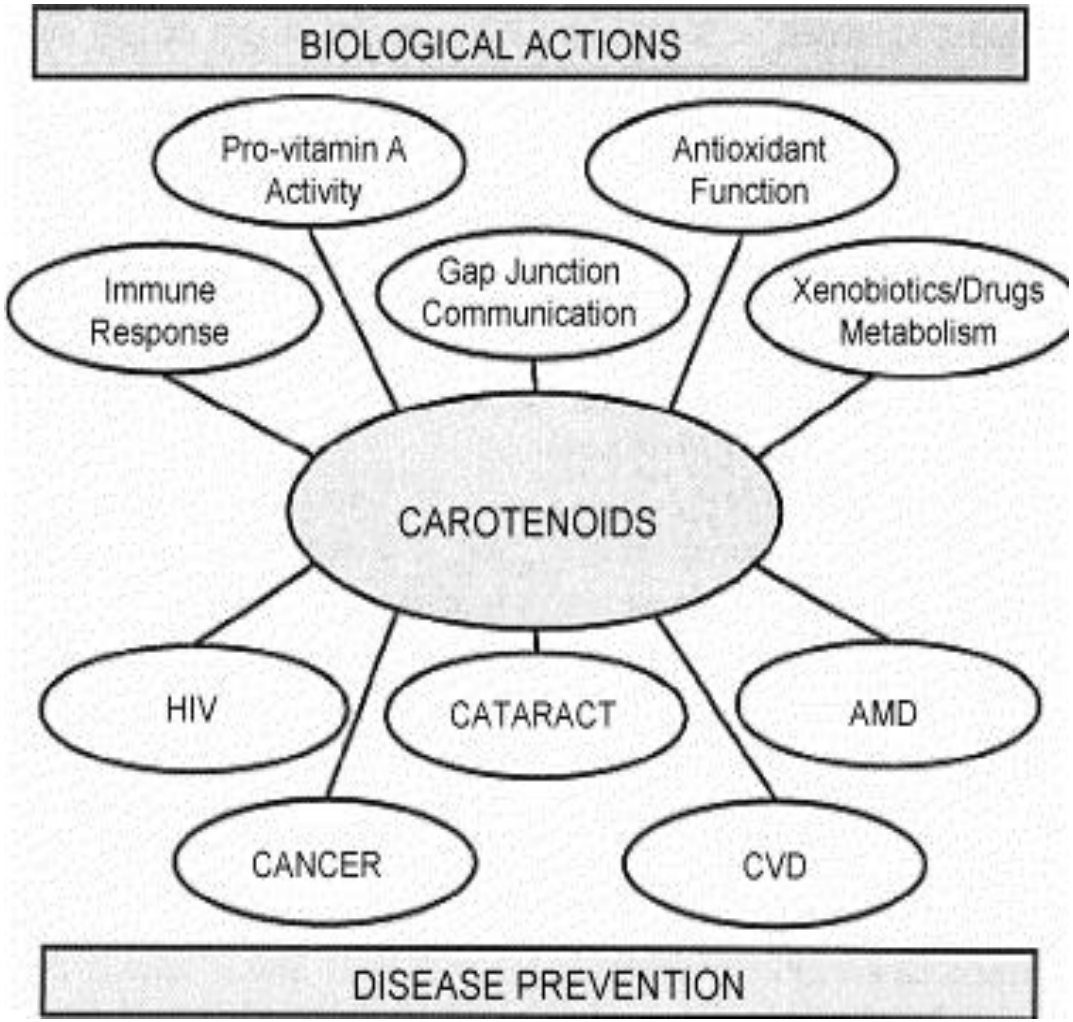
EXCREÇÃO (FEZES)

Envelhecimento
Fumo
Consumo de álcool
Cirrose hepática
Doença hepática não alcoólica

Níveis de licopeno em tecidos humanos

TECIDO	LICOPENO (nmol / g de peso fresco)
Testículo	4,34 – 21,36
Adrenais	1,9 – 21,60
Fígado	1,28 – 5,72
Próstata	0,8
Mama	0,78
Pâncreas	0,7
Pele	0,42
Cólon	0,31
Ovário	0,3
Pulmão	0,22 – 0,57
Estômago	0,2
Rim	0,15 – 0,62

Benefícios à saúde



Rao & Rao, 2007

Atividade Antioxidante

- ↑ nível de licopeno no sangue = ↓ oxidação lipídica e protéica;
- ingestão de licopeno ↑ teor circulatório de licopeno;
- In vivo:
  - licopeno pode atuar como um potente antioxidante;
  - proteger as células contra danos oxidativos.

(AGARWAL, et al., 2001)

Ação antioxidante do licopeno



- **A energia é transferida do oxigênio reativo " $^1o_2$ " para o licopeno "lyc".**

- **O licopeno consegue retornar ao estado original dissipando a energia através de mecanismos físicos como o calor**

CÂNCER

- Ingestão de licopeno contra:
  - Próstata (+ estudado): visto 1ª vez em 1995;
  - Mama;
  - Colo do útero;
  - Ovário;
  - Fígado;
  - Pulmão;
  - Pâncreas;
  - Gastrointestinal;
  - Cabeça e pescoço (cavidade oral, laringe, faringe).

(RAO; RAO, 2007)

MECANISMOS DE AÇÃO

SEQUESTRO DE RADICAIS LIVRES
REDUÇÃO DA OXIDAÇÃO LÍPÍDICA
MODULAÇÃO DO METABOLISMO DO CARCINOMA
INIBIÇÃO DA PROLIFERAÇÃO CELULAR

↑ **AUMENTO DIFERENCIAÇÃO CELULAR** → **VIA RETINÓIDES**

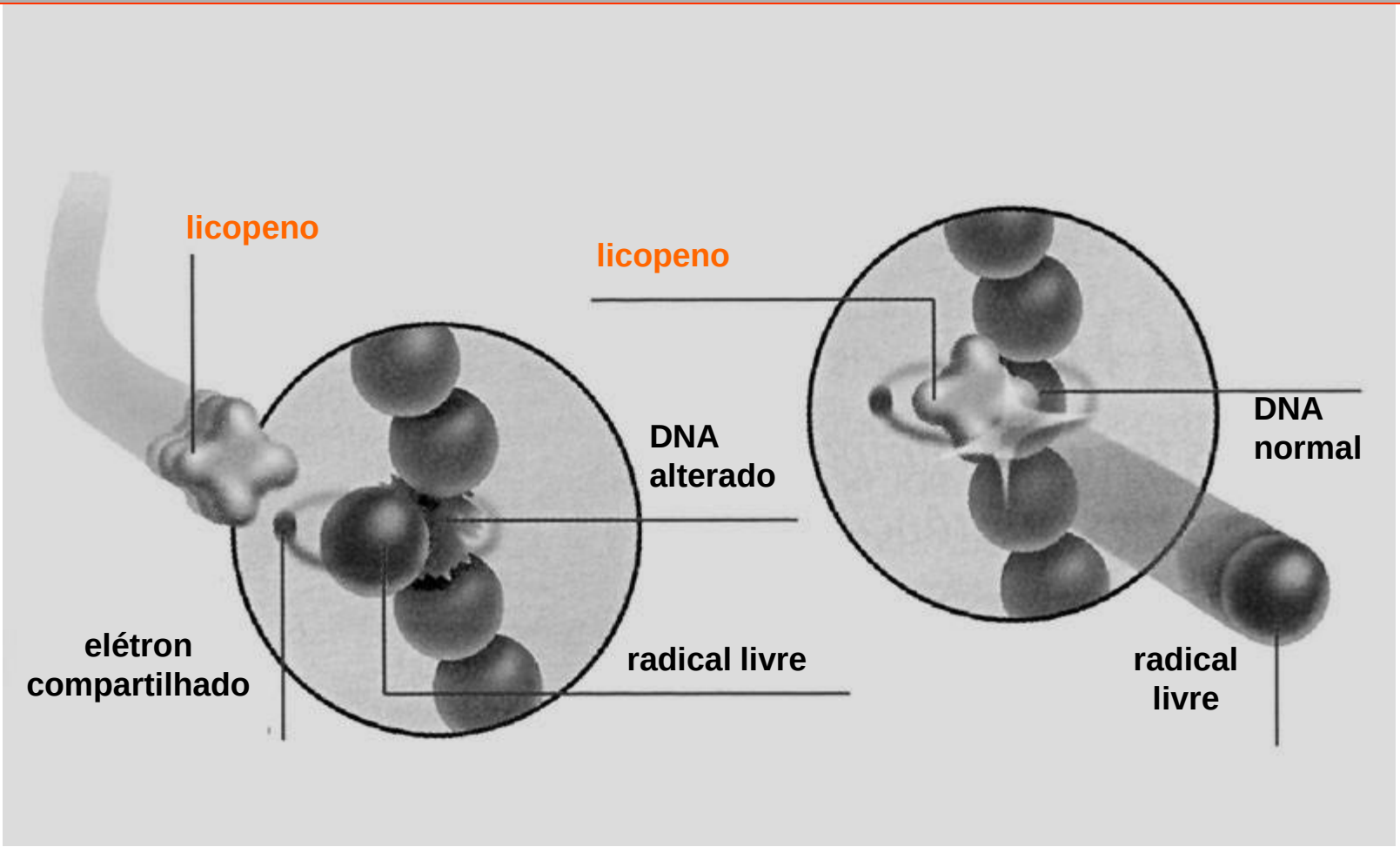
↑ **COMUNICAÇÃO ENTRE CÉLULAS**

↑ **RESPOSTA IMUNE**

Atualmente → regulação da expressão dos genes e da modulação do desenvolvimento de tal tumor

Paiva et al, 1999; Angelis, 2001; Fagundes, 2003; Illic & Misso de 2012; Lee & Foo, 2013

MECANISMO DE AÇÃO DO LICOPENO NA PREVENÇÃO DO CÂNCER DE PRÓSTATA



Produtos de tomate e licopeno na prevenção de câncer de próstata

Objetivo

- Alimentos ricos em licopeno, como tomates frescos e produtos de tomate na prevenção de câncer de próstata

Metodologia

- Biomarcadores:
- Danos do DNA
- Metabólitos da insulina em indivíduos saudáveis e indivíduos com câncer de próstata

Resultados

- Consumo de uma porção de tomate ou derivados, mas não licopeno sozinho
- ↑ a resistência de leucócitos mononuclear contra danos do DNA induzido por eros

Produtos de tomate e licopeno na prevenção de câncer de próstata

- Consumo de uma única porção de tomate/dia – poderá contribuir para proteger danos do DNA
- Principal patogênese ----- câncer de próstata
- Ingestão regular de tomate ou derivados poderá prevenir a doença

FONTE: Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 9(6) 722-7 2006

MECANISMO DE AÇÃO

↑ CONSUMO DE CAROTENÓIDES ↓ DOENÇAS CRÔNICAS

- **MECANISMOS DE AÇÃO NÃO ESCLARECIDOS:**

  - CONVERTIDOS A RETINOL
  - MODULAM ATIVIDADES ENZIMÁTICAS DAS LIPOXIGENASES
  - PROPRIEDADES ANTIOXIDANTES
  - ATIVAM EXPRESSÃO DE GENES (PROTEÍNA, CONEXINA 43)

↓

COMPONENTE DAS LIGAÇÕES → COMUNICAÇÃO INTERCELULAR

Estudo com humanos:

- molho de tomate (fonte de licopeno);
- 30 mg/ dia licopeno;
- Durante três semanas antes da prostatectomia em homens diagnosticados com câncer de próstata;
- Houve elevação significativa de licopeno nos níveis séricos e na próstata;
- ↓ dano oxidativo ao DNA;
- ↓ significativamente níveis séricos de antígeno específico da próstata (PSA) (20%);
- licopeno pode estar envolvido na prevenção dos cânceres;
- desempenhar um papel no tratamento da doença.

(BOWEN et al., 2002)

Estudos in vitro

- Linhagem de câncer de próstata
- Licopeno → aumento de duas vezes de células apoptóticas e aumento da regulação de genes → efeito protetor sobre o câncer de próstata.

Estudos em animais

- A associação inversa entre o licopeno da dieta e do crescimento de ambos os tumores espontâneos e transplantados.

Soares et al., 2014

OSTEOPOROSE

- 264 Ratos fêmeas Grupos Ovarectomizadas ou Controle Operado;
- Ovarectomizadas → cinco grupos tratados com licopeno→ 0, 15, 30 ou 45 mg/kg e outro grupo Alendronato 2 ug/kg peso por seis meses
- Melhora na perda de massa óssea, força do osso
- Regulação da diferenciação dos osteoclastos e osteoblastos

(MOHAMMED-SALLEH et al., 2016)

DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Controles saudáveis com idades entre 45-68 anos de idade

40 pacientes com aterosclerose precoce sem eventos cardiovasculares clínicos

2 GRUPOS

concentrações séricas menores de luteína e zeaxantina do que os indivíduos saudáveis

Relação inversa entre os níveis séricos de tais carotenóides e o desenvolvimento de aterosclerose

(Xu et al., 2012)

RECOMENDAÇÕES - Licopeno

- **Doses farmacológicas: benefícios diretos não provados**
  - ✔ **riscos potenciais**
  - ✔ **relações dose - resposta**
  - ✔ **tempo de consumo**
  - ✔ **mecanismos de ação**

- **Dados epidemiológicos: consumo do fruto inteiro**

- **Recomendações:**

  - ✔ **01 tomate grande / dia**
  - ✔ **½ xícara chá molho**

  } **5-10 mg licopeno**

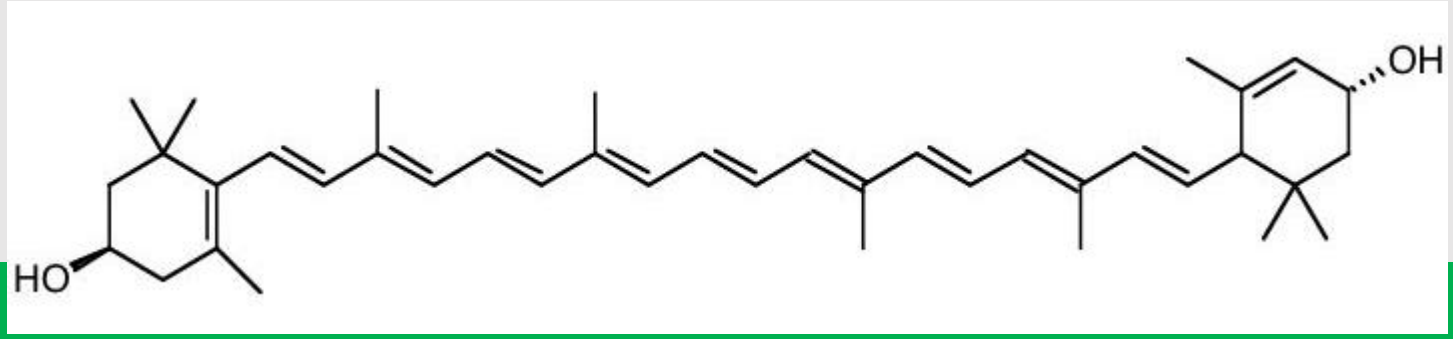


LUTEÍNA E ZEAXANTINA



Luteína:

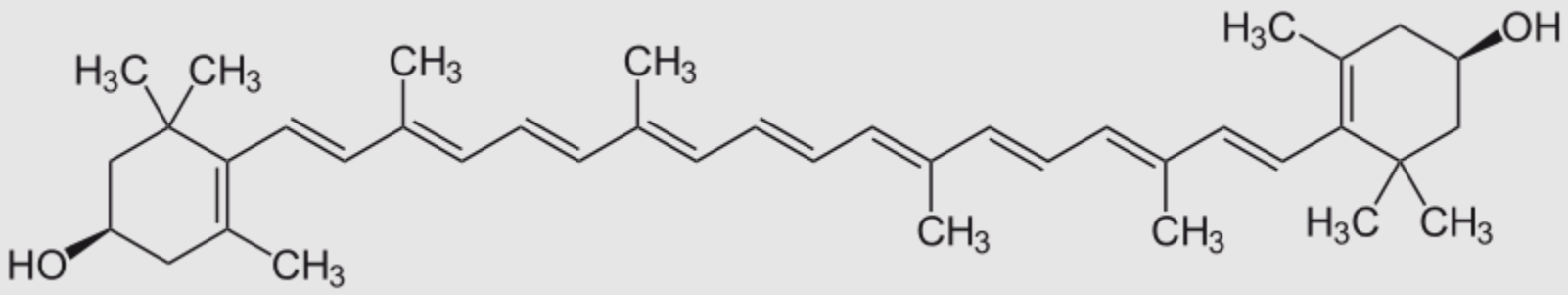
- Encontrado em vegetais verdes;
- Presente nos olhos, soro, pele, útero, mama e cérebro;
- Dentro do olho é concentrada na região macular da retina;
- É antioxidante → pode auxiliar na proteção dos olhos e da pele das reações de oxidação dos radicais livres;
- Atua como um filtro da luz azul dos raios solares;
- Corpo humano não produz;
- É 5 x mais biodisponível que o betacaroteno (são mais polares);



(NISHINO et al., 2009)

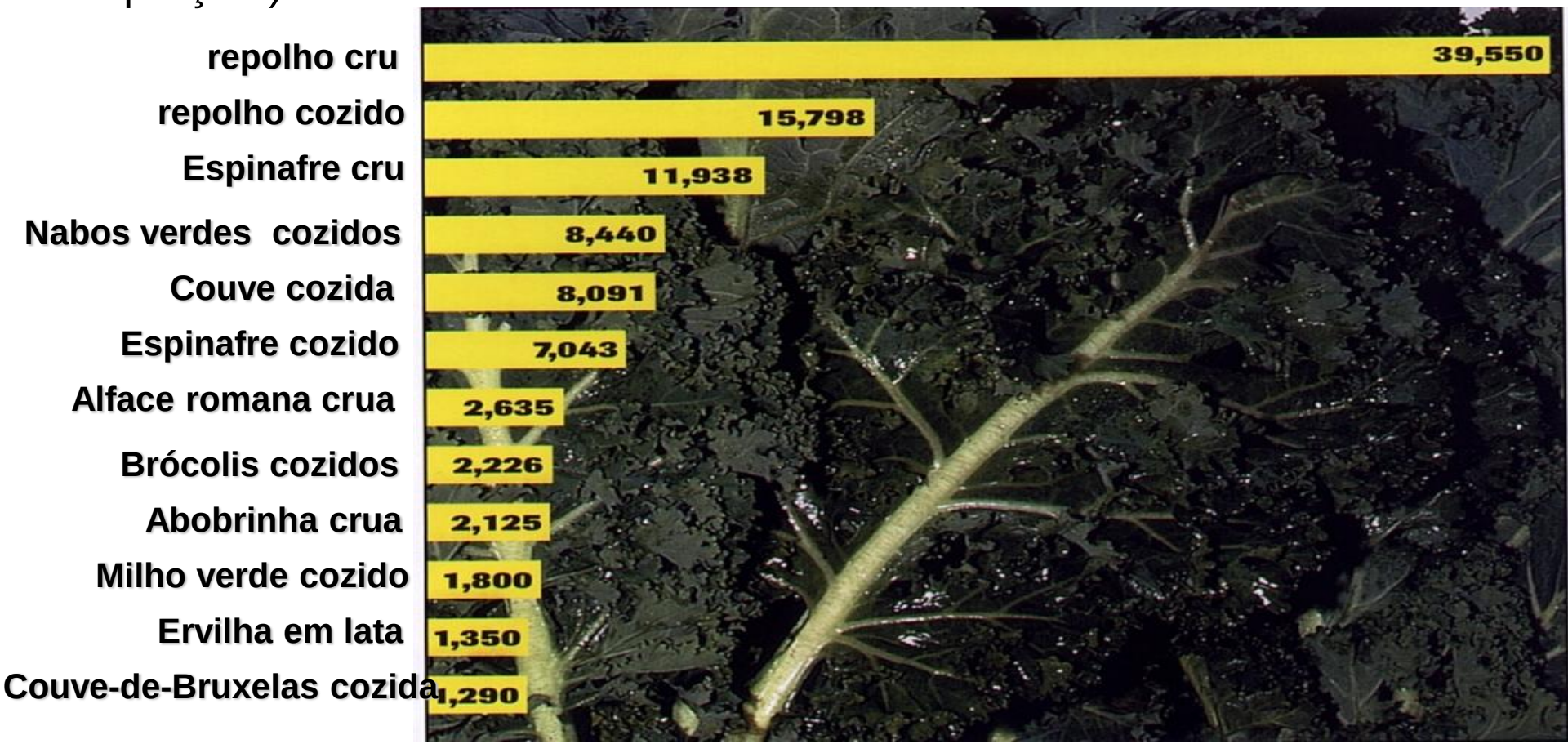
Zeaxantina :

- Encontrado em vegetais amarelos - laranjas;
- Pigmento amarelo;
- Não exibe atividade pró vitamina A.

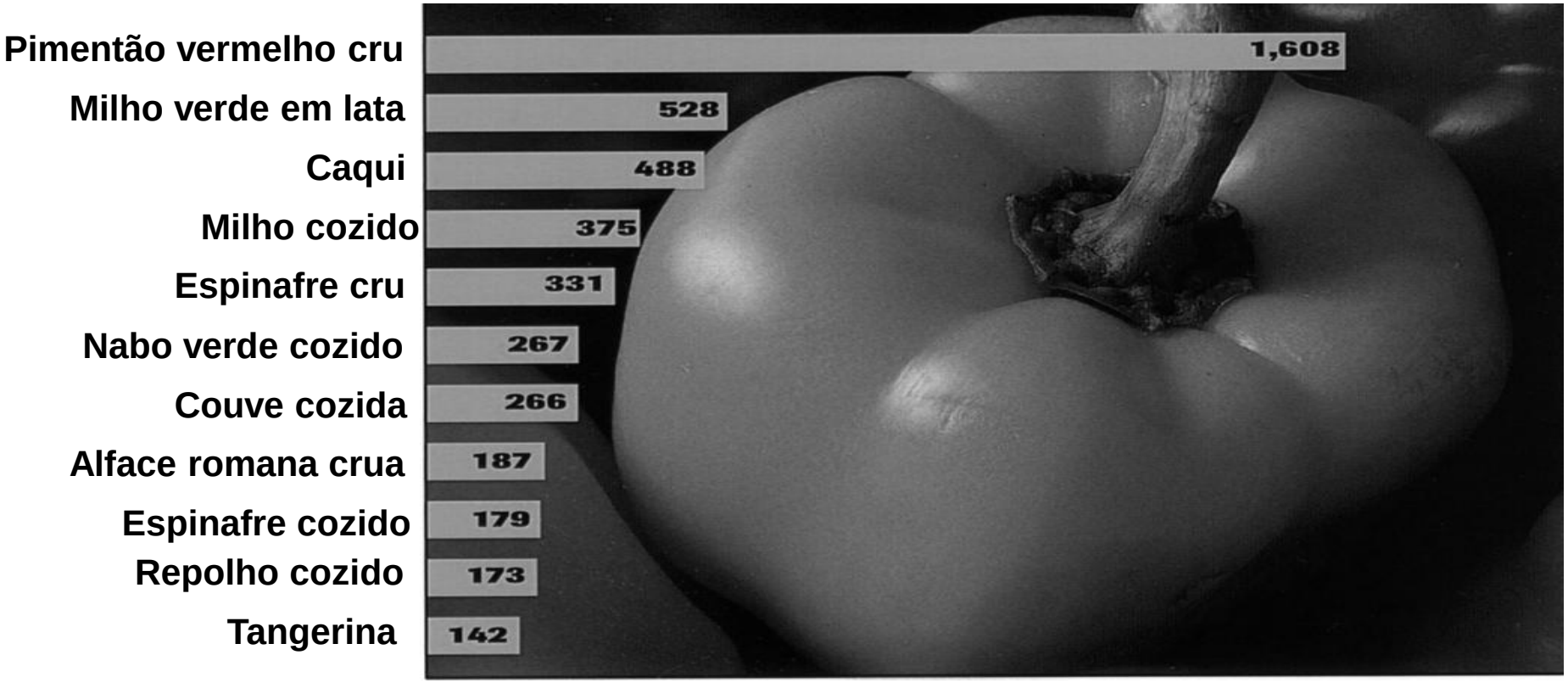


(NISHINO et al., 2009)

ALIMENTOS COM ALTO TEOR DE ZEAXANTINA E LUTEÍNA (> 1 mg / 100g da porção)

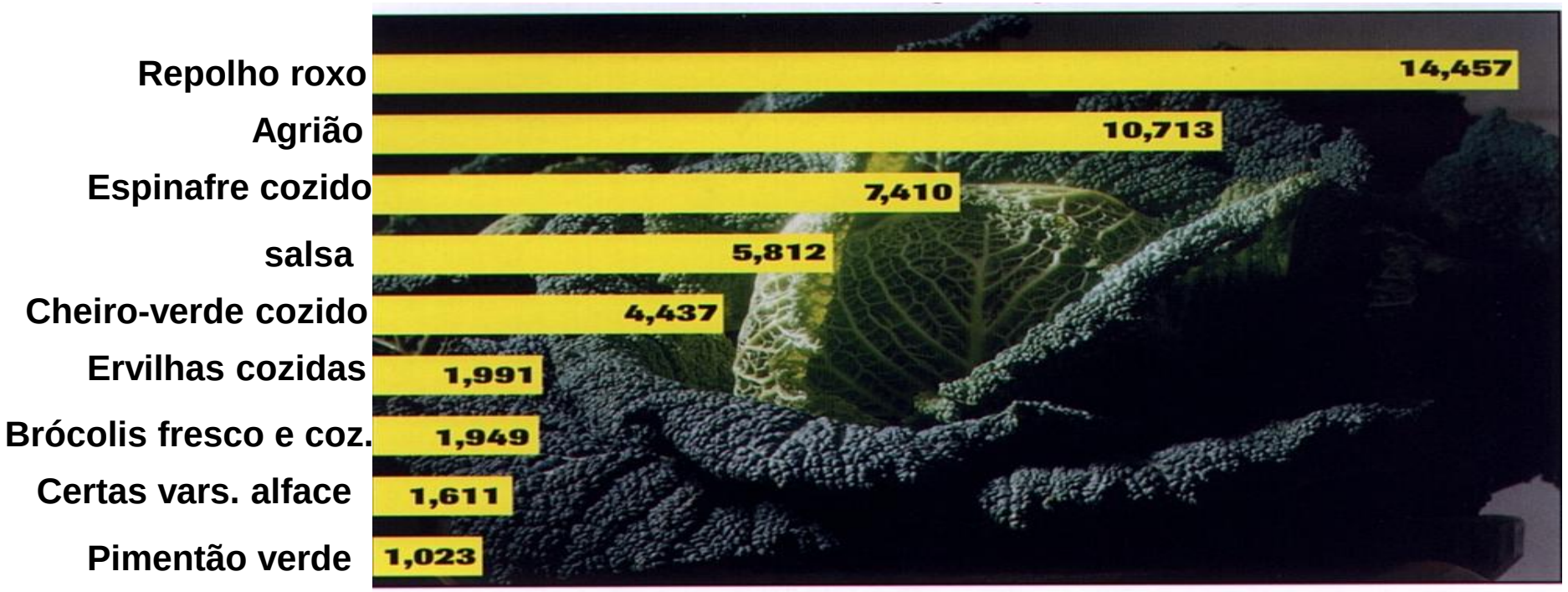


ALIMENTOS COM ALTO TEOR DE ZEAXANTINA (> 100 mg / 100g da porção)

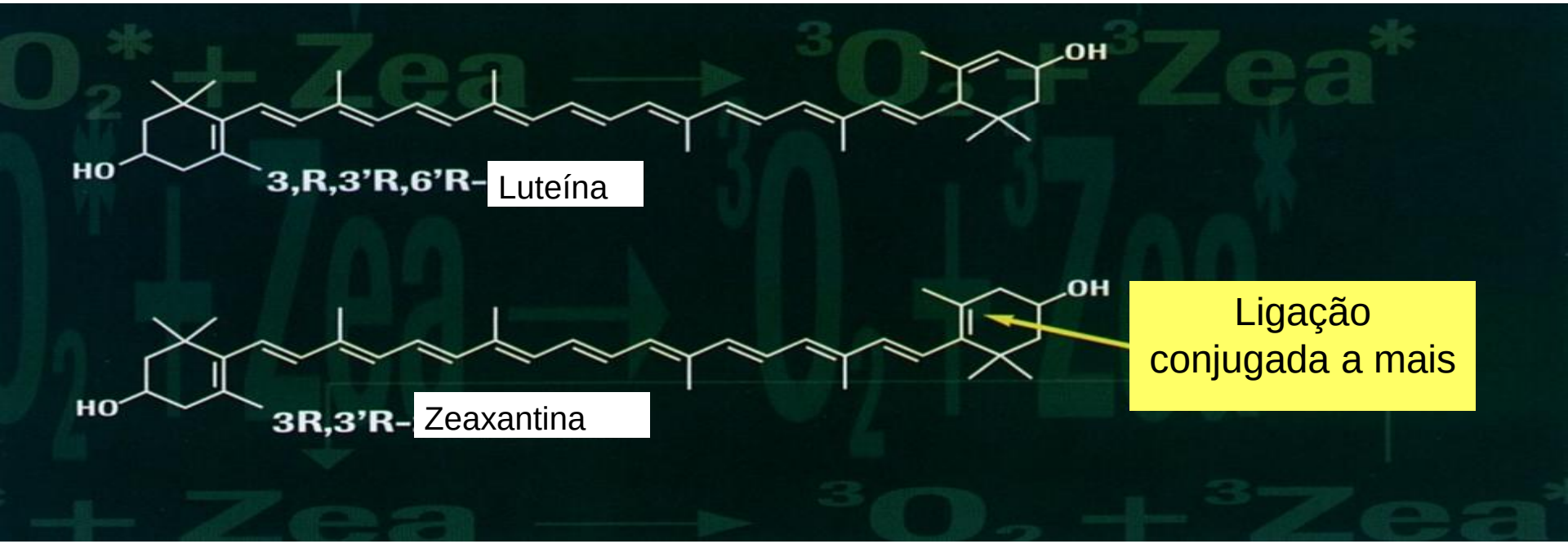


ALIMENTOS RICOS EM LUTEÍNA

(> 1mg / 100g da porção)



CARACTERÍSTICA QUÍMICA ESTRUTURAL QUE TORNA A ZEAXANTINA UM MELHOR ANTIOXIDANTE

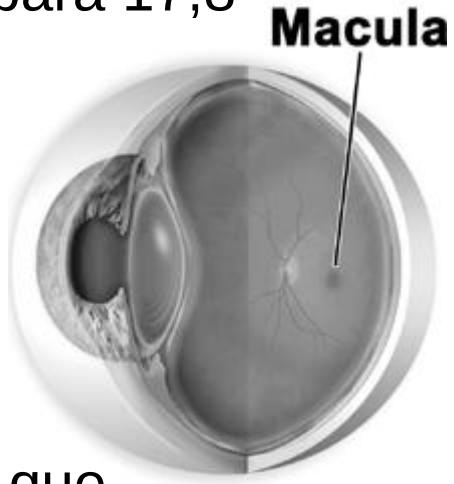


.

DIETA RICA EM LUTEÍNA E ZEAXANTINA PREVENI O RISCO PARA DOENÇAS OCULARES SÉRIAS: DEGENERAÇÃO MACULAR ASSOCIADA À IDADE E A CATARATA

Degeneração macular relacionada à idade

- Principal causa de cegueira;
- Aumentará cerca de 96% de 9,1 milhões em 2010 para 17,8 milhões em 2050;



- ***Pigmento macular*** → responsável pela atenuação dos comprimentos de onda curtos da luz visível – são mais perigosos
- **Luteína e zeaxantina** são carotenoides exclusivos que constituem pigmentos de cor amarela da mácula da retina humana.

BERNSTEIN, et al. 2010 ; LOZANO, et al. 2012

VISÃO NORMAL X DEGENERAÇÃO MACULAR



Visão normal



Degeneração macular

- **PESSOAS COM ALTO RISCO PARA DMI: IDOSOS, MULHERES, FUMANTES E PESSOAS COM ÍRIS CLARA, TENDEM A TER UMA BAIXA DENSIDADE DE PIGMENTO NA MÁCULA**

- **A DENSIDADE DE PIGMENTO NA MÁCULA PODE SER AUMENTADA POR INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS**

- **TAL EVIDÊNCIA MOSTRA UMA LIGAÇÃO, INDIRETA, ENTRE A INGESTÃO DIETÉTICA DE LUTEÍNA E ZEAXANTINA, DENSIDADE DO PIGMENTO MACULAR E O RISCO PARA DMI**

- **DOSES ACIMA DE 5,8 MG / DIA MOSTRARAM-SE EFICAZES**

Degeneração macular relacionada à idade

1º Estudo = 1994 ➡ Os indivíduos com **níveis mais elevados** no sangue e **maior ingestão** → **redução** de 43% no risco de apresentar essa doença

Recentemente ➡ Estudo randomizado duplo-cego com 433 adultos de 55 ou mais anos de idade
+
Consumiam duas vezes ao dia 12 mg de luteína + 0,6 mg de zeaxantina

Grupos que receberam os carotenóides **apresentaram benefícios** quando comparados ao grupo placebo



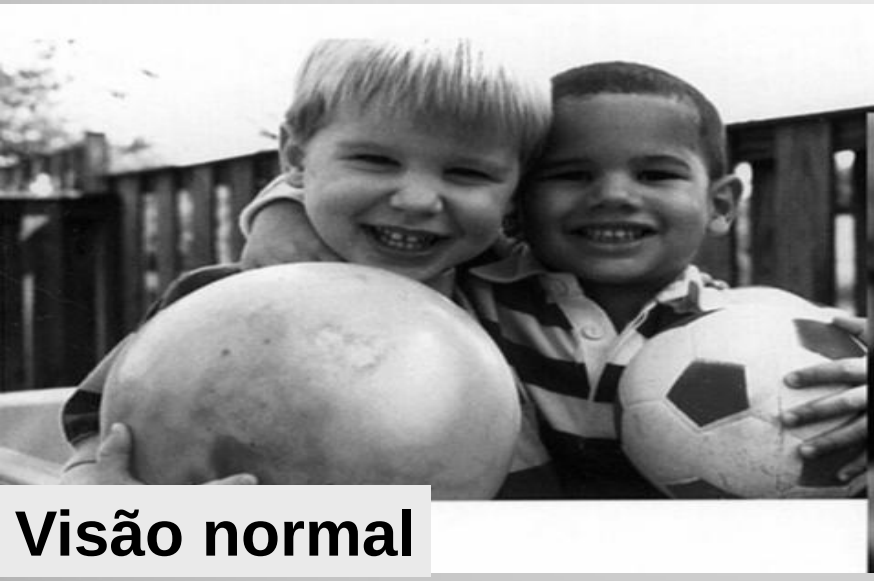
Seddon et al., 1994; Beatty, et al. 2013

Cataratas

- Doença ocular relacionada ao estresse oxidativo;
- Principal causa para perdas de visão em países desenvolvidos e lidera a perda de visão em nível mundial.
- **Luteína e zeaxatina** → únicos carotenóides presentes no cristalino humano → funções de filtrar a luz azul e como antioxidantes
- Ingestão desses carotenoides → reduz o risco dessa doença em **20-50%**
- Segundo a FAO/WHO: ingestão diária aceitável de luteína e zeaxantina é de **2mg/kg**

BERNSTEIN, et al. 2010 ; LOZANO, et al. 2012

VISÃO NORMAL X CATARATA



Visão normal



Catarata

The gender-differentiated antioxidant effects of a lutein-containing supplement in the aqueous humor of patients with senile cataracts

40 pacientes com cataratas nos dois olhos

+

Suplemento antioxidante Rico em Luteína

Eficaz na redução da oxidação no humor aquoso

Prevenção da cataratas

Hayashi et al., 2014

CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Potente antioxidante;
- Contra inúmeras doenças:
  - Prevenção;
  - Tratamento.
- Mais pesquisas em:
  - atividades imunológicas, endócrinas e metabólicas;
  - papel regulação celular do ciclo, apoptose e diferenciação celular.
- Futuras áreas de pesquisa incluem:
  - biodisponibilidade, metabolismo, mecanismos de ação e segurança.