

CAROTENÓIDES OU BETACAROTENOS?

Os carotenóides são um grande grupo de pigmentos presentes na natureza, com mais de 600 estruturas caracterizadas, sendo o betacaroteno o mais abundante desse grupo presente nos alimentos. São utilizados comercialmente como corantes alimentícios e em suplementos nutricionais.

CAROTENÓIDES, CAROTENOS E BETACAROTENOS

Os carotenóides são uma família de compostos abundantemente encontrados na natureza, sendo os responsáveis pela cor da maioria das frutas e vegetais, a qual pode variar desde o amarelo até o vermelho vivo.

São tetraterpenóides de 40 carbonos unidos por unidades opostas no centro da molécula. Ciclização, hidrogenação, desidrogenação, migração de duplas ligações, encurtamento ou alongamento da cadeia, rearranjo, isomerização, introdução de funções com oxigênio ou a combinação destes processos, resultam na diversidade de estruturas dos carotenóides.

A cadeia poliênica pode ter de 3 a 15 duplas ligações conjugadas e o comprimento do cromóforo determina o espectro de absorção e a cor da molécula. Todas são baseadas em sete diferentes grupos terminais, dos quais somente quatro (β , ϵ , κ e ψ) são encontrados em carotenóides de vegetais superiores.

Os carotenóides compostos somente de carbono e hidrogênio são chamados de carotenos, e os carotenóides oxidados, as xantofilas, apresentam grupos





substituintes com oxigênio, como hidroxilas, grupos ceto e epóxi.

Os carotenos são pigmentos orgânicos, responsáveis pelas cores amarela, vermelha, verde e alaranjada de vegetais, algas, fungos, gema do ovo e manteiga. Trata-se de substâncias essenciais para a manutenção da vida e impossível de serem sintetizadas por organismos vivos, sendo necessário, então, adquiri-los através da alimentação.

O número de carotenos encontrados na natureza é de aproximadamente 600, sendo o betacaroteno um dos mais importantes.

O betacaroteno apresenta uma estrutura formada por dois anéis hexagonais (não aromáticos), ligados através de uma longa cadeia, insolúvel em água e lipossolúveis (solúvel em gordura). São muito importantes para os seres vivos pelo fato de serem os precursores da vitamina A, ou seja, uma molécula de betacaroteno, no organismo, é quebrada dando origem a duas moléculas de vitamina A, essencial para a saúde dos olhos, dos cabelos, crescimento e desenvolvimento corporal, e de ação antioxidante (combate os radicais livres provenientes das reações bioquímicas da respiração celular que aceleram o envelhecimento de tecidos).

O betacaroteno é encontrado em

legumes e frutas amarelo-alaranjadas, como por exemplo, cenoura, abóbora, melão, mamão, manga, pêssego, laranja, milho; e vegetais folhosos verdes escuros, como a couve, espinafre, chicória, brócolis, mostarda, agrião e folhas do nabo.

Nos alimentos consumidos por humanos, centenas de carotenóides foram identificados, mas apenas alguns são ingeridos em quantidades significativas (mg). Estes são principalmente provenientes de alimentos de origem vegetal, embora os alimentos de origem animal, especialmente leite, ovos, queijo, fígado, rins, gordura e alimentos processados, aos quais foram adicionados carotenóides por motivos estéticos, também possam trazer alguma contribuição.

BIODISPONIBILIDADE

Os carotenóides são amplamente encontrados em diversas frutas, legumes e verduras, com biodisponibilidades diferentes. Essa biodisponibilidade é afetada pelas características do próprio alimento e da sua matriz; pelo binômio tempo:temperatura; pelo tipo de calor empregado no processamento do alimento; e pela veiculação de potencializadores absorvíveis dos carotenóides (veja Tabela 1).

TABELA 1 - DETERMINANTES DA BIODISPONIBILIDADE DOS CAROTENÓIDES NA ALIMENTAÇÃO

Determinantes	Desfechos
(1) Os alimentos e suas matrizes	As frutas apresentam carotenóides mais biodisponíveis que as verduras, e os legumes se mantêm intermediários ⁶¹ . Matrizes de alimento submetidas a triturações e homogeneizações mecânicas fornecem carotenóides mais biodisponíveis ³⁸ .
(2) Binômio tempo: temperatura	A biodisponibilidade de alimentos que foram submetidos a uma temperatura de até 100°C por até uma hora é superior à dos alimentos crus, em alguns casos. Como contraponto, a ultrapassagem desses extremos em tempo ou temperatura pode resultar em uma resposta inversa, reduzindo a biodisponibilidade dos carotenóides presentes no alimento; a configuração molecular do carotenóide é modificada pelo excesso de temperatura, gerando isômeros menos biodisponíveis ^{38,43,62,64} .
(3) Tipo de calor	A maior biodisponibilidade de carotenóides dos alimentos é alcançada quando o calor úmido (i.e. cozimento em água, vapor) é empregado. O calor seco (i.e. forno convencional, frituras) não promove esse efeito ^{62,63} .
(4) Potencializadores absorvíveis	Os ácidos graxos presentes nos óleos vegetais potencializam a biodisponibilidade dos carotenóides dos alimentos ^{38,64} .

Outros fatores menos diretamente associados ao preparo do alimento também afetam a biodisponibilidade dos carotenóides, como o tipo de carotenóide (os carotenos são relativamente menos biodisponíveis do que as xantofilas); a interação com outros carotenóides, interações que podem ocorrer durante os processos de absorção, metabolismo e/ou transporte dos carotenóides, por meio de inibições e estímulos enzimáticos ou competições absorptivas; o avanço da idade, especialmente quando associado à gastrite atrófica; a presença de infecção parasitária, embora esse efeito ainda não tenha sido claramente demonstrado; e o estado nutricional, também ainda não muito elucidado.

Os principais carotenóides encontrados na dieta são o betacaroteno (β -caroteno), o alfa-caroteno (α -caroteno), a luteína, a beta-criptoxantina (β -criptoxantina), a zeaxantina e o licopeno.

O betacaroteno é uma das mais abundantes formas de carotenóides nos alimentos. É derivada das folhas verdes, onde funciona como um meio de transferência de foto energia e como foto protetor. Cenouras e óleo de palma vermelho (não refinado) são fontes importantes. Pêssegos, damascos, manga e mamão são as principais fontes nas frutas; as batatas doces de polpa amarela/laranja, abóbora e mandioca são as principais fontes em algumas dietas. A maioria dos cereais apresenta muito pouco teor de betacaroteno, mas pequenas quantidades estão presentes no milho. O consumo diário pode variar entre 0 e 15mg/dia, dependendo da quantidade e origem dos alimentos vegetais consumidos.

O alfa-caroteno é normalmente encontrado nas mesmas fontes que o betacaroteno, apresentando até 40% do conteúdo total de carotenóides.

A luteína tem como principais fontes na dieta humana os vegetais de folhas verdes. Legumes consumidos imaturos (ervilhas), frutos verdes (pimentão verde) e gema de ovo também são boas fontes. Trata-se de um diidroxi carotenóide e a presença dos grupos polares altera as suas propriedades, de modo que é facilmente separado dos carotenóides hidrocarbonetos. Embora presente nas



folhas na forma livre, é normalmente na forma de ésteres de acila (palmitato) que ocorre em frutos e flores.

A beta-criptoxantina possui como principais fontes na dieta humana as frutas cítricas e milho.

A zeaxantina é um diidroxi carotenóide derivado principalmente do milho, como seu nome sugere, embora sejam encontrados traços em muitos outros alimentos. É cromatograficamente difícil de separar de seu isômero, a luteína.

O licopeno tem no tomate a principal fonte alimentícia, embora também seja encontrado na melancia e na toranja rosa.

Outros alimentos, como o salmão e crustáceos, contêm astaxantina e cantaxantina, bem como pequenas quantidades de outros carotenóides.

Embora, normalmente, uma fruta ou legume em particular possa conter uma quantidade dominante de um carotenóide específico, a seleção dos

cultivares pode influenciar tanto a quantidade total como a relativa concentração de carotenóides. Por esse motivo, os dados de consumo a partir de estudos nutricionais devem ser tratados com cautela. Deve também ser notado que em todos os alimentos de origem vegetal que contêm carotenóides, também haverá alguns metabólitos intermediários, como o fitoene, e pequenas quantidades de outros carotenóides menores.

As ligações duplas conjugadas da molécula dos carotenóides, essenciais à sua função na planta, a torna suscetível a degradação oxidativa. Em geral, o carotenóide dentro da estrutura dos alimentos é relativamente estável, mas uma vez que a estrutura é quebrada e os carotenóides são expostos ao calor, luz, oxigênio, peróxidos, metais de transição e lipoxigenases, a estrutura é rapidamente degradada, levando à perda de cor (branqueamento) e função biológica.

PREVENÇÃO DE DOENÇAS

Pesquisas têm demonstrado que os carotenóides atuam como antioxidante, protegendo as células dos danos oxidativos e, conseqüentemente, reduzindo o risco de desenvolvimento de algumas doenças crônicas.

O betacaroteno e outros carotenóides foram reconhecidos no século XX como as principais fontes de vitamina A. Mais recentemente, efeitos benéficos dos carotenóides contra câncer, doenças do coração e degeneração macular foram reconhecidos e estimularam intensas pesquisas sobre o papel desses compostos como antioxidantes e como reguladores da resposta do sistema imune.

O licopeno, por exemplo, caroteno presente no tomate e em produtos derivados, previne a oxidação do LDL e reduz o risco do desenvolvimento de arteriosclerose e doenças coronárias. Estudos mostram que o consumo diário de produtos à base de tomate proporciona quantidades suficientes de licopeno para redução substancial da oxidação do LDL. Os estudos relatam, ainda, que a absorção do licopeno advindo de produtos processados de tomate é mais eficiente do que a absorção do composto no produto *in natura*, pois durante o processamento térmico o licopeno ligado quimicamente a outros compostos é convertido em uma forma livre e mais facilmente absorvível. Outras pesquisas sugerem que o licopeno pode reduzir o risco de câncer de próstata, pulmão, pele e bexiga.

Evidências epidemiológicas também

sugerem que a ingestão de betacaroteno pode inibir determinados tipos de câncer e doenças mediadas por radicais livres. A capacidade dos carotenóides como agente quelante do oxigênio singlete molecular é bem conhecida. Assim como a prevenção do câncer, o potencial antioxidante dos carotenóides pode ser útil na inibição de outras doenças provocadas pela ação dos radicais livres.

O oxigênio singlete pode ser formado pela transferência de energia eletrônica de um composto em um estado excitado para o oxigênio triplete. Em sistemas biológicos, moléculas como porfirinas, clorofilas e riboflavina podem levar à formação de 1O_2 , acarretando efeitos deletérios, como alteração do DNA e peroxidação de lipídios. Uma vez formado, o carotenóide no estado excitado pode facilmente retornar ao estado fundamental, dissipando energia na forma de calor. Estudos sobre o tema revelam que a capacidade de um determinado carotenóide em quelar o 1O_2 está relacionada com o número de duplas ligações conjugadas e aos grupos ligados às extremidades da cadeia.

As reações dos carotenóides com radicais livres levam à transferência de elétrons ou possíveis reações adicionais. A reação do carotenóide em estado excitado com uma molécula de oxigênio pode levar à formação de um peróxido. O betacaroteno pode agir como um pró-oxidante em altas pressões de oxigênio e altas concentrações do carotenóide.

Uma vez que os carotenóides em sistemas biológicos estão sempre associados com outros sistemas de oxido-redução, a interação com outros

antioxidantes pode gerar efeitos sinérgicos. Sabe-se que a estrutura dos carotenóides exerce grande influência sobre a atividade antioxidante. A cantaxantina e a astaxantina, por exemplo, apresentam melhor atividade antioxidante do que o betacaroteno ou a zeaxantina. A atividade antioxidante aumenta com o aumento do número de duplas ligações conjugadas, grupos cetona e presença de anéis ciclopentano em sua estrutura.

Os carotenóides possuem efeito destacável na resposta imune e na comunicação intracelular, bem como apresentam efeitos benéficos contra doenças relacionadas ao envelhecimento. Além disso, há indícios de que os carotenóides, em associação com outros componentes de frutas e vegetais, apresentam efeito protetor contra algumas doenças crônicas. Por exemplo, o efeito sinérgico entre o betacaroteno e as vitaminas C e E foi observado na proteção celular, provavelmente decorrente da capacidade do betacaroteno em destruir os radicais livres e reparar os radicais de tocoferol produzidos pela ação do α -tocoferol.

Câncer

Existem aproximadamente 600 carotenóides encontrados na natureza, dos quais 40 deles podem ser encontrados nos alimentos e, como resultado de uma absorção seletiva do trato gastrointestinal, apenas 14 são biodisponíveis.

Como precedente essencial à análise do efeito dos carotenóides sobre o desenvolvimento do câncer, são apresentados alguns biomarcadores que se encontram relacionados tanto à expressão das respostas quanto aos efeitos pesquisados. O estresse oxidativo representa uma dessas respostas e é caracterizado por uma intensa sobrecarga de radicais livres, que pode ser extremamente lesiva às estruturas celulares, com consequências tumorogênicas. A lesão oxidativa de material genético também possui estreita relação com a tumorogênese e pode ser utilizada como indicador do efeito dos carotenóides sobre o desenvolvimento do câncer.

Entre os biomarcadores mais comumente utilizados pelos estudos experimentais estão o malondialdeído,





a taxa de oxidação da lipoproteína de baixa densidade (*low density lipoprotein* - LDL), a 8-epiprostaglandina F2a (8-EPG) urinária e os anticorpos séricos para LDL oxidado (Ab-oxLDL), como indicadores do estresse oxidativo (este último um indicador inverso), e a 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina (8-OHdG) e o número de quebras da fita do ácido desoxirribonucléico (DNA) linfocítico, como indicadores de lesão de material genético. Dessa forma, um maior número de quebras de fita do DNA linfocítico ou uma taxa de oxidação da LDL mais elevada, por exemplo, configuram uma situação desfavorável à proteção contra o desenvolvimento do câncer.

Inicialmente, existiam dúvidas sobre o poder quimiopreventivo do betacaroteno, ou seja, se este estaria realmente associado ao betacaroteno exclusivamente, ou se deveria ser atribuído à sua conversão em vitamina A que, por sua vez, promoveria a ação. Posteriormente, os estudos revelaram que o betacaroteno não só possui uma ação exclusiva, como é mais potente do que a promovida pela vitamina A.

Contudo, quatro estudos experimentais, *Alpha-Tocopherol Beta-Carotene (ATBC) Cancer Prevention Study*, *Beta-Carotene and Retinol Efficiency Trial (CARET)*, *Physician's Health Study (PHS)*, e *Skin Cancer Prevention Study (SCPS)*, realizados em grandes populações, foram conduzidos e não apresentaram resultados significativos no que se refere à redução do risco de câncer relacionada à ingestão de suplementos de betacaroteno. Além disso,

o tabagismo (mais de 20 cigarros por dia) e o consumo de álcool superior a 11g de etanol diário, indicaram um risco aumentado de desenvolvimento de câncer entre os que receberam o suplemento, de acordo com o ATBC e o CARET.

No entanto, a pesquisa dos possíveis interferentes e implicações bioquímicas desses resultados conduz a ponderações sobre essas conclusões. Para tanto, se faz necessário conhecer a dinâmica de atuação do betacaroteno como composto quimiopreventivo, para que sejam eliminadas possibilidades de interferências bioquímicas. As avaliações de causa-efeito identificadas por um estudo experimental não podem ser privadas da pesquisa da plausibilidade biológica do efeito.

A pressão de oxigênio (pO_2) nos tecidos é um dos interferentes da atuação antioxidante do betacaroteno. Inicialmente, foi atribuída ao betacaroteno uma atividade pró-oxidante, ou seja, de promoção da oxidação, ao invés de proteção contra essa oxidação, quando este atuava em tecidos sob tensões de oxigênio muito elevadas; entretanto, estudos posteriores, mais detalhados, observaram que ocorre apenas um decréscimo da ação antioxidante, pelo processo de auto-oxidação do betacaroteno. A partir dessas observações, inclusive, pôde ser concluído que seria importante, nesses casos, utilizar a vitamina E em associação, uma vez que atua eficazmente em tecidos sob altas tensões de oxigênio.

A concentração de betacaroteno também influencia sua ação antioxidante, de modo que concentrações que superam 4-5 μM , prejudicam sua habilidade protetora e/ou a reverterem em pró-oxidativa, neste último caso podendo, inclusive, promover uma lesão de material genético. A demonstração desse efeito reverso por diversos estudos, indica que suplementações com altas doses de micronutrientes devem ser atentamente acompanhadas pelos estudos, como em qualquer intervenção farmacológica.

Por outro lado, sob condições fisiológicas de pO_2 e adequadas concentrações plasmáticas (1 a 4-5 μM), o betacaroteno é capaz de prevenir danos celulares,



res, diminuir os níveis de espécies de oxigênio reativas no meio intracelular, reduzindo os riscos de lesão de material genético, e promover ação antioxidante em células pulmonares expostas a nitrosaminas específicas do tabaco.

As possíveis interveniências e interações ocorridas nos experimentos anteriormente citados, tornam-se mais claras após estudos mais detalhados sobre o efeito do betacaroteno. Essas pesquisas permitiram, inclusive, conduzir a um questionamento dos resultados de alguns desses estudos.

O estudo ATBC, por exemplo, apesar de fornecer uma suplementação (20mg por dia) que, a princípio, não implicaria em concentrações plasmáticas com consequência tecidual pró-oxidante, se a ingestão total, incluindo a proveniente da alimentação e suplementação, fosse restrita a 20 a 25mg por dia, encontrou níveis plasmáticos medianos e máximos entre a população estudada, iguais a 5,59 e 8,38 μM , respectivamente. Esses valores superam o limite de 4-5 μM , bem como indicam que a maior parte da população ultrapassou a faixa de ingestão de 20 a 25mg, e que a partir dos quais, o betacaroteno passaria a atuar como pró-oxidante, levando a desfechos como o encontrado. Esses resultados demonstram uma ausência de proteção e, até mesmo, um risco aumentado de desenvolvimento de câncer, nesse caso de pulmão, entre fumantes. Isso ocorreu porque a ingestão de betacaroteno foi controlada apenas pela suplementação, e a ingestão adicional, por meio da ali-

mentação, foi desconsiderada. Houve, portanto, superdosagem, comprometendo a atuação do betacaroteno e, conseqüentemente, interferindo sobre os efeitos da causalidade pesquisada. Uma outra explicação para o efeito reverso observado nesses estudos envolve a competição pela absorção com outros micronutrientes lipossolúveis, em situações em que o betacaroteno se encontra em altas concentrações. É importante observar a curva de distribuição da população estudada, separando o efeito interveniente que se concentra entre os indivíduos que apresentaram níveis elevados ($>4.5 \mu\text{M}$) de betacaroteno sérico.

Explicações para os referidos efeitos adversos da suplementação do betacaroteno revelam resultados epidemiológicos inconsistentes, experimentos limitados e pesquisas nutricionais insuficientes.

Efeitos reversos resultam de níveis de ingestão de betacaroteno que são impraticáveis por meio da alimentação, exclusivamente. Não há evidência que justifique a necessidade de supressão ou alerta sobre o consumo de alimentos ricos em betacaroteno.

Já o alfa-caroteno é descrito como supressor da tumorigênese na pele, no pulmão, no fígado e no cólon, demonstrando, inclusive, uma atividade de supressão superior à promovida pelo betacaroteno, e age promovendo a ces-

sação do ciclo de multiplicação celular, de forma análoga à ação da proteína p53, a qual atua promovendo a cessação do ciclo de multiplicação celular, evitando que as células se reproduzam desordenadamente. Assim, a atuação do alfa-caroteno pode ser identificada tanto no estágio de iniciação quanto na promoção do câncer.

Experimentos em bloqueio, conduzidos com ratos induzidos ao câncer de pele, identificaram que o grupo de animais que recebeu o suplemento de alfa-caroteno apresentou, em média, apenas 0,3 tumores por rato teste, o que representa uma diferença significativa ($p < 0,01$, teste "t" de Student), quando foram comparados ao grupo controle (3,7 tumores por rato), ao passo que o bloco que recebeu o suplemento de betacaroteno não apresentou variação significativa do número médio de tumores por rato (2,9) em relação ao controle. O mesmo experimento, conduzido com ratos que possuíam alta incidência de tumores hepáticos espontâneos (Male C3H/He), identificou uma diferença ainda mais significativa ($p < 0,001$), apesar de menos relevante, apresentando uma média de 6,3 tumores por rato no grupo controle, contra 3,0 no grupo que recebeu alfa-caroteno. O betacaroteno, novamente, apesar de ter reduzido o número de tumores, não superou o alfa-caroteno e não apresentou uma diferença significativa em

comparação ao controle (4,7 tumores por rato).

O material genético e a regulação da multiplicação celular representam pontos de entrada cruciais para o desenvolvimento do câncer. Logo, a possibilidade de interferir positivamente nesses pontos confere ao alfa-caroteno atribuições decisivas à proteção contra o desenvolvimento de diversos tipos de câncer, mesmo os que, a priori, estariam mais fortemente associados a fatores de risco de natureza não dietética, como o câncer de pele.

Estudos realizados com ratos induzidos ao câncer de pele também demonstraram que o grupo suplementado com luteína, carotenóide formado por uma molécula de alfa-caroteno e dois radicais hidroxila, tiveram uma incidência significativamente menor, quando comparados ao grupo que não recebeu o suplemento ($p < 0,05$), e evidenciaram uma ação anticarcinogênica relacionada tanto à iniciação quanto à promoção.

Quanto a zeaxantina, carotenóide constituído por uma molécula de betacaroteno adicionada de duas hidroxilas, ainda são restritas as informações e pesquisas, no entanto, já foram descritas ações supressoras e antimetastáticas. Adicionalmente, a zeaxantina, assim como a luteína, exerce excelente atividade antioxidante, especialmente em meios lipossolúveis.

Betacaroteno



Outro carotenóide que se destaca na prevenção do câncer é o licopeno. Encontrado, predominantemente, no tomate e em seus produtos, bem como na melancia vermelha e na goiaba, o licopeno é amplamente descrito como o mais potente dos carotenóides no que se refere à ação antioxidante.

Estudos epidemiológicos retrospectivos e prospectivos têm apontado uma associação do consumo de tomate e seus produtos, ingestão de licopeno, e níveis de licopeno sérico com a redução do risco de câncer, principalmente de próstata e pulmão.

Estudos demonstraram que a ingestão de carotenóides do tomate melhora o sistema de defesa antioxidante dos linfócitos, reduzindo a lesão ao DNA.

Uma análise de duas coortes prospectivas, uma durante 10 anos, composta por 51.529 homens com idades entre 40 e 75 anos a partir de 1986; e outra durante 12 anos, composta por 121.700 enfermeiras com idades entre 30 e 55 anos, demonstraram que a ingestão de licopeno, avaliada por um questionário de frequência de consumo alimentar, reduziu significativamente o risco de câncer de pulmão.

Experimentos de indução de câncer de pulmão de dois estágios, em ratos, apresentaram atividade antitumorigênica atribuída ao licopeno, evidenciada por uma diferença significativa ($p < 0,05$), entre a quantidade média de tumores por rato no grupo que recebeu o licopeno (1,4) e no grupo controle

(3,1). O mesmo experimento direcionado à indução de câncer de fígado também indicou diferenças significativas ($p < 0,05$) com o grupo controle apresentando, em média, 8,5 tumores por rato contra 2,1 do grupo suplementado. A repetição do mesmo desenho experimental utilizando ratos Male C3H/He identificou uma diferença ainda mais significativa ($p < 0,005$) e relevante para o câncer de fígado espontâneo, uma média de 7,7 tumores por rato entre o grupo controle contra 0,9 do grupo suplementado.

Estudos *in vitro* demonstraram que o licopeno inibe a proliferação de uma linhagem de células do câncer oral, denominadas KB-1 na fase G1. Em concentrações fisiológicas ($7 \mu\text{M}$), o licopeno inibiu aproximadamente 10% do número de células, e a $20 \mu\text{M}$ induziu linfoblastos-T à apoptose em 24 horas.

Verificações das possibilidades anticarcinogênicas do licopeno devem ser tratadas com muita cautela, especialmente quando são traduzidas à população como recomendação, visto que melhores resultados têm sido atribuídos à ingestão de produtos derivados do tomate, os quais, muitas vezes, contêm excessivas quantidades de sódio. Logo, recomendações que visam à garantia de um ambiente bioquímico celular mais protegido contra agentes cancerígenos podem induzir à carcinogênese por outras vias; a partir, por exemplo, da agressão à mucosa gástrica provoca-

da pelo excesso de sódio contido em molhos tipo ketchup.

Apesar dos diversos mecanismos de atuação demonstrados, a fundamental atribuição protetora conferida ao licopeno está associada ao seu destacado poder de reação com o oxigênio singlete.

Outros carotenóides, como a β -criptoxantina, a fucoxantina, a crocetina, a capsantina e o fitoeno, têm sido pouco explorados, porém, apontam para um potencial promissor e merecem maiores pesquisas. Isso porque tem se tornado cada vez mais evidente que respostas de proteção não estão exclusivamente associadas a um único fator, mas à presença de múltiplos fatores atuando de forma articulada e/ou sinérgica, o que reforça a importância da variedade na composição das refeições e expõe as limitações de proposições que valorizam, mais exclusiva e isoladamente, um ou outro componente específico da alimentação.

Doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte em países ocidentais.

A aterosclerose e suas complicações podem ter como consequências a cardiopatia isquêmica crônica, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, encefalopatia isquêmica, aneurismas de aorta, entre outras complicações. Algumas condições predisponentes para a aterosclerose, como dislipidemia, hipertensão arterial, diabetes e tabagismo, estão associadas à disfunção endotelial, o que provavelmente explica, em parte, porque essas condições são fatores de risco e promovem o desenvolvimento, progressão e complicações da aterosclerose.

A ênfase tem sido dada na relação entre os níveis de colesterol plasmático e o risco de doença cardiovascular. Mais recentemente, o estresse oxidativo induzido pelas espécies reativas de oxigênio, também tem sido considerado parte importante na etiologia dessa doença. Acredita-se que a oxidação de LDL tenha um papel na patogênese da aterosclerose e doença cardiovascular. De acordo com essa hipótese, macrófagos dentro da parede do vaso arterial



fagocitam a LDL oxidada e iniciam o processo da formação da placa. O aumento de espécies reativas de oxigênio inativam a produção de óxido nítrico, o qual acelera o fenômeno patológico chamado disfunção endotelial. A alteração na função endotelial é o passo inicial na patogênese da aterosclerose.

A vasodilatação endotélio-dependente deficiente reflete importantes alterações da função endotelial, já que quando há presença de alguns fatores de risco ocorre a lesão endotelial, fazendo com que haja a perda da ação protetora do endotélio, causando aumento na propensão para vasoconstrição, inflamação e proliferação na parede do vaso.

A morbidade e mortalidade cardiovascular podem diminuir através da redução dos níveis de inflamação crônica e estresse oxidativo, que é parte importante da etiologia das doenças crônicas, como as doenças cardiovasculares. Dessa forma, dietas ricas em frutas e verduras têm sido associadas à menor incidência dessas doenças e esse efeito se dá, em parte, ao consumo de alimentos ricos em antioxidantes.

Os carotenóides são conhecidos compostos lipossolúveis, encontrados principalmente em frutas e legumes. Vários efeitos biológicos têm sido atribuídos aos carotenóides. Um possível mecanismo de ação dos carotenóides é através de sua atividade antioxidante, mas outros mecanismos podem também contribuir para seus efeitos benéficos.

Pesquisadores têm estudado os efeitos do licopeno na proteção contra as doenças cardiovasculares. Alguns estudos prospectivos mostram a associação entre os níveis plasmáticos de licopeno e um menor risco de doença cardiovascular, incluindo aterosclerose e infarto do miocárdio, rigidez arterial, velocidade de onda de pulso, marcadores de estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial. Essas observações têm gerado interesse científico no licopeno como um potencial agente dietético preventivo para doença cardiovascular.

A etiologia da doença cardiovascular está relacionada com o estresse oxidativo, processo inflamatório, disfunção endotelial e subsequente remodelamento vascular. Muito se tem falado sobre o papel que o licopeno possui na

diminuição do estresse oxidativo, em particular na prevenção da oxidação da LDL colesterol. Partículas oxidadas de LDL disparam uma série de eventos que conduzem a processos inflamatórios, formação de células espumosas, estrias gordurosas e placa, lesões ateroscleróticas e ruptura de placa. Além disso, partículas de LDL oxidadas prejudicam a função endotelial pela inibição da liberação de óxido nítrico, um importante relaxante dos vasos sanguíneos e isso influencia a pressão arterial.

Como o licopeno é transportado principalmente nas lipoproteínas de baixa densidade, acredita-se que haja a proteção contra a oxidação do LDL. O licopeno pode ter efeito inibindo a síntese de colesterol, que pode melhorar a degradação do LDL. Alguns, mas não todos os estudos com intervenção dietética envolvendo alimentos contendo licopeno ou a suplementação de licopeno, têm mostrado potencial na melhora em curto prazo na oxidação do LDL.

Além de suas propriedades antioxidantes, o licopeno parece reduzir os níveis de colesterol através da supressão da síntese de colesterol, aumento da degradação da LDL e inibição da enzima hidroximetilglutaril coenzima A (HMGCoA) redutase. Estudos sobre os efeitos da suplementação de licopeno na formação de células espumosas *in vivo* mostraram que o licopeno é capaz de prevenir a aterosclerose, atenuando a formação de células espumosas, por mecanismos que envolvem a inibição da HMGCoA redutase e o fluxo de colesterol em macrófagos.

Uma meta-análise sugeriu que o licopeno em doses > 25mg/dia é efetivo na redução de LDL em até 10% em pacientes com níveis de colesterol levemente aumentados, e que esse efeito na redução dos níveis de colesterol é dose-dependente.

Outro potencial mecanismo protetor inclui a inibição da síntese de colesterol e o aumento da degradação do LDL. O licopeno é altamente lipofílico e é mais comumente localizado dentro das membranas celulares e outros componentes lipídicos, e quando intacto, com suas 11 duplas ligações conjugadas, também elimina os radicais peróxilas em membranas celulares. É capaz de

atuar, também, na redução da formação de células espumosas por indução com LDL modificada *in vitro*.

Outro estudo analisou o potencial antioxidante da suplementação do licopeno (com dosagens de 6,5; 15 e 30mg/dia) durante um período de oito semanas, com um período de *wash-out* de duas semanas em homens e mulheres saudáveis com idade igual ou superior a 40 anos. Nenhuma das doses de licopeno teve efeito nas taxas de LDL oxidada, marcadores de peroxidação lipídica e isoprostanos urinários; entretanto, a dosagem de 30mg/dia de licopeno diminuiu o dano no DNA em linfócitos quando comparado com o basal. Similarmente, outro estudo com suplementação de 12mg/dia de licopeno durante 56 dias em mulheres pós-menopausadas e saudáveis mostrou que o licopeno foi capaz de diminuir o dano ao DNA de linfócitos, mas não foi capaz de prevenir o dano ao DNA induzido por peróxidos de hidrogênio.

Além de sua ação na oxidação da LDL, o licopeno também pode atuar como um antioxidante podendo deter espécies reativas de oxigênio e reduzir o estresse oxidativo e o perigo de oxidação dos componentes celulares. O estresse oxidativo é provocado pela alta produção de espécies reativas de oxigênio que causam dano oxidativo em importantes biomoléculas como os lipídios, oxidando os ácidos graxos insaturados, proteínas, aminoácidos e DNA, o que provoca danos em sua estrutura que se acumulam nas células e aumentam o risco para uma enfermidade crônica. As espécies reativas de oxigênio são produzidas endogenamente como produto do processo metabólico normal ou de fatores da vida diária como a dieta, fumaça de cigarro e o exercício.

Enquanto o dano oxidativo de lipídios, proteínas e DNA está implicado no desenvolvimento das enfermidades crônicas, tais como as cardiovasculares, o licopeno atua como potente antioxidante que pode reduzir o risco de diminuir esses acontecimentos. Para ser um antioxidante efetivo, os carotenóides devem estar presentes em concentrações suficientes e no local específico onde as espécies reativas de oxigênio são geradas.

Acredita-se que a alta ingestão de licopeno (e alimentos fonte de licopeno) esteja associada a uma diminuição no risco de aterosclerose e doenças cardiovasculares, além dos seus efeitos antioxidantes e na diminuição da oxidação da LDL, por seu efeito na função imune, possivelmente por causa de sua habilidade de modular o ambiente celular redox, as interações célula a célula e/ou regular fatores de transcrição anti-inflamatórios, como o receptor ativado por proliferadores de peroxissomas γ (PPAR γ). Além disso, pode provocar a inibição de citocinas inflamatórias e moléculas de adesão celular, através da inibição da ativação do NF- κ B. Estudos mostram que o licopeno, enquanto ligante de PPAR γ , pode reduzir a liberação de citocinas inflamatórias dos macrófagos e tecido adiposo, resultando em efeito antiaterogênico.

Degeneração macular relacionada à idade

O olho é o único tecido humano onde foi demonstrado que existem proteínas específicas relacionadas aos carotenóides. A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é uma das principais causas de cegueira irreversível em indivíduos saudáveis. A retina do olho contém duas xantofilas, luteína e zeaxantina em proporções iguais, embora a zeaxantina seja encontrada principalmente na região macular e a luteína em toda a retina. Sua função é a de foto proteção, uma vez que pode extinguir o oxigênio singlete e inativar moléculas triplete, produzidas pela luz, reduzindo assim o estresse oxidativo das proteínas do olho.

Existem evidências de uma associação entre baixos níveis de luteína e zeaxantina no olho (densidade do pigmento macular) e o risco de DMRI. Pesquisadores do *Department of Physics*, da *Florida International University*, em Miami, e seus colaboradores estudaram as retinas de doadores e mediram a quantidade de luteína e zeaxantina. As menores concentrações de luteína e zeaxantina foram encontradas nas retinas de doadores com DMRI. Os pesquisadores reportaram

uma associação inversa entre a DMRI e a densidade do pigmento macular. Foi demonstrado que a redução da densidade do pigmento macular nos doadores com DMRI estava associada com a baixa concentração de luteína e zeaxantina.

A densidade do pigmento macular é, em última análise, dependente da dieta ou ingestão diária de luteína e zeaxantina. Os estudos mostram que a maioria das pessoas apresenta um aumento da densidade do pigmento macular quando consomem grandes quantidades de luteína ou zeaxantina.

Uma pesquisa realizada pela *University Medical Center*, em Utrecht, Holanda, observaram a influência da luteína sobre a pigmentação capilar. O pigmento macular pode proteger contra a degeneração macular senil. Este estudo foi conduzido para determinar a extensão de mudanças na densidade do pigmento macular como consequência de uma suplementação com luteína. A conclusão foi clara: a suplementação com luteína aumentou significativamente a densidade da pigmentação capilar. Os resultados foram obtidos analisando os mapas de refletância com oftalmoscópio a laser.

Um estudo realizado pelo *Department of Chemistry*, da *Florida International University*, acompanhou dois pacientes que receberam um suplemento de 30mg/dia de luteína por 140 dias. A densidade de seus pigmentos maculares começou a aumentar após 20 dias. O aumento médio foi de 39% e 21%. A quantidade de radiação U.V. azul que chegava aos fotorreceptores foi reduzida em 30% a 40%.

Outro estudo, relatou que após nove semanas de suplementação de luteína - 40mg/dia - seguidas de 20mg/dia, houve melhora na acuidade visual (em média 0,7dB) e na área visual média (0,35dB).

A ingestão diária de um suplemento contendo uma alta dose de luteína mostrou que após a interrupção dessa suplementação diária, a densidade do pigmento macular continuou elevada durante meses após a concentração plasmática já ter voltado aos níveis originais. Ficou claro que o olho tem maior capacidade de acumulação e

retenção de luteína e zeaxantina.

Dois estudos epidemiológicos examinaram a correlação que existe entre a ingestão de luteína e zeaxantina e o risco de DMRI. O EDCC (*Eye Disease Case-Control Study*) examinou 391 pacientes com DMNE e 578 controles. O primeiro relatório desse estudo mostrou que o risco de DMNE era significativamente mais baixo com o aumento da concentração em luteína e zeaxantina no soro sanguíneo. Em um segundo relatório, foi observado que as pessoas com maior ingestão de luteína e zeaxantina (5.757mcg/dia) apresentavam um risco de DMNE significativamente mais baixo do que as do primeiro grupo (1.211mcg/dia).

Estudos demonstram que uma pequena melhora é obtida quando existe uma suplementação alimentar com luteína - 2 a 4mg diárias - e vitamina A. Além destes, a vitamina C, vitamina E e o zinco também protegem a retina da degeneração macular.

A luteína é indicada como suplemento nutricional e preventivo das degenerações oculares, como a degeneração macular e a retiniana. Sua aplicação não só evita a formação de lipoperóxidos originários da degradação de lipoproteínas e seus derivados aldeídicos tóxicos, como também a lipofuscina. Além disso, a luteína ajuda a proteger contra a incidência dos raios UV aos fotorreceptores, preservando e melhorando a acuidade visual, conforme ampla literatura científica.

A luteína e a zeaxantina também contribuem para diminuir o risco de catarata. A relação entre o consumo de antioxidantes e a incidência de catarata foi avaliado em um estudo que envolveu 1.354 adultos de 43 a 84 anos de idade, durante um período de sete anos. A opacidade nuclear foi mensurada em uma escala ordinal de 5 pontos, usando fotografias do cristalino. Um questionário sobre hábitos alimentares foi aplicado a todos os participantes. Durante o período, 246 indivíduos desenvolveram catarata nuclear em ao menos um dos olhos. O estudo constatou que pessoas que consumiram a maior quantidade de luteína apresentaram 50% menos chances de desenvolver catarata.