

ATUAÇÃO DOS CAROTENÓIDES NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS

Os carotenóides desempenham alguns papéis fundamentais na saúde humana. Pesquisas têm demonstrado a sua atuação como antioxidante, protegendo as células dos danos oxidativos e, conseqüentemente, reduzindo o risco de desenvolvimento de algumas doenças crônicas.



OS CAROTENÓIDES

Os carotenóides são uma família de compostos abundantemente encontrados na natureza. Esse grande grupo de pigmentos possui mais de 600 estruturas caracterizadas, identificados em organismos fotossintetizantes e não fotossintetizantes, plantas superiores, algas, fungos, bactérias e em alguns animais. São responsáveis pelas cores do amarelo ao vermelho de frutas, vege-

tais, fungos e flores, utilizados comercialmente como corantes alimentícios e em suplementos nutricionais.

Quimicamente, 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 diversi-

dade 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 4 (β , ϵ , κ e ψ) são encontradas 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.

Como os carotenóides são hidrofóbicos, não são solúveis no ambiente aquoso do trato gastrointestinal. Precisam ser dissolvidos/transportados em lipídios e sistemas de lipídios com sais biliares para serem absorvidos na borda em escova do enterócito. Essa transferência de massa do alimento em massa aquosa para estruturas lipídicas é um processo complexo, o qual é dificultado pela presença da estrutura alimentar, como também depende da presença dos carotenóides nos cloroplastos como complexos lipoproteicos, ou se é cristalino em cromoplastos, como no caso de cenoura e tomate. A absorção parece

fase lipídica antes da ingestão.

Os carotenóides são absorvidos passivamente no enterócito, da fase micelar da digestão. No entanto, não se sabe se todos os carotenóides presentes em uma micela mista são absorvidos, ou se algum (talvez seletivamente) é deixado para trás, em associação com sais biliares não absorvidos e colesterol, sendo então excretado. A concorrência entre os carotenóides para a absorção tem sido notada, como o β -caroteno suprimindo a absorção de luteína. No entanto, estudos mais recentes de absorção de β -caroteno e luteína provenientes de espinafre cozido não mostraram esse efeito.

Fatores que podem aumentar a espessura da camada de água não agitada

de carotenóides, embora, em alguns casos, um estado de inflamação persistente possa ser um fator significativo na redução dos níveis plasmáticos de carotenóides. A ingestão de alimentos com poliésteres de sacarose (substitutos de gordura), como o Olestra, também pode reduzir a absorção de carotenóides. Estudos com Olestra, em níveis susceptíveis de serem consumidos em uma dieta normal, mostraram redução na concentração plasmática de β -caroteno (20% a 34%), de licopeno (38% a 52%) e de vitamina E.

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 absorptivos dos carotenóides.

Os principais carotenóides encontrados nos alimentos são o β -caroteno, o α -caroteno, a luteína, a β -criptoxantina, a zeaxantina e o licopeno.

O β -caroteno 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 mais importantes do mundo apresenta muito pouco teor de β -caroteno, 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 α -caroteno é normalmente encontrado nas mesmas fontes que o β -caroteno, 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 (pi-



ser assistida pela presença de lipídios da dieta e enzimas digestivas, em particular, a presença de lipases. As lipases produzem ácidos graxos livres que são incorporados às micelas mistas (sais biliares, lecitina, acil gliceróis, ácidos graxos livres e componentes lipofílicos menores). O processamento de alimentos contendo carotenóides na presença de gorduras melhora a disponibilidade dos carotenóides para a absorção, em parte porque os carotenóides têm assim a oportunidade de transferir-se para a

na superfície do intestino, como por exemplo, as fibras alimentares solúveis, agem como uma barreira para a absorção das gorduras da dieta e pode, portanto, também limitar a quantidade ou reduzir a taxa de absorção de carotenóides. Estados patológicos que comprometem a absorção de lipídios, como por exemplo, fibrose cística, doença celíaca, deficiência de vitamina A e parasitas intestinais, também prejudicam a absorção de carotenóides e resultam em baixos níveis plasmáticos

mentão verde) e gema de ovo também são boas fontes. Trata-se de um diidroxicarotenóide 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 β -criptoxantina tem nas frutas cítricas e milho suas principais fontes.

Já a zeaxantina é um diidroxicarotenóide derivado principalmente do milho (*Zea mays*), como seu nome sugere, embora sejam encontrados traços em muitos 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; os frutos vermelhos maduros de *Capsicum spp* contêm capsantina.

ATUAÇÃO NA 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.

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.

ATUAÇÃO NO 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 conseqüências tumorogênicas. A

lesão oxidativa de material genético também possui estreita relação com a tumorigênese 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 bio-

químicas 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 (pO₂) 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 revertem 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 pO₂ e adequadas concentrações plasmáticas (1 a 4-5 μM), o betacaroteno é capaz de prevenir danos celulares, 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 in-terações 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 alimentação, 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 μM) 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 cessação 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 beta-caroteno 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.

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 antitumorogênica 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 provocada 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.

ATUAÇÃO NAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte em países ocidentais. Embora a mortalidade cardiovascular tenha diminuído nas últimas décadas, em muitos países essas doenças ainda representam 40% da mortalidade total.

A aterosclerose e suas complicações podem ter como consequências 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, até agora, 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. Alteração na função endotelial é um passo inicial na patogênese da aterosclerose.

A vasodilatação endotélio-dependente deficiente reflete importantes alterações da função endotelial, já que quando há a 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.

A recomendação dietética atual para aumentar o consumo de frutas e vegetais ricos em antioxidantes tem gerado interesse no papel do licopeno na prevenção de doenças; entretanto, os mecanismos não são claramente entendidos. Alguns pesquisadores têm estudado os efeitos do licopeno na proteção contra as doenças cardiovasculares. Alguns estudos prospectivos mostraram a associação entre os níveis plasmáticos de licopeno e um menor risco de doença cardiovascular, rigidez arterial, velocidade de onda de pulso, marcadores de estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial.

O modo de ação do licopeno tem sido atribuído aos seus efeitos na saúde cardiovascular, além da ação benéfica em relação à sua proteção contra o câncer de próstata. O alto consumo de licopeno tem sido associado a uma diminuição do risco de doença cardiovascular, incluindo aterosclerose e infarto do miocárdio. 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 efluxo 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 da 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-KB, 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.

ATUAÇÃO NA 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 com a 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 fotoproteção, uma vez que pode extinguir o oxigênio singlete e inativar moléculas triplete, produzidas pela luz, reduzindo assim o estresse oxidativo das proteínas do olho.

Existe evidência de uma associação entre baixos níveis de luteína e zeaxantina no olho (densidade do pigmento macular) e risco de DMRI. O Dr. Richard A. Bone, professor no *Department of Physics*, da *Florida International University*, em Miami,

FL 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. Mais pesquisas ainda serão necessárias para elucidar porque algumas não apresentam essa reação.

O Dr. Tos Berendschot, PhD, da *University Medical Center*, em Utrecht, Holanda, estudou 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: uma suplementação com luteína aumentou significativamente a densidade da pigmentação capilar. Os resultados foram obtidos analisando os mapas de refletância com oftalmoscópio a laser.

O professor John T. Landrum, do Department of Chemistry, na 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, publicado na revista Optometry, em março de 2000, relatou que após 9 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 encontrou 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, observou-se que as pessoas com maior ingestão de luteína e zeaxantina (5.757 mcg/dia) apresentavam um risco de DMNE significativamente mais baixo do que àquela do primeiro grupo (1.211 mcg/dia).

Estudos demonstram que uma pequena melhora é obtida quando existe uma suplementação alimentar com luteína - 2 a 4 mg diárias - e vitamina A 8. Além destes, a vitamina C, vitamina E e zinco também protegem a retina da degeneração macular. A luteína está indicada como suplemento nutricional e preventivo das degenerações oculares, como degeneração macular e retiniana. Sua aplicação não só evita a

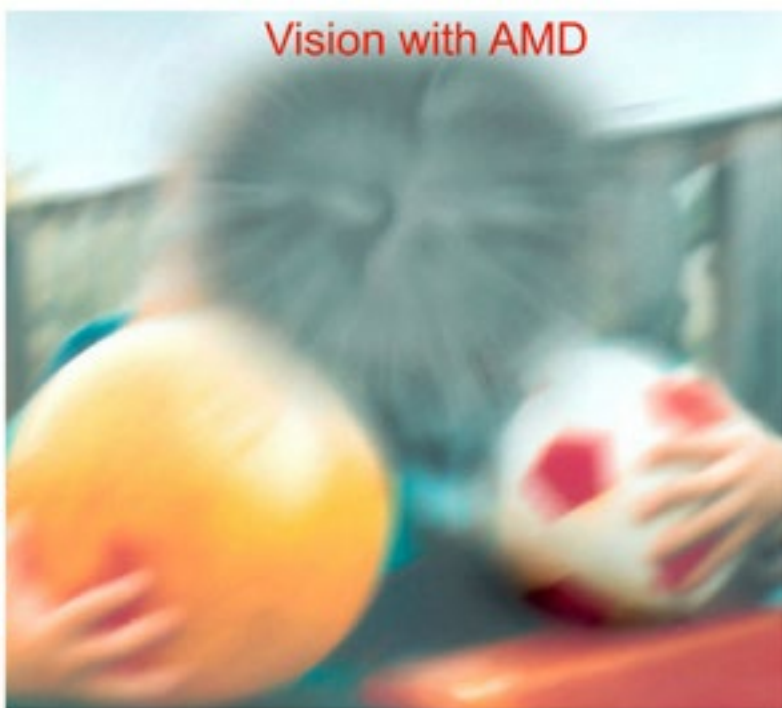
formação de lipoperóxidos originários da degradação de lipoproteínas e seus derivados aldeídicos tóxicos, como a lipofuscina. Além disso, ela ajuda a proteger contra a incidência dos raios U.V. aos fotorreceptores, preservando e melhorando a acuidade visual, conforme ampla literatura científica. Recomenda-se de 30 a 40mg/dia para degeneração macular. Pode-se começar com uma dosagem inicial de 6mg/dia, aumentando aos poucos para um máximo de 40mg/dia.

Finalmente, vale salientar que luteína e zeaxantina também contribuem para diminuir o risco de ter cataratas. A relação entre o consumo de antioxidantes e a incidência de catarata nuclear foi avaliado num estudo que envolve 1.354 adultos de 43 a 84 anos de idade, durante um período de sete anos. A opacidade nuclear foi mensurada numa 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 (índice de 95% de confiança).

Normal Vision



Vision with AMD



ACTUACIÓN DE LOS CAROTENOIDES EN LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES



Los carotenoides son una familia de compuestos que se encuentran abundantemente en la naturaleza. Este gran grupo de pigmentos tiene más de 600 estructuras caracterizado, identificados en organismos que pasan por la fotosíntesis y que no se someten a la fotosíntesis, las plantas superiores, algas, hongos, bacterias y en algunos animales. Son responsables de los colores de amarillo a rojo de las frutas, verduras, hongos y flores, utilizados comercialmente como colorantes de alimentos y suplementos nutricionales.

Químicamente, son tetraterpenoides 40 carbono unidos por unidades puestas en el centro de la molécula.

Ciclización, hidrogenación, deshidrogenación, migración de enlaces dobles, acortando o alargando de la cadena, reorganización, la isomerización, introducción de funciones con oxígeno o una combinación de estos procesos tienen como resultado la diversidad de estructuras de carotenoides.

Como los carotenoides son hidrofóbicos, no son solubles en el medio acuoso del tracto gastrointestinal.

Necesitan ser disueltos/transportados en lípidos y sistemas de lípidos con las sales biliares para ser absorbidos en el borde en cepillo de los enterocitos. Esta transferencia

de masa de alimentos en masa acuosa a las estructuras de lípidos es un proceso complejo, lo que se ve obstaculizado por la presencia de estructura de alimentos, depende también de la presencia de carotenoides en cloroplastos como complejos lipoproteicos, o si es cristalina en cromoplastos, como en el caso de la zanahoria y el tomate. La absorción parece ser asistida por la presencia de lípidos en la dieta y las enzimas digestivas, en particular, la presencia de lipasas. Las lipasas producen ácidos grasos libres que son incorporados en el mezclado (sales biliares, lecitina, acil gliceróis, ácidos grasos libres y componentes lipofílicos menores). El procesamiento de los alimentos que contienen carotenoides en la presencia de grasas mejora la disponibilidad de los carotenoides de absorción, en parte porque los carotenoides tienen así la oportunidad de transferir a la fase lipídica antes de la ingestión.

Los carotenoides son absorbidos pasivamente en el enterocito, la fase micelar de la digestión. Sin embargo, no se sabe si todos los carotenoides presentes en una micela mixtos son absorbidos, o si algunos (quizás selectiva) se deja detrás, en asociación con las sales biliares no absorbidas y colesterol, y luego excretado. La competencia entre los carotenoides de absorción ha sido observado, como el β -caroteno suprimiendo la absorción de la luteína. Sin embargo, estudios más

recientes de la absorción de β -caroteno y luteína de espinacas cocidas no mostraron este efecto.

Factores que pueden aumentar el grosor de la capa de agua que no se mueve en la superficie intestinal, como por ejemplo, la fibra alimentaria soluble, actúan como una barrera para la absorción de grasas de la dieta y puede, por lo tanto, también limitar la cantidad, o reducir la tasa de absorción de los carotenoides. Las condiciones patológicas que afectan la absorción de lípidos, como por ejemplo, la fibrosis quística, la enfermedad celiaca, la deficiencia de vitamina A y los parásitos intestinales, también afectan la absorción de carotenoides y resultar en niveles séricos bajos de carotenoides, aunque, en algunos casos, un estado inflamatorio persistente puede ser un factor significativo en la reducción de los niveles plasmáticos de los carotenoides. La ingesta de alimentos con políester de sacarosa (sustitutos de grasa) como olestra, también puede reducir la absorción de carotenoides. Estudios con olestra, a niveles probablemente para ser consumido en una dieta normal, mostró una reducción en la concentración plasmática de β -caroteno (20% a 34%), el licopeno (38% a 52%) y vitamina E.

Los carotenoides se encuentran ampliamente en muchas frutas y verduras, con diferentes biodisponibilidad. Esta biodisponibilidad es afectada por las características del propio alimento y de su matriz; el tiempo binomial; temperatura; el tipo de calor utilizado en la elaboración de alimentos; y la colocación de los potenciadores de absorción de carotenoides.

Los principales carotenoides que se encuentran en los alimentos son β -caroteno y α -caroteno, luteína, β -criptoxantina, zeaxantina y licopeno.

La investigación ha demostrado que los carotenoides actúan como un antioxidante, protegiendo las células del daño oxidativo y, en consecuencia, reduciendo así el riesgo de desarrollo de ciertas enfermedades crónicas.

El beta-caroteno y otros carotenoides fueron reconocidos en el siglo XX como las fuentes principales de vitamina A. Más

recientemente, los efectos beneficiosos de los carotenoides contra el cáncer, las cardiopatías y la degeneración macular son reconocidas y apreciadas intensas investigaciones sobre el papel de estos compuestos como antioxidantes y como reguladores de la respuesta del sistema inmune.

El licopeno, por ejemplo, caroteno presente en los tomates y en productos derivados, previene la oxidación de las LDL y disminuye el riesgo de desarrollo de la arteriosclerosis y las enfermedades coronarias. Los estudios muestran que el consumo diario de productos a base de tomates proporciona suficientes cantidades de licopeno para la reducción sustancial de la oxidación de la LDL. Los estudios reportaron que la absorción del licopeno de productos procesados de tomate es más eficiente que la absorción del compuesto en el producto *in natura*, porque durante el procesamiento térmico licopeno unido químicamente a otros compuestos se convierte en una forma libre y más fácilmente absorbible. Otras investigaciones sugieren que el licopeno puede reducir el riesgo de cáncer de próstata, pulmón, piel y vejiga.

La evidencia epidemiológica sugiere también que la ingesta de beta-caroteno puede inhibir ciertos tipos de cáncer y enfermedades mediadas por los radicales libres.

La capacidad de los carotenoides como agente quelante de oxígeno singlete molecular es bien conocido.

Así como la prevención del cáncer, el potencial antioxidante de los carotenoides puede ser útil en la inhibición de otras enfermedades causadas por la acción de los radicales libres.

Los carotenoides tienen efecto desmontable en la respuesta inmune y la comunicación intracelular, y tienen efectos beneficiosos contra enfermedades relacionadas con el envejecimiento. Además, hay indicios de que los carotenoides, en asociación con otros componentes de frutas y hortalizas, tienen un efecto protector contra algunas enfermedades crónicas.