



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

JOSÉ MIGUEL MORGADO OLIVEIRA GUERREIRO

***MAIS QUE UM PIGMENTO VERMELHO
NATURAL: BENEFÍCIOS DO LICOPENO***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE NUTRIÇÃO CLÍNICA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR FERNANDO JOSÉ LOPES DOS SANTOS**

MARÇO 2013

***MAIS QUE UM PIGMENTO VERMELHO NATURAL:
BENEFÍCIOS DO LICOPENO***

José Miguel Morgado Oliveira Guerreiro

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

zeguerreiro89@gmail.com

Rua Pinheiro Chagas n.º 74, 2º Direito, 3000-333 Coimbra

Índice

Resumo/ <i>Abstract</i>	3
Palavras-Chave/Keywords	5
Lista de Abreviaturas	6
Introdução.....	9
Metodologia	11
Revisão	12
Estrutura Química, Propriedades e Fontes do Licopeno	12
Metabolismo do Licopeno	13
Acção Biológica do Licopeno	17
Interação do Licopeno com Outros Pigmentos e Antioxidantes.....	22
Efeito do Processamento dos Alimentos nas Concentrações do Licopeno	23
Licopenos na Prevenção e Tratamento de Patologias Crónicas	25
1. Cancro da Próstata	25
2. Outros Tipos de Cancro	34
3. Patologia Cardiovascular	35
4. Outras Patologias Crónicas.....	40
Ingestão Recomendada, Suplementação e Reacções Adversas do Licopeno.....	42
Conclusão	46
Agradecimentos.....	48
Referências Bibliográficas	49

Resumo/Abstract

O licopeno é um pigmento natural do grupo dos carotenóides encontrado abundantemente nos vegetais e frutos vermelhos, como o tomate, melancia e papaia, e presente, frequentemente, na dieta mediterrânica pela sua cor apelativa. Nos últimos anos, a evidência científica atribuiu-lhe um papel fulcral no combate ao *stress* oxidativo, um distúrbio da homeostasia presente na maioria das patologias crónicas. Deste modo, pela sua actividade antioxidante e antiproliferativa, o licopeno tem sido proposto como um agente eficaz na prevenção e tratamento de doenças crónicas.

Com esta revisão aprofundi a intervenção do licopeno na prevenção de patologias crónicas, focando-me nas suas propriedades ao nível do *stress* oxidativo e abordando os seus benefícios na prevenção, principalmente, do cancro da próstata e da patologia cardiovascular. Foi ainda ponderada a dose de ingestão recomendada de licopeno e a possibilidade de suplementação deste nutriente como uma abordagem segura e saudável no ser humano.

Como metodologia realizei uma pesquisa de artigos científicos publicados entre 2005 e 2012 na base de dados Medline com interface de pesquisa PubMed, utilizando as seguintes palavras-chave: "*lycopene*"; "*tomato*"; "*bioavailability*"; "*antioxidant properties*"; "*antiproliferative properties*"; "*prostrate cancer*"; "*health benefits*".

Em estudos animais e *in vitro*, o licopeno demonstrou ser o mais eficaz antioxidante dentro do grupo dos carotenóides, exercendo a sua actividade através da neutralização de singletos de oxigénio e de radicais livres, da modulação de enzimas de fase II e da interferência com vias de sinalização de diferentes células, factores de crescimento e proteínas envolvidas na apoptose. Nos estudos epidemiológicos verificou-se forte evidência de redução do risco de cancro da próstata e patologia cardiovascular com o aumento quer da ingestão quer dos níveis séricos de licopeno. Contudo, os ensaios clínicos actuais sobre esta temática revelaram-se em número reduzido e com resultados controversos.

Concluí que são necessários mais ensaios clínicos, randomizados e controlados, para tomar decisões a longo-prazo sobre a utilização do licopeno como componente de uma estratégia de prevenção e tratamento de patologias crônicas. Actualmente não é possível definir uma dose de ingestão segura e eficaz, porém, de qualquer forma, a ingestão de alimentos ricos em licopeno deve ser promovida, principalmente produtos processados à base de tomate, pois apesar de não totalmente comprovados os seus benefícios, a sua ingestão não apresenta evidências de efeitos deletérios na saúde.

Lycopene is a natural pigment of the carotenoid group found abundantly on red vegetables and fruits, such as tomatoes, watermelon and papaya, and often present in the Mediterranean diet, for its appealing color. The latest scientific evidence shows that lycopene plays a key role in battling oxidative stress, an homeostasis disorder present in the majority of chronic conditions. Thus, for its antioxidant and anti-proliferative activity, lycopene has been proposed as an effective agent for preventing and treating chronic diseases.

With this review, I clarified the intervention of lycopene in preventing chronic diseases, focusing on its action on oxidative stress mechanism and its benefits in preventing especially prostate cancer and cardiovascular disease. It was further accessed the recommended intake dose of lycopene and the possibility of supplementing this nutrient as a safe and healthy approach on humans.

For this review a research of scientific articles published between 2005 and 2012 was conducted using the Medline research interface PubMed, with the following keywords: "lycopene"; "tomato"; "bioavailability"; "antioxidant properties"; "antiproliferative properties"; "prostate cancer "; " health benefits ".

Animal and in vitro studies show that lycopene is the most effective antioxidant within the carotenoid's group, exerting its activity by neutralization of oxygen singlets and free

radicals, modulation of phase II enzymes and interfering with different cellular signaling pathways, growth factors and apoptosis proteins. A strong evidence of a reduced risk of prostate cancer and cardiovascular disease was found in epidemiological studies with the increase of either the intake or the serum levels of lycopene. However, current clinical trials on this topic proved few and controversial results.

I concluded that further randomized and controlled clinical trials are needed for a long-term decisions making about using lycopene as a part of a strategy for prevention and treatment of chronic conditions. Nowadays, it is not possible to define a safe and effective intake dose, but, either way, the intake of lycopene rich food should be promoted, mainly processed tomato based products, because although its benefits are not fully proven, its intake shows no evidence of deleterious effects on health.

Palavras-Chave/Keywords

Licopeno, Carotenóides, Antioxidante, *Stress* Oxidativo, Prevenção, Cancro da Próstata, Patologia Cardiovascular.

Lycopene, Carotenoids, Antioxidants, Oxidative Stress, Prevention, Prostate Cancer, Cardiovascular Disease.

Lista de Abreviaturas

^{14}C – Carbono-14

$^{14}\text{CO}_2$ – Dióxido de Carbono marcado por radioisótopo

5-LO – 5-lipoxigenase

8-OH-dA – 8-OH-desoxiadenina

8-OH-dG – 8-OH-desoxiguanosina

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AP-1 – Proteína activadora 1

AVC – Acidente vascular cerebral

Bad – Gene *Bcl-2-associated death promoter*

Bax – Gene *Bcl-2-associated X protein*

Bcl-2 – Gene *B-cell lymphoma 2*

Bcl-xL – Gene *B-cell lymphoma-extra large*

Caco-2 – *Heterogeneous human epithelial colorectal adenocarcinoma*

CAMs – Moléculas de adesão celular

$\text{CCL}_3\text{O}_2\cdot$ – Radical livre CCL_3O_2

cdk – *Cyclin-dependent kinases*

CMO1 – Caroteno-15,15'-oxigenase

CMO2 – Caroteno-9',10'-oxigenase

COX-2 – Ciclooxygenase induzível

DP – Doença de Parkinson

ERK1/2 – Proteínas quinase 1 e 2

FSO – Fibrose submucosa oral

H_2O_2 – Peróxido de hidrogénio

HDL – Lipoproteína de alta densidade

HGPIN – High-grade prostate intraepithelial neoplasia

HMG-CoA – 3-hidroxi-metilglutaril-coenzima A-reductase

IFN- γ – Interferão gama

IGF-1 – Insulin-like growth factor 1

IGFBP-3 – Proteína de ligação IGF 3

IgM – Imunoglobulina M

IL-1 – Interleucina 1

IL-10 – Interleucina 10

IL-1 β – Interleucina 1-beta

IL-2 – Interleucina 2

IL-6 – Interleucina 6

iNOS – Óxido nítrico sintetase induzível

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

LDL_{ox} – Lipoproteína de baixa densidade oxidada

LNCaP – Androgen-sensitive human prostate adenocarcinoma

MAP – Mitogen-Activated Protein

mARN – Ácido ribonucleico mensageiro

MMP-7 – Metaloproteinase de matriz 7

NADH – Nicotinamide adenine dinucleotide

NADPH – Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

NF-kB – Factor nuclear kappa B

NO – Óxido Nítrico

NO \cdot – Radical livre NO

NO₂ \cdot – Radical livre NO₂

p53 – proteína 53

PAF – Factor activador das plaquetas

PCR – Proteína C reactiva

pRb – Proteína Rb

PSA – *Prostate-specific antigen*

PTEN – Gene *Phosphatase and tensin homolog*

RH-PAT – *Reactive hyperemia peripheal arterial tonometry*

ROS – Espécies reactivas de oxigénio

SO₂• – Radical livre SO₂

TNF-α – Factor de necrose tumoral alfa

VLDL – Lipoproteína de muito baixa densidade

Introdução

No mundo actual existe uma maior preocupação na promoção da saúde e prevenção da doença. Deste modo, tem sido dado um crescente enfâse aos produtos naturais com efeito benéfico para o ser humano, reforçado pelo aumento de evidência científica na literatura.

Os pigmentos naturais de plantas, vegetais e frutos têm despertado a atenção por todo o globo, [1] sendo alvo de vários estudos epidemiológicos e experimentais em animais e seres humanos. Actualmente, assume particular interesse a pesquisa do papel potencial dos carotenóides na saúde e na prevenção de doenças. [2] Estes encontram-se presentes nos alimentos definidos como funcionais, ou seja, “alimentos em que foi demonstrado o seu benefício em uma ou mais funções nos seres humanos, além dos efeitos nutricionais adequados, de uma forma que seja relevante para incrementar o estado de saúde e prevenir e/ou reduzir o risco de doenças”. [3]

Os carotenóides são fitoquímicos compostos por 40 átomos de carbono, organizados em oito unidades isoprenoides, que englobam um grupo de cerca de 600 pigmentos lipossolúveis, responsáveis pela coloração amarela, laranja e vermelha dos alimentos. [3] Anteriormente, vários estudos centraram-se nos carotenóides pró-vitamina A, contudo nos dias correntes verificam-se esforços no sentido de um maior entendimento do papel dos carotenóides não-pró-vitamina A, como o licopeno. [2]

O licopeno é o pigmento encontrado abundantemente nos vegetais e frutos vermelhos, tendo sido primeiramente descoberto no tomate em 1876 por Millardet e mais tarde denominado de licopeno por Schunck. É um dos pigmentos mais populares e dos mais aceites pela indústria alimentar como um aditivo alimentar. [1] Apesar de não ser um nutriente essencial para o ser humano, é frequentemente encontrado na sua dieta, principalmente na dieta mediterrânica, uma vez que possui uma cor apelativa que embeleza qualquer prato.

Níveis séricos elevados de licopeno têm sido associados com a redução do risco de vários de tipos de cancro, nomeadamente do cancro da próstata, e de patologia cardiovascular. O *stress* oxidativo parece desempenhar um papel fundamental na etiologia destas patologias crónicas. [4] Este resulta da produção de elevadas quantidades de espécies reactivas de oxigénio (*ROS*) que causam danos oxidativos em biomoléculas importantes, como os lípidos, as proteínas e o ADN, acumulando-se danos na sua estrutura que, não sendo reparados, aumentam o risco de doença crónica. [3]

Deste modo, elevadas taxas de *ROS* promovem vários aspectos do desenvolvimento e progressão de tumores e de outras patologias crónicas, pelo que a investigação das acções antioxidantes do licopeno tem ganho um crescente interesse. [5] Inúmeros resultados de estudos epidemiológicos, animais e *in vitro*, assim como de ensaios clínicos, têm apoiado a elevada capacidade antioxidante do licopeno, [4] não se verificando consequências nefastas relacionadas com a sua ingestão na saúde.

Esta revisão tem, assim, como principal objectivo aprofundar os conhecimentos acerca da bioactividade do licopeno e das consequências do seu consumo no risco das várias doenças crónicas, nomeadamente o cancro e a patologia cardiovascular e, deste modo, ter mais argumentos para incentivar a comunidade ao consumo adequado dos alimentos fornecedores deste nutriente.

Metodologia

Para a realização desta revisão concebi uma pesquisa de artigos científicos publicados e referenciados na base de dados Medline com interface de pesquisa PubMed, utilizando combinações das seguintes palavras-chave: "lycopene"; "tomato"; "bioavailability"; "antioxidant properties"; "antiproliferative properties"; "prostrate cancer"; "health benefits".

Da pesquisa inicial seleccionei aproximadamente 55 artigos, publicados entre os anos de 2005 e 2012, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, cujos temas considerei pertinentes para esta revisão.

Revisão

Estrutura Química, Propriedades e Fontes do Licopeno

O Licopeno é um hidrocarboneto tetraterpeno composto por 40 átomos de carbono e 56 átomos de hidrogénio, com uma massa molecular de 536, possuindo uma absorção máxima a 444, 470 e 502 nm, resultando daí a sua característica cor vermelha. [6] É um composto lipofílico com características hidrofóbicas, devido à sua estrutura acíclica e às suas 11 ligações duplas lineares conjugadas e 2 não conjugadas, pelo que é solúvel em solventes orgânicos, como o clorofórmio e benzeno, e praticamente insolúvel em água, metanol e etanol. [1] A sua síntese biológica ocorre sob a forma *trans*-isomérica contudo, através da exposição à luz, calor ou através de reacções químicas, as suas ligações duplas podem ser isomeradas para a forma mono ou poli-*cis*-isomérica. Apesar de ser predominante a forma *trans*, mais de 50% dos licopenos presentes no soro e tecidos humanos encontram-se sob a forma *cis*. [6]

A sua instabilidade e alta reactividade assumem extrema relevância na presença de oxigénio e radicais livres, uma vez que o licopeno é rapidamente destruído pela oxidação e por vários peróxidos. É nesta reactividade que se baseia a sua importante actividade antioxidante nos sistemas biológicos, [6] que será devidamente pormenorizada mais adiante.

É um carotenóide sintetizado exclusivamente por plantas e microorganismos, absorvendo a luz durante a fotossíntese e protegendo a planta contra a fotossensibilização. Representa o pigmento mais abundante do tomate (*Lycopersicon esculentum*, constituindo 80 a 90% dos pigmentos presentes), conferindo-lhe a sua característica cor vermelha. [3] Está presente no pericarpo do tomate, localizando-se ao compartimento celular dos cloroplastos e associando-se a cristais. [7]

O tomate e os seus produtos derivados constituem a maior fonte de licopeno, sendo um importante produto agrícola e considerado um alimento saudável por apresentar baixo

conteúdo calórico e de gordura, ser livre de colesterol e ser uma boa fonte de fibras, proteínas, vitaminas A e C, β -caroteno e, claro, licopeno. [3] As cores das espécies de tomate variam entre o amarelo e o vermelho, devido à razão licopeno/ β -caroteno, sendo que os tomates maduros contêm maior quantidade de licopeno. [7]

Outras fontes deste pigmento incluem a papaia, a toranja, a goiaba e a melancia. [6] Em geral, quanto mais avermelhado for o alimento, maior será a sua concentração em licopeno, sendo que a casca possui, normalmente, maior concentração que a polpa do fruto. O cultivo modifica as quantidades de licopeno, em consequência das diferenças climáticas e geográficas, havendo uma maior concentração de licopeno em alimentos produzidos em regiões de clima quente e nos meses de verão. [7]

Metabolismo do Licopeno

Visto o licopeno tratar-se de um pigmento lipossolúvel, a sua absorção é semelhante à da gordura da dieta. Para que a mesma ocorra, é primeiramente necessária a sua dissolução, na fase lipídica da digestão, após a separação da matriz dos alimentos. A fase lipídica ocorre no estômago e no duodeno com a formação de gotículas, que resultam da reação do licopeno com os sais biliares e lipases pancreáticas. [1] De seguida, no duodeno, as gotículas são incorporadas em micelas e absorvidas pela mucosa do intestino delgado por difusão passiva. [3] Também a existência de um transportador epitelial específico é sugerida por alguns estudos *in vitro*, contribuindo para a sua absorção. [1] Esta atinge apenas um máximo de 30%, sendo influenciada por vários factores biológicos e de estilo de vida, que incluem a idade (é deficitária no idoso), o género, a constituição corporal, o estado hormonal, os níveis lipídicos do sangue, o tabaco, o álcool e a interacção com outros carotenóides da dieta. [3] Similarmente, o teor de fibras da dieta (dietas ricas em fibras irão reduzir a absorção de licopenos em mais de 40%), o processamento dos alimentos (através do aquecimento, por

exemplo) e a forma isomérica do licopeno irão afectar a sua biodisponibilidade e, conseqüentemente, a sua absorção. É de extrema importância realçar este último factor, uma vez que a forma *cis*-isomérica é mais fortemente absorvida que a forma *trans*, apesar dos alimentos ricos em licopenos serem constituídos por cerca de 90% de licopenos sob a forma *trans*. Este facto é explicado pela existência de fenómenos de isomerização ao longo do lúmen do tubo digestivo, que irão converter a forma *trans*-isomérica na forma *cis*. [1] Ross *et al.* demonstraram no seu estudo com licopeno marcado com carbono-14 (¹⁴C) que a forma *trans*-isomérica é extensivamente isomerada *in vivo*, uma vez que foram identificados no plasma 5-, 9-, 13- e 15-*cis* licopenos (Figura 1), tendo a ingestão dos indivíduos sido constituída por 92% de *trans*-isómeros e apenas 8% de *cis*-isómeros. Revelaram também que o fígado representa um potencial local de isomerização e que esta ocorre no ser humano mais acentuadamente para as formas 13- e 15-*cis*-isoméricas. [8] Este mecanismo de isomerização é reforçado pelo ambiente ácido do estômago e contribui para a melhor absorção do licopeno a nível do intestino delgado, [1] uma vez que a forma *cis*-isomérica é mais solúvel em micelas, melhor incorporada nos quilomicrons, tem menor tendência a formar cristais e agregados, é mais volátil em soluções lipofílicas e é mais facilmente transportada para dentro das células, em relação à forma *trans*. [9]

Após a absorção na mucosa intestinal, os licopenos são incorporados em quilomicrons, que são seguidamente libertados no sistema linfático, para serem transportados até ao fígado. [3] Por possuírem propensão para acumulação nas lipoproteínas e nos compartimentos lipofílicos das membranas, [1] são conduzidos por lipoproteínas do plasma até vários tecidos do corpo humano, que incluem o fígado, o rim, as glândulas supra-renais, os testículos, os ovários e a próstata. São transportados por lipoproteínas de baixa densidade (LDL e VLDL), não havendo ligação às de alta densidade (HDL), e atingem níveis no plasma na ordem dos

0,22 a 1,06 nmol/mL, [3] variando consoante o país e os hábitos alimentares do indivíduo em questão. [1]

A clivagem enzimática do licopeno tem sido alvo de vários estudos *in vitro* e *in vivo*. Uma vez que se trata de um carotenóide, seria de esperar que a sua via de clivagem fosse comum aos outros carotenóides *major*, através da caroteno-15,15'-oxigenase (CMO1). No entanto, o licopeno revelou-se um fraco substrato para a CMO1. Deste modo, adicionalmente à via central de clivagem, verificou-se a existência de uma via alternativa nos mamíferos, que por várias décadas permaneceu controversa. Nesta via, a caroteno-9',10'-oxigenase (CMO2) assume o papel principal, catalisando os isómeros *cis*-licopenos, mas não os *trans*-licopenos. A razão pela qual isto se verifica permanece desconhecida, pelo que se sugere a realização de mais estudos para melhor conhecimento deste fenómeno. [2] Adicionalmente à clivagem enzimática vão ocorrer reacções de oxidação, da qual resultam também diversos metabolitos. Ross *et al.* realçaram estes mecanismos de metabolização no seu estudo com ¹⁴C-licopeno, já que verificaram um pico de ¹⁴CO₂ no ar expirado após apenas 4 horas, o que demonstra que pelo menos uma parte do licopeno absorvido é rapidamente metabolizado. Apuraram ainda concentrações elevadas de ¹⁴C na pele, permanecendo presentes por vários dias, o que indica que o licopeno ou os seus metabolitos atingem a pele após a sua absorção, contribuindo para a cor da pele e para a sua protecção contra o dano causado pelas radiações. [8]

Os metabolitos identificados através de estudos *in vitro* são inúmeros, encontrando-se listados na Tabela 1. Apesar destes estudos terem produzido um largo número de metabolitos, aqueles identificados através de estudos *in vivo* representam um número muito menor. Apenas dois tipos de metabolitos foram registados em estudos com humanos, o 5,6-dihidroxi-5,6-dihidrolipopeno no soro e os 2,6-ciclolipopeno-1,5-dióis epiméricos no soro e leite materno, sendo ambos produtos de oxidação. Os modelos animais também obtiveram resultados satisfatórios, com a identificação do 5,6-dihidrolipopeno e 5,6-dihidro-5-*cis*-licopeno no soro

bovino, dos apo-8'-licopenal e apo-12'-licopenal no fígado de ratos e do apo-10'-licopenol nos pulmões de furões. [2]

A excreção de licopeno é realizada através das fezes e da urina, [1] sendo que Ross *et al.* demonstraram uma excreção de aproximadamente 18% na urina, confirmando a metabolização do licopeno em metabolitos polares nos mamíferos. [8]

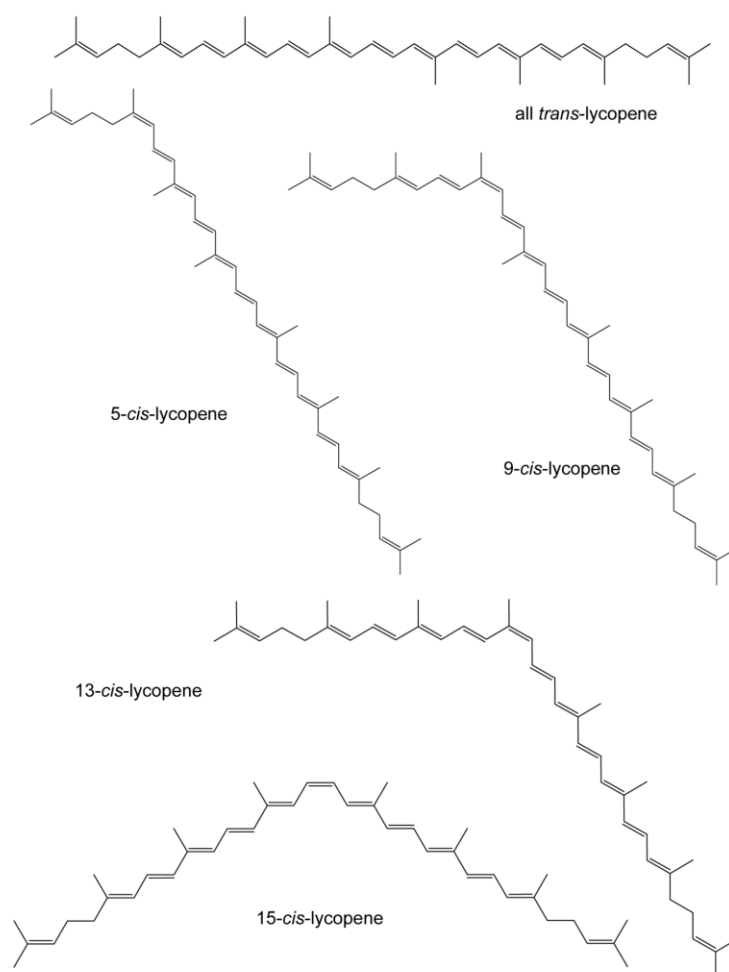


Figura 1 - Estruturas moleculares dos isômeros do licopeno.

Fonte: R. B. van Breemen *and* N. Pajkovic [6]

Metabolitos do licopeno identificados através de estudos *in vitro*.

Produtos de clivagem^a e de oxidação^b (após incubação de licopeno deuterado com fracções pós-mitocondriais intestinais de rato e lipoxigenase de soja)	3-ceto-apo-13-licopenone ^a 3,4-desidro-5,6-dihidro-15,15-apo-licopenal ^a 2-apo-5,8-licopenal-furanoxido ^b licopeno-5,6,5',6'-diepoxido ^b licopeno-5,8-furanoxido isómero I ^b licopeno-5,8-furanoxido isómero II ^b 3-ceto-licopeno-5,8-furanoxido ^b
Produtos de oxidação (após incubação do licopeno a 37° C durante 72h sob oxigénio atmosférico, usando tolueno, Tween 40 aquoso e suspensão lipossomal como esquemas de solubilização).	3,7,11-trimetil-2,4,6,10-dodecatetraeno-1-al 6,10,14-trimetil-3,5,7,9,13-pentadecapenteno-2-1 acicloretinal apo-14'-licopenal apo-12'-licopenal apo-10'-licopenal apo-8'-licopenal apo-6'-licopenal ácido acicloretinóico
Produto de clivagem (após auto-oxidação por exposição a oxigénio atmosférico e perfusão de ozono).	(E,E,E)-4-metil-8-oxo-2,4,6-não-atrienal
Produto de oxidação (após oxidação com peróxido de hidrogénio e tetróxido de ósmio).	2,7,11-trimetil-tetradecahexano-1,14-dial

Tabela 1 - Adaptado de [1], [2]

Acção Biológica do Licopeno

É crucial obter um conhecimento claro relativamente aos mecanismos moleculares da acção do licopeno para avaliação desta molécula como um potencial agente terapêutico. [5]

O *stress* oxidativo é um dos principais factores etiológicos das doenças crónicas. [3] Uma das funções mais invocadas dos carotenóides é a sua capacidade de modular o estado redox intracelular. [5] A sua reactividade nos sistemas biológicos depende da estrutura molecular e física, da localização ou local de acção dentro das células, da sua habilidade de interagir com outros antioxidantes e da concentração e pressão parcial de oxigénio, [1] podendo, assim, funcionar como antioxidante através de vários mecanismos.

O mecanismo mais bem documentado envolve a neutralização de singletos de oxigénio, uma vez que milhares destes singletos podem ser neutralizados por uma única molécula de licopeno, antes que esta seja degradada. [5] Esta capacidade de neutralização do licopeno relaciona-se principalmente com o seu elevado número de ligações duplas conjugadas, que desempenham um papel crucial na transferência de energia durante as reacções. [10] Entre os diversos carotenóides, o licopeno representa o neutralizador de singletos de oxigénio mais eficiente. [1]

Outro mecanismo possível para a sua actividade antioxidante é a reacção com radicais livres, nomeadamente o anião superóxido, sendo que uma única molécula de licopeno pode neutralizar mais de um radical livre. [5] Existem três formas possíveis para esta reacção: formação de aductos por adição do radical, transferência de electrões para o radical ou abstracção de hidrogénio alílico, demonstradas na Tabela 2. [11] Através destas reacções irá proporcionar a reparação dos radicais das vitaminas E e C, assim como reagir com uma variedade de outros radicais, como $\text{CCL}_3\text{O}_2\cdot$, $\text{SO}_2\cdot$, $\text{NO}_2\cdot$ e radicais alcóxilos e peróxilos. [5]

De um modo indirecto, o licopeno possui ainda outro mecanismo que contribuirá para o equilíbrio redox. Através da modulação da expressão de enzimas, tanto aquelas produtoras de *ROS*, como as protectoras contra estas moléculas, a produção de *ROS* será reduzida ou a sua destruição será aumentada. [5] Macrófagos activados e neutrófilos podem produzir grandes quantidades de anião superóxido através da isoforma fagocítica da *NADPH* oxidase, originando a chamada “explosão oxidativa”, que desempenha um importante papel como primeira linha de defesa contra os microorganismos ambientais. Modulando esta enzima, o licopeno controla tanto *in vitro* quanto *in vivo* a geração de *ROS* pelos polimorfonucleares durante a explosão oxidativa. [11] A ciclooxigenase induzível (*COX-2*) também tem sido implicada na produção de *ROS*, participando, concomitantemente, na regulação do crescimento celular, já que um aumento da sua expressão está profundamente relacionado

com a carcinogénese. O licopeno é capaz de reduzir a expressão do gene da *COX-2*, actuando como um agente não tóxico de controlo de genes pró-inflamatórios. [5] Da mesma forma, o radical $\text{NO}\cdot$ produzido pela óxido nítrico sintetase induzível (*iNOS*) vê os seus níveis reduzidos pelo licopeno, uma vez que este contraria os efeitos da *iNOS*, inibindo-a ou reduzindo os níveis de mRNA ou proteínas necessárias à sua formação. Não menos importante é a acção do licopeno sobre a 5-lipoxigenase (*5-LO*), uma enzima responsável pela produção de metabolitos capazes de destabilizar o equilíbrio redox intracelular e de induzir vias de transdução de sinal e expressão de genes. O licopeno liga-se com grande afinidade à *5-LO*, funcionando como um inibidor competitivo directo da sua actividade. [11] Dentro das enzimas protectoras do equilíbrio redox incluem-se a superóxido dismutase, a glutathione transferase e a quinona reductase, sendo que o licopeno é capaz de estimular a sua produção, contribuindo para as suas acções anticarcinogénicas e antioxidantes. [5]

Através das suas propriedades antioxidantes o licopeno, não só reduzirá o *stress* oxidativo, como terá também acção directa no crescimento celular. Ao proteger biomoléculas críticas, como os lípidos (reduz a oxidação da LDL e a peroxidação dos lípidos [2]), as proteínas e o ADN, do ataque das *ROS*, [5] irá inibir o crescimento de células neoplásicas. É portanto um agente eficaz para prevenir o dano químico nos cromossomas e ADN, uma vez que reduz os efeitos clastogénicos e aneugénicos do peróxido de hidrogénio e da N-nitrosodietilamina. No estudo realizado por Devaraj *et al.*, verificou-se que uma dose diária de 30 mg de licopeno era potente o suficiente para produzir uma redução de aproximadamente 9% do dano no ADN. [4] A sua localização predominante no núcleo (81%) é consistente com os seus efeitos protectivos sobre o ADN. [5] No entanto, diversos estudos têm vindo a demonstrar que este efeito protector só se verifica com baixas concentrações de licopeno, sendo perdido com altas concentrações e podendo até, nestas condições, ser prejudicial para o ADN, o que implica prudência na hipótese de utilização de suplementação de licopeno. [11]

Este facto evidencia uma inibição do crescimento celular pelo licopeno de uma forma dose-dependente. [5]

Apesar do enorme potencial antioxidante, as acções biológicas do licopeno não se cingem a este efeito. Numerosos estudos têm revelado a sua capacidade de interferência com vias de sinalização das células, factores de crescimento e os seus receptores, proteínas envolvidas na apoptose e citocinas, o que poderá contribuir para a redução de estados crónicos de inflamação e para a inibição do crescimento de células neoplásicas. [11] Uma das vias de sinalização bastante importante é a cascata das *MAP (Mitogen-Activated Protein)* quinases, que será modulada pelo licopeno através de perturbação na fosforilação. Esta é uma via que regula várias actividades celulares, como a expressão génica, a mitose, a diferenciação, a sobrevivência celular e a apoptose. [11] Outras vias como a do AP-1, envolvida na expressão de genes imunologicamente relevantes (como o gene da IL-2), e a do NF-kB, implicada em reacções inflamatórias, no controlo do crescimento celular e na apoptose, são bloqueadas pelo licopeno. [5] Um dos factores de crescimento de extrema importância na regulação da proliferação, diferenciação e apoptose celulares é o *IGF-1*, sendo que uma disrupção na sua sinalização, conduzindo a hiper-proliferação e sobrevivência celular, tem sido implicada no desenvolvimento de vários tumores. O licopeno pode modular a via de sinalização do *IGF-1*, reduzindo o crescimento de linhas de células neoplásicas estimulado por este factor, demonstrando que os componentes do sistema *IGF* actuam como reguladores positivos da apoptose induzida pelo licopeno. [5] Os efeitos sobre o factor activador das plaquetas (*PAF*) também têm sido alvo de investigação, principalmente em células endoteliais, conhecidas por sintetizar este factor em condições de *stress* oxidativo. Esta síntese parece ser fortemente inibida pelo licopeno, desempenhando um papel fulcral na aterogénese. [10] Outras proteínas essenciais à apoptose, como a Bcl-2, Bcl-xL, Bax e p53, irão também sofrer controlo pelo licopeno, responsável pela normalização das suas acções em situações de *stress* oxidativo.

[11] Alguns estudos em animais e humanos identificaram ainda o gene da conexina 43, correlacionado com a redução dos índices de neoplasia, e cuja expressão é aumentada pelo licopeno, reduzindo assim a taxa de proliferação celular. [10] Finalmente, devido à localização do licopeno nas membranas celulares, este possui habilidade de influenciar o nível de citocinas, induzindo um aumento dose-dependente da IL-1 β e da produção de TNF- α e uma redução da secreção de IL-2, IL-10 e IFN- γ pelas células mononucleares. Esta modulação do sistema imune poderá promover decisões em relação à suplementação de licopeno com vista a reduzir o risco de certas neoplasias. [5]

Apesar dos resultados de estudos *in vitro* demonstrarem este enorme potencial do licopeno (resumido na Figura 2), as suas propriedades em estudos *in vivo* são mais controversas, havendo, actualmente, um reduzido número de estudos nesta área. [5]

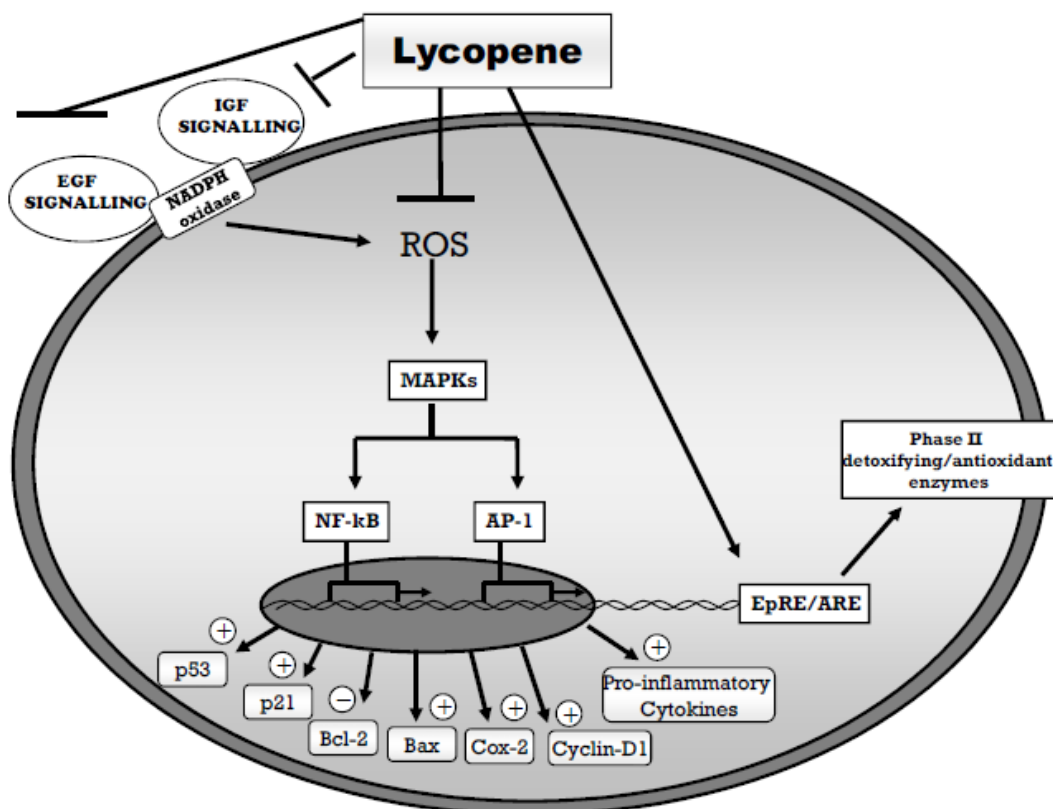


Figura 2 - Efeitos do licopeno nas vias de regulação do stress oxidativo.

Fonte: P. Palozza et al. [5]

Reacções do licopeno com os radicais livres.

Formação de aductos $L + R\cdot \rightarrow R-L\cdot$	Reacção em que o radical livre irá ligar-se à cadeia de polienos do licopeno para formar um aducto.
Transferência de electrões $L + R\cdot \rightarrow L\cdot^+ + R^-$	Reacção com a criação de radicais de carotenóides, como radical catião ($L\cdot^+$), o radical anião ($L\cdot^-$) ou o radical alquila ($L\cdot$).
Abstracção de hidrogénio alílico $L + R\cdot \rightarrow L\cdot + RH$	Reacção em que o hidrogénio funciona como um dador para reduzir o radical.

Tabela 2 - Adaptado de [1], [5], [11]

Interacção do Licopeno com Outros Pigmentos e Antioxidantes

A ingestão de licopeno na dieta acompanha-se geralmente da ingestão de outros pigmentos e substâncias com efeito antioxidante. As suas interacções são de extrema relevância, uma vez que podem impulsionar ou deprimir a acção biológica do licopeno.

Ao aprofundar a competição existente entre os carotenóides na absorção intestinal, verificou-se, através de estudos *in vitro*, que a incorporação do licopeno na micela pode diminuir a capacidade com que o β -caroteno é incorporado. Também foi possível verificar que existe uma relativa competição do licopeno com a luteína, no que concerne à incorporação no quilomicron. No entanto, apesar destas evidências, constatou-se que ingestão de elevadas quantidades de licopeno não alteraram significativamente as concentrações plasmáticas dos carotenóides, o que demonstra a existência de mecanismos que se sobrepõem ao efeito negativo da interacção dos carotenóides durante a sua absorção. [7]

Identicamente, outros antioxidantes também irão influenciar a actividade do licopeno. A sua combinação com a vitamina C, vitamina E, polifenóis e β -caroteno revelou-se

potenciadora do seu efeito de inibição sobre os radicais resultantes dos processos oxidativos. [1] Estes factos são importantes, uma vez que indicam que intervenções com recurso a combinações de antioxidantes contra o *stress* oxidativo podem ser mais eficientes que o uso de licopeno isoladamente. [5] Este pressuposto é evidenciado por Devaraj *et al.* que demonstraram efeitos nulos da suplementação de licopeno purificado em dois biomarcadores da peroxidação dos lípidos (oxidação da LDL e F₂-isoprostanos urinários) em comparação com a combinação de carotenóides presentes nos alimentos, que apresentaram benefício superior na protecção contra a oxidação lipídica. [4]

Efeito do Processamento dos Alimentos nas Concentrações do Licopeno

Para um nutriente ser benéfico para a saúde deve ser biodisponível. A biodisponibilidade é manipulada por vários factores, entre os quais a técnica de processamento utilizada no alimento. [12]

O processo de aquecimento é utilizado na indústria alimentar para preservar produtos e manter a sua qualidade nutricional. A secagem ao sol é a técnica tradicional mais fácil e barata usada, principalmente, nos países subdesenvolvidos ou em pequenas e médias empresas de preservação de comida. No entanto, este processo é muito moroso e pode aumentar a destruição do licopeno. Actualmente, utiliza-se frequentemente o aquecimento no forno, apesar do licopeno ser um componente sensível ao calor e continuar a poder ser destruído. [1]

Altas concentrações de licopeno podem ser encontradas em produtos comerciais com base em tomate, como os molhos, a polpa, o puré, os extractos, o sumo e o *ketchup*. [7] O processamento do tomate nestes produtos afecta a biodisponibilidade do licopeno, aumentando a sua absorção, através de várias variáveis. [1] O tratamento térmico e a homogeneização mecânica não só aumentam a isomerização do licopeno, como facilitam a

libertação do mesmo da matriz do alimento, [7] reduzindo também a humidade presente no tomate. [1]

O aquecimento irá induzir propositadamente a isomerização da forma *trans*-isomérica a isómeros *cis*, aumentando a biodisponibilidade do licopeno, o que é demonstrado em vários estudos *in vitro*. [1] Dehghan-Shoar *et al.* confirmaram que a exposição das células do tomate a temperaturas elevadas durante o processo de extrusão do alimento resulta numa maior absorção de licopeno por células *Caco-2* (*heterogeneous human epithelial colorectal adenocarcinoma cells*). [12]

Através da ruptura das paredes celulares e do enfraquecimento da interacção do licopeno com a matriz tecidual, [1] libertando o licopeno na fase lipídica da refeição, o aquecimento e homogeneização do tomate irão aumentar a sua biodisponibilidade, sendo que o molho e o puré de tomate são, assim, melhores fontes biodisponíveis de licopeno do que o tomate cru. [10] No seu trabalho, Dehghan-Shoar *et al.* demonstraram que o processo de cozimento do alimento por extrusão aumentou a biodisponibilidade do licopeno, passando de 16-56% no tomate cru para 19-105% após este processo. Além disso, a biodisponibilidade de licopeno aumentou com o incremento da potência de torsão durante o seu processamento. No entanto, este processo pode também expor a molécula de licopeno a altas temperaturas e forças de cisalhamento, resultando numa perda parcial ou completa do seu conteúdo. [12]

A quantidade de humidade do alimento está bastante relacionada com a degradação do licopeno, pois quando a humidade é retida, os compostos solúveis da água irão reagir como catalistas da degradação do licopeno. O efeito catalítico desta degradação é eliminado quando a humidade é removida através do processo térmico. [1] A temperatura desempenha, portanto, um papel importante no processamento dos alimentos, devendo-se retirar a humidade dos alimentos com o mínimo de destruição de licopeno possível. [1]

Além do efeito térmico e mecânico do processamento dos alimentos, a adição de gordura parece também influenciar a absorção do licopeno. [10] A ingestão de tomates cozinhados em azeite aumenta duas a três vezes a concentração sérica de licopeno um dia após a sua ingestão, comparando com a ingestão de tomates cozidos sem recurso a azeite. [7] Isto acontece, por um lado, por o licopeno ser um elemento lipossolúvel e, por outro, porque a gordura é crucial para que haja o estímulo da produção de bílis, sendo os ácido biliares necessários para a formação das micelas durante a absorção do licopeno. [10] A quantidade de gordura por refeição sugerida para uma melhor absorção de licopeno é de, no mínimo, 5 a 10 gramas, não sendo, no entanto, um valor consonante em todos os estudos. [7] O tipo de gordura também deverá ser um factor a considerar, sendo melhor optar por gorduras monoinsaturadas. [10] Dietas ricas em triglicérides de cadeia média diminuem a biodisponibilidade do licopeno, pois estes são absorvidos pela veia porta, diminuindo a formação de quilomicrons após a refeição. [7]

Durante a confecção do tomate é, assim, fundamental ter sempre em consideração a necessidade de assegurar a preservação do licopeno até à utilização do mesmo, escolhendo o método de processamento em que as perdas sejam minimizadas. A duração do processo desempenha um papel fulcral. [1]

Licopenos na Prevenção e Tratamento de Patologias Crónicas

1. Cancro da Próstata

O cancro da próstata é um problema de saúde por todo o mundo, sendo mais comum no Norte da Europa (países escandinavos) e da América, e raro na Ásia (China e Japão). [13] Apesar de ser claro que esta neoplasia, na sua forma clínica, varia grandemente entre populações no que concerne à incidência e mortalidade, a frequência de cancro prostático

latente é uniformemente distribuído entre as populações, sugerindo que factores externos como a dieta e factores do estilo de vida são importantes na transformação da forma latente na forma clínica mais agressiva. [14] A sua prevenção é hoje, assim, uma das questões de saúde mais prementes nos países desenvolvidos, [13] havendo a necessidade de identificar agentes relativamente seguros que possam prevenir esta patologia. [14] Os suplementos dietéticos ganharam, assim, interesse como potenciais agentes terapêuticos pela sua alargada disponibilidade e baixo custo. [15]

Nos últimos anos, duas linhas gerais de evidência têm suportado o papel do licopeno na prevenção do cancro da próstata. Em primeiro lugar, as suas importantes propriedades antioxidantes foram estabelecidas e o seu potencial anticancerígeno foi hipotetizado. [16] Em segundo, vários estudos epidemiológicos têm sugerido que indivíduos com uma ingestão relativamente alta de licopeno, particularmente, de produtos à base de tomate, têm um risco menor de desenvolver cancro da próstata. [13] No entanto, a associação entre produtos à base de tomate ou licopeno e a redução do risco de cancro prostático, apesar de sugestiva, continua controversa, uma vez que nem todos os estudos são a favor desta relação. [16]

São dois os tipos de estudos epidemiológicos que têm sido conduzidos: os baseados na ingestão de licopeno na dieta e os baseados nas medições séricas de licopeno. [16] Os principais achados têm demonstrado que, comparando com indivíduos não consumidores frequentes de produtos à base de tomate, o risco relativo de cancro prostático entre os consumidores de altas quantidades de tomate é de 0,89, o que suporta uma redução de 25 a 30% do risco de cancro. Em onze estudos prospectivos, apenas dois não apoiaram esta relação, mas em ambos a ingestão de produtos ricos em licopeno foi muito menor do que em todos os outros. [16] Kristal *et al.* também não encontraram evidência, no seu estudo de coorte randomizado, controlado por placebo, de que o nível de licopeno sérico estivesse associado à redução do risco de neoplasia num grupo de 1683 homens que participavam no

Prostate Cancer Prevention Trial. [17] No entanto, Giovannucci E. pôs em causa os resultados deste estudo, demonstrando, através de um simples modelo de comportamento do cancro da próstata em termos de agressividade, que, na realidade, o nível sérico de licopeno estaria associado à redução do risco de neoplasia. [18]

A evidência epidemiológica indica assim, até aos dias actuais, uma redução do risco de cancro da próstata com o aumento da ingestão de licopeno, sendo poucos os estudos que o contradizem. No entanto, é também evidente que existe uma grande variabilidade nos dados experimentais obtidos nestes estudos no que diz respeito à fonte de licopeno, a má classificação da exposição ao pigmento, a falta de resposta a uma dose e a outros factores de estilo de vida como a obesidade, o consumo de álcool ou tabaco, diferenças na dieta, variação na estandardização das quantidades e composições do licopeno, localização geográfica e factores de risco genéticos. Dadas estas ressalvas, os resultados com base em evidência epidemiológica devem ser interpretados com cuidado. [14]

Também um número extenso de estudos animais tem examinado a habilidade do licopeno em modular a activação andrógena na próstata. [14] O licopeno reduziu o dano oxidativo do ADN de células de tecido prostático de ratos em cultura num modelo de *stress* oxidativo induzido por ferro. [19] A indução de enzimas de fase II, como a quinona reductase e as glutathionas peroxidase e reductase, pelo licopeno, ocorreu em vários modelos animais de ratos saudáveis, de rato para carcinogénese gástrica, entre outros. [19] Em ratos alimentados com licopeno durante 4 semanas, este interferiu com a activação de testosterona a nível da próstata através da redução da regulação da 5α -reductase. Ocorreu também uma diminuição da expressão local de *IGF-1*. [14] Adicionalmente, a expressão de marcadores de infiltração de células imunitárias, como a IL-1, no tecido prostático de ratos saudáveis, foi reduzida pelo licopeno, sendo reduzida também a expressão de IL-6 em tumores prostáticos de ratos. [19]

Estes resultados, apesar de encorajadores em populações específicas e determinados órgãos, como a próstata, têm demonstrado efeitos discrepantes do licopeno em outros órgãos, como os pulmões e o cólon, especialmente em animais expostos a carcinogénese. [14]

Concomitantemente têm sido atribuídos diversos efeitos ao licopeno em estudos *in vitro*, em linhas celulares tumorais humanas, especialmente no crescimento de células epiteliais prostáticas. [14] Em diferentes estudos experimentais, o licopeno reduziu os mediadores inflamatórios, modulou a expressão ou a actividade da via do *IGF* e da sinalização androgénica e aumentou a comunicação através das *gap junctions*, contribuindo para uma redução na proliferação celular e um aumento da indução da apoptose em células neoplásicas prostáticas. Reduziu também o dano oxidativo no ADN, diminuindo, por isso, o risco do desenvolvimento de cancro prostático. [19] [20] Ivanov *et al.* elaboraram um estudo de modo a investigar a base molecular da acção antiproliferativa do licopeno em linhas celulares *PTEN-null* de cancro da próstata. Ambas as preparações de licopeno purificado a 3 e a 38% demonstraram actividade antiproliferativa através da redução da regulação da expressão de *IGF-1* e da transdução do sinal, resultando numa expressão reduzida de complexos de ciclina/*cdk* essenciais à fosforilação da proteína Rb. Com esta estabilização da pRb, não houve progressão do ciclo celular para a fase S e, daí, o efeito antiproliferativo. O licopeno actua, assim, como mimético do efeito da *PTEN*, que se encontrava anulado nestas células, sugerindo este mecanismo como um potencial local de acção para tratamento e prevenção da neoplasia prostática. [21]

Porém, outros estudos *in vitro*, avaliando diferentes mecanismos de acção molecular do licopeno, não obtiveram resultados favoráveis. Hwang *and* Bowen não verificaram resultados que comprovassem uma protecção do dano oxidativo no ADN de células *LNCaP* (*androgen-sensitive human prostate adenocarcinoma cells*) quando incubadas durante 48 horas com concentrações de licopeno de 0,1-1 μ M. Acrescentaram ainda que, com

concentrações superiores a 5 μM , a 8-OH-desoxiguanosina (8-OH-dG) aumentava em relação ao controlo, sugerindo que o licopeno terá uma acção pró-oxidante com elevadas concentrações. [22]

Apesar destes estudos terem demonstrado vários efeitos do licopeno a nível celular, genómicos e não genómicos, actualmente o mecanismo molecular do efeito preventivo da carcinogénese não está totalmente claro, o que se pode dever ao facto do licopeno ter diversas actividades moleculares interligadas que resultem nesse efeito. Por isso, apesar dos efeitos quimiopreventivos a nível celular e tecidual serem a chave na abordagem para identificar agentes potenciais de quimioprevenção, os ensaios clínicos devem complementar esses estudos. [14]

Para iniciar estudos clínicos, a questão mais importante, abrangendo a relação entre os produtos à base de tomate ou o licopeno e o cancro da próstata, é se ele representa apenas um marcador ou se é um verdadeiro factor protector. [16] É, assim, necessário estabelecer *endpoints* biomarcadores, ou seja, moléculas ou processos biológicos mensuráveis que estão proximamente ligados à via de progressão da neoplasia e que sofrem alteração aquando da regressão neoplásica. [23] A sua avaliação fornece a mais oportunista e prometedora abordagem para validação de agentes promissores na quimioprevenção do cancro prostático [14], em associação com marcadores clínicos e patológicos, como o *PSA* (*prostate-specific antigen*) e a *HGPIN* (*high-grade prostate intraepithelial neoplasia*). [24]

A primeira via avaliada foi o papel do licopeno na prevenção do dano oxidativo no ADN. A 8-OH-dG prostática, um produto de dano oxidativo do ADN, teve uma redução de 28% em homens com cancro prostático cujas dietas foram suplementadas com molho de tomate, durante três semanas, antes da prostatectomia. No entanto, a 8-OH-dG urinária, apesar de estar 29% mais elevada em homens com neoplasia prostática, não se relacionou com o *PSA* do doente, estadio da neoplasia, score de Gleason ou prostatectomia, sendo que a sua presença

em amostras de próstata não previu o desenvolvimento de cancro. Já o logaritmo da razão da soma da 8-OH-dG com a 8-OH-desoxiadenina (8-OH-dA) dividida pela soma de dois outros produtos de oxidação do ADN que impedem a progressão do ciclo celular, a fapi-adenina e a fapi-guanina, apresentou uma elevada sensibilidade (82%) e especificidade (93%) para prever quais os indivíduos que desenvolveriam cancro, estabelecendo-se como um bom *endpoint* biomarcador modulado pelo licopeno. [23]

A via do *IGF-1* também foi estudada de modo a averiguar o seu papel como possível *endpoint* biomarcador. No que diz respeito à previsão de neoplasia prostática, o *IGF-1* e a proteína de ligação *IGFBP-3*, ou a sua razão, parecem ser preditivos de estado avançado de tumor e, talvez, do volume do tumor, não sendo, no entanto, marcadores de rastreio. [23]

Das outras vias estudadas, nomeadamente, da expressão de ciclina D1 e D3 e da IL-6, nenhuma foi associada com o risco de desenvolver cancro, pelo que neste momento, apenas as vias de dano oxidativo de ADN e do *IGF*, ambas moduladas pelo licopeno, são de algum modo preditivas de cancro. A especificidade destes *endpoints* biomarcadores pode ser aumentada através da sua combinação. [23]

De modo a investigar a viabilidade de uma intervenção no cancro da próstata com base na dieta, os ensaios clínicos com o licopeno têm envolvido homens em vários estadios de cancro prostático, utilizando tanto licopeno purificado como alimentos ricos em licopeno. [14]

Stacewicz-Sapuntzakis *and* Bowen elaboraram um estudo com trinta e dois doentes diagnosticados com adenocarcinoma da próstata, que concordaram com o consumo de molho de tomate todos os dias durante as três semanas anteriores à sua prostatectomia, perfazendo uma dose de 26,8 mg de licopeno por dia. A concentração de licopeno no tecido prostático triplicou de 0,28 para 0,82 nmol/g, através da comparação das biópsias efectuadas no momento do diagnóstico e na peça operatória pós-prostatectomia. De modo a verificar se este

aumento de concentração teria efeito no dano oxidativo do ADN, foi feita a razão entre a 8-OH-dG e a 2'dG, que evidenciou uma redução de 0,61 para 0,48 no dano oxidativo. Adicionalmente foi medido o *PSA* no início e no fim do tratamento, onde se verificou uma redução de 10,9 para 8,7 ng/mL, demonstrando um papel promissor do licopeno na redução de células secretoras de *PSA*. Confirmando este papel, foi também calculado o índice de apoptose das células hiperplásicas e neoplásicas, tendo ocorrido uma triplicação de 0,8% para 2,7%. Este estudo, no entanto, realça a possível acção sinérgica entre os vários componentes fitoquímicos do tomate, não conferindo ao licopeno a totalidade das acções benéficas ao nível da próstata. [13]

A aplicação terapêutica do licopeno é também atractiva para doentes com carcinoma prostático em estadio avançado que não são candidatos para terapia *standard* devido à sua idade avançada, doença indolente e/ou comorbilidades. Além disso, um grande número de doentes com recidiva é relutante em iniciar terapia anti-androgénica, devido aos seus potenciais efeitos secundários, como disfunção eréctil, afrontamentos e osteoporose. Como tal, a hipótese do uso do licopeno para atrasar a terapia de ablação androgénica em carcinomas androgénio-dependentes e para atrasar a quimioterapia em carcinomas androgénio-independentes tem um mérito substancial. [25] Para tal, Vaishampayan *et al.* realizaram um ensaio clínico randomizado de fase II em 38 doentes tanto com carcinoma hormono-sensível como hormono-refractário que tiveram aumento do nível de *PSA*. A estes doentes foi dada a dose oral de 15 mg de licopeno, duas vezes por dia, durante 6 meses, tendo-se verificado um atraso na progressão da taxa de aumento do *PSA* em 95% dos doentes, não havendo, no entanto, remissões objectivas do *PSA*. As limitações deste estudo incluíram uma amostra pequena, a falta da estratificação de factores de prognóstico e a falta de grupo de controlo com placebo. [25]

Ansari *and* Gupta compararam a eficácia da associação da suplementação de licopeno com orquiectomia (Grupo L+O), com a realização de apenas orquiectomia (Grupo O) em 54 doentes indianos com cancro da próstata metastático. Após 6 meses de seguimento, verificou-se uma redução significativa no nível de *PSA* em ambos os grupos, mas mais marcada no Grupo L+O. Após 2 anos, a redução foi ainda mais consistente, havendo 21 doentes do Grupo L+O (78%) com resposta completa do *PSA*, em comparação com apenas 11 do Grupo O (40%). Complementarmente, as cintigrafias ósseas demonstraram que 8 doentes obtiveram regressão completa das metástases no Grupo L+O (30%), comparativamente a apenas 4 do grupo O (15%), assim como uma melhoria mais acentuada dos sintomas do tracto urinário e menor mortalidade. Porém, este estudo pode ser criticado pelo seu *design* pouco convincente, falta de informação quanto ao processo de randomização e a desistências. Também há que ter em atenção as diferenças quer étnicas quer nas práticas dietéticas que podem influenciar estes resultados. [15] [25] [26]

Kucuk *et al.* compararam o volume do tumor prostático após prostatectomia radical e, ainda, vários biomarcadores e o nível pré-operatório de *PSA* sérico de 15 doentes com neoplasia prostática que foram suplementados com 30 mg de licopeno diariamente durante as 3 semanas anteriores à prostatectomia radical. Reportaram uma redução do *PSA* sérico de 18% na totalidade dos doentes, e 11 doentes (73%) não tiveram envolvimento das margens cirúrgicas e/ou dos tecidos extraprostáticos comparativamente a apenas 2 doentes do grupo controlo (18%), concluindo que o licopeno pode reduzir o crescimento do tumor. [15] [25] [26]

Contudo, também nos estudos clínicos existe discórdia nos resultados alcançados. Jatoi *et al.* não obtiveram, no seu estudo de fase II, uma eficácia terapêutica com o uso de licopeno oral na dose de 45 mg, duas vezes por dia durante 4 meses, em 46 doentes com neoplasia prostática androgénio-independente. Apenas um doente teve uma redução

transitória do seu nível de *PSA*. No entanto, este estudo não se focou no papel do licopeno em outros tipos de cancro prostático, como o hormono-dependente, nem na sua actividade quimiopreventiva. Outra limitação foi representada pelo facto de vários doentes neste estudo terem níveis de *PSA* estáveis ao longo de tempo, não se sabendo se os licopenos contribuíram directamente para esta estabilidade, pelo que teria sido essencial um grupo controlo. [27] De igual modo, no ensaio clínico de fase II de Schwenke *et al.* apenas 5 de 18 doentes estabilizaram o seu nível de *PSA* após 6 meses de suplementação diária de 15 mg de licopeno, sendo que nenhum alcançou uma remissão tumoral clínica ou laboratorialmente relevante (ou seja, uma redução do *PSA* superior a 50%). [15] Também Breemen *et al.* num ensaio clínico de fase II, duplamente cego, controlado por placebo, randomizado, em 105 homens afro-americanos com um *PSA* elevado, não atingiram resultados favoráveis, não se tendo verificado redução significativa da 8-OH-dG nos doentes com cancro, notando-se, no entanto, uma tendência à redução do *PSA* nos homens com hiperplasia benigna da próstata. [28] Assim, segundo estes estudos, não se encontrou benefício clinicamente relevante da suplementação de licopeno, porém é de notar que o licopeno também não funcionou como agente pró-oxidante, como havia sido sugerido anteriormente em estudos *in vitro*.

Actualmente, com os resultados dos ensaios clínicos disponíveis, a evidência dos benefícios da suplementação do licopeno parece encorajadora, apesar de terem sido incluídas diferentes preparações de licopeno e relativamente curtas e diversas durações de suplementação (variando entre 12 mg/dia durante 8 semanas a 150 mg/dia durante 7 dias), assim como homens em vários estadios de carcinoma prostático. No entanto, os resultados de segurança e eficácia de utilização a longo prazo não são ainda possíveis de aferir. [14]

2. Outros Tipos de Cancro

A alimentação é a etiologia mais estudada associada ao cancro colo-rectal, com um risco atribuído de aproximadamente 50% em países de elevado risco para esta neoplasia, como os Estados Unidos da América, o Reino Unido e a Austrália. O licopeno tem vindo a ganhar protagonismo devido ao potencial efeito quimiopreventivo. [29] Lin *et al.* examinaram, no seu estudo, os mecanismos moleculares do licopeno na progressão tumoral e invasão celular em células humanas de cancro do cólon. Concluíram que o licopeno possui efeitos anti-tumorais, em parte, através da supressão da expressão da metaloproteinase de matriz 7 (*MMP-7*), uma enzima necessária à invasão tumoral durante o desenvolvimento do cancro colo-rectal. [30] Tang *et al.* também investigaram a relação do consumo de licopeno com o crescimento e progressão tumoral desta neoplasia em ratos inoculados com células humanas de cancro do cólon, verificando que o licopeno pode inibir efectivamente a proliferação e progressão de células neoplásicas do cólon, com uma supressão de até 60%, através da inibição da expressão da β -catenina, E-caderina, *COX-2* e da fosforilação das proteínas *ERK1/2*. [31] Porém, Kune e Watson não encontraram efeitos estatisticamente significativos do licopeno no cancro colo-rectal, através dos dados publicados no *Melbourne Colorectal Cancer Study*, um estudo populacional de grandes dimensões para investigação da incidência desta neoplasia, [29] sendo, por isso, necessários mais dados derivados de estudos controlados para retirar conclusões significativas.

O cancro da mama assume a liderança nos cancros diagnosticados em mulheres e é um reconhecido problema de saúde a nível internacional, o que implica uma tentativa importante da melhoria dos protocolos de tratamento e da prevenção de recorrência. [32] Deste modo, o licopeno tem sido explorado neste contexto, pelo que Wane *and* Lengacher elaboraram uma revisão focando-se nas propriedades e efeitos deste no cancro da mama. Apesar de alguns estudos terem reportado uma relação inversa significativa entre níveis adequados de licopeno

e diminuição do risco de cancro da mama ou recorrência (13% dos estudos), vários reportaram a inexistência de uma relação significativa, pelo que mais estudos são necessários para explorar totalmente este domínio de conhecimento. [32]

3. Patologia Cardiovascular

A patologia cardiovascular representa uma causa epidémica de mortalidade e morbidade nos países desenvolvidos, sendo responsável por cerca de 30% das mortes por ano em todo o mundo (17,5 milhões). [33] Além disso, é previsível que este número aumente para aproximadamente 25 milhões em 2020, se as tendências actuais se mantiverem. No entanto, o grande fardo relacionado com a patologia cardiovascular é atribuído não à mortalidade mas aos eventos cardiovasculares não fatais e às suas consequências a longo prazo, uma vez que estes excedem em 7 vezes o número de mortalidade cardiovascular (128 milhões de pessoas). [34]

A patologia cardiovascular é hoje considerada uma doença de progressão crónica que se inicia com a evolução de factores de risco cardiovasculares e que prossegue com doença vascular progressiva até causar lesão de órgão, falência e morte. [34] Este termo engloba a doença coronária cardíaca, as doenças cérebro-vasculares, a doença vascular periférica, a insuficiência cardíaca congestiva, a hipertensão e as doenças valvulares e congénitas cardíacas. [33]

Juntamente com os factores genéticos e com a idade (factores de risco não modificáveis bastante importantes), os factores de risco modificáveis, como a hipertensão, o tabaco, a obesidade abdominal, o perfil lipídico anormal, a diabetes *mellitus*, o *stress*, o baixo consumo de frutas e vegetais e a falta de exercício físico regular, representam os contribuintes *major* da mortalidade e morbidade cardiovascular, levando a 90% dos enfartes do miocárdio. [34]

Os avanços na investigação da fisiopatologia da doença cardiovascular sugerem que esta representa um processo fisiopatológico contínuo, que inclui *stress* oxidativo, disfunção endotelial, processo inflamatório e remodelação vascular, culminando em lesão de órgão. [33] A função endotelial normal parece depender grandemente do balanço homeostático entre o óxido nítrico (*NO*) e as *ROS*, assim como do anião superóxido e do peróxido de hidrogénio. [34] O *stress* oxidativo induzido pelos *ROS* traduz-se pela produção de LDL-oxidada (*LDL_{ox}*), que desempenha um papel chave na patogénese da aterosclerose, um distúrbio vascular subjacente que conduz a enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC) isquémico. [33]

As alterações na alimentação, visando a modificação de factores de risco, permanecem como a pedra basilar da prevenção e tratamento da patologia cardiovascular. [34] Particularmente, o licopeno desempenha um papel importante na prevenção da patologia e manutenção de um bom estado de saúde, uma vez que se acredita que este atrase a progressão da aterosclerose, protegendo também biomoléculas celulares críticas, como os lípidos, lipoproteínas, proteínas e o ADN. [33]

Estudos epidemiológicos fornecem evidência convincente do papel do licopeno na patologia cardiovascular. No entanto, esta evidência representa apenas uma boa sugestão e não uma prova da relação entre a ingestão de licopeno e o risco de patologia cardiovascular. [33]

Através de estudos *in vitro*, duas hipóteses têm sido propostas para explicar as propriedades anti-aterogénicas do licopeno: mecanismos não oxidativos e oxidativos. Os mecanismos não oxidativos englobam a regulação da comunicação das *gap junctions*, sugerida através de estudos em fibroblastos de embriões de ratos, e o controlo do metabolismo lipídico. A hipótese oxidativa inclui a inibição da oxidação da LDL. [33]

Da oxidação da LDL resulta a LDL_{ox}, que acelera o processo aterosclerótico. [35] A sua captação pelos macrófagos, dentro da parede arterial, leva à formação de células espumosas e, posteriormente, placas ateroscleróticas. Contribui ainda para a acumulação de colesterol pelos macrófagos e produção de proteínas com actividade quimiotáctica para monócitos. Possui uma actividade citotóxica para as células da parede arterial, causando lesões endoteliais, [33] e inibe a libertação de NO, influenciando a pressão arterial. [35]

Palozza *et al.* avaliaram a intervenção do licopeno nestes diferentes componentes da aterogénese. No que diz respeito à lesão endotelial, demonstraram uma forte inibição pelo licopeno do crescimento celular de fibroblastos, através da interrupção da progressão do ciclo celular e da promoção da apoptose. A inibição do ciclo celular foi independente da p53 e da 8-OH-dG, porém relacionada com a expressão de ciclina D1. A promoção da apoptose resultou da inibição da fosforilação da Bad. Verificaram ainda uma acção do licopeno no controlo da oxidação da LDL e formação de células espumosas, uma inibição da cascata pró-inflamatória e da proliferação das células musculares lisas e, finalmente, um controlo do metabolismo lipídico. [36]

Enquadrado no último achado do estudo anterior, o licopeno tem também sido proposto como um agente hipocolesterolemiantes. [33] Esta acção é exercida através da supressão da síntese de colesterol, aumento da degradação da LDL e inibição da 3-hidroxi-metilglutaril-coenzima A-reductase (HMG-CoA). [35] Ried *and* Fakler concluíram na sua meta-análise que o licopeno é eficiente na redução do colesterol total sérico e do colesterol LDL quando usado diariamente em dosagens superiores a 25 mg. Verificaram que a redução de 10% do colesterol LDL é comparável ao efeito de baixas doses de estatinas em doentes com valores de colesterol ligeiramente elevados, sendo clinicamente significativo, uma vez que está associado a uma modesta mas considerável redução no desenvolvimento de doença coronária cardíaca, eventos vasculares *major*, AVC e mortalidade. Demonstraram também

que o licopeno é capaz de reduzir a pressão arterial sistólica em indivíduos hipertensos, através da estimulação da produção de *NO* pelo endotélio. No entanto, neste último resultado, referem a necessidade de um número mais alargado de estudos para confirmação. [35]

Ainda no seguimento da utilização do licopeno na prevenção da aterosclerose através da redução da lesão endotelial, Tang *et al.* investigaram os efeitos deste no dano oxidativo e na apoptose das células endoteliais após exposição ao peróxido de hidrogénio (H_2O_2), assim como na expressão da p53 e da caspase 3 nas células lesadas. Concluíram que o licopeno reduziu efectivamente o dano oxidativo induzido pelo H_2O_2 , providenciando uma função protectora das células endoteliais contra as *ROS*, aumentando a sua viabilidade. Observaram também que a deformação das células foi reduzida em resposta ao licopeno, o que indica que este pode ser benéfico na manutenção da forma normal destas e, conseqüentemente, da sua função de barreira. Por fim, verificaram uma atenuação da hiper-regulação da p53 e da caspase 3 pelo licopeno, o que indica um efeito anti-apoptótico neste sistema celular. [37] Bae *and* Bae adicionaram ainda que o licopeno inibe as respostas pró-inflamatórias das células endoteliais com o aumento da integridade da barreira, através da inibição da expressão das moléculas de adesão celular (*CAMs*) e do bloqueio da adesão leucocitária e da sua migração transendotelial. Estas propriedades anti-inflamatórias foram mediadas pela redução da expressão do NF- κ B e da produção de TNF- α . [38]

Em termos de ensaios clínicos, vários estudos têm sido realizados sobre os efeitos da suplementação de licopeno, por períodos variáveis de tempo, no risco de patologia cardiovascular ou em factores fisiopatologicamente relacionados com esta. [34] Kim *et al.* no seu ensaio randomizado, duplamente cego, controlado por placebo, em 126 homens coreanos saudáveis com idades compreendidas entre os 22 e os 57 anos, verificaram que a suplementação de 15 mg de licopeno diariamente durante 8 semanas teve um efeito benéfico nos biomarcadores de *stress* oxidativo, evidenciado pela redução do dano oxidativo no ADN e

pelo aumento da actividade plasmática da superóxido dismutase. Adicionalmente, alterações no índice da *reactive hyperemia peripheal arterial tonometry* (índice *RH-PAT*), um instrumento de medição da função endotelial microvascular periférica, foram correlacionadas positivamente com um aumento da actividade da superóxido dismutase e negativamente com alterações no dano oxidativo do ADN e nos níveis de PCR. Este resultado sugere que o efeito antioxidante do licopeno desempenha um papel na função endotelial, que está proximamente relacionada com os marcadores inflamatórios. [39]

Sumariamente, ambos os estudos epidemiológicos e clínicos demonstraram o papel potencial do licopeno na patologia cardiovascular, através das suas propriedades antioxidantes e de outros mecanismos, como a supressão da síntese de colesterol (Figura 3). No entanto, os resultados desses estudos podem ser difíceis de comparar devido ao número restrito de participantes e outros factores de confundimento que influenciam a variabilidade dos dados. Adicionalmente, as recomendações dietéticas durante os estudos nem sempre são monitorizadas com cuidado. [34] Por esta razão, mais estudos a longo-prazo são necessários para avaliar uma ligação clara e significativa do licopeno com a patologia cardiovascular. [33]

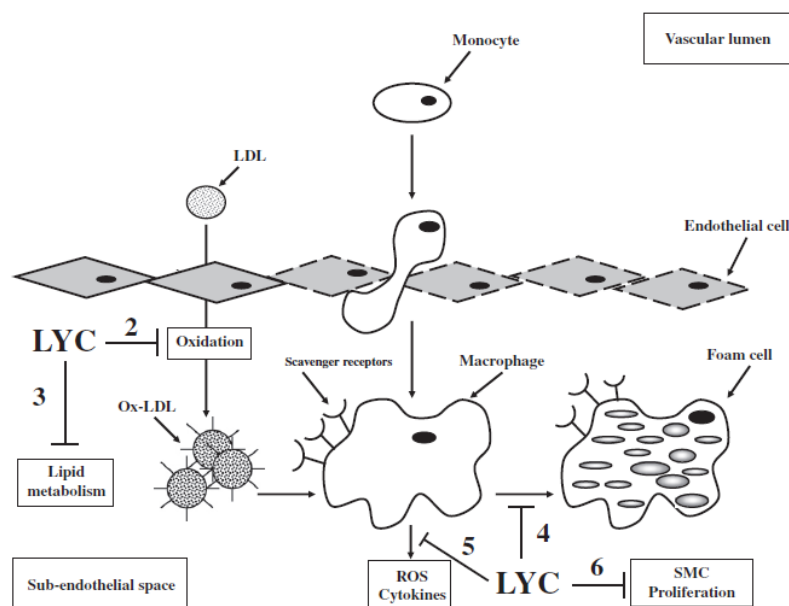


Figura 3 - Mecanismos de prevenção da aterosclerose pelo licopeno.

Fonte: P. Palozza *et al.* [36]

4. Outras Patologias Crônicas

As estratégias preventivas com base na alimentação têm sido propostas para uma multiplicidade de patologias crônicas que afectam a homeostasia humana. Apesar da existência de uma maior evidência científica do papel benéfico do licopeno ao nível do cancro e da patologia cardiovascular, este tem sido alvo de estudos epidemiológicos e clínicos em várias outras áreas.

Na hepatite C crónica existe um enfraquecimento do sistema antioxidante, sendo que o *stress* oxidativo desempenha um papel central na sua patogénese e na progressão da doença. O licopeno, como potente antioxidante, tem sido proposto para contrariar o dano hepático consequente a esta patologia. [40] Seren *et al.* demonstraram que existe uma crescente evidência, através de estudos epidemiológicos, animais, *in vitro* e ensaios clínicos, de que o licopeno possui um papel potencial na prevenção do carcinoma hepatocelular que advém da hepatite C crónica. Adicionalmente verificaram que poderá também aumentar a taxa geral de resposta à terapia antiviral, atrasando a progressão da doença, pelo que são necessários mais estudos para um hipotético uso do licopeno como terapia adjuvante nesta patologia. [40]

A doença de Parkinson (DP) é uma das principais causas de incapacidade neurológica nos idosos, sendo um dos distúrbios neurodegenerativos mais comuns, com uma incidência estimada de 14 por 100000 pessoas. Actualmente, está bem documentado, em estudos *post-mortem*, o envolvimento do *stress* oxidativo na sua patogénese. Deste modo, o licopeno, como potente antioxidante, tem um papel emergente na neuroprotecção. [41] Kaur *et al.* avaliaram, por isso, o efeito neuroprotector do licopeno no *stress* oxidativo e no declínio cognitivo em ratos com DP induzida pela rotenona. Os seus resultados sugeriram um efeito benéfico da suplementação de licopeno na melhoria do *stress* oxidativo, através da restauração dos níveis de glutatona e de superóxido dismutase, ambos antioxidantes endógenos, e da reversão da inibição da *NADH* desidrogenase. Adicionalmente, o licopeno

teve um efeito protector nos *deficits* motor e cognitivo, o que sugere um potencial terapêutico em doenças neurodegenerativas que envolvam *stress* oxidativo. [41] No entanto, esta área encontra-se, até à data, pouco explorada, necessitando-se um maior número de estudos.

A diabetes *mellitus* tipo 2 é conhecida por estar associada a complicações a longo-prazo, como um risco aumentado de patologia cardiovascular, sendo que a maior parte destas complicações está relacionada com o *stress* oxidativo. Como tal, a suplementação antioxidante com o objectivo de ajudar a prevenir as complicações a longo prazo da diabetes tem sido o núcleo de alguns estudos experimentais e ensaios clínicos. [42] Neyestani *et al.* desenvolveram um ensaio clínico controlado por placebo para avaliar o efeito do licopeno em 35 doentes iranianos com diabetes tipo 2. Chegaram à conclusão que o licopeno, ao inibir a peroxidação da LDL e, por outro lado, ao aumentar a produção de anticorpos naturais (especialmente IgM, que fazem parte da imunidade inata) e interferindo com a acumulação de LDL_{ox} nos macrófagos e conseqüente formação de células espumosas, previne a aterosclerose, uma complicação a longo prazo da diabetes. [42] Todavia, os resultados reportados por diferentes estudos têm sido controversos, uma vez que alguns estudos não têm demonstrado efeitos benéficos da suplementação antioxidante, [42] pelo que, também nesta área, mais estudos continuam a ser necessários para obtenção de evidência científica.

Finalmente, a fibrose submucosa oral (FSO), uma condição pré-neoplásica, recebeu bastante atenção recentemente devido à sua natureza crónica, debilitante e resistente. Existe uma relação definitiva entre esta condição e o hábito de mastigar nozes de areca, que são usadas como um agente refrescante bucal na Índia e, daí, a grande incidência desta em pessoas de ambos os sexos e de qualquer idade no subcontinente indiano. Possui um elevado potencial de malignização, sendo que se acredita que as *ROS* medeiam as alterações genótípicas e fenótípicas que conduzem à neoplasia. [43] Kumar *et al.*, perante as evidências do poder antioxidante do licopeno, investigaram a sua eficácia como um meio conservador na

abordagem da FSO, realizando um ensaio clínico com 83 doentes. Verificaram que o licopeno foi tanto eficaz como seguro, oferecendo uma opção não invasiva para a abordagem da FSO, conduzindo a melhoria significativa dos sintomas, assim como dos sinais objectivos desta condição, demonstrado pela eficácia na melhoria da abertura da boca dos doentes e na redução da sensação de queimadura da língua. No entanto, mais estudos a este respeito devem ser realizados de modo a investigar os mecanismos precisos pelos quais o licopeno exerce este efeito benéfico, assim como os efeitos da suplementação com diferentes dosagens e a longo-prazo. [43]

Ingestão Recomendada, Suplementação e Reacções Adversas do Licopeno

Actualmente desconhece-se uma dose ideal de ingestão de licopeno, [3] não havendo, por isso, uma quantidade específica, mínima ou máxima, que seja considerada segura para a sua ingestão. [7]

A ingestão diária de licopeno é difícil de quantificar de um modo preciso por diversas razões. [44] O conteúdo em licopeno dos alimentos pode variar substancialmente com o tipo de alimento, o seu estado de amadurecimento, os procedimentos usados para a sua confecção e a duração e temperatura de armazenamento, o que torna complicado determinar a quantidade que é consumida durante a ingestão. Além disso, os alimentos ricos em licopeno contêm outros nutrientes que actuam sinergicamente, sendo difícil isolar a acção do licopeno *per se*. [45] Adicionalmente, a correlação entre a ingestão de licopeno da dieta e a sua concentração plasmática é fraca. Numerosos determinantes potencialmente importantes têm sido analisados, nomeadamente o sexo, a idade, o estado metabólico basal, o fumo do tabaco, os níveis séricos de colesterol, o índice de massa corporal, a raça, a sazonalidade e o estado civil, [44] [45] pelo que uma única medição do nível sérico de licopeno pode não reflectir a ingestão normal de licopeno de um indivíduo ao longo do tempo. [45] Embora 38% da

variação das concentrações plasmáticas tenham sido explicadas por estas variáveis, uma grande proporção continua por explicar. Hipotetizam-se outros factores como o horário em que o sangue é colhido durante os estudos, o impacto da ingestão recente de licopenos, a diferença de absorção relacionada com a idade e genética, e a capacidade individual de absorção. [44]

O consumo de 5 a 10 mg de licopeno por dia é referido em vários estudos como sendo suficiente para a obtenção dos benefícios deste nutriente. No entanto, na literatura existe referência a doses que atingem os 35 mg/dia. [7] Porrini *and* Riso demonstraram uma redução significativa do dano oxidativo do ADN e da susceptibilidade da LDL para a oxidação com doses de 6-8 mg/dia, concluindo que uma porção por dia de produtos à base de tomate contendo licopeno biodisponível parece ser suficiente para aumentar significativamente a sua concentração no plasma. Reciprocamente, a concentração de licopeno também decresce rapidamente numa dieta com restrição de tomate. No entanto, os dados disponíveis não são suficientes para identificar uma dose precisa de licopeno para alcançar uma resposta biológica. [44] É de ressaltar que estas doses são sugeridas para a população saudável, sendo que, em algumas doenças, a necessidade desse antioxidante está aumentada, pelo que é necessário um estudo mais detalhado para determinar qual a dose nessa situação e os seus efeitos. [7]

Independentemente da dose, a maior parte dos indivíduos absorve menos de 6 mg de licopeno por dia, sugerindo uma saturação dos mecanismos absorptivos. [10] No seu estudo, Frohlich *et al.* concluíram que a ingestão de 12,5 mg/dia de licopeno, durante quatro semanas, através de tomates crus, sumo de tomate e puré de tomate, resultou num aumento significativo da concentração plasmática total de licopeno, atingindo, no entanto, um *plateau* ao fim de duas semanas, o que vem corroborar este mecanismo de saturação. [46]

A suplementação com licopeno sintético parece ser equivalente à ingestão de licopeno natural da dieta em relação à sua biodisponibilidade, com semelhante conteúdo isomérico. [7] A segurança destes compostos bioactivos tem recebido atenção por vários cientistas, de modo a evitar efeitos adversos. Tanto o licopeno sintético, como o extraído de fontes naturais, têm sido reportados como seguros. [1] Vários estudos *in vitro* e animais, que avaliam a toxicidade aguda, segurança a longo prazo e efeitos na reprodução e genotoxicidade, têm sido realizados. Em todos eles, não foram observados efeitos adversos, em nenhuma destas variáveis, para doses de ingestão até 3 g/kg por dia, tanto para o licopeno sintético como para o licopeno da dieta. [47]

Em humanos existe uma escassez de informação sobre os efeitos adversos. [47] Jatoi *et al.* no seu estudo de fase II relataram uma percentagem notável de efeitos secundários gastrointestinais, como distensão abdominal, anorexia, dispepsia, flatulência, náusea e vômito, sendo, na sua maioria, sintomas moderados. [27] Noutros estudos, o licopeno foi dado como seguro, sendo apenas relatada uma licopenémia, caracterizada por uma descoloração alaranjada da pele, que ocorre com ingestões de grandes quantidades de alimentos ricos neste pigmento. No entanto, após 3 semanas de dieta com restrição de tomate, o efeito foi completamente reversível. [47]

Há, assim, controvérsia no que diz respeito às recomendações nutricionais de ingestão de licopeno, necessitando-se de mais estudos para que essa recomendação atenda às necessidades humanas. [7] Apesar disso, os níveis de licopeno ingeridos tipicamente na dieta de uma população saudável parecem ser seguros, [47] sendo esta mesmo a conclusão de uma revisão sistemática elaborada por Haseen *et al.*, que verificou que os ensaios realizados até aos dias de hoje não providenciam informações suficientes para recomendar o uso de suplementos de licopeno em doentes diagnosticados com cancro prostático como rotina na

prática clínica, embora todos os estudos analisados demonstrem a improbabilidade do licopeno ser prejudicial para tais doentes. [26]

Conclusão

O licopeno é um pigmento vermelho natural, encontrado principalmente no tomate e outros vegetais e frutos de cor vermelha, que desempenha um papel bastante relevante nos sistemas biológicos. Representa um carotenóide com importante actividade antioxidante, pelo que tem recebido uma notável atenção nos últimos anos.

Entre os carotenóides, constitui o mais potente neutralizador de singletos de oxigénio e de radicais livres, resultando na redução do *stress* oxidativo. Esta redução é também alcançada através da modulação da expressão de enzimas e do crescimento celular mediado pelas *ROS*. Concomitantemente, outros mecanismos contribuem para o papel benéfico do licopeno, como a capacidade de interferência com vias de sinalização das células, factores de crescimento e os seus receptores, proteínas envolvidas na apoptose e citocinas. Contudo, estes não se encontram claramente demonstrados em humanos. Deste modo, a actividade antioxidante do licopeno parece representar o mecanismo provável da redução do risco de patologia crónica, já que o *stress* oxidativo se encontra no centro da sua patogénese e progressão.

Estudos epidemiológicos prospectivos representam uma forte base de evidência de que o consumo de licopeno e de produtos à base de tomate reduzem o risco de patologia crónica. Também os estudos animais e *in vitro* demonstram um efeito eficaz do licopeno em reduzir os marcadores bioquímicos e moleculares de oxidação, com acção anti tumoral. No entanto, apesar destes dados promissores, é difícil, de momento, relacionar directamente os resultados obtidos experimentalmente com a fisiopatologia humana. Uma questão que permanece por responder é se os efeitos do licopeno nas diversas funções celulares e vias de sinalização é resultado das suas acções directas ou dos seus metabolitos.

Como tal, mais ensaios clínicos, randomizados e controlados, baseados em doentes e indivíduos saudáveis, são necessários para retirar conclusões a longo-prazo. Só através destes

estudos se poderá tomar decisões sobre o desenvolvimento de estratégias complementares para a prevenção, tratamento e abordagem de patologias crónicas. Actualmente existe um número reduzido de ensaios clínicos que obedecem a estes padrões e que envolvam a utilização do licopeno a longo-prazo, pelo que não é possível definir uma dose de ingestão com resposta biológica óptima e com um padrão de segurança favorável.

De qualquer modo, a ingestão de alimentos ricos em licopeno deve ser encorajada como prática saudável, sem aparentes implicações negativas na saúde. Os produtos comerciais à base de tomate, como os molhos, a polpa, o puré, os extractos, o sumo e o *ketchup* representam fontes biodisponíveis melhores que o tomate cru, uma vez que o processamento do tomate e a adição de uma pequena quantidade de gordura monoinsaturada resulta em altas concentrações de licopeno biodisponível com uma melhor capacidade de absorção no humano. Concomitantemente, a interacção do licopeno com os outros componentes do próprio tomate e da alimentação parece ser crucial para a obtenção da máxima função do mesmo, pelo que uma combinação dos vários carotenóides e outros nutrientes parece ser a melhor abordagem.

Agradecimentos

Ao Senhor Professor Doutor Fernando Santos, que, enquanto meu orientador, se preocupou em transmitir-me os conhecimentos e competências essenciais, revelando-se inteiramente disponível;

À minha Mãe e Irmãs, pelo apoio incondicional ao longo destes seis anos de vida académica, que culminam nesta Tese de Mestrado;

Aos meus Amigos, por representarem uma segunda família, sem a qual este caminho não seria possível.

Referências Bibliográficas

- [1] K.-W. Kong, H.-E. Khoo, K. N. Prasad, A. Ismail, C.-P. Tan, and N. F. Rajab, “Revealing the power of the natural red pigment lycopene,” *Molecules* (Basel, Switzerland), vol. 15, no. 2, pp. 959–87, Feb. 2010.
- [2] J. R. Mein, F. Lian, and X.-D. Wang, “Biological activity of lycopene metabolites: implications for cancer prevention,” *Nutrition Reviews*, vol. 66, no. 12, pp. 667–83, Dec. 2008.
- [3] K. N. Waliszewski and G. Blasco, “Propiedades nutraceuticas del licopeno,” *Salud Pública de México*, vol. 52, no. 3, pp. 254–265, Jun. 2010.
- [4] I. J. Sridevi Devaraj, Surekha Mathur, Arpita Basu, Hnin H. Aung, Vihas T. Vasu, Stuart Meyers, “A dose-response study on the effects of purified lycopene supplementation on biomarkers of oxidative stress,” *Journal of the American College of Nutrition*, vol. 27, no. 2, pp. 267–273, 2009.
- [5] P. Palozza, N. Parrone, R. Simone, and A. Catalano, “Role of lycopene in the control of ROS-mediated cell growth: implications in cancer prevention,” *Current Medicinal Chemistry*, vol. 18, no. 12, pp. 1846–60, Jan. 2011.
- [6] R. B. van Breemen and N. Pajkovic, “Multitargeted therapy of cancer by lycopene,” *Cancer Letters*, vol. 269, no. 2, pp. 339–351, 2009.
- [7] B. Moritz and V. Tramonte, “Biodisponibilidade do licopeno,” *Revista de Nutrição*, vol. 19, no. 2, pp. 265–273, 2006.

- [8] A. B. Ross, L. T. Vuong, J. Ruckle, H. A. Synal, T. Schulze-ko, K. Wertz, R. Ru, R. G. Liberman, P. L. Skipper, S. R. Tannenbaum, A. Bourgeois, P. A. Guy, M. Enslin, I. L. F. Nielsen, S. Kochhar, M. Richelle, L. B. Fay, and G. Williamson, "Lycopene bioavailability and metabolism in humans : an accelerator mass spectrometry study," *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 93, no. 6, pp. 1263–1273, 2011.
- [9] B. J. B. B. K. Ishida, J.S. Roberts, M.H. Chapman, "Processing Tangerine Tomatoes: Effects on Lycopene-Isomer Concentrations and Profile," *Journal of Food Science*, vol. 72, pp. 307–312, 2007.
- [10] A. Basu and V. Imrhan, "Tomatoes versus lycopene in oxidative stress and carcinogenesis: conclusions from clinical trials," *European Journal of Clinical Nutrition*, vol. 61, no. 3, pp. 295–303, Mar. 2007.
- [11] P. Palozza, N. Parrone, A. Catalano, and R. Simone, "Tomato Lycopene and Inflammatory Cascade : Basic Interactions and Clinical Implications," *Current Medicinal Chemistry*, vol. 17, no. 23, pp. 2547–2563, 2010.
- [12] Zeinab Dehghan-Shoar, Tafadzwa Mandimika, Allan K. Hardacre, Gordon W. Reynolds, Charles S. Brennan, "Lycopene Bioaccessibility and Starch Digestibility for Extruded Snacks Enriched with Tomato Derivates," *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 59, pp. 12047–12053, 2011.
- [13] M. Stacewicz-Sapuntzakis and P. E. Bowen, "Role of lycopene and tomato products in prostate health," *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1740, no. 2, pp. 202–5, May 2005.

- [14] K. Dahan, M. Fennal, and N. B. Kumar, "Lycopene in the Prevention of Prostate Cancer," *Journal of the Society for Integrative Oncology*, vol. 6, no. 1, pp. 29–36, 2008.
- [15] C. Schwenke, B. Ubrig, P. Thürmann, C. Eggersmann, and S. Roth, "Lycopene for advanced hormone refractory prostate cancer: a prospective, open phase II pilot study," *The Journal of Urology*, vol. 181, no. 3, pp. 1098–103, Mar. 2009.
- [16] E. Giovannucci, "Tomato Products, Lycopene, and Prostate Cancer: A Review of the Epidemiological Literature," *Journal of Nutrition*, vol. 135, no. 5, pp. 2030–2031, 2005.
- [17] A. R. Kristal, C. Till, E. A. Platz, X. Song, I. B. King, M. L. Neuhouser, C. B. Ambrosone, and M. Thompson, "Serum Lycopene Concentration and Prostate Cancer Risk: Results from the Prostate Cancer Prevention Trial," *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, vol. 20, no. 4, pp. 638–46, 2011.
- [18] E. Giovannucci, "Commentary: Serum lycopene and prostate cancer progression: a re-consideration of findings from the prostate cancer prevention trial.," *Cancer Causes & Control: CCC*, vol. 22, no. 7, pp. 1055–9, Jul. 2011.
- [19] K. Wertz, "Lycopene effects contributing to prostate health," *Nutrition and Cancer*, vol. 61, no. 6, pp. 775–83, Jan. 2009.
- [20] C. Caris-veyrat, L. Guy, M. Rambeau, B. Lyan, A. Mazur, and E. Rock, "Differential effects of lycopene consumed in tomato paste and lycopene in the form of a purified extract on target genes of cancer prostatic cells," *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 91, no. 1, pp. 1716–1724, 2010.

- [21] N. I. Ivanov, S. P. Cowell, P. Brown, P. S. Rennie, E. S. Guns, and M. E. Cox, "Lycopene differentially induces quiescence and apoptosis in androgen-responsive and -independent prostate cancer cell lines," *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, vol. 26, no. 2, pp. 252–63, Apr. 2007.
- [22] E.-S. Hwang and P. E. Bowen, "Effects of lycopene and tomato paste extracts on DNA and lipid oxidation in LNCaP human prostate cancer cells," *BioFactors (Oxford, England)*, vol. 23, no. 2, pp. 97–105, Jan. 2005.
- [23] P. E. Bowen, "Selection of Surrogate Endpoint Biomarkers to Evaluate the Efficacy of Lycopene/Tomatoes for the Prevention/Progression of Prostate Cancer," *Journal of Nutrition*, vol. 135, no. 8, pp. 2068–2070, 2005.
- [24] S. Ellinger, J. Ellinger, and P. Stehle, "Tomatoes, tomato products and lycopene in the prevention and treatment of prostate cancer: do we have the evidence from intervention studies?," *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, vol. 9, no. 6, pp. 722–7, Nov. 2006.
- [25] U. Vaishampayan, M. Hussain, M. Banerjee, S. Seren, F. H. Sarkar, J. Fontana, J. D. Forman, M. L. Cher, I. Powell, J. E. Pontes, and O. Kucuk, "Lycopene and soy isoflavones in the treatment of prostate cancer," *Nutrition and Cancer*, vol. 59, no. 1, pp. 1–7, Jan. 2007.
- [26] F. Haseen, M. M. Cantwell, J. M. O'Sullivan, and L. J. Murray, "Is there a benefit from lycopene supplementation in men with prostate cancer? A systematic review," *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, vol. 12, no. 4, pp. 325–32, Jan. 2009.

- [27] A. Jatoi, P. Burch, D. Hillman, J. M. Vanyo, S. Dakhil, D. Nikceвич, K. Rowland, R. Morton, P. J. Flynn, C. Young, and W. Tan, "A tomato-based, lycopene-containing intervention for androgen-independent prostate cancer: results of a Phase II study from the North Central Cancer Treatment Group," *Urology*, vol. 69, no. 2, pp. 289–94, Feb. 2007.
- [28] M. S.-S. Richard B. van Breemen, Roohollah Sharifi, Marlos Viana, Natasa Pajkovic, Dongwei Zhu, Long Yuan, Yanan Yang, Phyllis E. Bowen, "Antioxidant Effects of Lycopene in African American Men with Prostate Cancer or Benign Prostate Hyperplasia: A Randomized Controlled Trial," *Cancer Prevention Research (Phila)*, vol. 4, no. 5, pp. 711–718, 2011.
- [29] G. Kune and L. Watson, "Colorectal cancer protective effects and the dietary micronutrients folate, methionine, vitamins B6, B12, C, E, selenium, and lycopene," *Nutrition and Cancer*, vol. 56, no. 1, pp. 11–21, Jan. 2006.
- [30] F.-Y. T. Meng-Chiu Lin, Fu-Yu Wang, Yueh-Hsiung Kuo, "Cancer Chemopreventive Effects of Lycopene: Suppression of MMP-7 Expression and Cell Invasion in Human Colon Cancer Cells," *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 59, pp. 11304–11318, 2011.
- [31] X.-D. W. Feng-Yao Tang, Man-Hui Pai, "Consumption of Lycopene Inhibits the Growth and Progression of Colon Cancer in a Mouse Xenograft Model," *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 59, pp. 9011–9021, 2011.
- [32] D. Wane and C. a Lengacher, "Integrative review of lycopene and breast cancer," *Oncology Nursing Forum*, vol. 33, no. 1, pp. 127–37, Jan. 2006.

- [33] G. Riccioni, B. Mancini, E. D. I. Ilio, T. Bucciarelli, and N. D. Orazio, "Protective effect of lycopene in cardiovascular disease," *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, vol. 12, no. 3, pp. 183–190, 2008.
- [34] A. Mordente, B. Guantario, E. Meucci, A. Silvestrini, E. Lombardi, G. E. Martorana, B. Giardina, and V. Böhm, "Lycopene and cardiovascular diseases: an update," *Current Medicinal Chemistry*, vol. 18, no. 8, pp. 1146–63, Jan. 2011.
- [35] K. Ried and P. Fakler, "Protective effect of lycopene on serum cholesterol and blood pressure: Meta-analyses of intervention trials," *Maturitas*, vol. 68, no. 4, pp. 299–310, Apr. 2011.
- [36] P. Palozza, N. Parrone, R. E. Simone, and A. Catalano, "Lycopene in atherosclerosis prevention: an integrated scheme of the potential mechanisms of action from cell culture studies," *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol. 504, no. 1, pp. 26–33, Dec. 2010.
- [37] X. Tang, X. Yang, Y. Peng, and J. Lin, "Protective effects of lycopene against H₂O₂-induced oxidative injury and apoptosis in human endothelial cells," *Cardiovascular Drugs and Therapy / Sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy*, vol. 23, no. 6, pp. 439–48, Dec. 2009.
- [38] J. W. Bae and J.-S. Bae, "Barrier protective effects of lycopene in human endothelial cells," *Inflammation Research: Official Journal of the European Histamine Research Society*, vol. 60, no. 8, pp. 751–8, Aug. 2011.

- [39] J. Y. Kim, J. K. Paik, O. Y. Kim, H. W. Park, J. H. Lee, Y. Jang, and J. H. Lee, "Effects of lycopene supplementation on oxidative stress and markers of endothelial function in healthy men," *Atherosclerosis*, vol. 215, no. 1, pp. 189–95, Mar. 2011.
- [40] S. Seren, M. Mutchnick, D. Hutchinson, O. Harmanci, Y. Bayraktar, S. Mutchnick, K. Sahin, and O. Kucuk, "Potential role of lycopene in the treatment of hepatitis C and prevention of hepatocellular carcinoma," *Nutrition and Cancer*, vol. 60, no. 6, pp. 729–35, Jan. 2008.
- [41] H. Kaur, S. Chauhan, and R. Sandhir, "Protective effect of lycopene on oxidative stress and cognitive decline in rotenone induced model of Parkinson's disease," *Neurochemical Research*, vol. 36, no. 8, pp. 1435–43, Aug. 2011.
- [42] N. K. T. R. Neyestani, N. Shariatzadeh, A. Gharavi, A. Kalayi, "Physiological dose of lycopene suppressed oxidative stress and enhanced serum levels of immunoglobulin M in patients with Type 2 diabetes mellitus: A possible role in the prevention of long-term complications," *Journal of Endocrinological Investigation*, vol. 30, pp. 833–838, 2007.
- [43] A. Kumar, A. Bagewadi, V. Keluskar, and M. Singh, "Efficacy of lycopene in the management of oral submucous fibrosis.," *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, vol. 103, no. 2, pp. 207–13, Feb. 2007.
- [44] M. Porrini and P. Riso, "What Are Typical Lycopene Intakes?," *Journal of Nutrition*, vol. 135, pp. 2042–2045, 2005.
- [45] C. J. Kavanaugh, P. R. Trumbo, and K. C. Ellwood, "The U.S. Food and Drug Administration's evidence-based review for qualified health claims: tomatoes,

- lycopene, and cancer,” *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 99, no. 14, pp. 1074–85, Jul. 2007.
- [46] V. B. Kati Frohlich, Karin Kaufmann, Roland Bitsch, “Effects of ingestion of tomatoes, tomato juice and tomato purée on contents of lycopene isomers, tocopherols and ascorbic acid in human plasma as well as on lycopene isomer pattern,” *British Journal of Nutrition*, vol. 95, pp. 734–741, 2006.
- [47] P. R. Trumbo, “Are there Adverse Effects of Lycopene Exposure?,” *Journal of Nutrition*, vol. 135, pp. 2060–2061, 2005.