

LICOPENO FONTES E BENEFÍCIOS À SAÚDE

O licopeno é considerado o carotenóide que possui a maior capacidade sequestrante de oxigênio singlete. Estudos mostram que o licopeno protege moléculas de lipídios, lipoproteínas de baixa densidade, proteínas e DNA contra o ataque dos radicais livres, tendo um papel essencial na proteção contra doenças.

DEFINIÇÃO E CARACTERÍSTICAS

O licopeno é um dos 600 pigmentos carotenóides encontrados na natureza e um dos 25 encontrados no plasma e tecidos humanos.

A palavra licopeno é derivada do nome latim do tomate, *Lycopersicon esculentum*. Trata-se de um carotenóide não cíclico que contém 11 ligações duplas conjugadas, arranjadas linearmente. Pertence ao grupo dos carotenóides constituídos somente de carbono e oxigênio. Não apresenta atividade de vitamina A porque lhe falta o anel β -ionona, como no α -caroteno, β -caroteno e β -criptoxantina. É caracterizado por uma estrutura simétrica e acíclica de 40 carbonos, cuja massa molecular é de 536,85Da.

Assim como outros carotenóides, o licopeno é antioxidante devido a sua habilidade de sequestrar o oxigênio singlete e capturar radicais livres peróxido. A ocorrência de radicais livres refere-se ao oxigênio singlete ($1O_2$) e às ditas espécies reativas do oxigênio ou ERO(s). Estas ERO(s) são geradas no curso do metabolismo normal, mas são intensificadas após exposição à xenobióticos. Como efeitos maléficos clivam o DNA, peroxidam lipídios insaturados, alteram a atividade enzimática e despolimerizam polissacarídeos. O efeito global é o envelhecimento e a morte celular. Compostos naturais ricos em duplas ligações conjugadas atuam, por seu efeito antioxidante, na destruição destes radicais livres. Este é exatamente o efeito mais benéfico que os carotenóides da dieta ou de formulações podem desempenhar no organismo humano ou animal, ou seja, o sequestro e a extinção dos radicais livres.

A fórmula molecular do licopeno é $C_{40}H_{56}$, sendo mais solúvel em clorofórmio, benzeno e outros solventes orgânicos do que em água.

Esse sistema de duplas ligações conjugadas constitui o cromóforo responsável pela sua habilidade de absorver luz na região visível, conseqüentemente, pelo seu poder corante, sendo responsável pela coloração vermelho-alaranjada de vegetais nas quais está presente. Pelo menos sete duplas conjugadas são ne-

cessárias para que um carotenóide seja colorido. Quando o sistema conjugado é estendido, a cor também intensifica. Este polieno também sofre variações *cis* por isomeria geométrica, induzida por luz, energia térmica ou reações químicas.

BIODISPONIBILIDADE DE LICOPENO

O licopeno é o carotenóide predominante no plasma e nos tecidos humanos, sendo encontrado em um número limitado de alimentos de cor vermelha, como tomates e seus produtos, goiaba, melancia, mamão e pitanga. Os tomates e derivados aparecem como as maiores fontes de licopeno.

O licopeno é disponível, pela alimentação, através de uma lista não muito extensa de frutas e vegetais, ao contrário do que acontece com outros carotenóides. Acredita-se que o licopeno possa corresponder de 30% a 64% da ingestão total de carotenóides, o que equivale a aproximadamente 3,7mg/dia. As principais fontes de licopeno são o tomate, a goiaba vermelha, a melancia, o mamão e a pitanga. A Tabela 1 apresenta o conteúdo de licopeno ($\mu\text{g/g}$) em frutas e em produtos processados do tomate.

TABELA 1 - Conteúdo de licopeno ($\mu\text{G/G}$) em frutas e em produtos processados do tomate

Frutas	Parte consumida	Licopeno (basil) (μg licopeno/g de fruta)	Local de produção
Goiaba vermelha	Inteira	53 ± 6	São Paulo
Mamão			
Formosa	Polpa	19 ± 4	São Paulo
Formosa	Polpa	26 ± 3	Bahia
Talândia	Polpa	40 ± 6	Bahia
Pitanga	Polpa	73 ± 1	Pernambuco
Tomate	Inteiro	31 ± 20	São Paulo
Produto	Classificação	Embalagem	Licopeno (basil) ($\mu\text{g/g}$ produto)
Purê de tomate	Tipo A	Coxinha	133 ± 8
	Tipo A	Garrafa	134 ± 58
	Tipo A	Lata	114 ± 89
	Tipo B	Coxinha	88 ± 43
	Tipo B	Garrafa	194 ± 81
	Tipo B	Lata	74 ± 18
Pasta de tomate	Tipo A	Garrafa	170 ± 61
	Tipo A	Lata	164 ± 53
	Tipo B	Garrafa	158 ± 22
	Tipo B	Lata	183 ± 23
Ketchup	Tipo A	-	103 ± 41

Fonte: Rodriguez-Amaya¹⁸.

Os tomates e produtos derivados contribuem em mais de 85% na ingestão diária de licopeno nos Estados Unidos. O conteúdo em licopeno dos tomates depende de sua variedade e de seu amadurecimento. Por exemplo, tomates muito vermelhos podem conter 50mg de licopeno por quilo, enquanto que uma variedade mais amarela pode conter somente 5mg/quilo. O suco de tomate, ketchup, sopas, pizzas com molho de tomate, e molho ao sugo para espaguete são os alimentos que mais contribuem na ingestão de licopeno.

Os carotenóides podem existir nas formas isoméricas *trans* e *cis*. A exposição à luz, calor ou reações químicas pode converter a forma *trans* em isômeros *cis*. Essas duas formas podem diferir em características, tais como a intensidade de cor e propriedades físico-químicas. Os isômeros *cis* formam-se no decorrer do cozimento, processamento dos alimentos e estocagem, os quais não afetam o conteúdo total de licopeno.





O percentual de isômeros *cis* e *trans* pode variar em produtos naturais, dependendo do grau de amadurecimento e intensidade de cor. Baseado em HPLC (*Standard High-Performance Liquid Chromatography*) pode-se dizer que o conteúdo em isômero *trans* encontrado é consideravelmente maior do que a forma *cis*. É fato comum observar que aproximadamente 95% do licopeno encontrado em alimentos não processados seja na forma *trans*. Porém, em algumas frutas ocorrem níveis maiores da forma *cis*. Um estudo utilizando cromatografia líquida de alta resolução, mostrou que a gama de licopeno na forma *trans* em alimentos processados à base de tomate é altamente variável. Os pesquisadores observaram que os métodos HPLC normais não separavam os isômeros 5-*cis* dos *trans*, o que leva a superestimar o nível dos *trans*. Segundo o estudo, o isômero *trans* em alimentos varia entre 35% e 96% do licopeno total. O isômero 5-*cis*, o mais predominante dos isômeros *cis* e a forma *cis* mais dominante no plasma humano, varia entre 4% e 27%. Como previsto, foi observado que o calor aumenta o percentual de isômeros *cis* presentes no alimento.

Os níveis de carotenóides no plasma e nos tecidos humanos dependem da dieta diária. Os níveis plasmáticos de licopeno são influenciados por fatores, tais como idade, sexo, funcionamento

hormonal, massa/composição corpórea, níveis lipídicos do sangue, consumo de álcool e fumo, e pela presença de outros carotenóides. Foi também observado que os níveis de licopeno nos tecidos caem significativamente em pessoas que seguem uma dieta sem tomates ou derivados durante 15 dias.

A absorção de licopeno em humanos está na faixa de 10% a 30%, sendo o resto excretado.

O processo de absorção ocorre de forma passiva, ou seja, sem gasto de energia, mas pouco se sabe sobre o aproveitamento do licopeno no interior da mucosa. Estudos sugerem que o licopeno seja transportado entre as células por proteínas específicas ou migre agregado a gotas lipídicas. No enterócito, o licopeno não é transformado em vitamina A, como ocorre com outros carotenóides, mas metabólitos oxidativos do licopeno têm sido encontrados no soro humano, embora pouco se saiba sobre os locais e mecanismos envolvidos em sua formação. O licopeno sai do enterócito carregado por quilomícrons que, pela ação da enzima lipase lipoprotéica, vão sendo retirados e absorvidos de forma passiva por vários tecidos, incluindo os adrenais, renais, adiposos, esplênicos, dos pulmões e dos órgãos reprodutivos. Esses carotenóides podem se acumular no fígado ou ser envolvidos pela lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL)

e levados novamente ao sangue.

Pesquisas demonstraram que uma dieta rica em gorduras aumenta a capacidade de absorção dos licopenos ingeridos. Alguns medicamentos para baixar a taxa de colesterol, bem como alguns substitutos de gorduras, como o olestra, por exemplo, dificultam sua absorção. O processamento de tomates que envolve tratamento térmico, apresenta como resultado a liberação de licopeno pela matriz celular, tornando o mesmo mais biodisponível. Um estudo mostrou, inclusive, que a absorção de licopeno da massa de tomate cozido era 3,8 vezes maior do que no caso de tomates frescos. Como mencionado, a absorção do licopeno pode também ser afetada pela presença de outros carotenóides; em alguns estudos foi observado que o β -caroteno aumenta a absorção de licopeno, enquanto a presença de cantaxantina parece diminuir sua absorção.

O licopeno e outros carotenóides lipofílicos são carregados pelo corpo por LDL (*low-density lipoproteines*) e outras lipoproteínas. As maiores concentrações de licopeno estão nos testículos, glândulas adrenais, fígado e próstata. De fato, o licopeno representa até 80% dos carotenóides totais encontrados nos testículos e glândulas adrenais.

INTERAÇÃO DO LICOPENO COM OUTROS CAROTENÓIDES

Pesquisas sugerem que é possível haver uma competição entre os carotenóides na incorporação das micelas, na absorção intestinal, transporte linfático ou em mais de um nível. Isso é demonstrado em um estudo, analisando a biodisponibilidade do licopeno *in vitro*, que a incorporação desse carotenóide na micela pode diminuir a relativa capacidade com a qual o betacaroteno é incorporado. Em outro estudo, que avaliou a interação entre licopeno, betacaroteno e luteína, foi verificado que existe uma competição entre luteína obtida do vegetal, licopeno e betacaroteno no que diz respeito ao seu aparecimento na fração do quilomícron. Isso sugere que esses carotenóides competem fortemente na

absorção intestinal para incorporação em quilomícrons ou ambos. Entretanto, resultados da suplementação no médio prazo demonstraram que ela não tem efeito adverso no estado plasmático dos carotenóides, sugerindo que outros mecanismos, provavelmente, se sobrepõem ao efeito negativo da interação de carotenóides na biodisponibilidade.

Esses resultados vão de encontro aos observados em outros estudos, que apresentaram uma otimização da absorção do licopeno quando administrado (em iguais dosagens) concomitantemente ao betacaroteno, mas nenhuma interferência na absorção do betacaroteno.



As pesquisas sugerem que a absorção de licopeno seja diferente dos outros carotenóides, podendo existir caminhos independentes para a absorção de betacaroteno e licopeno no homem. No entanto, evidências sugerem que o betacaroteno tenha mobilizado o caminho de absorção do licopeno, o que permite que o licopeno seja absorvido na mesma extensão que o betacaroteno, quando esses dois carotenóides são administrados juntos. Outro estudo também não observou interferência do licopeno na absorção de outros carotenóides, quando o licopeno foi suplementado em 5mg/dia.

BENEFÍCIOS À SAÚDE

Apesar de não ser considerado um nutriente essencial, pesquisas têm demonstrado que o licopeno pode trazer diversos benefícios para a saúde humana.

Os primeiros efeitos benéficos do licopeno foram observados em animais, em 1959. Embora os primeiros resultados tenham sido promissores, as pesquisas subsequentes sobre os efeitos biológicos do licopeno foram poucas. Mais recentemente, alguns trabalhos em culturas celulares e estudos epidemiológicos em humanos e animais

Da mesma forma que os estudos em culturas celulares, pesquisas com roedores evidenciaram o efeito preventivo do licopeno para determinados cânceres, tendo sido comprovada a inibição do crescimento e desenvolvimento de células tumorais mamárias, pulmonares e do cólon.

Em humanos, vários estudos epidemiológicos encontraram uma forte associação entre as fontes alimentícias de licopeno, concentração plasmáticas de licopeno e risco reduzido de contrair determinados cânceres. Em uma análise de 72 estudos epidemiológicos que investigaram a relação entre o consumo de tomates e derivados, ou seja, taxa de licopeno no sangue e o risco de contrair câncer foram encontrados 57 estudos que mostravam uma relação inversa entre a ingestão de tomates e derivados, ou nível de licopeno no sangue, e o risco de câncer. Desse total, 35 apresentaram resultados estatisticamente significativos, sendo os outros 22 não significativos. Os 15 restantes não encontraram nenhuma associação. Nenhum dos estudos mostrou uma associação adversa. Os cânceres examinados nos 72 estudos foram de pulmões, estômago, cólon, boca, esôfago, pâncreas, próstata, rins, mamas, ovários, e o câncer cervical e seus precursores. As mais fortes associações foram encontradas no caso dos cânceres da próstata, do estômago e dos pulmões.

O licopeno é encontrado na próstata humana, sugerindo a possibilidade biológica de um efeito direto deste carotenóide na função da próstata e na função da carcinogênese. O mecanismo de ação do licopeno no câncer de próstata inclui inibição da proliferação celular, efeitos antiandrogênicos e anticrescimento, aumento da comunicação intercelular através do aumento de junções do tipo gap entre as células, e modulando a progressão do ciclo celular. A interação célula a célula via junções do tipo gap é considerada um fator fundamental na homeostase tecidual, sua alteração está associada com o fenótipo neoplásico.

Em uma das pesquisas realizadas, foi observado que o risco para o desenvolvimento de câncer de próstata diminuiu significativamente em homens que consumiram maiores quantidades

de produtos à base de tomate. Dessa forma, alimentos ricos em licopeno passaram a ser utilizados nas intervenções dietéticas de pacientes com câncer de próstata.

Pesquisadores investigaram os efeitos do licopeno na proliferação de uma linhagem de células cancerosas estabelecidas, KB-1, comparando-as com a cultura celular primária obtida da mucosa normal. O licopeno exerceu uma inibição significativa sobre a proliferação de células KB-1, enquanto a mucosa oral normal não foi afetada. Concluiu-se que o licopeno é um quimiopreventivo promissor, bem como um agente antiproliferativo e anticarcinogênico.

Uma revisão bibliográfica efetuada em 2008, identificou métodos de prevenção e efeitos do licopeno sobre células cancerosas *in vitro* e em humanos. No primeiro caso, ou seja, *in vitro*, o licopeno tem efeito antimetastático, sendo um agente antiproliferativo, anticarcinogênico, inibindo a adesão, invasão e a migração de células, o que pode reduzir a ocorrência ou a progressão do câncer de próstata. Já em humanos, ingestões elevadas de licopeno, particularmente produtos cozidos, estiveram associadas com aproximadamente 10% a 20% no risco de câncer de próstata; concentrações séricas e prostática de licopeno aumentaram, danos oxidativos do DNA no tecido da próstata reduziram em homens que consumiram licopeno através do molho de tomate, precedendo a prostatectomia radical programada.

O consumo de licopeno também está sendo inversamente associado com risco de infarto do miocárdio. A oxidação da molécula de LDL é o passo inicial para o desenvolvimento do processo aterogênico e consequente doença coronária; embora exista um limite na evidência de que uma suplementação de licopeno possa reduzir os níveis de LDL-colesterol. Um possível mecanismo para

o efeito protetor do licopeno contra doenças cardíacas é a inibição de uma enzima (HMGCoA redutase) que é importante na síntese do colesterol.

Alternativamente, alguns mecanismos não antioxidantes podem ser, também, responsáveis pelos efeitos benéficos do licopeno. O aumento da concentração de licopeno no corpo pode regular funções de genes, melhorar a comunicação celular, modular a resposta hormonal e imune ou regular o metabolismo, diminuindo assim o risco para doenças crônicas.

Pesquisas constataram que o consumo diário de produtos do tomate, contendo 15mg de licopeno, aliado a outros fitonutrientes do mesmo, aumentou significativamente a proteção às lipoproteínas do estresse oxidativo *ex vivo*. Esses resultados indicam que o licopeno absorvido de produtos de tomate atua como antioxidante *in vivo*.

O LICOPENO NA PRÁTICA NUTRICIONAL

O licopeno, como os demais carotenóides, se encontra em maiores quantidades na casca dos alimentos, aumentando consideravelmente durante o seu amadurecimento. Sua concentração é maior nos alimentos produzidos em regiões de climas quentes.

O efeito climático ou geográfico sobre a quantidade do licopeno presente em frutas pode ser verificado comparando-se o cultivo em regiões diferentes. O tomate comum brasileiro tem menores quantidades de licopeno

do que a goiaba, o mamão Tailândia e a pitanga; no entanto, outras variedades de tomate podem ter maiores concentrações de licopeno.

A quantidade de licopeno em produtos processados depende da composição do alimento de origem e das condições de processamento. Os níveis de licopeno nos produtos processados são geralmente maiores do que os encontrados em alimentos crus, dado que há concentração do produto no processamento, como pode ser visto no purê e na pasta de tomate.

Segundo um estudo realizado no Canadá, a média de ingestão de licopeno, verificada por meio de questionários de frequência alimentar, foi de 25mg por dia, com 50% desta ingestão representada por tomates frescos.

Considerando que os tomates frescos são menos biodisponíveis que os tomates processados, os autores concluíram que uma maior ingestão de tomates processados seria aconselhada. Desta forma, sugere-se que o valor de 35mg/dia seria uma ingestão média diária apropriada deste antioxidante.

Portanto, como orientação dietética seria necessário estimular o consumo de alimentos fontes de licopeno, bem como de frutas e vegetais ricos em antioxidantes de maneira geral, procurando suprir as necessidades diárias, para evitar o estresse oxidativo e os danos celulares.

