

LICOPENO E MARCADORES METABÓLICOS: UMA REVISÃO NARRATIVA

Julia Carolina Lopes Silva¹
 Matheus Luis Cobel de Santana²
 Sarah Evelin Dias Campos²
 André dos Santos Costa¹
 Jakeline Olindina Francelino¹

RESUMO

Objetivo: definir a ação do licopeno sob CT, HDL, LDL e TG e analisar quais dosagens suficientes que apresentam efeito positivo nos marcadores metabólicos. Metodologia: A investigação foi baseada no efeito dos produtos contendo licopeno e seu efeito nos marcadores metabólicos séricos de Colesterol total, LDL, HDL e Triglicerídeos. Para análise de estudos in vivo foram incluídos estudos que preenchiam critérios de intervenção com delineamento controlado, dieta ou manipulado controlado por placebo cruzado ou paralelo, ensaio clínico randomizado com dosagem padronizada de licopeno no tratamento e grupo controle e intervenção 2≤ semanas que avaliaram colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos. Resultados: Foi visto que o licopeno apresenta importante atuação sobre marcadores metabólicos isto devido a sua capacidade de reduzir o mecanismo de HMG-Coa redutase, diminuindo a síntese de colesterol e sua capacidade antioxidante sob LDL. O licopeno também modulou a atividade de PPAR e LXR, modulando ação de ABCA1, ApoA1 e caveolinas melhorando a síntese de HDL e efluxo de colesterol. As dosagens com efeito positivo de colesterol variam, mas ficam em torno de 26,5 mg de licopeno por dia, relatado em estudos in vivo com suplementação de colesterol. Conclusão: A revisão sugere a eficácia do licopeno na redução de marcadores metabólicos, reduzindo assim riscos de doenças ateroscleróticas.

Palavras-chave: Carotenoides. Colesterol. Lipídeos. Tomate. Licopeno.

1 - Universidade Federal de Pernambuco, Pernambuco, Brasil.
 2 - Faculdade de Comunicação Tecnologia e Turismo de Olinda, Pernambuco, Brasil.

ABSTRACT

Lycopene and metabolic markers: a narrative review

Objective: to define the action of lycopene under CT, HDL, LDL and TG and to analyze which sufficient dosages have a positive effect on metabolic markers. Methodology: The investigation was based on the effect of products containing lycopene and its effect on serum metabolic markers of total cholesterol, LDL, HDL and triglycerides. For analysis of in vivo studies, studies that met intervention criteria with controlled design, diet or manipulated controlled by crossed or parallel placebo, randomized clinical trial with standardized dosage of lycopene in the treatment and control group and intervention 2≤ weeks that included total cholesterol, HDL, LDL, and triglycerides were included.. Results: It was seen that lycopene plays an important role on metabolic markers, due to its ability to reduce the mechanism of HMG-Coa reductase, decreasing the synthesis of cholesterol and its antioxidant capacity under LDL. Lycopene also modulated the activity of PPAR and LXR, modulating the action of ABCA1, ApoA1 and caveolins, improving HDL synthesis and cholesterol efflux. Dosages with a positive cholesterol effect vary, but are around 26.5 mg of lycopene per day, reported in in vivo studies with cholesterol supplementation. Conclusion: The review suggests the efficacy of lycopene in reducing metabolic markers, thus reducing the risk of atherosclerotic diseases.

Key words: Carotenoids. Cholesterol. Lipids. Tomato. Lycopene.

E-mail dos autores:
 julia.lopes@ufpe.br
 matheusluis90@gmail.com
 saarah_dias@outlook.com
 andre.santoscosta@ufpe.br
 jakelineolindina.prof@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O colesterol apresenta-se como uma importante substância com funções complexas no organismo, a sua homeostase e manutenção é alcançada por uma série de sistemas de regulação, envolvendo genes de síntese de colesterol, absorção, metabolismo e eliminação. Problemas no seu metabolismo pode levar aumento da sua concentração sérica, levando hipercolesterolemia e a consequentes problemas coronarianos como aterosclerose e hipertensão arterial (Palozza e colaboradores, 2012).

Estão incluídas nas principais funções do colesterol, a composição da membrana plasmática e organelas internas das células, participam diretamente da síntese de ácidos biliares, síntese de hormônios esteroides, síntese de vitamina D e E, além de componentes da epiderme, impedindo perda excessiva de água e outros danos (Ludke e Lopez, 1999).

As recomendações de colesterol total (CT) sanguíneo inclui a soma de suas frações, lipoproteína de alta densidade HDL, lipoproteína de baixa densidade LDL, lipoproteína de muito baixa densidade VLDL, sendo a recomendação de CT 200mg/dl, valores superiores a 240mg/dl já apresentam alto risco de doenças coronarianas. Recomenda-se valores para HDL superior a 40mg/dl para homens e 50mg/dl para mulheres, LDL deve apresentar-se abaixo 160mg/dl, triglicerídeos TG, valores abaixo de 150mg/dl (Calixto-Lima e Reis, 2012).

Alguns métodos são utilizados para controle do colesterol, através da inibição da sua síntese. Entre elas o uso de estatinas tem sido bastante prescrito na intenção de estabilizar placas ateroscleróticas e reduzir mortalidade cardiovascular.

Porém alguns pacientes apresentam efeitos colaterais a partir de seu uso, que inclui mialgia, miosite, rabdomiólise, aumento de enzimas hepáticas, entre elas, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) (Kumar e colaboradores, 2018).

Por isto, várias alternativas têm sido pensadas para melhorar a tolerância dos pacientes aos tratamentos, entre elas, o uso de produtos naturais, como o licopeno e seus metabólitos. O Licopeno é um carotenoide não provitamina A, presente em alimentos que expressam coloração avermelhada, entre eles

goiaba, melancia, mamão, tomate e seus produtos.

Apresentado atualmente como potente antioxidante, por sua ação em si ou por seus compostos bioativos. Os estudos atuais focam sua ação protetora a doenças cardiovasculares, previne a oxidação de LDL, a melhora de aspectos na epiderme, saúde dos olhos e câncer de próstata (Uenojo e colaboradores, 2007).

Novos estudos observam a ação do licopeno compartilhando as mesmas vias sintéticas do colesterol e sua suplementação na redução de LDL, sendo comparável a tratamentos com estatinas a pacientes com níveis altos de colesterol (Palozza e colaboradores, 2012).

Com isso a presente revisão teve como objetivo definir a ação do licopeno sob CT, HDL, LDL e TG e analisar quais dosagens suficientes que apresentam efeito positivo nos marcadores metabólicos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram pesquisados artigos que analisaram o efeito do licopeno e sua influência nos marcadores metabólicos CT, LDL, HDL, TG e nas suas vias metabólicas.

Crítérios de Inclusão e Exclusão dos estudos

Foram incluídos estudos de revisões, metanálises, estudos randomizados, ensaios clínicos (randomizados ou não), independentes de sexo, idade ou condição de saúde e que apresentaram resultados referentes à função metabólica do licopeno, conceitos gerais dos carotenoides, metabolismo do colesterol e suas funções e associação do licopeno aos marcadores metabólicos e vias de síntese lipídica. Os demais critérios de inclusão foi a data dos estudos, sendo elegíveis estudos base entre 1997 e 2020, sem restrição de linguagem. Artigos com mais de dez anos de publicação foram incluídos os citados até dois anos, por mais de 5 artigos.

Estratégia de Busca

A pesquisa dos artigos foi realizada por livros impressos publicados e revistas eletrônicas indexadas nas bases de dados Pubmed e Bireme, utilizando termos de busca bibliográfica reconhecido pelos descritores de

saúde (DECS.BVS): carotenoides, colesterol, lipídeos, tomate, licopeno, HMG-Coa redutase, apolipoproteínas.

A primeira avaliação foi feita pelos títulos e número de citações dos artigos, em seguida os resumos dos artigos, analisado os critérios de inclusão.

Síntese e comparação dos estudos In vivo

Foi realizada uma síntese narrativa dos estudos selecionados, segundo as características das populações e da intervenção, sendo estudos experimentais, randomizados ou não, crossover ou controlado por placebo com dosagem padronizada de licopeno no tratamento e grupo controle, Intervenções de 2≤ semanas e avaliação de colesterol total, HDL, LDL e triglicérides.

Para discussão foi apresentado os detalhes da intervenção, a população, o tempo de estudo, a estratégia de suplementação com licopeno, especificando as dosagens e análises de marcadores séricos de CT, LDL, HDL e TG.

Em seguida descrito os resultados obtidos nos estudos. Os resultados foram comparados referente ao tempo de administração da suplementação, dosagem oferecida e principais resultados.

Síntese e comparação dos estudos In vitro

Os estudos de incubamento com células foram selecionados os estudos em que houve incubamento de licopeno, sem especificidade de células, que avaliaram produtos e reações envolvendo lipídios, HMG-Coa, PPAR, LXR, Colesterol total, ABCA1, apoA1, Caveolinas, RhoA. Os estudos analisados in vitro não tiveram restrições de dosagens ou tempo de incubamento.

Os resultados foram descritos e discutidos. A comparação dos estudos foi feita a partir da observação do mecanismo de ação envolvido.

RESULTADOS

Licopeno

O Licopeno é um carotenoide lipossolúvel que apresenta em sua estrutura molecular onze ligações conjugadas e duas ligações duplas não conjugadas. Apresenta enorme capacidade de sequestrar oxigênio, possivelmente pela sua forma estrutural com

duas ligações duplas não conjugadas (Simões e colaboradores, 2014).

O processo de absorção do licopeno acontece de forma por difusão facilitada, sem gasto de energia. O licopeno é incorporado por quilomicrons e através da enzima lipase, sendo retirados e absorvidos pelos tecidos de forma passiva, podendo ser envolvidos pela lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e levados de volta ao sangue. A biodisponibilidade do licopeno está relacionada ao tipo de gordura o qual é consumido, sendo menos recomendados triglicérides de cadeia média. Influenciam a absorção também a forma de apresentação isomérica do Licopeno, sendo a forma cis-isômeros a melhor absorvível. Os produtos fonte de licopeno estão presentes em sua maioria na forma trans-isômeros, o processamento, amadurecimento, cocção e até o PH do estômago contribuem para mudança de conformação e melhor absorção do Licopeno. Existem também alguns alimentos de influenciam negativamente na absorção do licopeno, como outros carotenoides, que competem pelo mesmo sítio de ligação nas micelas e fibras alimentares (Moritz e Tramonte, 2006; Eroglu e Harrison, 2013; Lindshield e colaboradores, 2007).

O armazenamento do licopeno acontece preferencialmente em tecidos sensíveis a andrógenos, como a próstata e no fígado e tecido adiposo. O metabolismo inicial do licopeno se dar por função de duas enzimas que clivam carotenoides OCM I que cliva o caroteno centralmente formando duas moléculas de Retina e OCM II, que cliva caroteno excentricamente formando apo-carotenoides, como apo-licopenoides que são metabólitos do Licopeno e que provavelmente são os responsáveis por sua grande bioatividade (Lindshield e colaboradores, 2007).

Este carotenoide apresenta importante atuação nas frações de colesterol total, LDL e HDL, atuando diretamente na síntese de colesterol. O licopeno tem atuação importante na modulação da relação ApoA1/ApoB. O aumento de gordura tecidual pode levar a uma relação negativa nas proteínas das partículas do HDL e LDL, ApoA1 e ApoB, por diversos mecanismos fisiológicos, entre eles, diminuição do receptor de LDL no fígado ou diminuição da lipoproteína lipase (LPL), também o aumento de citocinas inflamatórias no tecido adiposo, redução dos níveis de HDL e aumento do seu catabolismo e

consequentemente diminuição dos níveis de ApoA1 (Albuquerque e colaboradores, 2018).

O licopeno tem apresentado importante atuação na diminuição de marcadores metabólicos colesterol total e LDL e aumento de HDL por regulação da via do mevalonato, através da regulação da ação da enzima 3-hidroxi-3 metilglutaril coenzima A (HMG-Coa) e receptores de LDL. Com isso o licopeno, apresenta uma importante estratégia para diminuição e prevenção de doenças cardiovasculares (Fuhrman e colaboradores, 1997; Palozza e colaboradores, 2012; Trindade e Martucci, 2011).

Metabolismo do colesterol

O colesterol presente no organismo pode ser de origem exógena, da alimentação, ou por produção endógena pelo fígado. O colesterol é transportado por lipoproteínas e armazenado na forma de éster de colesterol, que é a transferência de um ácido graxo para o colesterol. Esta formação é feita pela enzima lecitina colesterol aciltransferase (LCAT) e acil-Coa colesterol aciltransferase (ACAT) (Trindade e Martucci, 2011; Sato e colaboradores, 2018).

A via de síntese de colesterol é derivada da condensação de Acetilcoenzima A (Acetil-Coa), por ação da enzima tiolase, para formação de acetoacetil-Coa que se une a outra molécula de Acetil-Coa, formando β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA (HMG-CoA), pela ação da enzima HMG-CoA sintetase, em seguida HMG-Coa e reduzido em mevalonato, a partir da ação da enzima HMG-Coa redutase. O mevalonato é convertido em unidades de isoprenoides, a partir da utilização de três fosfatos provenientes do ATP, a condensação de seis unidades de isoprenoides formarão esqualeno, este é clivado para formação de quatro anéis do núcleo esteroide do colesterol. O colesterol em excesso é esterificado e armazenando, levando uma diminuição do receptor de LDL, evitando assim, que mais colesterol proveniente do sangue entre na célula (Min e colaboradores, 2012).

Inibição da síntese e aumento do efluxo de colesterol pelo licopeno

O processo de absorção do licopeno acontece de forma passiva ou difusão facilitada, ou seja, sem gasto de energia. O licopeno é incorporado por quilomicrons e

através da enzima lipase, sendo retirados e absorvidos de forma passiva pelos tecidos, podendo ser envolvidos pela VLDL e levados de volta ao sangue (Moritz e Tramonte, 2007).

A função antiaterogênica do licopeno tem sido atribuída principalmente a sua capacidade antioxidante sob LDL, porém novos estudos mostram a ação do licopeno compartilhando as mesmas vias de síntese de colesterol e sua suplementação parece ser eficaz na redução de CT e LDL. Estudos sugerem que o licopeno reduz a síntese de colesterol a partir da inibição da atividade da HMG-Coa redutase e aumento do efluxo de colesterol (Palozza e colaboradores, 2012).

Foi visto efeito do licopeno sobre receptores proliferadores peroxissomais (PPARs) que são fatores de transcrição da família de receptores nucleares e atuam diretamente no metabolismo lipídico. Estimulam aumento ou expressão de vários genes e importante atuação na melhora do perfil metabólico e inflamatório de pacientes. Licopeno apresentou atuação no receptor X hepático (LXR) que também é um receptor nuclear envolvido no metabolismo lipídico e tem importante função ateroprotetora expressando genes envolvidos no metabolismo reverso do colesterol (Tavares, Hidrata e Hidrata, 2007; Brito e colaboradores, 2013; Ferderbar, 2008).

Os principais alvos de atuação da PPARs e LXR são as proteínas ABC, incluindo ABCA1 que intermedia o efluxo de colesterol para apolipoproteínas (Apoa1) para formação de HDL e outro alvo de atuação são as caveolinas (cav1) que são proteínas estruturais que transmitem sinais moduladores de atividade celular regulando o transporte de ácidos graxos e lipídios. Ambas as proteínas apresentaram um aumento em sua atividade sob tratamento in vitro com licopeno (Palozza e colaboradores, 2011).

Estudos ainda mostram um aumento na captação de LDL pelas células enriquecidas com licopeno, melhorando a função dos receptores de LDL.

Assim como as estatinas, inibidores de síntese de colesterol, o licopeno reduz concentrações séricas de colesterol a partir do aumento da remoção de LDL sanguíneo. Sendo assim o licopeno reduz do mecanismo de HMG-Coa redutase, expressando genes que codificam receptores de LDL (Fuhrman e colaboradores, 2011; Napolitano e colaboradores, 2007).

DISCUSSÃO

A ação do licopeno na supressão da síntese de colesterol, aumento da degradação de LDL e inibição da HMG-CoA redutase tem sido substrato para vários estudos *in vitro* e *in vivo*. Assim como os fatores de risco associado como doenças cardiovasculares, gordura corporal e doenças associadas ao fígado gorduroso em ratos e humanos (Ried e Fakler, 2011; Tierney e colaboradores, 2020; Zhu e colaboradores, 2020; Zhang e colaboradores, 2020).

Levando em consideração os fatores de risco causados pelos níveis elevados de CT e LDL se faz importante entender a metodologia dos estudos sobre a suplementação e quantidade de licopeno recomendada para o efeito positivo deste carotenoide (Ni, 2020).

A presente revisão analisou 9 estudos *in vivo* que investigaram a suplementação de licopeno sob marcadores metabólicos, CT, LDL, HDL, TG (tabela 1) os estudos apresentaram dosagens diferentes em suas metodologias, que variou de 2,51±0,352 até 40mg de licopeno por dia. 5 estudos analisaram o efeito do licopeno *in vitro* (tabela 2) também analisando o efeito do licopeno sob marcadores metabólicos.

Os estudos discutiram como o licopeno age em relação ao perfil lipídico dos voluntários participantes, portadores de doenças crônicas ou não, e avaliaram células encubadas e inflamadas submetidas a tratamento com licopeno. Os resultados sugerem doses aumentadas para efeito positivo deste carotenoide.

Estudos *in vivo*: suplementação de licopeno

Muitos estudos têm avaliado a suplementação de licopeno em diversas condições clínicas. Uma pesquisa realizada na Instituto de Ciências Médicas da Índia Nova Deli, analisou a suplementação de licopeno em mulheres na menopausa com até 60 anos. Com número amostral de 41 mulheres, essas foram divididas em dois grupos, grupo 1 foi administrado placebo e grupo 2 foi suplementado licopeno encapsulado com 20mg de licopeno durante 6 semanas. Foram avaliados os marcadores séricos de CT, LDL, HDL, VLDL e TG.

Os resultados do estudo apresentaram mudança significativa no perfil de CT, TG e

LDL (24,2%, 14,9% e 8,3% respectivamente) e aumento do HDL (26%) ao final do protocolo. Mulheres na menopausa apresentam níveis mais baixos de estrogênios, hormônio este com efeito protetor sobre a oxidação de lipídios, sendo assim o licopeno pode ser usado como alternativa na prevenção de aterosclerose e doenças cardiovasculares, principalmente em grupos de risco (Ni e colaboradores, 2020).

Assim como visto por Li e colaboradores (2015) que avaliou 25 mulheres em idade adulta suplementadas com suco de tomate em concentração de 32,5mg de licopeno por 8 semanas, observaram diminuição significativa nos níveis de CT (151mg/dl para 136mg/dl) e aumento de TG (57,1 mg/dl para 67,0 mg/dl), porém foi visto uma mudança na composição corporal, diminuindo gordura e circunferência da cintura. Aparentemente o licopeno modificou o metabolismo lipídico, por indução e ativação SIRT 1, sendo este um ativador de lipogênese e estimulador de catabolismo lipídico.

O efeito regulador de colesterol por inibição da HMG-Coa redutase. O aumento do TG foi justificado pelo efeito do licopeno sob este marcador apenas com níveis séricos acima de 80mg/dl.

Outro estudo avaliou o efeito protetor e preventivo da suplementação de licopeno em 25 homens saudáveis em idade adulta, este ofereceu 27mg de licopeno de alimentos fontes de licopeno durante 2 semanas. Os níveis de CT e LDL no plasma reduziram significativamente (DP 5,9 e DP de 12,9 respectivamente). Mostrando também como licopeno é importante no desenvolvimento e progressão de doenças coronarianas. O efeito protetor do licopeno tem sido relatado pela sua alta capacidade de evitar oxidação de lipídios, aumentando a resistência das partículas de LDL à oxidação Silaste e colaboradores, 2007).

O estudo de Shen e colaboradores (2007) semelhante avaliou 24 homens saudáveis em idade adulta, foram submetidos a suplementação de 500g de tomate branqueado ou 600ml suco de tomate branqueado (sendo 40mg de licopeno) por 6 semanas, foi visto grande mudança nos níveis de CT, TG, LDL (-15,33mg/dl, -43,71 mg/dl e -14,29 mg/dl respectivamente) e aumento nos níveis de HDL (7,4 mg/dl). Estudos indicam que a regulação lipídica do licopeno aumenta a disponibilidade de Acetil-Coa, um grande

regulador de HMG-Coa redutase aumentando degradação de LDL.

O estudo ressalta também a importância do processamento do alimento para liberação de compostos e ativação da forma cis do licopeno, para melhor absorção.

A ação do licopeno sob marcadores metabólicos apresentou relação com a taxa de oxidação de lipídios. 12 mulheres com idades entre 22 e 38 anos, suplementadas com 22,1mg licopeno dietético por dia durante 3 semanas, apresentaram diminuição significativa na taxa de oxidação de LDL. Sendo assim é sugerido que o licopeno tem um papel protetor in vivo contra peroxidação lipídica. Reduzindo e prevenindo doenças coronarianas (Visioli e colaboradores, 2003).

Em contrapartida alguns estudos que analisaram doses mais baixas de licopeno não tiveram resultados tão semelhantes quanto ao CT e TG. 27 participantes com Síndrome Metabólica foram submetidos a um protocolo de suplementação de Licopeno, sendo

oferecido $2,51 \pm 0,352$ de licopeno na forma de suco de tomate por 2 meses. Estes não apresentaram resposta significativa nos marcadores séricos de CT e TG, apenas sob LDL e aumento de HDL.

O possível mecanismo que explica o efeito do licopeno proveniente do suco do tomate está envolvido na inibição de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase (HMGCR), enzima importante na taxa de biossíntese de colesterol. O licopeno acumulado no fígado inibi a atividade desta enzima.

Além desta função, os produtos do processamento do tomate agem como agonistas do receptor de peroxissoma (PPAR- α), que é um ligante que ativa o fator de transcrição que regula o metabolismo energético. Então produtos do tomate são sugeridos como uma possibilidade para melhora de dislipidemia induzida pela obesidade e a esteatose hepática (Tstisimpikou e colaboradores, 2014).

Tabela 1 - Avaliação dos estudos in vivo com suplementação de Licopeno

Estudo	População	Tratamento	Controle	Dosagem	Duração	Análise	Resultados
Visioli e colaboradores (2003)	n=12 mulheres, 22 a 38 anos	Dieta rica em licopeno	7 dias de dieta esgotada de licopeno	100g de tomate, 60g de molho de tomate, 15g de extrato de tomate, sendo 22,1 mg de licopeno semana	3 semanas	Oxidação de LDL	Diminuição significativa da oxidação de LDL
Engelhard e colaboradores (2006)	n=40 hipertensos grau I, 30 e 70 anos	Em cápsula	Placebo	15mg	12 semanas	CT, LDL, TG.	Redução da pressão arterial, mas não de CT e frações.
Misra e colaboradores (2006)	n=41 mulheres em menopausa, < 60 ano	Em cápsula	HRT	20mg	24 semanas	CT, HDL, LDL, TG, VLDL	Redução dos níveis de CT, LDL e TG e considerável aumento de HDL. Irrelevante para VLDL

Bose e colaboradores (2007)	n=40 ambos o sexo, hipertensão grau I, 35 e 55 anos.	Consumo de tomates maduros e cozidos	Hipertensos sem consumo de licopeno	200g de tomate por dia	de 8,5 por semanas	Enzimas antioxidantes, CT, TG.	Aumento da ação de enzimas antioxidantes. Pequena diminuição de CT, porém sem alteração em triglicerídeos.
Shen e colaboradores (2007)	n=24 ambos os sexos, 18 a 23 anos	tomate submetido a branqueamento e suco de tomate branqueado	crossover	500g e 600ml (40mg licopeno)	6 de semanas	TG, CT, LDL, HDL	Diminuição gradativa de CT, TG e LDL. Aumento de HDL
Silaste e colaboradores (2007)	n=25 ambos os sexos, 20 á 49 anos	Dieta rica em licopeno	crossover	27mg de licopeno dietético	de 3 semanas	CT, LDL	Níveis de CT e LDL reduziram significativamente
Tstisimpikou (2014)	N=27 com síndrome metabólica, 53.5 ± 9.8 anos	Suco de tomate	de 0 fontes de licopeno na dieta habitual	2,51±0,352 mg	8 semanas	TG, HDL, CT, LDL.	Diminuição significativa de LDL e HDL, mas não de CT e TG
Gajendragadkar e colaboradores (2014)	n= 67 com doença cardiovascular e sem doença cardiovascular, 30 e 80 anos	Licopeno encapsulado	Placebo	7 mg de licopeno	de 8 semanas	TNF, IL, Licopeno sérico, LDL, HDL	Sem alteração significativa sob LDL e HDL
Li e colaboradores (2015)	n=25 mulheres, 20 a 30 anos.	Suco concentrado de tomate	crossover	32,5mg	8 semanas	CT, TG	Diminuição significativa de CT e TG

Legenda: CT: colesterol total; TG: triglicerídeos; LDL Lipoproteínas de baixa densidade; HDL Lipoproteína de alta densidade; VLDL Lipoproteínas de muito baixa densidade. HRT: terapia de reposição hormonal.

Outro estudo com 40 participantes hipertensos avaliou o efeito do licopeno sob indivíduos com doença crônica.

Foram suplementados com 200g de tomate por dia durante 60 dias. Apresentaram aumento nas enzimas antioxidantes, mas os marcadores metabólicos CT e TG analisados não houve alteração.

O licopeno tem atividade na eliminação de radicais livres devido a sua estrutura molecular que apresenta duplas ligações altamente reativas. Na hipertensão o superóxido e outros aniões de radicais livres são liberados, o licopeno aumentou a

atividade das enzimas antioxidantes, diminuindo assim a taxa de peroxidação lipídica.

Apesar da comprovação de estudos dos efeitos do licopeno inibindo a síntese de colesterol pela via do mevalonato, a dosagem e tempo de suplementação oferecida neste estudo não apresentou resultados significantes sob marcadores metabólicos CT, LDL, HDL e TG (Bose e colaboradores, 2007).

Indivíduos hipertensos também foram analisados no estudo de Engelhard e colaboradores (2006). Foram suplementados

com 15mg de licopeno encapsulado por 12 semanas.

Os voluntários apresentaram redução na pressão arterial, porém não houve resultados relevantes referentes à CT, TG, LDL e HDL.

Resultados prováveis também pela diminuição da peroxidação lipídica. Resultados que corroboram com Gajendragadkar e colaboradores (2014) que analisaram 20 voluntários com doença cardiovascular, foi oferecido 7mg de licopeno encapsulado por 2 meses.

Avaliaram citocinas inflamatórias e marcadores metabólicos, CT, LDL, HDL e TG. Os pacientes tratados com licopeno tiveram redução da pressão arterial sistólica e diastólica (0,2 e 0,1 respectivamente) resultados relativamente baixos. LDL e HDL também não apresentaram modificações significativas. Sendo conclusivo o efeito benéfico do licopeno na saúde cardiovascular, porém a dose e tempo de administração não pareceram interessantes para marcadores metabólicos HDL e LDL

Estudos in vitro: células incubadas com licopeno

O licopeno como substrato de vários estudos tem sido analisado de várias formas, inclusive incubado com células. Vários estudos têm sugerido o efeito do Licopeno sob a função lipídica, incluindo todo o metabolismo deste nutriente, modulando fatores que predisõem a risco cardiovascular.

Um estudo publicado em 2013 analisou células GRX, que são células que representam as células estreladas do fígado (HSC), sendo essas células importantíssimas no metabolismo lipídico, entendendo também o fígado como grande armazenador de carotenóides por estas células.

O estudado fenótipo de lipócito acumulando gotículas de gorduras no plasma.

Foi visto também que após 48 horas de incubamento o licopeno reduziu o crescimento de células GRX. Houve também aumento na expressão de RXR e PPAR γ , além de mudança genética no metabolismo do colesterol, metabolismo de lipídios, desenvolvimento de sistema endócrino, por modificação de genes envolvidos neste processo. O licopeno apresentou com isso importante atuação na função lipídica e hepática, porém a perda de gotículas de gordura lipídica reduz a capacidade de armazenamento de licopeno no fígado (Gajendragadkar e colaboradores, 2014).

Tabela 2 - Avaliação dos estudos in vitro com suplementação de Licopeno.

Estudo	Células encubadas	Tratamento	Dosagem	Duração	Análise	Resultados
Yang e colaboradores (2012)	Células de cancro da próstata dependentes do andrógeno humano	Licopeno	2,5 μ M, 5 μ M, 10 μ M e 20 μ M	24h, 48h e 96h	Efeito do licopeno sobre PPAR, LXR, CT, proteínas ABCA1 e ApoA1.	Efeito positivo no aumento da expressão de PPAR e LXR e também na proteína ABCA1 e ApoA1. Aumento também do efluxo de colesterol
Palozza e colaboradores (2011)	Células THP 1	Licopeno	0,5 μ M a 2 μ M	24h	Modulação da atividade de HMG-CoA, PPAR γ , LXR α , ABCA1, Cav-1 e RhoA	Licopeno inibiu Rhoa, houve aumento da expressão de PPAR por modulação de RNAm. Aumento da expressão de LXR, causando alteração sobre ABCA1 e Cav-1.

Elias e colaboradores (2013)	Células GRX	Licopeno all trans	3,0 µM	5 a 10 dias	Incorporação de TG, DG, MG, AGL, Fosfolípidios. PPAR, RAR, e modificações nas funções da célula.	Licopeno incorporou a moléculas de TG, MD, DG, AGL, e Fosfolípidios, Aumento da expressão de PPAR E RXR
Zou e Feng (2015)	Células incorporadas colesterol	Caco-2 com	Licopeno 0,5 µM e 2 µM	1 24h com licopeno, em seguida mais 2h com colesterol.	Licopeno sobre metabolismo de CT	O licopeno inibiu a absorção de colesterol tanto na baixa como em alta concentração. Houve aumento na expressão de LXR em todas as concentrações.
Petyaev e colaboradores (2018)	Células macrófagos alveolares	de	Licopeno 3 µM	16h	Incorporação de licopeno por macrófagos, formação de gotículas de gordura e mudanças no RNAm de HMG coa redutase	Redução do RNAm de HMG coa redutase e formação de gotículas lipídicas

Legenda: CT: colesterol total; TG: triglicerídeos; LDL Lipoproteínas de baixa densidade; HDL Lipoproteína de alta densidade; VLDL Lipoproteínas de muito baixa densidade. MD Moglicerídeos. DG Diglicerídeos. AGL Acidos graxos de cadeia livre.

Petyaev e colaboradores (2018) isolou macrófagos alveolares com licopeno em 3,0 µM por 16 horas e observou a incorporação de licopeno a macrófagos, a formação de gotículas de gordura por licopeno e regulação de RNA mensageiro (RNAm) para expressão de HMG-Coa redutase.

Foi visto que o licopeno apresentou atuação importante na incorporação de macrófagos, sendo esse um dado importante no entendimento dos fatores anti-inflamatórios do licopeno.

Foi visto também que o licopeno favoreceu o aparecimento de gotículas lipídicas. As gotículas lipídicas refletem o transporte lipídico intracelular, como também desequilíbrio entre acúmulo de lipídios e eliminação, as gotículas apresentam grande importância também no armazenamento do licopeno.

Esses resultados mostram uma provável influência do licopeno no metabolismo oxidativa, oferecendo proteção a

função mitocondrial. As gotículas ficam próximas as mitocôndrias, fornecendo ácidos graxos como fonte de energia para fosforilação oxidativa. Patyaeve³⁵ também observou que o licopeno reduziu a função de RNAm na expressão de HMG-Coa redutase, assim o licopeno apresenta função importante no metabolismo do colesterol.

O licopeno parece ter efeito positivo na expressão de PPAR e LXR, modulando consequentemente ApoA1, tendo um aumento no efluxo de colesterol. Yang e colaboradores (2012) em sua análise de células de cancro da próstata dependentes do andrógeno humano incubadas com licopeno (2,5 µM, 5 µM, 10 µM e 20 µM) observou que após 96h de incubamento, o licopeno levou a um aumento na expressão de PPAR, LXR e ABCA1 e importante diminuição nos níveis de colesterol. Os receptores nucleares PPAR mediam a expressão de ABCA1, pela indução na expressão de LXR, modulando ativação de apoA1, que são apolipoproteínas importantes

do HDL, sendo este de grande importância no movimento do colesterol de tecidos periféricos de volta para o fígado.

O licopeno está envolvido na expressão e modulação da via PPAR-LXR-ACA1, mediando o efluxo de colesterol. Os receptores podem ser ativados ou inativados de forma endógena, por hormônios e neurotransmissores, ou por agonistas e antagonistas exógenos, entre eles, drogas, estes agonistas alteram a função do receptor. O licopeno regula de forma positiva receptores nucleares da via PPAR-LXR-ACA1 (Tallarida e colaboradores, 199).

O licopeno inibe o metabolismo de colesterol e regula positivamente a função de LXR através da inibição da absorção do colesterol. O tratamento com licopeno incubado (0,5, 1 e 2 μ M) de células Caco-2 incorporadas com colesterol por 26h mostrou inibir a expressão da proteína NPC1L1 diminuindo a absorção de colesterol no intestino (Yang e colaboradores, 2012). A proteína NPC1L1 está ligada a absorção de colesterol no intestino delgado, a inibição desta proteína atrapalha a absorção do colesterol.

Alguns estudos vêm demonstrando a expressão do gene NPC1L1 regulado pela transdução de sinais mediados por LXR no intestino. Assim o licopeno modula a expressão de NPC1L1 intestinal e o LXR está envolvido nessa modulação, diminuindo a absorção intestinal de colesterol Zou e Feng, 2015; Duval e colaboradores, 2006; Palozza e colaboradores, 2011).

Palozza e colaboradores (2011) analisou o efeito do licopeno sobre células THP1 e atuação sobre HMG-Coa, PPAR, LXR, ABCA1, RhoA e cav1. Licopeno foi mantido em incubamento à 05 a 2, um por 24h. Foi visto que o licopeno reduziu os níveis de colesterol celular. Este resultado se deu por diminuição na expressão na expressão de HMG-Coa redutase e realçando expressão de ABCA1 e cav1.

Além de tudo houve uma cascata envolvendo a inativação de RhoA e ativação de PPAR e LXR. Assim como já citado a inativação de HMG-coa redutase inativa a via de mevalonato inibindo a síntese de colesterol. Foi demonstrado várias modificações nas proteínas envolvidas na via do mevalonato, como nas GTPases, fazem parte da família GTPase as proteínas RhoA, que são substratos importantes para o desenvolvimento pós-traducional. GTPases

funcionam como interruptores moleculares entre GTP ativo e GTP inativo e mediam respostas celulares. O RhoA é translocado do citosol para membranas celulares. Palozza e colaboradores (2011) mediu a quantidade de RhoA na membrana e no citosol e observou que o licopeno prejudicou a localização de RhoA na membrana celular levando a um acúmulo citoplasmático e inativação desta proteína. Foi visto que a inibição de HMG-Coa redutase a partir da redução na ativação de RhoA levou a uma diminuição na fosforilação e aumentou receptores nucleares PPAR e LXR.

Esses dados mostram a ação do licopeno na modulação de PPAR e LXR e a grande influência sobre colesterol e suas frações, reconhecendo também a grande importância destes receptores sobre as proteínas ABCA1 e das famílias de caveolinas, incluindo cav1, estas controlam o efluxo de colesterol e fosfolípidios para apoA1 este como precursor de HDL colesterol.

Assim a cascata que envolve inibição de HMG-Coa redutase, seguida da inativação de RhoA levando a ativação e aumento de PPAR e LXR a partir da suplementação de licopeno para ser uma estratégia importante para diminuição dos riscos de doenças coronarianas e melhora do metabolismo lipídico.

CONCLUSÃO

A revisão sugere a eficácia do licopeno na redução de CT e LDL, se tomado em doses superiores a 25mg por dia. O efeito de redução destes marcadores é comparável com os de baixa dose de estatinas. O licopeno pode ser um substituto interessante destes medicamentos para redução de colesterol, diminuindo e evitando assim os efeitos colaterais causados por estes medicamentos em alguns pacientes.

Se faz necessária mais pesquisas para avaliar benefícios de dosagens superiores a 26,5mg / dia de licopeno.

REFERÊNCIAS

1-Bose, K.S.C.; Agrawal, B.K. Effect of Lycopene from Tomatoes (Cooked) on Plasma Antioxidant Enzymes, Lipid Peroxidation Rate and Lipid Profile in Grade-I Hypertension. *Annals of Nutrition and Metabolism*. Vol. 51. Num. 5. 2007. p. 477-481.

- 2-Brito, L.F.; Toledo, R.C.L.; Carvalho, I.M.M.; Leite, J.P.V.; Ribeiro, S.M.R.; Peluzio, M.C.G. et al. Produtos Naturais Ativadores de PPAR e Marcadores Associados ao Processo Inflamatório na Síndrome Metabólica. *Revista Brasileira Plantas Mediciniais*. Vol. 15. Num. 3. 2013. p. 449-466.
- 3-Calixto-Lima, L.; Reis, N.T. Interpretação de Exames Laboratoriais Aplicados à Nutrição Clínica. Rio de Janeiro. Rubio. 2012. p. 210.
- 4-Duval, C.; Touche, V.; Tailleux, A.; Fruchart, J.C.; Fievet, C.; Clavey, V. et al. Niemann-Pick C1 Like 1 Gene Expression is Down-Regulated by LXR Activators in the Intestine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. Vol. 340. Num. 1. 2006. p. 1259-1263.
- 5-Elias, M.B.; Teodoro, A.J.; Oliveira, F.L.; Guma, F.C.R.; Martucci, R.B.; Borojevic, R. Lycopene Inhibits Hepatic Stellate Cell Activation and Modulates Cellular Lipid Storage and Signaling. *Food and Fun*. Vol. 1. Num. 1. 2013. p. 1-15.
- 6-Engelhard, Y.N.; Gazer, B.M.D.; Paran, E.M.D. Natural Antioxidants From Tomato Extract Reduce Blood Pressure in Patients With Grade-1 Hypertension: A Double-blind, Placebo-controlled Pilot Study. *American Heart Journal*. Vol. 151. Num. 1. 2006. p. 100.e1-100.e6
- 7-Eroglu, A.; Harrison, E.H. Carotenoid Metabolism in Mammals, Including Man: Formation, Occurrence, and Function of Apocarotenoids. *Journal of Lipid Research*. Vol. 54. Num. 1. 2013. p. 1719-1730.
- 8-Ferderbar, S. Modulação da Ativação dos Receptores Ativados por Proliferadores de Peroxissoma (PPAR) e dos Receptores X Hepáticos (LXR) por LNO₂. Tese de Doutorado. USP. São Paulo. 2008.
- 9-Fuhrman, B.; Elis, A.; Aviram, M. Hypocholesterolemic Effect of Lycopene on B-Carotene Is Related to Suppression of Cholesterol Synthesis and Augmentation of LDL Receptor Activity in Macrophages. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. Vol. 253. Num. 3. 1997. p. 658-662.
- 10-Gajendragadkar, P.R.; Hubsh, A.; Ma'ki-Peta'ja, K.M.; Serg, M.; Wilkinson, I.B.; Cheriyan, J. Effects of Oral Lycopene Supplementation on Vascular Function in Patients with Cardiovascular Disease and Healthy Volunteers: A Randomised Controlled Trial. *Plos One*. Vol. 9. Num. 6. 2014. p. 1-13.
- 11-Kumar, M.; Rehan, H.S.; Puri, R.; Yadav, M.; Gupta, L.K. Randomized Controlled Trial Comparing the Efficacy of Daily and Every Other Day Atorvastatin Therapy and its Correlation With Serum Hydroxymethylglutaryl-Coa Reductase Enzyme Levels in Naïve Dyslipidemic Patients. *Indian Heart Journal*. Vol. 70. Num. 3. 2018. p. S64-S67.
- 12-Li, H.; Chen, A.; Zhao, L. et al. Effect of tomato consumption on fasting blood glucose and lipid profiles: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytotherapy Research*. Vol. 34. Num. 8. 2020. p. 1956-1965.
- 13-Li, Y.P.D.; Chang, Y.B.S.; Huang, H.P.D.; Wu, Y.M.S.; Yang, M.P.D.; Chao, P.P. Tomato Juice Supplementation in Young Women Reduces Inflammatory Adipokine Levels Independently of Body Fat Reduction. *Nutrition*. Vol. 31. Num. 1. 2015. p. 391-396.
- 14-Lindshield, B.L.; Canene-Adams, K.; Erdman, Jr.J.W. Lycopene: Are Lycopene Metabolites Bioactive?. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. Vol. 458. Num. 1. 2007. p. 136-140.
- 15-Ludke, M.C.M.M.; Lopez, J. Colesterol e Composição dos Ácidos Graxos nas Dietas para Humanos e na Carcaça Suína. *Rio Grande do Sul. Ciência Rural*. Vol. 29. Num. 1. 1999. p. 181-187.
- 16-Min, H.P.D.; Kapoor, A.M.D.; Fuchs, M.M.D.; Mirshahi, F.M.S.; Zhou, H.D.; Kellum, J.M.D. et al. Increased Hepatic Synthesis and Dysregulation of Cholesterol Metabolism is Associated With the Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Metabolism*. Vol. 15. Num. 5. 2012. p. 665-674.
- 17-Misra, R.; Mangi, S.; Joshi, S.; Mittal, S.; Gupta, S.K.; Pandey, R.M. LycoRed as an Alternative to Hormone Replacement Therapy in Lowering Serum Lipids and Oxidative Stress Markers: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. Vol. 32. Num. 3. 2006. p. 299-304.

- 18-Moritz, B.; Tramonte, V.L.C. Biodisponibilidade do Licopeno. *Revista de Nutrição*. Vol. 19. Num. 2. 2006. p. 265-273.
- 19-Napolitano, M.; Pascale, C.; Wheeler-Jones, C.; Botham, K.M.; Bravo, E. Effects of Lycopene on the Induction of Foam Cell Formation by Modified LDL. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. Vol. 293. Num. 6. 2007. p. 1820-1827.
- 20-Ni, Y.; Zhuge, F.; Nagashimada, M. et al. Lycopene prevents the progression of lipotoxicity-induced nonalcoholic steatohepatitis by decreasing oxidative stress in mice. *Free Radical Biology & Medicine*. Vol. 152. Num. 1. 2020. p. 571-582.
- 21-Palozza, P.; Catalano, A.; Simone, R.E.; Mele, M.C.; Cittadini, A. Effect of Lycopene and Tomato Products on Cholesterol Metabolism. *Annals of Nutrition and Metabolism*. Vol. 61. Num. 1. 2012. p. 126-134.
- 22-Palozza, P.; Simone, R.; Catalano, A.; Parrone, N.; Monego, G.; Ranelletti, F. Lycopene Regulation of Cholesterol Synthesis and Efflux in Human Macrophages. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. Vol. 22. Num. 10. 2011. p.971-978.
- 23-Petyaev, I.M.; Ziganigirova, N.A.; Tsibezov, V.V.; Morgunova, E.Y.; Bondareva, N.E.; Kyle, N.H. et al. Association With Monoclonal Antibody Promotes Intracellular Delivery of Lycopene. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother*. Vol. 37. Num. 3. 2018. p. 1-6.
- 24-Ried, K.; Fakler, P. Protective Effect of Lycopene on Serum Cholesterol and Blood Pressure: Meta-analyses of Intervention Trials. *Maturitas*. Vol. 68. Num. 4. 2011. p. 299-310.
- 25-Sato, Y.; Watanabe, R.; Uchiyama, N.; Ozawa, N.; Takahashi, Y.; Shirai, R. Inhibitory Effects of Vasostatin-1 Against Atherogenesis. *Clinical Science*. Vol. 132. Num. 23. 2018. p. 2493-2507.
- 26-Shen, Y.; Chen, S.; Wang, K. Contribution of Tomato Phenolics to Antioxidant and Down-regulation of Blood Lipids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. Vol. 55. Num. 1. 2007. p. 6475-6481.
- 27-Silaste, M.; Alfthan, G.; Aro, A.; Kesaniemi, A.; Horkko, S. Tomato Juice Decreases LDL Cholesterol Levels and Increases LDL Resistance to Oxidation. *British Journal of Nutrition*. Vol. 98. Num. 1. 2007. p. 1251-1258.
- 28-Simões, K.; Magosso, R.F.; Lagoeiro, C.G.; Castellan, V.T.; Silva, N.S.; Scrivante, B.F. et al. Ação do Licopeno nos Musculos Esqueletico e Cardíaco Sob Estresse Oxidativo por Exercícios. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. Vol. 20. Num. 2. 2014. p. 105-109.
- 29-Tallarida, R.J. Receptor Discrimination and Control of Agonist-antagonist Binding. *APS. American Physiological Society Journal*. Vol. 296. Num. 2pt1. 1995. p. E379-E391.
- 30-Tavares, V.; Hidrata, M.H.; Hidrata, R.D.C. Receptor Ativo por Proliferadores de Peroxissoma Gama (PPAR γ): Estudo Molecular na Homeostase da Glicose, Metabolismo de Lipídios e Abordagem Terapêutica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia Metabologia*. Vol. 51. Num. 5. 2007. p. 526-533.
- 31-Tierney, A.C.; Rumble, C.E.; Billings, L.M.; George, E.S. Effect of Dietary and Supplemental Lycopene on Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in Nutrition*. Vol. 11. Num. 6. 2020. p. 2453-1488.
- 32-Trindade, M.; Martucci, R.B. Efeitos do Licopeno na Saude Cardiovascular. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto*. Vol. 10. Num. 3. 2011. p. 67-73.
- 33-Tstisimpikou, D.; Tsarouhas, K.; Kioukia-Fougia, N.; Skondra, C.; Fragkiadaki, P.; Papalexis, P. Dietary Supplementation With Tomato-Juice in Patients With Metabolic Syndrome: A Suggestion to Alleviate Detrimental Clinical Factors. *Food and Chemical Toxicology*. Vol. 74. Num. 1. 2014. p. 9-13.
- 34-Uenojo, M.; Junior, M.R.M.; Pastore, G.M. Carotenóides: Propriedades, Aplicações e Biotransformação para Formação de Compostos de Aroma. *Química Nova*. Vol. 30. Num. 3. 2007. p. 616-622.
- 35-Visioli, F.; Riso, P.; Grande, S.; Galli, C.; Porrini, M. Protective Activity of Tomato Products on In vivo Markers of Lipid Oxidation.

European Journal of Nutrition. Vol. 42. Num. 1. 2003. p. 201-206.

36-Yang, C.; Lu, I.; Chen, H.; Hu, M. Lycopene Inhibits the Proliferation of Androgen-dependent Human Prostate Tumor Cells Through Activation of PPAR-LXR-ABCA1 Pathway. The Journal of Nutritional Biochemistry. Vol. 23. Num. 1. 2012. p. 8-17.

37-Zhang, P.; Li, J.; Li, M.; Sui, Y.; Zhou, Y.; Sun, Y. Effects of lycopene on metabolism of glycolipid and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease rats. Wei Sheng Yan Jiu. Vol. 49. Num. 2. 2020. p. 254-271.

38-Zhu, Y.; Liu, R.; Shen, Z.; Cai, G. Combination of luteolin and lycopene effectively protect against the "two-hit" in NAFLD through Sirt1/AMPK signal pathway. Life Sciences. Vol. 256. Num. 1. 2020. p. 1-12.

39-Zou, J.; Feng, D. Lycopene Reduces Cholesterol Absorption Through the Downregulation of Niemann-Pick C1-like 1 in Caco-2 Cells. Mol. Molecular Nutrition & Food Research. Vol. 59. Num. 1. 2015. p. 2225-2230.

Autor correspondente:

Júlia Carolina Lopes Silva.
Avenida Beberibe, 3530.
Condomínio João Paulo II, bloco A8,
apartamento 401.
Porto da Madeira, Recife-PE, Brasil.
CEP: 52130315.

Recebido para publicação em 14/10/2020

Aceito em 11/12/2021