

# CAROTENOIDES



**ILSI**

International Life  
Sciences Institute  
Brasil

**SÉRIE DE PUBLICAÇÕES ILSI BRASIL:**  
Funções plenamente Reconhecidas de Nutrientes  
Força-Tarefa de Alimentos Fortificados e Suplementos

**VOLUME 6**



**ILSI**

International Life  
Sciences Institute  
Brasil

**ILSI BRASIL**  
**INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE DO BRASIL**

Rua Hungria, 664 — conj.113

01455-904 — São Paulo — SP — Brasil

Tel./Fax: 55 (11) 3035-5585 e-mail: ilsibr@ilsi.org.br

© 2017 ILSI Brasil International Life Sciences Institute do Brasil

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**  
**(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

Lima, Ana Carolina da Silva  
Carotenoides / Ana Carolina da Silva Lima, Maria  
Aderuza Horst. -- 2. ed. -- São Paulo : ILSI Brasil-  
International Life Sciences Institute do Brasil,  
2017. -- (Série de publicações ILSI Brasil : funções  
plenamente reconhecidas de nutrientes ; v. 6)

Bibliografia.

1. Carotenoides 2. Ingestão de nutrientes  
3. Nutrição 4. Nutrição - Necessidades 5. Saúde -  
Promoção I. Horst, Maria Aderuza. II. Título.  
III. Série.

17-05885

CDD-613.2

**Índices para catálogo sistemático:**

1. Alimentos : Nutrientes : Nutrição aplicada :  
Promoção da saúde 613.2

Esta publicação foi possível graças ao apoio da Força-Tarefa de Alimentos Fortificados e Suplementos, subordinada ao Comitê de Nutrição e este ao Conselho Científico e de Administração do ILSI Brasil.

Segundo o estatuto do ILSI Brasil, no mínimo 50% de seu Conselho Científico e de Administração deve ser composto por representantes de universidades, institutos e órgãos públicos, sendo os demais membros representantes de empresas associadas.

Na página 57, encontra-se a lista dos membros do Conselho Científico e de Administração do ILSI Brasil e na página 59, as empresas mantenedoras da Força-Tarefa de Alimentos Fortificados e Suplementos em 2017.

Para mais informações, entre em contato com o ILSI Brasil pelo telefone (11) 3035-5585 ou pelo e-mail: [ilsibr@ilsibr.org.br](mailto:ilsibr@ilsibr.org.br)

As afirmações e opiniões expressas nesta publicação são de responsabilidade dos autores, não refletindo, necessariamente, as do ILSI Brasil. Além disso, a eventual menção de determinadas sociedades comerciais, marcas ou nomes comerciais de produtos não implica endosso pelo ILSI Brasil.



# Autores:

## **Ana Carolina da Silva Lima**

Graduanda em Nutrição pela Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Goiás (FANUT/UFG). Técnica em Alimentos pelo Instituto Federal da Bahia (IFBA). Fez parte do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC/CNPq) na área de Ciência dos Alimentos. Atualmente é integrante bolsista do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC/CNPq) na área de Bioquímica e Fisiologia Pós-Colheita.

## **Maria Aderuza Horst**

Nutricionista pela Universidade Estadual do Centro Oeste (PR). Doutora em Ciência dos Alimentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF/USP). Pós-doutorado em Ciência dos Alimentos pela FCF/USP. Pós-doutorado no Laboratório de Biologia Molecular do Câncer pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Professora adjunta da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Goiás (FANUT/UFG). Professora do Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde (PPG-NUT) da FANUT/UFG. Líder do grupo de pesquisa "Genômica Nutricional e Alterações Metabólicas Relacionadas às Doenças Crônicas Não-Transmissíveis" no CNPq.



# ÍNDICE

Introdução	9
1. Estrutura	11
2. Biodisponibilidade	12
3. Recomendações	14
4. Toxicidade	14
5. Propriedades biológicas dos carotenoides	15
5.1 Funções	16
5.1.1 Atividade pró-vitáminica A	16
5.1.2 Proteção da pele	16
5.2 Ações	19
5.2.1 Capacidade antioxidante	19
5.2.2 Filtro da luz solar	21
5.2.3 Expressão gênica	22
5.2.4 Resposta Imune	23
5.2.5 Comunicação celular	25
5.3 Associações	26
5.3.1 Protoporfiria eritropoiética	26
5.3.2 Degeneração macular relacionada à idade (DMRI)	27
5.3.3 Doenças cardiovasculares	28
5.3.4 Câncer	30
6. Alegações de funcionalidade	37
7. Conclusões e direções futuras	38
8. Referências bibliográficas	41
9. Conselho científico e de administração do ILSI Brasil	57
10. Empresas mantenedoras da Força-Tarefa de Alimentos Fortificados e Suplementos	59





# INTRODUÇÃO

As evidências da associação entre a alimentação e o risco de desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são convincentes e sustentadas por estudos epidemiológicos bem delineados (Doll & Peto, 1981; Hyseni et al., 2016). Baseando-se nessas premissas foram elaborados, em todo o mundo, guias nutricionais com recomendações visando a prevenção de doenças como as oculares, cardiovasculares e o câncer.

Nesse sentido, destaca-se a recomendação para aumento do consumo de frutas e hortaliças, importantes fontes de carotenoides e outros compostos bioativos, aos quais se atribui a atividade protetora desses alimentos (Kurahashi et al., 2009). Uma metanálise compreendendo 174.067 participantes de 13 estudos com tempos de análise variando entre dois e 25 anos concluiu que tanto a ingestão quanto as concentrações plasmáticas de  $\beta$ -caroteno estão inversamente associadas com o risco de morte, independente da causa.

Entretanto, os autores alertam para a necessidade de estudos a fim de elucidar a relação entre dose-resposta e desfechos mais específicos (Zhao et al., 2016).

O termo “carotenoides” refere-se a uma classe de pigmentos, sintetizados em plantas, algas e bactérias fotossintetizantes, mas não em animais.

São responsáveis pelas cores amarelo, alaranjado e vermelho de diversas alimentos, como, frutas, hortaliças e gema de ovo. Os carotenoides são compostos bioativos com propriedades benéficas à saúde, que podem apresentar ou não, atividade pró-vitamina A (Rodriguez-Amaya, Kimura, Amaya-Farfan, 2008).

Os carotenoides são os compostos bioativos de alimentos (CBAs) mais estudados em vários de seus aspectos, incluindo a elucidação de suas propriedades físico-químicas, estabilidade e alterações durante o processamento e estocagem, biossíntese e metabolismo, bem como biodisponibilidade, implicações na saúde humana, e relação entre estrutura e função biológica.

Além disso, são amplamente utilizados no desenvolvimento de produtos alimentícios enriquecidos, em razão das suas propriedades como corantes naturais, antioxidantes e fontes de pró-vitamina A (Ishida & Chapman, 2009).

Aproximadamente 600 estruturas de carotenoides já foram identificadas na natureza (Namitha & Negi, 2010), entretanto, apenas cerca de 100 estão presentes na alimentação (Rodriguez-Amaya, Kimura, Amaya-Farfan, 2008).

O organismo humano não é capaz de sintetizar carotenoides; assim, frutas e hortaliças constituem as principais fontes. Alfa e  $\beta$ -carotenos,  $\beta$ -criptoxantina, luteína, zeaxantina e licopeno consistem nos principais carotenoides presentes nos alimentos (Alaluf et al., 2002).

Destes, destacam-se  $\beta$ - e  $\alpha$ -carotenos,  $\beta$ -criptoxantina, luteína, zeaxantina e licopeno, os quais correspondem a aproximadamente 90% das concentrações plasmáticas dos carotenoides totais (Khachik et al., 1997).

Contudo, o plasma contém apenas 1% dos carotenoides do organismo. As concentrações mais elevadas são encontradas no fígado, mas os carotenoides também podem ser depositados no tecido adiposo, cólon, pâncreas, próstata, mácula lútea e pele (Perez-Galvez & Minguez-Mosquera, 2005).

Atribui-se aos carotenoides diferentes atividades biológicas, sendo, a mais reconhecida, sua função como pró-vitamina A.

Contudo, podem-se destacar outras ações, como capacidade antioxidante, filtração da luz solar, facilitação da comunicação celular e atuação na resposta imune. Destacam-se também algumas associações, como a prevenção de DCNT, incluindo alguns tipos de câncer (Maiani et al., 2008). Assim, estudos vêm sendo conduzidos a fim de se confirmarem as atividades biológicas desses CBAs.

Todavia, as pesquisas ainda são inconclusivas e os resultados controversos, o que impossibilita a alegação comprovada de efeitos.

# 1. ESTRUTURA

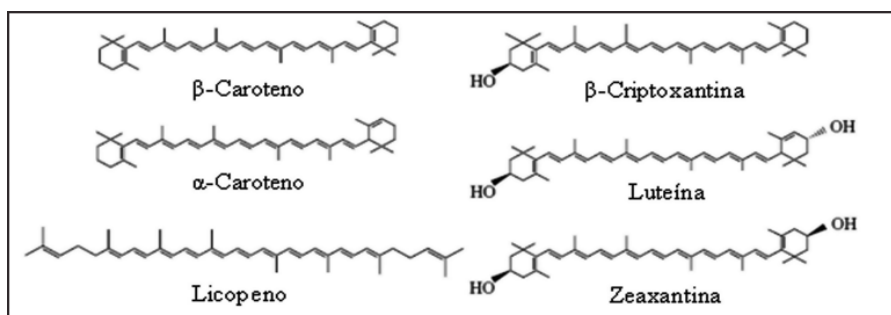
Os carotenoides apresentam uma estrutura de cadeia longa com duplas ligações entre carbonos e simetria bilateral. Os diferentes compostos são gerados essencialmente por modificações em uma estrutura básica, especialmente com formação de anéis nas extremidades e pela adição de átomos de oxigênio, que fornece as características de cor e capacidade antioxidante.

Além disso, a estrutura dos carotenoides pode ser modificada através de ciclização, encurtamento de cadeia, hidrogenação e desidrogenação ou combinações dessas modificações (Rodríguez-Amaya; Kimura; Amaya-Farfan, 2008).

A estrutura dos carotenoides mais comuns está demonstrada na figura 1. A presença de duplas ligações conjugadas favorece a isomerização da forma cis para a trans, sendo a última mais estável e a mais comum em plantas.

Sabe-se que o isômero cis possui uma menor atividade pró-vitamina A em relação ao isômero trans (Meléndez-Martínez; Vicario; Heredia, 2004). Contudo, pouco se conhece a respeito da influência biológica dessa isomerização na saúde humana (Rao & Rao, 2007).

Os carotenoides podem ser distribuídos em duas classes: os carotenos, altamente apolares, formados apenas por carbono e hidrogênio, como o  $\beta$ -caroteno e o licopeno; e as xantofilas, carotenoides polares como a luteína e zeaxantina, que apresentam, além de carbono e hidrogênio, oxigênio em sua estrutura (Rodríguez-Amaya, 1999).



**Figura 1.** Estrutura dos principais carotenoides presentes na alimentação. Fonte: Adaptado de Krinsky e Johnson, 2005.

## 2. BIODISPONIBILIDADE

Carotenoides não estão livres nos alimentos, mas associados a proteínas e a uma variedade de estruturas celulares, como fibras e polissacarídeos; para que ocorra a absorção, é necessária sua liberação do alimento de origem.

Esse processo ocorre de forma incompleta durante a cocção, mastigação, deglutição e também no estômago, o que resulta em 11% a 50% de biodisponibilidade (Khachik et al., 1995; Borel et al., 2005). Além da matriz dos alimentos, outros fatores podem interferir na biodisponibilidade desses compostos, como digestibilidade, processamento do alimento, absorção ineficiente de lipídeos, outros nutrientes e eficácia da ação de enzimas digestivas (Parker, 1996).

No estômago, os carotenoides liberados da matriz dissolvem-se na emulsão do conteúdo gástrico, que passa, a seguir, ao duodeno. Nessa emulsão, a solubilidade e localização dos carotenoides diferem, tendendo os não polares, ou seja, os carotenos, a permanecerem na região interna, e as xantofilas, mais polares, distribuindo-se na superfície (Borel, 2003).

Subsequentemente, ocorre transferência desses, da emulsão para as micelas, onde os carotenoides também adotam uma solubilização independente em diferentes regiões, de acordo com sua polaridade; após a incorporação a micelas, os carotenoides são absorvidos por difusão passiva.

No interior dos enterócitos, aqueles não convertidos em vitamina A são incorporados em quilimícrons e, a seguir, transportados na linfa até a circulação central, onde a lipase de lipoproteínas hidrolisa grande parte do triacilglicerol, resultando em remanescentes de quilomícrons. Estes últimos, por sua vez, interagem com receptores em hepatócitos.

Uma vez no fígado, carotenoides podem ser convertidos a retinoides ou incorporados em lipoproteínas, sendo, a seguir, transportados para os outros órgãos pela corrente sanguínea. Os carotenoides são em sua maioria hidrofóbicos, o que possibilita sua interação com componentes lipofílicos da célula (Yonekura e Nagao, 2007).

Outros carotenoides, como a  $\beta$ -criptoxantina, aparentam ter mais de um mecanismo de absorção intestinal. Quando presente em baixas concentrações, o mecanismo predominante é via transporte facilitado (ativo), auxiliado por enzimas envolvidas na absorção de colesterol e lipídios, como o receptor Scavenger classe B tipo I (SR-B1).

Quando há presença de altas concentrações de  $\beta$ -criptoxantina no intestino, o mecanismo de difusão passiva auxilia o de transporte ativo (revisado por Burri, La Frano e Zhu, 2016).

Em relação à estrutura, os carotenoides que apresentam anel  $\beta$ -ionona não substituído, associado a uma cadeia lateral poliênica com ao menos 11 átomos de carbono, podem ser clivados à vitamina A.

Nesse sentido, o  $\beta$ -caroteno parece ser o composto que apresenta maior eficiência de conversão. Entretanto, seu mecanismo de clivagem é controverso, tendo sido sugeridas duas hipóteses: clivagem central ou excêntrica da molécula. No caso da primeira, pode ocorrer cisão nos dois átomos centrais de carbono do  $\beta$ -caroteno, resultando em duas moléculas de retinaldeído que são subseqüentemente reduzidas a retinol (vitamina A) (Lakshman et al., 1989).

Já a clivagem excêntrica do  $\beta$ -caroteno dá origem a diferentes metabólitos denominados  $\beta$ -apocarotenais, que podem ser, então, convertidos em retinaldeídos ou oxidados em ácidos  $\beta$ -apo-carotenoicos.

Estes últimos são também eventuais precursores do ácido retinoico. Além disso, alguns dos apocarotenais são relativamente polares, podendo ser transportados do intestino ao fígado pelo sistema porta (Furr e Clark, 1997).

Apesar de serem necessários mais estudos esclarecedores relacionados à biodisponibilidade de carotenoides, alguns trabalhos sugerem que a  $\beta$ -criptoxantina possui uma absorção maior em comparação com outros carotenoides. Burri, Chanq e Neidlinger (2011), ao estimarem a biodisponibilidade dos principais carotenoides pró-vitamínicos A,  $\beta$ -caroteno,  $\beta$ -criptoxantina e  $\beta$ -caroteno, em dietas ocidentais, mostraram que a biodisponibilidade das principais fontes de  $\beta$ -criptoxantina é sete vezes maior quando comparada ao  $\beta$ -caroteno.

Outras pesquisas também propõem fatores que podem interferir na biodisponibilidade dos carotenoides, como as fibras dietéticas (Riedl et al., 1999), presença de outros carotenoides competindo entre si pela absorção (Reboul et al., 2007), matriz alimentar onde esses compostos estão contidos (van Het Hof et al., 2000) e tratamento térmico. Hornero-Méndez e Mínguez-Mosquera (2007), ao investigarem os efeitos do cozimento e da adição de lipídios na bioacessibilidade de carotenoides em cenouras, mostraram que apesar do tratamento térmico reduzir a quantidade de carotenoides, houve um efeito positivo sobre a bioacessibilidade.

Esse efeito também foi visto quando adicionado azeite durante o cozimento das cenouras. Logo, o aumento da bioacessibilidade pode aumentar a biodisponibilidade desses compostos em seres humanos.

### 3. RECOMENDAÇÕES

Com relação a recomendações de consumo de carotenoides, o Instituto de Medicina (IOM) alega que os resultados existentes na literatura são ainda inconsistentes para o estabelecimento das respectivas “ingestões dietéticas recomendadas” (recommended dietary allowances – RDAs) ou das “ingestões adequadas” (adequate intake – AIs).

Desse modo, mesmo não havendo uma recomendação específica para carotenoides, há indicação do consumo adequado de frutas e hortaliças, visando o aumento da ingestão de alimentos com alto teor de CBAs com capacidade antioxidante, entre eles, carotenoides (Institute of Medicine, 2000).

### 4. TOXICIDADE

A principal manifestação visível relativa ao consumo elevado de carotenoides (acima de 30 mg/ dia) é a carotenodermia. Caracteriza-se por coloração amarelada da pele, não associada a qualquer condição deletéria à saúde. A carotenodermia é facilmente revertida com redução da ingestão de carotenoides (Linus Pauling Institute, 2009).

Doses elevadas de  $\beta$ -caroteno não são tidas como causa de toxicidade de vitamina A. Uma explicação seria que, por ocasião de estoques adequados dessa vitamina, ocorreria redução da conversão de carotenoides em vitamina A (Solomons, 2001).

Assim, doses farmacológicas (acima de 180 mg/dia) de  $\beta$ -caroteno estão indicadas para o tratamento da protoporfiria eritropoiética (ver adiante), com ausência de efeitos tóxicos.

## 5. PROPRIEDADES BIOLÓGICAS DOS CAROTENOIDES

Em razão do grande número de propriedades atribuídas aos carotenoides, sugeriu-se que estas poderiam ser distribuídas em três categorias: funções, ações e associações, úteis para se classificar as várias relações entre carotenoides e processos biológicos, fisiológicos ou patológicos (Olson 1999; Bendich, 2004).

Funções podem ser definidas como papéis essenciais que estes desempenham, ao menos sob determinadas condições. Portanto, a ausência do carotenoide resulta, neste caso, em incapacidade fisiológica.

Já ações podem ser consideradas fisiológicas ou farmacológicas em decorrência da administração de carotenoides; entretanto, a resposta, que pode ser benéfica ou deletéria, não é essencial ao adequado funcionamento do organismo. Finalmente, as associações definem correlações entre carotenoides e algum evento fisiológico ou biológico que possam ou não apresentar efetivamente uma relação causal (Krinsky, 1993; Bendich, 2004).

Em animais e humanos, os carotenoides apresentam, entre suas principais funções, a conversão em vitamina A e a proteção contra a foto-oxidação, esta última em decorrência de sua atuação como sequestradores de espécies reativas de oxigênio (EROs) e por interagirem sinergicamente com outros antioxidantes (Krinsky, 1993; Lorenzo et al., 2009).

Ações biológicas dos carotenoides resultam, por exemplo, de sua capacidade antioxidante, atuação no sistema imune e aumento da densidade da mácula em primatas (Krinsky, 1993). Porém, estudos mais recentes demonstram que os carotenoides também apresentam ações relacionadas ao controle da expressão gênica, à regulação da comunicação e proliferação celular, e à modulação de enzimas metabolizadoras de xenobióticos (Tapiero et al., 2004; Rao & Rao, 2007). Contudo, vale destacar que as diferentes ações biológicas destes compostos não ocorrem de forma isolada, mas sim em interação.

Como associações entre carotenoides e DCNT, pode-se ressaltar a redução do risco de desenvolvimento de degeneração macular relacionada à idade, de catarata, de doenças cardiovasculares e de alguns tipos de câncer. Estudos epidemiológicos apontam para a existência de uma relação positiva entre maior consumo de carotenoides, com consequente aumento de suas concentrações plasmáticas e teciduais, e uma redução do risco de desenvolvimento de DCNT (Johnson, 2002; Wang et al., 2007).

Nos Estados Unidos, a Food and Drug Administration (FDA) não permite alegações de funcionalidade, argumentando que os estudos são ainda inconsistentes (Food and Drug Administration, 2009, revisado em 2016). Por outro lado, apesar de nem todas as associações serem plenamente reconhecidas, no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aceita alegações de capacidade antioxidante relacionadas ao licopeno, luteína e zeaxantina (ANVISA, 2009, revisado em 2016).

## **5.1 Funções**

### **5.1.1 Atividade pró-vitáminica A**

Descreve-se que, para um carotenoide apresentar atividade pró-vitáminica A, o composto deve apresentar ao menos um anel  $\beta$ -ionona (trimetil ciclohexano conjugado) não substituído e uma cadeia lateral poliênica ligada.

A outra extremidade da molécula pode variar quanto à estrutura cíclica ou acíclica e ser alongada, mas não encurtada a um fragmento poliênico contendo menos do que 11 carbonos (Olson, 1997). Por esta razão, nem todos os carotenoides apresentam função de pró-vitamina A. Esta consiste, na verdade, na principal função nutricional dos carotenoides.

A vitamina A é essencial aos processos normais de crescimento e desenvolvimento, para proteção da pele, bom funcionamento do sistema imune e para a visão. Frequentemente, essas funções são atribuídas apenas aos carotenoides que apresentam função pró-vitáminica A, especialmente o  $\alpha$ - e  $\beta$ -carotenos e a  $\beta$ -criptoxantina (Linus Pauling Institute, 2009).

A estrutura pró-vitamina A é constituída, basicamente, pela metade da molécula do  $\beta$ -caroteno, incorporada de uma molécula de água adicionada ao final da cadeia poliênica.

Assim, o  $\beta$ -caroteno é o carotenoide com maior atividade vitamínica A, sendo atribuído 100% de atividade a esse composto (Krinsky & Russell, 2001; Rodriguez-Amaya, Kimura & Amaya-Farfan, 2008). Em países emergentes, carotenoides com função de pró-vitamina A consistem na principal fonte alimentar dessa vitamina.

### **5.1.2 Proteção da pele**

A exposição da pele aos raios solares ultravioleta (UV) do tipo A (UVA) e/ou B (UVB), bem como aos emitidos no comprimento de onda na faixa da luz azul (430 a 500 nm), resulta em reações químicas e biológicas denominadas de estresse foto-oxidativo.

Biomoléculas celulares como lipídios, proteínas e DNA podem ser afetadas por danos foto-oxidativos, o que resulta em eritema (vermelhidão), envelhecimento precoce da



pele, desenvolvimento de fotodermatoses e câncer de pele (Stahl & Sies, 2007).

A figura 2 ilustra os danos causados pelos diferentes raios solares e a ação antioxidante de carotenoides.

Compostos com função pró-vitáminica A exercem papel crítico na manutenção, crescimento e diferenciação epiteliais. O  $\beta$ -caroteno foi considerado inúmeras vezes um protetor solar. Consequentemente, aventa-se que possa ser benéfico o consumo de suplementos orais quando há exposição prolongada ao sol (Alemzadeh & Feehan, 2004; Kelly et al., 2007).

O  $\beta$ -caroteno é normalmente prescrito na forma de suplemento para portadores de protoporfiria eritropoiética, uma doença que tem como característica a fotossensibilidade incomum da pele (Harper & Wahlins, 2007).

Esse carotenoide também é utilizado no tratamento de outras doenças induzidas ou agravadas pela exposição a raios UV, como urticária solar, erupções polimórficas, reações alérgicas a fármacos e lúpus eritematoso (Bayerl, 2008).

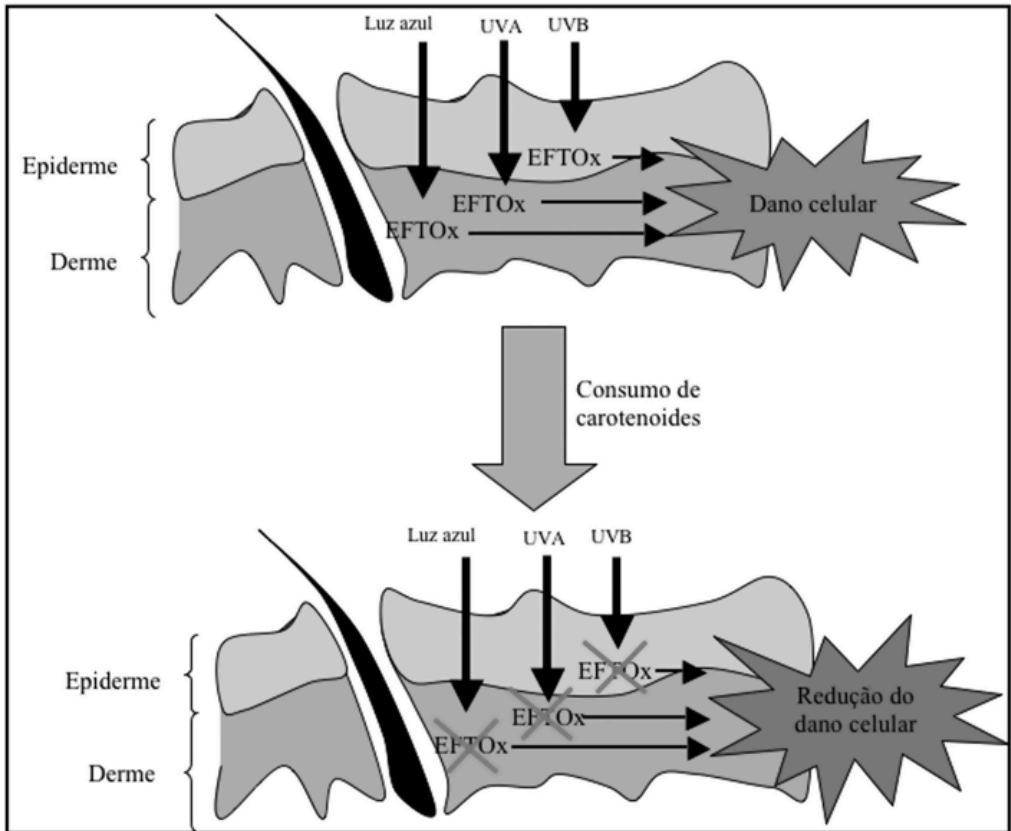
Estudos de intervenção indicam que suplementos ou dietas com alimentos que apresentam conteúdo elevado de carotenoides são eficientes em fotoproteção sistêmica, avaliada como redução da sensibilidade na formação de eritema induzido por raios UV. O sucesso da intervenção depende da dose (acima de 20 mg) e do tempo de administração, que deve ser superior a 10 semanas.

Dessa forma, o aumento no consumo de alimentos com teor elevado de carotenoides pode contribuir para a proteção contra raios UV durante toda a vida (Sies & Stahl, 2004).

Contudo, estudos com duração de 3 a 8 semanas não demonstraram proteção. Baseando-se nos dados expostos na tabela 1, pode-se concluir que doses moderadas de  $\beta$ -caroteno não são suficientes para resultar em fotoproteção.

Por suas propriedades químicas e biológicas, outro carotenoide com função fotoprotetora é o licopeno.

Quando administrado a indivíduos saudáveis, o licopeno de diferentes fontes (molho e suco de tomate, suco de cenoura enriquecido com licopeno e cápsulas de licopeno contendo  $\beta$ -caroteno) resultou em proteção da pele, avaliada por aumento da dose mínima de raios UV necessária para causar eritema (Stahl et al., 2006).



**EFTOx:** estresse foto-oxidativo; UVA: raio ultravioleta A; UVB: raio ultravioleta B.

**Figura 2:** Efeito dos Carotenoides na Proteção da Pele Contra Raios Solares

**Tabela 1.** Fotoproteção e estudos de intervenção nutricional e suplementação com carotenoides.

<b>Intervenção</b>	<b>duração (semanas)</b>	<b>resultado</b>	<b>referência</b>
40 g de pasta de tomate (16 mg de licopeno/dia)	10	Redução de eritema	Stahl <i>et al.</i> , 2001
55 g de pasta de tomate (16 mg de licopeno/dia)	12	Redução de eritema	Rizwan <i>et al.</i> , 2011
60 mg de $\beta$ -caroteno + 90 mg de cantaxantina	4	Ausência de proteção	Wolf <i>et al.</i> , 1988
<b><math>\beta</math>-caroteno:</b>			
90 mg/dia	3	Ausência de proteção	Garmyn <i>et al.</i> , 1995
30 mg/dia	12	Redução de eritema	Gollnick <i>et al.</i> , 1996
30-90 mg/dia	24	Redução de eritema	Stahl <i>et al.</i> , 2000
24 mg/dia	12	Redução de eritema	Lee <i>et al.</i> , 2000
24 mg/dia	12	Redução de eritema	Heinrich <i>et al.</i> , 2003
15mg/dia	8	Ausência de proteção	McArdle <i>et al.</i> , 2004
<b>Mistura de carotenoides (<math>\beta</math>-caroteno, licopeno e luteína, 8 mg cada/dia)</b>	12	Redução de eritema	Cesarini <i>et al.</i> , 2003

## 5.2 Ações

### 5.2.1 Capacidade antioxidante

EROs são geradas endogenamente pelo metabolismo normal, por atividade física e pela alimentação. Essa situação pode causar danos oxidativos por meio de uma reação em cadeia que culmina em efeitos deletérios.

Por exemplo, a reação de EROs com biomoléculas essenciais, como os lipídios, proteínas e DNA, acompanhada de eventos iniciadores, resulta em DCNT como as oculares, cardiovasculares e o câncer (Barreiros & David, 2005). Conseqüentemente, antioxidantes alimentares com capacidade de inativar EROs resultam em proteção contra danos oxidativos e são considerados importantes preventivos.

Os carotenoides apresentam propriedades antioxidantes que se destacam por regiam com moléculas de oxigênio altamente reativas (Olson, 1999). Como os carotenoides são altamente hidrofóbicos, espera-se que sua ação antioxidante ocorra em um ambiente lipofílico, como membranas celulares ou lipoproteínas.

Reações antioxidantes, especificamente em membranas, podem ocorrer tanto na presença de carotenoides apolares (carotenos) como polares (xantofilas).

A capacidade antioxidante dessas duas classes de carotenoides depende de sua localização na membrana. Assim,  $\beta$ -caroteno e licopeno são capazes de sequestrar EROs na porção hidrofóbica; já as xantofilas são mais efetivas na região polar, hidrofílica (Tapiero et al., 2004).

A eficácia dos carotenoides como antioxidantes depende do número de duplas ligações de sua estrutura. A máxima proteção antioxidante é provida por carotenoides que possuem nove ou mais duplas ligações em sua estrutura e cadeia acíclica (Böhm, Edge, Truscott, 2012).

Nesse sentido, o licopeno é mais eficiente que o  $\beta$ -caroteno, uma vez que, o licopeno possui cadeia acíclica e onze duplas ligações em sua estrutura, enquanto, o  $\beta$ -caroteno possui nove duplas ligações e cadeia cíclica.

Além disso, o licopeno representa aproximadamente 30% dos carotenoides totais do plasma (Di Mascio et al., 1989). Contudo, alfa- e  $\beta$ -carotenos, luteína, zeaxantina e criptoxantina também apresentam pronunciada capacidade antioxidante (Tapiero et al., 2004).

Assim, carotenoides exercem efeitos em biomarcadores de estresse oxidativo, reduzindo a oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e aumentando a capacidade antioxidante total do plasma.

Resultados interessantes foram obtidos em estudo de suplementação com cápsulas de óleo de peixe ou óleo de peixe mais uma mistura de carotenoides (6,0 mg de  $\beta$ -caroteno, 1,4 mg de  $\beta$ -caroteno, 4,5 mg de licopeno, 11,7 mg de bixina, 4,4 mg de luteína e 2,2 mg de carotenoides totais da páprica), com 32 voluntários saudáveis e não tabagistas, com duração de 3 semanas do tipo crossover (12 semanas entre o tratamento e o placebo).

Houve melhora da estabilidade oxidativa da LDL em experimento ex vivo bem como redução de danos em DNA (excreção urinária de 8-hidroxi-2-desoxiguanosine), no período de suplementação com óleo de peixe mais carotenoides em comparação ao período suplementado apenas com o óleo de peixe (Kiokias & Gordon, 2003).

Liebler, Stratton & Kaysen. (1997) observaram, *in vitro*, que o  $\beta$ -caroteno incorporado a lipossomos é um efetivo inibidor da peroxidação lipídica induzida por agente químico oxidante. Apesar de testes *in vitro* indicarem que os carotenoides atuam como inibidores da peroxidação lipídica sob certas circunstâncias, em humanos essa ação ainda não está clara (Young & Lowe, 2001).

Nesse sentido, alguns pesquisadores discordam de que carotenoides são capazes de exercer atividade antioxidante *in vivo* (Halliwell, 1996; Briviba et al., 2004).

Carotenoides também podem apresentar efeitos antioxidantes indiretos, via indução da expressão de enzimas de fase II. O controle transcricional dessas enzimas é mediado, em parte, pelo elemento de resposta antioxidante (ERA). Essa ação é descrita em mais detalhe no tópico de indução da expressão gênica.

Entretanto, como todos os antioxidantes, os carotenoides também podem exercer atividade pró-oxidante em determinadas circunstâncias. Em particular, quando ocorre o consumo de doses elevadas e em condições de estresse oxidativo intensificado (Palozza et al., 1997). Interações cooperativas entre o  $\beta$ -caroteno e outros antioxidantes são essenciais para determinar, em última instância, o efeito antioxidante/pró-oxidante desse carotenoide em cultura de células.

A presença de outros antioxidantes como, por exemplo, a vitamina E, pode limitar o caráter pró-oxidante do  $\beta$ -caroteno. Em cultura de células neoplásicas de diferentes linhagens, a adição de vitamina E possibilitou a reversão completa dos efeitos pró-oxidantes desse carotenoide (Palozza et al., 2001).

A proteção contra danos oxidativos conferida pelos carotenoides pode ser percebida também na pele.

O estudo realizado por Scarmo et al. (2010) com amostras de plasma e biópsias da derme provenientes de indivíduos adultos saudáveis mostrou que o licopeno e  $\beta$ -caroteno correspondiam a 64% e 76% dos carotenoides encontrados no plasma e na pele, respectivamente.

Dessa forma, os carotenoides presentes na pele podem contribuir para a fotoproteção, essa propriedade pode ser atribuída à capacidade antioxidante desses compostos.

### **5.2.2 Filtro da luz solar**

A longa cadeia de ligações simples e duplas alternadas, comum a todos os carotenoides, confere a estes a capacidade de filtrar a luz visível. Essa propriedade é importante, mais especificamente para os olhos, onde carotenoides exercem função de absorção da luz azul, o que resulta em proteção de estruturas essenciais contra danos oxidativos.

A região da retina conhecida como mácula lútea é assim denominada em razão de sua cor amarelada, resultante do acúmulo dos isômeros óticos luteína e zeaxantina (Krinsky & Jonhson, 2005). Esses carotenoides não podem ser sintetizados pelo organismo humano e devem ser obtidos a partir da alimentação.

Fontes alimentares incluem gema de ovos, milho, suco de laranja, melão "orange", pimenta e hortaliças verde-escuro, como couve, espinafre e brócolis (Semba & Dagnelie, 2003).

A identificação de subprodutos da oxidação de luteína e zeaxantina na retina humana e em outros tecidos oculares endossa o papel antioxidante de xantofilas no olho humano (Bernstein et al., 2001). A capacidade de filtrar a luz azul, atribuída aos carotenoides, foi classificada na sequência decrescente: luteína > zeaxantina >  $\beta$ -caroteno > licopeno (Junghans et al., 2001).

Uma coorte interessante chamada Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study – CAREDS, composta por 1600 mulheres americanas com mais de 55 anos, originou dados interessantes a respeito de carotenoides e doenças oculares relacionadas à idade.

Dentre outros achados, destaca-se que mulheres com consumo elevado de luteína e zeaxantina tiveram menor (-23%) prevalência de catarata do que as mulheres com consumo reduzido desses carotenoides. Os resultados possibilitaram a conclusão de que dietas com teores elevados de carotenoides estão moderadamente associadas à redução da prevalência de catarata nessa população (Moeller et al., 2008).

Outro dado interessante é que polimorfismos em genes relacionados ao metabolismo ou a concentrações plasmáticas de luteína e zeaxantina, incluindo *BCA1*, *ABCG8*, *SCARB1*, *NPC1L1*, and *BCMO1*, foram associados à degeneração macular relacionada à idade (Meyers et al., 2014).

### **5.2.3 Expressão gênica**

Outra ação de extrema relevância dos caroteíndes diz respeito a sua capacidade de modulação da expressão gênica. Nesse sentido, técnicas de biologia molecular podem contribuir para a elucidação dos efeitos dos carotenoides na promoção da saúde humana.

Esse entendimento torna-se necessário para o estabelecimento de biomarcadores de efeito em estágios iniciais de doenças. Dessa forma, podem ser definidos os mecanismos de ação dos carotenoides na presença ou ausência de fatores de risco ambientais, como o tabagismo e a exposição ao amianto.

Ensaio *in vitro* e *in vivo* podem ser úteis nesse contexto; entretanto, a transposição desses resultados para humanos é um tanto complexo.

Dessa forma, a melhor alternativa seria a utilização de arranjos de sequências de cDNA de genes humanos, o que possibilitaria uma nova perspectiva para a análise molecular dos efeitos dos carotenoides na saúde.

Keijer et al. (2005) revisaram a aplicação da genômica funcional em modelos de cultura de células e experimentais na avaliação dos riscos e benefícios que o  $\beta$ -caroteno pode acarretar à saúde humana. Entre os genes mais estudados, estão os que codificam para as enzimas metabolizadoras de xenobióticos, as quais são responsáveis pela destoxificação de compostos nocivos ao organismo.

Os efeitos biológicos dos carotenoides parecem ser aditivos uma vez que alguns estudos sugerem que essa atividade também está relacionada aos efeitos antineoplásicos conferidos por estes compostos. Ben-Dor et al. (2005) determinaram o mecanismo de ação dos carotenoides na transcrição gênica. Nesse sentido, o licopeno induziu a expressão de enzimas destoxificadoras, via ativação do *nrf2*, fator de transcrição que se liga ao ERA.

Outra enzima que parece ter sua expressão modulada por carotenoides é a 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMGCoA) redutase, fundamental à síntese do colesterol em tecidos de origem animal e de carotenoides em tecido vegetal. A administração de  $\beta$ -caroteno a ratos reduziu a expressão dessa enzima no fígado dos animais (Moreno et al., 1995).

Além disso,  $\beta$ -caroteno e licopeno suprimiram a síntese celular do colesterol em cultura de macrófagos. Esses dados foram confirmados *in vivo*, com a suplementação de voluntários saudáveis com licopeno, o que resultou em 14% de redução plasmática de LDL-c.

Os autores sugeriram que esse efeito ocorreu graças à capacidade desses carotenoides de inibir a atividade da HMGCoA redutase (Fuhrman et al., 1997). Entretanto, em estudo com ratos, o suco de tomate ofertado *ad libitum* ao invés de água, não resultou em alteração da expressão gênica da HMGCoA redutase.

Porém, o suco foi capaz de reduzir a concentração de colesterol total, LDL e HDL, bem como de reduzir a atividade enzimática da HMGCoA redutase (Navarro-González et al., 2014).

#### **5.2.4 Resposta Imune**

O sistema imune está associado à patogenia de DCNT. Nesse sentido, a ação protetora dos carotenoides pode estar relacionada às suas atividades imunomoduladoras. Chew & Park (2004), em uma extensa revisão a respeito de carotenoides e sistema imune, afirmam que esses compostos estão envolvidos com a atividade de imunoglobulinas, com a linfoblastogênese, com a atividade citotóxica de linfócitos e com a produção de citocinas.

O aumento de atividade de células natural killer foi observado em pacientes suplementados com  $\beta$ -caroteno comparado àqueles do grupo controle (Santos et al., 1996).

A suplementação de homens com  $\beta$ -caroteno (suco de cenoura), licopeno (suco de tomate) ou luteína (suco de espinafre) resultou em aumento da proliferação de células T (Jyonouchi, 1994). Watzl et al. (1999) também estudaram os efeitos dos sucos citados anteriormente em voluntários submetidos previamente a um período de duas semanas de dieta restrita em carotenoides.

Os autores observaram que a restrição reduziu a proliferação de células sanguíneas mononucleadas e que a suplementação com suco de tomate não reverteu esse quadro; entretanto, aumentou a secreção de interleucinas. Já os sucos de cenoura e espinafre não apresentaram efeitos pronunciados.

A suplementação de voluntários tabagistas com  $\beta$ -caroteno resultou em aumento das concentrações plasmáticas do carotenoide e consequente indução da proliferação de linfócitos comparado ao grupo placebo (Van Poppel, 1993).

Em outro estudo com esse mesmo carotenoide, agora com voluntários não tabagistas, constatou-se melhora da resposta imune avaliada pelo aumento da secreção de citocinas (Hughes et al., 1997).

Entretanto, carotenoides sem atividade pró-vitáminica A, como o licopeno e a luteína, não apresentaram capacidade de modulação do sistema imune (Hughes et al., 2000).

O mesmo grupo de autores não observou efeitos no sistema imune de idosos, após suplementação com licopeno ou  $\beta$ -caroteno (Corridan et al., 2001).

Indivíduos saudáveis suplementados com uma bebida contendo fitoquímicos, principalmente licopeno (5,7 mg/dia durante 26 dias), apresentaram uma redução significativa nas concentrações sanguíneas do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), citocina envolvida na resposta inflamatória sistêmica.

Nesse mesmo estudo, os pesquisadores não encontraram diferenças significantes com relação às concentrações de INF- $\gamma$  (Riso et al., 2006).

Levando-se em consideração que a vitamina A é um nutriente imunomodulador, sugere-se que os efeitos dos carotenoides descritos anteriormente possam ocorrer após seu metabolismo e conversão em vitamina A, especialmente pela mediação das respostas via receptores do ácido retinoico.

Entretanto, nesse sentido, os mecanismos de ação desses compostos foram apenas parcialmente elucidados.



A maioria das evidências da literatura tem como foco o  $\beta$ -caroteno, porém, carotenoides que não apresentam atividade pró-vitáminica A, como luteína, zeaxantina, cantaxantina e licopeno, parecem também exercer efeitos no sistema imune (Chew & Park, 2004).

Os carotenoides podem ainda influenciar a resposta imune graças a sua capacidade de conferir fluidez à membrana celular, ou por sequestrarem EROs. Contudo, as ações desses compostos no sistema imune dependem de um tenuous equilíbrio entre o tipo celular avaliado e as características relativas à estrutura do carotenoide, bem como da concentração utilizada (Chew & Park, 2004).

### **5.2.5 Comunicação celular**

Junções comunicantes do tipo hiato (JCH) ou “gap junctions” constituem canais de comunicação célula-célula, formados por proteínas denominadas conexinas, responsáveis pela troca de compostos de baixo peso molecular, como nutrientes e moléculas de sinalização.

Aparentemente, todos os tipos de cânceres são deficientes em comunicação celular, e sua restauração, via aumento da expressão de proteínas conexinas, pode auxiliar na reversão da lesão neoplásica (Bertram & Vine, 2005). Assim, a capacidade dos carotenoides de induzir a comunicação celular pode ser discutida no contexto de suas ações promotoras da saúde humana.

Nesse sentido, o  $\beta$ -caroteno mostrou-se eficiente na indução de JCH em cultura de fibroblastos com uma fraca correlação com a capacidade antioxidante dos carotenoides e sua atividade nas JCH, sugerindo que seu efeito quimiopreventivo possa estar relacionado a esses dois mecanismos de ação (Stahl et al., 1997).

Esses dados confirmam os achados de Zhang et al. (1991), que observaram, também *in vitro*, que a atividade inibidora da indução química de transformação neoplásica de células 10T1/2 pelos carotenoides  $\alpha$ - e  $\beta$ -carotenos, cantaxantina, luteína e licopeno, está relacionada à indução da comunicação celular e à inibição da peroxidação lipídica. Entretanto, essas duas ações apresentaram uma fraca correlação entre si.

O aumento das JCH, induzido pelo tratamento com carotenoides, pode estar relacionado à indução da expressão de genes e ao consequente aumento das proteínas conexinas.

Nesse sentido, um dos poucos trabalhos da literatura realizado *in vivo* demonstrou a capacidade do  $\beta$ -caroteno de modular a expressão de genes que codificam para a conexina 43 em fígado de ratos, submetidos a modelo de diferenciação hepática. Esse resultado indica que o  $\beta$ -caroteno está relacionado com o processo de diferenciação celular, via modulação da expressão de conexinas (Naves et al., 2001).

Em cultura de células de câncer de mama tratadas com licopeno, observou-se aumento da expressão de conexinas, tanto em nível de RNAm quanto de proteína (Chalabi et al., 2007).

Do mesmo modo, o  $\beta$ -caroteno e a astaxantina também foram capazes de aumentar a expressão de conexinas em cultura de fibroblastos (Bertran & Vine, 2005).

Essa função parece ser independente da capacidade antioxidante ou da função de pró-vitamina A dos carotenoides.

### **5.3 Associações**

#### **5.3.1 Protoporfiria eritropoiética**

A associação entre carotenoides e a saúde humana com maior nível de evidência diz respeito ao  $\beta$ -caroteno e à fotossensibilidade. Nesse sentido, o  $\beta$ -caroteno já é utilizado como tratamento de doenças fotossensíveis há mais de 50 anos (Mathews, 1964). A principal indicação desse tratamento é a fotossensibilidade associada à protoporfiria eritropoiética.

Porfirias constituem um grupo de distúrbios metabólicos provocados por deficiências de enzimas envolvidas com a síntese do heme. Quando existe deficiência de uma dessas enzimas, as porfirinas, precursoras químicas do heme, podem se acumular nos tecidos (especialmente na medula óssea ou no fígado).

O excesso dessas substâncias causa fotossensibilidade, e o indivíduo torna-se diretamente sensível à luz solar (Badminton & Elder, 2002).

Em pacientes com protoporfiria eritropoiética, a suplementação com  $\beta$ -caroteno melhorou a tolerância aos raios solares (Pimstone et al., 1973). Em crianças com essa doença, a administração oral de doses elevadas de  $\beta$ -caroteno (90-180 mg/dia) resultou em neutralização de EROs e consequente fotoproteção, ocasionando melhora dos sintomas na pele (Mathews-Roth et al., 1986).

Apesar dos estudos publicados na segunda metade do século passado, as agências regulamentadoras alegam que as evidências são ainda insuficientes para que o  $\beta$ -caroteno seja aceito como fotoprotetor para a pele saudável, ou como tratamento de fotodermatites adquiridas. No entanto, parece ser eficiente na fotodermatite resultante de protoporfiria eritropoiética (Mathews-Roth, 2000).

### 5.3.2 Degeneração macular relacionada à idade (DMRI)

A degeneração macular é uma doença que resulta, em última instância, em cegueira irreversível. Ocorre principalmente em indivíduos com mais de 65 anos e tem múltiplos fatores de risco, entre eles, o estresse oxidativo.

Por prevenir danos oxidativos iniciados pela luz, o pigmento macular (luteína e zeaxantina) pode proteger a retina de degeneração relacionada à idade. Teoricamente, quanto mais densa a mácula, menor o risco de sua degeneração relacionada à idade (Leung, 2008).

Concentrações plasmáticas reduzidas ou ingestão insuficiente de luteína e zeaxantina estão relacionadas com menor densidade da mácula ocular e aumento do risco de desenvolvimento de DMRI. Dois mecanismos de ação são considerados os principais responsáveis pela proteção aos olhos conferida pela luteína e pela zeaxantina.

O primeiro envolve a capacidade do pigmento macular de filtrar a luz azul, que danifica principalmente os fotorreceptores e o epitélio da retina. O segundo está relacionado à atividade antioxidante desses compostos, com consequente limitação do estresse oxidativo.

Hammond Estudos em humanos sugerem que uma ingestão alimentar elevada de carotenoides pode resultar em seu acúmulo na retina e proteção contra a DMRI. Assim, Hammond et al. (1997) acrescentaram 60 g de espinafre (contendo 11 mg de luteína e 0,3 g de zeaxantina) na dieta de 11 indivíduos saudáveis durante 15 semanas.

Entre os participantes, 8 apresentaram aumento tanto na concentração plasmática de luteína quanto na densidade do pigmento macular. De forma semelhante, a suplementação com luteína (30 mg/20 semanas) resultou em seu aumento no soro e na mácula (Landrum et al., 1997).

A suplementação diária oral de 49 indivíduos com algum tipo de doença na retina com uma combinação de luteína (10 mg), zeaxantina (2 mg) e meso-zeaxantina (10 mg) durante 6 meses resultou em aumento da densidade do pigmento macular.

Outros resultados interessantes foram melhora da visão mesópica, da sensibilidade ao contraste e da sensibilidade ao brilho da luz (Crosby-Nwaobi et al., 2016). Resultados semelhantes aos encontrados por Sabour-Pickett et al. (2014) na suplementação de indivíduos com diferentes doses de luteína, zeaxantina e meso-zeaxantina (Grupo 1: 20 mg de luteína + 2 mg de zeaxantina; Grupo 2: 10 mg de meso-zeaxantina + 10 mg de luteína + 2 mg zeaxantina; Grupo 3: 17 mg meso-zeaxantina + 3 mg luteína + 2 mg zeaxantina).

Segundo o estudo realizado por Rosenthal et al. (2006), a suplementação diária de pacientes com DMRI durante 6 meses e com 3 diferentes doses de luteína isolada (2, 5 ou 10 mg) resultou em aumento das concentrações séricas de luteína e zeaxantina.

Os pesquisadores observaram que houve um platô a partir do terceiro mês de intervenção, com ausência de sinais de toxicidade. Entretanto, as concentrações séricas de luteína não apresentaram correlação com a gravidade da doença, e também não foi detectada melhora na acuidade visual ou na determinação do campo visual.

Estudos com depleção de luteína e zeaxantina em primatas resultaram em anormalidades estruturais na retina e em alterações patológicas na mácula. Nesse sentido, esses carotenoides preencheriam os critérios necessários para que fossem designados como nutrientes condicionalmente essenciais (Semba & Dagnelie, 2003).

Entretanto, o papel dos carotenoides no olho humano ainda não está devidamente esclarecido. Estudos clínicos controlados são necessários para confirmar se a suplementação nutricional com luteína e zeaxantina consiste em medida adequada de prevenção de doenças oculares em estágios iniciais ou até mesmo da progressão da DMRI e de outras afecções relacionadas a danos em fotorreceptores.

### **5.3.3 Doenças cardiovasculares**

As doenças cardiovasculares (DCVs) consistem na principal causa de morbidade e mortalidade nos países desenvolvidos. Evidências sugerem que a LDL oxidada (LDLox) representa um importante fator de risco para desenvolvimento das DCVs. Sabe-se que, por apresentarem características lipossolúveis, os carotenoides circulantes encontram-se geralmente associados a lipoproteínas.

Esses dois fatos estimularam os cientistas a direcionarem suas investigações no sentido de avaliar o papel dos carotenoides, compostos com alta capacidade antioxidante, na prevenção e desenvolvimento de DCVs.

Sugere-se que fatores de risco para o desenvolvimento de DCVs são influenciados pelas concentrações plasmáticas de carotenoides (Willcox et al., 2008). Tanto a ingestão alimentar quanto o consumo de suplementos de  $\beta$ -caroteno são alvos de estudos prospectivos do tipo coorte. Os resultados de alguns desses estudos estão relacionados na tabela 2.

**Tabela 2.** Estudos do tipo coorte com o objetivo de associar  $\beta$ -caroteno e doenças cardiovasculares.

Características do estudo	n	Duração (anos)	Resultado	Referência
Finlândia (30 a 69 anos)		dez/16		Knekt <i>et al.</i> , 1994
Homens	2.748		RRR (de 30% para -48 %)	
Mulheres	2.385		RRR (de 70% para -29 %)	
Homens dos EUA (40 a 59 anos)	1.899	13	ARRR	Morris <i>et al.</i> , 1994
Homens dos EUA (> 66 anos)	1.299	4	ARRR	Gaziano <i>et al.</i> , 1995
Alemanhã (55 a 95 anos)	4.802	4	ARRR	Klipstein-Grobusch <i>et al.</i> , 1999
EUA (35 a 90 anos)	11.327	10	ARRR	Ford <i>et al.</i> , 2000
Enfermeiras dos EUA (34 a 59 anos)	73.286	12	ARRR	Osganian <i>et al.</i> , 2003
Holanda (acima de 72 anos)	5.744	15	RRR	Buijsse <i>et al.</i> , 2008
Kuopio (46 a 65 anos)	1.031	12.1	RRR	Karppi <i>et al.</i> , 2012

EUA: Estado Unidos da America; ARRR: ausência de redução do risco relativo; RRR: redução do risco relativo.

A concentração plasmática de  $\beta$ -criptoxantina, luteína e zeaxantina apresentou correlação inversa com a espessura da camada íntima da carótida, exame que indica aterosclerose em estágios iniciais.

Esse resultado sugere papel protetor por parte desses carotenoides (Iribarren *et al.*, 1997). As concentrações séricas de licopeno,  $\alpha$ - e  $\beta$ -caroteno também apresentaram correlação inversa com a espessura da camada íntima da carótida (Karppi *et al.*, 2013).

O licopeno parece exercer papel cardioprotetor importante, uma vez que a suplementação de pacientes com molho ou suco de tomate ou cápsulas de licopeno resultou na redução da concentração de LDLox (Agarwal & Rao, 1998).

Em outro estudo, a suplementação com licopeno ou  $\beta$ -caroteno reduziu o colesterol total e, consequentemente, o risco para DCVs (Fuhrman et al., 1997). Metanálise sobre a relação entre licopeno sérico e o risco de Acidente Vascular Cerebral (AVC) permitiu a conclusão de que o licopeno reduz em 19,3% o risco de AVC (Li & Xu et al., 2014).

Em estudo populacional, foi avaliada a relação entre as concentrações plasmáticas dos carotenoides  $\alpha$ - e  $\beta$ -carotenos,  $\beta$ -criptoxantina, licopeno, luteína e zeaxantina, e a concentração plasmática de lipídios, hemoglobina glicada e proteína C reativa (PCR), considerados biomarcadores para o risco de DCVs.

Alguns resultados não foram positivos, sendo a concentração plasmática de licopeno inversamente relacionada com a de HDL-c e positivamente com as de HG. Já com relação às concentrações de LDL-c, estas foram positivamente relacionadas às de licopeno e  $\alpha$ - e  $\beta$ -carotenos.

O único resultado favorável foi que as concentrações plasmáticas mais elevadas de  $\beta$ -caroteno estiveram relacionadas a um menor índice de PCR (Wang et al., 2008).

Contudo, estudos de intervenção com carotenoides ainda são controversos, com achados positivos, nulos, ou ainda, com sugestão de aumento do risco, especialmente em indivíduos com risco aumentado para o desenvolvimento de DCVs (revisado por Willcox et al., 2008). Dessa forma, apesar de estudos epidemiológicos evidenciarem de forma consistente o papel protetor dos carotenoides em DCVs, essas observações precisam ser validadas por estudos de intervenção em humanos.

Aspectos importantes a serem considerados no desenho experimental de tais estudos incluem a definição da população a ser estudada, a padronização dos métodos de avaliação e de biomarcadores, o estágio de desenvolvimento da doença, bem como a biodisponibilidade dos carotenoides ingeridos por meio de alimentos ou suplementos isolados.

Outro desafio a ser superado diz respeito à variabilidade genética individual, a qual influencia tanto o risco de desenvolvimento de doenças quanto a absorção e metabolização dos carotenoides.

#### **5.3.4 Câncer**

Evidências têm se acumulado na literatura a respeito do papel preventivo de carotenoides contra o câncer.

A interpretação dos resultados pode ser prejudicada pelo fato de esta ocorrer em múltiplas etapas, envolvendo uma sequência de eventos que pode durar décadas.

Além disso, a natureza complexa de alimentações é uma das principais limitações de estudos epidemiológicos em nutrição, o que dificulta o estabelecimento de associação clara entre o risco de desenvolvimento de câncer e um único fator de exposição.

Nesse sentido, o papel dos carotenoides na etiologia do câncer parece ser ainda inconclusivo. CBAs, mais especificamente carotenoides, apresentam muitas variações interindividuais quanto a sua absorção, metabolismo e excreção.

Devido a este fato, as determinações de concentrações plasmáticas são mais confiáveis do que as de ingestão, uma vez que tendem a refletir melhor as concentrações dos carotenoides efetivamente disponíveis nos tecidos-alvo, possibilitando, assim, o estabelecimento de uma associação mais fidedigna entre os compostos e sua respectiva atividade quimiopreventiva.

Um dos tipos de câncer mais prevalente no mundo é o de pele, e a radiação UV é sua principal causa ambiental, especialmente por aumentar a formação de EROs.

Estudos indicam que antioxidantes ajudam a reduzir danos causados por radiação UV na pele. Isso inclui o  $\beta$ -caroteno, um eficiente inibidor de danos oxidativos in vitro (Heinen et al., 2007).

Entretanto, a maioria dos estudos não apresenta resultados promissores (Breslow et al., 1995; Fung et al., 2002; Fung et al., 2003; Karagas et al., 1997; Van Dam et al., 2000; Wald et al., 1988).

Foram conduzidos estudos prospectivos com o objetivo de relacionar a ingestão de carotenoides e o risco de desenvolvimento do câncer de pele. Assim, em pacientes australianos com histórico desse câncer, o consumo de luteína e zeaxantina correlacionou-se inversamente com a incidência de carcinoma de células escamosas.

No entanto, o  $\beta$ -caroteno foi positivamente associado com a reincidência de câncer de pele de células basais.

Esses dados sugerem que podem ocorrer associações distintas entre carotenoides e diferentes tipos de câncer de pele (Heinen et al., 2007). Em outro estudo, os resultados sugerem que não há relação entre a concentração sérica dos carotenoides  $\alpha$ - e  $\beta$ -carotenos, luteína, zeaxantina e  $\beta$ -criptoxantina e o risco de câncer de pele de células basais.

Os carotenoides licopeno e  $\alpha$ - e  $\beta$ -carotenos não apresentaram correlação individual com o risco de câncer de pele de células escamosas. Contudo, os resultados apontaram para um possível efeito da  $\beta$ -criptoxantina, da luteína e da zeaxantina no aumento do risco de câncer de pele de células escamosas (Dorgan et al., 2004).

Desta forma, ainda são necessárias mais investigações para elucidar o papel dos carotenoides no câncer de pele não melanoma, especialmente estudos que levem em consideração aspectos como a pré-disposição genética e a extensão individual da exposição ao sol.

Estudos observacionais prospectivos não demonstraram que a ingestão aumentada e/ou concentrações plasmáticas elevadas de carotenoides individuais reduzem o risco de câncer de pulmão.

A atividade quimiopreventiva de carotenoides contra o câncer de pulmão também foi investigada em experimentos *in vitro* e *in vivo* em animais de experimentação, bem como em estudos epidemiológicos e clínicos.

Entre estes, vale destacar o estudo do  $\alpha$ -tocoferol e  $\beta$ -caroteno na prevenção do câncer (The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group – ATBC, 1994) e o teste de eficácia do  $\beta$ -caroteno e retinol (Beta Carotene and Retinol Efficacy Trial – CARET – Omenn et al., 1996; Omenn, 2007).

Em resumo, a suplementação crônica de milhares de indivíduos com doses farmacológicas de  $\beta$ caroteno (15 a 30 mg isolado ou em associação com outros micronutrientes) resultou, em ambos, em aumento do risco de câncer de pulmão em tabagistas e em trabalhadores expostos ao amianto.

Entretanto, a suplementação crônica, com doses farmacológicas (15 a 30 mg/dia) de  $\beta$ -caroteno, foi benéfica a populações com baixa ingestão de micronutrientes (Blot et al., 1993), ou não apresentou efeito em indivíduos aparentemente saudáveis (Hennekens et al., 1996).

Em estudo clínico, indivíduos saudáveis receberam 50 mg de  $\beta$ -caroteno, em dias alternados. Não se constataram diferenças em marcadores moleculares associados ao câncer de pulmão, o que sugere que a administração do carotenoide não resulta em redução ou aumento do risco de câncer de pulmão (Liu et al., 2009).

Entretanto, carotenoides plasmáticos totais foram inversamente relacionados ao risco de desenvolvimento desse câncer. É importante reforçar que estudos clínicos indicam que a suplementação com  $\beta$ -caroteno não protege contra o câncer de pulmão, e que de fato parece ocorrer um aumento do risco em tabagistas (Albanes, 2009).

Reforçando esses dados, Druesne-Pecollo e colaboradores (2010) realizaram revisão sistemática e metanálise incluindo 182.323 participantes entre pacientes com câncer e controles, provenientes de nove estudos clínicos randomizados com suplementação de  $\beta$ -caroteno.



De maneira geral, não foi observado nenhum efeito da suplementação de  $\beta$ -caroteno e a incidência de todos os tipos de câncer combinados (pulmão, estômago, pâncreas, colonretal, próstata, mama, e câncer de pele não melanoma).

Entretanto, a suplementação de 20–30 mg de  $\beta$ -caroteno por dia aumentou a incidência de câncer de pulmão e de estômago em tabagistas e em indivíduos que trabalhavam com amianto, respectivamente, em comparação com o grupo placebo.

Esses dados indicam que a suplementação com  $\beta$ -caroteno não deve ser indicada para esses dois grupos específicos de indivíduos.

Nesse sentido, Min e Min (2014) investigaram a associação entre concentrações plasmáticas de carotenoides e risco de morte por câncer de pulmão em 10.382 indivíduos norte-americanos, em estudo prospectivo de coorte. Os autores não encontraram associações com relação ao  $\beta$ -caroteno. Porém, altas concentrações plasmáticas de  $\beta$ -caroteno e  $\beta$ -criptoxantina foram associadas com menor risco de mortalidade por câncer de pulmão em tabagistas.

De maneira interessante, essa associação não foi observada em ex-tabagistas ou entre aqueles que nunca fumaram. Dessa forma, os autores sugerem que a ingestão de alimentos com altos teores desses carotenoides pode inibir o agravamento do câncer de pulmão, ou até mesmo reduzir o risco de desenvolvimento desse tipo de câncer, principalmente em pacientes fumantes.

Gallicchio et al. (2008), em uma revisão ampla a respeito de carotenoides e a redução do risco de câncer de pulmão, apresentaram conclusões interessantes: “a suplementação com  $\beta$ -caroteno não está associada à redução do risco de câncer de pulmão”; “é provável que alimentos que contenham carotenoides protejam contra o câncer de pulmão”; “estudos de coorte sugerem uma associação inversa entre carotenoides e o câncer de pulmão; contudo a proteção é geralmente não significativa”; “As evidências são convincentes de que a suplementação com  $\beta$ -caroteno aumenta o risco de câncer de pulmão em tabagistas”.

Experimentos in vitro, bem como in vivo, em animais de experimentação, evidências epidemiológicas e investigações clínicas indicam que o licopeno consiste em um promissor agente quimiopreventivo contra o câncer de próstata. Van Breemen & Pajkovic (2008), em revisão, compilaram 72 estudos epidemiológicos que investigaram a relação entre o consumo de produtos derivados de tomate e/ou licopeno e o risco de câncer.

Destes, 57 apresentaram relação inversa, apontando para um possível papel quimiopreventivo do licopeno em diversos tipos de câncer.

A suplementação diária durante 3 semanas com molho de tomate, de pacientes diagnosticados com adenocarcinoma de próstata, resultou em aumento das concentrações plasmáticas de licopeno e redução de danos oxidativos em linfócitos em células de tecido prostático, efeito possivelmente relacionado à capacidade antioxidante do licopeno. Porém, a ação mais surpreendente neste caso foi uma redução sanguínea do antígeno específico da próstata (PSA).

Uma plausível explanação para esses resultados promissores é a atuação do licopeno na modulação da expressão de genes que regulam a produção de andrógenos envolvidos com aumento da próstata, evidenciada em estudos de nutrigenômica.

Os autores não descartam a possibilidade da ocorrência de efeito sinérgico entre o licopeno e outros componentes do tomate (Stacewicz-Sapuntzakis & Bowen, 2005).

Um estudo prospectivo mostrou que homens com consumo elevado de tomates e produtos derivados têm menor risco de desenvolver câncer de próstata (Giovannucci et al., 1995).

Entretanto, em investigação do tipo caso-controle, não foram observadas associações entre os níveis plasmáticos de  $\alpha$ - e  $\beta$ -carotenos e licopeno e a redução do risco de câncer de próstata.

Quando os dados foram tratados separadamente, constatou-se relação entre concentrações plasmáticas elevadas de licopeno e redução de câncer de próstata em adultos jovens ou naqueles com mais de 65 anos e histórico familiar negativo para essa neoplasia, o que sugere potencial efeito protetor contra o câncer de próstata esporádico (Wu et al., 2004).

Antwi et al. (2016), em estudo caso-controle, examinaram as associações entre a ingestão de carotenoides e a agressividade do câncer de próstata em homens negros (n=1.023) e brancos (n=1.079).

A ingestão de licopeno foi associada à redução da probabilidade de surgimento de câncer de próstata de alta agressividade em homens brancos. Já a ingestão nutricional de  $\beta$ -criptoxantina foi associada à menor incidência de câncer de próstata de alta agressividade em homens negros.

Nesse mesmo estudo, no qual foram avaliadas as concentrações de carotenoides no tecido adiposo, os pesquisadores observaram uma possível relação inversa entre os níveis de  $\alpha$ -caroteno e licopeno no tecido adiposo e alta agressividade do câncer de próstata em homens brancos.

Uma metanálise comparou o risco de câncer de próstata entre indivíduos que não consumiam produtos de tomate e aqueles que consumiam frequentemente.

Nesse caso, os efeitos da ingestão de tomate foram modestos e restritos àqueles com um consumo muito elevado (Etminan et al., 2004). Em estudos epidemiológicos realizados em 2006 (Kirsh et al.) e 2007 (Peters et al 2007.) não se detectou associação entre o consumo de licopeno e o risco de câncer de próstata.

Porém, em metanálise incluindo 15.891 casos e 592.479 participantes, os autores concluíram que tanto a ingestão quanto as concentrações plasmáticas de  $\beta$ -carotene e de licopeno são inversamente associadas com o risco de câncer de próstata, enquanto o  $\beta$ -caroteno não apresentou nenhuma associação.

Os autores sugerem ainda a necessidade da condução de estudos clínicos de suplementação para avaliar o real efeito dos carotenoides (Wang et al., 2015).

Tratando-se de xantofilas, apesar de alguns autores afirmarem que há relação inversa entre sua concentração plasmática e o risco de câncer de próstata (Lu et al., 2001), a maioria dos estudos prospectivos não evidenciou essa associação (Giovannucci et al., 1995; Huang et al., 2003).

Tamimi et al. (2005) avaliaram a associação entre as concentrações plasmáticas dos carotenoides  $\alpha$ - e  $\beta$ -carotenos,  $\beta$ -criptoxantina, licopeno e luteína/zeaxantina e o risco de desenvolvimento de câncer de mama em 969 pacientes.

De maneira interessante, alfa e  $\beta$ -carotenos estavam inversamente associados à redução do risco dessa doença. Entretanto, essa relação não foi encontrada para os outros carotenoides quantificados.

Na China, em estudo do tipo caso-controle em mulheres, o licopeno plasmático apresentou associação inversa em relação ao risco de desenvolvimento de câncer de mama; entretanto, essa associação não foi constatada para carotenoides totais (Dorjgochoo et al., 2008).

Em metanálise de 24 estudos prospectivos, somente a ingestão de  $\beta$ -caroteno foi inversamente associada como risco de câncer de mama. Com relação às concentrações plasmáticas, houve associação inversa entre  $\alpha$  e  $\beta$ -carotenos e luteína (Aune et al., 2012).

Outro tipo câncer com alta prevalência na população mundial e com forte associação com a alimentação é o de cabeça e pescoço.

Nesse contexto, uma metanálise de 15 estudos caso-controle e um prospectivo concluiu que a ingestão de carotenoides a partir de alimentos reduz o risco de desenvolvimento desse tipo de câncer, com algumas especificidades por carotenoide e sítio anatômico.

A alta ingestão de  $\beta$ -caroteno reduz significativamente o risco de câncer de cavidade oral e de laringe, e o licopeno e a  $\beta$ -criptoxantina reduzem o risco de câncer de laringe. O licopeno,  $\alpha$ -caroteno e  $\beta$ -criptoxantina estão significativamente associados à redução do risco de câncer oral e de faringe (Leoncini et al., 2015).

O consumo elevado de luteína também reduziu, em um estudo caso-controle, o risco de cânceres de esôfago e de cárdia (Zhang et al., 1997).

Da mesma forma, Olmedilla et al. (1996) constataram que pacientes recém-diagnosticados ou parcialmente laringectomizados por câncer de laringe apresentaram concentrações séricas de  $\alpha$ - e  $\beta$ -carotenos,  $\beta$ -criptoxantina, licopeno e luteína e zeaxantina significativamente menores do que o grupo controle, sugerindo que seria interessante a realização de uma eventual suplementação enteral desses pacientes com fórmulas enriquecidas com carotenoides, especialmente devido a seu efeito antioxidante e modulador da resposta imune.

Com relação ao carcinoma hepatocelular, em estudo caso-controle avaliou-se a associação entre este e o consumo de nutrientes, determinado por questionário de frequência alimentar.

Entre outros achados, a ingestão de  $\beta$ -caroteno apresentou associação inversa com o risco de desenvolvimento de hepatocarcinoma (Polesel et al., 2007). Da mesma forma, em estudo de coorte no Japão, observou-se associação inversa entre o risco de carcinoma hepatocelular e o consumo de hortaliças.

Os autores atribuíram esse efeito à presença de CBAs; entre eles,  $\alpha$ - e  $\beta$ -carotenos plasmáticos foram quantificados e associados a risco relativo reduzido (Kurahashi et al., 2009).

Em se tratando do carcinoma hepatocelular, estudos em humanos relacionando-o à alimentação e/ou CBAs são escassos, e uma alternativa interessante é a utilização de modelos experimentais de hepatocarcinogênese em ratos, uma vez que seu desenvolvimento é bastante semelhante em ambos.

Nesse sentido, o  $\beta$ -caroteno apresentou atividade quimiopreventiva em ratos submetidos à hepatocarcinogênese química (Moreno et al., 1991; 1995; Rizzi et al., 1997; Moreno et al., 2002; Fonseca et al., 2005; Chattopadhyay et al., 2004; 2005).

Posteriormente, em trabalho comparativo entre o  $\beta$ -caroteno e a vitamina A, demonstrou-se que a atividade quimiopreventiva estava relacionada a uma atividade intrínseca do carotenoide, independente de sua função como pró-vitamina A (Moreno et al., 1995).

Da mesma forma que o  $\beta$ -caroteno, outros dois carotenoides, a luteína e o licopeno, também apresentaram atividade quimiopreventiva em modelo experimental.

Atribuiu-se, no caso, esse efeito à proteção contra danos no DNA, atividade possivelmente relacionada a sua capacidade antioxidante (Toledo et al., 2003).

Com relação ao câncer gástrico, redução do risco foi aventada apenas para alguns carotenoides. Em estudo do tipo caso-controle, observou-se uma relação inversa entre a incidência desse câncer e os níveis plasmáticos de  $\beta$ -criptoxantina e zeaxantina, o que não ocorreu para licopeno, luteína, cantaxantina, e nem para o  $\alpha$ - e  $\beta$ -carotenos (Jenab et al., 2006).

Ao contrário dos achados epidemiológicos, que destacavam a eventual ocorrência de um papel protetor do  $\beta$ -caroteno, esse carotenoide não demonstrou atividade quimio-preventiva eficaz de neoplasias primárias.

Inesperadamente, as evidências sugeriram um efeito deletério por parte dos carotenoides, possivelmente relacionado a uma ação pró-oxidante inerente da atividade de antioxidantes (revisado por Naves & Moreno, 1998).

Assim, recomendações do World Cancer Research Fund (2009), revisado em 2016, dos Estados Unidos ressaltam que não se utilizem suplementos de  $\beta$ -caroteno visando-se à redução do risco de desenvolvimento de cânceres e sugerem que a melhor opção nesse sentido seria um consumo elevado de frutas e hortaliças (5 a 9 porções diárias) associado a uma alimentação equilibrada.

## 6. ALEGAÇÕES DE FUNCIONALIDADE

As alegações de saúde devem relacionar uma substância (alimento ou componente alimentar) a uma doença (por exemplo, o câncer, a degeneração macular relacionada à idade ou as cardiovasculares) ou condições relacionadas à saúde (como a hipertensão).

Para que sejam aprovadas, uma série de critérios deve ser respeitada; entre eles, exigem-se evidências científicas de estudos epidemiológicos e clínicos, baseados em experimentos *in vitro* e *in vivo*.

Também é exigida comprovação de que a substância ou alimento em questão não causará prejuízos a indivíduos saudáveis que venham a consumir o produto (Guidance for the Industry e FDA).

Essas alegações devem ser pré-aprovadas por agências reguladoras. Nos Estados Unidos, a FDA é responsável por aprová-las.

Assim, em 1975, foi aprovada a utilização do  $\beta$ -caroteno para tratamento da protoporfiria eritropoiética, apesar dos dados ainda conflitantes.

Porém, esse carotenoide não foi aprovado para o tratamento de outras porfírias (Anstey, 2002), pois a maioria dos estudos que apresentou resultados positivos utilizou doses elevadas, o que resulta em carotenodermia (Suhonen & Plosila, 1981).

A posição da FDA com relação ao licopeno, tomate ou produtos derivados é de que são limitados e pouco consistentes os dados para aprovação de alegações de saúde.

Algumas indústrias requereram junto à FDA aprovação de alegações de funcionalidade do licopeno, do tomate ou molho de tomate na redução do risco de câncer de próstata, ovário, mama, gástrico e pancreático.

Todavia, a agência reguladora americana entende que alegações nesse sentido poderiam iludir os consumidores (Kavanaugh et al., 2007).

Giovannucci (2007) teceu críticas a respeito dessa posição da FDA, alegando que as evidências de proteção dos carotenoides são muitas e que não podem ser ignoradas. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA permite apenas alegações de capacidade antioxidante para licopeno, luteína e zeaxantina.

O rótulo deve conter as seguintes informações em se tratando desses carotenoides: tem ação antioxidante que protege as células contra radicais livres. Seu consumo deve estar associado a uma alimentação equilibrada e hábitos de vida saudáveis.

## 7. CONCLUSÕES E DIREÇÕES FUTURAS

Estudos epidemiológicos têm como objetivo evidenciar o papel de carotenoides na prevenção de doenças. Já estudos *in vitro* e *in vivo* testam hipóteses geradas a partir destes. Entretanto, as afirmações só poderão ser conclusivas quando comprovadas em estudos clínicos de intervenção, rigorosamente controlados.

Com base em inúmeras investigações epidemiológicas, pode-se afirmar que frutas e hortaliças, importantes fontes de carotenoides, proporcionam benefícios à saúde, especialmente reduzindo o risco de desenvolvimento de DCNT, mais especificamente as oculares, cardiovasculares e de alguns tipos de câncer.

Nesse sentido, os carotenoides mais estudados são o  $\beta$ -caroteno, a luteína, a zeaxantina e o licopeno. Em parte, os efeitos desses compostos se devem a sua ação antioxidante e indução da expressão de enzimas antioxidantes.

Aos efeitos antioxidantes do  $\beta$ -caroteno pode-se somar sua propriedade de ser convertido em vitamina A.

A luteína e zeaxantina, carotenoides sem função pró-vitáminica A, podem também proteger os olhos devido a sua capacidade de absorver a luz azul.

Historicamente, carotenoides apresentam propriedades benéficas à saúde humana. Seu papel biológico na prevenção e, por que não, no tratamento de algumas doenças foi extensivamente estudado.

Atualmente, as novas metodologias de alto desempenho da biologia molecular contribuem para a elucidação dos mecanismos de ação desses compostos, especialmente com relação à modulação da expressão gênica.

Estudos epidemiológicos dão suporte à hipótese de proteção dos carotenoides contra DCNT, incluindo doenças oculares e cardiovasculares, além de certos tipos de câncer. Contudo, os resultados não são conclusivos.

A razão para essas controvérsias pode residir nas diferentes metodologias ou grupos populacionais estudados. Assim, os resultados ainda não são suficientes para validar a eficácia dos carotenoides como agentes promotores da saúde humana. Esse fato impossibilita que as agências reguladoras permitam alegações de funcionalidade.

Os carotenoides estão disponíveis na forma de suplementos; contudo, recomenda-se cautela em sua utilização, pois estudos de intervenção com doses elevadas de  $\beta$ -caroteno (15 a 30 mg/dia) resultaram em efeitos adversos, com aumento da incidência de câncer de pulmão em fumantes e trabalhadores expostos ao amianto.

Assim, até que mais investigações sejam concluídas, a recomendação dietética de ingestão diária de 5 a 9 porções de frutas e hortaliças consiste em medida prudente.





## REFERÊNCIAS

1. Agarwal S, Rao AV. Tomato lycopene and low density lipoprotein oxidation: a human dietary intervention study. *Lipids* 1998;33(10):981-4.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/alimentos>. Acesso em 10/09/2016.
3. Alaluf S, Heinrich U, Stahl W, Tronnier H, Wiseman S. Dietary carotenoids contribute to normal human skin color and UVphotosensitivity. *J Nutr* 2002;132:399-403.
4. Albanes D. Vitamin supplements and cancer prevention: where do randomized controlled trials stand? *J Natl Cancer Inst* 2009;101(1):2-4.
5. Alemzadeh R, Feehan T. Variable effects of beta-carotene therapy in a child with erythropoietic protoporphyria. *Eur J Pediatr* 2004;163:547-9.
6. Anstey AV. Systemic photoprotection with a-tocopherol (vitamin E) and b-carotene. *Clin Exp Dermatol* 2002;27(3):170-6.
7. Antwi SO, Steck SE, Su LJ, Hebert JR, Zhang H, Craft NE et al. Carotenoid intake and adipose tissue carotenoid levels in relation to prostate cancer aggressiveness among African-American and European-American men in the North Carolina–Louisiana Prostate Cancer Project (PCaP). *Prostate* 2016;76(12):1053-66.
8. Aune D, Chan DS, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, Vieira R, Greenwood DC et al. Dietary compared with blood concentrations of carotenoids and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2012;96(2):356-73.
9. Badminton MN, Elder GH. Management of acute and cutaneous porphyrias. *Int J Clin Pract* 2002;56(4):272-8.
10. Barreiros ALB, David JM. Oxidative stress: Relations between the formation of reactive species and the organism's defense. *Quim Nova* 2005;29(1):113–23.
11. Bayerl C. Beta-carotene in dermatology: does it help? *Acta Dermatoven APA*. 2008;17(4):160-2, 164-6.
12. Bendich A. From 1989 to 2001: what have we learned about the “biological actions of beta- carotene”? *J Nutr* 2004;134(1):225S-30S.

13. Ben-Dor A, Steiner M, Gheber L, Danilenko M, Dubi N, Linnewiel K et al. Carotenoids activate the antioxidant response element transcription system. *Mol Cancer Ther* 2005;4(1):177-86.
14. Bernstein PS, Khachik F, Carvalho LS, Muir GJ, Zhao DY, Katz NB. Identification and quantitation of carotenoids and their metabolites in the tissues of the human eye. *Exp Eye Res* 2001;72(3):215-223.
15. Bertram JS, Vine AL. Cancer prevention by retinoids and carotenoids: independent action on a common target. *Biochim Biophys Acta* 2005;1740(2):170-8.
16. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey S, Wang GQ et al. Nutrition intervention trials in Linxian, china: supplementation with specific vitamin/mineral combination, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(18):1483-91.
17. Böhm F, Edge R, Truscott G. Interactions of dietary carotenoids with activated (singlet) oxygen and free radicals: potential effects for human health. *Mol Nutr Food Res* 2012;56(2):205-16.
18. Borel P, Drai J, Faure H, Fayol V, Galabert C, Laromiguière M et al. Données récentes sur l'absorption et le catabolisme des caroténoïdes. *Ann Biol Clin* 2005;63(2):165-77.
19. Borel P. Factors affecting intestinal absorption of highly lipophilic food microconstituents (fat-soluble vitamins, carotenoids and phytosterols). *Clin Chem Lab Med* 2003;41(8):979-94.
20. Breslow RA, Alberg AJ, Helzlsouer KJ, Bush TL, Norkus EP, Morris JS et al. Serological precursors of cancer: malignant melanoma, basal and squamous cell skin cancer, and prediagnostic levels of retinol, beta-carotene, lycopene, alpha-tocopherol, and selenium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4(8):837-42.
21. Briviba K, Schnäbele K, Rechkemmer G, Bub A. Supplementation of a diet low in carotenoids with tomato or carrot juice does not affect lipid peroxidation in plasma and feces of healthy men. *J Nutr* 2004;134(5):1081-3.
22. Buijsse B, Feskens EJ, Kwape L, Kok FJ, Kromhout D. Both alpha- and beta-carotene, but not tocopherols and vitamin C, are inversely related to 15-year cardiovascular mortality in Dutch elderly men. *J Nutr* 2008;138(2):344-50.
23. Burri BJ, Chanq JS, Neidlinger TR.  $\beta$ -Cryptoxanthin- and  $\beta$ -carotene-rich foods have greater apparent bioavailability than  $\beta$ -carotene-rich foods in Western diets. *Br J Nutr* 2011;105(2):212-9.

24. Burri BJ, La Frano MR, Zhu C. Absorption, metabolism, and functions of  $\beta$ -cryptoxanthin. *Nutr Rev* 2016;74(2):69-82.
25. Cesarini JP, Michel L, Maurette JM, Adhoute H, Bejot M. Immediate effects of UV radiation on the skin: modification by an antioxidant complex containing carotenoids. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003;19(4):182-9.
26. Chalabi N, Delort L, Satih S, Déchelotte P, BignonYJ, Bernard-Gallon DJ. Immunohistochemical expression of RARalpha, RARbeta, and Cx43 in breast tumor cell lines after treatment with lycopene and correlation with RT-QPCR. *J Histochem Cytochem* 2007;55(9):877-83.
27. Chattopadhyay MB, C B MK, Kanna PS, Ray RS, Roy S, Chatterjee M. Combined supplementation of vanadium and beta-carotene suppresses placental glutathione S-transferase- positive foci and enhances antioxidant functions during the inhibition of diethylnitrosamine- induced rat liver carcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19(6):683-93.
28. Chattopadhyay MB1, Mukherjee S, Kulkarni I, Vijayan V, Doloi M, Kanjilal N, Chatterjee M. Proton- Induced X-ray Emission (PIXE) Analysis and DNA-chain Break study in rat hepatocarcinogenesis: A possible chemopreventive role by combined supplementation of vanadium and beta-carotene. *Cancer Cell Int* 2005;5(16):1-9.
29. Chew BP, Park JS. Carotenoid Action on the Immune Response. *J Nutr* 2004;134(1):257S-61S.
30. Corridan BM, O'Donoghue M, Hughes DA, Morrissey PA. Low-dose supplementation with lycopene or beta-carotene does not enhance cell-mediated immunity in healthy free-living elderly humans. *Eur J Clin Nutr* 2001;55(8):627-35.
31. Crosby-Nwaobi R, Hykin P, Peto T, Sivaprasad S. An exploratory study evaluating the effects of macular carotenoid supplementation in various retinal diseases. *Clin Ophthalmol* 2016;10:835-44.
32. Di Mascio P, Kaiser S, Sies H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch Biochem Biophys* 1989;274(2):532-8.
33. Doll R, Peto R. The causes of cancer; quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981;66(6):1191-308.
34. Dorgan JF, Boakye NA, Fears TR, Schleicher RL, Helsel W, Anderson C et al. Serum carotenoids and alpha-tocopherol and risk of nonmelanoma skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(8):1276-82.

35. Dorjgochoo T, Gao YT, Chow WH, Shu XO, Li H, Yang G et al. Plasma carotenoids, tocopherols, retinol and breast cancer risk: results from the Shanghai Women Health Study (SWHS). *Breast Cancer Res Treat* 2008;117(2):381-9.
36. Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Norat T, Barrandon E, Bertrais S, Galan P, Hercberg S. Beta-carotene supplementation and cancer risk: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer* 2010 Jul 1;127(1):172-84.
37. Etminan M, Takkouche B, Caamano-Isorna F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(3):340-5.
38. Fonseca EM, Chagas CE, Mazzantini RP, Heidor R, Ong TP, Moreno FS. All-trans and 9-cis retinoic acids, retinol and beta-carotene chemopreventive activities during the initial phases of hepatocarcinogenesis involve distinct actions on glutathione S-transferase positive preneoplastic lesions remodeling and DNA damage. *Carcinogenesis* 2005;26(11):1940-6.
39. Food and Drug Administration. Disponível em <http://www.fda.gov>. Acesso em 16/12/2016.
40. Ford ES, Giles WH. Serum vitamins, carotenoids, and angina pectoris: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Ann Epidemiol* 2000;10(2):106-16.
41. Fuhrman B, Elis A, Aviram M. Hypocholesterolemic effect of lycopene and beta-carotene is related to suppression of cholesterol synthesis and augmentation of LDL receptor activity in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;233(3):658-62.
42. Fung TT, Hunter DJ, Spiegelman D, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. Vitamins and carotenoids intake and the risk of basal cell carcinoma of the skin in women (United States). *Cancer Causes & Control* 2002;13(3):221-30.
43. Fung TT, Spiegelman D, Egan KM, Giovannucci E, Hunter DJ, Willett WC. Vitamin and carotenoid intake and risk of squamous cell carcinoma of the skin. *Int J Cancer* 2003;103(1):110-5.
44. Furr HC, Clark RM. Intestinal absorption and tissue distribution of carotenoids. *J Nutr Biochem* 1997;8(7):364-77.
45. Gallicchio L, Boyd K, Matanoski G, Tao X, Chen L, Lam TK et al. Carotenoids and the risk of developing lung cancer: a systematic Review. *Am J Clin Nutr* 2008;88(2):372-83.
46. Garmyn M, Ribaya-Mercado JD, Russell RM, Bhawan J, Gilchrist BA. Effect of beta-carotene supplementation on the human sunburn reaction. *Exp Dermatol* 1995;4(2):104-11.

47. Gaziano JM, Manson JE, Branch LG, Colditz GA, Willett WC, Buring JE. A prospective study of consumption of carotenoids in fruits and vegetables and decreased cardiovascular mortality in the elderly. *Ann Epidemiol* 1995;5(4):255-60.
48. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(23):1767-76.
49. Giovannucci E. Does prostate-specific antigen screening influence the results of studies of tomatoes, lycopene, and prostate cancer risk? *J Natl Cancer Inst* 2007;99(14):1060-2.
50. Gollnick HPM, Hopfenmüller W, Hemmes C, Chun SC, Schmid C. Systemic beta carotene plus topical UV-sunscreen are an optimal protection against harmful effects of natural UVsunlight: results of the Berlin-Eilath study. *Eur J Dermatol* 1996;6:200-5.
51. Guidance for the Industry and FDA: interim evidence-based ranking system for scientific data guidance. Disponível em [http://www.cfsan.fda.gov/\\_dms/hclmgi4.html](http://www.cfsan.fda.gov/_dms/hclmgi4.html).
52. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr* 1996;16:33-50.
53. Hammond BR, Johnson EL, Russell RM, Krinsky NI, Yeum KJ, Edward RB. Dietary modification of human macular pigment density. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38(9):1795-801.
54. Harper P, Wahlin S. Treatment options in acute porphyria, porphyria cutanea tarda, and erythropoietic protoporphyria. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007;10(6):444-55.
55. Heinen MM, Hughes MC, Ibiebele TI, Marks GC, Green AC, van der Pols JC. Intake of antioxidant nutrients and the risk of skin cancer. *Eur J Cancer* 2007;43(18):2707-16.
56. Heinrich U, Gartner C, Wiebusch M, Eichler O, Sies H. Supplementation with beta-carotene or a similar amount of mixed carotenoids protects humans from UV-induced erythema. *J Nutr* 2003;133(1):98-101.
57. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Eng J Med* 1996;334(18):1145-9.
58. Hornero-Méndez D, Mínguez-Mosquera MI. Bioaccessibility of carotenes from carrots: Effect of cooking and addition of oil. *Innov Food Sci & Emerg Technol* 2007;8:407-12.

59. Huang HY, Alberg AJ, Norkus EP, Hoffman SC, Comstock GW, Helzlsouer KJ. Prospective study of antioxidant micronutrients in the blood and the risk of developing prostate cancer. *Am J Epidemiol* 2003;157(4):335-44.
60. Hughes DA, Wright AJ, Finglas PM, Polley AC, Bailey AL, Astley SB et al. Effects of lycopene and lutein supplementation on the expression of functionally associated surface molecules on blood monocytes from healthy male nonsmokers. *J Infect Dis* 2000;182(1):11S-5S.
61. Hughes DA, Wright AJ, Finglas PM, Polley AC, Bailey AL, Astley SB et al. The effect of beta-carotene supplementation on the immune function of blood monocytes from healthy male nonsmokers. *J Lab Clin Med* 1997;129(3):309-17.
62. Hyseni L, Atkinson M, Bromley H, Orton L, Lloyd-Williams F, McGill R, Capewell S. The effects of policy actions to improve population dietary patterns and prevent diet-related non-communicable diseases: scoping review. *Eur J Clin Nutr*;2016.
63. Institute of Medicine. National Academies Press. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. Washington: National Academy Press, 2000. Disponível em: <http://books.nap.edu/catalog/9810.html>. Acesso em 25/02/2017.
64. Iribarren C, Folsom AR, Jacobs DR Jr, Gross MD, Belcher JD, Eckfeldt JH. Association of serum vitamin levels, LDL susceptibility to oxidation, and autoantibodies against MDA-LDL with carotid atherosclerosis. A case-control study. The ARIC Study Investigators. *Atherosclerosis Risk in Communities. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(6):1171-7.
65. Ishida BK, Chapman MH. Carotenoid Extraction from Plants Using a Novel, Environmentally Friendly Solvent. *J Agric Food Chem* 2009; 57(3):1051-9.
66. Jenab M, Riboli E, Ferrari P, Friesen M, Sabate J, Norat T et al. Plasma and dietary carotenoid, retinol and tocopherol levels and the risk of gastric adenocarcinomas in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Br J Cancer* 2006;95(3):406-15.
67. Johnson EJ. The role of carotenoids in human health. *Nutr Clin Care* 2002;5(2):47-9.
68. Junghans A, Sies H, Stahl W. Macular pigments lutein and zeaxanthin as blue light filters studied in liposomes. *Arch Biochem Biophys* 2001;391(2):160-4.
69. Jyonouchi H, Zhang L, Gross M, Tomita Y. Immunomodulating actions of carotenoids: enhancement of in vivo and in vitro antibody production to T-dependent antigens. *Nutrition and Cancer* 1994;21(1):47-58.

70. Karagas MR, Greenberg ER, Nierenberg D, Stukel TA, Morris JS, Stevens MM et al. Risk of squamous cell carcinoma of the skin in relation to plasma selenium,  $\beta$ -tocopherol,  $\beta$ -carotene, and retinol: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev* 1997;6(1):25-9.
71. Karppi J, Laukkanen JA, Sivenius J, Ronkainen K, Kurl S. Serum lycopene decreases the risk of stroke in men: a population-based follow-up study. *Neurology* 2012;79(15):1540-7.
72. Karppi J, Kurl S, Ronkainen K, Kauhanen J, Laukkanen JA. Serum carotenoids reduce progression of early atherosclerosis in the carotid artery wall among Eastern Finnish men. *PLoS One*. 2013;8(5):e64107.
73. Kavanaugh CJ, Trumbo PR, Ellwood KC. The U.S. Food and Drug Administration - evidence- based review for qualified health claims: tomatoes, lycopene, and cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;18(14):1074-85.
74. Keijer J, Bunschoten A, Palou A, Nicole LW, Van Hal H. Beta-carotene and the application of transcriptomics in risk-benefit evaluation of natural dietary components. *Biochim Biophys Acta* 2005;1740(2):139-46.
75. Kelly SC, Purcell SM, Griffin TD. Erythropoietic Protoporphyrin (Erythrohepatic Protoporphyrin). *Pediatr Dermatol* 2007;24(3):E5-E9.
76. Khachik F, Englert G, Beecher GR, Smith JC Jr. Isolation, structural elucidation, and partial synthesis of lutein dehydration products in extracts from human plasma. *Journal of chromatography B* 1995;670(2):219-33.
77. Khachik F, Spangler CJ, Smith JC, Can-field LM, Steck A, Pfander H. Identification, quantification, and relative concentrations of carotenoids and their metabolites in human milk and serum. *Anal Chem* 1997;69(10):1873-81.
78. Kiokias S, Gordon MH. Dietary supplementation with a natural carotenoid mixture decreases oxidative stress. *Eur J Clin Nutr* 2003;57(9):1135-40.
79. Kirsh VA, Mayne ST, Peters U, Chatterjee N, Leitzmann MF, Dixon LB et al. A prospective study of lycopene and tomato product intake and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(1):92-8.
80. Klipstein-Grobusch K, Geleijnse JM, Den Breeijen JH, Boeing H, Hofman A, Grobbee DE et al. Dietary antioxidants and risk of myocardial infarction in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr* 1999;69(2):261-6.

81. Knekt P, Reunanen A, Jarvinen R, Seppanen R, Heliövaara M, Aromaa A. Antioxidant vitamin intake and coronary mortality in a longitudinal population study. *Am J Epidemiol* 1994;139(12):1180-9.
82. Krinsky N, Russell RM. Regarding the conversion of beta-carotene to vitamin A. *Nutr Rev* 2001;59(9):309.
83. Krinsky NI, Johnson EJ. Carotenoid actions and their relation to health and disease. *Mol Aspects Med* 2005;26(6):459-516.
84. Krinsky NI. Actions of carotenoids in biological systems. *Annu Rev Nutr* 1993;13:561-87.
85. Kurahashi N, Inoue M, Iwasaki M, Tanaka Y, Mizokami M, Tsugane S for the JPHC Study Group. Vegetable, fruit and antioxidant nutrient consumption and subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study Japan. *Br J Cancer* 2009;100:181-4.
86. Lakshman, MR, Mychkovsky I, Attlesey M. Enzymatic conversion of all-trans- $\beta$ -carotene to retinal by cytosolic enzyme from rabbit and rat intestinal mucosa. *Proc Natl Acad Sci* 1989;86(23):9124-8.
87. Landrum JT, Bone RA, Joa H, Kilburn MD, Moore LL, Sprague KE. A one year study of the macular pigment: the effect of 140 days of a lutein supplement. *Exp Eye Res* 1997;65(1):57-62.
88. Lee J, Jiang S, Levine N, Watson RR. Carotenoid supplementation reduces erythema in human skin after simulated solar radiation exposure. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000;223(2):170-4.
89. Leoncini E, Nedovic D, Panic N, Pastorino R, Edefonti V, Boccia S. Carotenoid Intake from Natural Sources and Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Epidemiological Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015 Jul;24(7):1003-11.
90. Leung IY-F. Macular pigment: New clinical methods of detection and the role of carotenoids in age-related macular degeneration. *Optometry* 2008;79(5):266-72.
91. Li X, Xu J. Dietary and circulating lycopene and stroke risk: a meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep* 2014;22(4):5031.
92. Liebler DC, Stratton SP, Kaysen KL. Antioxidant actions of beta-carotene in liposomal and microsomal membranes: role of carotenoid-membrane incorporation and alpha-tocopherol. *Arch Biochem Biophys* 1997;338(2):244-50.



93. Linus Pauling Institute. Disponível em <http://lpi.oregonstate.edu>. Acesso em 06/02/2009.
94. Liu C, Wang XD, Mucci L, Gaziano JM, Zhang SM. Modulation of lung molecular biomarkers by beta-carotene in the Physicians' Health Study. *Cancer* 2009;115(5):1049-58.
95. Lorenzo Y, Azqueta A, Luna L, Bonilla F, Domínguez G, Collins AR. The carotenoid beta- cryptoxanthin stimulates the repair of DNAoxidation damage in addition to acting as an antioxidant in human cells. *Carcinogenesis* 2009;30(2):308-14.
96. Lu QY, Hung JC, Heber D, Go VLW, Reuter VE, Cordon-Cardo C et al. Inverse associations between plasma lycopene and other carotenoids and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(7):749-56.
97. Maiani G, Castón MJ, Catasta G, Toti E, Cambrodón IG, Bysted A, Granado-Lorencio F et al. Carotenoids: Actual knowledge on food sources, intakes, stability and bio-availability and their protective role in humans. *Mol Nutr Food Res* 2008;53(2):S194-218.
98. Mathews MM. Protective effect of beta-carotene against lethal photosensitization by hematoporphyrin. *Nature* 1964;203(4949):1092-5.
99. Mathews-Roth MM. Carotenoids quench evolution of excited species in epidermis exposed to UV-B (290–320 nm) light. *Photochem Photobiol* 1986;43(1):91-3.
100. Mathews-Roth MM. Erythropoietic protoporphyria: treatment with antioxidants and potential cure with gene therapy. *Methods Enzymol* 2000;319:479-84.
101. McArdle F, Rhodes LE, Parslew RA, Close GL, Jack CI, Friedmann PS et al. Effects of oral vitamin E and beta-carotene supplementation on ultraviolet radiation-induced oxidative stress in human skin. *Am J Clin Nutr* 2004;80(5):1270-5.
102. Meléndez-Martínez AJ, Vicario IM, Heredia FJ. Importancia nutricional de los pigmentos carotenoides. *Arch Latinoam de Nutr* 2004;54(2):149-55.
103. Meyers KJ, Mares JA, Igo RP Jr, Truitt B, Liu Z, Millen AE et al. Genetic evidence for role of carotenoids in age-related macular degeneration in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study (CAREDS). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(1):587-99.
104. Min KB, Min JY. Serum carotenoid levels and risk of lung cancer death in US adults. *Cancer Sci* 2014;105(6):736-43.

105. Moeller SM, Volland R, Tinker L, Blodi BA, Klein ML, Gehrs KM et al. and the CAREDS Study Group. Associations between age-related nuclear cataract and lutein and zeaxanthin in the diet and serum in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study (CAREDS), an ancillary study of the Women's Health Initiative. *Arch Ophthalmol* 2008;126(3):354-64.
106. Moreno FS, Rizzi MB, Dagli ML, Penteado MV. Inhibitory effects of beta-carotene on preneoplastic lesions induced in Wistar rats by the resistant hepatocyte model. *Carcinogenesis* 1991;12(10):1817-22.
107. Moreno FS, S-Wu T, Naves MM, Silveira ER, Oloris SC, Costa MA et al. Inhibitory effects of beta-carotene and vitamin A during the progression phase of hepatocarcinogenesis involve inhibition of cell proliferation but not alterations in DNA methylation. *Nutr Cancer* 2002;44(1):80-8.
108. Moreno FS, Wu TS, Penteado MV, Rizzi MB, Jordão Júnior AA, Almeida-Muradian LB et al. A comparison of beta-carotene and vitamin A effects on a hepatocarcinogenesis model. *Int J Vitam Nutr Res* 1995;65(2):87-94.
109. Morris DL, Kritchevsky SB, Davis CE. Serum carotenoids and coronary heart disease: the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial and Follow-up Study. *JAMA* 1994;272(18):1439-41.
110. Namitha KK, Negi PS. Chemistry and biotechnology of carotenoids. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2010;50(8):728-60.
111. Navarro-González I, Pérez-Sánchez H, Martín-Pozuelo G, García-Alonso J, Periago MJ. The Inhibitory Effects of Bioactive Compounds of Tomato Juice Binding to Hepatic HMGCR: In Vivo Study and Molecular Modelling. *PLoS One* 2014;9(1): e83968.
112. Naves MMV, Moreno FS.  $\beta$ -carotene and cancer chemoprevention: from epidemiological associations to cellular mechanisms of action. *Nutrition Research* 1998;18(11):1807-24.
113. Naves MMV, Silveira ER, Dagli MLZ, Moreno FS. Effects of  $\beta$ -carotene and vitamin A on oval cell proliferation and connexin 43 expression during hepatic differentiation in the rat. *J Nutritional Biochemistry* 2001;12(12):685-92.
114. Olmedilla B, Granado F, Blanco I, Rojas-Hidalgo E. Evaluation of retinol, alpha-tocopherol, and carotenoids in serum of men with cancer of the larynx before and after commercial enteral formula feeding. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1996;20(2):145-9.
115. Olson JA. Carotenoids and human health. *Arch Latinoam Nutr* 1999;49(3):7S-11S.

116. Olson JA. The conversion of carotene to vitamin A (Thomas Moore, 1930). *J Nutr* 1997;127(5):1036S-1038S.
117. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A et al. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(21):1550-9.
118. Omenn GS. Chemoprevention of lung cancers: lessons from CARET, the beta-carotene and retinol efficacy trial, and prospects for the future. *Eur J Cancer Prev* 2007;16(3):184-91.
119. Osganian SK, Stampfer MJ, Rimm E, Spiegelman D, Manson JAE, Willet WC. Dietary carotenoids and risk of coronary artery disease in women. *Am J Clin Nutr* 2003;77(6):1390-9.
120. Palozza P, Luberto C, Calviello G, Ricci P, Bartoli GM. Antioxidant and prooxidant role of  $\beta$ -carotene in murine normal and tumor thymocytes: effects of oxygen partial pressure. *Free Rad Biol Med* 1997;22(6):1065-73.
121. Palozza P, Calviello G, Serini S, Maggiano N, Lanza P, Ranelletti FO et al.  $\beta$ -carotene at high concentrations induces apoptosis by enhancing oxy-radical production in human adenocarcinoma cells. *Free Radical Biology & Medicine* 2001;30(9):1000-7.
122. Parker RS. Absorption, metabolism, and transport of carotenoids. *FASEB J* 1996;10(5):542-51.
123. Perez-Galvez A, Minguez-Mosquera MI. Esterification of xanthophylls and its effect on chemical behavior and bioavailability of carotenoids in the human. *Nutr Res* 2005;25(7):631-40.
124. Peters U, Leitzmann MF, Chatterjee N, Wang Y, Albanes D, Gelmann EP et al. Serum lycopene, other carotenoids, and prostate cancer risk: a nested case-control study in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:962-8.
125. Pimstone NR, Blekkenhorst G, Eales L. Enzymatic defects in hepatic porphyria. Preliminary observations in patients with porphyria cutanea tarda and variegate porphyria. *Enzyme* 1973;16(1):354-66
126. Polesel J, Talamini R, Montella M, Maso LD, Crovatto M, Parpinel M et al. Nutrients intake and the risk of hepatocellular carcinoma in Italy. *Eur J Cancer* 2007;43(16):2381-7.
127. Rao AV, Rao LG. Carotenoids and human health. *Pharmacol Res* 2007;55(3):207-16.

128. Reboul E, Thap S, Tourniaire F, André M, Juhel C, Morange S, Amiot MJ, Lairon D, Borel P. Differential effect of dietary antioxidant classes (carotenoids, polyphenols, vitamins C and E) on lutein absorption. *Br J Nutr* 2007;97(3):440-6.
129. Riedl J, Linseisen J, Hoffmann J, Wolfram G. Some dietary fibers reduce the absorption of carotenoids in women. *J Nutr* 1999;129(12):2170-6.
130. Riso P, Visioli F, Grande S, Guarnieri S, Gardana C, Simonette P, Porrini M. Effect of a Tomato-Based Drink on Markers of Inflammation, Immunomodulation, and Oxidative Stress. *J Agric Food Chem* 2006;54(7):2563-66.
131. Rizwan M, Rodriguez-Blanco I, Harbottle A, Birch-Machin MA, Watson REB, Rhodes LE. Tomato paste rich in lycopene protects against cutaneous photodamage in humans in vivo: a randomized controlled trial. *Brit J Dermatol* 2011;164(1):154-62.
132. Rizzi MB, Dagli ML, Jordão AA Jr, Penteado MV, Moreno FS. Beta-carotene inhibits persistent and stimulates remodeling gamma GT-positive preneoplastic lesions during early promotion of hepatocarcinogenesis. *Int J Vitam Nutr Res* 1997;67(6):415-22.
133. Rodriguez-Amaya DB, Kimura M, Amaya-Farfan J. Fontes brasileiras de Carotenóides: tabela brasileira de composição de carotenoides em alimentos. Brasília: Ministério do Meio Ambiente, 2008;pp. 99.
134. Rodriguez-Amaya DB. Carotenoides y preparación de alimentos: la retención de los carotenoides provitamina A en alimentos preparados, processados y almacenados. Campinas: USAID, 1999.
135. Rosenthal JM, Kim J, de Monasterio F, Thompson DJ, Bone RA, Landrum JT et al. Dose- ranging study of lutein supplementation in persons aged 60 years or older. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(12):5227-33.
136. Sabourt-Pickett S, Beatty S, Connolly E, Loughman J, Stack J, Howard A et al. Supplementation with three different macular carotenoid formulations in patients with early age-related macular degeneration. *Retina J Ret Vit Dis* 2014;34(9): 1757–1766.
137. Santos MS, Meydani SN, Leka L, Wu D, Fotouhi N, Meydani M et al. Natural killer cell activity in elderly men is enhanced by beta-carotene supplementation. *Am J Clin Nut* 1996;64(5):772-7.
138. Scarmo S, Cartmel B, Lin H, Leffell DJ, Welch E, Bhosale P, Bernstein PS, Mayane ST. Significant correlations of dermal total carotenoids and dermal lycopene with their respective plasma levels in healthy adults. *Arch Biochem Biophys* 2010;504(1):34-39.

139. Semba RD, Dagnelie G. Are lutein and zeaxanthin conditionally essential nutrients for eye health. *Med Hypotheses* 2003;61(4):465-72.
140. Sies H, Stahl W. Carotenoids and UV protection. *Photochem Photobiol Sci* 2004;3(8):749-52.
141. Solomons NW. Vitamin A and carotenoids. In: Bowman BA, Russell RM (eds.) *Present Knowledge in Nutrition*. 8.ed. Washington, D.C.: ILSI Press, 2001; pp.127-45.
142. Stacewicz-Sapuntzakis M, Bowen PE. Role of lycopene and tomato products in prostate health. *Biochim Biophys Acta* 2005;1740(2):202-5.
143. Stahl W, Heinrich U, Aust O, Tronnier H, Sies H. Lycopene-rich products and dietary photoprotection. *Photochem Photobiol Sci* 2006;5:238-42.
144. Stahl W, Heinrich U, Jungmann H, Sies H, Tronnier H. Carotenoids and carotenoids plus vitamin E protect against ultraviolet light-induced erythema in humans. *Am J Clin Nutr* 2000;71:795-8.
145. Stahl W, Heinrich U, Wiseman S, Eichler O, Sies H, Tronnier H. Dietary tomato paste protects against ultraviolet light-induced erythema in humans. *J Nutr* 2001;131(5):1449-51.
146. Stahl W, Nicolai S, Briviba K, Hanusch M, Broszeit G, Peters M et al. Biological activities of natural and synthetic carotenoids: induction of gap junctional communication and singlet oxygen quenching. *Carcinogenesis* 1997;18(1):89-92.
147. Stahl W, Sies H. Carotenoids and flavonoids contribute to nutritional protection against skin damage from sunlight. *Mol Biotechnol* 2007;37(1):26-30.
148. Suhonen R, Plosila M. The effect of beta-carotene in combination with canthaxanthin, Ro 8-8427 (Phenoro), in treatment of polymorphous light eruptions. *Dermatologica* 1981;163(2):172-6.
149. Tamimi RM., Hankinson SE, Campos H, Spiegelman D, Zhang S, Colditz GA et al. Plasma Carotenoids, Retinol, and Tocopherols and Risk of Breast Cancer. *Am J of Epidemiol* 2005;161(2):153-60.
150. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. The role of carotenoids in the prevention of human pathologies. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2004;58(2):100-10.
151. The Alpha-tocopherol, beta carotene cancer prevention study group. The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *New Engl J Med* 1994;330(15):1029-35.

152. Toledo LP, Ong TP, Pinho AL, Jordão A Jr, Vanucchi H, Moreno FS. Inhibitory effects of lutein and lycopene on placental glutathione S-transferase-positive preneoplastic lesions and DNA strand breakage induced in Wistar rats by the resistant hepatocyte model of hepatocarcinogenesis. *Nutr Cancer* 2003;47(1):62-9.
153. Van Breemen RB, Pajkovic N. Multitargeted therapy of cancer by lycopene. *Cancer Lett* 2008;269(2):339-51.
154. Van Dam RM, Huang Z, Giovannucci E et al. Diet and basal cell carcinoma of the skin in a prospective cohort of men. *Am J Clin Nutr* 2000;71(1):135-41.
155. van Het Hof KH, West CE, Weststrate JA, Hautvast JG. Dietary factors that affect the bioavailability of carotenoids. *J Nutr* 2000;130(3):503-6.
156. Van Poppel G, Spanhaak S, Ockhuizen T. Effect of beta-carotene on immunological indexes in healthy male smokers. *Am J Clin Nutr* 1993;57(3):402-7.
157. Wald NJ, Thompson SG, Densem JW, Boreham J, Bailey A. Serum  $\beta$ -carotene and subsequent risk of cancer: results from the BUPA Study. *Br J Cancer* 1988;57(4):428-33.
158. Wang L, Gaziano JM, Norkus EP, Buring JE, Sesso HD. Associations of plasma carotenoids with risk factors and biomarkers related to cardiovascular disease in middle-aged and older women. *Am J Clin Nutr* 2008;88(3):747-54.
159. Wang W, Connor SL, Johnson EJ, Klein ML, Hughes S, Connor WE. Effect of dietary lutein and zeaxanthin on plasma carotenoids and their transport in lipoproteins in age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2007;85(3):762-9.
160. Wang Y, Cui R, Xiao Y, Fang J, Xu Q. Effect of Carotene and Lycopene on the Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One* 2015;10(9):e0137427.
161. Watzl B, Bub A, Brandstetter BR, Rechkemmer G. Modulation of human T-lymphocyte functions by the consumption of carotenoid-rich vegetables. *Bri J Nut* 1999;82(5):383-9.
162. Willcox BJ, Curb JD, Rodriguez BL. Antioxidants in cardiovascular health and disease: key lessons from epidemiologic studies. *Am J Cardiol* 2008;101(10A):75D-86D.
163. Wolf C, Steiner A, Hönigsmann H. Do oral carotenoids protect human skin against ultraviolet erythema, psoralen phototoxicity, and ultraviolet-induced DNA damage? *J Invest Dermatol* 1988;90(1):55-7.

164. World Cancer Research Fund. Disponível em <http://www.wcrf.org/int/research-we-fund/our-cancer-prevention-recommendations>. Acesso em 12/09/2016.
165. Wu K, Erdman JW, Jr Schwartz SJ, Platz EA, Leitzmann M, Clinton SK et al. Plasma and dietary carotenoids, and the risk of prostate cancer: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(2):260-9.
166. Yonekura L, Nagao A. Intestinal absorption of dietary carotenoids. *Mol Nutr Food Res* 2007 Jan;51(1):107-15.
167. Young AJ, Lowe GM. Antioxidant and prooxidant properties of carotenoids. *Arch Biochem Biophys* 2001;385(1):20-7.
168. Zhang LX, Cooney RV, Bertram JS. Carotenoids enhance gap junctional communication and inhibit lipid peroxidation in C3H/10T1/2 cells: relationship to their cancer chemopreventive action. *Carcinogenesis* 1991;12(11):2109-14.
169. Zhang ZF, Kurtz RC, Yu GP, Sun M, Gargon N, Karpeh Jr M et al. Adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia: the role of diet. *Nutr Cancer* 1997;27(3):298-309.
170. Zhao LG, Zhang QL, Zheng JL, Li HL, Zhang W, Tang WG, Xiang YB. Dietary, circulating beta-carotene and risk of all-cause mortality: a meta-analysis from prospective studies. *Sci Rep* 2016;6:26983.





## DIRETORIA/CONSELHO

### **Presidente do Conselho Científico e de Administração**

- Dr. Franco Lajolo (FCF - USP)

### **Presidente**

- Ary Bucione (DuPont)

### **Diretoria**

- Adriana Matarazzo (Danone Ltda.)
- Alexandre Novachi (Mead Johnson)
- Elizabeth Vargas (Unilever)
- Dr. Helio Vannucchi (FMUSP - RP)
- Káthia Schimder (Nestlé)
- Dra. Maria Cecília Toledo (UNICAMP)
- Dr. Mauro Fisberg (UNIFESP)
- Dr. Paulo Stringheta (Universidade Federal de Viçosa)

### **Vice-Presidente do Conselho Científico e de Administração**

- Dr. Flavio Zambrone (IBTOX)

### **Diretor Financeiro**

- Ilton Azevedo (Coca-Cola)

### **Diretora Executiva**

- Flavia Franciscato Cozzolino Goldfinger

### **Conselho Científico e de Administração**

- Alexandre Novachi (Mead Johnson)
- Amanda Poldi (Cargill)
- Ary Bucione (DuPont)
- Dra. Bernadette Franco (Fac. Ciências Farmacêuticas/USP)
- Dr. Carlos Nogueira-de-Almeida (Faculdade de Medicina/USP-RP)
- Cristiana Leslie Corrêa (IBTOX)
- Dra. Deise M. F. Capalbo (EMBRAPA)
- Elizabeth Vargas (Unilever)
- Dr. Felix Reyes (Fac. Eng. Alimentos/ UNICAMP)
- Dr. Flávio Zambrone (IBTOX)
- Dr. Franco Lajolo (Fac. Ciências Farmacêuticas/USP)
- Dr. Helio Vannucchi (Faculdade de Medicina/USP-RP)
- Ilton Azevedo (Coca-Cola)
- Dra. Ione Lemonica (UNESP/Botucatu)
- Kathia Schimder (Nestlé Brasil Ltda.)



# Empresas Mantenedoras da Força-Tarefa Alimentos Fortificados e Suplementos 2017

Ajinomoto do Brasil

Amway do Brasil

BASF S/A

Danone Ltda.

DSM Produtos Nutricionais Brasil S.A.

Herbalife International do Brasil Ltda.

Kerry do Brasil

Pfizer Consumer Healthcare

