

Licopeno

Hernani Pinto de Lemos Júnior^I, Marcela Junqueira Brunelli^{II}, André Luis Alves de Lemos^{III}

Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM), Centro Cochrane do Brasil

O licopeno é um carotenoide de cor avermelhada, que pode ser encontrado em alimentos como tomate, mamão, goiaba, pitanga, melancia etc. Referido como um dos mais potentes antioxidantes, o licopeno vem sendo sugerido como preventivo da carcinogênese e aterogênese, por proteger moléculas como lipídios, lipoproteínas de baixa densidade (LDL), proteínas e ácido desoxirribonucleico (DNA) contra processos degenerativos.^{1,2}

Pertencente à família das solanáceas, o tomate é o fruto tido como a principal fonte de licopeno, por isso o mais estudado. Sua origem provável é das Américas, especialmente do México, América Central, além dos incas do Peru na América do Sul. O fator de difusão do consumo e cultivo do fruto tem origem nas grandes navegações da Era Colombiana. Um livro de cozinha napolitana, escrito entre os anos 1692 e 1694, traz uma receita onde se instrui cozinhar pedaços de tomates sem pele e sementes, adicionados de temperos como salsinha, cebola, alho picado, sal, pimenta, azeite e vinagre, para se obter um molho de tomate “estilo espanhol”.³

Ao contrário do que se pensa, produtos derivados do tomate, como molhos e pastas, contêm licopeno em maior quantidade do que a fruta natural.⁴ O uso culinário do tomate é inquestionável: seja puro, acompanhado de outros alimentos, cozido ou em pasta. O seu uso terapêutico é propagado pela sua maior quantidade existente de licopeno em relação aos outros alimentos, assim como o seu uso mais frequente no dia a dia. Para avaliar o uso do licopeno de forma isolada ou por meio do consumo do tomate e seus derivados, com finalidade profilática e terapêutica, procuramos as melhores evidências científicas na literatura médica.

Em busca realizada no PubMed e na colaboração Cochrane, foram encontrados 42 estudos comparativos, incluindo relatos de casos, coortes, ensaios clínicos e revisões em geral. Dentre esses, nove estudos⁵⁻¹³ foram considerados neste artigo por trazerem dados específicos e essenciais, relacionados ao licopeno e sua principal fonte, o tomate, além de respeitarem critérios

metodológicos e ocuparem melhores níveis na pirâmide das evidências.

Uma revisão sistemática incluiu oito estudos, sendo cinco sem grupo controle, um com um grupo controle incomparável, e dois ensaios clínicos randomizados (ECR). Uma associação invertida foi observada entre a ingestão de licopeno e os níveis de antígeno prostático específico (PSA) em seis estudos. O consumo de licopeno resultou na redução dos sintomas do trato urinário e dor relacionados ao câncer. Na conclusão deste estudo, os autores dizem que as evidências disponíveis até o momento são insuficientes para tirar uma conclusão definitiva em relação à suplementação de licopeno em pacientes com câncer de próstata e mais ECR são necessários, com maior número de pacientes.⁵

Uma outra revisão forneceu uma visão geral sobre a eficácia da suplementação com tomate, produtos de tomate e do licopeno em desfechos, tais como biomarcadores, que causam danos ao DNA, e metabólitos da via do fator de crescimento insulino-dependente, em indivíduos saudáveis e pacientes com câncer de próstata. Estudos de intervenção demonstram que o consumo diário de uma porção de tomates ou seus derivados aumenta a resistência dos leucócitos mononucleares contra quebras de DNA induzidas por espécies oxigênio-reativas em voluntários saudáveis. Isso não ocorre com a suplementação de licopeno isolado. A conclusão dos autores foi que os dados de estudos clínicos com pacientes com câncer de próstata são escassos e contraditórios.⁶

Um estudo visou determinar se os 41 homens com câncer de próstata iriam aderir a uma dieta rica em produtos de tomate e um suplemento proteico de soja. Eles foram randomizados entre dois grupos: os do Grupo A (n = 20) consumiram produtos de tomate nas semanas 0 a 4, tendo com dose mínima de 25 mg de licopeno/dia. O Grupo B (n = 21) consumiu produtos de soja também entre as semanas 0 a 4, com dose de 40 g de proteína de soja/dia. Entre as semanas 4 e 8, todos

^I Médico, mestre e doutor em Medicina Interna e Terapêutica e Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM). Médico pesquisador do Centro de Pesquisas em Revisões Sistemáticas do Centro Cochrane do Brasil. Professor de Semiologia e Clínica Médica na Universidade Nove de Julho em São Paulo.

^{II} Farmacêutica e pesquisadora do Centro Cochrane do Brasil. Mestranda em Medicina Interna e Terapêutica e Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM).

^{III} Médico, mestre e doutorando em Medicina Interna e Terapêutica e Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM).

os homens consumiram uma dieta rica em tomate combinada com suplementos de soja. Durante as semanas 0 a 4, a média de ingestão de licopeno por dia para o Grupo A foi de 43 mg e, para o Grupo B, a média de consumo de soja foi de 39 g, mantendo-se semelhantes durante as semanas 4 a 8. O licopeno sérico aumentou de 0,72 para 1,21 mmol/l ($P < 0,0001$) e a excreção urinária de isoflavonas aumentou de não detectável a 54,1 mmol/l ($P < 0,05$) com oito semanas de intervenção na dieta. Os níveis séricos do PSA diminuíram entre as semanas 0 e 8 em 34% dos homens. O intervalo de confiança não foi fornecido e desfechos vitais não foram citados. O estudo revelou que pacientes com câncer de próstata consumiram dietas ricas em produtos de tomate e soja, com excelente aderência, porém, sem impacto clínico ou laboratorial relevante.⁷

Um estudo com 9.559 participantes analisou fatores de risco nutricional para câncer de próstata (Prostate Cancer Prevention Trial: Estados Unidos e Canadá, 1994-2003). A presença ou ausência de câncer foi determinada por biópsia da próstata, recomendada durante a avaliação devido a um elevado nível de PSA ou um exame digital retal anormais. A ingestão alimentar foi avaliada por um questionário de frequência alimentar e um questionário estruturado. O câncer foi detectado em 1.703 homens sendo 127 tumores em grau avançado. Não houve associação de nenhum nutriente ou suplemento com o risco de câncer de próstata de um modo geral. Risco de câncer de alto grau foi associado com alta ingestão de gorduras poliinsaturadas [odds ratio (OR) de 2,41, intervalo de confiança (IC) de 1,33 a 4,38]. O cálcio na dieta foi diretamente associado com câncer menos invasivo e inversamente associado ao câncer mais invasivo (OR de 1,27 com IC de 1,02 a 1,57 e OR de 0,43 com IC de 0,21 a 0,89, respectivamente). Nenhum consumo alimentar ou suplementar de nutrientes, muitas vezes sugerido para prevenção de câncer de próstata, incluindo licopeno, de ácidos graxos de cadeia longa, vitamina D, vitamina E e selênio, foi significativamente associado com o risco de câncer.⁸

Uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados incluiu nove estudos, e foram avaliados homens com diagnóstico de câncer de próstata ou com níveis de PSA elevados. A inclusão foi de estudos que apresentassem uma suplementação alimentar qualquer e não só com licopeno. Apenas um deles incluiu homens com câncer em estágio metastático. Uma redução significativa do PSA foi observada em alguns estudos que preconizaram uma dieta vegetariana com pouca gordura, bebida de soja e suplementação com licopeno. Essa revisão teve um número limitado de ensaios clínicos randomizados com licopeno nos quais as intervenções através de suplementação e da dieta parecem retardar a progressão da doença em homens com câncer de próstata, embora os resultados variem na sua significância estatística. Esse estudo foi inconclusivo para avaliar o impacto da dieta e intervenções com suplementação dietética sobre a reincidência e tratamento das morbidades associadas.⁹

Um estudo teve como objetivo investigar os efeitos da suplementação com licopeno em homens idosos com diagnóstico de hiperplasia prostática benigna (HPB). Um total de 40 pacientes com diagnóstico para HPB e livres de câncer de próstata foi randomizado para receber licopeno na dose de 15 mg/dia ou placebo por 6 meses. O desfecho primário do estudo foi a inibição ou a redução do nível sérico PSA. Os níveis de PSA diminuíram sem significância estatística no grupo licopeno, enquanto não houve mudança no grupo placebo. O aumento da próstata ocorreu mais no grupo placebo em relação ao grupo licopeno, também sem significância estatística. Os sintomas da doença avaliados através de um questionário específico para doenças da próstata (IPSS) foram melhorados em ambos os grupos, com um efeito não significativamente maior nos homens que tomaram suplementos de licopeno. Suplementos de licopeno foram seguros e bem tolerados. Importante é lembrar que, nesse estudo, o uso do licopeno não interferiu com os níveis de PSA, portanto, não interfere com a detecção precoce do câncer de próstata durante o consumo desse suplemento a longo prazo.¹⁰

Um estudo foi realizado na França com 30 homens saudáveis (50-70 anos) divididos aleatoriamente em dois grupos, usando tomates vermelhos, ricos em licopeno, e tomates amarelos sem licopeno. Este estudo objetivou verificar se a ingestão de curto prazo de tomate induz alterações nas concentrações séricas de componentes que modulam a expressão gênica potencial relacionada ao câncer em células LNCaP. Foram coletadas amostras de plasma antes e após as intervenções e incubadas com células cancerosas da próstata para medir a expressão de 45 genes-alvo. O estudo não mostrou qualquer diminuição da proliferação após a incubação das células LNCaP com o meio contendo 10% de soro humano. Em seguida, para avaliar melhor os efeitos potenciais do licopeno na proliferação celular, um experimento de dose-resposta foi realizado com licopeno e um placebo. Uma dose de licopeno muito acima das concentrações de licopeno obtido com os soros dos voluntários foi necessária para reduzir significativamente a proliferação celular. Como esperado, o placebo não teve nenhum efeito.¹¹

Um estudo brasileiro realizado no Rio Grande do Sul foi realizado em 43 pacientes com hiperplasia benigna da próstata que foram submetidos a ingestão diária de 50 g de extrato de tomate, uma vez por dia, durante 10 semanas consecutivas. Os níveis de PSA foram analisados antes, durante e após o consumo de extrato de tomate. Houve um decréscimo de 10,77% no antígeno prostático específico (PSA). Este foi um estudo piloto, não controlado, não randomizado portanto. Sua validade na escala de evidências é baixa, porém, extremamente útil para idealização de estudos com boa qualidade metodológica, como o tipo estudo clínico randomizado.¹²

Um estudo realizado no Canadá através de questionário de frequência alimentar quantificou a média de ingestão de licopeno em 25 mg por dia, com 50% desta representada por tomates frescos. Sabendo-se que os tomates processados são

mais ricos em licopeno,⁴ este estudo sugere que uma maior ingestão de tomates deveria ser aconselhada e que o valor de 35 mg/dia seria uma ingestão média diária apropriada deste antioxidante.¹³

Sabemos que as propriedades dos alimentos variam de acordo com características geográficas e condições climáticas dos locais onde são cultivados. A quantidade de licopeno existente no tomate e outros alimentos com certeza será diferente naqueles plantados no Canadá, no Brasil e na China.

Nós não conseguimos, até hoje, referendar um único alimento como fonte primordial de saúde e, neste artigo, o licopeno não foge à regra. Não existem evidências inquestionáveis suficientes para referendar o licopeno pra tratamento de afecções prostáticas, benignas ou malignas. Neste caso, recomenda-se o uso do tomate nas suas diferentes formas de apresentação culinária, puro, cozido, em pastas etc.

Como constatado na maioria dos estudos, a evidência crescente sugere que apenas uma porção de tomates ou produtos de tomate ingeridos diariamente pode apresentar um efeito protetor contra danos no DNA. Como esses danos parecem estar envolvidos na patogênese de algumas doenças da próstata, a ingestão regular de tomates ou produtos de tomate, ou que contenha licopeno, sugere um poder de prevenir a doença. Ensaios clínicos randomizados bem desenhados, contendo um número elevado de participantes, são necessários para estabelecer o papel de tomates e produtos do tomate na prevenção e terapia do câncer de próstata.

REFERÊNCIAS

1. Ames BN. Dietary carcinogens and anticarcinogens. Oxygen radicals and degenerative diseases. *Science*. 1983;221(4617):1256-64.
2. Agarwal S, Rao AV. Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases. *CMAJ*. 2000;163(6):739-44.
3. Ferri MG. O fruto e a semente. In: Ferri MG. *Botânica: morfologia externa das plantas (organografia)*. São Paulo: Nobel; 1983. p. 87-94.
4. Gärtner C, Stahl W, Sies H. Lycopene is more bioavailable from tomato paste than from fresh tomatoes. *Am J Clin Nutr*. 1997;66(1):116-22.
5. Haseen F, Cantwell MM, O'Sullivan JM, Murray LJ. Is there a benefit from lycopene supplementation in men with prostate cancer? A systematic review. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2009;12(4):325-32.
6. Ellinger S, Ellinger J, Stehle P. Tomatoes, tomato products and lycopene in the prevention and treatment of prostate cancer: do we have the evidence

from intervention studies? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006;9(6):722-7.

7. Grainger EM, Schwartz SJ, Wang S, et al. A combination of tomato and soy products for men with recurring prostate cancer and rising prostate specific antigen. *Nutr Cancer*. 2008;60(2):145-54.
8. Kristal AR, Arnold KB, Neuhauser ML, et al. Diet, supplement use, and prostate cancer risk: results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol*. 2010;172(5):566-77.
9. Van Patten CL, de Boer JG, Tomilson Guns ES. Diet and dietary supplement intervention trials for the prevention of prostate cancer recurrence: a review of the randomized controlled trial evidence. *J Urol*. 2008;180(6):2314-21; discussion 2721-2.
10. Schwarz S, Obermüller-Jevic UC, Hellmis E, et al. Lycopene inhibits disease progression in patients with benign prostate hyperplasia. *J Nutr*. 2008;138(1):49-53.
11. Talvas J, Caris-Veyrat C, Guy L, et al. Differential effects of lycopene consumed in tomato paste and lycopene in the form of a purified extract on target genes of cancer prostatic cells. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(6):1716-24.
12. Edinger MS, Koff WJ. Effect of the consumption of tomato paste on plasma prostate-specific antigen levels in patients with benign prostate hyperplasia. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39(8):1115-9.
13. Rao AV, Waseem Z, Agarwal S. Lycopene content of tomatoes and tomato products and their contribution to dietary lycopene. *Food Research International*. 1998;31(10):737-41. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T6V-3W5MFGV-8&_user=10&_coverDate=12%2F31%2F1998&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=gateway&_origin=gateway&_sort=d&_docanchor=&view=c&_searchStrId=1665087819&_rerunOrigin=google&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=91fa02e02cf61739920af6fadbc9400e&searchtype=a. Acessado em 2011 (3 mar).

INFORMAÇÕES

Endereço para correspondência:

Hernani Pinto de Lemos Júnior
Centro Cochrane do Brasil
Rua Pedro de Toledo, 598
Vila Clementino – São Paulo (SP)
CEP 04039-001
Tel./Fax. (11) 5575-2970/5579-0469
E-mail: cochrane.dmed@epm.br

Fonte de fomento: nenhuma declarada

Conflito de interesse: nenhum declarado

Data de entrada: 14 de fevereiro de 2011

Data da última modificação: 21 de março de 2011

Data de aceitação: 22 de março de 2011

PALAVRAS-CHAVE:

Lycopersicon esculentum.

Próstata.

Hiperplasia prostática.

Neoplasias da próstata.

Antígeno prostático específico.

RESUMO

Introdução: No dito popular, o tomate, fonte principal de licopeno, é útil para doenças da bexiga e próstata. Na indicação médica formal o licopeno inexistente.

Objetivo: Verificar na literatura científica estudos com boa qualidade metodológica sobre licopeno que nos dessem evidências para indicá-lo na saúde.

Métodos: Pelo grau de evidência, procuramos estudos inicialmente na Colaboração Cochrane e, depois, na Medline, Lilacs, Pubmed, procurando evidenciar os estudos com melhor qualidade metodológica.

Resultados: Encontramos três revisões sistemáticas. Duas delas foram em câncer de próstata e não encontraram evidências da efetividade do licopeno. Uma delas foi em câncer de próstata com metástases, também inconclusiva. Um "megatria" com quase 10.000 participantes não encontrou relação do uso de licopeno com melhora ou piora do câncer de próstata. Um ensaio clínico randomizado realizado em pacientes portadores de hiperplasia prostática benigna não encontrou diferenças estatisticamente significantes entre os grupos na redução do antígeno prostático específico (PSA). Um estudo piloto não randomizado encontrou uma diminuição significativa do PSA. Um estudo foi realizado em voluntários saudáveis para verificar o potencial de expressão gênica para câncer de próstata com e sem licopeno e foi encontrado um resultado favorável ao licopeno em altas doses.

Conclusão: Evidências fracas sugerem que apenas uma porção de tomates ou produtos de tomate ingeridos diariamente podem apresentar um efeito protetor contra danos no DNA. Não existem evidências na literatura científica até o momento que indiquem o uso do licopeno com elemento único, seguro e efetivo para prevenção ou tratamento das doenças referentes a próstata, benigna ou maligna. Ensaio clínicos randomizados bem desenhados, contendo um número elevado de participantes, são necessários para estabelecer o papel de tomates e produtos do tomate na prevenção e terapia das doenças prostáticas.