

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**INFLUÊNCIA DA INGESTÃO DIETÉTICA DE EXTRATO DE TOMATE NOS
NÍVEIS PLASMÁTICOS DE ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA)
EM PACIENTES COM HIPERPLASIA BENIGNA DA PRÓSTATA**

MAGDA EDINGER DE SOUZA

Orientador: Prof. Dr. Walter José Koff

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

2005

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**INFLUÊNCIA DA INGESTÃO DIETÉTICA DE EXTRATO DE TOMATE NOS
NÍVEIS PLASMÁTICOS DE ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA)
EM PACIENTES COM HIPERPLASIA BENIGNA DA PRÓSTATA**

MAGDA EDINGER DE SOUZA

Orientador: Prof. Dr. Walter José Koff

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre – RS

2005

S729i Souza, Magda Edinger de

Influência da ingestão dietética de extrato de tomate nos níveis plasmáticos de antígeno prostático específico (psa) em pacientes com hiperplasia benigna da próstata / Magda Edinger de Souza ; orient. Walter José Koff. – 2005. 146 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2005.

1. Neoplasias prostáticas 2. Antígeno prostático específico 3. Hiperplasia prostática 4. Extrato de tomate 5. Tomate 6. Licopenos I. Koff, Walter José II. Título.

NLM: WJ 762

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

AGRADECIMENTOS

A Deus por me oportunizar a vida e a tantas coisas boas.

À minha Mãe que há tempos não está de corpo presente ao meu lado, mas com certeza, de onde estiver, sempre me guia, protege e acompanha.

Ao meu Pai Alison, companheiro, amigo, incentivador e exemplo de caráter e dedicação, a todos e a tudo que faz. Obrigada por todos os ensinamentos, apoio em todos os momentos de minha vida e à proteção que sinto ao seu lado.

À Elina, minha mãe de corpo presente, que contribuiu em muito em minha formação e sempre me auxilia quando mais preciso, inclusive nas correções deste trabalho.

Ao Alessandro, meu grande amor, sempre me apoiando, incentivando, e me inspirando para sempre lutar pelos meus objetivos. Que bom que você faz parte de minha vida...

À minha prima Simim Li que me acolheu em seu lar para que pudesse realizar este trabalho tranquilamente. Tornou-se uma grande amiga a qual sei que posso contar para sempre.

Ao meu orientador Prof. Dr. Walter José Koff, sem nunca ter me visto antes, depositou sua confiança em mim e no meu projeto. Agradeço pelas grandes

oportunidades, pelo crescimento científico e profissional que adquiri neste trabalho e com sua convivência.

Ao Sr. Cláudio Oderich, que apenas por telefone, atendeu ao meu pedido para a realização desta pesquisa. Obrigada pelo incentivo à pesquisa científica, que na maioria das vezes é raro por empresas alimentícias.

Ao Prof. Dr. Adriano Brandelli e equipe do laboratório de Bioquímica do Instituto de Ciências e Tecnologia de Alimentos (ICTA) da UFRGS, que contribuiu prontamente com as análises realizadas dos teores de licopeno.

Às secretárias Norma da Silva e Patrícia Oliveira da Rosa pela dedicação e eficiência de seus trabalhos e, principalmente, pela amizade.

Ao Bioquímico Osmar de Oliveira pelas valiosas sugestões e disponibilidade para me auxiliar na compreensão de vários tópicos deste trabalho.

Ao Dr. Jair Dacás pelos vários momentos de simples trocas de idéias, que me oportunizaram em grande feito para realização desta pesquisa.

Às secretárias da Zona Oito pelo excelente serviço que prestam ao ambulatório de urologia.

Aos secretários Letícia Konrath e Luciano de Oliveira pela presteza de seus serviços junto ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

A todos os professores do Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas, em especial a Profa. Dra. Tânia Weber Furlanetto e ao Prof. Dr. Edison Capp pelas boas aulas e orientações quanto à realização de uma boa pesquisa.

A toda equipe do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo auxílio com pendências burocráticas e, principalmente, com a análise estatística deste trabalho.

A toda equipe da urologia, estudantes, residentes, médicos e professores, que por muitas vezes me auxiliaram a aprimorar e concretizar este trabalho.

Ao Sr. Adelmo Solimã do serviço de patologia, que me oportunizou o acesso às listas de pacientes que tinham realizado as biópsias, sem este auxílio, muito difícil ou quase impossível chegar aos pacientes.

Em especial, à minha grande amiga Raquel Hartmann, que no término deste trabalho me auxiliou na produção do artigo na língua estrangeira.

A todos meus amigos e demais familiares que sempre estiveram comigo nos bons e em outros momentos não muito bons.

Ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) que financiaram esta pesquisa.

E finalmente, a todos os pacientes, que são o motivo de nosso empenho para realização de pesquisas na área da saúde, e que sem eles, nada disto seria possível, o meu profundo agradecimento por terem participado deste projeto.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS.....	VIII
LISTA DE TABELAS	X
LISTA DE FIGURAS	XI
INTRODUÇÃO	1
1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	2
1.1 Câncer de Próstata (CaP)	2
1.2 Antígeno Prostático Específico (PSA).....	7
1.2.1 Estrutura, expressão, função e liberação para o sangue	8
1.2.2 Formas de PSA	10
1.2.3 Fatores que alteram os níveis plasmáticos de PSA.....	10
1.2.4 Possíveis funções do PSA no CaP e HPB.....	11
1.2.5 Uso do PSA como marcador tumoral e valores de referência	13
1.3 Dieta e CaP	15
1.4 Alimentos Funcionais	18

1.4.1 Tomate e derivados.....	19
1.4.1.1 Polpa de tomate	20
1.4.1.2 Molho de tomate.....	21
1.4.1.3 <i>Catchup</i>	21
1.4.1.4 Extrato e purê de tomate	21
1.4.2 Tomate: fonte de licopeno.....	22
1.5 Licopeno ($\Psi\Psi$ -caroteno).....	24
1.5.1 Estrutura e biossíntese.....	25
1.5.2 Outras fontes.....	28
1.5.3 Forma e biodisponibilidade do licopeno nos tomates.....	29
1.5.4 Metabolismo e distribuição nos tecidos.....	34
1.5.5 Estudos científicos	40
1.5.5.1 Estudo de coorte de dieta, estilo de vida e CaP (1989)	40
1.5.5.2 Ingestão de carotenóides e retinol em relação ao risco de CaP (1995)....	41
1.5.5.3 Produtos de tomates, licopeno e risco de CaP (2002).....	41
1.5.5.4 Dieta e CaP: um estudo de caso-controle na Grécia (1999).....	42
1.5.5.5 Ingestão de frutas e vegetais e risco de CaP (2000)	42
1.5.5.6 Altos níveis de licopeno plasmático e menor risco de CaP (1999)	43
1.5.5.7 Suplementação de licopeno antes de prostatectomia radical (2001).....	43

1.5.5.8 Licopeno e modulação de biomarcadores da carcinogênese (2002).....	44
1.5.5.9 Licopeno plasmático e tecidual como biomarcadores da oxidação (1999) ..	44
1.5.5.10 Pó de tomate, licopeno e restrição de energia em ratos (2003).....	45
1.5.5.11 Dieta contendo tomate, brócolis e licopeno em ratos (2004)	45
1.5.5.12 Meta-análise de estudos observacionais (2004)	46
1.5.6 Mecanismos de ação do licopeno	46
1.5.6.1 Função antioxidante	47
1.5.6.2 Inibição da progressão do ciclo celular	48
1.5.6.3 Indução da apoptose	49
1.5.6.4 Aumento da comunicação juncional do tipo gap	49
1.5.6.5 Inibição da transdução do sinal IGF-1	50
1.5.6.6 Inibição da expressão de interleucina-6 (IL-6)	51
1.5.6.7 Indução das enzimas de fase II.....	52
1.5.6.8 Inibição da sinalização e ativação androgênica	53
1.5.6.9 Mecanismos de interação dos efeitos do licopeno e perspectivas.....	55
1.5.7 Consumo de licopeno na prática nutricional.....	57
2 JUSTIFICATIVA	58
3 OBJETIVOS	59
3.1 Objetivo geral	59

3.2 Objetivos específicos	59
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
5 ARTIGO EM LÍNGUA ESTRANGEIRA	79
6 ARTIGO EM LÍNGUA VERNÁCULA	80
7 APÊNDICES.....	81
7.1 APÊNDICE A – Termo de Consentimento Informado	82
7.2 APÊNDICE B – Questionário de Coleta de Dados.....	83
7.3 APÊNDICE C – Controle de Ingestão	85
7.4 APÊNDICE D – Orientações ao Término da Pesquisa	86
7.5 APÊNDICE E – Lista dos Pacientes e Variáveis Analisadas	87
7.6 APÊNDICE F – Teor de Licopeno de Alguns Alimentos Vermelhos	88
7.7 APÊNDICE G - Teor de Licopeno do Lote de Extrato de Tomate.....	89

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CaP	Câncer de Próstata
cDNA	Ácido Desoxirribonucléico Clonado
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
GSTP1	Glutathione-S-transferase π 1
HPB	Hiperplasia Benigna da Próstata
hK1	Caliceína Renal-pancreática
hK2	Caliceína Glandular
hK3	PSA
HPFS	<i>Health Professionals Follow-up Study</i>
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LNCaP	Células Proliferativas de CaP Humano
mRNA	Ácido Ribonucléico Mensageiro
p/p	Parte Por Milhão
p/v	Peso Por Volume
PIA	Atrófica Inflamação Proliferativa
PIN	Neoplasia Intraepitelial Prostática
PSA	Antígeno Prostático Específico
PTHrP	Hormônio Paratireóidiano

TGF- β	<i>Transforming Growth Factor-Beta</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VLDL	Lipoproteína de Densidade Muito Baixa
DU-145	Células Proliferativas de CaP Humano
IL-6	Interleucina-6
IGFBP-3	<i>Insulin Growth Factor Binding Protein-3</i>
PC-3	Células Proliferativas de CaP Humano
FGF-2	<i>Fibroblast Growth Factor-2</i>
IGF-1	<i>Insulin-Like Growth Factor-1</i>
KB-1	Linhagem Celular de Câncer Oral Humano
α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
Ψ	Psi
ξ	Csi
π	Pi
ω	Ômega
8-OH-dG	8-OH-dioxiguanosina

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estimativa para o ano de 2005 das taxas brutas de incidência por 100 mil homens e o número de casos novos de CaP.....	4
Tabela 2 - Classificação do PSA conforme faixa etária	15
Tabela 3 - Comparação do teor de licopeno de um estudo realizado em Porto Alegre comparado com o encontrado na literatura internacional	23
Tabela 4 - Propriedades físicas do licopeno	27
Tabela 5 - Teor de licopeno de algumas frutas vermelhas	29
Tabela 6 - Composição de isômeros de produtos derivados de tomate	31
Tabela 7 - Influência do processamento na isomeração de licopeno nos alimentos ...	32
Tabela 8 - Isômeros de licopeno em sangue e tecidos de humanos e ratos	37
Tabela 9 - Níveis de licopeno em tecidos humanos.....	39

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Localização da próstata	2
Figura 2. Representação espacial das taxas brutas de mortalidade por CaP, por 100 mil homens, nas Unidades da Federação, entre 1995 e 1999.....	5
Figura 3. Estrutura molecular do licopeno.....	26
Figura 4. Estrutura dos isômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> do licopeno.....	30
Figura 5. Modelos de ação propostos do licopeno para redução do risco de CaP	56

INTRODUÇÃO

O estado nutricional de populações que vivem em alguns países industrialmente desenvolvidos pode, claramente, ser mostrado pelas tendências desfavoráveis quanto ao excesso de consumo de gorduras, principalmente os ácidos graxos *trans*, de consumo de açúcar e sal e, ainda, diminuição do consumo de carboidratos complexos, frutas e vegetais. Esta tendência, que indica déficit do consumo de muitos nutrientes essenciais para o organismo humano e um aumento de nutrientes não tão benéficos para uma vida saudável, vem refletindo sob forma de uma elevada incidência de doenças crônico-degenerativas como: doenças cardiovasculares, obesidade, hipertensão, diabetes (todas estas juntas = Síndrome Plurimetabólica ou Síndrome-X) e vários tipos de câncer.

A famosa frase de Hipócrates há cerca de 2500 anos atrás, em que ele dizia: “Faça do alimento o seu medicamento”, está recebendo interesse renovado. Atualmente, para muitos pesquisadores a única saída para alterar dados tão preocupantes é o aumento do consumo de grãos, frutas e vegetais, fazendo com que a população reveja seus hábitos alimentares e siga o que Hipócrates pregava há milênios atrás.

Apesar da conexão entre dieta e saúde ser reconhecida há muito tempo, foi nas últimas décadas que se descobriu cada vez mais como a dieta pode prevenir doenças (1).

1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1.1 Câncer de Próstata (CaP)

A próstata é uma glândula (Figura 1) que faz parte do aparelho reprodutor masculino, tem seu nome derivado do grego, *pro-histamai*, que significa “estar à frente”, designando a estrutura que está logo distal à bexiga. Sua forma é comparada a de uma castanha e é atravessada pela uretra. A próstata é responsável pela produção do líquido prostático, secreção que, juntamente com o produto das vesículas seminais e das glândulas periuretrais, irá constituir o esperma, líquido expelido durante a ejaculação. As secreções da próstata e das vesículas seminais representam 70% do esperma. A secreção prostática contém a espermina, a qual atua na liquefação do esperma. O líquido prostático participa na nutrição e preservação dos espermatozoides (2).

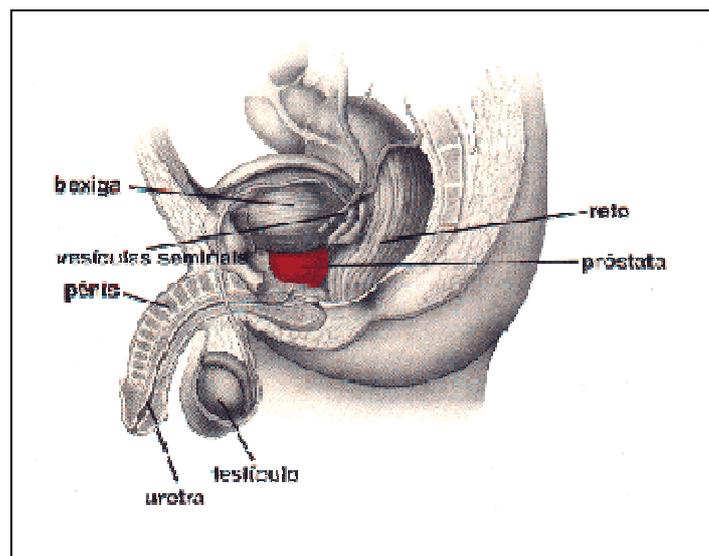


Figura 1. Localização da próstata

Fonte: <<http://www.andre.sasse.com/prostep.htm>> (3)

O câncer de próstata (CaP) é o câncer não-cutâneo mais diagnosticado nos EUA, sendo relatados anualmente mais de 200 mil casos, o que representa acima de 35% de todos os tumores que afetam os homens, resultando em 40 mil mortes anuais, motivo pelo qual é classificado como o de maior incidência entre os homens e o segundo, como causa de morte (4).

A incidência do CaP varia de 50 a 150 vezes entre diferentes áreas (5). As mais altas taxas de incidência e morte são encontradas entre os homens afro-americanos, seguidos pelos suecos e canadenses. Por outro lado, as mais baixas taxas são detectadas em países asiáticos como, por exemplo a China, onde as taxas representam 4% daquelas encontradas no Canadá (6).

Estudos com migrações têm demonstrado que o risco para o câncer de próstata é predominantemente influenciado por fatores ambientais tais como, o estilo de vida, dieta e outros. Quando indivíduos provenientes de áreas de baixa incidência da doença migram para regiões com elevada incidência, irá observar-se, em alguns anos, maior incidência de CaP neste grupo e nas gerações seguintes, tornando-se similar às altas taxas encontradas no local para o qual migraram (7,8). Somente 9% de todos os casos têm sido diretamente relacionados com história familiar, os quais contribuem principalmente para o risco em homens jovens. Nestes casos a atribuição do risco a fatores genéticos pode ser maior que 43% (9).

O número de casos novos de câncer de próstata estimados para o Brasil, em 2005, é de 46.330. Estes valores correspondem a um risco estimado de 51 casos novos a cada 100 mil homens. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o CaP será o mais freqüente em todas as regiões e a região Sul possui a maior estimativa de risco. Na Tabela 1 as estimativas para 2005 estão distribuídas por região do território brasileiro, estado do Rio Grande do Sul e a capital gaúcha (10).

Tabela 1 - Estimativa para o ano de 2005 das taxas brutas de incidência por 100 mil homens e o número de casos novos de CaP

Local	Taxa Bruta	Casos
Região Sul	69	9.160
Região Sudeste	63	24.220
Região Centro-Oeste	46	2.980
Região Nordeste	34	4.460
Região Norte	20	1.510
Rio Grande do Sul	83	4.440
Porto Alegre	107	730
Brasil	51	46.330

Fonte: Estimativa 2005: Incidência de Câncer no Brasil, 2004 (10)

A mortalidade por CaP é relativamente baixa, o que reflete, em parte, seu bom prognóstico. Nos países desenvolvidos a sobrevida média estimada, em cinco anos, é de 64% (variando entre 79 e 22%); enquanto que, para os países em desenvolvimento, a sobrevida média é de 41% (entre 39 e 43%). A média mundial estimada é de 58% (10).

O CaP é a quarta causa de morte por neoplasias no Brasil, correspondendo a 6% do total de óbitos por este grupo nosológico. A taxa de mortalidade bruta vem apresentando um ritmo de crescimento acentuado, passando de 3,73/100 mil homens em 1979 para 8,93/100 mil homens em 1999, o que representa uma variação percentual relativa de 139% (11).

Na região Sul do Brasil se observou uma maior taxa de mortalidade da doença, entre 1995 e 1999, que está representada na Figura 2.

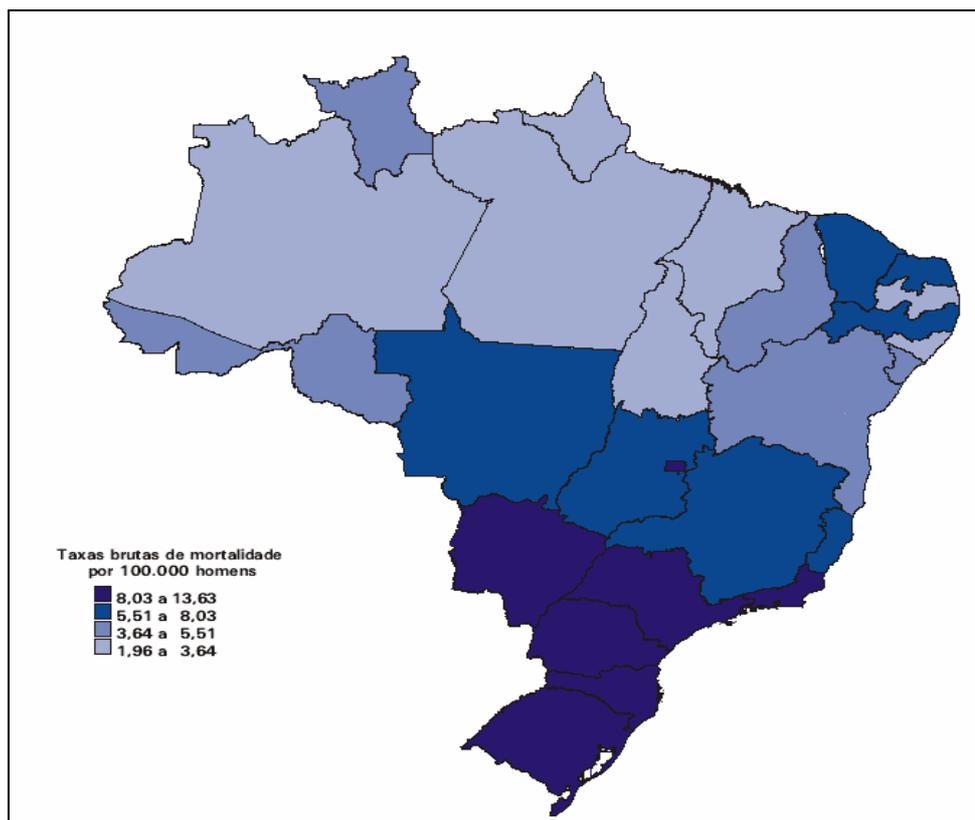


Figura 2. Representação espacial das taxas brutas de mortalidade por CaP, por 100 mil homens, nas Unidades da Federação, entre 1995 e 1999

Fonte: Atlas de Mortalidade por câncer no Brasil 1979-1999, 2002 (11)

Assim como em outros cânceres, a idade é um marcador de risco importante, uma vez que tanto a incidência como a mortalidade aumenta exponencialmente após a idade de 50 anos. História familiar de pai ou irmão com CaP, antes dos 60 anos de idade, pode aumentar o risco em 3 a 10 vezes em relação a população geral; podendo refletir tanto características herdadas geneticamente quanto estilos de vida compartilhados (12).

Duas recentes revisões de alimentação e políticas de nutrição concluíram que um alto consumo energético, excessivo consumo de carne vermelha e gordura de origem animal, bem como as aminas heterocíclicas e hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, podem aumentar o risco de CaP. Enquanto que o consumo de frutas, vegetais ricos em carotenóides, leguminosas, cereais integrais, alimentos ricos em

vitaminas A, D e E e no mineral selênio podem exercer um efeito protetor contra o CaP, como também em outras doenças crônicas não transmissíveis (13,14).

O CaP envolve a proliferação de células epiteliais localizadas predominantemente na zona periférica da glândula prostática. Contudo, a exata etiologia da doença ainda é desconhecida. O caráter atípico de evolução do CaP pode ir de uma lesão latente focal para um estágio localmente avançado, ou para uma doença metastática sem passar pelas fases de nódulos localizados no interior da glândula (15).

A importância da testosterona no desenvolvimento do CaP é relacionada por achados, considerando que a doença raramente ocorre em homens castrados ou homens com deficiência da 5- α -redutase (enzima que converte a testosterona no metabólito ativo 5- α -diidrotestosterona) (16).

Estudos da biologia da próstata sugerem que a 5- α -diidrotestosterona é o principal andrógeno responsável pelo crescimento tumoral maligno e benigno da próstata (Hiperplasia Benigna da Próstata– HPB) (17).

Em grande número de casos, o tumor pode apresentar um crescimento lento, podendo levar até 15 anos para atingir 1 cm³ de massa tumoral, independente do crescimento normal da glândula, fazendo com que não apresente qualquer sintoma. Por esse motivo, o exame periódico deve ser realizado, mesmo sem sintomas, para uma detecção precoce da doença, com maiores oportunidades de tratamento e cura (18).

A mortalidade por CaP é particularmente suscetível a intervenções médicas primárias, tais como níveis plasmáticos de antígeno prostático específico (PSA) e o toque retal. De 1988 a 1995, a diminuição da percentagem de mortes devido ao CaP, em relação às mortes em geral, deveu-se ao grande aumento do número de

homens diagnosticados com CaP, que morreram por outras causas. A detecção de doença localizada e de baixo grau, ao invés da doença em estágio avançado e com grau histológico desfavorável, tem sugerido o benefício do rastreamento na redução da mortalidade (19).

O teste de PSA em conjunto com o toque retal realizados anualmente, são considerados o cuidado padrão para o rastreamento de CaP em homens com 50 anos ou mais e, a partir dos 40 anos, em descendentes de afro-americanos ou com história familiar da doença (20,21).

O diagnóstico do CaP é realizado pelo estudo histopatológico do tecido obtido pela biópsia da próstata, que deve ser considerada sempre que houver anormalidades no toque retal ou na dosagem de PSA. O relatório anatomopatológico deve fornecer a graduação histológica do sistema Gleason, cujo objetivo é informar sobre a provável taxa de crescimento do tumor e sua tendência à disseminação, além de auxiliar na determinação do tratamento ideal para o paciente (12).

1.2 Antígeno Prostático Específico (PSA)

O antígeno prostático específico, mais conhecido na sua sigla, em inglês, PSA – *Prostate Specific Antigen*, foi identificado pela primeira vez, em 1970, em extratos de tecido prostático (22). Já, em 1971 foi detectado no fluido seminal (23). Porém, foi em 1979 que foi purificado e caracterizado (24) e, finalmente em 1980, foi detectado no soro (25). Assim, desde fins dos anos 80, o PSA tem sido usado amplamente na prática clínica e tornou-se o mais importante marcador tumoral para o CaP. O PSA juntamente com o toque retal, melhorou a detecção de CaP e liderou o tempo para diagnóstico (21).

Embora o PSA não seja “câncer específico”, podendo estar aumentado em outras doenças prostáticas, é considerado um dos melhores marcadores tumorais disponíveis atualmente na medicina (21,26).

1.2.1 Estrutura, expressão, função e liberação para o sangue

O PSA é uma serino-protease de cadeia simples de 33 quiloDaltons (24) que pertence a família das calicreínas teciduais, localizando-se no cromossomo 19q13.4 (27).

Calicreínas foram, inicialmente, definidas como serino proteases que digerem certas proteínas de alto peso molecular para liberar peptídeos bioativos. As calicreínas são divididas entre duas famílias: calicreínas teciduais e calicreínas plasmáticas (28,29). Atualmente existem três calicreínas humanas teciduais identificadas: hK1 (calicreína renal-pancreática), hK2 (calicreína glandular) e hK3 (PSA). Porém, a clonagem de cDNA e o sequenciamento do genoma humano, revelou um total de 15 genes de calicreínas teciduais no cromossomo 19q13.3-q13.4. Estas são codificadas por cinco exons de tamanho similar e possuem 40-80% de homologia na seqüência (27,30).

O PSA enzimaticamente ativo contém 237 aminoácidos. Baseado no seu cDNA, o PSA é sintetizado com uma seqüência sinal de 17 aminoácidos (preproPSA), a qual é removida durante a síntese, gerando uma proteína precursora inativa de 244 aminoácidos (proPSA) (31). Na ativação, o pró-peptídeo (Ala-Pro-Leu-Ile-Leu-Ser-Arg) aminoterminal é liberado pela quebra da ligação peptídica entre Arg-Ile (32).

Os genes das calicreínas são expressos em múltiplos tecidos e na maioria são regulados por hormônios esteroidais. O PSA e o hK2 são expressos primariamente na próstata e regulados por andrógenos (33,34).

O gene PSA é o alvo do receptor de andrógenos, que interage com os elementos de resposta aos andrógenos, na região promotora do gene de PSA. Assim, o gene do receptor de andrógenos regula a transcrição do gene de PSA. Os genes alvos específicos, que induzem à proliferação celular na próstata são desconhecidos, mas um dos candidatos é o PSA, regulado pelos andrógenos na próstata (35).

Os substratos do PSA incluem semenogelina I, semenogelina II e fibronectina. A hidrólise destas proteínas causa a liquefação do sêmen e a liberação da motilidade do espermatozóide (36).

O PSA é elaborado pelas células colunares acinares e ductais da próstata, que são limitadas por células basais. As células basais, por sua vez, são cercadas por uma membrana basal que geralmente está presente. A membrana basal é circundada pelo estroma prostático, compreendido primariamente por fibras musculares lisas e fibroblastos. Embebida no estroma encontra-se a vascularização prostática, que é limitada pela membrana basal capilar e pelas células endoteliais. Assim, para atingir a circulação sistêmica, o PSA deve cruzar todas estas barreiras. Isto explica porque a quantidade de PSA na circulação é de milhares a milhões de vezes inferior à encontrada no sêmen (23,37).

O tecido de CaP libera 30 vezes mais PSA, na circulação, do que o tecido normal e, 10 vezes mais, do que o tecido de HPB (23). Um aspecto precoce do CaP é o rompimento da camada de células basais e da membrana basal, esta perda da arquitetura glandular normal parece permitir que se amplie o acesso de PSA na circulação periférica (38,39).

1.2.2 Formas de PSA

No ejaculado, o PSA apresenta-se sob a forma livre (forma ativa), mas no plasma, a maior parte encontra-se complexado a inibidores da protease e somente uma pequena porção na forma livre (40). Aproximadamente 70-90% do *pool* de PSA total está covalentemente complexado à proteína α_1 -antiquimiotripsina. O PSA aparece complexado, em menores quantidades, a membros da super família de inibidores de serino-proteases (serpinas), como a α_1 -antitripsina e o inibidor de proteína C (41). O PSA também pode estar complexado a outro inibidor de protease chamado α_2 -macroglobulina, mas esta forma não é detectada pelos imunoenaios disponíveis, pois os epitopos do PSA estão bloqueados pela α_2 -macroglobulina (42).

O PSA plasmático remanescente, entre 10 e 30% do *pool* de PSA total, existe em um estado não complexado e é conhecido como PSA livre (43,44).

Clinicamente, a diferença entre PSA total e PSA livre equivale ao PSA complexado. A percentagem de PSA livre relativa ao PSA total, ou à relação PSA livre/PSA total é calculada. O índice PSA livre/PSA total aparece mais baixo em muitos pacientes com CaP e auxilia na discriminação entre o normal e o CaP (45).

1.2.3 Fatores que alteram os níveis plasmáticos de PSA

Além do CaP, muitos fatores podem causar aumento de PSA total, incluindo manipulação prostática pelo toque retal, biópsia de próstata, cistoscopia, ressecção transuretral da próstata, ou condições benignas como hiperplasia benigna da próstata (HPB), retenção urinária e prostatite (46). Portanto, é sugerido determinar os níveis de PSA plasmáticos antes do exame de toque retal e cistoscopia para eliminar qualquer fator de confusão, que possa colaborar para a elevação dos níveis de PSA (47). Em pacientes que realizaram biópsia de próstata, foi verificado que o

retorno aos valores basais de PSA ocorrem numa mediana de 14 a 17 dias após o procedimento, com vários pacientes mantendo a elevação persistente por um mês. Portanto, é prudente aguardar de quatro a seis semanas após a resolução de um evento como biópsia de próstata ou prostatite, antes de usar um valor de PSA para conduta clínica (21).

O nível plasmático de PSA pode ser alterado por algumas terapias farmacológicas. O tratamento para próstatas volumosas com a finasterida, que é um potente inibidor da 5- α -redutase tipo 2, enzima intracelular que converte a testosterona em 5- α -diidrotestosterona (2), diminui os valores de PSA total em aproximadamente 50% após o uso. Assim, sugere-se que os níveis de PSA sejam corrigidos para pacientes que usam finasterida, multiplicando-se o valor do PSA por dois (21).

A quantidade de PSA total também pode ser influenciada por dieta rica em fibras, terapias com anti-andrógenos e estrógenos, disfunção hepática e ejaculação, embora o último seja controverso (47).

1.2.4 Possíveis funções do PSA no CaP e HPB

A concentração de PSA tem sido usada como um marcador tumoral na progressão do CaP, embora o PSA pareça desempenhar importante função no crescimento normal da próstata e na carcinogênese desse órgão. Há alguns estudos que indicam mecanismos, pelos quais, o PSA pode ter efeitos promotores ou inibidores do tumor. O PSA possui uma capacidade proteolítica no micro-ambiente do tumor, podendo influenciar no desenvolvimento e progressão do CaP (45).

Uma das proteínas que pode ser digerida pelo PSA é a IGFBP-3 (*Insulin Growth Factor Binding Protein-3*), que é produzida por células epiteliais da próstata. A IGFBP-3 é o principal transportador de IGF-1 (*Insulin-Like Growth Factor-1*) no plasma

(48,49). O IGF-1 é um fator de crescimento para o CaP e o aumento dos níveis plasmáticos de IGF-1 tem se mostrado um fator de risco para o CaP (50,51).

O PSA pode também fragmentar proteínas que interferem na migração das células e metástases. O PSA possui capacidade de fragmentar glicoproteínas da matriz extracelular, como a fibronectina e a lamina, e estudos *in vitro* tem mostrado que a microinvasão de células LNCaP (células proliferativas de CaP) podem ser inibidas por anticorpos neutralizantes de PSA (52). A própria matriz extracelular pode ter efeitos na produção de PSA, uma vez que as células de câncer de próstata, cultivadas sobre a matriz extracelular, secretam mais PSA do que células que crescem sobre plásticos dos frascos de cultura (53). O PSA e a hK2 podem quebrar e ativar o ativador de plasminogênio tipo uroquinase, o qual pode aumentar a invasão das células tumorais, contudo o hK2, provavelmente, possui uma maior capacidade para esta atividade que o PSA (54).

Um outro alvo do PSA na próstata é a proteína relacionada ao hormônio paratireóidiano (PTHrP), pois a clivagem e inativação do PTHrP pelo PSA pode ter importância fundamental no aparecimento da metástase óssea no CaP (55). O PSA tem uma potente atividade mitogênica *in vitro* para os osteoblastos, o qual pode ser mediada por ativação de TGF- β (*Transforming Growth Factor- β*) ou por modulação proteolítica dos receptores de superfície da célula osteoblasto (56). Estes achados são significativos, uma vez que sugerem não só uma função para o PSA nas metástases dos ossos, mas também respostas osteoblásticas. Todavia, o PSA pode também degradar a proteína relacionada ao PTHrP, o qual anula os efeitos mitogênicos do TGF- β nos osteoblastos (57,58).

Em contraste à atividade promotora do tumor, o PSA pode ter efeitos antiangiogênicos pela quebra do plasminogênio, gerando peptídeos com atividade

semelhante a angiostatina (59), ou por inativação de indutores angiogênicos FGF-2 (*Fibroblast Growth Factor-2*) e VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) (60).

Porém, todos os mecanismos sugeridos pelo PSA ainda precisam ser melhores estabelecidos *in vivo*. E também, há uma escassez de modelos animais adequados para estudar *in situ* os efeitos do PSA no desenvolvimento tumoral. Por isso, ainda não está esclarecido se o PSA é um simples marcador tumoral ou se tem alguma habilidade intrínseca de alterar a progressão do tumor (45).

1.2.5 Uso do PSA como marcador tumoral e valores de referência

Os testes padrões iniciais para detecção precoce do CaP em rastreamento, sugeridos pela *American Urologic Association*, *American Cancer Society* e Sociedade Brasileira de Urologia, são o toque retal e o PSA total plasmático (61,62). Estes exames devem ser realizados anualmente em todos os homens de 50 anos ou mais ou, iniciar aos 40 anos, para aqueles de descendência afro-americana ou com uma história familiar de CaP (20,21).

A dosagem do PSA surgiu como teste promissor na detecção precoce do câncer de próstata, porém a relação custo-benefício deve ser cuidadosamente avaliada. A primeira dificuldade na avaliação da sensibilidade e especificidade do teste é a falta de consenso sobre o ponto de corte ideal e clinicamente significativo, com autores propondo valores que vão de 3 a 10 ng/ml. Considerando um ponto de corte em 4 ng/ml, a sensibilidade estimada varia de 35 a 71% e a especificidade, de 63 a 91%. Estudos que estimaram seu valor preditivo positivo apontam para valores em torno de 28%, o que significa que cerca de 72% dos pacientes com dosagem de PSA alterada são submetidos a biópsias desnecessárias (12).

Estudos recentes dos anos 90 confirmam que o PSA total poderia ser usado para identificar pacientes com CaP (63,64). Como uma ferramenta de rastreamento do CaP, o PSA foi claramente mais sensível que o toque retal, mas é pouco específico. Quando comparado com a fosfatase ácida prostática, o PSA plasmático demonstrou ser o marcador mais sensível para detecção do CaP. Contudo, nenhum foi altamente específico (65). Estes achados tem guiado para o amplo uso do teste de PSA para detecção precoce do CaP, contudo o valor apropriado para o teste de PSA permanece incerto (45).

Resultados de um grande ensaio multicêntrico, sugerem o uso de PSA total maior que 4 ng/ml como ponto de corte para realizar uma biópsia de próstata (66). Porém, o uso de um único valor para homens de todas as idades resultam na exclusão de um alto número de pacientes com a doença precoce, clinicamente significativa, uma vez que 20-50% do CaP ocorrem em homens com PSA total menor que 4 ng/ml (67,68).

Há esforços para melhorar a acurácia do diagnóstico do rastreamento por PSA total. Como o PSA no sangue normalmente aumenta com a idade (refletindo em parte a HPB) e é influenciado pela raça ou ambos, idade e raça, foi sugerido o uso de uma tabela (Tabela 2) de valores de PSA idade-específica (37,69,70). Já, com o auxílio do ultrassom transretal para medir o volume da próstata, o PSA pode ser normalizado conforme o tamanho da próstata dando a “densidade do PSA”, que com densidade maior que 0,15 ng/ml/cc sugere-se CaP (71). Outra abordagem tem sido o acesso na “velocidade do PSA”, cujos valores maiores que 0,75 ng/ml por ano sugerem CaP (72). Porém, fica claro, que todos estes ajustes dos valores de PSA são limitados e merecem uma análise médica rigorosa para serem considerados.

Tabela 2 - Classificação do PSA conforme faixa etária

Idade (anos)	PSA (ng/ml)
40 – 49	0 – 2,5
50 – 59	0 – 3,5
60 – 69	0 – 4,5
70 – 79	0 – 6,5

Fonte: Stefani *et al.*, 2002, p283 (70)

O início e crescimento do CaP, são tipicamente acompanhados pelo aumento dos níveis plasmáticos de PSA, bem como o crescimento de metástase (21,73,74). Assim, é razoável presumir que alguma intervenção que afeta o retardo ou previne o CaP, poderia ter resposta nos níveis de PSA no plasma (75).

1.3 Dieta e CaP

Os efeitos da dieta na incidência de vários tipos de cânceres, tem sido sugerida por experimentos animais desde o início do século XX (76,77). Contudo, somente durante as duas últimas décadas do século que a ampla comunidade médica veio apreciar que a dieta é, provavelmente, um importante fator na causa e prevenção de vários tipos de câncer. A maior parte do interesse nas derivações dietéticas vem de grandes variações nas taxas específicas de câncer em diferentes países, juntamente com mudanças dramáticas na incidência entre populações que migraram para regiões com taxas diferenciadas do país de origem. Contudo, os achados não implicam uma dieta específica. Cada observação sugere a importância de modificar alguns fatores que potencialmente podem causar ou prevenir o câncer (78).

A influência dos diversos fatores alimentares na patogenia do CaP, seja na prevenção ou progressão, tem sido sustentado por variações mundiais na incidência e

mortalidade (79), estudos migracionais (80,81) e ao aumento na prevalência de CaP em vários países atribuído a mudanças dietéticas (82). Estudos animais também têm demonstrado o impacto da dieta no CaP induzido experimentalmente (83).

Na Ásia, onde a dieta é baixa em gordura animal e rica em proteína de soja, a incidência de CaP é muito baixa (84,85). Já, em países industrializados do ocidente, a dieta é tipicamente alta em gordura animal (30-40% das calorias advindas das gorduras) e a incidência de obesidade e CaP são concomitantemente maiores (86,87).

Numerosos estudos epidemiológicos (88,89), estudos de caso-controle (90,91) e alguns ensaios prospectivos randomizados (92,93), têm tentado definir a relação entre dieta ou hábitos alimentares e desenvolvimento de CaP. Porém, na grande maioria, estes estudos são considerados de fraca evidência, pois são estudos observacionais. O ideal seria que todas as hipóteses sobre dieta e câncer fossem evoluindo para ensaios clínicos randomizados controlados em humanos. Mas estes estudos na área de nutrição são raros, pois além de serem por períodos muito longos e requererem grandes investimentos, há uma grande dificuldade para testar alimentos ou hábitos alimentares em um estudo deste tipo (94). Somente seria possível através de suplementos, como no estudo SELECT (95). Também, sabe-se que a absorção dos nutrientes dos alimentos íntegros são mais efetivos que por cápsulas de suplemento alimentar (96).

A influência entre gordura da dieta e desenvolvimento do CaP é, possivelmente, relacionada ao aumento das concentrações de hormônio sexuais que ocorre em homens com dieta rica em gordura saturada de origem animal (93,97,98).

A obesidade também tem sido relacionada com aumento do risco de CaP (98,99).

A relação entre o consumo de carne vermelha em excesso e o aumento do risco de metástase no CaP pode ser devida à geração de radicais livres por múltiplos mecanismos (93,100,101).

Mas além da gordura saturada, geralmente de origem animal, há gorduras saudáveis como, por exemplo, os ácidos graxos de cadeia longa ω -3 e ω -6 na prevenção do CaP. Rose *et al.* (102) revisaram múltiplos mecanismos que devem ser sugeridos para explicar os efeitos preventivos contra o CaP, incluindo inibição da angiogênese, crescimento celular e transformação neoplásica, bem como estimulação da apoptose. Todos estes efeitos devem ser mediados pela inibição da produção de eicosanóides.

A mudança do tecido prostático por radicais livres é aumentada em proporção com a severidade do CaP (103,104). Estes estudos têm demonstrado que a mudança no DNA, induzida por radicais livres, é maior nos tecidos prostáticos com câncer do que os sem câncer. Assim, há a hipótese que mecanismos antioxidantes podem reduzir o risco de CaP por efeito na redução de radicais livres.

Vários estudos (105-110) têm identificado várias substâncias dietéticas com propriedades antioxidantes e um efeito inibitório no desenvolvimento e/ou na progressão do CaP. As substâncias encontradas em alimentos com potencial antioxidante mais estudadas são: vitaminas A, C, E, o mineral selênio, compostos fenólicos (fitoestrógenos e polifenóis) e os carotenóides. Também há outras substâncias que alguns estudos indicam como protetores do CaP, mas não por mecanismos antioxidantes, que são: as fibras, o cálcio e a vitamina D.

1.4 Alimentos Funcionais

“Qualquer alimento ou parte de um alimento que proporciona benefícios à saúde, incluindo a prevenção e tratamento de doenças, além de satisfazer os requerimentos nutricionais tradicionais”, é assim que pode ser definido o termo alimento funcional, que surgiu pela primeira vez, publicado em 1993, na revista *Nature* (111). Nem terminologia ou conceito de alimentos funcionais existiam até 1984, quando um grupo de pesquisadores no Japão iniciou um grande projeto de escala nacional sob o patrocínio do governo japonês, para explorar a interface entre medicamento e alimento (112).

A Portaria nº398 de 30/04/1999 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Ministério da Saúde no Brasil diz que “é alimento funcional todo aquele alimento ou ingrediente que, além das funções nutricionais básicas, quando consumido como parte da dieta usual, produza efeitos metabólicos e/ou fisiológicos e/ou efeitos benéficos à saúde, devendo ser seguro para consumo sem supervisão médica” (113).

Cientistas de todo o mundo têm descoberto diversas substâncias existentes nos alimentos com potencial antioxidante, anti-carcinogênico, anti-hipertensivo e imunomoduladores (114).

Entre os alimentos funcionais de origem animal mais investigados atualmente, destacam-se os laticínios (probióticos), peixes e óleos de peixe (ácido graxo ω -3). Já, os de origem vegetal, que são estudados em maior número, se destacam a soja (fitoestrógenos isoflavonas, saponinas, ácidos fenólicos e ácido fítico), as crucíferas – repolho, couve-flor e brócolis - (glicosinolatos), o alho (alicina), a linhaça (lignanas), frutas cítricas (limonóides), chá verde (polifenóis), uvas e vinho

(compostos fenólicos e resveratrol), cereais (fibra solúvel β -glucana) e, finalmente, o tomate (licopeno), que neste trabalho terá maior destaque.

1.4.1 Tomate e derivados

O tomate (*Lycopersicon esculentum* Mill) é um fruto verdadeiro que é, usualmente, colhido no estágio verde-maduro, pelo fato dos centros de comercialização estarem distantes dos locais de colheita. Sendo um fruto climatérico, o seu amadurecimento inicia-se com a elevação da atividade respiratória, o que acarreta uma série de transformações em suas características físico-químicas. Dentre elas, as mais importantes são a perda da clorofila, a síntese de carotenóides e o amolecimento dos tecidos (115).

O tomate é proveniente da Região Andina, que vai do norte do Chile, passando pelo Peru até o Equador, entre o Oceano Pacífico, os Andes e as Ilhas Galápagos. Mas foi no México que começou a ser cultivado. Seu nome vem do *Nahuatl* (grupo étnico mexicano) onde a espécie era conhecida como *tomatl*. A planta foi levada para a Espanha e Itália no início do século XVI. Da Itália, o tomate se espalhou para França e Inglaterra. De início, o tomateiro era usado somente como ornamento, visto que era considerado venenoso pelos europeus. Somente a partir do século XIX é que passou a ser consumido como alimento e se difundiu pelo resto do mundo (116,117).

No Brasil, o cultivo do tomate foi introduzido pelos imigrantes italianos ao final do século XIX. Entretanto, o real desenvolvimento ocorreu com a vinda dos imigrantes japoneses que produziam o fruto somente para fins de consumo *in natura*. Mas foi a partir da Segunda Guerra Mundial que a indústria do tomate teve início no Brasil (116).

Tomates são importantes na agricultura de todo o mundo, tanto em termos de produção quanto em valor econômico, estando entre os frutos mais industrializados do mundo. Nos EUA o consumo *per capita* de tomate ocupa o segundo lugar na lista dos produtos de origem vegetal, perdendo apenas para a batata (118,119).

O fruto tomate é composto de pele, pericarpo e conteúdos loculares. As cavidades loculares são preenchidas com um parênquima celular gelatinoso que circundam as sementes. Normalmente os tomates contêm de 5-10% de matéria seca, das quais aproximadamente 75% são solúveis e cerca de 1-3% consiste de pele e sementes. Aproximadamente metade do total da matéria seca é reduzida em açúcares e cerca de 10% é ácido orgânico, principalmente ácido cítrico e maláxico. Mais que 80% dos tomates processados são consumidos sob forma de suco, polpa, molho, purê e extrato de tomate (120).

Tomate e produtos derivados são considerados saudáveis por várias razões. Eles são pobres em gorduras e calorias, são ricos em vitaminas A e C, potássio e carotenóides (120,121).

1.4.1.1 Polpa de tomate

A polpa de tomate é obtida através dos processos de extração e refinação do tomate previamente triturado e aquecido, cuja finalidade é separar pele e semente da polpa. Após esta etapa, a polpa ainda é muito líquida para ser empregada sem ser concentrada, por isso precisa ser evaporada até atingir a consistência desejada, antes de ser enlatada ou usada para preparo de produtos à base de tomate. Após a evaporação, a polpa pode ser diretamente transformada em produtos como: extratos de diferentes concentrações, *catchup*, molhos ou então ser embalada e armazenada, para venda a terceiros ou para posterior utilização na elaboração daqueles produtos. A

polpa pode ser estocada a várias concentrações, entre 18 a 33°Brix, porém a mais comum é de 22-26°Brix (116,122).

1.4.1.2 Molho de tomate

Geralmente os molhos de tomates são constituídos de tomate despelado (em pedaços), suco parcialmente concentrado (6-8°Brix) e uma série de condimentos, tais como sal, cebola, alho, orégano, pimenta do reino e outros. O número de ingredientes e suas respectivas quantidades variam conforme a indústria (116).

1.4.1.3 *Catchup*

O *catchup* é classificado como um condimento ou tempero que tem como elemento básico polpa concentrada de tomate. Dentre os principais condimentos utilizados em sua elaboração estão: sal, vinagre, especiarias e/ou flavorizantes, cebola e/ou alho; adoça-se com açúcar, dextrose, xarope de milho, xarope de glicose ou uma mistura destes. O produto deve ser engarrafado e, após seu fechamento, deve sofrer um tratamento térmico para evitar a deterioração por microorganismos, bem como aumentar a vida de prateleira (116,118).

Para a produção de *catchup*, o valor recomendado para concentração da polpa é de 14-22°Brix (122).

1.4.1.4 Extrato e purê de tomate

Segundo a Resolução nº12 de 1978 da ANVISA, extrato de tomate é o produto resultante da concentração da polpa de frutos maduros e são por processo tecnológico adequado. Ele pode também ser denominado “massa de tomate” ou “concentrado de tomate”. Nesta mesma legislação destaca-se que para concentração

entre 9 e 17,9% p/p de substância seca, menos cloreto de sódio, o produto deve ser denominado de purê. Aos 18% ou mais p/p de substância seca é atribuído o nome de extrato de tomate, que pode ser simples (mínimo 18% p/p), duplo (mínimo 25% p/p) e triplo (mínimo 35% p/p). O purê é comercializado geralmente com 12°Brix e os extratos com concentrações variáveis (116,123).

Estes produtos são adicionados geralmente de 1 a 3% de cloreto de sódio, sendo que o permitido pela legislação é um máximo de 5%, sendo também permitido 1% de açúcar (116,123).

1.4.2 Tomate: fonte de licopeno

O pigmento presente em maior quantidade no tomate é o carotenóide licopeno ($\Psi\Psi$ -caroteno), o qual é responsável por conferir a coloração vermelha do fruto (124).

Licopeno compreende aproximadamente 80-90% de todos os pigmentos presentes. Os outros carotenóides: α -caroteno, β -caroteno, ξ -caroteno, γ -caroteno, fitoflueno, neurosporeno, luteína e β -criptoxantina são encontrados em pequenas quantidades (125).

A quantidade de licopeno em tomates frescos depende da variedade, grau de maturação e condições do meio ambiente sob as quais os frutos são amadurecidos. Normalmente, tomates contêm cerca de 3-5 mg de licopeno em cada 100 g de matéria crua. Algumas variedades vermelhas intensas contêm mais de 15 mg de licopeno/100 g de tomate, enquanto que as variedades amarelas contêm somente 0,5 mg de licopeno a cada 100 g de tomate (126). Porém, são os produtos processados ou os que são submetidos a cocção que possuem maior quantidade de

licopeno biodisponível (127). O processamento térmico rompe a parede celular e permite a extração do licopeno dos cromoplastos (105).

Um estudo (128) recente realizado em Porto Alegre, comparou a análise de algumas variedades de tomates e alguns produtos à base de tomates processados com valores da literatura internacional. Na Tabela 3 estão os resultados.

Tabela 3 - Comparação do teor de licopeno de um estudo (128) realizado em Porto Alegre comparado com o encontrado na literatura internacional

Produtos	Experimento (mg/100 g)	Literatura (mg/100 g)	Referências
Tomate <i>in natura</i>			
Longa Vida	3,72		Tonucci <i>et al.</i> , 1995 (129)
Super Marmante	3,53	1,58 – 4,83	Hart, Scott, 1995 (126)
Santa Cruz Kada	8,21		
Tomate Processado			
Molho	6,61	6,51-19,45	Tonucci <i>et al.</i> , 1995 (129)
Polpa	9,26	9,28	Nguyen, Schwatz, 1999 (130)
<i>Catchup</i>	10,03	10,29-41,4	Tavares, Rodrigues-Amaya, 1994 (131)
Extrato	27,24	30,07	Nguyen, Schwatz, 1999 (130)

Fonte: Pimentel FA, 2003 (128)

Heinonen *et al.* (132), reportou que a concentração de licopeno dos tomates foi maior no verão e menor no inverno. Tomates que crescem em estufas, seja no inverno ou verão, são menores em teor de licopeno do que os frutos produzidos ao ar livre. Frutas apanhadas verdes e amadurecidas em estoque são substancialmente menores em teor de licopeno que frutos amadurecidos no pé (120).

A pele e o pericarpo do tomate são ricos em licopeno (133). De acordo com Al-Wandawi *et al.* (134) a pele do tomate contém 12 mg de licopeno/100 g de

pele, enquanto o conteúdo total maduro do tomate é somente 3,4 mg de licopeno/100 g de tomate. Assim, a concentração de licopeno na pele do tomate é aproximadamente três vezes maior que em todo o tomate maduro. Isto indica que a maior parte do licopeno é encontrado unido a porção insolúvel da fibra do tomate (120).

Esse pigmento sofre influência acentuada da temperatura, pois sua síntese somente ocorre em temperatura superior a 10°C e abaixo de 37°C. A redução de oxigênio restringe a síntese, enquanto o etileno a promove. Com o avanço da maturação do fruto aumenta o conteúdo dos carotenóides do tomate, inclusive o licopeno (115,126).

Estudos epidemiológicos prospectivos e de caso-controle tem associado o aumento de consumo de tomates e produtos derivados, bem como, as maiores concentrações de licopeno plasmático, com a redução do risco de CaP (105,135-138). Estas observações tem deixado a hipótese de que o licopeno, o principal carotenóide dos tomates, pode ser o componente ativo dos tomates e seus subprodutos (139).

1.5 Licopeno ($\Psi\Psi$ -caroteno)

Carotenóides são amplamente distribuídos em frutas e vegetais. Quimicamente, os carotenóides são divididos em duas grandes classes. Na primeira classe os carotenóides são hidrocarbonetos altamente insaturados como o licopeno, α -caroteno, β -caroteno, γ -caroteno, ξ -caroteno. Estes, não contêm oxigênio e são geralmente de cores laranja e vermelho. As espécies da segunda classe são as xantofilas, como β -criptoxantina, luteína e zeaxantina, as quais são derivadas oxigenadas e contêm um ou mais grupo oxigenado substituto em lugares particulares nos anéis terminais (120).

O licopeno é um dos mais de 600 carotenóides encontrados na natureza. É um pigmento natural sintetizado exclusivamente por plantas e microorganismos, para absorver luz durante a fotossíntese e proteger contra a fotossensibilização (120,140,141).

Visto que tanto o licopeno como outros carotenóides são fotossintetizados por plantas e microorganismos, eles constituem a principal fonte de carotenóides para todos os animais. Carotenóides também contribuem para cores de alguns pássaros (flamingo e canário), insetos e animais marinhos (camarão, lagosta e salmão) (120).

1.5.1 Estrutura e biossíntese

A estrutura geral (Figura 3) do licopeno é de um hidrocarboneto alifático, contendo 11 ligações duplas carbono-carbono conjugadas e duas não conjugadas, arranjado de forma linear pertencendo ao subgrupo dos carotenos, carotenóides formados apenas por átomos de carbono e hidrogênio (130,141,142).

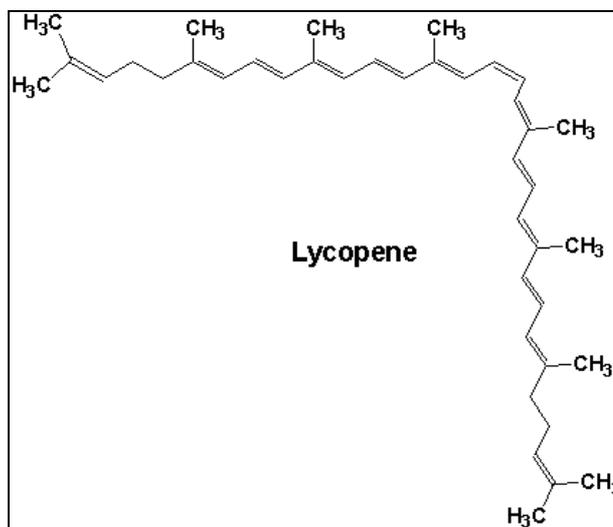


Figura 3. Estrutura molecular do licopeno

Fonte: Bramley PM, 2000 (140)

Como resultado destas 11 ligações duplas, o licopeno pode assumir, teoricamente, 2^{11} configurações geométricas. No entanto, devido ao impedimento estérico da molécula, somente alguns grupos etilênicos do licopeno podem participar da isomerização *cis-trans*, permitindo a existência de apenas 72 isômeros *cis* na natureza (130).

A fórmula molecular do licopeno é $C_{40}H_{56}$ e o peso molecular é de 536.85 daltons (120,141). Quanto à solubilidade, o licopeno é um composto lipofílico e é insolúvel em água. Outras propriedades físicas do licopeno estão na Tabela 4.

Tabela 4 - Propriedades físicas do licopeno

Fórmula molecular	C ₄₀ H ₅₆
Peso molecular	536.85 daltons
Ponto de fusão	172 – 175°C
Forma de cristal	Agulhas vermelhas longas de uma mistura de bissulfito de carbono e etanol
Forma de pó	Marrom-avermelhado escuro
Solubilidade	Solúvel em clorofórmio, hexano, benzeno, bissulfito de carbono, acetona e éter de petróleo Insolúvel em água, etanol e metanol
Sensibilidade	Luz, oxigênio, temperatura alta e ácidos

Fonte: Shi J, Maguer ML, 2000 (120)

A cor e a atividade antioxidante do licopeno são uma consequência da estrutura única, um sistema amplo de ligações duplas conjugadas. O licopeno não possui atividade provitamina A devido a falta de uma estrutura anelar β -ionona (120).

A nível celular, o licopeno é localizado nos cloroplastos dos frutos e pode ser encontrado entre a membrana tilacóide no complexo proteína-pigmento fotossintético (143). No estágio recente da maturação, o pigmento predominante nos cloroplastos é a clorofila verde. Quando ocorre a degradação da clorofila nos cloroplastos, a cor muda de verde para branca. Quando a clorofila nos cloroplastos é reduzida, ocorre a biossíntese do licopeno com concomitantes mudanças na ultraestrutura do fruto, as quais resultam em mudança de cor branca para a vermelha (144,145). O estágio final do desenvolvimento do cromoplasto é a formação de cristais de licopeno que ocupam uma grande porção do cromoplasto (146). As maiores concentrações do licopeno são encontradas no pericarpo (147).

É a partir do mevalonato que os carotenóides são biossintetizados por uma ramificação especial da rota biossintética dos terpenos. A primeira unidade de hidrocarboneto C₄₀ formada é o fitoeno, um carotenóide com três duplas ligações conjugadas, as quais são enzimaticamente desnaturadas para produzir sucessivamente o ξ -caroteno, o neurosporeno e o licopeno. Outros carotenóides como o β -caroteno e os oxocarotenóides são produzidos a partir do licopeno seguindo as reações de ciclização e hidroxilação. Portanto, o licopeno é a molécula central das reações de biossíntese dos carotenóides (142).

1.5.2 Outras fontes

Tomate e seus produtos derivados contribuem com mais de 80% do total da ingestão de licopeno dos americanos (148). Assim, são considerados as maiores fontes de licopeno (149,150). Mas há outros alimentos vermelhos que também são fontes do licopeno: goiaba, melancia, mamão e pitanga (120,148,151). Na Tabela 5 há alguns alimentos e suas respectivas quantidades.

Tabela 5 - Teor de licopeno de algumas frutas vermelhas

Frutas	Licopeno (mg/100 g)
Melancia	2,3 – 7,2
Goiaba Vermelha	5,23 – 5,50
Toranja	0,35 – 3,36
Mamão Papaya	0,11 – 5,3
Cenoura	0,65 – 0,78
Abóbora	0,38 – 0,46
Batata-doce	0,02 – 0,11
Polpa de Maçã	0,11 – 0,18
Abriçó	0,01 – 0,05

Fonte: Shi J, Maguer ML, 2000 (120)

1.5.3 Forma e biodisponibilidade do licopeno nos tomates

O licopeno de configuração *trans* é o isômero geométrico mais proeminente em tomates frescos, mas a mudança de configuração permite que os produtos processados de tomate contenham entre 1,7 e 10% de *cis*-isômeros. A isomeração de *trans* para mono ou poli-*cis*-licopeno pode ocorrer pela luz, energia térmica ou durante reações químicas (140-142).

As formas isoméricas mais comumente identificadas do licopeno são as *trans*, *5-cis*, *9-cis*, *13-cis* e *15-cis*-licopeno (141,152). As estruturas das formas isoméricas podem ser observadas na Figura 4.

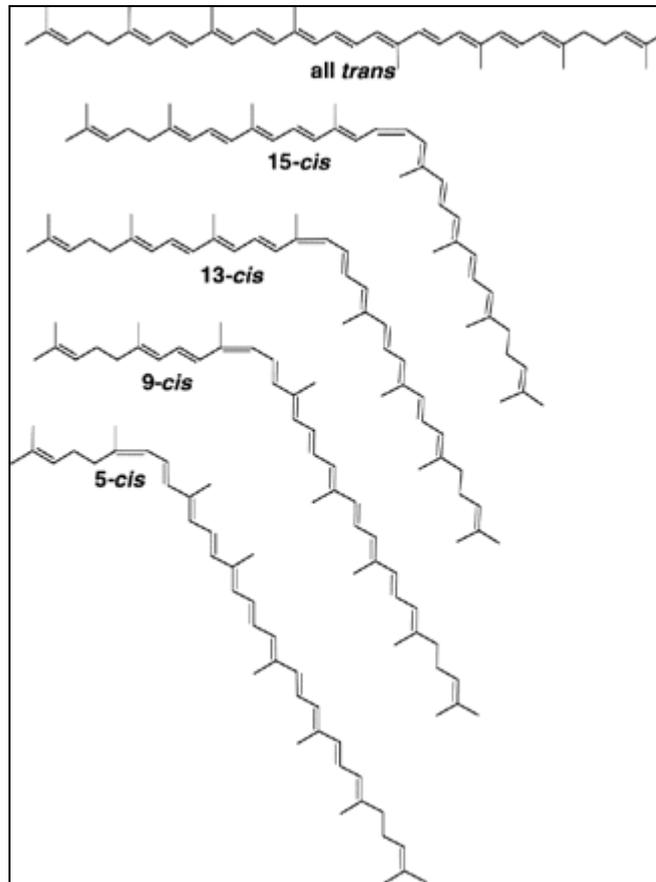


Figura 4. Estrutura dos isômeros *cis* e *trans* do licopeno

Fonte: Agarwal S, Rao AV, 2000 (141)

Apesar do licopeno existente nos tecidos humanos e animais ser, principalmente, na forma *cis*-isômero, o licopeno é encontrado na maioria dos alimentos na forma *trans* (Tabela 6).

Tabela 6 - Composição de isômeros de produtos derivados de tomate

Produto	% de <i>trans</i>	Referências
Tomate cru	90	Clinton <i>et al.</i> , 1996 (153)
	95	Gartner <i>et al.</i> , 1997 (127)
Massa de tomate	91	Clinton <i>et al.</i> , 1996 (153)
	97	Gartner <i>et al.</i> , 1997 (127)
	93	Nguyen <i>et al.</i> , 1998 (154)
	96	Schierle <i>et al.</i> , 1997 (155)
Sopa de tomate	79	Clinton <i>et al.</i> , 1996 (153)
Suco de tomate	94	Nguyen <i>et al.</i> , 1998 (154)
<i>Catchup</i>	94	Nguyen <i>et al.</i> , 1998 (154)
Molho na pizza	96	Nguyen <i>et al.</i> , 1998 (154)

Vários estudos tem investigado a possibilidade que alimentos processados e cozidos resultam na isomeração do licopeno da forma *trans* para *cis*-isômeros (120,154,155). Porém, estes estudos sugerem que o tratamento térmico e o processamento resultam em somente um pequeno aumento em *cis*-licopeno dos alimentos. Assim, sugerindo que outros processos fisiológicos são responsáveis pela grande diferença na proporção *cis:trans* observadas entre alimentos e tecidos. A Tabela 7 mostra os valores encontrados nestes estudos.

Tabela 7 - Influência do processamento na isomeração de licopeno nos alimentos

Fonte de licopeno	% de <i>trans</i>	Referências
Tomate fresco	100	Shi, Maguer, 2000 (120)
	95,8	Nguyen <i>et al.</i> , 1998 (154)
Tomate seco	84,4 – 89,9	Shi, Maguer, 2000 (120)
Tomate fresco, aquecido a 200°C, por 45 minutos	89,3	Nguyen <i>et al.</i> , 1998 (154)
Massa de tomate	92,6	Schierle <i>et al.</i> , 1997 (155)
Massa de tomate, aquecida a 70°C, por 3 horas	83,4	Schierle <i>et al.</i> , 1997 (155)

Foi verificado que a concentração sangüínea de licopeno foi maior em quem consumiu produtos de tomates processados pelo calor do que aqueles que consumiram o tomate *in natura* (127,136,156). Também foi confirmado que produtos derivados de tomates submetidos a uma temperatura de 100°C por uma hora, podem ter até 20-30% do licopeno na forma *cis*-isômeros (157). Mas, há estudos que sugerem somente um pequeno aumento (<10%) no conteúdo da forma *cis* (158). Assim, o processamento térmico como o cozimento e a destruição mecânica da textura como cortar e triturar, são úteis para aumentar a biodisponibilidade do licopeno, pois rompendo a resistente estrutura da parede celular e destruindo a membrana cromoplasta, reduz-se a integridade celular, permitindo que o licopeno fique mais acessível (120).

Boileau *et al.* (159) demonstrou que *cis*-isômeros de licopeno são mais biodisponíveis que as formas *trans*, provavelmente porque *cis*-isômeros são mais solúveis nas micelas do ácido biliar e podem ser, preferencialmente, incorporadas dentro dos quilomícrons.

A matriz do tomate e outras frutas vermelhas com todos seus constituintes íntegros, como fibras e lipídeos, contribuem muito para a estabilidade de todas as formas *trans* do licopeno (153,154).

Mas a biodisponibilidade do licopeno não está vinculada somente a forma isomérica do licopeno, pois numerosos fatores e propriedades dos alimentos como: fibras, esteróis, drogas, gorduras e outros carotenóides podem afetar a absorção do licopeno (120).

Certas fibras dietéticas (160-162), substitutos de gorduras (163), alimentos enriquecidos com esteróis (164) e drogas que reduzem os níveis de colesterol plasmático (165), interferem com a incorporação do licopeno dentro das micelas, podendo diminuir a eficiência pelas quais os carotenóides são absorvidos.

Outro aspecto importante na biodisponibilidade do licopeno é sua melhor absorção quando co-ingerido com óleo. Foi verificado que a ingestão de suco de tomate cozido com óleo aumentou em 2-3 vezes mais a concentração plasmática de licopeno um dia após a ingestão. Mas o mesmo não ocorreu com a ingestão de suco não processado e sem o óleo (157). Isto indica que o tratamento térmico e o óleo são requeridos para extrair o licopeno de dentro da fase lipofílica (142).

Interações entre carotenóides podem ocorrer em vários estágios no processo de absorção, especialmente em condições de altas doses. A absorção do licopeno parece ser mais eficiente quando ingerido em dosagens menores e junto com o β -caroteno, do que quando ingerido sozinho (166).

Resultados controversos foram reportados do efeito do tabagismo nos níveis plasmáticos de licopeno (167-169). Um recente estudo (170) não encontrou diferença significativa nos níveis de licopeno plasmáticos entre fumantes e não fumantes. Porém, os níveis de licopeno no plasma baixaram 40% com um aumento de

40% na peroxidação lipídica em fumantes imediatamente após fumarem três cigarros (170).

O consumo de álcool também parece alterar os níveis de licopeno no plasma (167).

1.5.4 Metabolismo e distribuição nos tecidos

Lycopeno é o carotenóide predominante no plasma humano e tem uma meia vida de aproximadamente 2-3 dias no corpo humano (142). No plasma humano o licopeno é uma mistura isomérica contendo 50% do licopeno total como *cis*-isômero (120).

A entrada do licopeno para dentro das células da mucosa intestinal é auxiliada pela formação de micelas de ácido biliar. A produção biliar é estimulada pela gordura da dieta e, assim, o consumo de gordura e licopeno na mesma refeição, aumenta a eficiência da absorção do carotenóide (157). Dados de estudos em humanos, na Índia, tem sugerido um mínimo de 5-10 g de gordura nas refeições para a melhor absorção de carotenóides (171).

A entrada do licopeno pela membrana da borda em escova das células da mucosa intestinal é por difusão passiva, mas pouco se sabe sobre o processo que sofre o licopeno intramucosa. Ainda não está esclarecido se o licopeno é transportado intracelularmente por proteínas específicas ou se é levado nas gotículas de lipídeos (172).

O licopeno existe na mucosa celular dos quilomícrons, que são secretados via sistema linfático mesentérico para dentro da corrente sangüínea. Através da ação da lipase lipoprotéica nos quilomícrons, o licopeno e outros carotenóides possuem o potencial de serem tomados por processo passivo por vários tecidos, incluindo

glândulas adrenais e renais, baço, mama e órgãos reprodutores, antes da remoção dos quilomícrons remanescentes pelo fígado via o receptor de quilomícron. Carotenóides podem acumular-se no fígado ou podem ser empacotados para dentro das lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e enviados de volta para a corrente sanguínea. A entrada de carotenóides para dentro de tecidos originários de VLDL e lipoproteínas de baixa densidade (LDL) se dá através da via corrente do receptor LDL. Os tecidos com altas concentrações de carotenóides (fígado, adrenais e próstata), tendem a ter alta atividade nos receptores de LDL. Assim, o licopeno é o carotenóide predominante no fígado humano, adrenais, tecido adiposo, mama e próstata (107,139,153,173,174).

O licopeno existente, tanto em tecidos humanos como nos tecidos animais, é de 50% na forma *cis*-isômeros, pois esta mistura é mais estável e representa um equilíbrio entre *trans* e *cis*-isômeros (159). Como a maior parte das fontes de licopeno estão disponíveis na forma *trans* (158), começou a se investigar, recentemente, a hipótese de que o licopeno é isomerado dentro do estômago, resultante do baixo pH gástrico. Re *et al.* (175) realizou um experimento *in vitro* que indicou um aumento da percentagem de *cis*-isômeros após a incubação de licopeno com sucos gástricos. Já, um estudo *in vivo* com o animal furão (159) sustentou uma isomeração gástrica modesta de licopeno e a percentagem de licopeno *cis*-isômeros aumentou de 6,2% no conteúdo estomacal para 17,5% no conteúdo intestinal.

Stahl e Sies foram os pioneiros que sugeriram que os *cis*-isômeros de licopeno são preferencialmente absorvidos, se comparados com os *trans*-isômeros. Eles observaram que após o consumo de suco de tomate com aproximadamente 20% de *cis*-isômeros, por voluntários saudáveis, o plasma foi composto de aproximadamente 50% *cis*-isômeros (157).

Portanto, como mostrado acima, vários estudos indicam que o processamento térmico e a exposição ao baixo pH do estômago, resultam em um aumento nos isômeros *cis*-licopeno (158).

A concentração de licopeno em tecidos e sangue, tanto de humanos como de animais, estão na maior parte na forma *trans* e 5-*cis*-isômeros, sendo que os *cis*-isômeros contribuem com a maior parte (58 – 88%) do total de licopeno (Tabela 8).

Tabela 8 - Isômeros de licopeno em sangue e tecidos de humanos e ratos

Espécimes	Isômeros (%)	Referências
Sangue humano ^a		
<i>Trans</i>	27 – 42	Clinton <i>et al.</i> , 1996 (153)
<i>Cis</i>	58 – 73	
Próstata humana ^a		
<i>Trans</i>	12 – 21	Clinton <i>et al.</i> , 1996 (153)
<i>Cis</i>	79 – 88	
Sangue humano		
<i>Trans</i>	41	
<i>5-cis</i>	28	Schierle <i>et al.</i> , 1997 (155)
<i>9-cis</i>	2	
<i>13 + 15-cis</i>	12	
<i>Outros cis</i>	16	
Fígado de ratos ^b		
<i>Trans</i>	18 – 37	Boileau <i>et al.</i> , 2000 (176)
<i>5-cis</i>	44 – 60	
<i>Outros cis</i>	19 – 22	
Sangue de ratos ^b		
<i>Trans</i>	26 – 41	Boileau <i>et al.</i> , 2000 (176)
<i>Cis</i>	59 – 74	

^a Proporção de isômeros de licopeno em 25 homens que foram submetidos a prostatectomia por causa de CaP localizado.

^b Proporção de isômero de licopeno em ratos machos alimentados com dieta contendo licopeno por oito semanas.

Poucos metabólitos de licopeno têm sido identificados em tecidos e plasma humanos. O primeiro relato foi do 5,6-diidroxi-5',6'-diidroxicopeno resultante da oxidação de licopeno (177,178). Também foi reportado que 2,6-ciclicopeno-1,5-diol A e B são metabólitos *in vivo* do licopeno em humanos (179). Um recente estudo demonstrou que metabólitos oxidativos de licopeno podem reduzir a proliferação de culturas de células humanas de CaP (180).

A distribuição tecidual de carotenóides incluindo o licopeno não é uniforme. A distribuição de carotenóides em tecidos específicos sugere que certos carotenóides podem exercer um efeito biológico em alguns tecidos e em outros não. A Tabela 9 mostra os níveis de licopeno em tecidos humanos relatados por diferentes investigadores (107,153,173,174,176,181-185).

Tabela 9 - Níveis de licopeno em tecidos humanos

Tecido	Licopeno (nmol licopeno/g tecido)
Adrenais	0,2 – 21,60
Próstata	0,8 – 1,7
Fígado	0,1 – 20,7
Mama	0,78
Pâncreas	0,7
Pulmão	0,1 – 4,2
Rim	0,15 – 0,62
Cólon	0,31
Pele	0,42
Ovário	0,3
Estômago	0,2
Cérebro	Não detectado
Sangue	0,26 – 0,90 ^a

^a Concentração do licopeno no plasma expresso em nmol/ml

Fontes: Freeman *et al.* (107), Clinton *et al.* (153), Kaplan *et al.* (173), Stahl *et al.* (174), Boileau *et al.* (176), Schmitz *et al.* (181), Nierenberg e Nann (182), Sanderson *et al.* (183), Parker (184), Gerster (185).

As variações inter-individuais nos níveis teciduais de licopeno ocorrem em até 100 vezes (141). O exato mecanismo bioquímico para altas concentrações em determinados tecidos ainda não está esclarecido. Uma das hipóteses é que esses tecidos possuem um grande número de receptores lipoprotéicos e o licopeno é transportado principalmente através de lipoproteínas (173).

O licopeno também tem sido identificado em vários fluidos corporais (141). No leite humano foi reportado recentemente que foram identificados 34 carotenóides,

incluindo 13 isômeros geométricos e dois produtos da oxidação do licopeno (178). Licopeno e β -caroteno também foram identificados no líquido humano seminal, sendo seus níveis menores em homens não férteis comparado com os férteis (186).

1.5.5 Estudos científicos

Muitos, mas não todos, estudos epidemiológicos sustentam a hipótese que a maior ingestão de tomates, produtos à base de tomates e o licopeno, são significativamente associados com a redução do risco de CaP (187-190).

Há diversos estudos relacionando tomates e seus derivados ou somente o licopeno com a possível prevenção do CaP e, até mesmo, como auxílio no tratamento de paciente com CaP. Serão, a seguir, relatados alguns estudos com seus principais resultados e conclusões.

1.5.5.1 Estudo de coorte de dieta, estilo de vida e CaP (1989)

Foi um dos primeiros estudos, o qual estabeleceu uma relação entre o consumo de tomates e o risco de CaP. Este estudo de coorte iniciou em 1976, participaram aproximadamente 14 mil homens Adventistas e foi aplicado um questionário de frequência alimentar por sete dias. Após seis anos, 180 homens desenvolveram CaP. O consumo de produtos derivados de tomates, feijões, lentilhas e ervilhas foram significativamente associados com a redução do risco de CaP. Para homens que consumiram tomates com uma frequência de cinco vezes por semana comparados com os que consumiram menos de uma porção por semana, o risco relativo (RR) de CaP foi 0,60 ($P=0,02$) (191).

1.5.5.2 Ingestão de carotenóides e retinol em relação ao risco de CaP (1995)

Este estudo estabeleceu firmemente a hipótese que produtos com tomates podem prevenir o CaP. Foi um estudo de coorte prospectivo que iniciou em 1986, com o objetivo de examinar a relação de vários carotenóides com o risco de CaP. Participaram aproximadamente 47 mil homens, todos profissionais da área da saúde (HPFS – *Health Professionals Follow-up Study*). Foi aplicado um questionário detalhado relatando condições médicas, estilo de vida, dieta e nutrição em 1988, 1990 e 1992. Em 1992 foram registrados 812 casos novos de CaP. Somente frutas e vegetais foram significativamente associados com a redução do risco de CaP. As análises estatísticas indicaram que o consumo de 2-4 porções por semana de tomates crus foi associado com uma redução significativa de 26% do risco de CaP quando comparado com o consumo de uma porção por semana. Já, os produtos à base de tomates como pizza e molho de tomate, também foram significativamente associados com a redução do risco de CaP em 15 e 34% respectivamente, quando consumidos 2-4 vezes por semana comparados a nenhum consumo. Quando todas as fontes de tomates foram combinadas, o consumo de >10 porções por semana, foram associadas com uma redução significativa de 35% no risco de CaP, quando comparado com homens que consumiram pouco mais de 1,5 porção por semana (136).

1.5.5.3 Produtos de tomates, licopeno e risco de CaP (2002)

Este estudo publicado é uma continuação do HPFS, 1995 (136). Desde a primeira publicação, ocorreram 1.708 novos casos de CaP, totalizando 2.481 casos de CaP, em 1998. Esta recente publicação enfatizou duas hipóteses: o efeito protetor de produtos à base de tomates pode ser maior para CaP desenvolvido em indivíduos mais velhos e, também, para CaP avançado. A relação entre consumo de molho de

tomate e risco de CaP não foi notada em homens com menos de 65 anos, porém houve uma forte associação entre consumo de molho de tomate e risco de CaP em homens com mais de 65 anos de idade. Foi notada uma redução de um marcador no risco de metástases em quem consumiu tomates ou produtos derivados duas vezes por semana, comparado com quem consumiu <1 porção por mês (192).

1.5.5.4 Dieta e CaP: um estudo de caso-controle na Grécia (1999)

Este estudo comparou os hábitos alimentares de 320 homens com CaP (casos) e 246 homens sem CaP (controle), reportando que homens com CaP tinham uma ingestão menor de tomates cozidos ($P < 0,005$) e crus ($P = 0,12$). Os autores concluíram que o aumento de consumo de tomates cozidos de 8 para 16 vezes por mês, foi associado com 15% menor risco de CaP (193).

1.5.5.5 Ingestão de frutas e vegetais e risco de CaP (2000)

Esse é um dos mais interessantes estudos de caso-controle. Num total de aproximadamente 1.200 homens, na faixa etária de 40-64 anos, sendo os casos 628 homens com CaP e o grupo controle selecionado da mesma população. O estudo examinou os efeitos do total de frutas e vegetais ingeridos, bem como frutas e vegetais, individualmente específicos no risco de CaP, como: frutas e sucos cítricos, vegetais crucíferos, vegetais verde-escuros, cenouras, feijões, tomates crus e cozidos. Homens que consumiram ≥ 28 porções do total de vegetais por semana (≥ 4 porções por dia) tiveram um risco significativamente menor de 35% de CaP, quando comparado com aqueles que consumiram <14 porções por semana (<2 porções por dia). Não foi observada redução ao risco de CaP relacionada ao consumo total de frutas. Já, quanto aos grupos específicos, somente foi observada redução do risco de CaP, estatisticamente significativa, relacionada aos vegetais crucíferos; os tomates

crus e cozidos não tiveram associação. Mas é importante relatar que, neste estudo, o foco foi CaP em pacientes jovens (60% dos casos foram em <60 anos), e muitos com um processo acelerado da carcinogênese devido à suscetibilidade genética. Os fatores dietéticos podem somente interagir, na maior parte dos casos de CaP diagnosticados em idade mais avançada, quando possuem uma causa mais ligada a fatores ambientais, como os hábitos alimentares (187).

1.5.5.6 Altos níveis de licopeno plasmático e menor risco de CaP (1999)

Este estudo foi conduzido para determinar se concentrações plasmáticas de diferentes antioxidantes, como os carotenóides, α -tocoferol ou γ -tocoferol possuem alguma relação com o risco de CaP. Foi um estudo de caso-controle e as amostras de plasma foram obtidas de participantes de um ensaio clínico randomizado duplo-cego com β -caroteno (194). Após 13 anos, 578 homens desenvolveram CaP (casos) e foram comparados com 1.294 controles emparelhados por idade e tabagismo. As concentrações plasmáticas de licopeno foram definidas como altas (>580 μ g/L) e baixas (<262 μ g/L). Entre todos os antioxidantes analisados, somente o licopeno foi significativamente menor nos casos de CaP, quando comparado com os controles emparelhados. A razão de chances (*odds ratios*) para o CaP declinou levemente com o aumento da concentração plasmática de licopeno, havendo uma relação significativamente inversa entre os casos de CaP agressivo e o aumento de licopeno no plasma (105).

1.5.5.7 Suplementação de licopeno antes de prostatectomia radical (2001)

Neste pequeno ensaio clínico randomizado de fase II, foram selecionados 26 homens com diagnóstico de CaP indicados para realizar prostatectomia radical. Após a randomização, 15 homens receberam 30 mg de licopeno diariamente e os

outros 11 homens receberam placebo, estendendo-se o processo por três semanas antes de ser realizada a prostatectomia sugerida. Foi o primeiro estudo que reportou intervenção clínica investigando a modulação de fatores biológicos e clínicos em amostra de próstata com CaP. Houve uma redução de 18% dos níveis de PSA plasmático nos pacientes do grupo intervenção e os que receberam placebo, aumentaram 14% os níveis de PSA plasmático. O tumor de 84% do grupo que recebeu licopeno mediu 4 ml ou menos comparados com 45% do grupo placebo. Talvez, devido ao pequeno tamanho da amostra estudada, alguns fatores analisados não tiveram significância, mas foi sugerido que 30 mg de licopeno, por três semanas, pode ser suficiente para modular os marcadores clínicos da doença (195).

1.5.5.8 Licopeno e modulação de biomarcadores da carcinogênese (2002)

Este estudo acompanhou 32 homens com CaP que receberam 30 mg/dia de licopeno através de massa de tomate distribuída em diferentes preparações (macarrão, lasanha, molhos), por três semanas, antes de realizarem a prostatectomia radical programada. O plasma e o tecido prostático foram analisados antes e após a intervenção da massa de tomate. As concentrações de licopeno aumentaram no plasma e na próstata 1,97 e 2,92 vezes respectivamente ($P < 0,001$). Os níveis de PSA diminuíram 17,5% ($P < 0,002$). O indicador 8-OH-dioxiguanosina (8-OH-dG) de lesão oxidativa do DNA, diminuiu 21,3% ($P < 0,005$) após o consumo da massa de tomate. Apesar de ser um estudo sem um grupo controle, mostra fortes evidências que o tecido prostático pode se modificar em paralelo à dieta rica em licopeno (196).

1.5.5.9 Licopeno plasmático e tecidual como biomarcadores da oxidação (1999)

Este foi outro estudo de tamanho modesto que comparou as concentrações plasmáticas de licopeno e também as concentrações de licopeno no

tecido prostático. A população alvo foi 12 homens com diagnóstico de CaP, anterior a prostatectomia, e 12 homens emparelhados pela idade com diagnóstico de câncer de bexiga invasivo ao músculo, anterior a cistoprostatectomia. Homens com CaP tiveram 44% menos ($P=0,004$) concentração de licopeno plasmático e 78% menos ($P=0,05$) concentração de licopeno no tecido prostático quando comparado com os homens com câncer de bexiga (135).

1.5.5.10 Pó de tomate, licopeno e restrição de energia em ratos (2003)

Este foi um estudo muito interessante realizado com 194 ratos alimentados com três dietas: dieta com restrição calórica de 20%, dieta com suplementação de licopeno (0,025%) e dieta com pó de tomate (10%). Comparados com o grupo controle, os ratos alimentados com o pó de tomate tiveram uma diminuição significativa na mortalidade específica por CaP de 26%. O grupo que recebeu licopeno diminuiu somente 9% e não foi significativo. Já a dieta de restrição diminuiu, independentemente, a mortalidade específica por CaP para 32% comparado com ratos sem restrição dietética. Foi observado que o consumo da dieta com pó de tomate, e não a dieta suplementada de licopeno, inibiu o CaP, sugerindo que tomates possuem compostos, além do licopeno, que podem modificar a carcinogênese da próstata. A dieta de restrição calórica também reduziu o risco de CaP, porém o mecanismo de restrição calórica e fitoquímicos do tomate podem agir por mecanismos independentes (197).

1.5.5.11 Dieta contendo tomate, brócolis e licopeno em ratos (2004)

Em um contínuo interesse em descobrir a influência dos alimentos ou de componentes bioativos no processo de CaP, foi elaborado um estudo com grupos de ratos alimentados com dietas contendo 0,025% de licopeno de cápsula, 10% pó de

tomate e 10% de pó de brócolis, individualmente ou em combinação dos pós de tomate e brócolis, para determinar qual é a dieta melhor para prevenir o crescimento tumoral na próstata. Resultados preliminares de um estudo piloto indicaram que dietas contendo brócolis, tomate, licopeno e a combinação de tomate e brócolis reduziram o crescimento do tumor prostático em ratos no modelo *Dunning R-3327-H* quando comparados com a dieta controle (198).

1.5.5.12 Meta-análise de estudos observacionais (2004)

Um total de 11 estudos de caso-controle e 10 estudos de coorte ou caso-controle aninhado foram incluídos nesta recente meta-análise. Os autores concluíram que produtos à base de tomates podem ter um papel na prevenção de CaP. O acúmulo de dados nos estudos epidemiológicos em humanos sustentam a hipótese de que tomate e produtos derivados podem reduzir o risco de CaP. Também há uma sugestão de que componentes específicos destes alimentos, além do licopeno, podem mediar os benefícios para a saúde da próstata (199).

Conforme os estudos relatados, muitos estudos experimentais ainda são necessários para investigar estas possíveis relações existentes entre alimentos, compostos bioativos e doenças crônicas, como o CaP, determinando futuramente os tipos e quantidades indicadas que envolvem prevenção e tratamento.

1.5.6 Mecanismos de ação do licopeno

Há muitas evidências de que o carotenóide licopeno, encontrado principalmente em tomates e produtos derivados, seja um dos principais responsáveis pela suposta capacidade de prevenir o CaP. Assim, será feita uma relação dos

possíveis mecanismos atribuídos ao licopeno que o tornam um fitoquímico importante para a saúde da próstata.

1.5.6.1 Função antioxidante

A ação seqüestrante de radicais é proporcional ao número de ligações duplas conjugadas presentes nas moléculas dos carotenóides (200). O licopeno é considerado o carotenóide que possui maior capacidade seqüestrante do oxigênio livre (201).

Durante o seqüestramento do oxigênio livre, energia é transferida do oxigênio livre para a molécula de licopeno, convertendo isto para estado triplo de alta-energia. O licopeno no estado triplo pode retornar para o estado original por dissipação de energia como calor ou por seqüestramento físico, deixando a molécula de licopeno intacta e pronta para posterior eventos seqüestrantes (201). Foi mostrado que o licopeno é também um excelente seqüestrador de oxigênio livre nos modelos de membrana biológica, como os lipossomas (202,203). Em soluções orgânicas, o licopeno foi o mais rápido carotenóide destruidor na reação com radicais peróxidos (204,205), indicando sua presença na primeira linha de defesa. Tendo esta potente função antioxidante *in vitro*, o licopeno pode proteger, também *in vivo*, contra oxidação de lipídeos, proteínas e DNA (201).

A mudança oxidativa de DNA origina mutações, podendo, assim, influenciar na iniciação do câncer. A prevenção da mudança oxidativa do DNA, conseqüentemente, é de interesse para prevenção primária do câncer. E o licopeno tem mostrado reduzir a quantidade de mudança de DNA oxidativo em culturas celulares *in vivo* em ratos (206,207). Há ainda vários estudos *in vitro*, demonstrando que o consumo de tomates protege leucócitos humanos contra mudança oxidativa

(208-210). Bowen *et al.* (196) mostrou pela primeira vez *in vivo*, que a dieta rica em licopeno reduziu a mudança oxidativa de DNA também na próstata.

1.5.6.2 Inibição da progressão do ciclo celular

O licopeno tem mostrado inibir o crescimento celular de uma variedade de linhas celulares de câncer, incluindo células do CaP (180,211-214), células do câncer de mama (215,216), células de câncer endometrial (217) e células da leucemia promielocítica (218).

Foi descrita a influência do licopeno no crescimento de linha celular de CaP humano insensível-androgênio DU-145 e PC-3. Porém, o licopeno não atuou sozinho, foi um co-tratamento com concentrações fisiológicas de licopeno ($<1 \mu\text{M}$) e α -tocoferol ($<50 \mu\text{M}$) que inibiu a proliferação de células de CaP, aproximadamente, 10 vezes (211).

Mas há descrições reportadas que o licopeno sozinho inibe o crescimento de linha de células do CaP: DU-145 (180,214), PC-3 (180) e LNCaP (180,213). Kim *et al.* (213) encontrou que o licopeno reduziu a proliferação de células LNCaP em concentrações fisiológicas ($1 \mu\text{M}$). Kotake-Nara *et al.* (180) demonstrou inibição do crescimento de todas as três linhas de células amplamente usadas no CaP: PC-3, DU-145 e LNCaP, embora concentrações supra-fisiológicas ($20 \mu\text{M}$) terem sido usadas. De outro lado, Hall (214) descreveu inibição do crescimento de DU-145 pelo licopeno em concentrações extremamente baixas ($10 \mu\text{M}$).

O mecanismo pelo qual o licopeno inibe o crescimento celular envolve baixa regulação da ciclina D1, mas não ciclina E, em nível de proteínas. E guia para deter a fase G0/G1 do ciclo celular (124).

Em relação ao crescimento celular de células de CaP, o licopeno também inibiu o crescimento celular de células epiteliais da próstata normal de modo dose-dependente (212). As células epiteliais da próstata normal foram, cada vez mais, sensíveis à inibição do crescimento por licopeno que células cancerosas. O crescimento começou a ser inibido por concentrações acima de 1 μM e o grau de inibição alcançou 80% em concentrações de 2 μM ou maiores. Esta descoberta é a mais relevante, desde os relatos da atividade do licopeno em prevenção primária de CaP e, potencialmente, a HPB (124).

1.5.6.3 Indução da apoptose

Há poucos achados na indução de apoptose por licopeno em células da próstata. Hall (214) e Kotake-Nara *et al.* (180) não encontraram indução de apoptose por licopeno em células de CaP PC-3, DU-145 e LNCaP, mesmo em altas concentrações de licopeno. Em contraste, os metabólitos oxidativos de licopeno, acido RA, induziu apoptose em linhas de células do CaP independente-andrógeno PC-3 e DU-145, mas não em linha de células de resposta-androgênica LNCaP. Concentrações supra-fisiológicas de compostos acima de 40 μM foram requeridos (219).

Uma intervenção de três semanas com ingestão de molho de tomate causou um aumento do índice de apoptose nas células hiperplásicas e neoplásicas em tecido prostático ressecado de pacientes com CaP (196).

1.5.6.4 Aumento da comunicação juncional do tipo gap

Vários estudos sugerem um efeito do licopeno na comunicação juncional celular do tipo gap, um fator chave no tecido homeostático. Junções gap são canais

conectando duas células vizinhas e, deste modo, possibilitando troca de moléculas pequenas, tal como nutrientes ou moléculas de sinalização intracelular (220).

Junções gap consistem de duas metades-canais (conexões), cada uma criada por complexos hexaméricos de conexões diferentes. A expressão forçada da connexin 43 tem sido demonstrada para reduzir o potencial neoplásico das células do CaP (221). Relativo ao tecido normal, uma diminuição da expressão de conexins, incluindo connexin 43, tem sido detectado em diferentes tumores humanos (124).

Na próstata saudável, a connexin 43 é expressa em células basais e a connexin 32 em células epiteliais no lúmen. A abundância de ambas conexins é aumentada na HPB. Em contraste, conexins 32 e 43 são diminuídas no CaP (222).

Em cultura celular, o licopeno aumenta as comunicações juncionais do tipo gap em fibroblastos de pele fetal humana (223) e em células do câncer oral humano KB-1 (224). Isto foi acompanhado por aumento da produção de mRNA da connexin 43 e níveis de proteína.

O licopeno tem mostrado inibir a transformação neoplásica induzida por carcinógenos em cultura celular (225). Essa ação envolve aumento da expressão da connexin 43, bem como, melhora das junções gap (226), independentemente da atividade antioxidante ou atividade da pró-vitamina A (227). Os primeiros dados em humanos indicam que o licopeno pode realmente aumentar a expressão connexin 43 na próstata (195).

1.5.6.5 Inibição da transdução do sinal IGF-1

Concentrações plasmáticas de *Insulin-Like Growth Factor-1* ou “Fator de Crescimento Semelhante à Insulina-1” (IGF-1) estão associadas com um aumento do risco para vários tipos de câncer, incluindo o CaP (228,229). Além disso, IGF-1

aumentado acompanha a progressão do tumor em modelos de CaP em ratos TRAMP (230). Também, o aumento da expressão do IGF-1 no epitélio da próstata é suficiente para causar neoplasia intraepitelial prostática em ratos transgênicos (231). Isto mostra que IGF-1 não é somente um marcador para o risco de câncer, mas está envolvido na causa da tumorigênese (124).

Recentemente foi demonstrado no modelo de CaP *MatLyLu Dunning* que a expressão local de IGF-1 nos tumores de próstata foram diminuídos por suplementação de licopeno em 200 ppm na alimentação (232). Dados clínicos disponíveis indicam que o consumo de tomates cozidos foi inversamente associado com níveis plasmáticos de IGF-1 (233). Em contraste, a suplementação com extrato oleoresin de tomate (Lyc-O-Mato[®], Indústria de Produtos Naturais LycoRed, Israel), por três semanas, não diminuiu os níveis plasmáticos de IGF-1 na conduta tratamento-dependente (195). A razão para estes resultados diferentes não teve resposta (124).

Em nenhum caso, já que maior parte do IGF-1 é secretado pelo fígado, uma baixa regulação de IGF-1 na próstata por licopeno não é necessariamente refletida na concentração de IGF-1 no plasma. Isto pode explicar as observações de Kucuk *et al.* (195), discutindo que os efeitos do licopeno deveriam ser dirigidos no tecido prostático em adição para o plasma (124).

1.5.6.6 Inibição da expressão de interleucina-6 (IL-6)

A IL-6 é uma citocina pleiotrófica, a qual promove inflamação e atua como um fator de crescimento parácrino e autócrino nas células epiteliais da próstata (234). Há evidências que a história de prostatites pode estar associada a um maior risco de CaP (235). Além disso, lesões atróficas focais no epitélio da próstata são freqüentemente associadas com inflamação crônica e aumento do *turnover* celular (atrófica inflamação proliferativa - PIA). Esta é uma idéia para representar a lesão pré-

cancerosa, a qual pode progredir para neoplasia intraepitelial prostática (PIN) e/ou adenocarcinoma (236,237).

Além disto, IL-6 pode trans-ativar os receptores de andrógenos (238). Níveis plasmáticos de IL-6 têm sido correlacionados com o estágio do CaP. Assim, níveis de IL-6 no soro são considerados como um fator prognóstico para o CaP (124).

Em um estudo com ratos (232), a suplementação do licopeno puro reduziu a expressão local da IL-6 em CaP. Assim, este efeito pode significar mais um mecanismo envolvendo o licopeno na redução do risco para o CaP.

1.5.6.7 Indução das enzimas de fase II

A indução das enzimas da fase II representa um papel crucial no fornecimento da primeira barreira contra agentes tóxicos de baixo peso molecular, incluindo carcinógenos exógenos (239). O silenciamento da enzima de fase II glutationa-S-transferase $\pi 1$ (GSTP1) por promover metilação ocorre muito freqüentemente no CaP (240). Contudo, o silenciamento da GSTP1 tem sido detectado nas células únicas das lesões atróficas inflamatórias proliferativas (PIA) (241).

O licopeno aumenta a atividade das enzimas da fase II glutationa peroxidase, GSTP1 e glutationa redutase, bem como, os níveis de hormônios das gônadas sexuais em vários modelos animais (242-246).

A co-regulação de genes codificantes das enzimas de fase II e o sistema de defesa oxidativo são mediados via elemento de resposta-antioxidante na ativação destes genes (247).

Ainda não é claro como o licopeno induz enzimas de fase II. Um mecanismo antioxidante é concebível. Frequentemente, o mesmo conjunto de reações redox é responsável para ativação ou detoxificação de carcinógenos e muitos inibidores da iniciação do câncer objetivam estas reações (248).

1.5.6.8 Inibição da sinalização e ativação androgênica

Andrógenos são hormônios esteróides responsáveis pelo fenótipo masculino (249). Há evidências, sugerindo que andrógenos possuem influência no desenvolvimento de CaP (250).

Estudos da biologia da próstata sugerem que a 5- α -diidrotestosterona é o principal andrógeno responsável pelo crescimento tumoral benigno e maligno da próstata. A 5- α -diidrotestosterona é produzida a partir do esteróide testosterona através da ação da enzima 5- α -redutase. Em caso da expressão elevada da desidrogenase 3- α -hidroxiesteróide oxidativa, esta pode ser formada da 3- α -androstanediol (251).

A 5- α -redutase ocorre em duas isoformas, I e II. Na próstata saudável, ambas isoformas são expressas (252), sendo a isoforma tipo II predominante (253,254). Já, nas linhas celulares do CaP DU-145 e PC-3, a 5- α -redutase I é extremamente expressa (255) e a expressão da 5- α -redutase II é menor em amostras de CaP que em amostras de HPB (256). A função central da 5- α -redutase no CaP é evidente, já que foi observado que a próstata em homens com deficiência desta enzima é hipoplásica e não desenvolve CaP (253,257,258).

Foi encontrado que o licopeno reduziu a expressão da 5- α -redutase I em tumores prostáticos em ratos MatLyLu Dunning e, não foi detectada a expressão de 5- α -redutase II nos tumores (232). Como consequência, vários genes alvos de

andrógenos tiveram sua expressão drasticamente reduzida nestes tumores. Dentre esses, estão os genes de cistatina relacionada à proteína 1 e 2, proteína ligadora-espermina prostática, proteína ligadora-esteróide prostática de cadeia C1, C2 e C3 e probasina. Deste modo foi mostrado, pela primeira vez, que o licopeno suprime a chave do caminho para o desenvolvimento do CaP bem como a HPB. A supressão da sinalização de andrógenos foi acompanhada com aumento da razão de necrose dos tumores prostáticos, como demonstrados por ressonância magnética *in vivo* em ratos MatLyLu Dunning (232).

Privação de andrógenos é uma terapia de escolha contra o CaP. Além disso, anti-andrógenos estão entre os agentes quimiopreventivos promissores (259), desde que estudos epidemiológicos sugeriram fortemente que a castração prévia na idade de 40 anos previne tanto a HPB como o CaP (258). Deste modo os achados comprovam um mecanismo promissor para explicar os benefícios do licopeno na prevenção do CaP (124).

Desde a formação de CaP em modelos de ratos com o tratamento exógeno de testosterona (197), o caminho pelo qual o licopeno age, é constantemente ativado. Em um sistema que é inundado com níveis supra-fisiológicos de testosterona, é esperado que o efeito anti-androgênico local do licopeno se torne superior (124).

Não somente o licopeno afeta o metabolismo androgênico na próstata, os andrógenos também influenciam nos níveis de licopeno. Boileau *et al.* (176,260) encontraram que o licopeno era acumulado em maior quantidade no fígado de ratos castrados comparado a fígado de ratos intactos.

Concluindo, os dados animais sugerem que o licopeno possui um efeito anti-androgênico na próstata, assim, objetivando uma explicação para o processo de desenvolvimento do CaP (197).

Há alguns relatos de ensaios clínicos de intervenção com licopeno em curto período em pacientes com CaP. Os dados consistentemente demonstraram que o licopeno ou tomates e seus alimentos derivados, reduziram os níveis de PSA (195,196,261). O gene codificante do PSA é um dos bem conhecidos genes alvos de andrógenos (262). Assim, a diminuição dos níveis plasmáticos de PSA pode significar um efeito anti-androgênico do licopeno na próstata humana e, com isso, ter potencial de prevenção do CaP (124).

1.5.6.9 Mecanismos de interação dos efeitos do licopeno e perspectivas

Tem sido descrito que uma variedade de eventos induzidos por licopeno, os quais resultam em redução da proliferação e aumento da defesa oxidativa em nível celular (Figura 5). A cascata de eventos moleculares, contudo, não é conhecida. O licopeno, devido ao seu caráter lipofílico, é esperado por atuar na membrana celular. O primeiro efeito molecular do licopeno, o qual inicia uma série de eventos guiando para a observação de mudanças celulares, não tem sido definido. Também, ainda não está determinado se o licopeno media estes efeitos por função antioxidante ou por outros mecanismos desconhecidos (124).

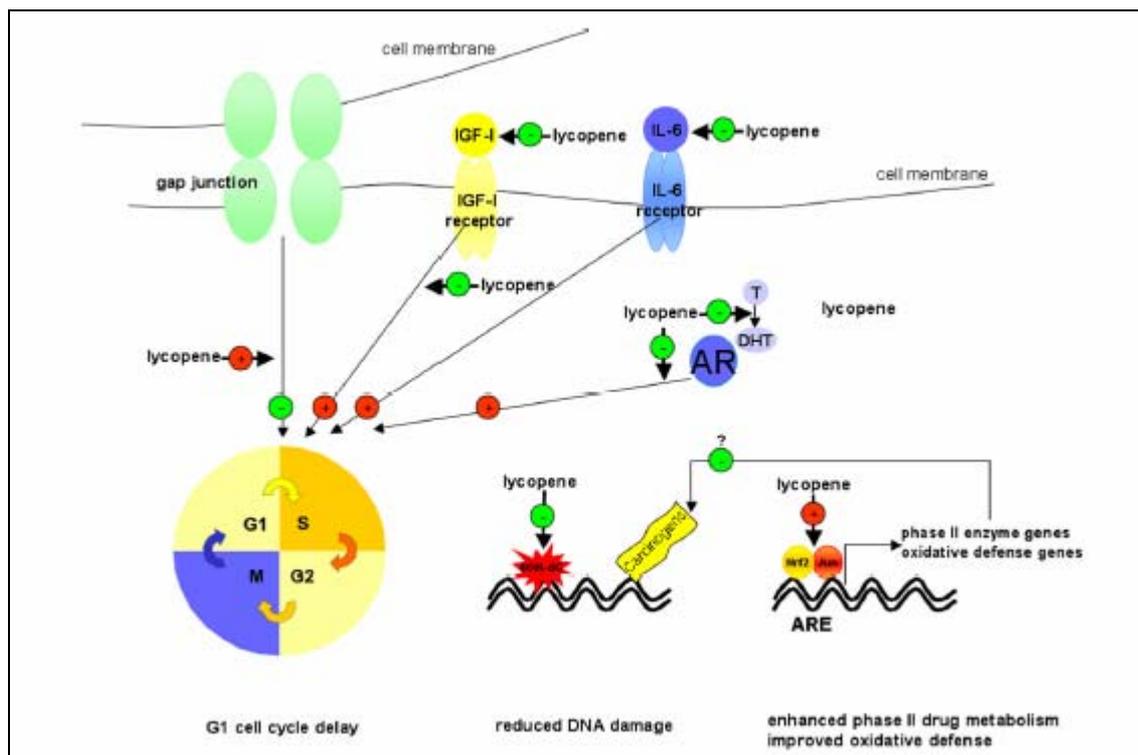


Figura 5. Modelos de ação propostos do licopeno para redução do risco de CaP

O licopeno atrasa a progressão da fase G1 do ciclo celular por diferentes mecanismos. Contudo, o licopeno reduz a mudança de DNA oxidativo, como mostrado pela prevalência reduzida de 8-OH-dG. Licopeno também induz gene de defesa oxidativa e promove metabolismo da fase II, o qual é envolvido na detoxificação da carcinogênese. Já que a ação carcinogênica freqüentemente envolve a formação de DNA mutagênico, o licopeno pode também reduzir a mudança de DNA via aumento do metabolismo da fase II. IGF-1 (Fator de Crescimento Semelhante à Insulina-1), IL-6 (Interleucina-6), AR (Receptor de Andrógenos), T (Testosterona), DHT (5- α -dihidrotestosterona), 8-OH-dG (8-hidroxi-2'-dioxiguanosina), ARE (Elementos de Resposta-Antioxidante).

Fonte: Wertz K *et al.*, 2004 (124)

A indução de enzimas da fase II, bem como genes de defesa oxidativa via trans-ativação de elementos de resposta-antioxidante, podem ser mediados por mecanismos antioxidantes. O licopeno pode também contribuir para redução da sinalização de fator de crescimento por função antioxidante. A sinalização através do receptor tirosina quinase e IGF-1 envolvem a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) (263). Conseqüentemente, a ativação durante a geração de EROs do receptor trans-membrana da tirosina quinase poderia ser bem reduzida por moléculas de licopeno em proximidade. Pode ser esperado que cada efeito possa inibir a sinalização do fator de crescimento e subsequente proliferação celular (124).

Também, foi relatada que a sinalização androgênica pode causar geração de EROs (264). Neste caso, não são gerados EROs durante a sinalização, mas provavelmente, são conseqüências indiretas do metabolismo celular estimulado e do consumo de oxigênio. Todavia, antioxidantes podem inibir tardiamente eventos sinalizadores de indução-androgênica, os quais são associados com o estresse oxidativo e regulam eventos inflamatórios e proliferativos (265).

O licopeno também poderia agir por mecanismos independentes da função antioxidante. Possíveis modelos de ação incluem mudanças na fluidez da membrana e interação do licopeno com proteínas de trans-membrana, assim como proteínas transportadoras ou transdutores de sinal. Licopeno poderia também agir através de metabólitos; contudo, nenhum metabólito tem sido detectado em altas concentrações na próstata *in vivo* (124).

Vários genes são regulados pelo licopeno. Mas não é conhecido se as mudanças reportadas são induzidas individualmente e convergidas para induzir atraso de crescimento celular, ou se genes e proteínas, regulados por licopeno, poderiam se organizar em um caminho, aonde as mudanças moleculares observadas influenciariam umas às outras. Dados publicados na literatura, realmente, indicam mecanismos ligados entre IGF-1, IL-6, comunicação juncional do tipo gap e sinalização androgênica (266-271).

1.5.7 Consumo de licopeno na prática nutricional

O licopeno, como os demais carotenóides, se encontra em maiores quantidades na casca dos alimentos, aumentando consideravelmente durante seu amadurecimento. Sua concentração é maior nos alimentos produzidos em regiões de climas quentes (272).

Segundo Rao *et al.* (273), a média de ingestão de licopeno, verificada por meio de questionários de frequência alimentar, foi de 25 mg/dia, com 50% desta ingestão representada por tomates frescos. Considerando que os tomates frescos são menos biodisponíveis que os tomates processados, os autores concluíram que uma maior ingestão de tomates processados seria aconselhada. Desta forma, Rao e Agarwal (274) sugerem que o valor de 35 mg/dia seria uma ingestão média diária apropriada de licopeno. Já, a *American Dietetic Association* recomenda 30 mg/dia de licopeno (275).

2 JUSTIFICATIVA

Considerando que os tomates e seus produtos derivados, ricos em licopeno e outras substâncias fitoquímicas, podem atuar na biologia da próstata, sugere-se um estudo em que um dado alimento à base de tomates poderá influenciar nos níveis plasmáticos de PSA de pacientes sem CaP.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Observar as variações dos níveis plasmáticos de PSA em pacientes do ambulatório de urologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre com diagnóstico de HPB, submetidos a uma ingestão diária de 50 g de extrato de tomate por 10 semanas consecutivas.

3.2 Objetivos específicos

- Observar os níveis de PSA da população em estudo antes, quatro semanas depois e, por fim, após 10 semanas de consumo de 50 g de extrato de tomate diariamente
- Observar a aceitação do extrato de tomate da população em estudo conforme a classificação determinada: boa, regular e ruim
- Observar o modo de consumo do extrato de tomate da população em estudo: puro (puro ou misturado com água), misturado aos alimentos, misto (puro e misturado aos alimentos)
- Observar se houve alguma influência do modo de consumo de extrato de tomate com os níveis plasmáticos de PSA da população em estudo

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andlauer W, Stehle P, Furst P. Chemoprevention--a novel approach in dietetics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998;1(6):539-47.
2. Netto Júnior NR, Wroclawski ER. *Urologia: fundamentos para o clínico*. São Paulo: Sarvier; 2000.
3. Sasse A. Câncer de Próstata. Disponível em: <<http://www.andre.sasse.com/prostesp.htm>> Acesso em: 20 abr. 2005.
4. Stephan DA, Howell GR, Teslovich TM, Coffey AJ, Smith L, Bailey-Wilson JE, et al. Physical and transcript map of the hereditary prostate cancer region at xq27. *Genomics* 2002;79(1):41-50.
5. Rothman N, Wacholder S, Caporaso NE, Garcia-Closas M, Buetow K, Fraumeni JF, Jr. The use of common genetic polymorphisms to enhance the epidemiologic study of environmental carcinogens. *Biochim Biophys Acta* 2001;1471(2):C1-10.
6. Parkin DM, Muir CS. Cancer Incidence in Five Continents. Comparability and quality of data. *IARC Sci Publ* 1992(120):45-173.
7. Zaridze DG, Boyle P, Smans M. International trends in prostatic cancer. *Int J Cancer* 1984;33(2):223-30.
8. Zaridze DG, Boyle P. Cancer of the prostate: epidemiology and aetiology. *Br J Urol* 1987;59(6):493-502.
9. Giovannucci E. How is individual risk for prostate cancer assessed? *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10(3):537-48.
10. Brasil, Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer. Estimativa: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2004. Disponível em: <<http://www.inca.org.br>> Acesso em: 22 fev. 2005.
11. Brasil, Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer. Atlas de Mortalidade por câncer no Brasil 1979-1999. Rio de Janeiro: INCA, 2002. Disponível em: <<http://www.inca.org.br>> Acesso em: 22 fev. 2005.

12. Brasil Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer. Câncer da próstata: consenso. Rio de Janeiro: INCA, 2002. Disponível em: <<http://www.inca.org.br/>> Acesso em: 22 fev. 2005.
13. Nutritional aspects of the development of cancer. Report of the Working Group on Diet and Cancer of the Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy. Rep Health Soc Subj (Lond) 1998;48:i-xiv, 1-274.
14. Glade MJ. Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 1997. Nutrition 1999;15(6):523-6.
15. SBU. I Concenso Brasileiro - Câncer de Próstata: Ed BG Cultural; 1998.
16. Aquilina JW, Lipsky JJ, Bostwick DG. Androgen deprivation as a strategy for prostate cancer chemoprevention. J Natl Cancer Inst 1997;89(10):689-96.
17. Rizner TL, Lin HK, Penning TM. Role of human type 3 3alpha-hydroxysteroid dehydrogenase (AKR1C2) in androgen metabolism of prostate cancer cells. Chem Biol Interact 2003;143-144:401-9.
18. Brasil Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer. Tipos de câncer: câncer de próstata. Rio de Janeiro: INCA, 2005. Disponível em: <<http://www.inca.org.br>> Acesso em: 22 fev. 2005.
19. Etzioni R, Legler JM, Feuer EJ, Merrill RM, Cronin KA, Hankey BF. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer--part III: Quantifying the link between population prostate-specific antigen testing and recent declines in prostate cancer mortality. J Natl Cancer Inst 1999;91(12):1033-9.
20. Roehrborn CG, Gregory A, McConnell JD, Sagalowsky AI, Wians FH, Jr. Comparison of three assays for total serum prostate-specific antigen and percentage of free prostate-specific antigen in predicting prostate histology. Urology 1996;48(6A Suppl):23-32.
21. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery--what we have learned and where we are going. J Urol 1999;162(2):293-306.
22. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. J Urol 1991;145(5):907-23.
23. Brawer MK. Prostate-specific antigen. Semin Surg Oncol 2000;18(1):3-9.
24. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol 1979;17(2):159-63.
25. Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD, Killian CS, Shimano T, Valenzuela L, et al. Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. Cancer Res 1980;40(12):4658-62.
26. Williams RD. This month in Investigative Urology: prostate-specific antigen. J Urol 1988;140(5):1030-1.
27. Yousef GM, Diamandis EP. The new human tissue kallikrein gene family: structure, function, and association to disease. Endocr Rev 2001;22(2):184-204.

28. Bhoola KD, Figueroa CD, Worthy K. Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases. *Pharmacol Rev* 1992;44(1):1-80.
29. Deperthes D, Marceau F, Frenette G, Lazure C, Tremblay RR, Dube JY. Human kallikrein hK2 has low kininogenase activity while prostate-specific antigen (hK3) has none. *Biochim Biophys Acta* 1997;1343(1):102-6.
30. Yousef GM, Luo LY, Diamandis EP. Identification of novel human kallikrein-like genes on chromosome 19q13.3-q13.4. *Anticancer Res* 1999;19(4B):2843-52.
31. Lundwall A, Lilja H. Molecular cloning of human prostate specific antigen cDNA. *FEBS Lett* 1987;214(2):317-22.
32. Takayama TK, Fujikawa K, Davie EW. Characterization of the precursor of prostate-specific antigen. Activation by trypsin and by human glandular kallikrein. *J Biol Chem* 1997;272(34):21582-8.
33. Nelson PS, Gan L, Ferguson C, Moss P, Gelinias R, Hood L, et al. Molecular cloning and characterization of prostase, an androgen-regulated serine protease with prostate-restricted expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(6):3114-9.
34. Yousef GM, Obiezu CV, Luo LY, Black MH, Diamandis EP. Prostase/KLK-L1 is a new member of the human kallikrein gene family, is expressed in prostate and breast tissues, and is hormonally regulated. *Cancer Res* 1999;59(17):4252-6.
35. Hobisch A, Culig Z, Radmayr C, Bartsch G, Klocker H, Hittmair A. Distant metastases from prostatic carcinoma express androgen receptor protein. *Cancer Res* 1995;55(14):3068-72.
36. Lilja H. Structure, function, and regulation of the enzyme activity of prostate-specific antigen. *World J Urol* 1993;11(4):188-91.
37. Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen SJ, Guess HA, Lieber MM. Influence of patient age on the serum PSA concentration. An important clinical observation. *Urol Clin North Am* 1993;20(4):671-80.
38. Brawer MK, Rennels MA, Nagle RB, Schifman R, Gaines JA. Serum prostate-specific antigen and prostate pathology in men having simple prostatectomy. *Am J Clin Pathol* 1989;92(6):760-4.
39. Bostwick DG. Prostate-specific antigen. Current role in diagnostic pathology of prostate cancer. *Am J Clin Pathol* 1994;102(4 Suppl 1):S31-7.
40. Lilja H, Christensson A, Dahlen U, Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K, et al. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991;37(9):1618-25.
41. Christensson A, Lilja H. Complex formation between protein C inhibitor and prostate-specific antigen in vitro and in human semen. *Eur J Biochem* 1994;220(1):45-53.
42. Vessella RL, Lange PH. Issues in the assessment of prostate-specific antigen immunoassays. An update. *Urol Clin North Am* 1997;24(2):261-8.

43. Christensson A, Laurell CB, Lilja H. Enzymatic activity of prostate-specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors. *Eur J Biochem* 1990;194(3):755-63.
44. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O. A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* 1991;51(1):222-6.
45. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol* 2003;21(2):383-91.
46. Lechevallier E, Eghazarian C, Ortega JC, Roux F, Coulange C. Effect of digital rectal examination on serum complexed and free prostate-specific antigen and percentage of free prostate-specific antigen. *Urology* 1999;54(5):857-61.
47. Stein AC. Detecção de auto-anticorpos antiPSA em pacientes submetidos a um programa para rastreamento de câncer de próstata. Porto Alegre: UFRGS, 2003. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2003.
48. Cohen P, Graves HC, Peehl DM, Kamarei M, Giudice LC, Rosenfeld RG. Prostate-specific antigen (PSA) is an insulin-like growth factor binding protein-3 protease found in seminal plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(4):1046-53.
49. Cohen P, Peehl DM, Graves HC, Rosenfeld RG. Biological effects of prostate specific antigen as an insulin-like growth factor binding protein-3 protease. *J Endocrinol* 1994;142(3):407-15.
50. Mantzoros CS, Tzonou A, Signorello LB, Stampfer M, Trichopoulos D, Adami HO. Insulin-like growth factor 1 in relation to prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Br J Cancer* 1997;76(9):1115-8.
51. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P, et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 1998;279(5350):563-6.
52. Webber MM, Waghray A, Bello D. Prostate-specific antigen, a serine protease, facilitates human prostate cancer cell invasion. *Clin Cancer Res* 1995;1(10):1089-94.
53. Fong CJ, Sherwood ER, Braun EJ, Berg LA, Lee C, Kozlowski JM. Regulation of prostatic carcinoma cell proliferation and secretory activity by extracellular matrix and stromal secretions. *Prostate* 1992;21(2):121-31.
54. Yoshida E, Ohmura S, Sugiki M, Maruyama M, Mihara H. Prostate-specific antigen activates single-chain urokinase-type plasminogen activator. *Int J Cancer* 1995;63(6):863-5.
55. Koeneman KS, Yeung F, Chung LW. Osteomimetic properties of prostate cancer cells: a hypothesis supporting the predilection of prostate cancer metastasis and growth in the bone environment. *Prostate* 1999;39(4):246-61.
56. Killian CS, Corral DA, Kawinski E, Constantine RI. Mitogenic response of osteoblast cells to prostate-specific antigen suggests an activation of latent TGF-beta and a proteolytic modulation of cell adhesion receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;192(2):940-7.

57. Cramer SD, Chen Z, Peehl DM. Prostate specific antigen cleaves parathyroid hormone-related protein in the PTH-like domain: inactivation of PTHrP-stimulated cAMP accumulation in mouse osteoblasts. *J Urol* 1996;156(2 Pt 1):526-31.
58. Iwamura M, Hellman J, Cockett AT, Lilja H, Gershagen S. Alteration of the hormonal bioactivity of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) as a result of limited proteolysis by prostate-specific antigen. *Urology* 1996;48(2):317-25.
59. Heidtmann HH, Nettelbeck DM, Mingels A, Jager R, Welker HG, Kontermann RE. Generation of angiostatin-like fragments from plasminogen by prostate-specific antigen. *Br J Cancer* 1999;81(8):1269-73.
60. Fortier AH, Nelson BJ, Grella DK, Holaday JW. Antiangiogenic activity of prostate-specific antigen. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(19):1635-40.
61. Gohagan JK, Prorok PC, Hayes RB, Kramer BS. The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial of the National Cancer Institute: history, organization, and status. *Control Clin Trials* 2000;21(6 Suppl):251S-272S.
62. Kramer BS, Brown ML, Prorok PC, Potosky AL, Gohagan JK. Prostate cancer screening: what we know and what we need to know. *Ann Intern Med* 1993;119(9):914-23.
63. Labrie F, Dupont A, Suburu R, Cusan L, Tremblay M, Gomez JL, et al. Serum prostate specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. *J Urol* 1992;147(3 Pt 2):846-51; discussion 851-2.
64. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *Jama* 1993;270(8):948-54.
65. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317(15):909-16.
66. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;151(5):1283-90.
67. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *Jama* 1995;273(4):289-94.
68. Schroder FH, van der Crujisen-Koeter I, de Koning HJ, Vis AN, Hoedemaeker RF, Kranse R. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *J Urol* 2000;163(3):806-12.
69. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, Jacobson DJ, McLeod DG, Moul JW. Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med* 1996;335(5):304-10.
70. Stefani SD, Barros E, colaboradores. *Clínica Médica: consulta rápida*. Porto Alegre: Artmed; 2002.

71. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992;147(3 Pt 2):815-6.
72. Carter HB, Morrell CH, Pearson JD, Brant LJ, Plato CC, Metter EJ, et al. Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. *Cancer Res* 1992;52(12):3323-8.
73. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *Jama* 1998;279(19):1542-7.
74. Harris CH, Dalkin BL, Martin E, Marx PC, Ahmann FR. Prospective longitudinal evaluation of men with initial prostate specific antigen levels of 4.0 ng./ml. or less. *J Urol* 1997;157(5):1740-3.
75. Shike M, Latkany L, Riedel E, Fleisher M, Schatzkin A, Lanza E, et al. Lack of effect of a low-fat, high-fruit, -vegetable, and -fiber diet on serum prostate-specific antigen of men without prostate cancer: results from a randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20(17):3592-8.
76. Tannenbaum A, Silverstone H. Nutrition in relation to cancer. *Adv Cancer Res* 1953;1:451-501.
77. Silverstone H, Tannenbaum A. The effect of the proportion of dietary fat on the rate of formation of mammary carcinoma in mice. *Cancer Res* 1950;10(7):448-53.
78. Willett WC. Goals for nutrition in the year 2000. *CA Cancer J Clin* 1999;49(6):331-52.
79. Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer* 2000;85(1):60-7.
80. Carter HB, Piantadosi S, Isaacs JT. Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. *J Urol* 1990;143(4):742-6.
81. Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1968;40(1):43-68.
82. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RA, Franks LM, Gellei B, et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer* 1977;20(5):680-8.
83. Wang Y, Corr JG, Thaler HT, Tao Y, Fair WR, Heston WD. Decreased growth of established human prostate LNCaP tumors in nude mice fed a low-fat diet. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(19):1456-62.
84. Yu H, Harris RE, Gao YT, Gao R, Wynder EL. Comparative epidemiology of cancers of the colon, rectum, prostate and breast in Shanghai, China versus the United States. *Int J Epidemiol* 1991;20(1):76-81.
85. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 1991;63(6):963-6.

86. Grundy SM, Denke MA. Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. *J Lipid Res* 1990;31(7):1149-72.
87. Lichtenstein AH, Kennedy E, Barrier P, Danford D, Ernst ND, Grundy SM, et al. Dietary fat consumption and health. *Nutr Rev* 1998;56(5 Pt 2):S3-19; discussion S19-28.
88. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975;15(4):617-31.
89. West DW, Slattery ML, Robison LM, French TK, Mahoney AW. Adult dietary intake and prostate cancer risk in Utah: a case-control study with special emphasis on aggressive tumors. *Cancer Causes Control* 1991;2(2):85-94.
90. Graham S, Haughey B, Marshall J, Priore R, Byers T, Rzepka T, et al. Diet in the epidemiology of carcinoma of the prostate gland. *J Natl Cancer Inst* 1983;70(4):687-92.
91. Heshmat MY, Kaul L, Kovi J, Jackson MA, Jackson AG, Jones GW, et al. Nutrition and prostate cancer: a case-control study. *Prostate* 1985;6(1):7-17.
92. Michaud DS, Augustsson K, Rimm EB, Stampfer MJ, Willet WC, Giovannucci E. A prospective study on intake of animal products and risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control* 2001;12(6):557-67.
93. Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Ascherio A, Chute CC, et al. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(19):1571-9.
94. Byers T. What can randomized controlled trials tell us about nutrition and cancer prevention? *CA Cancer J Clin* 1999;49(6):353-61.
95. Klein EA, Thompson IM, Lippman SM, Goodman PJ, Albanes D, Taylor PR, et al. SELECT: the next prostate cancer prevention trial. Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *J Urol* 2001;166(4):1311-5.
96. Block G, Sinha R, Gridley G. Collection of dietary-supplement data and implications for analysis. *Am J Clin Nutr* 1994;59(1 Suppl):232S-239S.
97. Hill P, Wynder EL, Garnes H, Walker AR. Environmental factors, hormone status, and prostatic cancer. *Prev Med* 1980;9(5):657-66.
98. Snowdon DA, Phillips RL, Choi W. Diet, obesity, and risk of fatal prostate cancer. *Am J Epidemiol* 1984;120(2):244-50.
99. Lew EA, Garfinkel L. Variations in mortality by weight among 750,000 men and women. *J Chronic Dis* 1979;32(8):563-76.
100. Guillen-Sans R, Guzman-Chozas M. The thiobarbituric acid (TBA) reaction in foods: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1998;38(4):315-30.
101. Babbs CF. Free radicals and the etiology of colon cancer. *Free Radic Biol Med* 1990;8(2):191-200.

102. Rose DP, Connolly JM. Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacol Ther* 1999;83(3):217-44.
103. Malins DC, Johnson PM, Wheeler TM, Barker EA, Polissar NL, Vinson MA. Age-related radical-induced DNA damage is linked to prostate cancer. *Cancer Res* 2001;61(16):6025-8.
104. Malins DC, Polissar NL, Gunselman SJ. Models of DNA structure achieve almost perfect discrimination between normal prostate, benign prostatic hyperplasia (BPH), and adenocarcinoma and have a high potential for predicting BPH and prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94(1):259-64.
105. Gann PH, Ma J, Giovannucci E, Willett W, Sacks FM, Hennekens CH, et al. Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene levels: results of a prospective analysis. *Cancer Res* 1999;59(6):1225-30.
106. Norrish AE, Jackson RT, Sharpe SJ, Skeaff CM. Prostate cancer and dietary carotenoids. *Am J Epidemiol* 2000;151(2):119-23.
107. Freeman VL, Meydani M, Yong S, Pyle J, Wan Y, Arvizu-Durazo R, et al. Prostatic levels of tocopherols, carotenoids, and retinol in relation to plasma levels and self-reported usual dietary intake. *Am J Epidemiol* 2000;151(2):109-18.
108. Kolonel LN, Hankin JH, Yoshizawa CN. Vitamin A and prostate cancer in elderly men: enhancement of risk. *Cancer Res* 1987;47(11):2982-5.
109. Hartman TJ, Dorgan JF, Virtamo J, Tangrea JA, Taylor PR, Albanes D. Association between serum alpha-tocopherol and serum androgens and estrogens in older men. *Nutr Cancer* 1999;35(1):10-5.
110. Daviglus ML, Dyer AR, Persky V, Chavez N, Drum M, Goldberg J, et al. Dietary beta-carotene, vitamin C, and risk of prostate cancer: results from the Western Electric Study. *Epidemiology* 1996;7(5):472-7.
111. Swinbanks D, O'Brien J. Japan explores the boundary between food and medicine. *Nature* 1993;364(6434):180.
112. Arai S. Studies on functional foods in Japan--state of the art. *Biosci Biotechnol Biochem* 1996;60(1):9-15.
113. Brasil, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 398, de 30 de abril de 1999. Diretrizes básicas para análise e comprovação de propriedades funcionais e ou de saúde alegadas em rotulagem de alimentos. Brasília: Diário Oficial da União de 03 de maio de 1999.
114. Arai S, Morinaga Y, Yoshikawa T, Ichiishi E, Kiso Y, Yamazaki M, et al. Recent trends in functional food science and the industry in Japan. *Biosci Biotechnol Biochem* 2002;66(10):2017-29.
115. Barret LCR, Chitarra MIF, Chitarra AB. Choque a frio e atmosfera modificada no aumento da vida pós colheita de tomates: 2- coloração e textura. *Cien Tecn Alim* 1994;14(1):14-26.
116. Minami K, Homero F. Tomate - Produção, Pré-Processamento e Transformação Agroindustrial. São Paulo: Fealq; 1983.

117. Silva JBC, Giordano LB. Tomate para processamento industrial. Brasília: Embrapa Comunicação para Transferência de Tecnologia; 2000.
118. Garcia-Cruz CH, Hoffmann FL, Bueno SM, Vinturim TM. Análise microbiológica de "catchup". Hig Alim 1997;11(52):43-46.
119. Gann PH, Khachik F. Tomatoes or lycopene versus prostate cancer: is evolution anti-reductionist? J Natl Cancer Inst 2003;95(21):1563-5.
120. Shi J, Le Maguer M. Lycopene in tomatoes: chemical and physical properties affected by food processing. Crit Rev Food Sci Nutr 2000;40(1):1-42.
121. Mangels AR, Holden JM, Beecher GR, Forman MR, Lanza E. Carotenoid content of fruits and vegetables: an evaluation of analytic data. J Am Diet Assoc 1993;93(3):284-96.
122. Ely D, Lakus F, Brinques G. Catchup: evaporação. In: Nitzke, JA. A feira. Porto Alegre: UFRGS; 2001.
123. Brasil, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - CNNPA nº 12, de 1978. Normas Técnicas Especiais. Brasília: Diário Oficial da União de 24 de julho de 1978.
124. Wertz K, Siler U, Goralczyk R. Lycopene: modes of action to promote prostate health. Arch Biochem Biophys 2004;430(1):127-34.
125. Curl AL. The xanthophylls of tomatoes. J Food Sci 1961;26:106-11.
126. Hart DJ, Scott KJ. Development and evaluation of HPLC method for the analysis of carotenoid in foods, and the measurement of carotenoid content of vegetables and fruits commonly consumed in the UK. Food Chem 1995;54:101-11.
127. Gartner 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.
128. Pimentel FA. Efeito do processamento térmico da disponibilidade de licopeno em produtos processados de tomate. Porto Alegre: UFRGS/ICTA, 2003. Monografia para obtenção do título de Engenheiro de Alimentos, Curso de Engenharia de Alimentos, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2003.
129. Tonucci LH, Holden JM, Beecher GR, Khachik F, Davis C, Mulokozi G. Carotenoid content of thermally processed tomato-based food products. J Agric Food Chem 1995;43:579-86.
130. Nguyen ML, Schwartz SL. Lycopene: chemical and biological properties. Food Techn 1999;53(2):38-45.
131. Tavares CA, Rodrigues-Amaya DBR. Carotenoid composition of brazilian tomatoes and tomato products. Leb Wis Techn 1994;27:219-24.
132. Heinonen MI, Ollilainen V, Linkola EK, Varo PT, Koivistoinen PE. Carotenoids in Finnish foods, vegetables, fruits, and berries. J Agric Food Chem 1989;37:655-9.
133. D'Souza MC, Singha S, Ingle M. Lycopene concentration of tomato fruit can be estimated from chromaticity values. HortScience 1992;27:465-6.

134. Al-Wandawi H, Abdul-Rahman M, Al-Shaikhly K. Tomato processing waste as essential raw materials source. *J Agric Food Chem* 1985;33:804-7.
135. Rao AV, Fleshner N, Agarwal S. Serum and tissue lycopene and biomarkers of oxidation in prostate cancer patients: a case-control study. *Nutr Cancer* 1999;33(2):159-64.
136. 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.
137. Giovannucci E, Clinton SK. Tomatoes, lycopene, and prostate cancer. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;218(2):129-39.
138. Kelloff GJ, Lieberman R, Steele VE, Boone CW, Lubet RA, Kopelovitch L, et al. Chemoprevention of prostate cancer: concepts and strategies. *Eur Urol* 1999;35(5-6):342-50.
139. Clinton SK. Lycopene: chemistry, biology, and implications for human health and disease. *Nutr Rev* 1998;56(2 Pt 1):35-51.
140. Bramley PM. Is lycopene beneficial to human health? *Phytochemistry* 2000;54(3):233-6.
141. Agarwal S, Rao AV. Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases. *Cmaj* 2000;163(6):739-44.
142. Stahl W, Sies H. Lycopene: a biologically important carotenoid for humans? *Arch Biochem Biophys* 1996;336(1):1-9.
143. Bouvier F, Backhaus RA, Camara B. Induction and control of chromoplast-specific carotenoid genes by oxidative stress. *J Biol Chem* 1998;273(46):30651-9.
144. Harris WM. Chromoplasts of tomato fruits. III. The high-delta tomato. *Bot Gaz* 1970;131:163-6.
145. Khudairi AK. The ripening of tomatoes. *Am Sci* 1972;60:696-707.
146. Laval-Martin D. [Maturation of the cherry tomato fruit: evidence, by freeze-etched studies, of the evolution of chloroplasts in two classes of chromoplasts (author's transl)]. *Protoplasma* 1974;82(1):33-59.
147. Simpson DJ, Lee TH. Plastoglobules of leaf chloroplasts of two cultivars of *Capsicum annuum*. *Cytobios* 1976;15(58-59):139-47.
148. Arab L, Steck S. Lycopene and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71(6 Suppl):1691S-5S; discussion 1696S-7S.
149. Djuric Z, Powell LC. Antioxidant capacity of lycopene-containing foods. *Int J Food Sci Nutr* 2001;52(2):143-9.
150. Takeoka GR, Dao L, Flessa S, Gillespie DM, Jewell WT, Huebner B, et al. Processing effects on lycopene content and antioxidant activity of tomatoes. *J Agric Food Chem* 2001;49(8):3713-7.

151. Pohar KS, Gong MC, Bahnson R, Miller EC, Clinton SK. Tomatoes, lycopene and prostate cancer: a clinician's guide for counseling those at risk for prostate cancer. *World J Urol* 2003;21(1):9-14.
152. Lee MT, Chen BH. Stability of lycopene during heating and illumination in a model system. *Food Chem* 2002;78:425-32.
153. Clinton SK, Emenhiser C, Schwartz SJ, Bostwick DG, Williams AW, Moore BJ, et al. cis-trans lycopene isomers, carotenoids, and retinol in the human prostate. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5(10):823-33.
154. Nguyen ML, Schwartz SJ. Lycopene stability during food processing. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;218(2):101-5.
155. Schierle J, Bretzel W, Buhler I, Faccin N, Hess D, Steiner K, et al. Content and isomeric ratios of lycopene in food and human blood plasma. *Food Chem* 1997;59:459-65.
156. Porrini M, Riso P, Testolin G. Absorption of lycopene from single or daily portions of raw and processed tomato. *Br J Nutr* 1998;80(4):353-61.
157. Stahl W, Sies H. Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from heat-processed than from unprocessed tomato juice in humans. *J Nutr* 1992;122(11):2161-6.
158. Boileau TW, Boileau AC, Erdman JW, Jr. Bioavailability of all-trans and cis-isomers of lycopene. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002;227(10):914-9.
159. Boileau AC, Merchen NR, Wasson K, Atkinson CA, Erdman JW, Jr. Cis-lycopene is more bioavailable than trans-lycopene in vitro and in vivo in lymph-cannulated ferrets. *J Nutr* 1999;129(6):1176-81.
160. Erdman JW, Jr., Fahey GC, Jr., White CB. Effects of purified dietary fiber sources on beta-carotene utilization by the chick. *J Nutr* 1986;116(12):2415-23.
161. Deming DM, Boileau AC, Lee CM, Erdman JW, Jr. Amount of dietary fat and type of soluble fiber independently modulate postabsorptive conversion of beta-carotene to vitamin A in mongolian gerbils. *J Nutr* 2000;130(11):2789-96.
162. Rock CL, Swendseid ME. Plasma beta-carotene response in humans after meals supplemented with dietary pectin. *Am J Clin Nutr* 1992;55(1):96-9.
163. Weststrate JA, van het Hof KH. Sucrose polyester and plasma carotenoid concentrations in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1995;62(3):591-7.
164. Weststrate JA, Meijer GW. Plant sterol-enriched margarines and reduction of plasma total- and LDL-cholesterol concentrations in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 1998;52(5):334-43.
165. Elinder LS, Hadell K, Johansson J, Molgaard J, Holme I, Olsson AG, et al. Probucol treatment decreases serum concentrations of diet-derived antioxidants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15(8):1057-63.
166. Johnson EJ, Qin J, Krinsky NI, Russell RM. Ingestion by men of a combined dose of beta-carotene and lycopene does not affect the absorption of beta-carotene but improves that of lycopene. *J Nutr* 1997;127(9):1833-7.

167. Brady WE, Mares-Perlman JA, Bowen P, Stacewicz-Sapuntzakis M. Human serum carotenoid concentrations are related to physiologic and lifestyle factors. *J Nutr* 1996;126(1):129-37.
168. Peng YM, Peng YS, Lin Y, Moon T, Roe DJ, Ritenbaugh C. Concentrations and plasma-tissue-diet relationships of carotenoids, retinoids, and tocopherols in humans. *Nutr Cancer* 1995;23(3):233-46.
169. Ross MA, Crosley LK, Brown KM, Duthie SJ, Collins AC, Arthur JR, et al. Plasma concentrations of carotenoids and antioxidant vitamins in Scottish males: influences of smoking. *Eur J Clin Nutr* 1995;49(11):861-5.
170. Rao AV, Agarwal S. Effect of diet and smoking on serum lycopene and lipid peroxidation. *Nutr Res* (in Press) 1998.
171. Reddy V. Vitamin A status and dark green leafy vegetables. *Lancet* 1995;346(8990):1634-5; author reply 1635-6.
172. Gugger ET, Erdman JW, Jr. Intracellular beta-carotene transport in bovine liver and intestine is not mediated by cytosolic proteins. *J Nutr* 1996;126(5):1470-4.
173. Kaplan LA, Lau JM, Stein EA. Carotenoid composition, concentrations, and relationships in various human organs. *Clin Physiol Biochem* 1990;8(1):1-10.
174. Stahl W, Schwarz W, Sundquist AR, Sies H. cis-trans isomers of lycopene and beta-carotene in human serum and tissues. *Arch Biochem Biophys* 1992;294(1):173-7.
175. Re R, Fraser PD, Long M, Bramley PM, Rice-Evans C. Isomerization of lycopene in the gastric milieu. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;281(2):576-81.
176. Boileau TW, Clinton SK, Erdman JW, Jr. Tissue lycopene concentrations and isomer patterns are affected by androgen status and dietary lycopene concentration in male F344 rats. *J Nutr* 2000;130(6):1613-8.
177. Khachik F, Beecher GR, Smith JC, Jr. Lutein, lycopene, and their oxidative metabolites in chemoprevention of cancer. *J Cell Biochem Suppl* 1995;22:236-46.
178. Khachik F, Spangler CJ, Smith JC, Jr., Canfield 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.
179. King TJ, Khachik F, Bortkiewicz H, Fukushima LH, Morioka S, Bertram JS. Metabolites of dietary carotenoids as potential cancer preventive agents. *Pure & Appl Chem* 1997;69(10):2135-40.
180. Kotake-Nara E, Kushiro M, Zhang H, Sugawara T, Miyashita K, Nagao A. Carotenoids affect proliferation of human prostate cancer cells. *J Nutr* 2001;131(12):3303-6.
181. Schmitz HH, Poor CL, Wellman RB, Erdman JW, Jr. Concentrations of selected carotenoids and vitamin A in human liver, kidney and lung tissue. *J Nutr* 1991;121(10):1613-21.
182. Nierenberg DW, Nann SL. A method for determining concentrations of retinol, tocopherol, and five carotenoids in human plasma and tissue samples. *Am J Clin Nutr* 1992;56(2):417-26.

183. Sanderson MJ, White KL, Drake IM, Schorah CJ. Vitamin E and carotenoids in gastric biopsies: the relation to plasma concentrations in patients with and without *Helicobacter pylori* gastritis. *Am J Clin Nutr* 1997;65(1):101-6.
184. Parker RS. Carotenoid and tocopherol composition of human adipose tissue. *Am J Clin Nutr* 1988;47(1):33-6.
185. Gerster H. The potential role of lycopene for human health. *J Am Coll Nutr* 1997;16(2):109-26.
186. Palan P, Naz R. Changes in various antioxidant levels in human seminal plasma related to immunoinfertility. *Arch Androl* 1996;36(2):139-43.
187. Cohen JH, Kristal AR, Stanford JL. Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(1):61-8.
188. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(4):317-31.
189. Miller EC, Giovannucci E, Erdman JW, Jr., Bahnson R, Schwartz SJ, Clinton SK. Tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *Urol Clin North Am* 2002;29(1):83-93.
190. Kristal AR, Cohen JH. Invited commentary: tomatoes, lycopene, and prostate cancer. How strong is the evidence? *Am J Epidemiol* 2000;151(2):124-7; discussion 128-30.
191. Mills PK, Beeson WL, Phillips RL, Fraser GE. Cohort study of diet, lifestyle, and prostate cancer in Adventist men. *Cancer* 1989;64(3):598-604.
192. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(5):391-8.
193. Tzonou A, Signorello LB, Lagiou P, Wu J, Trichopoulos D, Trichopoulou A. Diet and cancer of the prostate: a case-control study in Greece. *Int J Cancer* 1999;80(5):704-8.
194. 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 Engl J Med* 1996;334(18):1145-9.
195. Kucuk O, Sarkar FH, Sakr W, Djuric Z, Pollak MN, Khachik F, et al. Phase II randomized clinical trial of lycopene supplementation before radical prostatectomy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(8):861-8.
196. Bowen P, Chen L, Stacewicz-Sapuntzakis M, Duncan C, Sharifi R, Ghosh L, et al. Tomato sauce supplementation and prostate cancer: lycopene accumulation and modulation of biomarkers of carcinogenesis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002;227(10):886-93.
197. Boileau TW, Liao Z, Kim S, Lemeshow S, Erdman JW, Jr., Clinton SK. Prostate carcinogenesis in N-methyl-N-nitrosourea (NMU)-testosterone-treated rats fed tomato powder, lycopene, or energy-restricted diets. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(21):1578-86.

198. Campbell JK, Canene-Adams K, Lindshield BL, Boileau TW, Clinton SK, Erdman JW, Jr. Tomato phytochemicals and prostate cancer risk. *J Nutr* 2004;134(12 Suppl):3486S-3492S.
199. 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.
200. Stahl W, Sies H. Antioxidant activity of carotenoids. *Mol Aspects Med* 2003;24(6):345-51.
201. Shami NJIE, Moreira EAM. Licopeno como agente antioxidante. *Rev Nutr Campinas* 2004;17(2):227-36.
202. Cantrell A, McGarvey DJ, Truscott TG, Rancan F, Bohm F. Singlet oxygen quenching by dietary carotenoids in a model membrane environment. *Arch Biochem Biophys* 2003;412(1):47-54.
203. Stahl W, Junghans A, de Boer B, Driomina ES, Briviba K, Sies H. Carotenoid mixtures protect multilamellar liposomes against oxidative damage: synergistic effects of lycopene and lutein. *FEBS Lett* 1998;427(2):305-8.
204. Woodall AA, Britton G, Jackson MJ. Carotenoids and protection of phospholipids in solution or in liposomes against oxidation by peroxy radicals: relationship between carotenoid structure and protective ability. *Biochim Biophys Acta* 1997;1336(3):575-86.
205. Woodall AA, Lee SW, Weesie RJ, Jackson MJ, Britton G. Oxidation of carotenoids by free radicals: relationship between structure and reactivity. *Biochim Biophys Acta* 1997;1336(1):33-42.
206. Matos HR, Di Mascio P, Medeiros MH. Protective effect of lycopene on lipid peroxidation and oxidative DNA damage in cell culture. *Arch Biochem Biophys* 2000;383(1):56-9.
207. Matos HR, Capelozzi VL, Gomes OF, Mascio PD, Medeiros MH. Lycopene inhibits DNA damage and liver necrosis in rats treated with ferric nitrilotriacetate. *Arch Biochem Biophys* 2001;396(2):171-7.
208. Rehman A, Bourne LC, Halliwell B, Rice-Evans CA. Tomato consumption modulates oxidative DNA damage in humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;262(3):828-31.
209. Porrini M, Riso P. Lymphocyte lycopene concentration and DNA protection from oxidative damage is increased in women after a short period of tomato consumption. *J Nutr* 2000;130(2):189-92.
210. Pool-Zobel BL, Bub A, Muller H, Wollowski I, Rechkemmer G. Consumption of vegetables reduces genetic damage in humans: first results of a human intervention trial with carotenoid-rich foods. *Carcinogenesis* 1997;18(9):1847-50.
211. Pastori M, Pfander H, Boscoboinik D, Azzi A. Lycopene in association with alpha-tocopherol inhibits at physiological concentrations proliferation of prostate carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;250(3):582-5.

212. Obermuller-Jevic UC, Olano-Martin E, Corbacho AM, Eiserich JP, van der Vliet A, Valacchi G, et al. Lycopene inhibits the growth of normal human prostate epithelial cells in vitro. *J Nutr* 2003;133(11):3356-60.
213. Kim L, Rao AV, Rao LG. Effect of lycopene on prostate LNCaP cancer cells in culture. *J Med Food* 2002;5(4):181-7.
214. Hall AK. Liarozole amplifies retinoid-induced apoptosis in human prostate cancer cells. *Anticancer Drugs* 1996;7(3):312-20.
215. Karas M, Amir H, Fishman D, Danilenko M, Segal S, Nahum A, et al. Lycopene interferes with cell cycle progression and insulin-like growth factor I signaling in mammary cancer cells. *Nutr Cancer* 2000;36(1):101-11.
216. Prakash P, Russell RM, Krinsky NI. In vitro inhibition of proliferation of estrogen-dependent and estrogen-independent human breast cancer cells treated with carotenoids or retinoids. *J Nutr* 2001;131(5):1574-80.
217. Nahum A, Hirsch K, Danilenko M, Watts CK, Prall OW, Levy J, et al. Lycopene inhibition of cell cycle progression in breast and endometrial cancer cells is associated with reduction in cyclin D levels and retention of p27(Kip1) in the cyclin E-cdk2 complexes. *Oncogene* 2001;20(26):3428-36.
218. Amir H, Karas M, Giat J, Danilenko M, Levy R, Yermiahu T, et al. Lycopene and 1,25-dihydroxyvitamin D3 cooperate in the inhibition of cell cycle progression and induction of differentiation in HL-60 leukemic cells. *Nutr Cancer* 1999;33(1):105-12.
219. Kotake-Nara E, Kim SJ, Kobori M, Miyashita K, Nagao A. Acyclo-retinoic acid induces apoptosis in human prostate cancer cells. *Anticancer Res* 2002;22(2A):689-95.
220. Saez JC, Berthoud VM, Branes MC, Martinez AD, Beyer EC. Plasma membrane channels formed by connexins: their regulation and functions. *Physiol Rev* 2003;83(4):1359-400.
221. Mehta PP, Perez-Stable C, Nadji M, Mian M, Asotra K, Roos BA. Suppression of human prostate cancer cell growth by forced expression of connexin genes. *Dev Genet* 1999;24(1-2):91-110.
222. Habermann H, Ray V, Habermann W, Prins GS. Alterations in gap junction protein expression in human benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *J Urol* 2002;167(2 Pt 1):655-60.
223. Stahl W, von Laar J, Martin HD, Emmerich T, Sies H. Stimulation of gap junctional communication: comparison of acyclo-retinoic acid and lycopene. *Arch Biochem Biophys* 2000;373(1):271-4.
224. Livny O, Kaplan I, Reifen R, Polak-Charcon S, Madar Z, Schwartz B. Lycopene inhibits proliferation and enhances gap-junction communication of KB-1 human oral tumor cells. *J Nutr* 2002;132(12):3754-9.
225. Bertram JS, Pung A, Churley M, Kappock TJt, Wilkins LR, Cooney RV. Diverse carotenoids protect against chemically induced neoplastic transformation. *Carcinogenesis* 1991;12(4):671-8.

226. 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.
227. Zhang LX, Cooney RV, Bertram JS. Carotenoids up-regulate connexin43 gene expression independent of their provitamin A or antioxidant properties. *Cancer Res* 1992;52(20):5707-12.
228. Furstenberger G, Senn HJ. Insulin-like growth factors and cancer. *Lancet Oncol* 2002;3(5):298-302.
229. Pollak M. Insulin-like growth factors and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001;23(1):59-66.
230. Kaplan PJ, Mohan S, Cohen P, Foster BA, Greenberg NM. The insulin-like growth factor axis and prostate cancer: lessons from the transgenic adenocarcinoma of mouse prostate (TRAMP) model. *Cancer Res* 1999;59(9):2203-9.
231. DiGiovanni J, Kiguchi K, Frijhoff A, Wilker E, Bol DK, Beltran L, et al. Deregulated expression of insulin-like growth factor 1 in prostate epithelium leads to neoplasia in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(7):3455-60.
232. Siler U, Barella L, Spitzer V, Schnorr J, Lein M, Goralczyk R, et al. Lycopene and vitamin E interfere with autocrine/paracrine loops in the Dunning prostate cancer model. *Faseb J* 2004;18(9):1019-21.
233. Mucci LA, Tamimi R, Lagiou P, Trichopoulou A, Benetou V, Spanos E, et al. Are dietary influences on the risk of prostate cancer mediated through the insulin-like growth factor system? *BJU Int* 2001;87(9):814-20.
234. Smith PC, Hobisch A, Lin DL, Culig Z, Keller ET. Interleukin-6 and prostate cancer progression. *Cytokine Growth Factor Rev* 2001;12(1):33-40.
235. De Marzo AM, Meeker AK, Zha S, Luo J, Nakayama M, Platz EA, et al. Human prostate cancer precursors and pathobiology. *Urology* 2003;62(5 Suppl 1):55-62.
236. Putzi MJ, De Marzo AM. Morphologic transitions between proliferative inflammatory atrophy and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology* 2000;56(5):828-32.
237. De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, Nelson WG. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol* 1999;155(6):1985-92.
238. Culig Z, Bartsch G, Hobisch A. Interleukin-6 regulates androgen receptor activity and prostate cancer cell growth. *Mol Cell Endocrinol* 2002;197(1-2):231-8.
239. Kwak MK, Egnor PA, Dolan PM, Ramos-Gomez M, Groopman JD, Itoh K, et al. Role of phase 2 enzyme induction in chemoprotection by dithiolethiones. *Mutat Res* 2001;480-481:305-15.
240. Lee WH, Isaacs WB, Bova GS, Nelson WG. CG island methylation changes near the GSTP1 gene in prostatic carcinoma cells detected using the polymerase chain reaction: a new prostate cancer biomarker. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6(6):443-50.

241. Nakayama M, Bennett CJ, Hicks JL, Epstein JI, Platz EA, Nelson WG, et al. Hypermethylation of the human glutathione S-transferase-pi gene (GSTP1) CpG island is present in a subset of proliferative inflammatory atrophy lesions but not in normal or hyperplastic epithelium of the prostate: a detailed study using laser-capture microdissection. *Am J Pathol* 2003;163(3):923-33.
242. Breinholt V, Lauridsen ST, Daneshvar B, Jakobsen J. Dose-response effects of lycopene on selected drug-metabolizing and antioxidant enzymes in the rat. *Cancer Lett* 2000;154(2):201-10.
243. Velmurugan B, Bhuvaneshwari V, Burra UK, Nagini S. Prevention of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine and saturated sodium chloride-induced gastric carcinogenesis in Wistar rats by lycopene. *Eur J Cancer Prev* 2002;11(1):19-26.
244. Bhuvaneshwari V, Velmurugan B, Nagini S. Induction of glutathione-dependent hepatic biotransformation enzymes by lycopene in the hamster cheek pouch carcinogenesis model. *J Biochem Mol Biol Biophys* 2002;6(4):257-60.
245. Leal M, Shimada A, Ruiz F, Gonzalez de Mejia E. Effect of lycopene on lipid peroxidation and glutathione-dependent enzymes induced by T-2 toxin in vivo. *Toxicol Lett* 1999;109(1-2):1-10.
246. Bhuvaneshwari V, Velmurugan B, Balasenthil S, Ramachandran CR, Nagini S. Chemopreventive efficacy of lycopene on 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced hamster buccal pouch carcinogenesis. *Fitoterapia* 2001;72(8):865-74.
247. Dhakshinamoorthy S, Long DJ, 2nd, Jaiswal AK. Antioxidant regulation of genes encoding enzymes that detoxify xenobiotics and carcinogens. *Curr Top Cell Regul* 2000;36:201-16.
248. Cantelli-Forti G, Hrelia P, Paolini M. The pitfall of detoxifying enzymes. *Mutat Res* 1998;402(1-2):179-83.
249. Brinkmann AO. Molecular basis of androgen insensitivity. *Mol Cell Endocrinol* 2001;179(1-2):105-9.
250. Brawley OW. Hormonal prevention of prostate cancer. *Urol Oncol* 2003;21(1):67-72.
251. Rizner TL, Lin HK, Peehl DM, Steckelbroeck S, Bauman DR, Penning TM. Human type 3 3alpha-hydroxysteroid dehydrogenase (aldo-keto reductase 1C2) and androgen metabolism in prostate cells. *Endocrinology* 2003;144(7):2922-32.
252. Aumuller G, Eicheler W, Renneberg H, Adermann K, Vilja P, Forssmann WG. Immunocytochemical evidence for differential subcellular localization of 5 alpha-reductase isoenzymes in human tissues. *Acta Anat (Basel)* 1996;156(4):241-52.
253. Imperato-McGinley J, Sanchez RS, Spencer JR, Yee B, Vaughan ED. Comparison of the effects of the 5 alpha-reductase inhibitor finasteride and the antiandrogen flutamide on prostate and genital differentiation: dose-response studies. *Endocrinology* 1992;131(3):1149-56.
254. Pelletier G, Luu-The V, Huang XF, Lapointe H, Labrie F. Localization by in situ hybridization of steroid 5alpha-reductase isozyme gene expression in the human prostate and preputial skin. *J Urol* 1998;160(2):577-82.

255. Negri-Cesi P, Colciago A, Poletti A, Motta M. 5alpha-reductase isozymes and aromatase are differentially expressed and active in the androgen-independent human prostate cancer cell lines DU145 and PC3. *Prostate* 1999;41(4):224-32.
256. Luo J, Dunn TA, Ewing CM, Walsh PC, Isaacs WB. Decreased gene expression of steroid 5 alpha-reductase 2 in human prostate cancer: implications for finasteride therapy of prostate carcinoma. *Prostate* 2003;57(2):134-9.
257. Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihydrotestosterone and the concept of 5alpha-reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2000;37(4):367-80.
258. Geller J, Sionit L. Castration-like effects on the human prostate of a 5 alpha-reductase inhibitor, finasteride. *J Cell Biochem Suppl* 1992;16H:109-12.
259. Kucuk O. Chemoprevention of prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2002;21(2):111-24.
260. Boileau TW, Clinton SK, Zaripheh S, Monaco MH, Donovan SM, Erdman JW, Jr. Testosterone and food restriction modulate hepatic lycopene isomer concentrations in male F344 rats. *J Nutr* 2001;131(6):1746-52.
261. Ansari MS, Gupta NP. A comparison of lycopene and orchidectomy vs orchidectomy alone in the management of advanced prostate cancer. *BJU Int* 2003;92(4):375-8; discussion 378.
262. Denmeade SR, Sokoll LJ, Dalrymple S, Rosen DM, Gady AM, Bruzek D, et al. Dissociation between androgen responsiveness for malignant growth vs. expression of prostate specific differentiation markers PSA, hK2, and PSMA in human prostate cancer models. *Prostate* 2003;54(4):249-57.
263. Aslan M, Ozben T. Oxidants in receptor tyrosine kinase signal transduction pathways. *Antioxid Redox Signal* 2003;5(6):781-8.
264. Ripple MO, Henry WF, Rago RP, Wilding G. Prooxidant-antioxidant shift induced by androgen treatment of human prostate carcinoma cells. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(1):40-8.
265. Ripple MO, Henry WF, Schwarze SR, Wilding G, Weindruch R. Effect of antioxidants on androgen-induced AP-1 and NF-kappaB DNA-binding activity in prostate carcinoma cells. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(14):1227-32.
266. Culig Z. Role of the androgen receptor axis in prostate cancer. *Urology* 2003;62(5 Suppl 1):21-6.
267. El Sheikh SS, Domin J, Abel P, Stamp G, Lalani el N. Androgen-independent prostate cancer: potential role of androgen and ErbB receptor signal transduction crosstalk. *Neoplasia* 2003;5(2):99-109.
268. Huynh HT, Alpert L, Laird DW, Batist G, Chalifour L, Alaoui-Jamali MA. Regulation of the gap junction connexin 43 gene by androgens in the prostate. *J Mol Endocrinol* 2001;26(1):1-10.
269. Temme A, Traub O, Willecke K. Downregulation of connexin32 protein and gap-junctional intercellular communication by cytokine-mediated acute-phase response in immortalized mouse hepatocytes. *Cell Tissue Res* 1998;294(2):345-50.

270. Lin D, Boyle DL, Takemoto DJ. IGF-I-induced phosphorylation of connexin 43 by PKCgamma: regulation of gap junctions in rabbit lens epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(3):1160-8.
271. Bradshaw SL, Naus CC, Zhu D, Kidder GM, D'Ercole AJ, Han VK. Alterations in the synthesis of insulin-like growth factor binding proteins and insulin-like growth factors in rat C6 glioma cells transfected with a gap junction connexin43 cDNA. *Regul Pept* 1993;48(1-2):99-112.
272. Rodriguez-Amaya DB. Latin American food sources of carotenoids. *Arch Latinoam Nutr* 1999;49(3 Suppl 1):74S-84S.
273. Rao AV, Waseem Z, Agarwal S. Lycopene contents of tomatoes and tomato products and their contribution to dietary lycopene. *Food Res Intl* 1998;31:737-41.
274. Rao AV, Agarwal S. Role of antioxidant lycopene in cancer and heart disease. *J Am Coll Nutr* 2000;19(5):563-9.
275. Hasler CM, Bloch AS, Thomson CA, Enrione E, Manning C. Position of the American Dietetic Association: Functional foods. *J Am Diet Assoc* 2004;104(5):814-26.

5 ARTIGO EM LÍNGUA ESTRANGEIRA

O artigo apresenta-se com numeração de páginas próprias.

COVER PAGE

TITLE FOR ANON REVIEWER

ABSTRACT.....	1
INTRODUCTION.....	2
PATIENTS AND METHODS.....	5
RESULTS.....	7
DISCUSSION.....	9
CONCLUSIONS.....	12
REFERENCES.....	13
CORRESPONDENSE ADDRESS.....	16
TABLE-1.....	17
TABLE-2.....	18
TABLE-3.....	19
TABLE-4.....	20

**THE INFLUENCE OF DIETETIC INGESTION OF TOMATO PASTE IN THE
PLASMA PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN (PSA) LEVELS IN PATIENTS
WITH BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA**

MAGDA EDINGER DE SOUZA

Nutritionist, Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas,
Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

WALTER JOSÉ KOFF

Urologist, Full Professor and Chief of Urology Service of Hospital de Clínicas de
Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas – Mestrado

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Urology Service

Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

KEY WORDS

Prostate cancer; prostate-specific antigen (PSA); tomatoes; tomato paste;
lycopene

THE INFLUENCE OF DIETETIC INGESTION OF TOMATO PASTE
IN THE PLASMA PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN (PSA) LEVELS
IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA

ABSTRACT

Objective: To observe the variations of prostate-specific antigen (PSA) in patients with benign prostate hyperplasia (BPH), submitted to a daily ingestion of tomato paste.

Patients and Methods: Experimental study not controlled, sample of 43 men, age between 45 and 75, with histological diagnosis of BPH and plasma PSA levels between 4-10 ng/ml. All the patients received 50 g of tomato paste once a day during 10 consecutive weeks. The levels of PSA were analyzed before, during and after the consumption of tomato paste. The statistic analysis was the ANOVA test to repeated measures, with a level of significance of 0.05, comparing levels of PSA before, during and after the consumption of tomato paste.

Results: The mean initial PSA level was 6.51 ng/ml, after 10 weeks it was 5.81 ng/ml ($P=0.005$). The acceptance was good in 88.3%, regular in 9.3% and bad in 2.3% of the patients.

Conclusions: Dietetic ingestion of 50 g of tomato paste a day during 10 weeks reduced mean plasma PSA levels in patients with BPH significantly. Probably, it was the result of high drift of lycopene in tomato paste.

KEY WORDS: Prostate cancer; prostate-specific antigen (PSA); tomatoes; tomato paste; lycopene

INTRODUCTION

The prostate cancer (PCa) is the most diagnosed non-cutaneous cancer in the USA, reason why it is classified as the most common among men and the second, as cause of death (1). In Brazil, excluding non-melanoma, the PCa will be, in 2005, the most frequent in all regions (2).

The concentration of prostate-specific antigen (PSA) has been used as a tumor marker in the progression of PCa, and maybe high values can suggest the onset of PCa (3).

Many studies have associated consumption of tomatoes and tomato products to a smaller PCa risk (4). The hypothesis is that lycopene, the main carotenoid in tomatoes, is the responsible for a direct effect in the prostate (5,6). Besides there are evidences that tomatoes can have other compounds, along lycopene, that may influence the prostate carcinogenesis (7).

The amount of lycopene in fresh tomatoes depends on the variety, level of maturation and the environmental conditions under which the fruit are matured (8). Nevertheless, industrialized tomato products or tomatoes submitted to cooking were demonstrated to contain the biggest amount of bioavailable lycopene (9). The thermal processing breaks the cells' wall and allows the extraction of lycopene from the chloroplasts (10).

The color and antioxidant activities of lycopene are a consequence of its unique structure, an extended system of conjugated double bonds. Lycopene has no provitamin A activity due to a lack of a β -ionone ring structure (11).

All-trans, *5-cis*, *9-cis*, *13-cis* e *15-cis*-lycopene are the most commonly identified isomeric forms of lycopene (12). Boileau et al. demonstrated that the *cis*-isomers of lycopene are more bioavailable than *trans*-forms, probably because *cis*-isomers are more soluble in bile acid micelles and may be preferentially incorporated into chylomicrons (13).

It was also verified that the concentration serum of lycopene was bigger in those that used tomato products processed by heat than those who consumed tomatoes *in natura* (9).

Many are the mechanisms proposed for the lycopene has a role in the prevention of PCa: antioxidant function (is the carotenoid with the most capacity for quenching singlet oxygen), inhibition of cell cycle progression, increase apoptotic index, increase of gap-junctional communication, inhibition of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) signal transduction, inhibition of interleukin-6 expression, induction of phase II enzymes and inhibition of androgen activation and signaling (5). The last, maybe have the higher importance, considering the fact that male hormones have a significant influence in the development of PCa (14).

Studies suggest that 5- α -dihydrotestosterone is the main responsible androgen for the growth of benign and malign tumors in the prostate. This

hormone is produced from the testosterone by action of 5- α -reductase enzyme (15). It was verified that men with deficiency of 5- α -reductase enzyme does not develop PCa (16). There are indications that lycopene reduced expression of 5- α -reductase enzyme in rats (5).

The objective of this study was to observe the variations of PSA in patients with histological diagnosis of benign prostate hyperplasia (BPH), submitted to a daily ingestion of tomato paste, which is rich in lycopene.

PATIENTS AND METHODS

In this non-controlled study, 43 men with age between 45 and 75, with diagnosis of BPH (histological criterion: one year biopsy the most) and the plasma PSA levels between 4-10 ng/ml were monitored. None of them took hormones, finasteride or lycopene supplement.

All patients were oriented to consume 50 g of tomato paste (3 soup spoons) once a day, during 10 consecutive weeks. The consumption way was mixed to warm or cold food, however it should not be boiled. It could also be taken as tomato juice (blended with tomato paste and a glass of water), or even pure, on its own, accordingly to the patients taste. The distribution of this daily quantity was also optional, the patient would choose how much tomato paste to eat each time, it could be once, twice or three times a day. No diet orientation was given, all patients would have to maintain their habitual diet, and only add tomato paste to it.

The tomato paste used was Oderich S/A trademark. The product is a result of the concentration of tomatoes pulp of fruit ripe and safe, by adequate technological process and a 1-3% sodium chlorite added to it. It has aspect of red mass it is tender and has a characteristic taste and smell.

The content of lycopene was approximately 13 mg once a day, accordingly to the lot of tomato paste used in this research. The quantification of lycopene was realized using a methodology described by Fish et al. (17).

Beside the quantification of lycopene, also it was analyzed the nutritional information of 50 g tomato paste that are described in Table-1.

The exams of PSA were realized at 30 days before the beginning of the consumption, on the 4th week and after 10 weeks of consumption. All the exams were realized using the inmunoensayo Elecsys® total PSA from Roche®. The analyzer utilized in this study was Elecsys® 2010. As inside control were utilized 2 commercial controls of serum level that had a variation control of 4.54%.

The age and size of prostate variables were described with mean and standard deviation, this last was measured to transrectal ultrasound method and the value was obtained by doctor register in dossier. The age range variable, quality variables acceptance (good, regular and bad) and consumption mode (pure, mixing to foods and mixed), were described with simple absolute frequency and percentages.

The statistic analysis was the ANOVA test to repeated measures, with a level of significance of 0.05 for comparing the plasma PSA levels before, during and after the consumption of tomato paste. The comparison between consumption mode and the plasma PSA levels utilized the ANOVA statistics test with a level of significance of 0.05. Also the PSA values were described with mean, median and standard deviation.

RESULTS

The average age was of 63.7 years old. The age range was predominantly between 60-70 years old in 44.2% or 19 patients.

More details are described on Table-2.

The patients were asked about the acceptance of the product in the end of the research, 38 (88.3%) patients considered it as being good, 4 (9.3%) considered it regular and only 1 (2.3%) considered it bad.

As consumption mode, 25 (58,1%) patients consumed tomato paste to other food, 13 (30.2%) patients consumed that pure or with water and 5 (11.6%) patients consumed that in both ways (mixed mode). When consuming tomato paste with water, making a juice to drink it with the meal, it was considered to be mixed to food mode, so that it was only considered pure mode when its consumption was isolated of any other food.

In this sample the average of the plasma PSA levels had a reduction of 6.5 ng/ml to 5.8 ng/ml ($P=0.005$), with the power of 87.11%. The plasma PSA basal level compared with PSA on the 4th week was not significantly different ($P=0.876$). Already PSA on the 4th week compared to the 10th week was significant ($P=0.002$). The total results of the test and PSA values are described in Table-3.

The Table-4 shows the relationship between PSA levels and consumption mode. There was no significant difference among the groups.

The adverse effects possibility related to the dietetic ingestion of tomato paste were skin itching (2 patients – 4.6%), heartburn (3 patients – 7%) and flatulence (1 patient – 2.3%).

DISCUSSION

The development of PCa is typically accompanied by an increased of the plasma PSA levels (18). Maybe it would be reasonable to presume that some intervention that affects the plasma PSA levels can have impact in the natural history of this disease (19).

Our study was conducted in men with histological diagnosis of BPH and PSA levels appreciable high. The study subjects were submitted to a daily dietetic ingestion of 50 g of tomato paste and were observed a significant reduction in the plasma PSA levels.

No experimental study was found in scientific literature about lycopene or tomatoes and tomato products in men with histological diagnosis of BPH. Therefore, all the human studies related in this discussion are of patients with PCa.

A phase II randomized clinical trial revealed that 30 mg of lycopene for 3 weeks was enough to decrease PSA levels. There was in fact a reduction of PSA levels to 18% in the groups that received lycopene and increased to 14% in the control group. However, the results were not significant ($P=0.22$) (20).

Another study observed 32 men with PCa, who also received 30 mg of lycopene, for 3 weeks, before the prostatectomy, through tomato paste

issued in different preparations. The concentrations of lycopene increased on the plasma and prostate, 1.97 and 2.92 times respectively ($P < 0.001$), and the PSA levels decreased to 17.5% ($P < 0.002$) (6). Our study showed a decrease on the PSA levels to 10.77%, though the study subjects had not diagnosis of PCa.

An experimental study with mice, published in 2003, presents interesting data concerning a diet based on tomatoes and lycopene supplement. The mice were fed on 3 types of diet: diet restriction, lycopene supplement and tomato powder. It was observed that the consumption of the tomato powder diet, but not lycopene supplement, inhibited the PCa, suggesting that tomatoes contained properties, besides lycopene, that may modulate prostate carcinogenesis (21).

The chosen product for this study was tomato paste, by the following reasons: a) the use of one food, considering that the absorption of primary food is more effective than food supplement (22); b) tomato paste is rich in lycopene (9,11); c) possibly, tomatoes have other properties besides lycopene that can influence on PSA blood levels (7,21).

The major part of the patients consumed the product mixed with other food (58.1%). The tomato paste that was mixed with other food reduced the levels of PSA in relation to other ways of consumption, however it was not of significant mode ($P = 0.148$), possibly because of the small sample. This probable reduction can happen because of the better absorption of lycopene when consumed together with oils (23).

This study does not have a control group, the sample was representative to men with histological diagnosis of BPH, obtained from a big public hospital and with the PSA levels between 4-10 ng/ml.

In order to have strong evidence that tomato paste decrease the levels of PSA in plasma and, with this, can prevent PCa, it is ideal to make a major clinical trial, randomized, multicentric, double-blind for several years. But, the difficulty for the realization of this model is clear, because it is hard to double-blind the consume of tomato paste. Therefore, a way of doing it could be to make a study using capsules containing the components of tomato, as in the study SELECT, that is the use of selenium and vitamin E (24).

The gene encoding PSA is one of the well-known androgen target genes (25). Thus, the decrease of serum PSA level may mean an anti-androgen effect of lycopene in the human prostate, and it has potential on the PCa prevention (5).

CONCLUSIONS

This small non-controlled clinical trial showed that adding 50 g of tomato paste to the food daily, for 10 weeks, it could significantly decrease the plasma PSA levels in patients with BPH.

The acceptance was classified as good in 88.3%, regular in 9.3% and bad in 2.3% of the patients. There happened some light adverse effects: skin itching (4.6%), heartburn (7%) and flatulence (2.3%).

REFERENCES

1. Stephan DA, Howell GR, Teslovich TM, Coffey AJ, Smith L, Bailey-Wilson JE, et al. Physical and transcript map of the hereditary prostate cancer region at xq27. *Genomics* 2002;79(1):41-50.
2. Brasil, Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer. Estimativa: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2004.
3. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol* 2003;21(2):383-91.
4. 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.
5. Wertz K, Siler U, Goralczyk R. Lycopene: modes of action to promote prostate health. *Arch Biochem Biophys* 2004;430(1):127-34.
6. Bowen P, Chen L, Stacewicz-Sapuntzakis M, Duncan C, Sharifi R, Ghosh L, et al. Tomato sauce supplementation and prostate cancer: lycopene accumulation and modulation of biomarkers of carcinogenesis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002;227(10):886-93.
7. Campbell JK, Canene-Adams K, Lindshield BL, Boileau TW, Clinton SK, Erdman JW, Jr. Tomato phytochemicals and prostate cancer risk. *J Nutr* 2004;134(12 Suppl):3486S-3492S.
8. Hart DJ, Scott KJ. Development and evaluation of HPLC method for the analysis of carotenoid in foods, and the measurement of carotenoid content of vegetables and fruits commonly consumed in the UK. *Food Chem* 1995;54:101-11.
9. Gartner 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.
10. Gann PH, Ma J, Giovannucci E, Willett W, Sacks FM, Hennekens CH, et al. Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene levels: results of a prospective analysis. *Cancer Res* 1999;59(6):1225-30.
11. Shi J, Le Maguer M. Lycopene in tomatoes: chemical and physical properties affected by food processing. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2000;40(1):1-42.
12. Lee MT, Chen BH. Stability of lycopene during heating and illumination in a model system. *Food Chem* 2002;78:425-32.

13. Boileau AC, Merchen NR, Wasson K, Atkinson CA, Erdman JW, Jr. Cis-lycopene is more bioavailable than trans-lycopene in vitro and in vivo in lymph-cannulated ferrets. *J Nutr* 1999;129(6):1176-81.
14. Brawley OW. Hormonal prevention of prostate cancer. *Urol Oncol* 2003;21(1):67-72.
15. Rizner TL, Lin HK, Peehl DM, Steckelbroeck S, Bauman DR, Penning TM. Human type 3 3alpha-hydroxysteroid dehydrogenase (aldo-keto reductase 1C2) and androgen metabolism in prostate cells. *Endocrinology* 2003;144(7):2922-32.
16. Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihydrotestosterone and the concept of 5alpha-reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2000;37(4):367-80.
17. Fish W, Pearkins-Veazie P, Collins J. A quantitative assay for lycopene that utilizes reduced volumes of organic solvents. *J Food Comp Anal* 2002;15:309-317.
18. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *Jama* 1998;279(19):1542-7.
19. Shike M, Latkany L, Riedel E, Fleisher M, Schatzkin A, Lanza E, et al. Lack of effect of a low-fat, high-fruit, -vegetable, and -fiber diet on serum prostate-specific antigen of men without prostate cancer: results from a randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20(17):3592-8.
20. Kucuk O, Sarkar FH, Sakr W, Djuric Z, Pollak MN, Khachik F, et al. Phase II randomized clinical trial of lycopene supplementation before radical prostatectomy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(8):861-8.
21. Boileau TW, Liao Z, Kim S, Lemeshow S, Erdman JW, Jr., Clinton SK. Prostate carcinogenesis in N-methyl-N-nitrosourea (NMU)-testosterone-treated rats fed tomato powder, lycopene, or energy-restricted diets. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(21):1578-86.
22. Block G, Sinha R, Gridley G. Collection of dietary-supplement data and implications for analysis. *Am J Clin Nutr* 1994;59(1 Suppl):232S-239S.
23. Stahl W, Sies H. Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from heat-processed than from unprocessed tomato juice in humans. *J Nutr* 1992;122(11):2161-6.
24. Klein EA, Thompson IM, Lippman SM, Goodman PJ, Albanes D, Taylor PR, et al. SELECT: the next prostate cancer prevention trial. Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *J Urol* 2001;166(4):1311-5.

25. Siler U, Barella L, Spitzer V, Schnorr J, Lein M, Goralczyk R, et al. Lycopene and vitamin E interfere with autocrine/paracrine loops in the Dunning prostate cancer model. *Faseb J* 2004;18(9):1019-21.

CORRESPONDENCE ADDRESS

Magda Edinger de Souza

Rua Arthur Renner, 565, B. Progresso

Montenegro, RS, 95780-000, Brazil

Fone: (0-xx-51) 632-2230

Cel: (0-xx-51) 9815-2362

E-mail: magdaed@terra.com.br

Table 1 – Nutritional information of 50 g tomato paste*.

Calories	18 Kcal
Carbohydrate	2.8 g
Protein	1.3 g
Fat total	0.2 g
Saturate fat	0.1 g
Sodium	180 mg
Lycopene	13 mg

* A mean of 5 canisters. The lot came from the same tomato plantation.

Table 2 – Characteristics of the subjects in the study (n=43).

Age (Mean \pm sd, years)	63.7 \pm 7.5
Age range (Frequency years, %)	
45 – 50	2 (4.7%)
50 – 60	13 (30.2%)
60 – 70	19 (44.2%)
70 – 75	9 (20.9%)
Size of prostate (Mean \pm sd, grams)	38.6 \pm 9.6

Table 3 – Description of PSA values before, during and after the consumption of tomato paste from the subjects in the study.

Variables	Base PSA (ng/ml)	PSA 4th week (ng/ml)	PSA 10th week (ng/ml)	P
Mean ± sd	6.51 ± 1.48	6.47 ± 2.06	5.81 ± 1.58 [#]	0.005 [#]
95% CI	6.05 – 6.97	5.83 – 7.10	5.32 – 6.30	
Median	6.52	6.09	6.21	
Minimum value	4.21	1.63	1.40	
Maximum value	10	11.76	8.79	

[#] Base PSA values and PSA on the 4th week are significantly different by test of significant minimum differences.

Table 4 – Variation of PSA means according to the consumption mode tomato paste from the subjects in the study.

Mode Consumption	n	Base PSA (Mean \pm sd, ng/ml)	PSA 4th week (Mean \pm sd, ng/ml)	PSA 10th week (Mean \pm sd, ng/ml)
Pure	13	6.5 \pm 1.66	6.2 \pm 1.85	6.12 \pm 1.46
Mixing to foods	25	6.42 \pm 1.4	6.34 \pm 2.14	5.45 \pm 1.64
Mixed	5	6.98 \pm 1.63	7.82 \pm 2.05	6.82 \pm 1.14
P		0.752	0.297	0.148

6 ARTIGO EM LÍNGUA VERNÁCULA

O artigo apresenta-se com numeração de páginas próprias.

FOLHA DE ROSTO

TÍTULO PARA REVISÃO ANÔNIMA

RESUMO.....	1
INTRODUÇÃO.....	2
PACIENTES E MÉTODOS.....	5
RESULTADOS.....	8
DISCUSSÃO.....	10
CONCLUSÕES.....	13
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	14
ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA.....	17
TABELA-1.....	18
TABELA-2.....	19
TABELA-3.....	20
TABELA-4.....	21

**INFLUÊNCIA DA INGESTÃO DIETÉTICA DE EXTRATO DE TOMATE NOS
NÍVEIS PLASMÁTICOS DE ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA)
EM PACIENTES COM HIPERPLASIA BENIGNA DA PRÓSTATA**

MAGDA EDINGER DE SOUZA

Nutricionista, Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas,
Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

WALTER JOSÉ KOFF

Urologista, Professor Titular e Chefe de Serviço do Hospital de Clínicas de
Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas – Mestrado

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Urologia

Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

PALAVRAS CHAVE

Câncer de próstata; antígeno prostático específico (PSA); tomates; extrato de
tomate; licopeno.

INFLUÊNCIA DA INGESTÃO DIETÉTICA DE EXTRATO DE
TOMATE NOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE ANTÍGENO
PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA) EM PACIENTES COM
HIPERPLASIA BENIGNA DA PRÓSTATA

RESUMO

Objetivo: Observar as variações de antígeno prostático específico (PSA) em pacientes com hiperplasia benigna da próstata (HPB), submetidos a uma ingestão diária de extrato de tomate.

Pacientes e Métodos: Estudo experimental não controlado, amostra de 43 homens, entre 45 e 75 anos, com diagnóstico histológico de HPB e níveis plasmáticos de PSA entre 4-10 ng/ml. Todos os pacientes receberam 50 g de extrato de tomate ao dia por 10 semanas consecutivas. Os níveis de PSA foram analisados antes, durante e após o consumo de extrato de tomate. A análise estatística foi o teste ANOVA para medidas repetidas, com nível de significância de 0,05; comparando os níveis de PSA antes, durante e após o consumo de extrato de tomate.

Resultados: A média inicial do PSA era de 6,51 ng/ml e, após 10 semanas, ficou em 5,81 ng/ml ($P=0,005$). A aceitação foi boa em 88,3%, regular em 9,3% e ruim em 2,3% dos pacientes.

Conclusões: A ingestão dietética de 50 g de extrato de tomate, diariamente, por 10 semanas, reduziu significativamente os níveis plasmáticos de PSA em pacientes com HPB. Provavelmente, isto foi resultado do alto teor de licopeno do extrato de tomate.

PALAVRAS-CHAVE: câncer de próstata; antígeno prostático específico (PSA); tomates; extrato de tomate; licopeno.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CaP) é o câncer não-cutâneo mais diagnosticado nos EUA, motivo pelo qual é classificado como o de maior incidência entre os homens e, o segundo, como causa de morte (1). No Brasil, sem considerar os tumores de pele não melanoma, o CaP será, em 2005, o mais freqüente em todas as regiões (2).

A concentração de antígeno prostático específico (PSA) tem sido usada como um marcador tumoral na progressão do CaP e, talvez, seu valor elevado possa sugerir o início de CaP (3).

Muitos estudos têm associado o consumo de tomates e produtos derivados à redução do risco de CaP (4). A hipótese é de que o licopeno, o principal carotenóide dos tomates, seja o responsável por um efeito direto na próstata (5,6). Mas há indícios de que tomates podem ter outros compostos, além do licopeno, que podem influenciar na carcinogênese da próstata (7).

A quantidade de licopeno em tomates frescos depende da variedade, grau de maturação e condições do meio ambiente sob as quais os frutos são amadurecidos (8). Porém, são os produtos processados industrialmente à base de tomates ou tomates submetidos à cocção, que possuem maior quantidade de licopeno biodisponível (9). O processamento térmico rompe a parede celular e permite a extração do licopeno dos cromoplastos (10).

A cor e a atividade antioxidante do licopeno são uma consequência da estrutura única e um sistema amplo de ligações duplas conjugadas. O licopeno não possui atividade provitamina A devido à falta de uma estrutura anelar β -ionona (11).

As formas isoméricas mais comumente identificadas do licopeno são as *trans*, 5-*cis*, 9-*cis*, 13-*cis* e 15-*cis*-licopeno (12). Boileau *et al.* demonstrou que *cis*-isômeros de licopeno são mais biodisponíveis que as formas *trans*, provavelmente, porque *cis*-isômeros são mais solúveis nas micelas do ácido biliar e podem ser, preferencialmente, incorporadas dentro dos quilomícrons (13).

Foi verificado que a concentração plasmática de licopeno foi maior em quem consumiu produtos de tomates processados pelo calor, do que aqueles que consumiram o tomate *in natura* (9).

São vários os mecanismos propostos no sentido de que o licopeno possa ter para atuar na prevenção do CaP, como: função antioxidante (sendo o carotenóide com maior capacidade seqüestrante do oxigênio livre), inibição da progressão do ciclo celular, aumento do índice de apoptose, aumento da comunicação juncional do tipo gap, inibição da transdução do sinal IGF-1 (*Insulin-Like Growth Factor-1*), inibição da expressão de interleucina-6, indução das enzimas de fase II e a inibição da sinalização e ativação androgênica (5). Esta última, tendo talvez importância maior, uma vez que os hormônios masculinos possuem significativa influência no desenvolvimento do CaP (14).

Estudos sugerem que a 5- α -diidrotestosterona é o principal andrógeno responsável pelos crescimentos de tumores benignos e malignos da próstata. Este hormônio é produzido a partir da testosterona através da ação da enzima 5- α -redutase (15). Foi verificado que homens com deficiência da enzima 5- α -redutase não desenvolvem CaP (16). Há indicações que o licopeno reduziu a expressão da enzima 5- α -redutase em ratos (5).

O objetivo deste estudo foi observar as variações de PSA em pacientes com diagnóstico histológico de hiperplasia benigna da próstata (HPB), submetidos a uma ingestão diária de extrato de tomate que é rico em licopeno.

PACIENTES E MÉTODOS

Neste estudo experimental não controlado foram acompanhados 43 homens, com idades entre 45 a 75 anos, com diagnóstico de HBP (critério histológico: ter realizado uma biópsia em até um ano) e níveis plasmáticos de PSA entre 4-10 ng/ml. Não usavam hormônios, finasterida ou suplemento com licopeno.

Todos os pacientes foram orientados a consumir 50 g de extrato de tomate (três colheres de sopa) ao dia, por 10 semanas consecutivas. A forma de consumo poderia ser misturando aos alimentos aquecidos ou frios, porém o extrato de tomate não deveria ser fervido. Também, poderia ser ingerido sob a forma de suco de tomate (batido no liquidificador com um copo de água), ou até mesmo puro, conforme a opção feita pelo paciente. A distribuição desta quantidade diária também foi opcional, cabendo ao paciente escolher se consumia em uma, duas ou três vezes ao dia. Não foi fornecida qualquer outra orientação dietética, quando todos deveriam manter sua alimentação habitual, apenas acrescentando o extrato de tomate.

O extrato de tomate utilizado foi da marca Oderich S/A. É um produto resultante da concentração da polpa de frutos maduros e são do tomateiro, por meio de processo tecnológico adequado com o acréscimo de 1-3% de cloreto de sódio. Possui aspecto de uma massa vermelha mole com cheiro e sabor característico.

O teor de licopeno ingerido foi de aproximadamente 13 mg ao dia, segundo a análise da concentração de licopeno do lote do extrato de tomate utilizado nesta pesquisa. A quantificação do licopeno foi realizada utilizando a metodologia descrita por Fish *et al.* (17).

Além do teor de licopeno, também foi analisado o valor nutricional do extrato de tomate que estão descritos na Tabela-1.

Os exames de PSA foram realizados até 30 dias antes do início do consumo, na quarta semana e após 10 semanas de consumo. Todos os exames foram realizados utilizando-se o imunoensaio Elecsys® total PSA da Roche®. O aparelho utilizado neste estudo foi o Elecsys® 2010. No controle de qualidade interna foram utilizados dois níveis de soros controles comerciais que apresentavam um controle de variação de 4,54%.

As variáveis idade e tamanho da próstata foram descritas como média e desvio padrão, sendo a última avaliada por método de ultra-sonografia transretal, cujo valor foi obtido através de registro médico no prontuário. A variável faixa etária, as variáveis qualitativas de aceitação (boa, regular e ruim) e do modo de consumo (puro, misturado aos alimentos e misto) foram descritas como frequência absoluta simples e percentagem.

Foi utilizado o teste estatístico ANOVA para medidas repetidas, com nível de significância de 0,05 para comparar os níveis de PSA antes, durante e após o consumo do extrato de tomate. Na comparação do modo de consumo com os níveis de PSA foi utilizado o teste estatístico ANOVA com nível de

significância 0,05. Os valores de PSA também foram descritos com média, mediana e desvio padrão.

RESULTADOS

A média de idade foi 63,7 anos. A faixa etária predominante foi entre 60-70 anos com 44,2% (19 pacientes).

Os demais dados do perfil da amostra estão descritos na Tabela-2.

Ao término da pesquisa os pacientes foram questionados quanto à aceitação, 38 (88,3%) pacientes consideraram como sendo boa, 4 (9,3%) consideraram regular e apenas 1 (2,3%) considerou ruim.

Quanto ao modo de consumo, 25 (58,1%) pacientes consumiram o extrato de tomate misturando aos alimentos, 13 (30,2%) consumiram puro ou misturado com água e 5 (11,6%) consumiram de ambas as formas anteriores (modo misto). Sendo que o consumo de extrato de tomate com água, em forma de suco para tomar às refeições, foi considerado modo misturado aos alimentos e, modo puro, somente quando o consumo era isolado de qualquer outro alimento.

Nesta amostra de pacientes os níveis médios de PSA plasmáticos tiveram uma redução de 6,5 ng/ml para 5,8 ng/ml ($P=0,005$), com um poder de 87,11%. Os níveis de PSA basal comparado com os níveis de PSA da quarta semana, não foram estatisticamente significativos ($P=0,876$). Já os níveis de PSA da quarta semana comparado com o da décima semana tiveram uma

diferença significativa ($P=0,002$). O resultado total do teste e descrição dos valores de PSA está na Tabela-3.

A Tabela-4 mostra a relação do PSA considerando o modo de consumo. Não houve diferença significativa entre os grupos.

Os efeitos adversos, supostamente relacionados ao consumo de extrato de tomate, foram prurido pelo corpo (dois pacientes – 4,6%), pirose (três pacientes – 7%) e flatulência (um paciente – 2,3%).

DISCUSSÃO

O desenvolvimento do CaP é tipicamente acompanhado por aumento dos níveis plasmáticos de PSA (18). Assim, pode ser razoável presumir que alguma intervenção que afeta os níveis plasmáticos de PSA possa ter impacto na história natural desta doença (19).

Nosso estudo foi conduzido em uma amostra de homens com diagnóstico histológico de HPB e com níveis de PSA considerados elevados. A população em estudo foi submetida a uma ingestão dietética diária de 50 g de extrato de tomate e foi observada uma redução significativa dos níveis de PSA.

Nenhum outro estudo experimental com licopeno ou tomate e seus produtos derivados foi encontrado na literatura científica em amostra de homens com diagnóstico histológico de HPB. Todos estudos em humanos relatados nesta discussão são em pacientes com CaP.

Um ensaio clínico randomizado de fase II, mostrou que 30 mg de licopeno por três semanas foram suficientes para diminuir os níveis de PSA. Ocorreu redução dos níveis de PSA em 18% no grupo que recebeu licopeno e aumentou em 14% no grupo controle. Porém, os resultados não foram significativos ($P=0,22$) (20).

Outro estudo observou 32 homens com CaP, que também receberam 30 mg de licopeno, por três semanas, antes da prostatectomia,

através de massa de tomate distribuída em diferentes preparações. As concentrações de licopeno aumentaram no plasma e próstata, 1,97 e 2,92 vezes respectivamente ($P < 0,001$), e os níveis de PSA diminuíram 17,5% ($P < 0,002$) (6). Já, o nosso estudo teve uma redução dos níveis de PSA de 10,77%, porém a população em estudo não possuía o diagnóstico de CaP.

Um estudo experimental com ratos, publicado em 2003, mostrou dados bem interessantes quanto à alimentação a base de tomates e a suplementação de licopeno. Os ratos foram alimentados com três dietas: dieta com restrição calórica, com suplementação de licopeno e com pó de tomate. Foi observado que o consumo da dieta com pó de tomate, e não a dieta suplementada de licopeno, inibiu o CaP, sugerindo que tomates possuem compostos, além do licopeno, que podem modificar a carcinogênese da próstata (21).

O extrato de tomate foi escolhido para esta pesquisa partindo de algumas premissas: a) o uso de um alimento, já que a absorção dos alimentos íntegros é mais efetiva que suplemento alimentar (22); b) o extrato de tomate é um alimento rico em licopeno (9,11); c) a possibilidade de que os tomates possuem outras substâncias, além do licopeno, que podem influenciar nos níveis sanguíneos de PSA (7,21).

A maior parte dos pacientes consumiu o produto misturado aos alimentos (58,1%). O extrato de tomate consumido misturado aos alimentos reduziu os níveis de PSA em relação aos outros modos de consumo, porém não de modo significativo ($P = 0,148$), possivelmente pela pequena amostra.

Esta possível redução poderia ser devido a melhor absorção do licopeno quando ingerido com óleos (23).

Neste estudo não houve um grupo controle, a amostra foi representativa de homens com diagnóstico histológico de HPB, advindos de um grande hospital público e com os níveis de PSA entre 4-10 ng/ml.

Para haver fortes evidências que o extrato de tomate diminua os níveis de PSA no plasma e, com isto, podendo prevenir o CaP, o ideal é realizar um grande ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego por vários anos. Mas a dificuldade para realização deste modelo é óbvia, pois é difícil tornar duplo-cego a ingestão de extrato de tomate. Assim, o mais indicado seria realizar um estudo deste porte através de cápsulas contendo as substâncias do tomate, como no estudo SELECT, que está em andamento usando selênio e vitamina E (24).

O gene codificante do PSA é um dos bem conhecidos genes alvos de andrógenos (25). Assim, a diminuição dos níveis de PSA pode significar um efeito anti-androgênico do licopeno na próstata humana, e com isso ter potencial de prevenção do CaP (5).

CONCLUSÕES

Este pequeno ensaio clínico não controlado mostrou que uma alimentação acrescida de 50 g de extrato de tomate diariamente, por 10 semanas, pode reduzir significativamente os níveis plasmáticos de PSA em pacientes com HBP.

A aceitação foi classificada pelos pacientes como boa em 88,3% dos casos, 9,3% classificaram como regular e 2,3% como ruim. Ocorreram alguns efeitos adversos leves: prurido no corpo (4,6%), pirose (7%) e flatulência (2,3%).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stephan DA, Howell GR, Teslovich TM, Coffey AJ, Smith L, Bailey-Wilson JE, et al. Physical and transcript map of the hereditary prostate cancer region at xq27. *Genomics* 2002;79(1):41-50.
2. Brasil, Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer. Estimativa: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2004. Disponível em: <<http://www.inca.org.br>> Acesso em: 22 fev. 2005.
3. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol* 2003;21(2):383-91.
4. 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.
5. Wertz K, Siler U, Goralczyk R. Lycopene: modes of action to promote prostate health. *Arch Biochem Biophys* 2004;430(1):127-34.
6. Bowen P, Chen L, Stacewicz-Sapuntzakis M, Duncan C, Sharifi R, Ghosh L, et al. Tomato sauce supplementation and prostate cancer: lycopene accumulation and modulation of biomarkers of carcinogenesis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002;227(10):886-93.
7. Campbell JK, Canene-Adams K, Lindshield BL, Boileau TW, Clinton SK, Erdman JW, Jr. Tomato phytochemicals and prostate cancer risk. *J Nutr* 2004;134(12 Suppl):3486S-3492S.
8. Hart DJ, Scott KJ. Development and evaluation of HPLC method for the analysis of carotenoid in foods, and the measurement of carotenoid content of vegetables and fruits commonly consumed in the UK. *Food Chem* 1995;54:101-11.
9. Gartner 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.
10. Gann PH, Ma J, Giovannucci E, Willett W, Sacks FM, Hennekens CH, et al. Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene levels: results of a prospective analysis. *Cancer Res* 1999;59(6):1225-30.
11. Shi J, Le Maguer M. Lycopene in tomatoes: chemical and physical properties affected by food processing. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2000;40(1):1-42.

12. Lee MT, Chen BH. Stability of lycopene during heating and illumination in a model system. *Food Chem* 2002;78:425-32.
13. Boileau AC, Merchen NR, Wasson K, Atkinson CA, Erdman JW, Jr. Cis-lycopene is more bioavailable than trans-lycopene in vitro and in vivo in lymph-cannulated ferrets. *J Nutr* 1999;129(6):1176-81.
14. Brawley OW. Hormonal prevention of prostate cancer. *Urol Oncol* 2003;21(1):67-72.
15. Rizner TL, Lin HK, Peehl DM, Steckelbroeck S, Bauman DR, Penning TM. Human type 3 3alpha-hydroxysteroid dehydrogenase (aldo-keto reductase 1C2) and androgen metabolism in prostate cells. *Endocrinology* 2003;144(7):2922-32.
16. Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihydrotestosterone and the concept of 5alpha-reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2000;37(4):367-80.
17. Fish W, Pearkins-Veazie P, Collins J. A quantitative assay for lycopene that utilizes reduced volumes of organic solvents. *J Food Comp Anal* 2002;15:309-317.
18. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *Jama* 1998;279(19):1542-7.
19. Shike M, Latkany L, Riedel E, Fleisher M, Schatzkin A, Lanza E, et al. Lack of effect of a low-fat, high-fruit, -vegetable, and -fiber diet on serum prostate-specific antigen of men without prostate cancer: results from a randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20(17):3592-8.
20. Kucuk O, Sarkar FH, Sakr W, Djuric Z, Pollak MN, Khachik F, et al. Phase II randomized clinical trial of lycopene supplementation before radical prostatectomy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(8):861-8.
21. Boileau TW, Liao Z, Kim S, Lemeshow S, Erdman JW, Jr., Clinton SK. Prostate carcinogenesis in N-methyl-N-nitrosourea (NMU)-testosterone-treated rats fed tomato powder, lycopene, or energy-restricted diets. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(21):1578-86.
22. Block G, Sinha R, Gridley G. Collection of dietary-supplement data and implications for analysis. *Am J Clin Nutr* 1994;59(1 Suppl):232S-239S.
23. Stahl W, Sies H. Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from heat-processed than from unprocessed tomato juice in humans. *J Nutr* 1992;122(11):2161-6.

24. Klein EA, Thompson IM, Lippman SM, Goodman PJ, Albanes D, Taylor PR, et al. SELECT: the next prostate cancer prevention trial. Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *J Urol* 2001;166(4):1311-5.
25. Siler U, Barella L, Spitzer V, Schnorr J, Lein M, Goralczyk R, et al. Lycopene and vitamin E interfere with autocrine/paracrine loops in the Dunning prostate cancer model. *Faseb J* 2004;18(9):1019-21.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Magda Edinger de Souza

Rua Arthur Renner, 565, B. Progresso

Montenegro, RS, 95780-000, Brasil

Fone: (0-xx-51) 632-2230

Cel: (0-xx-51) 9815-2362

E-mail: magdaed@terra.com.br

Tabela 1 – Informações nutricionais em 50 g de extrato de tomate*.

Valor calórico	18 Kcal
Carboidratos	2,8 g
Proteínas	1,3 g
Gorduras totais	0,2 g
Gordura saturada	0,1 g
Sódio	180 mg
Licopeno	13 mg

* A média foi de cinco latas. O lote foi originário de uma mesma partida, ou seja, mesma safra de tomates.

Tabela 2 – Características da população em estudo (n=43).

Idade (Média ± dp, anos)	63,7 ± 7,5
Faixa etária (Frequência anos, %)	
45 – 50	2 (4,7%)
50 – 60	13 (30,2%)
60 – 70	19 (44,2%)
70 – 75	9 (20,9%)
Tamanho da próstata (Média ± dp, gramas)	38,6 ± 9,6

Tabela 3 – Descrição dos valores de PSA antes, durante e após o consumo de extrato de tomate pela população em estudo.

Variáveis	PSA basal (ng/ml)	PSA 4ª semana (ng/ml)	PSA 10ª semana (ng/ml)	P
Média ± dp	6,51 ± 1,48	6,47 ± 2,06	5,81 ± 1,58 [#]	0,005 [#]
IC 95%	6,05 – 6,97	5,83 – 7,10	5,32 – 6,30	
Mediana	6,52	6,09	6,21	
Valor mínimo	4,21	1,63	1,40	
Valor máximo	10	11,76	8,79	

[#] Difere significativamente dos valores de PSA basal e PSA da quarta semana pelo teste das diferenças mínimas significativas.

Tabela 4 – Variação das médias de PSA de acordo com o modo de consumo de extrato de tomate pela população em estudo.

Modo de Consumo	n	PSA basal (Média ± dp, ng/ml)	PSA 4^a semana (Média ± dp, ng/ml)	PSA 10^a semana (Média ± dp, ng/ml)
Puro	13	6,5 ± 1,66	6,2 ± 1,85	6,12 ± 1,46
Com alimentos	25	6,42 ± 1,4	6,34 ± 2,14	5,45 ± 1,64
Misto	5	6,98 ± 1,63	7,82 ± 2,05	6,82 ± 1,14
P		0,752	0,297	0,148

7 APÊNDICES

- APÊNDICE A – Termo de Consentimento Informado.....82
- APÊNDICE B – Questionário de Coleta de Dados.....83
- APÊNDICE C – Controle de Ingestão.....85
- APÊNDICE D – Orientações ao Término da Pesquisa.....86
- APÊNDICE E – Lista dos Pacientes e Variáveis Analisadas.....87
- APÊNDICE F – Teor de Licopeno de Alguns Alimentos Vermelhos.....88
- APÊNDICE G – Teor de Licopeno do Lote de Extrato de Tomate.....89

7.1 APÊNDICE A – Termo de Consentimento Informado

Estamos realizando uma pesquisa com pacientes do ambulatório de urologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Esta pesquisa pretende verificar se o uso de um alimento à base de tomate poderá diminuir os níveis sanguíneos do antígeno prostático específico (PSA), que é um marcador de câncer de próstata.

A pesquisa terá uma duração de 10 semanas nas quais o paciente deverá consumir extrato de tomate todos os dias, durante as 10 semanas, em um total de 3 colheres de sopa ao dia. Será de compromisso do paciente vir ao hospital a cada consulta determinada para retirar o alimento que será distribuído gratuitamente.

O alimento empregado na pesquisa poderá ocasionar aumento da acidez gástrica, causando azia.

Pretende-se com esta pesquisa estudar maneiras de prevenir o câncer de próstata, que é o mais comum na humanidade.

O paciente poderá se recusar a participar ou se retirar do estudo, a qualquer momento, sem que isto represente qualquer tipo de prejuízo para seu atendimento dentro do hospital.

Este é um estudo em fase experimental, portanto não há nenhuma garantia que o uso de extrato de tomate irá prevenir o câncer de próstata.

O nome do participante, em momento algum será divulgado, nem durante a pesquisa e nem após os resultados terem sido obtidos para publicação.

Caso durante o estudo ocorrer qualquer intercorrência ou dúvida, entre em contato pelos telefones: (0-xx-51)-632-2230 ou 9815-2362 com a pesquisadora Magda Edinger de Souza.

Eu _____,
aceito participar da pesquisa.

Assinatura

Pesquisadores responsáveis:
Nutricionista Magda Edinger de Souza – CRN 4734
Professor de Urologia Dr. Walter J. Koff

7.2 APÊNDICE B – Questionário de Coleta de Dados

QUESTIONÁRIO

Nome:

Nº do prontuário:

Data de nascimento:

Idade:

Endereço:

Cidade:

CEP:

Mora a quanto tempo neste endereço:

Telefones:

Nível de PSA:

Última biópsia:

1. Você segue alguma dieta especial? Em caso positivo, qual?
2. Possui alergia a algum alimento? Em caso positivo, qual?
3. Você toma algum suplemento vitamínico ou mineral? Em caso positivo, qual?
4. Você toma alguma medicação? Em caso positivo, qual?
5. Patologias:
6. História familiar:

7. Possui algum dos seguintes itens:

SINTOMAS	SIM	NÃO
Azia		
Gastrite		
Úlcera péptica		
Intolerância ou alergia alimentar a tomates e produtos derivados		

8. Consome os seguintes alimentos? Qual a frequência e quantidade?

ALIMENTOS	Quant. p/ refeição	FREQUÊNCIA			
		Todos os dias	2-5 x p/ semana	Raro	Nunca
Tomate cru					
Molho de tomate					
Extrato de tomate					
Polpa de tomate					
Catchup					
Suco de tomate					
Goiaba crua					
Suco de goiaba					
Doce de goiaba					
Melancia					
Ameixa vermelha					
Pimentão vermelho					
Morango					
Suco de morango					
Doce de morango					

9. Você está motivado a participar desta pesquisa?

7.3 APÊNDICE C – Controle de Ingestão*

Nome:

Data da entrega:

Retorno:

Nº de latas recebidas:

DIAS	2ª-Feira	3ª-Feira	4ª-Feira	5ª-Feira	6ª-Feira	Sábado	Domingo
ESPECIFIQUE QUANTIDADE UTILIZADA E MODO DE PREPARO UTILIZADO							

- Consumir 3 colheres de sopa de extrato de tomate por dia
- Pode ser acrescentado em qualquer preparação
- Pode ser dividido em duas ou mais refeições
- Pode ser consumido em forma de suco: bater a quantidade em 1 copo de água gelada
- Pode ser levemente aquecido
- Após aberta a lata, colocar o conteúdo em pote plástico ou vidro e armazenar na geladeira
- Cada lata aberta deve durar por 1 semana

Responsável pela entrega

Recebedor

*Tamanho adaptado do original fornecido ao paciente

7.4 APÊNDICE D – Orientações ao Término da Pesquisa*

INFLUÊNCIA DOS HÁBITOS ALIMENTARES NO CÂNCER DE PRÓSTATA

GRUPO DE ALIMENTOS	CONSUMA	EVITE
Carnes	Carnes magras e brancas: frango sem pele e peixe Carne vermelha magra: até 2x por semana	Carnes vermelhas e gordas, salsicha, lingüiça, presunto, salsichão e copa
Grãos e cereais	Pães e farinhas integrais, aveia, gérmen de trigo, soja e todos os tipos de feijões	Pão branco, biscoitos industrializados e salgadinhos
Leite e derivados	Leite, iogurte, requeijão e queijos brancos (ricota, queijo minas e kichimier)	Nata, manteiga e queijos amarelos
Gorduras	Óleos vegetais líquidos (soja, canola, milho, oliva), abacate, sementes oleagenosas (amêndoas, castanhas, amendoim, nozes)	Banha de porco, manteiga e margarinas vegetais (gordura hidrogenada)
Frutas e vegetais	Todos os tipos	Coco
Modo de preparação	Preparações cozidas ou assadas no forno	Preparações fritas e assadas na brasa (churrasco)

ALIMENTOS ESTUDADOS COM POSSÍVEL POTENCIAL PREVENTIVO PARA ALGUNS TIPOS DE CÂNCERES

Soja
Tomate e derivados: extrato de tomate, molhos, polpa e sucos
Crucíferas: repolho, couve-flor, couve e brócolis
Linhaça
Alho
Frutas cítricas: limão, lima, laranja e bergamota
Chá verde
Uvas/vinho: 1 cálice diário
Cereais: aveia e farinhas integrais
Peixes e óleos de peixe
Laticínios: leite, iogurte e queijos magros

*Tamanho adaptado do original fornecido ao paciente

7.5 APÊNDICE E – Lista dos Pacientes e Variáveis Analisadas

Caso	Prostg [#]	Nltas [§]	Cons*	Toler**	PSA1 ^{&}	PSA2 ^{&}	PSA3 ^{&}	idade
1	40	10	1	1	4,87	3,95	3,93	50
2	40	10	1	1	4,98	5,72	6,98	62
3	30	10	2	1	8,13	6,09	5,84	68
4	40	10	1	1	7,75	9,38	8,79	53
5	35	10	2	2	8,52	7,24	7,09	69
6	50	10	1	1	6,1	6,93	6,32	68
7	40	10	1	1	7,73	4,67	4,17	70
8	40	6	2	2	6,83	9,09	6,29	73
9	50	10	1	1	6,52	5,82	5,45	66
10	35	10	2	1	6,44	7,32	7,51	53
11	30	10	2	1	6,86	6,04	5,54	49
12	60	10	2	3	7,05	7,84	6,5	65
13	40	10	1	1	10	9,68	7,73	75
14	30	10	1	1	6,2	6,18	5,63	58
15	35	10	2	1	6,87	7,6	7,24	59
16	40	10	2	1	4,55	5,69	4,77	67
17	40	10	1	1	7,07	8,07	7,82	65
18	40	8	2	2	6,86	8,23	8,23	60
19	30	10	3	1	4,78	5,81	5,01	70
20	40	10	2	1	6,89	6,72	6,85	63
21	40	10	2	1	6,22	1,63	1,4	53
22	45	10	3	1	7,26	6,54	6,58	74
23	35	10	2	1	6,96	4,63	4,14	53
24	30	10	1	1	4,21	4,57	4,49	57
25	40	10	2	1	6,1	4,45	4,37	68
26	20	10	2	1	6,22	6,29	2,94	49
27	35	10	1	1	4,91	5,56	6,24	74
28	30	10	2	1	4,64	4,22	3,76	69
29	20	11	2	1	5,55	5,01	4,71	58
30	60	11	2	1	5,68	5,99	5,1	72
31	30	10	2	1	4,83	3,64	3,71	52
32	30	10	3	1	6,87	7,16	6,96	67
33	40	10	1	1	8,5	4,22	5,62	66
34	30	8	2	1	4,34	4,31	4,02	67
35	30	10	2	1	4,3	5,09	3,78	67
36	60	10	2	2	4,86	6,39	6,58	71
37	50	10	3	1	6,65	11,01	7,57	58
38	40	10	2	1	7,68	7,77	6,4	60
39	60	10	2	1	6,49	5,59	6,2	68
40	40	9,7	1	1	5,7	5,8	6,42	59
41	35	9,5	2	1	7,66	11,76	6,21	69
42	30	10	3	1	9,34	8,59	7,97	73
43	45	9,7	2	1	10	9,91	7,02	66

Tamanho da próstata em gramas

§ Número de latas consumidas

* Forma de Consumo (1- Puro, 2- Misturado aos Alimentos, 3- Misto)

** Tolerância (1- Bom, 2- Regular, 3- Ruim)

& PSA 1 (anterior ao consumo), PSA 2 (4 semanas após), PSA 3 (10 semanas após)

7.6 APÊNDICE F – Teor de Licopeno de Alguns Alimentos Vermelhos

Alimentos	Teor de licopeno (mg/100g)***
Catchup*	6,79
Polpa de tomate*	8,59
Tomate paulista <i>in natura</i>	2,80
Extrato de tomate*	18,42
Geléia de morango*	0,30
Suco de goiaba*	1,18
Goiabada**	1,90
Chimia de goiaba**	2,53
Geléia de goiaba**	0,89
Molho de pimenta*	4,90

* produto industrializado

** produto de origem caseira

*** foi analisado apenas uma amostra aleatória

Todas as análises foram realizadas no laboratório de Bioquímica do Instituto de Ciências e Tecnologia de Alimentos (ICTA) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

7.7 APÊNDICE G - Teor de Licopeno do Lote de Extrato de Tomate

Latas	Teor licopeno (mg/100g)
1	24,6
2	26,8
3	26,6
4	25,2
5	25,3
Média*	25,7

* No lote haviam 576 latas, foi feita uma média de 5 latas escolhidas aleatoriamente. Este lote era de uma mesma partida, ou seja, de uma mesma produção ou safra de tomates

Todas as análises foram realizadas no laboratório de Bioquímica do Instituto de Ciências e Tecnologia de Alimentos (ICTA) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).