



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA

Mariana Clementoni Costa Borges Ribeiro

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE TOMATE
(Lycopersicon esculentum) EM MARCADORES DE
ESTRESSE OXIDATIVO E FUNÇÃO CARDIOVASCULAR
DE PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA
TRATADOS POR HEMODIÁLISE**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor(a) em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Profa Titular Jacqueline Teixeira Caramori

Coorientador: Prof Adjunto Marcos Ferreira Minicucci

Botucatu

2021

Mariana Clementoni Costa Borges Ribeiro

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE TOMATE (*Lycopersicon esculentum*) EM
MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO E FUNÇÃO
CARDIOVASCULAR DE PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA
TRATADOS POR HEMODIÁLISE**

Tese apresentada a Faculdade de Medicina de Botucatu,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Campus Botucatu, para obtenção do título de
Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Profa Titular Jacqueline Teixeira Caramori

Coorientador: Prof Adjunto Marcos Ferreira Minicucci

Botucatu-SP

Agosto 2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Ribeiro, Mariana Clementoni Costa Borges.

Efeito da suplementação de tomate (*Lycopersicon esculentum*) em marcadores de estresse oxidativo e função cardiovascular de pacientes com doença renal crônica tratados por hemodiálise / Mariana Clementoni Costa Borges Ribeiro. - Botucatu, 2021

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Jacqueline Teixeira Caramori

Coorientador: Marcos Ferreira Minicucci

Capes: 40101002

1. Insuficiência renal crônica. 2. Hemodiálise.
3. Estresse oxidativo. 4. Licopeno. 5. Tomate. 6. *Lycopersicon esculentum*.

Palavras-chave: Doença renal crônica; Estresse oxidativo; Hemodiálise; Licopeno; Tomate.

DEDICATÓRIA

Ao João Victor, meu filho, quem me mostrou em tão pouco tempo minha “definição de sucesso”, e assim fez com que eu me tornasse uma pessoa melhor em todos os aspectos de minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao João Victor, luz da minha vida, por me motivar a ser melhor a cada dia.

Ao Guilherme, meu grande amor, por dividir as alegrias, me amparar nas dificuldades, por me dar meu maior presente e ser um pai incrível! Sem você, não seria a pessoa que me tornei.

Aos meus pais, Cleber e Anelise, que nunca mediram esforços para estarem ao meu lado, especialmente nos últimos anos.

À minha irmã, Marina, pelo dom de trazer calma para minhas tempestades.

Às minhas amigas da pós graduação, por compartilharmos experiências e ensinamentos durante esse período! Mari Cassani, Barbara, Cassi e Karina. À todas vocês, meu muito obrigada.

Aos amigos que fiz em Avaré-SP, cidade que me acolheu nos últimos anos. Se não fosse por vocês, a mudança não teria sido tão bem sucedida, e essa nova vida não teria a mesma alegria. Um agradecimento muito especial à Bruna, uma irmã de alma, minha comadre, que está sempre ao meu lado, me entende no silêncio e divide grandes risadas!

Ao meu coorientador, Dr. Marcos F. Minicucci, por “introduzir os tomates em minha vida”, e pela atenção, ensinamentos e contribuição dedicados a mim e a esta pesquisa.

Aos pacientes, que tornaram possível a realização dessa pesquisa.

À toda equipe da Unidade de Diálise do HC-FMB (nutricionistas, médicos, enfermeiros, psicólogos, assistente social, técnicos, auxiliares, secretárias), pelos esforços e atenção aos pacientes em hemodiálise, e pela ajuda na coleta dos dados.

À UNIPLEX, em especial à Prof. Camila e sua aluna Jessica, pela colaboração nas análises HPLC e das enzimas antioxidantes. Obrigada pela disponibilidade, pela atenção e colaboração na pesquisa!

Ao Serviço de Ecocardiografia do HC da FMB, em especial ao cardiologista Dr. Guilherme, que se dispôs a realizar os exames de ecocardiografia dos pacientes.

À UNESP, pela oportunidade em me receber e pela excelência disponibilizada em minha formação após a graduação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, pela bolsa de doutorado concedida durante a pesquisa.

A todos que, de alguma maneira, contribuíram para a realização deste trabalho.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Não poderia deixar de agradecer imensamente à minha orientadora, Jacqueline.

Obrigada por cada minuto dedicados a mim e a nossa pesquisa! Você é uma grande mulher, com uma jornada que inspira a todos que trabalham com você. Acho incrível como você está sempre um passo à frente, visionária em pensamentos e ensinamentos sobre educação e pesquisa! Gostaria que todos pudessem ter a oportunidade de ter uma professora como você, que sempre traz métodos e ferramentas inovadoras para o processo de educação.

Obrigada pela compreensão e suporte nos momentos que precisei me ausentar e desprender um pouco mais de energia em outros focos!

Agradeço ainda por sempre me motivar e mostrar que eu era capaz de conseguir resultados ainda melhores!

Obrigada por me apoiar e sempre possibilitar alçar voos mais altos e distantes!

“Cada um de nós tem de começar desenvolvendo nossa definição de sucesso. E, quando temos essas expectativas para nós, é mais provável que façamos jus a elas. Afinal, não é o que se recebe ou mesmo o que se dá. É o que você se torna.”

Mary Maxwell Gates

Sumário

CAPÍTULO 1 - REVISÃO NARRATIVA: LICOPENO: FONTES ALIMENTARES, MECANISMOS DE AÇÃO E IMPLICAÇÕES NA SUPLEMENTAÇÃO CLÍNICA.	11
1 INTRODUÇÃO	12
2 FONTES ALIMENTARES DE LICOPENO	14
3 LICOPENO E ESTRESSE OXIDATIVO	19
4 LICOPENO NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE DOENÇAS	20
4.1 Licopeno e Doenças cardiovasculares	22
4.2 Licopeno e Câncer	23
4.3 Licopeno e condições diversas	25
5 CONCLUSÃO	26
REFERÊNCIAS	28
CAPÍTULO 2 – ENSAIO CLÍNICO: EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE TOMATE (LYCOPERSICON ESCULENTUM) EM MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO E FUNÇÃO CARDIOVASCULAR DE PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA TRATADOS POR HEMODIÁLISE	34
RESUMO	34
ABSTRACT	35
INTRODUÇÃO	36
6 OBJETIVOS	40
6.1 Objetivo Geral	40
6.2 Objetivos Específicos	40
7 METODOLOGIA	40
7.1 Delineamento	40
7.1.1 Cálculo Amostral	41
7.2 Intervenção	42
7.3 Avaliação clínica e laboratorial	43
7.4 Avaliação do estresse oxidativo	43
7.5 Avaliação da função cardiológica	44
7.6 Avaliação do perfil de calcificação vascular	45
7.7 Avaliação da ingestão alimentar	45
7.8 Dosagem de licopeno	46
8 ANÁLISE ESTATÍSTICA	46
9 RESULTADOS	47
9.1 Características dos participantes no início do estudo	47
9.2 Avaliação do teor de licopeno nas amostras de tomates cozidos	49
9.3 Comparações após período de suplementação de tomates cozidos	50
9.3.1 Marcadores bioquímicos	50
9.3.2 Marcadores de estresse oxidativo e atividade enzimática	52
9.3.3 Marcadores cardiovasculares e de calcificação vascular	52
9.3.4 Ingestão alimentar	52

9.4	Efeito da suplementação de tomates cozidos na concentração sérica de proteína carbonilada Regressão Linear Simples e Múltipla	56
10	DISCUSSÃO	56
11	CONCLUSÃO.....	62
	REFERÊNCIAS	62
	ANEXO 1 – PARECER DE COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU	71
	ANEXO 2 – FOTOS DOS TOMATES COZIDOS.....	74

Capítulo 1 - Revisão Narrativa: Licopeno: Fontes alimentares, mecanismos de ação e implicações na suplementação clínica.

Resumo

A fim de reduzir as taxas de mortalidade e incidência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), a qualidade da alimentação tem se tornado cada vez mais uma preocupação. Nas últimas décadas, pesquisas tentam elucidar como padrões dietéticos, alimentos e nutrientes específicos podem prevenir ou mesmo atuar no tratamento dessas doenças. Entre os diversos alimentos e componentes nutricionais que chamaram a atenção de pesquisadores nos últimos anos está o licopeno, um composto carotenoide de ação antioxidante com benefícios para saúde e em uma série de doenças, em especial as DCNT. Assim, ao considerar a importância do licopeno na alimentação e o impacto positivo da sua ingestão, essa revisão narrativa tem como objetivo descrever suas fontes alimentares, mecanismos de ação, e influência na prevenção e tratamento de patologias.

Palavras-chave: licopeno; tomate; doenças crônicas.

Abstract

In last decades, in order to reduce mortality rates and the incidence of non-communicable diseases (NCDs), food quality has become a great concern, and several researches have tried to elucidate how dietary patterns, foods and nutrients can prevent or even act in the treatment of diseases. Among various foods and nutritional components that have drawn attention of researchers in recent years is lycopene, a carotenoid compound with antioxidant action with benefits for health and some diseases, especially NCDs. Thus, considering the importance of lycopene in the diet and the positive impact of its ingestion, this review aims to describe its food sources, mechanisms of action, and influence on the prevention and treatment of pathologies.

Key words: Lycopene; tomato; chronic disease.

1 Introdução

Há mais de 2000 anos, o pensador grego Hipócrates, conhecido como pai da medicina, disse: “Que seu alimento seja seu remédio e seu remédio seja seu alimento”. Hipócrates desde cedo percebeu o que há pouco o homem parece se preocupar: em como a qualidade da alimentação e estilo de vida podem impactar na saúde. Consequências da transição demográfica, social e nutricional, aliadas a um estilo de vida moderno, com redução da atividade física e poluição atmosférica vividas pelo homem nos últimos anos, as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) aumentam suas taxas de incidência e prevalência a cada ano, e representam hoje mais de 70% das causas de morte em todo mundo. Portanto, são um importante problema de saúde pública, já que além da mortalidade precoce, acarretam na redução na qualidade de vida e sobrecarga para sistemas de saúde e previdenciário [1,2]. Nesse sentido, a qualidade da alimentação tem se tornado cada vez mais uma preocupação nos dias atuais, e pesquisas tentam elucidar como padrões dietéticos, alimentos e nutrientes específicos podem prevenir ou mesmo atuar no tratamento dessas doenças [3–7].

Entre os diversos alimentos e componentes nutricionais que chamaram a atenção de pesquisadores nos últimos anos está o licopeno, um composto carotenóide de ação antioxidante com benefícios para saúde e em uma série de doenças, em especial as DCNT [8,9]. Carotenóides são uma família de pigmentos, responsáveis pelas colorações amarela, laranja ou vermelha de frutas e vegetais, formada por cerca de 600 compostos naturais bioativos, de característica lipofílica e amplamente encontrados em plantas, algas, fungos e animais, como peixes, crustáceos e alguns insetos [10–12]. São estruturas formadas por uma cadeia de 40 carbonos (tetraterpenos), e subdivididos em carotenos: compostos por átomos de carbono e hidrogênio, representados por α -, β -

caroteno e licopeno, ou xantofilas: compostos por átomos de carbono, hidrogênio e oxigênio, como a luteína e a zeaxantina (Figura 1) [12,14].

Apesar da ampla variedade de carotenoides, apenas cerca de 50 tipos fazem parte da dieta de seres humanos, e desses, seis somam aproximadamente 95% do total ingerido, sendo eles: o α -caroteno, β -caroteno, β -critoxantina, zeaxantina, licopeno e luteína. Além disso, esses seis representam mais de 70% dos carotenoides isolados no plasma e tecidos humanos, desses, seis somam aproximadamente 95% do total ingerido, sendo eles: o α -caroteno, β -caroteno, β -critoxantina, zeaxantina, licopeno e luteína. Além disso, esses seis representam mais de 70% dos carotenoides isolados no plasma e tecidos humanos [13,14].

Outra característica importante de alguns carotenoides é o fato de apresentarem atividade provitamina A, ou seja, após sua ingestão, esses carotenoides serão absorvidos e convertidos à retinal, e posteriormente em retinol (vitamina A). Para isso, os carotenoides precisam apresentar em sua estrutura química o anel β -ionona, sendo o β -caroteno o principal representante, capaz de gerar duas moléculas de retinol após ingestão e metabolização [14,15]. Apesar das semelhanças estruturais de massa molecular e composição da cadeia química entre o licopeno e o β -caroteno, o licopeno não apresenta em sua estrutura o anel β , e assim é considerado um carotenoide sem atividade pró vitamina A, mas que nas últimas décadas ganhou mais destaque entre as pesquisas por seu potencial antioxidante [8,12].

O licopeno é um caroteno ($C_{40}H_{56}$) com 11 ligações duplas conjugadas e duas duplas ligações não conjugadas em arranjo linear, na configuração de isômeros acíclicos *all-trans*, sem a presença do anel β -ionona que caracteriza a atividade pró vitamina A, altamente insaturado e insolúvel em água [8,16–18]. Está presente em plantas e microrganismos, e é responsável pela coloração vermelha de alimentos como o tomate,

melancia, goiaba [13,17]. Já descrito como um dos carotenóides de maior potencial antioxidante, o licopeno apresenta alta capacidade de capturar o oxigênio *singlet* e combater espécies reativas de oxigênio, nitrogênio ou enxofre (ERO's/ERN's/ERE's, respectivamente), reduzindo o quadro de estresse oxidativo causado por tais substâncias [8,16].

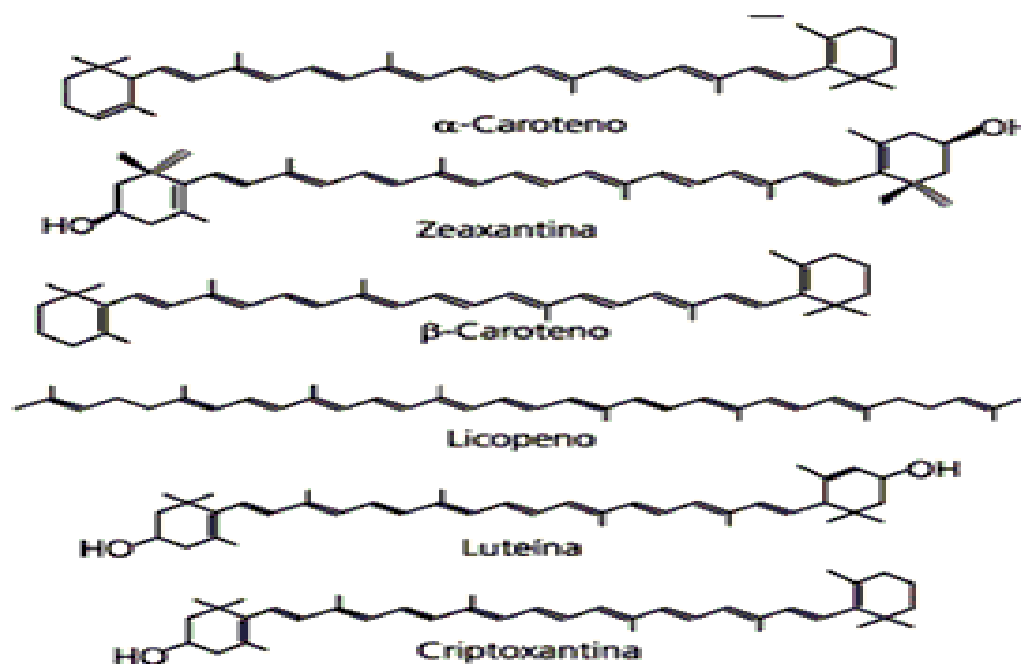


Figura 1. Estrutura química dos principais carotenóides ingeridos por meio da dieta. Adaptado de Ambrósio et al., 2006 [19].

Assim, ao considerar a importância do licopeno na alimentação e o impacto positivo da sua ingestão, essa revisão narrativa tem como objetivo descrever suas fontes alimentares, mecanismos de ação, e influência na prevenção e tratamento de patologias.

2 Fontes alimentares de licopeno

Apesar de estar presente em diversos alimentos como goiaba, melancia, mamão, cenoura e abóbora, são os tomates e produtos à base de tomate (molhos, pastas, polpas) que representam as principais fontes de licopeno, atingindo até 90% dos carotenóides desse vegetal [20,21]. A Tabela 1 traz a variação do teor de licopeno em diferentes

alimentos, frescos ou preparações, mostrando a diferença que o tomate e seus produtos tem em relação a outros frutos [18]. A importância do consumo de tomate e produtos à base de tomate como fontes de licopeno é tão impactante, que autores afirmam que tais alimentos representam cerca de 80% do licopeno ingerido na população de países ocidentais [20–23].

Tabela 1. Variação do teor de licopeno em diferentes alimentos

Alimento	Licopeno (mg/100g)
Goiaba vermelha fresca	5,4
Mamão papaya fresco	2,0-5,3
Toranja fresca	3,36
Melancia fresca	4,1
Tomate cru/fresco	3,1-7,7
Suco de tomate	7,83
Molho de tomate	30,07
<i>Ketchup</i>	16,6

Adaptado de Perveen et al [18].

A quantidade de licopeno pode variar de acordo com o modo como os tomates são manipulados (temperatura de cozimento e presença concomitante de lipídios), período de safra e estágio de maturação. A Tabela 2 mostra diferença no teor de licopeno e β -caroteno em diferentes apresentações do tomate. Apesar de Perveen et al e Viuda-Martos et al não especificarem como os produtos à base de tomate apresentados na Tabela 1 foram preparados, o tomate e seus derivados apresentam teor de licopeno superior ao de β -caroteno. Além disso, o molho de tomate, produto que provavelmente foi submetido ao cozimento, apresenta maior teor de licopeno em comparação ao tomate cru [18,24].

Tabela 2. Teor de licopeno e β -caroteno em diferentes apresentações do tomate

Apresentação	Licopeno (mg/100g)	β-caroteno (mg/100g)
Tomate cru/fresco	9,25 - 23,29	0,41
Molho de tomate	14,15 - 55,43	1,27
Extrato de tomate	17,96 - 26,18	0,45
Purê de tomate	16,60 - 27,39	0,58
Suco de tomate	7,13 - 10,76	0,43

Adaptado de Perveen et al e Viuda-Martos et al [18,24].

Essa diferença em relação ao modo de preparo pode ser explicada devido as diferenças que ocorrem na estrutura química do licopeno após processamento [20,21,25]. Cerca de 79 a 97% do licopeno presente nos alimentos apresenta-se em isômeros *all-trans*, forma menos biodisponível [24]. Ao sofrer elevação de temperatura, os isômeros do licopeno passam para conformação *cis* – com os grupos ligantes do mesmo lado do plano espacial (Figura 2). A forma *cis* é melhor absorvida pelo corpo humano devido a redução do comprimento da cadeia de carbono e maior solubilidade pelo ácido biliar, que fará com que sejam melhor incorporados às micelas intestinais [8,13,25,26]. A cocção e processamento do alimento fonte desse caroteno também otimiza sua biodisponibilidade por causar a ruptura da matriz celular e assim aumentar a liberação do licopeno no produto final [24]. Além disso, a incorporação de óleos vegetais durante o preparo ou consumo de produtos à base de tomate podem elevar ainda mais a biodisponibilidade do licopeno por aumentar a solubilidade e incorporação às micelas [25,27]. Alvarenga et al mostrou em seu trabalho que ao adicionar azeite de oliva no cozimento do *sofrito* – um tradicional prato de origem espanhola preparado à base de legumes refogados, em especial tomate, cebola e alho – foi possível observar um aumento do teor de carotenoides em isômeros *cis*, com destaque para o licopeno [27].

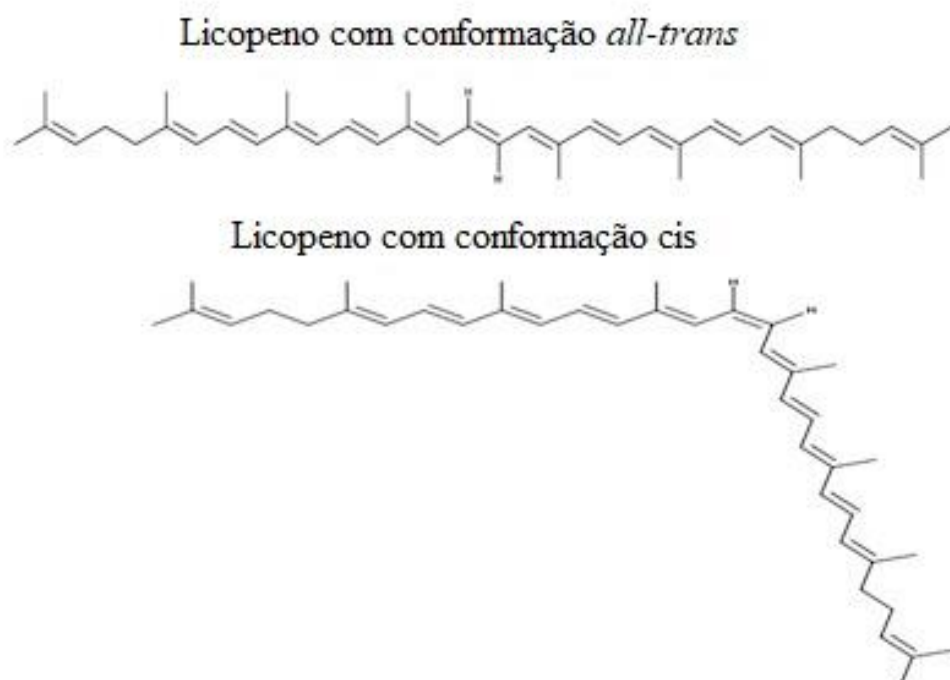


Figura 2. Estruturas químicas do licopeno em sua conformação *all-trans* e *cis* [28].

Outros fatores responsáveis por alterar a biodisponibilidade do licopeno não só nos tomates, mas em outras fontes alimentares do caroteno, são o tempo e as condições climáticas durante o cultivo dos frutos [23,29]. Apesar de não apresentar mecanismo completamente elucidado, sabe-se que com avanço do estágio de maturação dos frutos ocorre redução da concentração de pigmentos de clorofila nos cloroplastos - responsáveis pela coloração verde dos vegetais, concomitantemente há elevação do teor de licopeno [29]. Além disso, sabe-se que a temperatura, tanto do ambiente de cultivo como da superfície do fruto, afeta diretamente a biossíntese do licopeno, que apresenta como temperatura ótima do ar em torno de 22 a 26°C, e inibição da síntese de licopeno quando os frutos estão excessivamente expostos à radiação da luz solar [29].

Com dados ainda conflitantes e de mecanismos não elucidados, outro fator que pode ser responsável por alterar o teor de licopeno nos alimentos, em especial no

tomate, é o uso de pesticidas durante seu cultivo. Amostras de tomates orgânicos apresentaram menores concentrações de licopeno do que àquelas em que o cultivo foi realizado com uso de pesticidas. A presença de herbicidas inibe a carotenogênese natural do alimento, com perda da fotoproteção e destruição dos pigmentos de clorofila, ou ainda por inibição da ação de enzimas, como no caso da licopeno ciclase, resultando no acúmulo de licopeno no alimento [30,31]. Contrariando esses achados, Caris-Veyrat et al observaram maior teor de carotenoides, entre eles licopeno, em amostras de tomates orgânicos de diferentes espécies [32]. Em 2019, durante um ensaio de suplementação de tomates feito por nosso grupo, realizou-se a avaliação e encontrou-se uma concentração inferior de licopeno na amostra de tomate de cultivo tradicional, com uso de pesticidas, enquanto nas amostras de tomates orgânicos as concentrações foram mais elevadas (dados não publicados).

Quanto a recomendação de ingestão diária de licopeno, não existem ferramentas disponíveis com valores estabelecidos. Apesar de pesquisas anunciarem os benefícios da sua ingestão [18,22,24], o licopeno ainda não é considerado um nutriente de ingestão essencial [13]. Baseado em pesquisas que suplementaram o carotenoide, autores sugerem que uma ingestão entre 5 e 35mg/dia apresente benefícios na prevenção de doenças. Além disso, quantidades superiores, atingindo até 75mg/dia, são indicadas para casos de patologias já instaladas, representando um nível ainda seguro para evitar toxicidade [8,9,13,16,23].

Assim, é possível notar que entre as diferentes fontes alimentares de licopeno, o tomate e seus derivados são os de maior destaque, e com isso os mais indicados para obtenção desse caroteno na dieta de seres humanos. São alimentos versáteis e seguros, de fácil aquisição e manipulação, presente na rotina alimentar da população brasileira; e com pequenas quantidades, como por exemplo um tomate médio fresco, a quantidade

mínima de licopeno descrita na literatura seria atingida. Além disso, é uma forma de estimular a ingestão de alimentos naturais e seus derivados, reduzindo assim o consumo de alimentos ultraprocessados na dieta, além de oferecer a ingestão de outros nutrientes presentes nesses alimentos, permitindo uma sinergia entre eles e maior benefício à saúde da população.

3 Licopeno e Estresse Oxidativo

Com a evolução e adaptação das espécies, para sobreviverem na atmosfera, os seres vivos passaram por uma transição de respiração anaeróbica, sem oxigênio, para respiração aeróbica, com a participação do oxigênio entrando na cadeia respiratória e capaz de gerar energia celular de forma mais eficiente. Porém, durante esse processo, ocorre a formação de algumas moléculas de oxigênio com elétrons desemparelhados, e assim, acontece a formação de radicais livres (RL), ou seja, moléculas, íons ou átomos que apresentam alta reatividade, que podem agir como aceptores ou doadores de elétrons, com capacidade de gerar alterações no ambiente molecular [33–35]. A formação de RL, que ocorre em sua maior parte na mitocôndria, e é um processo fisiológico do organismo de eucariotos. Porém, esse processo passa a ser nocivo, quando ocorre um desequilíbrio entre a quantidade de RL e substâncias antioxidantes, capazes de neutralizar a ação desses radicais [33,35–37].

Descrito pela primeira vez na década de 80, o estresse oxidativo é definido como um desequilíbrio, com aumento da concentração de substâncias pró-oxidantes, como ERO's, ERN's e ERE's, e redução de substâncias antioxidantes, como enzimas ou compostos bioativos [35,38]. A instalação do estresse oxidativo no organismo tem sido relacionado à diversas patologias, como doenças cardiovasculares, pulmonares, renais, neurodegenerativas e cânceres, devido à capacidade que as espécies reativas tem em

modificar e danificar estruturas celulares como DNA, proteínas e lipídios, levando à oxidação, alteração e/ou perda de função celular e consequente apoptose [34,36,39,40].

Duas formas de sistemas de defesa antioxidantes, que por meio de mecanismos específicos neutralizam espécies reativas e evitam danos às estruturas alvo, são bem estabelecidas: o modo enzimático e não enzimático. Na forma enzimática, o próprio organismo, de maneira endógena, secreta diversas enzimas, como glutathione peroxidase (GPx), catalase (CAT), superóxido dismutase (SOD), peroxirredoxina, entre outras [39,41]. Já o sistema de defesa antioxidante não enzimático conta com compostos bioativos exógenos, como zinco, selênio, vitaminas C e GPPI, resveratrol, flavonoides e licopeno, obtidos por meio de alimentação rica em frutas, verduras, legumes e oleaginosas (Figura 3) [35,37,42].

Já descrito na literatura como um dos mais potentes antioxidantes, diversas pesquisas já foram realizadas para elucidar os mecanismos de ação do licopeno no combate ao estresse oxidativo. O licopeno age principalmente contra carcinogênese e aterogênese, protegendo estruturas como lipoproteínas [lipoproteína de baixa densidade (LDL)], células endoteliais e material genético [ácido desoxirribonucleico (DNA)] de sofrerem oxidação, além de reduzir a secreção de citocinas pró inflamatórias e macrófagos [43–46].

4 Licopeno na Prevenção e Tratamento de Doenças

O estresse oxidativo é reconhecido como fator causal do desenvolvimento de inúmeras doenças, especialmente as DCNT. Assim, aumentar a ação dos antioxidantes para combater as espécies reativas se tornou uma das principais estratégias de combate ao estresse oxidativo, especialmente por meio da maior ingestão alimentar desses componentes [35,40,47]. O licopeno é conhecido como o segundo antioxidante mais

potente entre os carotenoides, com ação inferior apenas à da astaxantina; e com ação duas vezes maior que o beta caroteno, e dez vezes mais potente que o alfa-tocoferol na remoção do oxigênio *singlet*, uma forma mais reativa de oxigênio [22,48]. Além disso, o licopeno parece exercer importante ação anti-inflamatória, atenuando a secreção de citocinas pró-inflamatórias [44,46].



Figura 3. Estresse oxidativo e suas consequências.

4.1 Licopeno e Doenças cardiovasculares

Em pesquisa experimental, com ratos infartados, Pereira et al mostraram que a suplementação de tomates ou licopeno atenuou o processo de remodelação cardíaca, com redução da fibrose intersticial, e melhora da disfunção diastólica desses animais. Além disso, animais que não receberam tomate ou licopeno apresentaram concentrações séricas de TNF- α mais elevadas que os animais suplementados [45]. Outra abordagem importante desses autores foi atribuírem que os benefícios exercidos pelo licopeno sejam considerados por diferentes mecanismos [45].

Estudos epidemiológicos sugerem que o consumo de tomates e produtos à base de tomates, ou a suplementação de licopeno são capazes de reduzir o risco de doenças cardiovasculares, hipertensão arterial e aterosclerose [44,46,49,50].

Cheng et al mostraram em meta análise que incluiu 22 estudos que a suplementação de tomate reduziu concentrações séricas de LDL-colesterol (-0,22mmol/l) e interleucina-6 (-0,25pg/ml), além de diminuir a dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (FMD) (-2,53%), um parâmetro de avaliação da função endotelial. Na mesma meta análise, os autores constataram que a suplementação de licopeno reduziu a pressão arterial sistólica (-5,66 mmHg) (45). Em outra meta análise, o mesmo grupo de pesquisadores conseguiu mostrar que tanto elevada ingestão de licopeno (média de 9,18mg/dia) como elevadas concentrações séricas do antioxidante (média de 0.41 μ mol/l) foram associadas à redução nos riscos de acidente vascular cerebral (AVC), doenças cardiovasculares em geral e mortalidade, em 26%, 14% e 37% respectivamente (46).

Em uma meta análise, a ingestão de licopeno em doses superiores à 15mg/d por períodos de até 12 semanas apresentou efeitos positivos em marcadores

cardiovasculares como redução do colesterol total, LDL-colesterol e triglicerídeos, e aumento no HDL-colesterol [52].

Entre os mecanismos pelos quais o licopeno exerce efeitos positivos na saúde cardiovascular, podem ser citados: redução da atividade das enzimas responsáveis pela síntese de colesterol, a HMG-CoA redutase, e acil-CoA:colesterol aciltransferase; modulação de enzimas antioxidantes SOD, GPx e CAT, eliminação de moléculas de oxigênio singlet e radicais peroxil, além de atenuar o processo inflamatório por meio da modulação do fator de transcrição nuclear kappa B (NF- κ B) [44,45].

Outro ponto-chave da influência do licopeno nas doenças cardiovasculares está no desenvolvimento e progressão da aterosclerose. Riccioni et al, em um ensaio clínico, mostraram relação inversa entre licopeno sérico e espessura médio-intimal de 120 pacientes sem história prévia de doença arterial sintomática [50]. Dados apontam que a suplementação de tomate ou licopeno atue na prevenção da doença ateroscleróticas por outros mecanismos, como: redução da secreção de citocinas inflamatórias, proteção à células endoteliais e LDL-colesterol do dano oxidativo, diminuição da interação entre partículas oxidadas com macrófagos e monócitos, evitando a agregação plaquetária e formação das placas de ateroma, além de melhorar a vasodilatação das células endoteliais [44,46,50].

4.2 Licopeno e Câncer

A relação entre licopeno e câncer apresentou primeiras evidências com o câncer de próstata (CPa). O benefício da suplementação de licopeno na prevenção e tratamento do câncer de próstata culminou no avanço dos estudos na área. Atualmente, diversos estudos relacionam o licopeno com câncer de mama, pulmão, ovários, fígado, cólon, entre outros [13,22,53,54].

Câncer de próstata representa hoje um dos cânceres de maior incidência, e terceira maior causa de morte em homens [55]. Diversos estudos destacam que a suplementação de licopeno parece exercer efeito contra a doença por meio de ações como: inibição da proliferação e indução da apoptose de células tumorais, redução do dano oxidativo em células do DNA e consequente interrupção no ciclo celular da doença [53–56].

Xu et al em meta análise de 24 estudos envolvendo mais de 15 mil pacientes concluiu que o consumo de tomates apresenta um efeito protetor na incidência de câncer [57]. Chen et al. e Rowles et al mostraram em outras meta análises que o licopeno pode reduzir significativamente a incidência de CPa com um efeito dose-dependente da ingestão e concentração circulante, além da forma de apresentação do tomate, com melhores respostas quando processados e cozidos [56,58]. Os trabalhos reforçam que a heterogeneidade dos estudos – variação de metodologias, doses de licopeno ingeridas, gravidade da doença, entre outros fatores – dificultam a obtenção de resultados mais robustos [56–58].

Lindshield relacionou a ingestão de licopeno com menor risco de CPa, citando que o caroteno foi responsável pela alteração da expressão de enzimas do metabolismo andrógeno em próstatas normais e tumores de próstata, sendo essas fundamentais para o crescimento de células tumorais [59]. Além disso, por reduzir o dano oxidativo em células do DNA, autores afirmam que a ação do licopeno na prevenção de cânceres, não só de próstata, está relacionado à prevenção de mutações celulares e redução da proliferação das células tumorais[18,59,60].

4.3 Licopeno e condições diversas

Por seu potencial antioxidante e diversos benefícios em doenças cardiovasculares e câncer, novas pesquisas relacionam a suplementação de licopeno com benefícios em outras condições, como síndrome metabólica, diabetes, distúrbios ósseos, função cognitiva, doenças hepáticas, entre outras [9,16,18,21].

Como descrito anteriormente, por suas ações anti-inflamatória e antioxidante influenciarem diretamente no desenvolvimento de aterosclerose e outras doenças cardiovasculares, alguns autores observaram uma relação inversa entre ingestão ou concentração sérica de licopeno e síndrome metabólica [61–63]. Além disso, sabe-se que o aumento de ERO's piora resistência insulínica por meio da ativação da via NF- κ B e p38 MAPK, responsáveis pela redução da atividade de células beta pancreáticas, com menor secreção de insulina, e menor de transporte de glicose [64].

Em um estudo pioneiro sobre o efeito do licopeno na saúde óssea, Costa-Rodrigues et al. observaram que o licopeno inibiu a diferenciação de osteoclastos e estimulou a proliferação e diferenciação de osteoblastos, promovendo anabolismo ósseo [65]. Um ensaio clínico recém publicado, mulheres na menopausa, consumiram 150 ml de molho de tomate por três meses comparadas com grupo controle. Ao final da intervenção, participantes do grupo controle apresentou perda de densidade óssea e piora na concentração sérica de fosfatase alcalina [66]. Tais resultados reforçam os benefícios do consumo de tomate e licopeno na prevenção de doenças do metabolismo ósseo, visto que são consequências do envelhecimento precoce decorrente do estresse oxidativo.

Outra consequência do estresse oxidativo e envelhecimento celular são as alterações no estado cognitivo. Por se tratar de um tema emergente, com pesquisas ainda em desenvolvimento, os dados acerca do assunto ainda são limitados. Alguns

autores relatam que por atenuar oxidação de estruturas celulares e modular a secreção de componentes inflamatórios, o licopeno pode estar associado à diminuição do acúmulo das placas amiloides, relacionadas a doenças neurológicas como demência e Alzheimer, além de oferecer proteção neurocognitiva por reduzir apoptose neuronal [67,68].

O consumo de tomates e suplementação de licopeno também parece trazer benefícios nas doenças hepáticas. Em modelo experimental, Costa et al observou benefícios da suplementação de licopeno em ratos obesos, que foi capaz de atenuar a esteatose microvesicular dos animais, reduzir níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias e triglicerídeos plasmáticos e hepáticos e aumentar HDL-c. Desse modo, o licopeno pode ser um importante modulador terapêutico nas doenças hepáticas, em especial a esteatose hepática não alcoólica [69]. Outros estudos relataram que a suplementação de tomate pode atuar doenças hepáticas por mecanismos como diminuição da atividade enzimática da sorbitol desidrogenase e da aspartato aminotransferase, redução dos níveis de proteína hepática CYP2E1, um membro do citocromo P450 envolvido no metabolismo de xenobióticos, diminuição da expressão do gene inflamatório e de marcadores de estresse oxidativo, além de restaurar os mecanismos do metabolismo hepático lipídico (regulação dos receptores ativados por proliferadores peroxissomais do tipo alfa - PPAR α -, do transporte de ácidos graxos e da expressão do gene β -oxidação) [70–72].

5 Conclusão

O licopeno representa um importante nutriente no combate ao estresse oxidativo e suas consequências. De potente ação antioxidante, o licopeno mostra-se capaz de atenuar danos celulares e prevenir a instalação do quadro oxidativo por diferentes

mecanismos, e assim interferir na fisiopatologia de diversas doenças. O tomate e seus produtos representam a principal fonte alimentar de licopeno. Apesar da possibilidade de suplementação do nutriente isolado, o consumo de alimentos *in natura*, ou de suas preparações, representam uma forma mais natural de consumo, e tornam o alimento parte integrante da rotina alimentar. Além disso, o consumo do alimento e não substâncias isoladas reduz o risco de intoxicação por elevadas dosagens. Com isso, o consumo do alimento de forma integral confere uma qualidade nutricional melhor à dieta, além de garantir a ingestão de outros nutrientes, que ao atuarem de forma sinérgica podem ampliar os benefícios à saúde. Assim, observamos um grande potencial do tomate e seus produtos no combate ao estresse oxidativo e prevenção e tratamento de doenças crônicas como as DCV, cânceres e doenças hepáticas. Porém, até o presente momento, não há dados disponíveis referentes à suplementação de tomate ou licopeno em pacientes com doença renal. Assim, destaque-se uma potencial área de estudo para o nutriente, visto os benefícios obtidos em outras patologias.

Referências

- [1] Global health estimates: Leading causes of death n.d. <https://www.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-ageing/advisory-groups/gama/gama-advisory-group-members> (accessed June 10, 2021).
- [2] Malta DC, Silva AG da, Cardoso LS de M, Andrade FMD de, Sá ACMGN de, Prates EJS, et al. Doenças Crônicas Não Transmissíveis na Revista Ciência & Saúde Coletiva: um estudo bibliométrico. *Ciênc saúde coletiva* 2020;25:4757–69. <https://doi.org/10.1590/1413-812320202512.16882020>.
- [3] Yip CSC, Chan W, Fielding R. The Associations of Fruit and Vegetable Intakes with Burden of Diseases: A Systematic Review of Meta-Analyses. *J Acad Nutr Diet* 2019;119:464–81. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2018.11.007>.
- [4] Franzago M, Santurbano D, Vitacolonna E, Stuppia L. Genes and Diet in the Prevention of Chronic Diseases in Future Generations. *Int J Mol Sci* 2020;21. <https://doi.org/10.3390/ijms21072633>.
- [5] Christ A, Lauterbach M, Latz E. Western Diet and the Immune System: An Inflammatory Connection. *Immunity* 2019;51:794–811. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.09.020>.
- [6] Phillips CM, Chen L-W, Heude B, Bernard JY, Harvey NC, Duijts L, et al. Dietary Inflammatory Index and Non-Communicable Disease Risk: A Narrative Review. *Nutrients* 2019;11. <https://doi.org/10.3390/nu11081873>.
- [7] Gille D, Schmid A, Walther B, Vergères G. Fermented Food and Non-Communicable Chronic Diseases: A Review. *Nutrients* 2018;10. <https://doi.org/10.3390/nu10040448>.
- [8] Rao AV, Ray MR, Rao LG. Lycopene. *Adv Food Nutr Res* 2006;51:99–164. [https://doi.org/10.1016/S1043-4526\(06\)51002-2](https://doi.org/10.1016/S1043-4526(06)51002-2).
- [9] Li N, Wu X, Zhuang W, Xia L, Chen Y, Wu C, et al. Tomato and lycopene and multiple health outcomes: Umbrella review. *Food Chem* 2021;343:128396. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.128396>.
- [10] Maiani G, Castón MJP, Catasta G, Toti E, Cambrodón IG, Bysted A, et al. Carotenoids: actual knowledge on food sources, intakes, stability and bioavailability and their protective role in humans. *Mol Nutr Food Res* 2009;53 Suppl 2:S194-218. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200800053>.
- [11] Harrison EH, Curley RW. Carotenoids and Retinoids: Nomenclature, Chemistry, and Analysis. *Subcell Biochem* 2016;81:1–19. https://doi.org/10.1007/978-94-024-0945-1_1.
- [12] Langi P, Kiokias S, Varzakas T, Proestos C. Carotenoids: From Plants to Food and Feed Industries. *Methods Mol Biol* 2018;1852:57–71. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8742-9_3.
- [13] Rao AV, Rao LG. Carotenoids and human health. *Pharmacol Res* 2007;55:207–16. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2007.01.012>.
- [14] Wang X-D. Lycopene metabolism and its biological significance12345. *Am J Clin Nutr* 2012;96:1214S-1222S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.032359>.
- [15] Mesquita S, Teixeira C, Servulo E. Carotenoids: Properties, Applications and Market. *Revista Virtual de Química* 2017;9:672–88. <https://doi.org/10.21577/1984-6835.20170040>.
- [16] Agarwal S, Rao AV. Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases. *CMAJ* 2000;163:739–44.

- [17] Boon CS, McClements DJ, Weiss J, Decker EA. Factors influencing the chemical stability of carotenoids in foods. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2010;50:515–32. <https://doi.org/10.1080/10408390802565889>.
- [18] Perveen R, Suleria HAR, Anjum FM, Butt MS, Pasha I, Ahmad S. Tomato (*Solanum lycopersicum*) Carotenoids and Lycopenes Chemistry; Metabolism, Absorption, Nutrition, and Allied Health Claims--A Comprehensive Review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2015;55:919–29. <https://doi.org/10.1080/10408398.2012.657809>.
- [19] Ambrósio CLB, Campos F de AC e S, Faro ZP de. Carotenóides como alternativa contra a hipovitaminose A. *Rev Nutr* 2006;19:233–43. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732006000200010>.
- [20] Shi J. Lycopene in Tomatoes: Chemical and Physical Properties Affected by Food Processing. *Critical Reviews in Biotechnology* 2000;20:293–334. <https://doi.org/10.1080/07388550091144212>.
- [21] Grabowska M, Wawrzyniak D, Rolle K, Chomczyński P, Oziwicz S, Jurga S, et al. Let food be your medicine: nutraceutical properties of lycopene. *Food Funct* 2019;10:3090–102. <https://doi.org/10.1039/c9fo00580c>.
- [22] Imran M, Ghorat F, Ul-Haq I, Ur-Rehman H, Aslam F, Heydari M, et al. Lycopene as a Natural Antioxidant Used to Prevent Human Health Disorders. *Antioxidants (Basel)* 2020;9. <https://doi.org/10.3390/antiox9080706>.
- [23] Moritz B, Tramonte VLC. Bioavailability of lycopene. *Revista de Nutrição* 2006;19:265–73. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732006000200013>.
- [24] Viuda-Martos M, Sanchez-Zapata E, Sayas-Barberá E, Sendra E, Pérez-Álvarez JA, Fernández-López J. Tomato and tomato byproducts. Human health benefits of lycopene and its application to meat products: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2014;54:1032–49. <https://doi.org/10.1080/10408398.2011.623799>.
- [25] Boileau TW-M, Boileau AC, Erdman JW. Bioavailability of all-trans and cis-isomers of lycopene. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002;227:914–9. <https://doi.org/10.1177/153537020222701012>.
- [26] Colle IJP, Lemmens L, Tolesa GN, Van Buggenhout S, De Vleeschouwer K, Van Loey AM, et al. Lycopene degradation and isomerization kinetics during thermal processing of an olive oil/tomato emulsion. *J Agric Food Chem* 2010;58:12784–9. <https://doi.org/10.1021/jf102934u>.
- [27] Rinaldi de Alvarenga JF, Quifer-Rada P, Francetto Juliano F, Hurtado-Barroso S, Illan M, Torrado-Prat X, et al. Using Extra Virgin Olive Oil to Cook Vegetables Enhances Polyphenol and Carotenoid Extractability: A Study Applying the sofrito Technique. *Molecules* 2019;24. <https://doi.org/10.3390/molecules24081555>.
- [28] El licopeno y su papel en la prevención del cáncer de próstata n.d. <https://www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2013/8/Herrera/HTML.html> (accessed July 25, 2021).
- [29] Alenazi MM, Shafiq M, Alsadon AA, Alhelal IM, Alhamdan AM, Solieman THI, et al. Improved functional and nutritional properties of tomato fruit during cold storage. *Saudi J Biol Sci* 2020;27:1467–74. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.03.026>.
- [30] Engelmann NJ, Rogers RB, Lila MA, Erdman JW. Herbicide treatments alter carotenoid profiles for 14C tracer production from tomato (*Solanum lycopersicum* cv. VFNT cherry) cell cultures. *J Agric Food Chem* 2009;57:4614–9. <https://doi.org/10.1021/jf803905d>.
- [31] Rossi F, Godani F, Bertuzzi T, Trevisan M, Ferrari F, Gatti S. Health-promoting substances and heavy metal content in tomatoes grown with different farming

- techniques. *Eur J Nutr* 2008;47:266–72. <https://doi.org/10.1007/s00394-008-0721-z>.
- [32] Caris-Veyrat C, Amiot M-J, Tyssandier V, Grasselly D, Buret M, Mikolajczak M, et al. Influence of organic versus conventional agricultural practice on the antioxidant microconstituent content of tomatoes and derived purees; consequences on antioxidant plasma status in humans. *J Agric Food Chem* 2004;52:6503–9. <https://doi.org/10.1021/jf0346861>.
- [33] Di Meo S, Venditti P. Evolution of the Knowledge of Free Radicals and Other Oxidants. *Oxid Med Cell Longev* 2020;2020:9829176. <https://doi.org/10.1155/2020/9829176>.
- [34] Magder S. Reactive oxygen species: toxic molecules or spark of life? *Crit Care* 2006;10:208. <https://doi.org/10.1186/cc3992>.
- [35] Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem* 2015;97:55–74. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.040>.
- [36] Ferreira ALA, Matsubara LS. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. *Rev Assoc Med Bras* 1997;43:61–8. <https://doi.org/10.1590/S0104-42301997000100014>.
- [37] Sharma GN, Gupta G, Sharma P. A Comprehensive Review of Free Radicals, Antioxidants, and Their Relationship with Human Ailments. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2018;28:139–54. <https://doi.org/10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2018022258>.
- [38] Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol* 2015;4:180–3. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.002>.
- [39] Snezhkina AV, Kudryavtseva AV, Kardymon OL, Savvateeva MV, Melnikova NV, Krasnov GS, et al. ROS Generation and Antioxidant Defense Systems in Normal and Malignant Cells. *Oxid Med Cell Longev* 2019;2019:6175804. <https://doi.org/10.1155/2019/6175804>.
- [40] Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2017;19:42. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0678-6>.
- [41] Jones DP. Radical-free biology of oxidative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008;295:C849–868. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00283.2008>.
- [42] Milisav I, Ribarič S, Poljsak B. Antioxidant Vitamins and Ageing. *Subcell Biochem* 2018;90:1–23. https://doi.org/10.1007/978-981-13-2835-0_1.
- [43] Yang P-M, Chen H-Z, Huang Y-T, Hsieh C-W, Wung B-S. Lycopene inhibits NF- κ B activation and adhesion molecule expression through Nrf2-mediated heme oxygenase-1 in endothelial cells. *International Journal of Molecular Medicine* 2017;39:1533–40. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.2960>.
- [44] Böhm V. Lycopene and heart health. *Mol Nutr Food Res* 2012;56:296–303. <https://doi.org/10.1002/mnfr.769>.
- [45] Pereira BLB, Reis PP, Severino FE, Felix TF, Braz MG, Nogueira FR, et al. Tomato (*Lycopersicon esculentum*) or lycopene supplementation attenuates ventricular remodeling after myocardial infarction through different mechanistic pathways. *J Nutr Biochem* 2017;46:117–24. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.05.010>.
- [46] Costa-Rodrigues J, Pinho O, Monteiro PRR. Can lycopene be considered an effective protection against cardiovascular disease? *Food Chem* 2018;245:1148–53. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.11.055>.

- [47] Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging* 2018;13:757–72. <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>.
- [48] Przybylska S. Lycopene – a bioactive carotenoid offering multiple health benefits: a review. *International Journal of Food Science & Technology* 2020;55:11–32. <https://doi.org/10.1111/ijfs.14260>.
- [49] Cheng HM, Koutsidis G, Lodge JK, Ashor A, Siervo M, Lara J. Tomato and lycopene supplementation and cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2017;257:100–8. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.009>.
- [50] Riccioni G, Scotti L, Di Ilio E, Bucciarelli V, Ballone E, De Girolamo M, et al. Lycopene and preclinical carotid atherosclerosis. *J Biol Regul Homeost Agents* 2011;25:435–41.
- [51] Cheng HM, Koutsidis G, Lodge JK, Ashor AW, Siervo M, Lara J. Lycopene and tomato and risk of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019;59:141–58. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1362630>.
- [52] Xie Z, Yang F. The effects of lycopene supplementation on serum insulin-like growth factor 1 (IGF-1) levels and cardiovascular disease: A dose-response meta-analysis of clinical trials. *Complement Ther Med* 2021;56:102632. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102632>.
- [53] Saini RK, Rengasamy KRR, Mahomoodally FM, Keum Y-S. Protective effects of lycopene in cancer, cardiovascular, and neurodegenerative diseases: An update on epidemiological and mechanistic perspectives. *Pharmacol Res* 2020;155:104730. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104730>.
- [54] Lim JY, Wang X-D. Mechanistic understanding of β -cryptoxanthin and lycopene in cancer prevention in animal models. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2020;1865:158652. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158652>.
- [55] Mirahmadi M, Azimi-Hashemi S, Saburi E, Kamali H, Pishbin M, Hadizadeh F. Potential inhibitory effect of lycopene on prostate cancer. *Biomed Pharmacother* 2020;129:110459. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110459>.
- [56] Chen P, Zhang W, Wang X, Zhao K, Negi DS, Zhuo L, et al. Lycopene and Risk of Prostate Cancer. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1260. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001260>.
- [57] Xu X, Li J, Wang X, Wang S, Meng S, Zhu Y, et al. Tomato consumption and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:37091. <https://doi.org/10.1038/srep37091>.
- [58] Rowles JL, Ranard KM, Applegate CC, Jeon S, An R, Erdman JW. Processed and raw tomato consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018;21:319–36. <https://doi.org/10.1038/s41391-017-0005-x>.
- [59] Lindshield BL, Canene-Adams K, Erdman JW. Lycopeneoids: are lycopene metabolites bioactive? *Arch Biochem Biophys* 2007;458:136–40. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2006.09.012>.
- [60] Basu A, Imrhan V. Tomatoes versus lycopene in oxidative stress and carcinogenesis: conclusions from clinical trials. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:295–303. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602510>.
- [61] Senkus KE, Tan L, Crowe-White KM. Lycopene and Metabolic Syndrome: A Systematic Review of the Literature. *Adv Nutr* 2019;10:19–29. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy069>.

- [62] Li Y-F, Chang Y-Y, Huang H-C, Wu Y-C, Yang M-D, Chao P-M. Tomato juice supplementation in young women reduces inflammatory adipokine levels independently of body fat reduction. *Nutrition* 2015;31:691–6. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.11.008>.
- [63] Tsitsimpikou C, Tsarouhas K, Kioukia-Fougia N, Skondra C, Fragkiadaki P, Papalexis P, et al. Dietary supplementation with tomato-juice in patients with metabolic syndrome: a suggestion to alleviate detrimental clinical factors. *Food Chem Toxicol* 2014;74:9–13. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.08.014>.
- [64] Henriksen EJ, Diamond-Stanic MK, Marchionne EM. Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med* 2011;51:993–9. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.005>.
- [65] Costa-Rodrigues J, Fernandes MH, Pinho O, Monteiro PRR. Modulation of human osteoclastogenesis and osteoblastogenesis by lycopene. *J Nutr Biochem* 2018;57:26–34. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.03.004>.
- [66] Russo C, Ferro Y, Maurotti S, Salvati MA, Mazza E, Pujia R, et al. Lycopene and bone: an in vitro investigation and a pilot prospective clinical study. *J Transl Med* 2020;18:43. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02238-7>.
- [67] Wang J, Li L, Wang Z, Cui Y, Tan X, Yuan T, et al. Supplementation of lycopene attenuates lipopolysaccharide-induced amyloidogenesis and cognitive impairments via mediating neuroinflammation and oxidative stress. *J Nutr Biochem* 2018;56:16–25. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.01.009>.
- [68] Crowe-White KM, Phillips TA, Ellis AC. Lycopene and cognitive function. *J Nutr Sci* 2019;8:e20. <https://doi.org/10.1017/jns.2019.16>.
- [69] Róvero Costa M, Leite Garcia J, Cristina Vágula de Almeida Silva C, Junio Togneri Ferron A, Valentini Francisqueti-Ferron F, Kurokawa Hasimoto F, et al. Lycopene Modulates Pathophysiological Processes of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Obese Rats. *Antioxidants (Basel)* 2019;8:E276. <https://doi.org/10.3390/antiox8080276>.
- [70] Stice CP, Xia H, Wang X-D. Tomato lycopene prevention of alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma development. *Chronic Dis Transl Med* 2018;4:211–24. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2018.11.001>.
- [71] Stice CP, Liu C, Aizawa K, Greenberg AS, Ausman LM, Wang X-D. Dietary tomato powder inhibits alcohol-induced hepatic injury by suppressing cytochrome p450 2E1 induction in rodent models. *Arch Biochem Biophys* 2015;572:81–8. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2015.01.004>.
- [72] Kim J-E, Son JE, Jang YJ, Lee DE, Kang NJ, Jung SK, et al. Luteolin, a novel natural inhibitor of tumor progression locus 2 serine/threonine kinase, inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced cyclooxygenase-2 expression in JB6 mouse epidermis cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;338:1013–22. <https://doi.org/10.1124/jpet.111.179200>.
- [73] Sesso HD, Wang L, Ridker PM, Buring JE. Tomato-based food products are related to clinically modest improvements in selected coronary biomarkers in women. *J Nutr* 2012;142:326–33. <https://doi.org/10.3945/jn.111.150631>.
- [74] Palozza P, Catalano A, Simone RE, Mele MC, Cittadini A. Effect of lycopene and tomato products on cholesterol metabolism. *Ann Nutr Metab* 2012;61:126–34. <https://doi.org/10.1159/000342077>.
- [75] Burton-Freeman BM, Sesso HD. Whole food versus supplement: comparing the clinical evidence of tomato intake and lycopene supplementation on cardiovascular risk factors. *Adv Nutr* 2014;5:457–85.

- [76] London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Adda H. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1713–24.
- [77] Bose KSC, Agrawal BK. Effect of lycopene from cooked tomatoes on serum antioxidant enzymes, lipid peroxidation rate and lipid profile in coronary heart disease. *Singapore Med J* 2007;48:415–20.
- [78] Boutron I, Altman DG, Moher D, Schulz KF, Ravaud P, CONSORT NPT Group. CONSORT Statement for Randomized Trials of Nonpharmacologic Treatments: A 2017 Update and a CONSORT Extension for Nonpharmacologic Trial Abstracts. *Ann Intern Med* 2017;167:40–7. <https://doi.org/10.7326/M17-0046>.

Capítulo 2 – Ensaio Clínico:

Efeito da suplementação de tomate (*lycopersicon esculentum*) em marcadores de estresse oxidativo e função cardiovascular de pacientes com doença renal crônica tratados por hemodiálise

Resumo

A doença renal crônica (DRC) é um importante problema de saúde pública, com elevadas taxas de mortalidade, sendo as doenças cardiovasculares (DCV) uma das principais causas de morte. O tomate é um dos alimentos mais consumidos no mundo e estudos epidemiológicos sugerem que seu consumo reduz inflamação, estresse oxidativo (EO), e o risco de diversas doenças. **Objetivo:** Avaliar os efeitos da suplementação de licopeno com consumo de tomates cozidos nos marcadores de EO e nas alterações cardiovasculares de pacientes em hemodiálise (HD). **Metodologia:** Estudo clínico e controlado com pacientes tratados por HD. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, e prevalentes em HD há pelo menos três meses; e excluídos aqueles com neoplasias, HIV positivo em tratamento com terapia antirretroviral, em estágio final de doença hepática, cardiopatias graves (fração de ejeção inferior à 30%), infecção aguda e doenças inflamatórias crônicas. Os pacientes foram separados em dois grupos, que consumiram tomates por três meses (GI), e grupo controle (GC), com pacientes que mantiveram consumo habitual de tomate. Dados clínicos foram obtidos de prontuários médicos; amostras de sangue foram coletadas para exames bioquímicos e marcadores de EO. Para avaliação da função cardiológica e calcificação vascular foram realizados exames de ecocardiograma e ultrassonografia das carótidas, respectivamente. Para avaliação da ingestão alimentar foram aplicados Recordatório Alimentar de 24 horas. **Resultados:** Foram incluídos 47 pacientes, sendo 27 no GI e 20 no GC. Após suplementação de tomates observou-se redução nas concentrações séricas de proteína carbonilada (PTN Carb) nos pacientes do grupo GI ($p=0,03$). Após análise multivariada, a suplementação de licopeno foi capaz de reduzir em até 17,77 vezes a concentração sérica de PTN Carb. **Conclusão:** A suplementação de licopeno com tomates cozidos foi capaz de reduzir PTN Carb, um importante marcador de EO.

Palavras-chave: Doença renal crônica; estresse oxidativo; hemodiálise; licopeno; tomate.

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is an important public health problem, with high mortality rates, and cardiovascular diseases (CVD) being one of the main causes of death. Tomato is one of the most consumed foods in the world and epidemiological studies suggest that its consumption reduces inflammation, oxidative stress (OE) and risk of several diseases. **Aim:** To evaluate the effects of lycopene supplementation with the consumption of cooked tomatoes on markers of OE and cardiovascular disfunctions in hemodialysis (HD) patients. **Methods:** Clinical and controlled study with patients treated by HD. Patients older than 18 years old and prevalent on HD for at least three months were included; and those with cancer, HIV-positive undergoing antiretroviral therapy, end-stage liver disease, severe heart failure (ejection fraction less than 30%), acute infection and chronic inflammatory diseases were excluded. Patients were allocated into two groups, which consumed cooked tomatoes for three months (IG) and a control group (CG), with patients who maintained their usual consumption of tomatoes. Clinical data were obtained from medical records; blood samples were collected for biochemical tests and OE markers. To assess the cardiac function and vascular calcification, echocardiogram and ultrasound examinations of the carotids were performed, respectively. To assess food intake, 24-hour food recall was applied. **Results:** Forty-seven patients were included, 27 in the IG and 20 in the CG. After tomato supplementation, a reduction in serum concentrations of carbonyl protein (PTN Carb) was observed in patients in the IG group ($p=0.03$). After multivariate analysis, lycopene supplementation was able to reduce the serum concentration of PTN Carb up to 17,77 times. **Conclusion:** Lycopene supplementation with cooked tomatoes was able to reduce PTN Carb, an important marker of oxidative stress.

Key words: chronic kidney disease; oxidative stress; hemodialysis; lycopene; tomato.

Introdução

A doença renal crônica (DRC) representa um importante problema de saúde pública. Cerca de 10-13% da população de países desenvolvidos é atingida pela doença [1]. Aproximadamente dois milhões de pessoas no mundo recebem algum tipo de terapia renal substitutiva (TRS); destes, 12% são tratados nos Estados Unidos, Japão, Alemanha, Brasil e Itália [2]. Apesar dos avanços tecnológicos nas modalidades dialíticas, a mortalidade de pacientes dialisados permanece excessivamente elevada, e mesmo sob tratamento eficaz como a diálise, a DRC está entre as três causas de morte com o maior aumento entre 1990-2010 [3]. Diversos fatores de risco para mortalidade na DRC, entre eles: diabetes, hipertensão, desnutrição, estado inflamatório, aterosclerose, distúrbios lipídicos, aumento de exposição à infecções e, possivelmente, ingestão aumentada de sal e fosfato [3–8].

A expectativa de vida dos pacientes em diálise é de aproximadamente cinco anos após o início da TRS. As doenças cardiovasculares (DCV), em especial infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, são a principal causa de morte nessa população [2,9,10]. Em pacientes com DRC, a prevalência de aterosclerose, que caracteriza o remodelamento de grandes artérias, e cardiomiopatias é maior que na população geral [11]. A mortalidade cardiovascular apresenta-se cerca de duas vezes mais elevada nos pacientes em estágio 3 da DRC [taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) entre 30-59 mL/min/1,73 m²] e três vezes maior no estágio 4 (TFGe entre 15-29 mL/min/1,73 m²) do que em indivíduos com função renal normal [12].

O espectro de alterações arteriais na DRC é mais amplo do que apenas uma resposta estrutural às alterações metabólicas e hemodinâmicas que acontecem com o processo 'natural' do envelhecimento [13]. Ele inclui remodelação arterial não-oclusiva acompanhada de uma sobrecarga hemodinâmica progressiva devido à hipervolemia, além de anormalidades humorais associados com o estado urêmico crônico desses pacientes, tais como a alta

prevalência de um estado pró-inflamatório, disfunção endotelial com espessamento médio-intimal das carótidas, caquexia, hipertensão e dislipidemia. Essas anormalidades levam à aceleração da aterosclerose com alta prevalência de isquemia e eventos coronarianos na DRC [3,7,14]. Além destes, diversos fatores são responsáveis pelo desenvolvimento da DCV, e entre eles estão os "fatores de risco não tradicionais", associados à aterosclerose e intimamente relacionados à condição urêmica dos pacientes com DRC, como desnutrição, a inflamação e o estresse oxidativo [15,16].

Estresse oxidativo em pacientes em hemodiálise (HD) vem ganhando destaque. Representa o desbalanço entre superprodução de substâncias pró-oxidantes, como espécies reativas de oxigênio (ERO's) e espécies reativas de nitrogênio (ERN's), e redução dos sistemas de defesa antioxidantes [16–20]. Antioxidantes são substâncias capazes de reduzir, retardar ou mesmo remover o dano oxidativo, contendo as ações das ERO's/ERN's nas células alvo, evitando assim futuros danos em estruturas celulares [20,21]. Essa defesa antioxidante pode acontecer de duas formas: por meio de enzimas celulares, como a superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), tioredoxina peroxidases (TRXPs), entre outras; ou por meio da ação não enzimática de substâncias, como selênio, zinco, vitaminas A, C e E, compostos fenólicos, resveratrol, carotenoides, obtidas em sua maioria, por uma alimentação rica em frutas, hortaliças, vegetais e castanhas [17,20–23]. Entre os sistemas de defesas antioxidantes do organismo, a forma não enzimática tem se destacado, pois moléculas não enzimáticas agem de formas distintas para atingir um controle oxidativo celular [24].

Quando instalado o quadro de estresse oxidativo, diversas estruturas celulares (proteínas, lipídios, carboidratos e até DNA) se tornam susceptíveis ao dano oxidativo, com consequente disfunção endotelial e progressão da aterosclerose [16,17]. Após sofrerem oxidação, partículas de LDL são convertidas em lipoproteínas oxidadas, que levam ao

aumento da secreção de mediadores inflamatórios (como interleucina 1, interleucina 6, interleucina 8, fator de necrose tumoral- α) e moléculas de adesão nas superfícies das células endoteliais. Esses processos resultam na formação de placas de ateroma, responsáveis por acelerar o desenvolvimento de DCV na população com DRC [25–27]. Nutrientes antioxidantes desaceleram esse processo devido à sua habilidade de inibir o processo de dano oxidativo [28–31].

O licopeno, pertencente à família dos carotenoides, é um composto lipossolúvel encontrado em frutas e vegetais, responsáveis pelas colorações amarela, laranja, e vermelha destes alimentos. Os carotenoides são sintetizados pelas plantas e microrganismos, mas não por animais e seres humanos [32,33]. O licopeno, carotenoide de maior concentração sérica, importante antioxidante, com função imunológica, é capaz de modular o estresse oxidativo, protegendo membranas celulares contra a peroxidação lipídica, fator intimamente ligado ao processo aterosclerótico [24,33,34]. Assim, a proteção antioxidante do licopeno na DCV, é mostrada em estudos experimentais e clínicos [24,35–38].

Tomates e alimentos à base de tomate representam cerca de 85% das fontes dietéticas de licopeno, com teor variando entre 8,8 e 42ng/g de peso de tomate *in natura* [39,40]. O tomate é um dos vegetais mais consumidos em todo o mundo, e seu consumo apresenta-se ainda mais elevado devido ao desenvolvimento de diversos produtos derivados de seu processamento, tais como sopas, sucos, purês e molhos [41]. De acordo com os dados da FAO – Organização das Nações Unidas para Alimentação e a Agricultura, em 2019 a produção brasileira de tomates foi de quase quatro milhões de toneladas, e o Brasil, o nono maior produtor do mundo [42]. Estudos epidemiológicos sugerem que o consumo de tomate e produtos à base de tomate melhora imunidade celular e reduz inflamação, estresse oxidativo, e o risco de doenças crônicas, como doenças cardiovasculares e câncer [24,40,43,43].

A absorção do licopeno a partir de fontes alimentares é influenciada por inúmeros fatores, incluindo a ruptura da matriz de alimentos contendo licopeno, temperaturas de cozimento e a presença de lipídios e outros compostos lipossolúveis, incluindo outros carotenoides [44,45].

Bose e Agrawal em 2007, num estudo controlado com 100 indivíduos, envolvendo indivíduos com doenças coronarianas, mostrou que o consumo de 200g de tomate cozidos por dia (aproximadamente 25mg de licopeno), por um período de 60 dias foi eficaz na melhora dos níveis de enzimas antioxidantes e na redução das taxas de peroxidação lipídica [46].

Investigações para determinar os efeitos anti-inflamatórios do licopeno têm ganhado destaque nos últimos anos, com estudos experimentais sugerindo que tomates e licopeno agem na redução da inflamação [47,48]. A proteína C-reativa (PCR), uma proteína de fase aguda, sintetizada e secretada pelo fígado, é um marcador bastante utilizado na prática clínica para avaliação do perfil inflamatório [12,49–52], pois mudanças neste perfil são um componente importante para determinação do risco de DCV. Um ensaio clínico randomizado duplo cego testou a suplementação de licopeno em alterações de biomarcadores inflamatórios e constatou sua influência na redução nos níveis plasmáticos de PCR [53].

Além disso, destaca-se ainda a importância da utilização do alimento e de suas preparações na suplementação de um nutriente específico, ao invés do uso do nutriente isolado. Dessa forma, a suplementação ocorre de forma mais natural, incentivando uma prática alimentar mais saudável, mais barata, com menor risco de intoxicações, além de ofertar outros nutrientes no processo [54].

Como apresentado, a literatura expõe inúmeras pesquisas que mostraram a influência da suplementação do tomate e seus derivados na população com DCV, entretanto, até o presente momento, não encontramos estudos que avaliaram a influência do licopeno,

suplementado por meio de tomates cozidos, em marcadores do estresse oxidativo, inflamatórios e de disfunção cardiovascular dos pacientes submetidos à hemodiálise.

Portanto, nossa hipótese é que a suplementação de tomates cozidos seja capaz de reduzir os efeitos do estresse oxidativo e atenuar e/ou retardar alterações estruturais cardiovasculares em pacientes submetidos à hemodiálise.

6 Objetivos

6.1 *Objetivo Geral*

Avaliar os efeitos da suplementação de tomates cozidos nos marcadores do estresse oxidativo e nas alterações cardiovasculares em pacientes submetidos à hemodiálise.

6.2 *Objetivos Específicos*

Descrever se a suplementação de tomates cozidos alterou concentrações séricas de malonaldeído (MDA) e proteína carbonilada.

Identificar se a suplementação de tomates cozidos influenciou o aparecimento de alterações cardíacas estruturais avaliadas pelo ecocardiograma.

Identificar se a suplementação de tomates cozidos alterou a espessura médio-intimal ou preveniu o aparecimento de placas de aterosclerose avaliados pelo doppler de carótida, em pacientes submetidos à hemodiálise.

7 Metodologia

7.1 *Delineamento*

Ensaio clínico controlado, com pacientes tratados por HD na Diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Foram incluídos pacientes maiores de 18

anos, e prevalentes em HD crônica há pelo menos três meses; e excluídos aqueles que com neoplasias, HIV positivo em tratamento com terapia antirretroviral, em estágio final de doença hepática, cardiopatias graves com fração de ejeção inferior à 30%, diagnóstico clínico de infecção aguda, (ou em uso de antibióticos), doenças inflamatórias crônicas, como lúpus eritematoso sistêmico e doença pulmonar obstrutiva crônica. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (Registro CAAE número 67140317.4.0000.5411).

Os pacientes foram alocados em dois grupos, aqueles que consumiram tomates cozidos por doze semanas, e grupo controle, que consistiu de pacientes que mantinham seu consumo habitual de tomate. A alocação ocorreu de acordo com os dias de hemodiálise: aqueles que realizavam tratamento às segundas, quartas e sextas-feiras eram convidados para o grupo intervenção, e aqueles que realizavam tratamento às terças e quintas-feiras e sábado, para o grupo controle (Figura 1). A aceitação dos pacientes quanto ao consumo de tomates foi respeitada.

7.1.1 Cálculo Amostral

Para o cálculo do tamanho amostral, foi utilizado a diferença na média da concentração sérica de MDA entre dois grupos de pacientes hipertensos suplementados com tomate por dois meses [46]. Além disso, considerou-se o poder do teste de 80% e α de 0,05. Considerando perda de 25% em dois meses o tamanho amostral mínimo de 25 pacientes em cada grupo, totalizando 50 pacientes no estudo.

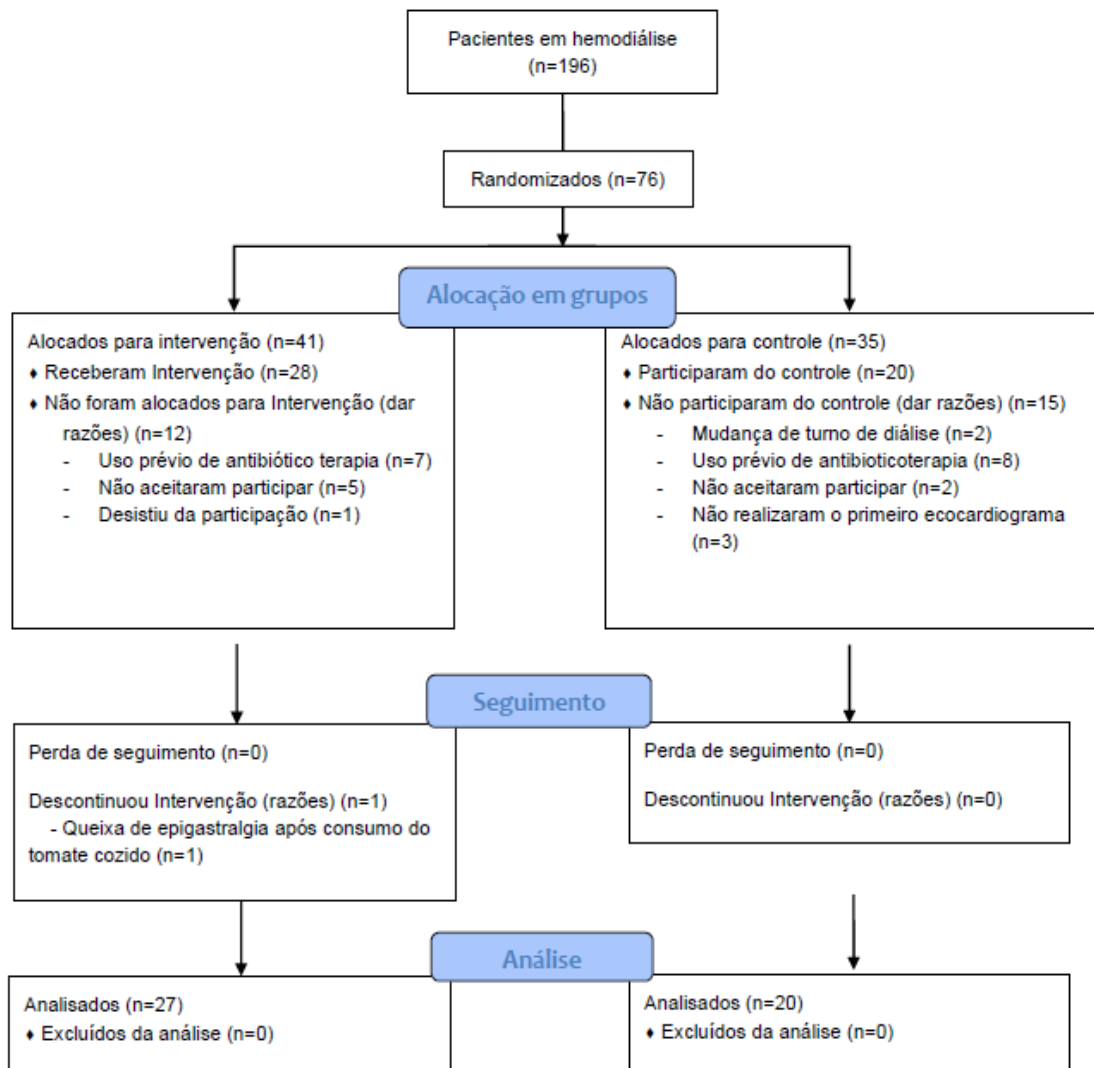


Figura 1. Fluxograma da seleção para o ensaio clínico

7.2 Intervenção

Tomates frescos, procedentes da região rural da cidade de Itatinga, do estado de São Paulo, cultivados pelo mesmo produtor e sem uso de agrotóxicos, foram selecionados e preparados a cada 15 dias por um único pesquisador, quando eram submetidos a cozimento por cinco min a 80 °C e colocados em água corrente em seguida, padronização descrita por Pereira et al em experimentos prévios [61]. A pele do tomate foi removida manualmente, e em seguida, liquidificados e mantidos congelados até o dia anterior ao consumo pelos pacientes.

Foi oferecido 150g de tomate cozido por paciente em cada sessão de diálise por porção, equivalente ao peso de um tomate maduro médio.

Todas as avaliações descritas abaixo foram realizadas no *baseline* e após o período de intervenção.

7.3 Avaliação clínica e laboratorial

A coleta dos dados clínicos foi realizada por meio da análise dos prontuários médicos de cada paciente incluído, considerando: idade, sexo, tempo em diálise, e presença de comorbidades. Amostras de sangue foram coletadas, e dosados os seguintes exames bioquímicos: creatinina, ureia, albumina, cálcio, fosfato, potássio, colesterol total e frações, triglicérides, glicemia, hemoglobina, fosfatase alcalina, paratormônio intacto e proteína C reativa. Alíquotas foram processadas e armazenadas em freezer à -80°C para posterior avaliação do estresse oxidativo.

7.4 Avaliação do estresse oxidativo

Foram dosados os seguintes marcadores de estresse oxidativo: MDA, analisado com base na reação com o ácido tiobarbitúrico por cromatografia líquida de alto desempenho descrito por Nielsen et al. [55], e proteína carbonilada de acordo com o método descrito por Reznick Packer [56].

Foram dosadas as atividades enzimáticas da glutathione peroxidase (GPx), superóxido dismutase (SOD) e catalase, seguindo a metodologia previamente descrita por Dos Santos et al [57], no qual a atividade da SOD foi medida com base na inibição de uma reação de radical superóxido com pirogalol, da catalase foi avaliada seguindo a diminuição nos níveis de peróxido de hidrogênio, e da GPx seguindo a oxidação do β -nicotinamida adenina

dinucleotídeo fosfato (NADPH). Os valores para as atividades enzimáticas foram corrigidas pela concentração sérica de proteína total, coletada dos exames laboratoriais colhidos durante a rotina.

7.5 Avaliação da função cardiológica

Foram realizados exames seriados de ecocardiograma transtorácico bidimensional, com análise das dimensões, espessura das paredes e função sistólica do ventrículo esquerdo, seguindo as recomendações para quantificação de câmaras cardíacas da "American Society of Echocardiography" e da "European Association of Cardiovascular Imaging" [58]. O exame foi realizado por um único ecocardiografista que não tinha conhecimento das características clínicas dos pacientes. Os ecocardiogramas foram realizados nas fases pré e pós suplementação do tomate cozido.

Os exames foram realizados em equipamento Philips HD-15 conforme técnica padrão [58]. A partir da imagem bidimensional da janela paraesternal eixo longo, foram obtidas imagens das câmaras cardíacas (bidimensional), e realizadas as medidas dos diâmetros do ventrículo esquerdo (VE), espessura do septo interventricular (SIV) e da parede posterior (PP) do VE e determinação da fração de ejeção do VE pelo método de Teichholz (quando ausente alterações da contratilidade segmentar).

Pelas imagens obtidas nessas janelas ecocardiográficas, foram realizadas avaliação da mobilidade segmentar das paredes do VE, determinação da fração de ejeção do VE pelo método de Simpson (quando presentes alterações da contratilidade segmentar) e avaliação morfológica e funcional das valvas cardíacas.

7.6 Avaliação do perfil de calcificação vascular

Os exames ultrassonográficos das carótidas foram realizados por um único examinador, que utilizou o equipamento Phillips HD15, com transdutor ultrassônico linear de 7 MHz e sistema de registro de imagens. Os pacientes permaneceram em decúbito dorsal horizontal com a cabeça ligeiramente inclinada para o lado contralateral à carótida em estudo, com monitorização eletrocardiográfica. A espessura médio-intimal, por representar a fase inicial de aterosclerose, foi obtida pelo método automatizado, com determinação da espessura máxima e média. As medidas foram realizadas na parede posterior das carótidas comuns, esquerda e direita, em um segmento de 10 mm, no terço distal do vaso, precedendo o bulbo carotídeo em 5 mm. Tais medidas foram realizadas no pico da onda R do eletrocardiograma. Foi considerada a média entre os valores medidos nas duas carótidas. As imagens foram obtidas e analisadas seguindo as recomendações do Consensus Statement from the American Society of Echocardiography [59] e do Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus [60].

Para o estudo, foi considerada a presença de placa de aterosclerose que invada o lúmen arterial.

7.7 Avaliação da ingestão alimentar

Para caracterização da ingestão alimentar dos pacientes foram realizadas aplicações de Recordatórios Alimentares de 24 horas, referentes à dias de não diálise. O participante foi solicitado a recordar e relatar verbalmente toda a ingestão de alimentos e bebidas realizada no dia anterior à entrevista. O consumo relatado foi registrado em medidas caseiras e porções, e posteriormente convertidos em macronutrientes (carboidratos, proteínas e lipídios), energia e potássio, por meio do software Nutralife Versão 9.12.

7.8 Dosagem de licopeno

Amostras de diferentes preparos de tomates cozidos foram separadas a fim de avaliar do teor de licopeno, de acordo com as diferentes épocas em que os tomates eram preparados. Além disso, foi avaliado o teor de licopeno de uma amostra de tomate não orgânico, preparado da mesma forma que os tomates oferecidos na pesquisa. A dosagem do licopeno foi realizada pelo método de cromatografia líquida de alta eficiência descrito por Talon [62].

8 Análise estatística

Os dados foram expressos como média $\pm$ desvio-padrão, mediana (percentis 25 e 75) ou porcentagem, quando apropriado. Foi calculada a variação (delta) entre os valores encontrados no início e no final da intervenção nos grupos suplementado com tomate cozido e controle. A diferença dos deltas entre os grupos foi analisada com o teste t de Student para variáveis com distribuição normal ou teste de Mann-Whitney, para as distribuições não-normal. Foram utilizados os testes de Chi-quadrado ou Exato de Fisher para a comparação das variáveis categóricas. Testes de regressão linear simples e múltipla foram realizados para avaliar a relação entre consumo de tomates cozidos e alteração da concentração de proteína carbonilada. Para essas análises, a variável dependente considerada foi a porcentagem de alteração da proteína carbonilada segundo a formula:

$$\% \text{ PTN Carb} = \frac{\text{Proteína Carbonilada inicial}}{\text{Proteína Carbonilada final}} \times 100).$$

Dois modelos de regressão múltipla foram construídos: no primeiro foram selecionadas como variáveis independentes os marcadores que apresentaram diferença na análise univariada, e para o segundo foram incluídas variáveis de ajuste (grupo, sexo, idade e

tempo em diálise). O nível de significância considerado foi de 5%. As análises estatísticas foram realizadas nos softwares IBM SPSS Statistics 22 e Sigma Plot.

9 Resultados

9.1 Características dos participantes no início do estudo

No total, foram incluídos 47 pacientes em hemodiálise, com média de idade de $59,9 \pm 13,1$ anos, variando entre 33,9 e 83,1 anos, predominância do sexo masculino (68,0%) e mediana do tempo em diálise de 32,5 meses (mínimo de 4,4 e máximo de 215,2 meses). Nefropatia hipertensiva foi a principal causa de doença renal (27,7%), seguida por nefropatia diabética (21,3%).

No início do estudo, os grupos mostravam-se homogêneos quanto as características demográficas, clínicas, cardiovasculares, marcadores de estresse oxidativo e ingestão alimentar. As únicas variáveis que apresentaram diferença estatística entre os grupos foram a concentração de colesterol LDL total, superior no grupo controle ($p=0,03$), e concentração sérica de glutathione peroxidase ($p < 0,001$) superior no grupo intervenção (Tabela 1).

Tabela 1. Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes no início do estudo.

Variáveis	Todos (n=47)	Grupo Controle (n=20)	Grupo Intervenção (n=27)	p
Idade (anos)	59,91 ± 13,18	56,69 ± 11,97	62,57 ± 13,76	0,11
Sexo masculino (n [%])	32 (68,0)	12 (60,0)	20 (74,1)	0,30
Diabetes (n [%])	19 (40,4)	6 (31,6)	13 (48,1)	0,26
Doença de Base (n [%])				
Nefropatia hipertensiva	13 (27,7)	3 (15,0)	10 (37,0)	0,45
Nefropatia diabética	10 (21,3)	4 (20,0)	6 (22,2)	
Doença policística	7 (14,9)	4 (20,0)	3 (11,1)	
Glomerulopatias	6 (12,8)	4 (20,0)	2 (7,4)	
Outras	6 (12,8)	2 (10,0)	4 (14,8)	
Indeterminada	5 (10,6)	3 (15,0)	2 (7,4)	
Tempo de HD (meses)	37,66 (26,03; 73,61)	33,80 (6,57; 85,05)	39,40 (30,5; 71,4)	0,80
Creatinina (mg/dl)	10,07 ± 2,84	10,25 ± 3,42	9,85 ± 2,43	0,56
Ureia (mg/dl)	120,10 ± 28,51	122,68 ± 30,51	117,85 ± 27,89	0,53
Albumina (g/dl)	3,87 ± 0,32	3,82 ± 0,42	3,92 ± 0,23	0,25
Cálcio (mg/dl)	9,10 ± 0,64	9,05 ± 0,71	9,15 ± 0,61	0,52
Fósforo (mg/dl)	5,71 ± 1,45	5,99 ± 1,28	5,53 ± 1,58	0,33
Potássio (meq/l)	5,02 ± 0,57	5,05 ± 0,47	4,95 ± 0,61	0,38
Colesterol Total (mg/dl)	141,46 ± 36,59	148,10 ± 39,98	135,59 ± 33,97	0,20
HDL-c (mg/dl)	36,00 (29,00; 43,00)	37,50 (27,50; 42,50)	34,00 (29,00; 44,00)	0,80
LDL-c (mg/dl)	67,30 ± 32,63	77,61 ± 37,71	58,85 ± 26,60	0,03
Triglicerídeos (mg/dl)	201,27 ± 99,18	210,10 ± 105,45	196,48 ± 97,82	0,70
Glicemia (mg/dl)	103,00 (85,50; 131,00)	92,50 (79,50; 111,50)	109,00 (90,00; 144,00)	0,22
Hemoglobina (g/dl)	11,35 ± 1,12	11,10 ± 1,21	11,47 ± 1,03	0,39
Kt/V	1,45 ± 0,18	1,43 ± 0,20	1,45 ± 0,17	0,72
PTH (pg/ml)	457,46 ± 270,03	453,82 ± 312,43	449,11 ± 240,86	0,80
FA (mg/dl)	108,27 ± 41,85	106,78 ± 51,21	110,00 ± 35,57	0,74
PCR (mg/dl)	0,50 (0,50; 1,15)	0,50 (0,50; 1,07)	0,50 (0,50; 1,30)	0,97
Licopeno sérico (ug/dl)	1,87 (1,16; 2,72)	1,77 (1,03; 2,34)	2,03 (1,16; 2,93)	0,47
MDA (nmol/mg ptn)	3,66 (2,56; 5,86)	3,79 (2,53; 6,80)	3,21 (2,52; 5,53)	0,56
PTN-Carb (nmol/mg ptn)	2,24 (1,70; 2,66)	2,05 (1,31; 2,66)	2,24 (1,75; 2,67)	0,81

GLPx (umol/g ptn/min)	2,98 ± 0,45	2,69 ± 0,23	3,17 ± 0,46	<0,001
SOD (ug de ptn/min)	6,59 (6,27; 6,89)	6,59 (6,47; 6,91)	6,59 (5,98; 6,88)	0,34
Catalase (pmol/g ptn)	0,08 ± 0,05	0,07 ± 0,03	0,09 ± 0,05	0,26

HDL-Colesterol: Lipoproteína de alta densidade; LDL-Colesterol: Lipoproteína de baixa densidade; KT/V: dose de diálise; PTH: Paratormônio intacto; FA: Fosfatase alcalina; PCR: Proteína c reativa; MDA: Malonaldeído; PTN-Carb: Proteína carbonilada, GLPx: Glutaciona peroxidase; SOD: Superóxido dismutase.

O ecocardiograma não apresentou alterações significativas na avaliação inicial dos pacientes, sendo a hipertrofia ventricular esquerda e o aumento do átrio esquerdo alterações prevalentes nos dois grupos (Tabela 2).

Tabela 2. Características cardiovasculares dos pacientes no início do estudo.

Variáveis	Todos (n=47)	Grupo Controle (n=20)	Grupo Intervenção (n=27)	Valor de p
VE Sistólico (mm)	28,33 ± 4,36	30,75 ± 8,16	27,70 ± 4,74	0,11
VE Diastólico (mm)	44,76 ± 4,52	47,05 ± 7,18	45,00 ± 4,79	0,24
SI (mm)	12,61 ± 1,83	12,03 ± 1,90	12,96 ± 1,37	0,06
Fração de Ejeção (%)	66,14 ± 8,74	63,75 ± 13,01	68,51 ± 8,22	0,13
Parede Posterior (mm)	12,00 (11,00; 12,60)	11,50 (10,00; 12,50)	12,00 (11,25; 12,00)	0,74
Espessura Relativa	0,52 ± 0,08	0,50 ± 0,10	0,52 ± 0,06	0,44
EMI Esquerda (mm)	0,83 ± 0,27	0,73 ± 0,22	0,85 ± 0,25	0,10
EMI Direita (mm)	0,86 ± 0,28	0,74 ± 0,22	0,87 ± 0,26	0,08
Placa de Aterosclerose (n[%])	12 (25,5)	4 (20%)	8 (29,6)	0,45

VE Sistólico: Ventrículo esquerdo sistólico; VE Diastólico: Ventrículo esquerdo diastólico; SI: Septo interventricular; EMI Esquerda: Espessura Média Intimal Esquerda; EMI Direita: Espessura Média Intimal Direita;

9.2 Avaliação do teor de licopeno nas amostras de tomates cozidos

Maiores concentrações de licopeno estavam presentes em amostras de tomates cozidos colhidos no verão. Além disso, a amostra de tomate cozido não orgânico apresentou um teor inferior de licopeno comparado às amostras de tomates orgânicos oferecidos durante o estudo (Tabela 3).

Tabela 3. Teor de licopeno de amostras de tomates cozidos de acordo com diferentes estações do ano

Amostra/estação do ano	Teor de Licopeno (µg/g)	Teor de Licopeno em 150g
Amostra 1/ Verão	212,80	31,92
Amostra 2/ Verão	421,50	63,22
Amostra 3/ Outono	133,54	20,03
Amostra 4/ Outono	175,20	26,28
Amostra 5/ Primavera	185,84	27,87
Amostra 6/ Primavera	59,69	8,95
Amostra 7/ Primavera	192,94	28,94
Amostra não orgânico/ Primavera	18,56	2,78

9.3 Comparações após período de suplementação de tomates cozidos

9.3.1 Marcadores bioquímicos

Após 12 semanas de suplementação de tomates cozidos não foi possível encontrar diferenças entre os grupos (Tabela 4). Vale destacar que mesmo após a intervenção não houve alteração nas médias das concentrações de potássio sérico, mantendo-se dentro dos valores de referência (3,5-5,5 meq/L).

Tabela 4. Comparação dos marcadores bioquímicos antes e depois da suplementação.

Variáveis	Grupo Controle (n=20)			Grupo Intervenção (n=27)			Valor de p
	Antes	Depois	Delta	Antes	Depois	Delta	
Creatinina (mg/dl)	10,35 ± 3,36	10,28 ± 3,30	-0,07 ± 1,38	9,94 ± 2,48	10,22 ± 2,09	0,019 ± 1,17	0,47
Ureia (mg/dl)	124,85 ± 25,98	122,14 ± 29,41	2,80 ± 22,00	116,44 ± 28,53	126,68 ± 25,26	8,40 ± 24,45	0,42
Albumina (g/dl)	4,15 ± 0,22	3,97 ± 0,28	0,13 ± 0,42	3,94 ± 0,23	4,04 ± 0,40	0,10 ± 0,33	0,83
Cálcio (mg/dl)	9,22 ± 0,98	9,17 ± 0,65	-0,13 ± 0,87	9,17 ± 0,61	9,19 ± 0,53	- 0,01 ± 0,67	0,62
Fósforo (mg/dl)	6,02 ± 1,60	6,54 ± 1,47	-2,03 ± 8,79	5,53 ± 1,61	5,38 ± 1,45	-0,08 ± 1,24	0,26
Potássio (meq/l)	5,07 ± 0,46	4,94 ± 0,49	-0,05 ± 0,45	4,91 ± 0,61	4,87 ± 0,53	-0,03 ± 0,53	0,88
CT (mg/dl)	149,40 ± 39,34	137,89 ± 34,32	-9,78 ± 23,98	135,59 ± 33,97	133,70 ± 38,29	-1,89 ± 26,31	0,43
HDL-c (mg/dl)	36,65 ± 9,95	37,05 ± 12,32	0,40 ± 6,07	36,29 ± 9,54	37,00 ± 11,15	0,70 ± 6,82	0,22
LDL-c (mg/dl)	78,3 (57,6; 87,0)	50,2 (38,4; 73,2)	-13,8 (-34,5; 1,5)	55,4 (35,8; 73,2)	49,0 (36,4; 75,2)	-1,2 (-19,6; -12,20)	0,08
TG (mg/dl)	186,85 ± 100,29	205,00 ± 200,01	-5,11 ± 110,0	197,68 ± 97,98	210,88 ± 125,93	9,70 ± 87,04	0,68
Glicemia (mg/dl)	79,0 (68,0; 85,0)	77,0 (66,0; 92,0)	5,0 (-3,7; 23,2)	109,0 (91,0; 148,0)	146,0 (92,0; 174,5)	9,0 (-10,0; 40,0)	0,63
Hb (g/dl)	11,6 (11,2; 12,3)	12,4 (10,7; 13,2)	0,4 (-2,7; 1,0)	11,6 (10,7; 12,1)	12,0 (11,0; 12,3)	0,30 (-0,5; 0,9)	0,73
Kt/V	1,47 (1,25; 1,58)	1,50 (1,49; 1,50)	0,03 (-0,02; 0,22)	1,49 (1,28; 1,57)	1,39 (1,26; 1,63)	0,00 (-0,13; 0,01)	0,08
PTH (pg/ml)	447,01 ± 347,89	406,14 ± 275,90	37,63 ± 250,2	452,16 ± 242,40	434,80 ± 300,66	-7,70 ± 296,39	0,58
FA (mg/dl)	86,57 ± 32,9	81,71 ± 36,28	-0,60 ± 20,48	112,20 ± 35,94	192,92 ± 238,05	76,7 ± 222,39	0,08
PCR (mg/dl)	0,70 (0,50; 1,60)	0,84 (0,50; 1,20)	0,00 (-0,20; 0,25)	0,81 (0,50; 1,30)	1,77 (0,50; 1,30)	0,00 (-0,20; 0,50)	1,00

CT: Colesterol total; HDL-Colesterol: Lipoproteína de alta densidade; LDL-Colesterol: Lipoproteína de baixa densidade; TG: Triglicerídeos; Hb: Hemoglobina; KT/V: dose de diálise; PTH: Paratormônio intacto; FA: Fosfatase alcalina; PCR: Proteína c reativa.

9.3.2 *Marcadores de estresse oxidativo e atividade enzimática*

Após suplementação de tomates cozidos houve redução nas concentrações séricas de proteína carbonilada nos pacientes do grupo intervenção ($p=0,03$), mostrando uma diminuição do estresse oxidativo.

9.3.3 *Marcadores cardiovasculares e de calcificação vascular*

Após o período de intervenção, não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros de ecocardiografia e de ultrassonografia carotídea entre os grupos (Tabela 6).

9.3.4 *Ingestão alimentar*

Após as 12 semanas de intervenção não foi possível observar diferenças significativas na ingestão alimentar entre os grupos (Tabela 7).

Tabela 5. Comparação dos marcadores de estresse oxidativo e atividade enzimática antes e depois da suplementação com tomates cozidos.

Variáveis	Grupo Controle (n=20)			Grupo Intervenção (n=27)			Valor de p
	Antes	Depois	Delta	Antes	Depois	Delta	
Licopeno sérico (ug/dl)	1,66 (0,84; 1,85)	1,66 (1,03; 2,00)	0,29 (-0,10; 0,41)	2,03 (1,16; 2,93)	1,86 (1,21; 3,57)	0,20 (-1,45; 1,15)	0,85
MDA (nmol/mg ptn)	5,79 ± 5,56	6,18 ± 5,17	0,39 ± 2,07	4,26 ± 2,35	3,65 ± 1,91	-0,61 ± 2,09	0,10
PTN Carb (nmol/mg ptn)	2,06 ± 0,61	2,16 ± 0,57	0,09 ± 0,34	2,20 ± 0,45	1,19 ± 0,47	-0,22 ± 0,19	0,001
GPX (umol/g ptn/min)	2,59 ± 0,24	2,96 ± 0,33	0,36 ± 0,35	3,18 ± 0,47	3,05 ± 0,62	-0,12 ± 0,77	0,09
SOD (ug de ptn/min)	6,42 ± 0,22	6,54 ± 0,31	0,18 ± 0,43	6,50 ± 0,57	6,41 ± 0,46	-0,09 ± 0,32	0,42
Catalase (pmol/g ptn)	0,04 (0,04;0,10)	0,04 (0,03;0,05)	-0,01 (-0,07; 0,01)	0,07 (0,06; 0,13)	0,08 (0,03;0,05)	-0,00 (-0,04; 0,06)	0,45

MDA: Malonaldeído; PTN Carb: Proteína carbonilada; GPX: Glutathiona peroxidase; SOD: Superóxido dismutase

Tabela 6. Comparação cardiovascular grupos controle e intervenção antes e depois da suplementação.

Variáveis	Grupo Controle (n=20)			Grupo Intervenção (n=27)			Valor de p
	Antes	Depois	Delta	Antes	Depois	Delta	
VE Sistólico (mm)	28,0 (26,5;34,0)	27,0 (26,0;34,5)	-2,0 (-2,5; 1,5)	26,0 (23,0; 33,0)	24,0(23,0;27,0)	-3,0 (-5,0; 2,0)	0,13
VE Diastólico (mm)	44,0 (42,0; 49,5)	45,0 (41,0; 50,0)	0,0 (-2,5; 2,0)	44,0 (42,0; 49,5)	43,0 (41,0;50,0)	0,0 (-2,0; 1,0)	0,95
SI (mm)	11,75 ± 1,59	11,76 ± 1,39	0,00 ± 1,35	12,84 ± 1,33	13,00 ± 1,78	0,15 ± 1,35	0,73
Fração de Ejeção (%)	63,35 ± 12,68	64,65 ± 10,37	1,29 ± 11,00	67,47 ± 8,66	72,63 ± 6,81	5,16 ± 9,17	0,25
Parede Posterior (mm)	12,0 (10,0; 13,0)	10,8 (10,0;12,0)	0,0 (-2,0; 0,0)	12,0 (11,0;12,0)	12,0 (11,0; 13,0)	0,0(0,0; 1,0)	0,06
Espessura Relativa	0,49 ± 0,10	0,47 ± 0,07	-0,02 ± 0,07	0,53 ± 0,07	0,55 ± 0,09	0,02 ± 0,08	0,07
EMI Esquerda (mm)	0,72 ± 0,24	0,71 ± 0,24	-0,01 ± 0,21	0,83 ± 0,23	0,80 ± 0,21	-0,02 ± 0,21	0,94
EMI Direita (mm)	0,75 ± 0,23	0,71 ± 0,27	-0,03 ± 0,27	0,88 ± 0,28	0,76 ± 0,18	-0,12 ± 0,25	0,30
Placa de aterosclerose [n(%)]	4 (20)	5 (25)		8 (29,6)	5 (18,5)		0,27

VE Sistólico: Ventrículo esquerdo sistólico; VE Diastólico: Ventrículo esquerdo diastólico; SI: Septo interventricular; EMI Esquerda: Espessura Média Intimal Esquerda; EMI Direita: Espessura Média Intimal Direita.

Tabela 7. Comparação da ingestão alimentar dos grupos controle e intervenção antes e depois da suplementação

Variáveis	Grupo Controle (n=20)			Grupo Intervenção (n=27)			Valor de p
	Antes	Depois	Delta	Antes	Depois	Delta	
Energia (kcal)	1206,2 (978,9; 1766,0)	1586,4 (1415,1; 2215,2)	435,7 (319,9; 582,3)	1209,9 (791,0; 1581,8)	1619,4 (1054,3; 2400,7)	419,5 (314,4; 760,6)	0,61
Energia/Kg/Peso atual	15,0 (11,4; 23,7)	19,91 (15,15; 28,83)	5,48 (4,66; 9,71)	16,40 (10,42; 24,04)	23,34 (13,73; 34,88)	6,71 (4,14; 10,88)	0,67
Carboidratos (g)	171,49 ± 52,43	160,09 ± 56,69	-11,40 ± 38,02	181,25 ± 102,71	169,02 ± 69,92	-12,22 ± 92,48	0,96
Proteína/kg/peso	0,53 (0,36; 1,18)	0,61 (0,41; 0,91)	-0,02 (-0,30; 0,22)	0,73 (0,40; 1,25)	0,93 (0,57; 1,61)	0,13 (-0,21; 0,43)	0,26
Lipídios (g)	42,47 (29,83; 56,79)	34,84 (22,93; 55,79)	-2,25 (-20,04; 13,24)	28,97 (22,18; 44,50)	32,68 (17,68; 44,84)	0,85 (-14,68; 14,14)	0,78
Potássio (mg)	1629,33 ± 1113,27	1296,33 ± 561,84	-333,00 ± 1200,40	1939,96 ± 1278,72	1814,30 ± 1217,18	-125,66 ± 1415,20	0,38

9.4 Efeito da suplementação de tomates cozidos na concentração sérica de proteína carbonilada *Regressão Linear Simples e Múltipla*

Na análise de regressão linear simples, a suplementação de tomates cozidos foi capaz de reduzir em até 17,77 vezes a concentração sérica de proteína carbonilada.

Para realização da regressão linear múltipla foram construídos dois modelos, ambos como variável dependente a porcentagem de variação da concentração de proteína carbonilada. Um primeiro modelo considerou como variáveis independentes aquelas que apresentaram diferença na análise univariada: as concentrações séricas de LDL-c inicial e GPx inicial, e o segundo incluiu como ajustes as variáveis sexo, idade e tempo em diálise. Mesmo após tais ajustes, observou-se a capacidade da suplementação de tomates cozidos em reduzir a concentração sérica de proteína carbonilada.

Tabela 8. Regressões logísticas linear e múltiplas com a porcentagem da variação da concentração de proteína carbonilada

Grupo	Coefficiente	Desvio Padrão	Valor de p
Intervenção*	-17.776	4,391	<0,001
Intervenção**	-17.764	5,797	0,004
Intervenção***	-17.940	4,793	<0,001

* Variável independente: grupos

** Variáveis independentes: grupos, LDL-c inicial e GPx inicial

*** Variáveis independentes: grupos, sexo, idade e tempo em diálise

10 Discussão

Neste estudo foi possível observar que a suplementação de tomates cozidos durante 12 semanas reduziu a concentração de proteína carbonilada, um importante marcador de dano oxidativo.

Estresse oxidativo é definido como desequilíbrio entre mecanismos antioxidantes e pró oxidantes, caracterizado pela incapacidade do organismo em combater as espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERO's/ERN's). ERO's/ERN's são moléculas instáveis, que ao interagirem entre si apresentam a capacidade de causar alterações celulares funcionais e estruturais, como indução de apoptose e morte celular [63,64]. A relação entre DRC e estresse oxidativo vem sendo mais estudada nos últimos anos. A população com DRC apresenta elevação nas concentrações séricas de marcadores de estresse oxidativo, em especial entre àqueles submetidos ao tratamento de HD [65,66]. Além da DRC, condições frequentemente associadas à pacientes em HD, como doenças cardiovasculares, diabetes, inflamação e aterosclerose, são responsáveis pela maior produção de ERO's [25,65–67].

Uma das consequências do aumento de EROs, é a carbonilação de estruturas proteicas, que pode afetar a conformação, atividade e função das proteínas – como proteínas séricas ou músculo esquelético, e assim levar ao desenvolvimento ou agravamento do estado clínico e nutricional dos pacientes em HD [63,64,67,68]. Pavone et al avaliaram a formação de carbonila no sangue de pacientes em HD, observaram elevadas concentrações de proteína carbonilada em proteínas plasmáticas, em especial a albumina, mas também em fibrinogênio e imunoglobulinas [67]. Colombo et al constataram que a concentração sérica de proteína carbonilada aumenta significativamente após a sessão de hemodiálise, de modo mais intenso entre pacientes do gênero feminino e diabéticos [66].

Em estudo que investigou a relação entre a concentração sérica de proteína carbonilada em diferentes estádios da DRC (1-5), Matsuyama et al, observaram que com a redução da função renal, avaliada por meio da depuração de creatinina, ocorre um aumento nos níveis de proteína carbonilada, com diferença estatística entre cada estadio

[69]. Concomitantemente à redução da função renal e aumento das concentrações de proteína carbonilada, houve diminuição na concentração sérica de albumina [69].

Em nosso estudo, não foi possível observar diferença nas concentrações de MDA entre os grupos avaliados. Estresse oxidativo foi avaliado previamente em pacientes com DRC, por meio de marcadores MDA, partículas de lipoproteína oxidada, dimetilarginina assimétrica (ADMA) e produtos proteicos de oxidação avançada (AOPPs) [19,70]. Entretanto, devido às propriedades oxidativas desses marcadores, os métodos de dosagens e avaliações têm sido questionados quanto à acurácia, reprodutibilidade e aplicação clínica. Por outro lado, a avaliação de proteína carbonilada, apresenta métodos de detecção e avaliação do estresse oxidativo validados em pacientes com DRC em diferentes estádios da doença [64,71]. Essa pode ser justificativa para essa pesquisa não ter apresentado resultados significativos com as dosagens de MDA e enzimas oxidativas, e sim com a proteína carbonilada, ainda reforçada pelas análises multivariadas.

Duas maneiras de prevenir e tratar o estresse oxidativo foram previamente descritas. A enzimática, com ação de enzimas como glutathione peroxidase, catalase e superóxido dismutase, que atuam na redução das ERO's. A não enzimática ocorre por meio de nutrientes e compostos alimentares, como vitaminas, polifenóis, taninos e carotenoides, que reduzem o estresse oxidativo por diferentes mecanismos, evitando dano oxidativo [22,72–75].

Carotenoides formam um grande grupo de pigmentos encontrados em plantas, algas, fungos, bactérias e até seres humanos. São estruturas lipofílicas, insolúveis em água, tetraterpenoides, ou seja, formados pela união de 40 carbonos, subdivididos em carotenos, compostos que apresentam apenas ligações entre átomos de carbono e hidrogênio (por exemplo α - e β -caroteno, licopeno), ou xantofilas, compostos que

apresentam pelo menos um constituinte oxigenado (como a luteína, zeaxantina e astaxantina) [74,76,77]. O licopeno, composto antioxidante da família dos carotenos, apresenta evidências na literatura da ação importante na prevenção de doenças cardiovasculares, aterosclerose, cânceres, entre outras doenças, devido seu mecanismo de proteção contra danos e mutações celulares no DNA, oxidação lipídica, melhora do perfil lipídico sérico, entre outras [78–82]. Entre suas fontes alimentares está o tomate, vegetal amplamente consumindo em todo mundo, até mesmo por apresentar diferentes formas de preparo, com produção anual regular e preço acessível [74,83,84].

Segundo dados da FAO, em 2019 a produção mundial de tomates atingiu mais de 180 milhões de toneladas, sendo China, Índia e Turquia os três maiores produtores do fruto. O Brasil ocupou a décima posição em relação à produção de tomates, com mais de três milhões de toneladas naquele ano [42]. O fruto apresenta em sua composição bom teor de vitamina A, vitamina C, potássio, ácido fólico, fibras alimentares, licopeno e outros carotenoides, e por sua versatilidade, o tomate é um alimento muito presente na alimentação do brasileiro, seja *in natura* ou processado (molhos, sucos, polpa) [74,85,86]. Esse estudo reforça os benefícios e a segurança do consumo regular dessa hortaliça na alimentação, inclusive de pacientes com DRC, pois apesar do elevado teor de potássio do tomate, após adequada manipulação e preparo, o consumo não ofereceu riscos à saúde.

Apesar do tomate representar importante fonte alimentar de licopeno, sua biodisponibilidade sofre interferência de acordo com processamento térmico, mecânico e composição da dieta [87,88]. Estudos mostram que produtos à base de tomate apresentam maior teor de licopeno do que o alimento *in natura*, especialmente àqueles que passaram por processamento térmico [44,89,90]. Isso porque ao ser submetido a elevação da temperatura, a estrutura do carotenoide sofre isomerização, alternando da

forma trans para cis, aumentando a biodisponibilidade do licopeno devido à maior solubilidade dos isômeros cis, permitindo que esses sejam mais facilmente incorporados pelas micelas e melhor absorvidos e metabolizados [44,87]. Além disso, o processamento térmico também colabora no rompimento da parede celular, permitindo maior extração do licopeno do alimento [88]. Além disso, por serem compostos lipofílicos, os carotenoides apresentam baixa solubilidade no trato digestivo. Assim, estudos mostraram que a presença de óleos junto ao processamento e ingestão de fontes alimentares de carotenoides – em especial o licopeno - aumenta sua solubilidade e absorção [80,89,91]. Optamos em oferecer tomates cozidos com essa justificativa, de aumentar o teor de licopeno com o processamento térmico e mecânico, porém para evitar viés nos resultados, não adicionamos óleos junto ao cozimento ou mesmo para oferta.

Nesse estudo não foi possível identificar diferenças significativas nas características estruturais cardiovasculares, embora notamos no grupo controle um aumento na frequência de placa de aterosclerose, o que não aconteceu no grupo submetido à suplementação. A falta de resultados mais robustos à cerca da doença cardiovascular pode ser justificada devido ao tempo de intervenção insuficiente para que o licopeno exercesse alterações cardiovasculares estruturais nesses pacientes.

Outro achado interessante do nosso estudo é referente à concentração de potássio sérico, que não sofreu alterações nos pacientes submetidos à suplementação com tomates cozidos. O tomate é uma das principais fontes dietéticas de potássio, mineral que recebe grande destaque nas orientações de restrição alimentar na DRC, devido aos seus efeitos deletérios no quadro urêmico [92]. De acordo com a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO), cada 100g de extrato de tomate

apresenta aproximadamente 680mg de potássio, equivalente à 24,9% da recomendação superior para um paciente DRC em tratamento com hemodiálise (2.730mg/dia) [93]. Porém, sabe-se que o processo de cocção reduz sua biodisponibilidade, e permite assim o consumo regular de alimentos vegetais, como o tomate, sem provocar riscos de hiperpotassemia, o que pode ser a justificativa para o resultado encontrado em nossa amostra [94].

Avaliando a ingestão alimentar dos pacientes, vale ressaltar que nessa amostra foi possível observar aumento do aporte calórico e proteico, com o grupo intervenção mais próximo dos valores mínimos recomendados (ingestão proteica de 1,0 a 1,2g/kg/peso; e calórica de 25 a 35kcal/kg/peso) [95]. O aumento, ainda que discreto, da ingestão calórica e proteica tem grande importância, se considerarmos essa a principal forma de garantir bom estado nutricional, com tratamento e/ou prevenção do quadro de *wasting*, e consequentemente do perfil inflamatório e estresse oxidativo desses pacientes. Em outro estudo realizado pelo nosso grupo, foi possível mostrar que pacientes em HD que relataram baixo apetite apresentaram ingestão insuficiente de calorias, proteínas e alguns micronutrientes, com destaque para o zinco, que representa um mineral com ação antioxidante e que apresentou associação direta com o baixo apetite dos pacientes avaliados [96]. Apesar do presente estudo não ter avaliado ingestão alimentar de outros nutrientes com potencial ação antioxidante, é possível inferir na deficiência alimentar desses micronutrientes e compostos antioxidantes nessa população, podendo influenciar o apetite e consequentemente na ingestão calórica, proteica e de outros compostos antioxidantes, que possibilitariam melhora no perfil inflamatório e antioxidante dos pacientes tratados por HD.

Este ensaio clínico em pacientes com DRC em tratamento hemodialítico respeitou o tamanho amostral e permitiu encontrar associação entre a suplementação de licopeno, oferecido com tomates cozidos, e marcadores de estresse oxidativo. Destaque adicional para a intervenção alimentar que foi realizada integralmente com produtos de reconhecida qualidade nutricional, visto que os tomates cozidos foram preparados com frutos orgânicos selecionados de cultivo controlado.

11 Conclusão

A pesquisa sugere que a suplementação de tomates cozidos, por período de 12 semanas, foi capaz de alterar a um importante marcador de dano oxidativo, com redução das concentrações de proteína carbonilada. Assim, o consumo regular de tomates cozidos, alimento de fácil acesso, preparo e consumo, pode garantir melhora do estresse oxidativo, sem causar efeitos adversos à saúde dos pacientes com DRC.

Referências

- [1] Marinho AWGB, Penha A da P, Silva MT, Galvão TF, Marinho AWGB, Penha A da P, et al. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. *Cadernos Saúde Coletiva* 2017;25:379–88. <https://doi.org/10.1590/1414-462x201700030134>.
- [2] Global Facts: About Kidney Disease. The National Kidney Foundation 2015. <https://www.kidney.org/kidneydisease/global-facts-about-kidney-disease> (accessed May 21, 2016).
- [3] Ortiz A, Covic A, Fliser D, Fouque D, Goldsmith D, Kanbay M, et al. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. *Lancet* 2014;383:1831–43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60384-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60384-6).

- [4] Vaziri ND, Norris K. Lipid disorders and their relevance to outcomes in chronic kidney disease. *Blood Purif* 2011;31:189–96. <https://doi.org/10.1159/000321845>.
- [5] Nadkarni GN, Uribarri J. Phosphorus and the kidney: What is known and what is needed. *Adv Nutr* 2014;5:98–103. <https://doi.org/10.3945/an.113.004655>.
- [6] Cheikh Hassan HI, Tang M, Djurdjev O, Langsford D, Sood MM, Levin A. Infection in advanced chronic kidney disease leads to increased risk of cardiovascular events, end-stage kidney disease and mortality. *Kidney Int* 2016. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.07.013>.
- [7] Zhang K, Gao J, Chen J, Liu X, Cai Q, Liu P, et al. MICS, an easily ignored contributor to arterial calcification in CKD patients. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016;ajprenal.00189.2016. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00189.2016>.
- [8] Hassan MO, Duarte R, Dix-Peek T, Vachiat A, Naidoo S, Dickens C, et al. Correlation between volume overload, chronic inflammation, and left ventricular dysfunction in chronic kidney disease patients. *Clin Nephrol* 2016. <https://doi.org/10.5414/CNP86S127>.
- [9] Stenvinkel P. Malnutrition and chronic inflammation as risk factors for cardiovascular disease in chronic renal failure. *Blood Purif* 2001;19:143–51. <https://doi.org/46932>.
- [10] Ikizler TA. Nutrition, inflammation and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:162–7. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e3282f5dbce>.
- [11] Gluba-Brzózka A, Michalska-Kasiczak M, Franczyk B, Nocun M, Toth P, Banach M, et al. Markers of increased atherosclerotic risk in patients with chronic kidney disease: a preliminary study. *Lipids Health Dis* 2016;15:22. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0191-x>.
- [12] Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention n.d. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673613605954> (accessed May 21, 2016).
- [13] Xia S, Zhang X, Zheng S, Khanabdali R, Kalionis B, Wu J, et al. An Update on Inflamm-Aging: Mechanisms, Prevention, and Treatment. *J Immunol Res* 2016;2016:8426874. <https://doi.org/10.1155/2016/8426874>.
- [14] London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Adda H. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1713–24.
- [15] Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:529–38. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004080656>.
- [16] Modaresi A, Nafar M, Sahraei Z. Oxidative stress in chronic kidney disease. *Iran J Kidney Dis* 2015;9:165–79.

- [17] Coombes JS, Fassett RG. Antioxidant therapy in hemodialysis patients: a systematic review. *Kidney Int* 2012;81:233–46. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.341>.
- [18] Stockler-Pinto MB, Mafra D, Farage NE, Boaventura GT, Cozzolino SMF. Effect of Brazil nut supplementation on the blood levels of selenium and glutathione peroxidase in hemodialysis patients. *Nutrition* 2010;26:1065–9. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2009.08.006>.
- [19] Drożdż D, Kwinta P, Sztefko K, Kordon Z, Drożdż T, Łatka M, et al. Oxidative Stress Biomarkers and Left Ventricular Hypertrophy in Children with Chronic Kidney Disease. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016. <https://doi.org/10.1155/2016/7520231>.
- [20] López-Alarcón C, Denicola A. Evaluating the antioxidant capacity of natural products: A review on chemical and cellular-based assays. *Analytica Chimica Acta* 2013;763:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2012.11.051>.
- [21] Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem* 2015;97:55–74. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.040>.
- [22] Milisav I, Ribarič S, Poljsak B. Antioxidant Vitamins and Ageing. *Subcell Biochem* 2018;90:1–23. https://doi.org/10.1007/978-981-13-2835-0_1.
- [23] Snezhkina AV, Kudryavtseva AV, Kardymon OL, Savvateeva MV, Melnikova NV, Krasnov GS, et al. ROS Generation and Antioxidant Defense Systems in Normal and Malignant Cells. *Oxid Med Cell Longev* 2019;2019:6175804. <https://doi.org/10.1155/2019/6175804>.
- [24] Burton-Freeman BM, Sesso HD. Whole food versus supplement: comparing the clinical evidence of tomato intake and lycopene supplementation on cardiovascular risk factors. *Adv Nutr* 2014;5:457–85.
- [25] Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2017;19:42. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0678-6>.
- [26] Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging* 2018;13:757–72. <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>.
- [27] Marchio P, Guerra-Ojeda S, Vila JM, Aldasoro M, Victor VM, Mauricio MD. Targeting Early Atherosclerosis: A Focus on Oxidative Stress and Inflammation. *Oxid Med Cell Longev* 2019;2019:8563845. <https://doi.org/10.1155/2019/8563845>.
- [28] Rao AV. Lycopene, tomatoes, and the prevention of coronary heart disease. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002;227:908–13.
- [29] Huguenin GVB, Oliveira GMM, Moreira ASB, Saint’Pierre TD, Gonçalves RA, Pinheiro-Mulder AR, et al. Improvement of antioxidant status after Brazil nut intake in hypertensive and dyslipidemic subjects. *Nutr J* 2015;14:54. <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0043-y>.

- [30] Riccioni G, Gammone MA, Tettamanti G, Bergante S, Pluchinotta FR, D'Orazio N. Resveratrol and anti-atherogenic effects. *Int J Food Sci Nutr* 2015;66:603–10. <https://doi.org/10.3109/09637486.2015.1077796>.
- [31] Torres N, Guevara-Cruz M, Velázquez-Villegas LA, Tovar AR. Nutrition and Atherosclerosis. *Arch Med Res* 2015;46:408–26. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.05.010>.
- [32] Rao AV, Ray MR, Rao LG. Lycopene. *Adv Food Nutr Res* 2006;51:99–164. [https://doi.org/10.1016/S1043-4526\(06\)51002-2](https://doi.org/10.1016/S1043-4526(06)51002-2).
- [33] Rao AV, Rao LG. Carotenoids and human health. *Pharmacol Res* 2007;55:207–16. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2007.01.012>.
- [34] Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. The role of carotenoids in the prevention of human pathologies. *Biomed Pharmacother* 2004;58:100–10. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2003.12.006>.
- [35] Petyaev IM. Lycopene Deficiency in Ageing and Cardiovascular Disease. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:3218605. <https://doi.org/10.1155/2016/3218605>.
- [36] Müller L, Caris-Veyrat C, Lowe G, Böhm V. Lycopene and Its Antioxidant Role in the Prevention of Cardiovascular Diseases-A Critical Review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2016;56:1868–79. <https://doi.org/10.1080/10408398.2013.801827>.
- [37] Sokoloski L, Borges M, Bagatin E. Lycopene not in pill, nor in natura has photoprotective systemic effect. *Arch Dermatol Res* 2015;307:545–9. <https://doi.org/10.1007/s00403-015-1578-7>.
- [38] Jain AK, Mehra NK, Swarnakar NK. Role of Antioxidants for the Treatment of Cardiovascular Diseases: Challenges and Opportunities. *Curr Pharm Des* 2015;21:4441–55.
- [39] Palozza P, Parrone N, Catalano A, Simone R. Tomato lycopene and inflammatory cascade: basic interactions and clinical implications. *Curr Med Chem* 2010;17:2547–63.
- [40] Palozza P, Catalano A, Simone RE, Mele MC, Cittadini A. Effect of lycopene and tomato products on cholesterol metabolism. *Ann Nutr Metab* 2012;61:126–34. <https://doi.org/10.1159/000342077>.
- [41] Del Giudice R, Petruk G, Raiola A, Barone A, Monti DM, Rigano MM. Carotenoids in fresh and processed tomato (*Solanum lycopersicum*) fruits protect cells from oxidative stress injury. *J Sci Food Agric* 2016. <https://doi.org/10.1002/jsfa.7910>.
- [42] FAOSTAT n.d. <http://www.fao.org/faostat/en/?#data/QC/visualize> (accessed May 25, 2021).
- [43] Sesso HD, Wang L, Ridker PM, Buring JE. Tomato-based food products are related to clinically modest improvements in selected coronary biomarkers in women. *J Nutr* 2012;142:326–33. <https://doi.org/10.3945/jn.111.150631>.

- [44] Vallverdú-Queralt A, Regueiro J, de Alvarenga JFR, Torrado X, Lamuela-Raventos RM. Carotenoid profile of tomato sauces: effect of cooking time and content of extra virgin olive oil. *Int J Mol Sci* 2015;16:9588–99. <https://doi.org/10.3390/ijms16059588>.
- [45] Shi J, Kakuda Y, Yeung D. Antioxidative properties of lycopene and other carotenoids from tomatoes: synergistic effects. *Biofactors* 2004;21:203–10.
- [46] Bose KSC, Agrawal BK. Effect of lycopene from cooked tomatoes on serum antioxidant enzymes, lipid peroxidation rate and lipid profile in coronary heart disease. *Singapore Med J* 2007;48:415–20.
- [47] Bignotto L, Rocha J, Sepodes B, Eduardo-Figueira M, Pinto R, Chaud M, et al. Anti-inflammatory effect of lycopene on carrageenan-induced paw oedema and hepatic ischaemia-reperfusion in the rat. *Br J Nutr* 2009;102:126–33. <https://doi.org/10.1017/S0007114508137886>.
- [48] Luvizotto R de AM, Nascimento AF, Imaizumi E, Pierine DT, Conde SJ, Correa CR, et al. Lycopene supplementation modulates plasma concentrations and epididymal adipose tissue mRNA of leptin, resistin and IL-6 in diet-induced obese rats. *Br J Nutr* 2013;110:1803–9. <https://doi.org/10.1017/S0007114513001256>.
- [49] Stoner L, Lucero AA, Palmer BR, Jones LM, Young JM, Faulkner J. Inflammatory biomarkers for predicting cardiovascular disease. *Clin Biochem* 2013;46:1353–71. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.05.070>.
- [50] Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499–511.
- [51] Sun J, Axelsson J, Machowska A, Heimbürger O, Bárány P, Lindholm B, et al. Biomarkers of Cardiovascular Disease and Mortality Risk in Patients with Advanced CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016. <https://doi.org/10.2215/CJN.10441015>.
- [52] Yoshihara F. Systemic Inflammation Is a Key Factor for Mortality Risk Stratification in Chronic Kidney Disease Patients With Coronary Artery Calcification. *Circ J* 2016. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0506>.
- [53] Kim JY, Paik JK, Kim OY, Park HW, Lee JH, Jang Y, et al. Effects of lycopene supplementation on oxidative stress and markers of endothelial function in healthy men. *Atherosclerosis* 2011;215:189–95. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.036>.
- [54] Stockler-Pinto MB, Lobo J, Moraes C, Leal VO, Farage NE, Rocha AV, et al. Effect of Brazil nut supplementation on plasma levels of selenium in hemodialysis patients: 12 months of follow-up. *J Ren Nutr* 2012;22:434–9. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2011.08.011>.

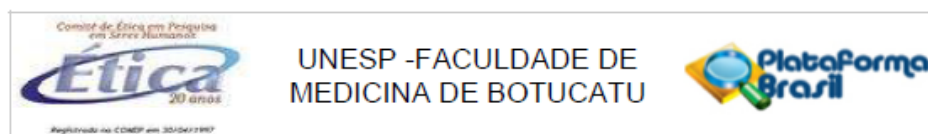
- [55] Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB, Andersen HR, Grandjean P. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clin Chem* 1997;43:1209–14.
- [56] Reznick AZ, Packer L. Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. *Meth Enzymol* 1994;233:357–63.
- [57] dos Santos KC, Cury SS, Ferraz APCR, Corrente JE, Gonçalves BM, de Araújo Machado LH, et al. Recovery of Cardiac Remodeling and Dysmetabolism by Pancreatic Islet Injury Improvement in Diabetic Rats after Yacon Leaf Extract Treatment. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/1821359>.
- [58] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233–70. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>.
- [59] Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93–111; quiz 189–90. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.11.011>.
- [60] Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis* 2012;34:290–6. <https://doi.org/10.1159/000343145>.
- [61] Pereira BLB, Reis PP, Severino FE, Felix TF, Braz MG, Nogueira FR, et al. Tomato (*Lycopersicon esculentum*) or lycopene supplementation attenuates ventricular remodeling after myocardial infarction through different mechanistic pathways. *J Nutr Biochem* 2017;46:117–24. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.05.010>.
- [62] Talon L de C, Ferraz APCR, Pierine DT, Minatel IO, Garcia JL, Nogueira V dos SN-, et al. Increased BMI and Waist Circumference are Related to Increased DNA Damage in Women with Overweight and Metabolic Syndrome. *Asian Journal of Advanced Research and Reports* 2020;43–52. <https://doi.org/10.9734/ajarr/2020/v13i230306>.
- [63] Curtis JM, Hahn WS, Long EK, Burrill JS, Arriaga EA, Bernlohr DA. Protein carbonylation and metabolic control systems. *Trends Endocrinol Metab* 2012;23:399–406. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.05.008>.

- [64] Fedorova M, Bollineni RC, Hoffmann R. Protein carbonylation as a major hallmark of oxidative damage: update of analytical strategies. *Mass Spectrom Rev* 2014;33:79–97. <https://doi.org/10.1002/mas.21381>.
- [65] Dahwa R, Fassett RG, Wang Z, Briskey D, Mallard AR, Coombes JS. Variability of oxidative stress biomarkers in hemodialysis patients. *Biomarkers* 2014;19:154–8. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2013.867533>.
- [66] Colombo G, Reggiani F, Cucchiari D, Astori E, Garavaglia ML, Portinaro NM, et al. Plasma Protein Carbonylation in Haemodialysed Patients: Focus on Diabetes and Gender. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/4149681>.
- [67] Pavone B, Sirolli V, Giardinelli A, Bucci S, Forlì F, Di Cesare M, et al. Plasma protein carbonylation in chronic uremia. *J Nephrol* 2011;24:453–64. <https://doi.org/10.5301/JN.2011.8342>.
- [68] Hecker M, Wagner AH. Role of protein carbonylation in diabetes. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2018;41:29–38. <https://doi.org/10.1007/s10545-017-0104-9>.
- [69] Matsuyama Y, Terawaki H, Terada T, Era S. Albumin thiol oxidation and serum protein carbonyl formation are progressively enhanced with advancing stages of chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2009;13:308–15. <https://doi.org/10.1007/s10157-009-0161-y>.
- [70] Duni A, Liakopoulos V, Roumeliotis S, Peschos D, Dounousi E. Oxidative Stress in the Pathogenesis and Evolution of Chronic Kidney Disease: Untangling Ariadne's Thread. *Int J Mol Sci* 2019;20. <https://doi.org/10.3390/ijms20153711>.
- [71] Colombo G, Reggiani F, Angelini C, Finazzi S, Astori E, Garavaglia ML, et al. Plasma Protein Carbonyls as Biomarkers of Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation. *Oxid Med Cell Longev* 2020;2020:2975256. <https://doi.org/10.1155/2020/2975256>.
- [72] Lei XG, Zhu J-H, Cheng W-H, Bao Y, Ho Y-S, Reddi AR, et al. Paradoxical Roles of Antioxidant Enzymes: Basic Mechanisms and Health Implications. *Physiol Rev* 2016;96:307–64. <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2014>.
- [73] Bułdak RJ, Bułdak Ł, Kukla M, Gabriel A, Zwirska-Korczala K. Significance of selected antioxidant enzymes in cancer cell progression. *Pol J Pathol* 2014;65:167–75. <https://doi.org/10.5114/pjp.2014.45779>.
- [74] Perveen R, Suleria HAR, Anjum FM, Butt MS, Pasha I, Ahmad S. Tomato (*Solanum lycopersicum*) Carotenoids and Lycopenes Chemistry; Metabolism, Absorption, Nutrition, and Allied Health Claims--A Comprehensive Review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2015;55:919–29. <https://doi.org/10.1080/10408398.2012.657809>.
- [75] Tan BL, Norhaizan ME, Liew W-P-P. Nutrients and Oxidative Stress: Friend or Foe? *Oxid Med Cell Longev* 2018;2018:9719584. <https://doi.org/10.1155/2018/9719584>.

- [76] Wang X-D. Lycopene metabolism and its biological significance. *Am J Clin Nutr* 2012;96:1214S-22S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.032359>.
- [77] Grabowska M, Wawrzyniak D, Rolle K, Chomczyński P, Oziewicz S, Jurga S, et al. Let food be your medicine: nutraceutical properties of lycopene. *Food Funct* 2019;10:3090–102. <https://doi.org/10.1039/c9fo00580c>.
- [78] Agarwal S, Rao AV. Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases. *CMAJ* 2000;163:739–44.
- [79] Zeng J, Zhao J, Dong B, Cai X, Jiang J, Xue R, et al. Lycopene protects against pressure overload-induced cardiac hypertrophy by attenuating oxidative stress. *J Nutr Biochem* 2019;66:70–8. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.01.002>.
- [80] Soares N da CP, Elias M de B, Machado CL, Trindade BB, Borojevic R, Teodoro AJ. Comparative Analysis of Lycopene Content from Different Tomato-Based Food Products on the Cellular Activity of Prostate Cancer Cell Lines. *Foods* 2019;8:201. <https://doi.org/10.3390/foods8060201>.
- [81] Senkus KE, Tan L, Crowe-White KM. Lycopene and Metabolic Syndrome: A Systematic Review of the Literature. *Adv Nutr* 2019;10:19–29. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy069>.
- [82] Crowe-White KM, Phillips TA, Ellis AC. Lycopene and cognitive function. *J Nutr Sci* 2019;8:e20. <https://doi.org/10.1017/jns.2019.16>.
- [83] Ghavipour M, Sotoudeh G, Ghorbani M. Tomato juice consumption improves blood antioxidative biomarkers in overweight and obese females. *Clin Nutr* 2015;34:805–9. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.10.012>.
- [84] Cheng HM, Koutsidis G, Lodge JK, Ashor AW, Siervo M, Lara J. Lycopene and tomato and risk of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019;59:141–58. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1362630>.
- [85] Rao AV, Ray MR, Rao LG. Lycopene. *Adv Food Nutr Res* 2006;51:99–164. [https://doi.org/10.1016/S1043-4526\(06\)51002-2](https://doi.org/10.1016/S1043-4526(06)51002-2).
- [86] Li N, Wu X, Zhuang W, Xia L, Chen Y, Wu C, et al. Tomato and lycopene and multiple health outcomes: Umbrella review. *Food Chem* 2021;343:128396. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.128396>.
- [87] Boileau TW-M, Boileau AC, Erdman JW. Bioavailability of all-trans and cis-isomers of lycopene. *Exp Biol Med* (Maywood) 2002;227:914–9. <https://doi.org/10.1177/153537020222701012>.
- [88] Shi J. Lycopene in Tomatoes: Chemical and Physical Properties Affected by Food Processing. *Critical Reviews in Biotechnology* 2000;20:293–334. <https://doi.org/10.1080/07388550091144212>.

- [89] Rinaldi de Alvarenga JF, Quifer-Rada P, Francetto Juliano F, Hurtado-Barroso S, Illan M, Torrado-Prat X, et al. Using Extra Virgin Olive Oil to Cook Vegetables Enhances Polyphenol and Carotenoid Extractability: A Study Applying the sofrito Technique. *Molecules* 2019;24. <https://doi.org/10.3390/molecules24081555>.
- [90] Rinaldi de Alvarenga JF, Tran C, Hurtado-Barroso S, Martinez-Huélamo M, Illan M, Lamuela-Raventos RM. Home cooking and ingredient synergism improve lycopene isomer production in Sofrito. *Food Research International* 2017;99:851–61. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.01.009>.
- [91] Honda M, Horiuchi I, Hiramatsu H, Inoue Y, Kitamura C, Fukaya T, et al. Vegetable oil-mediated thermal isomerization of (all-E)-lycopene: Facile and efficient production of Z-isomers. *European Journal of Lipid Science and Technology* 2016;118:1588–92. <https://doi.org/10.1002/ejlt.201500446>.
- [92] Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine* 2017;377:1765–76. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1700312>.
- [93] Fouque D, Vennegoor M, Ter Wee P, Wanner C, Basci A, Canaud B, et al. EBPG Guideline on Nutrition. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007;22:ii45–87. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm020>.
- [94] Clase CM, Carrero J-J, Ellison DH, Grams ME, Hemmelgarn BR, Jardine MJ, et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International* 2020;97:42–61. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.09.018>.
- [95] Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero J-J, Chan W, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *American Journal of Kidney Diseases* 2020;76:S1–107. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.05.006>.
- [96] Ribeiro MCCB, Vogt BP, Vannini FCD, Caramori JCT. Role of parathyroid hormone in anorexia on maintenance hemodialysis patients. *Clin Nutr ESPEN* 2019;34:137–41. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.07.008>.

Anexo 1 – Parecer de Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE TOMATE (*Lycopersicon esculentum*) EM MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO E FUNÇÃO CARDIOVASCULAR DE PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA TRATADOS POR HEMODIÁLISE

Pesquisador: Mariana Clementoni Costa Borges

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 67140317.4.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Clínica Médica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.077.940

Apresentação do Projeto:

O projeto "EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE TOMATE (*Lycopersicon esculentum*) EM MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO E FUNÇÃO CARDIOVASCULAR DE PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA TRATADOS POR HEMODIÁLISE" tem boa apresentação, com objetivos e metodologia clara e coerente para a proposta.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo é avaliar se a suplementação de licopeno através do consumo de tomates cozidos está associada à redução de marcadores do estresse oxidativo e de disfunção cardiovascular em pacientes submetidos à hemodiálise.

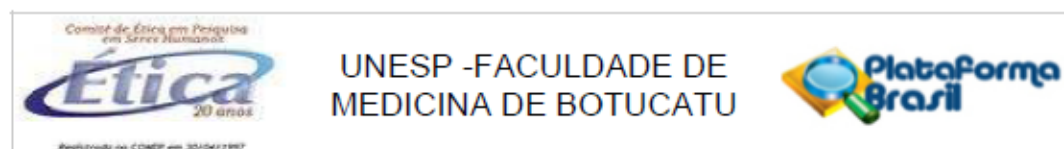
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são mínimos (coleta sangue) e ingesta de tomate. Os benefícios potenciais seriam a redução da disfunção cardiovascular nesses pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa consiste em tese de doutorado, sendo clara, exequível e de relevância científica no campo da saúde.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3880-1608 E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.077.940

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios foram postados de maneira adequada como TCLE, biorrepositório, carta EAP, etc.

Recomendações:

Aprovado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto encontra-se aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de pesquisa APROVADO, deliberado em reunião EXTRAORDINÁRIA do CEP de 22/05/2017, sem necessidade de envio à CONEP.

O CEP, no entanto, solicita aos pesquisadores que a pós a execução do projeto em questão, seja enviado para análise o respectivo "Relatório Final de Atividades", o qual deverá ser enviado via Plataforma Brasil na forma de "NOTIFICAÇÃO".

OBS: LEMBRAMOS QUE A PRESENTE PESQUISA SOMENTE PODERÁ SER INICIADA APÓS DIA 22/05/2017 - DATA DA APROVAÇÃO DO CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_925540 E1.pdf	19/05/2017 15:01:31		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETODR_MCB.pdf	19/05/2017 15:00:45	Mariana Clementoni Costa Borges	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorrepositório / Biobanco	biorepositorio.pdf	19/05/2017 15:00:26	Mariana Clementoni Costa Borges	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_doc.pdf	19/05/2017 14:59:49	Mariana Clementoni Costa Borges	Aceito
Declaração de Instituição e	Declaracao Ist.pdf	17/04/2017 13:48:19	Mariana Clementoni Costa	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br

	UNESP -FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU	
Registrado no CIBEP em 30/04/1997		

Continuação do Parecer: 2.077.940

Infraestrutura	Declaracao_1st.pdf	17/04/2017 13:48:19	Borges	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	10/03/2017 15:15:22	Mariana Clementoni Costa Borges	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 23 de Maio de 2017

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli, s/n	CEP: 18.618-970
Bairro: Rubião Junior	
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1608	E-mail: capellup@fmb.unesp.br

Página 03 de 03

Anexo 2 – Fotos dos tomates cozidos

