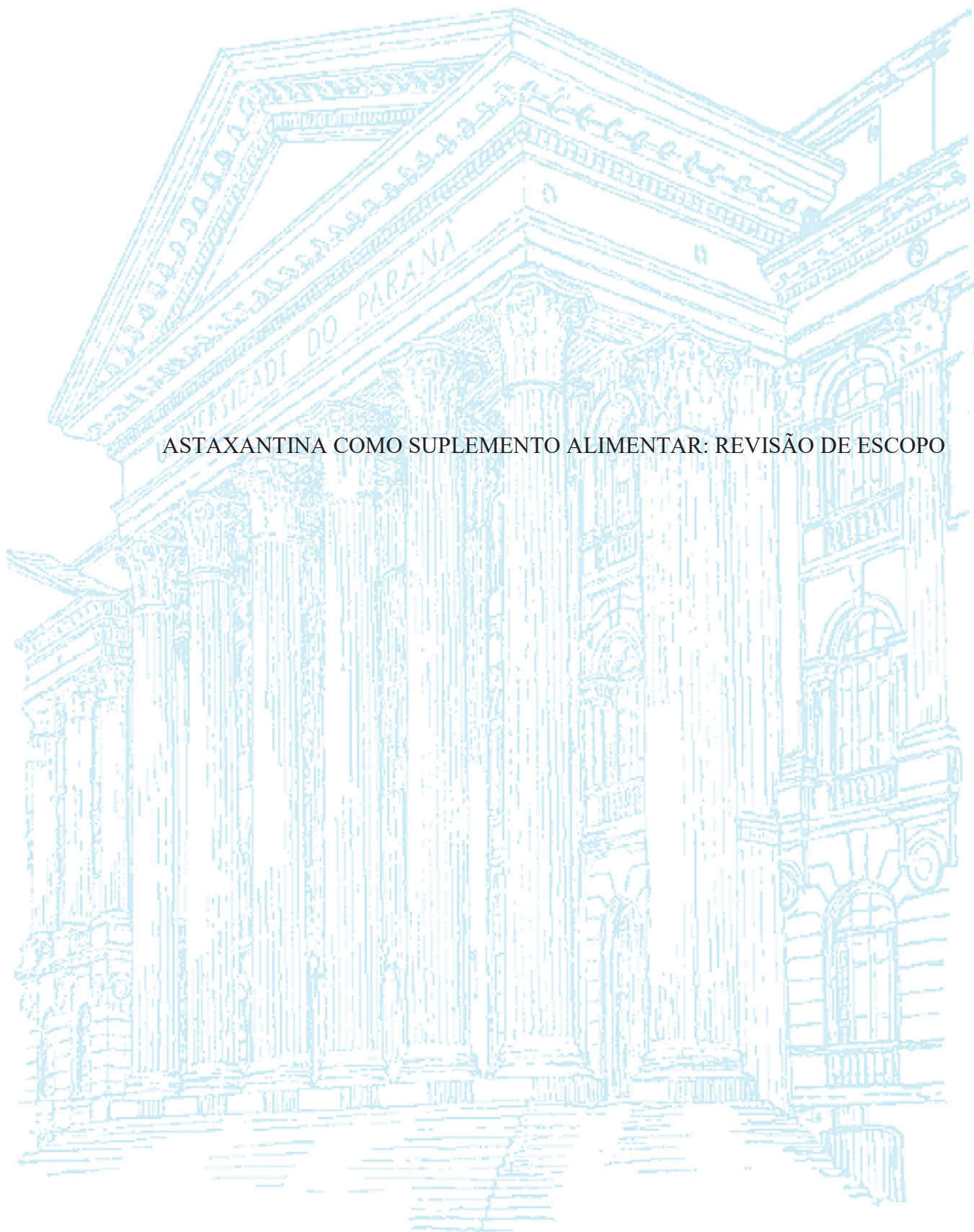


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

PATRICIA MARIA TSUKUDA

ASTAXANTINA COMO SUPLEMENTO ALIMENTAR: REVISÃO DE ESCOPO



CURITIBA

2023

PATRICIA MARIA TSUKUDA

ASTAXANTINA COMO SUPLEMENTO ALIMENTAR: REVISÃO DE ESCOPO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Helena Hiemisch
Lobo Borba

CURITIBA

2023

Tsukuda, Patricia Maria

Astaxantina como suplemento alimentar [recurso eletrônico]: revisão de escopo / Patricia Maria Tsukuda – Curitiba, 2023.

1 recurso online : PDF

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2023.

Orientador: Profa. Dra. Helena Hiemisch Lobo Borba

1. Cápsulas. 2. Antioxidante. 3. Carotenoides. 4. Suplementos nutricionais.
I. Borba, Helena Hiemisch Lobo. II. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

CDD 615.19

Maria da Conceição Kury da Silva CRB 9/1275



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS - 40001016042P8

ATA Nº491

ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE MESTRADO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRA EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

No dia sete de dezembro de dois mil e vinte e três às 14:00 horas, na sala Auditório Mauricio Bissoli, Av. Prefeito Lothário Meissner, 623 - Bloco do Setor de Saúde, foram instaladas as atividades pertinentes ao rito de defesa de dissertação da mestrand **PATRICIA MARIA TSUKUDA**, intitulada: **Astaxantina como Suplemento Alimentar: Revisão de escopo**, sob orientação da Profa. Dra. HELENA HIEMISCH LOBO BORBA. A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: HELENA HIEMISCH LOBO BORBA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), ROSSANA CALEGARI DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), DÉBORA BRAND (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ). A presidência iniciou os ritos definidos pelo Colegiado do Programa e, após exarados os pareceres dos membros do comitê examinador e da respectiva contra argumentação, ocorreu a leitura do parecer final da banca examinadora, que decidiu pela APROVAÇÃO. Este resultado deverá ser homologado pelo Colegiado do programa, mediante o atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca dentro dos prazos regimentais definidos pelo programa. A outorga de título de mestra está condicionada ao atendimento de todos os requisitos e prazos determinados no regimento do Programa de Pós-Graduação. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, HELENA HIEMISCH LOBO BORBA, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos demais membros da Comissão Examinadora.

CURITIBA, 07 de Dezembro de 2023.

HELENA HIEMISCH LOBO BORBA
Presidente da Banca Examinadora

ROSSANA CALEGARI DOS SANTOS
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

DÉBORA BRAND
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS - 40001016042P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **PATRICIA MARIA TSUKUDA** intitulada: **Astaxantina como Suplemento Alimentar: Revisão de escopo**, sob orientação da Profa. Dra. HELENA HIEMISCH LOBO BORBA, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 07 de Dezembro de 2023.

HELENA HIEMISCH LOBO BORBA
Presidente da Banca Examinadora

ROSSANA CALEGARI DOS SANTOS
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

DEBORA BRAND
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me iluminar e abençoar em todas as etapas da minha vida.

Aos meus familiares, por me incentivarem a conquistar meus sonhos.

Agradeço ao meu esposo, Carlos, por estar comigo em todos os momentos e por me ajudar em tudo que preciso. Obrigada pelo apoio, incentivo e pelas valiosas contribuições dadas durante todo o processo. Obrigada pelo companheirismo e amor dedicados a mim todos esses anos.

Agradeço a minha filha, Maria Eduarda, pela paciência e carinho durante todo o desenvolvimento do projeto.

Agradeço a minha orientadora Prof^a Dr^a Helena Hiemish Lobo Borba por todos os ensinamentos. Obrigada pela confiança em meu trabalho e pela compreensão.

À Universidade Federal do Paraná, minha gratidão, me acolhendo de braços abertos. Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas agradeço pelo acolhimento. À CAPES obrigada pelo apoio financeiro.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte de minha formação, o meu muito obrigada.

RESUMO

Introdução: A astaxantina (AST), um carotenoide amplamente presente em organismos e microrganismos marinhos, está alcançando aplicações em diferentes áreas industriais, destacando-se o uso como ingrediente em suplemento alimentar, cosméticos e ração animal. Devido à sua capacidade antioxidante, a AST desempenha um papel protagonista no mercado global de carotenoides. Além disso, influencia a regulação do equilíbrio redox e processos biológicos, impactando o estresse oxidativo, a fisiologia, a morte celular e o metabolismo de lipídios em seres humanos. Esses efeitos benéficos se estendem à saúde da pele, ocular, sistema cardiovascular, função neurológica, desempenho físico e resposta imunológica. **Objetivo:** este trabalho teve por objetivo mapear as evidências de saúde relacionadas aos efeitos da suplementação oral de AST em humanos. **Metodologia:** foi conduzida uma revisão de escopo de acordo com as recomendações do *Joana Briggs Institute* (JBI). Os critérios de inclusão foram estudos primários relacionados à suplementação de AST e seu impacto na saúde de seres humanos. Os critérios de exclusão foram estudos *in vitro*, AST associadas a outras substâncias, registros publicados na forma de resumos ou em caracteres não romanos. Utilizando termos previamente definidos, a busca foi realizada em banco de dados (*Pubmed, Scopus e Web of Science*) em março de 2023. Os estudos foram avaliados por dois revisores independentes e os dados reportados de forma descritiva, com auxílio de figuras, gráficos e tabelas. **Resultados e discussão:** foram selecionados 25 estudos publicados entre 2000 e 2023, destacando-se a frequência de produção no Japão (n= 9), enquanto no Brasil não foram identificados estudos sobre AST. O desenho de estudo mais frequente foi o ensaio clínico randomizado (n=23). Os estudos triados totalizaram 1026 indivíduos, sendo que 374 indivíduos não apresentaram definição de sexo. Dentre os participantes, a maioria foram homens, totalizando 8 estudos exclusivos nesta população. Foram investigados 10 transtornos, distúrbios ou doenças frente a intervenção de AST, sendo a mais investigada estresse oxidativo. A AST foi avaliada em concentração média de 12 mg ao dia, prevalecendo a forma farmacêutica em cápsulas (n=15) obtida a partir de fonte *Haematococcus pluvialis* (n=12) e o período médio de tratamento de 12 semanas (n=8). O desfecho positivo foi observado em 96% (n=24) dos estudos. **Conclusão:** essa revisão possibilitou o mapeamento de publicações, destacando a predominância de efeitos positivos das intervenções com AST na prevenção de várias doenças associadas a estresse oxidativo e envelhecimento. No entanto são necessárias mais informações provenientes de estudos de intervenção humana, com estudos randomizados controlados realizados em grupos populacionais definidos. Pesquisas futuras poderão investigar abordagens mais específicas, contribuindo para uma compreensão mais aprofundada das alegações de saúde relacionadas ao uso do AST como suplemento alimentar.

Palavras-chave: antioxidante; carotenoide; substância bioativa; suplemento alimentar.

ABSTRACT

Introduction: Astaxanthine (AST), a carotenoid widely present in marine organisms and microorganisms, is reaching applications in different industrial areas, highlighting its use as an ingredient in food supplements, cosmetics and animal feed. Due to its antioxidant capacity, AST plays a leading role in the global carotenoid market. In addition, it influences the regulation of redox balance and biological processes, impacting oxidative stress, physiology, cell death and lipid metabolism in humans. These beneficial effects extend to the health of the skin, eye, cardiovascular system, neurological function, physical performance and immune response. **Objective:** this study aimed to map health evidence related to the effects of oral AST supplementation in humans. **Methodology:** a scope review was conducted according to the recommendations of the *Joana Briggs Institute* (JBI). The inclusion criteria were primary studies related to AST supplementation and its impact on human health. The exclusion criteria were in vitro studies, AST associated with other substances, published records in the form of abstracts or in non-roman characters. Using previously defined terms, the search was performed in a database (*Pubmed, Scopus and Web of Science*) in March 2023. The studies were evaluated by two independent reviewers and their data analyzed descriptively, presented in graphs and tables. **Results and discussion:** 25 studies were selected, published between 2000 and 2023, highlighting the frequency of production in Japan (n = 9), while in Brazil no studies on AST were identified. The most frequent study design was the randomized clinical trial (n=23). The triated studies totaled 1026 individuals, and 374 individuals did not present a definition of sex. Among the participants, the majority were men, totaling 8 exclusive studies in this population. Ten disorders or diseases were investigated against the intervention of AST, being the most investigated oxidative stress. The AST was evaluated at an average concentration of 12 mg per day, prevailing the pharmaceutical form in capsules (n = 15) obtained from source *Haematococcus pluvialis* (n = 12) and the average treatment period of 12 weeks (n = 8). The positive outcome was observed in 96% (n=24) of the studies. **Conclusion:** This review enabled the mapping of publications, highlighting the predominance of positive effects of AST interventions in the prevention of various diseases associated with oxidative stress and aging. However, more information is needed from human intervention studies, with randomized controlled studies conducted in defined population groups. Future research may investigate more specific approaches, contributing to a deeper understanding of health claims related to the use of AST as a dietary supplement.

Keywords: antioxidant; carotenoid; bioactive substance; food supplement.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Exemplos de xantofilas e carotenos	20
FIGURA 2 - Clivagem do β -caroteno em duas moléculas de retinol (vitamina A)	21
FIGURA 3 - Reação de supressão do oxigênio singlete por ação de carotenoide	22
FIGURA 4 - Reações de supressão do radical peroxil e a molécula de carotenoide	23
FIGURA 5 - Estrutura química da AST	25
FIGURA 6 - Isômeros geométricos da AST	26
FIGURA 7 - Isômeros ópticos de AST	27
FIGURA 8 - Esterificação da AST com ácidos graxos	27
FIGURA 9 - Posição da AST na membrana celular	28
FIGURA 10 - Atividade biológica da AST e sua ação sobre doenças	33

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - Estrutura do acrônimo PCC	42
--	----

LISTA DE TABELAS

TABELA 1- PRINCIPAIS CAROTENOIDES, COLORAÇÃO E FONTES PRODUTORAS	19
TABELA 2 - LIMITES DE NUTRIENTES A SEREM FORNECIDOS PELO SUPLEMENTO ALIMENTAR AST (RECOMENDAÇÃO DIÁRIA DE CONSUMO INDICADO PELO FABRICANTE).....	32
TABELA 3- ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DA AST SOBRE A AÇÃO ANTIOXIDANTE (N=7)	67
TABELA 4 - ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE AST NA MODULAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE E INFLAMAÇÃO (N=4)	70
TABELA 5 - ESTUDO DE INTERVENÇÃO COM AST SOBRE DIABETES MELLITUS 2 (N=3)	72
TABELA 6 - ESTUDO DE INTERVENÇÃO DE AST NO DESEMPENHO FÍSICO E OXIDAÇÃO DE GORDURA (N=3).....	74
TABELA 7 - ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE AST NA FUNÇÃO COGNITIVA (N=2)	75
TABELA 8 - ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE AST NO REJUVENESCIMENTO E AÇÃO ANTIOXIDANTE DA PELE (N=2)	76
TABELA 9 - ESTUDO DE INTERVENÇÃO DA AST NA ACUIDADE VISUAL (N=1)..	77
TABELA 10 - ESTUDO DE INTERVENÇÃO COM AST RELACIONADA AO SONO (N=1)	78
TABELA 11- ESTUDOS DE INTERVENÇÃO COM AST NA MODULAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO (N=1)	79
TABELA 12 - ESTUDO DE INTERVENÇÃO COM AST SOBRE FATORES ANTROPOMÉTRICOS (N=1)	80
TABELA 13 - ESTUDOS DE INTERVENÇÃO AST COM FRENTE À CONDIÇÕES VARIADAS (N=4).....	81

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - Origem dos artigos sobre evidências de saúde relacionadas a AST (n=25).....	46
GRÁFICO 2 - Ano de publicação dos artigos incluídos de AST (n=25).....	47
GRÁFICO 3 - Frequência (%) dos desenhos de estudos de intervenção de AST (n=25).....	47
GRÁFICO 4 - Duração de tratamento com AST (n=25)	48
GRÁFICO 5 - Dosagens da AST avaliada nos estudos* (n=25).....	49
GRÁFICO 6 - Condições de saúde avaliadas com suplementação de AST e o desfechos positivos nos estudos (n=25)	51

LISTA DE SIGLAS

α - Alfa

β – Beta

8-OHdG - 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina

ABIAD – Associação Brasileira de Indústria de Alimentos para Fins Especiais e Congêneres

ADAS-cog - *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cog*

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AOPP – Produtos de proteínas de oxidação avançada

APPs – Proteínas de fase adulta

AST – Astaxantina

BAP – Potencial biológico antioxidante

CERG – Carlos Eduardo Rocha Garcia

CNSVS – *Central Nervous System Vital Signs*

CNV – Neovascularização da coroide

COX-2 - Cicloxigenase-2

CPK – Creatina fosfoquinase

CT – Colesterol total

d-ROMs – Derivados de metabólitos reativos de oxigênio

DM2 – Diabetes Mellitus 2

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

ECNR – ensaio clínico não-randomizado

ECR – ensaio clínico randomizado

ELA – Esclerose lateral amiotrófica

ERO – Espécie reativa de oxigênio

EVA - Escala visual analógica

FDA - *Food and Drug Administration*

GMLT – *Groton Maze Learning Test*

HbA1c – Hemoglobina glicada

HDL – Lipoproteína de alta densidade

HHLB – Helena Hiemisch Lobo Borba

I κ B- α – Inibidor do fator nuclear kappa B

IgA – Imunoglobulina A

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

IL-6 – Interleucina 6
IMC – Índice De Massa Corporal
IN – Instrução Normativa
IFN- γ - Interferon-gama
ISP – Isoprostano
JBI – *Joanna Briggs Institute*
LDL – Lipoproteína de baixa densidade
MAPK – Proteínas quinases ativadas por mitógenos
MBE – Medicina Baseada em Evidência
MDA – Malondialdeído
Mg – miligrama
mRNA – Ácido ribonucleico mensageiro
n – número de estudos
NF- κ B – Factor nuclear kappa B
NK – *Natural killer*
PAF – Fator ativador de plaquetas
PCC – População, conceito, contexto
PCR – Proteína C reativa
PGE2 – Prostaglandina E2
PLOOH – Hidroperóxidos fosfolipídicos
PMT – Patricia Maria Tsukuda
PON1 – Enzima paraoxanase tipo 1
PRISMA-ScR - Research and Reporting Methods PRISMA Extension for Scoping Reviews
RDC – Resolução da Diretoria Coletiva
ROS – Radical oxigênio reativo
RSSC – Componentes residuais da superfície da pele
SBE – Saúde Baseada em Evidências
sIgA – Imunoglobulina A salivar
SH – Grupos sulfidríla
SOD – Superóxido dismutase
TAC – Capacidade antioxidante total
TBARS – Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
TG – Triglicerídeo
TGO – aspartato aminotransferase
TGP – alanina aminotransaminase

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

TOTG – Teste oral de tolerância à glicose

UV – Ultravioleta

UV-A – Ultravioleta A

VLDL – Lipoproteína de densidade muito baixo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
1.1 OBJETIVOS	18
1.1.1 Objetivo geral	18
1.1.2 Objetivos específicos	18
2 REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1 CAROTENOIDES	19
2.2 PROPRIEDADES DOS CAROTENOIDES.....	21
2.2.1 Atividade pró-vitamina A	21
2.2.2 Atividade antioxidante.....	21
2.2.3 Atividade anti-inflamatória.....	23
2.3 ASTAXANTINA	23
2.3.1 Características da AST	23
2.3.2 Isomeria e Esterificação da AST	25
2.3.3 Ação da AST na membrana plasmática.....	28
2.3.4 Biodisponibilidade e farmacocinética da AST	28
2.3.5 Segurança no uso da AST.....	29
2.3.6 Aplicações Comerciais da AST.....	29
2.4 AST COMO SUPLEMENTO ALIMENTAR.....	30
2.4.1 Consumo dos suplementos alimentares	30
2.4.2 Aspectos legais da AST no Brasil	31
2.5 AST NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE DOENÇAS.....	32
2.5.1 Atividade antidiabética	33
2.5.2 Doenças cardiovasculares.....	34
2.5.3 Atividade anticancerígena	35
2.5.4 Efeito protetor da pele	36
2.5.5 Efeito neuroprotetor.....	37
2.5.6 Desempenho no exercício físico.....	37
2.5.7 Resposta imune.....	38
2.5.8 Proteção da saúde ocular	38
2.6 SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS	39
2.6.1 Revisão de escopo	40
3 METODOLOGIA	42
3.1 IDENTIFICAÇÃO DA PERGUNTA DE PESQUISA.....	42

3.2 IDENTIFICAÇÃO DE ESTUDOS RELEVANTES	42
3.2.1 Estratégia de busca	42
3.2.2 Critérios de inclusão e exclusão	43
3.3 SELEÇÃO DE ESTUDOS	43
3.4 EXTRAÇÃO DOS DADOS.....	43
3.5 ANÁLISE DOS DADOS	44
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	45
4.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SOBRE ASTAXANTINA	46
4.2 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO NOS ESTUDOS SOBRE A AST.....	49
4.3 FONTES DE OBTENÇÃO DE AST E FORMAS FARMACÊUTICAS AVALIADAS .	50
4.4 MEDIDAS DE DESFECHO DOS ESTUDOS SOBRE AST	50
4.5 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SOBRE AST RELACIONADOS ÀS CONDIÇÕES DE SAÚDE.....	52
4.5.1 Ação antioxidante	52
4.5.2 Modulação da resposta imune e inflamação.....	55
4.5.3 Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)	57
4.5.4 Desempenho físico e oxidação de gordura	59
4.5.5 Função cognitiva	60
4.5.6 Rejuvenescimento e proteção antioxidante da pele.....	61
4.5.7 Acuidade visual	62
4.5.8 Melhora o sono	63
4.5.9 Perfil lipídico	63
4.5.10 Fatores antropométricos	64
4.5.11 Condições variadas	64
5 CONCLUSÃO.....	83
REFERÊNCIAS	84
APÊNDICE I – ESTRATÉGIA DE BUSCA	90
APÊNDICE II – MOTIVOS DE EXCLUSÃO DOS ARTIGOS	91
APÊNDICE III – USO DA AST EM ASSOCIAÇÕES.....	99

1 INTRODUÇÃO

O uso de suplementos alimentares encontra-se em ascensão mundial, tratando-se de produtos sujeitos a regulamentação mínima e não exigência de prescrição médica. Estas características, combinadas com ampla disponibilidade, favorecem a expansão de mercado de forma significativa (KAMIŃSKI; KRĘGIELSKA-NAROŻNA; BOGDAŃSKI, 2020). Esses suplementos podem ser comercializados como fórmulas contendo apenas um ingrediente ou complexados a múltiplos componentes (DWYER; COATES; SMITH, 2018).

Os carotenoides são comuns na natureza, conferindo uma coloração amarela, laranja ou vermelha a vegetais, microrganismos e alguns animais. Eles desempenham um papel fundamental na saúde humana, atuando como antioxidantes biológicos e protegendo células e tecidos frente a danos causados pelos radicais livres (UENOJO; MARÓSTICA JR; PASTORE, 2007).

Dentre os carotenoides, destaca-se a AST, um pigmento vermelho-alaranjado lipossolúvel, pertencente à família das xantofilas, derivados oxigenados dos carotenoides. Na natureza, a AST é biossintetizada por microalgas, fitoplâncton, leveduras e bactérias, sendo depois acumulada no zooplâncton, crustáceos e posteriormente peixes. Ela pode ser extraída de diversos frutos do mar, incluindo camarões, krill, lagosta, crustáceos, trutas e salmão (CHANG; XIONG, 2020).

Desde que suas propriedades antioxidantes em sistemas biológicos foram relatadas na década de 1990, a AST tem sido gradualmente utilizada como suplemento funcional e ingrediente popular a nível mundial nos setores nutracêutico e farmacêutico, bem como na indústria cosmética (CAO; YANG; QIAO; XUE *et al.*, 2021). O uso da AST como suplemento nutricional tem sido ampliado rapidamente em alimentos, rações, nutracêuticos e produtos farmacêuticos (AMBATI; PHANG; RAVI; ASWATHANARAYANA, 2014).

A AST possui propriedades químicas únicas baseadas na estrutura molecular que lhe conferem destacada atividade antioxidante e uma natureza mais polar quando comparada a outros carotenoides. A AST possui em sua molécula dois grupos carbonila, dois grupos hidroxila e onze ligações duplas etilênicas conjugadas (YUAN; PENG; YIN; WANG, 2011).

Os benefícios da AST para a saúde têm sido extensivamente estudados em modelos *in vitro*, animais e humanos. Devido às propriedades antioxidantes e privilegiada posição no interior da membrana celular, a AST afeta o estresse oxidativo, a inflamação ou a morte celular por meio da regulação do equilíbrio redox e mecanismos biológicos. Em ensaios clínicos realizados em humanos, foi demonstrado que a suplementação por AST exerce efeitos

benéficos, incluindo proteção da pele, visão, sistema cardiovascular, controle do diabetes juntamente com a melhoria do desempenho do exercício, função neurológica e resposta imune (CAO; YANG; QIAO; XUE *et al.*, 2021).

A literatura científica demanda evidências sólidas quando se trata dos benefícios para a saúde provenientes da suplementação humana. Nesse contexto, o objetivo desta revisão de escopo é mapear as evidências de saúde associadas ao uso de AST em seres humanos.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Mapear as evidências de saúde relacionadas aos efeitos da suplementação oral de AST em humanos.

1.1.2 Objetivos específicos

- Identificar os estudos publicados sobre a suplementação de AST em humanos;
- Caracterizar a origem, ano da publicação, desenho de estudo e objetivo dos artigos;
- Analisar o perfil e número dos participantes descritos nos estudos sobre suplementação de AST;
- Avaliar os contextos da administração e esquemas da intervenção de AST;
- Caracterizar os parâmetros avaliados, conclusão dos estudos e desfechos da administração de AST descritos nas publicações;
- Direcionar pesquisas futuras sobre o uso da AST na saúde humana.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CAROTENOIDES

Os carotenoides são divididos em carotenos (hidrocarbonetos que não contêm oxigênio), como α -caroteno, β -caroteno e licopeno, e xantofilas (hidrocarbonetos contendo elemento oxigênio) incluindo luteína, zeaxantina e AST (FIGURA 1) (ZHANG; SUN; SUN; CHEN *et al.*, 2014). Nas xantofilas, o oxigênio pode estar presente como grupos hidroxila, carbonila ou como uma combinação de ambos, como visto na AST (SEABRA; PEDROSA, 2010).

Os carotenoides formam um grupo de pigmentos naturais contendo aproximadamente 700 representantes de coloração amarela, laranja ou vermelha (TABELA 1). A presença de carotenoides na natureza é ampla, podendo ser identificados em diversos seres vivos, desde micro-organismos até animais. Algumas espécies de bactérias, fungos, algas e plantas superiores têm a capacidade de produzir esses pigmentos. Nos animais, como crustáceos (camarões, lagostas e siris), aves (como flamingos) e peixes (incluindo trutas e salmões), esses pigmentos são providos pela dieta e se acumulam no organismo (MESQUITA; TEIXEIRA; SERVULO, 2017).

TABELA 1- PRINCIPAIS CAROTENOIDES, COLORAÇÃO E FONTES PRODUTORAS

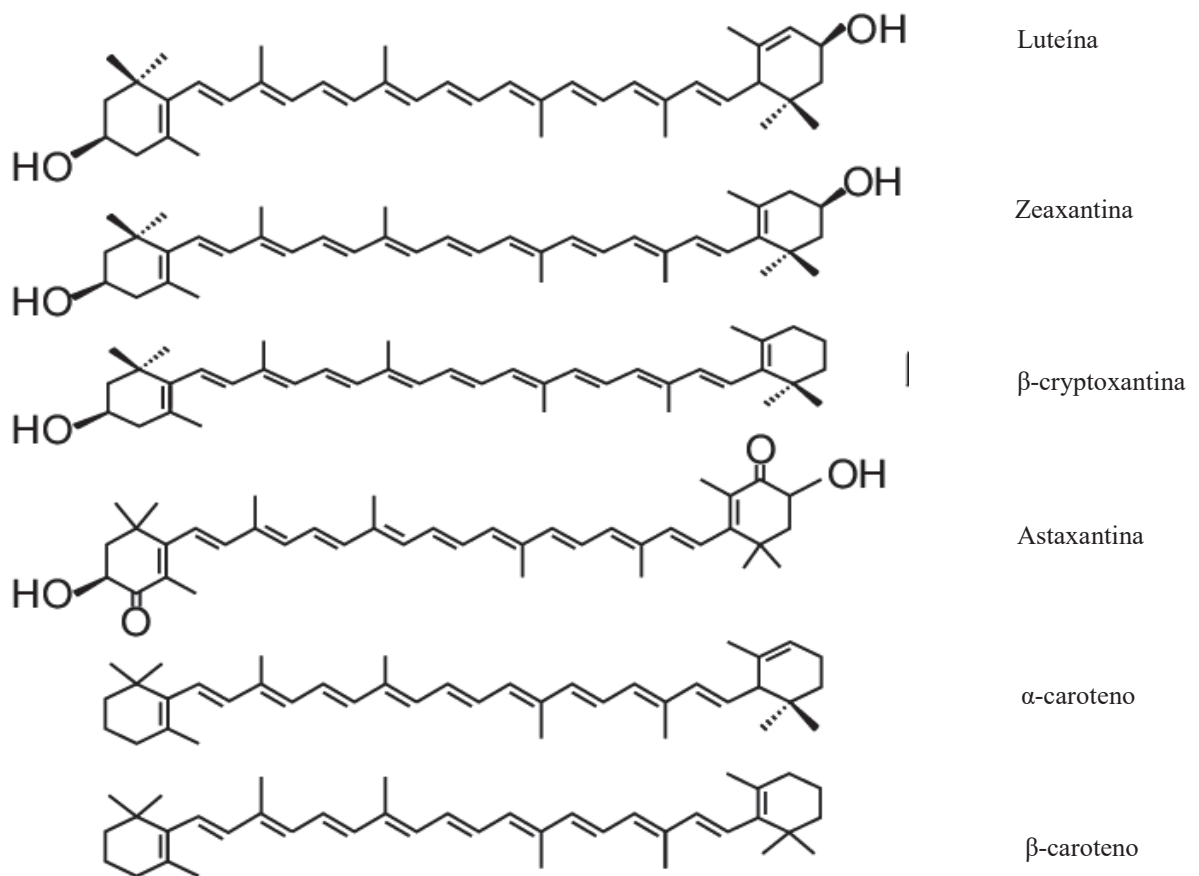
Carotenoide	Coloração	Exemplos de fontes produtoras
Luteína	Amarela	<i>Chlorella sorokiniana</i> (microalga) <i>Cucurbita moschata</i> (abóbora goianinha)
Zeaxantina	Amarela a laranja	<i>Dunaliella salina</i> (microalga) Milho-verde
β -caroteno	Laranja	<i>Rhodotorula rubra</i> (levedura) <i>Malpighia glabra</i> (acerola) <i>Daucus carota</i> (cenoura)
Bixina	Laranja	<i>Bixa orellana</i> (urucum)
Norbixina	Laranja	<i>Bixa orellana</i> (urucum)

Cantaxantina	Laranja a vermelha	<i>Haematococcus pluvialis</i> (microalga) <i>Rhodococcus maris</i> (bactéria)
Astaxantina	Vermelha	<i>Xanthophyllomyces dendrorhous</i> (levedura) <i>Chlorella zofingiensis</i> (microalga)

FONTA: (MESQUITA; TEIXEIRA; SERVULO, 2017)

A maioria dos carotenoides são tetraterpenóides de 40 carbonos unidos por unidades opostas no centro da molécula. Ciclização, hidrogenação, desidrogenação, migração de duplas ligações, encurtamento ou alongamento da cadeia, rearranjo, isomerização, introdução de funções com oxigênio ou a combinação destes processos resultam na diversidade de estruturas dos carotenoides. A cadeia poliênica pode apresentar de 3 a 15 duplas ligações conjugadas e o comprimento do cromóforo determina o espectro de absorção e a cor da molécula (UENOJO; MARÓSTICA JR; PASTORE, 2007).

FIGURA 1 - Exemplos de xantofilas e carotenos

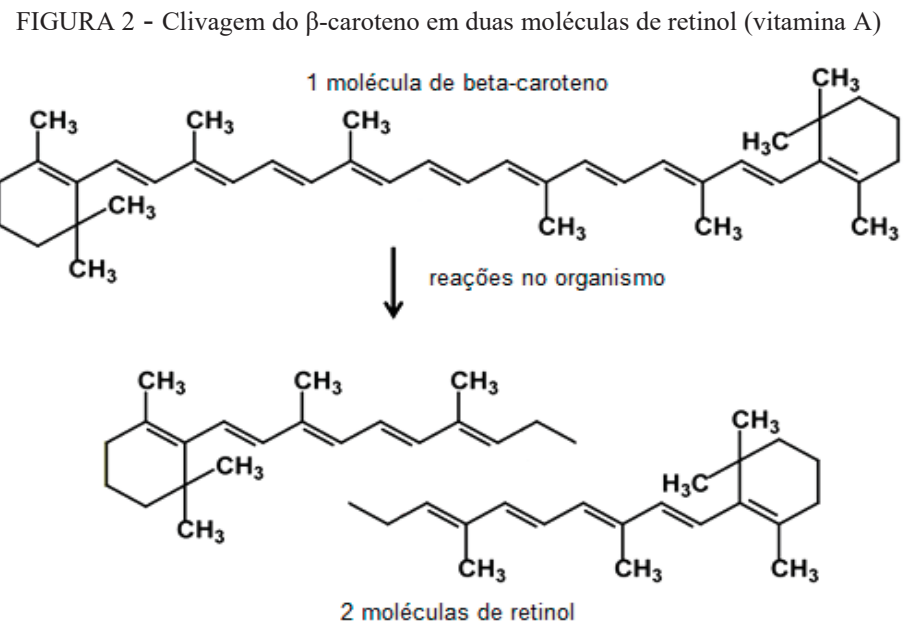


FONTA: (LANDRIER; MARCOTORCHINO; TOURNIAIRE, 2012)

2.2 PROPRIEDADES DOS CAROTENOIDES

2.2.1 Atividade pró-vitamina A

A presença de atividade pró-vitamina A de uma molécula exige a presença de no mínimo 11 carbonos, pelo menos um anel β não substituído e duplas ligações conjugadas. Como exemplo, o β -caroteno se destaca por ser o único capaz de gerar duas moléculas de retinol quando ingerido. A simetria da molécula de β -caroteno sugere que a clivagem ocorre na posição central da molécula, produzindo duas moléculas de vitamina A (FIGURA 2) (MESQUITA; TEIXEIRA; SERVULO, 2017).



FONTE: (MESQUITA; TEIXEIRA; SERVULO, 2017)

2.2.2 Atividade antioxidante

O radical oxigênio reativo (ROS) refere-se a moléculas que contêm oxigênio com elétrons de valência não pareados. Essas substâncias são produzidas como um subproduto natural do funcionamento celular normal e do metabolismo do oxigênio, desempenhando papéis cruciais tanto na sinalização celular quanto na manutenção da homeostase intercelular. No entanto, a exposição a estresses ambientais, como radiação ionizante, radiação ultravioleta (UV) ou altas temperaturas, pode ocasionar um aumento significativo nos níveis de ROS, resultando em danos celulares consideráveis, que, ao longo do tempo, contribuem para o

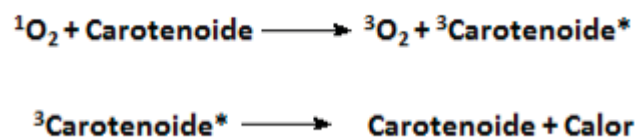
estresse oxidativo (GAMMONE; RICCONI; D'ORAZIO, 2015). Tal desequilíbrio pode ter efeitos negativos no nível genético (mutações), no risco de câncer (carcinogênicos) e no processo de envelhecimento do corpo. (MESQUITA; TEIXEIRA; SERVULO, 2017).

No corpo humano, o sistema de proteção antioxidante pode ser dividido em dois grupos: os antioxidantes enzimáticos e os não-enzimáticos. Enzimas como superóxido dismutases (SOD), catalases e glutathione peroxidases são exemplos de antioxidantes enzimáticos naturalmente sintetizados pelo organismo. Por outro lado, os antioxidantes não-enzimáticos, como a vitamina C, vitamina E e carotenoides são obtidos por meio da dieta (CAROCHO; FERREIRA, 2013).

Nos carotenoides, a estrutura química comum é a cadeia de polieno contendo longo sistema de duplas ligações conjugadas. Esta cadeia pode possuir grupos terminais cíclicos, rico em elétrons. O sistema do polieno e os grupos finais cíclicos funcionais determinam as atividades antioxidantes dos carotenoides (ZHANG; SUN; SUN; CHEN *et al.*, 2014).

A capacidade antioxidante dos carotenoides se manifesta através de mecanismos físicos ou químicos destinados a neutralizar os efeitos dos radicais livres de oxigênio. Na dimensão física, o mecanismo envolve transferência de energia. Neste processo, oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$) transfere a energia de excitação para a molécula de carotenoide, com formação de uma molécula de carotenoide e oxigênio triplete (não reativo). Posteriormente, a energia de excitação se dissipa através de interações rotacionais e vibracionais e a molécula de carotenoide se restaura a original (FIGURA 3) (MESQUITA; TEIXEIRA; SERVULO, 2017).

FIGURA 3 - Reação de supressão do oxigênio singlete por ação de carotenoide



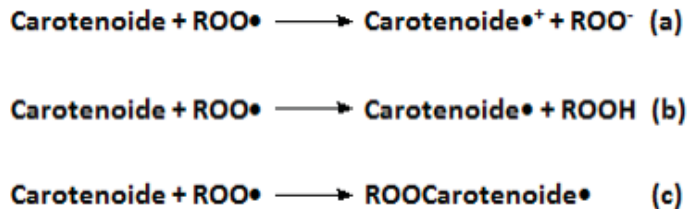
FONTE: (MESQUITA; TEIXEIRA; SERVULO, 2017)

Por outro lado, o mecanismo químico envolve a reação química do carotenoide com o oxigênio, podendo ocorrer de 3 formas (FIGURA 4):

- a) Transferência de elétron: radicais removem um elétron do carotenoide, oxidando-o e formando o radical cátion;

- b) Abstração de hidrogênio: ocorre remoção de um átomo de hidrogênio do carotenoide, formando o radical neutro;
- c) Adição: adiciona um radical na molécula de carotenoide, formando o radical aduto.

FIGURA 4 - Reações de supressão do radical peroxil e a molécula de carotenoide



FONTE: (MESQUITA; TEIXEIRA; SERVULO, 2017)

2.2.3 Atividade anti-inflamatória

A inflamação representa um mecanismo de defesa essencial para a saúde do organismo, onde processos celulares e moleculares trabalham para reduzir lesões ou infecções iminentes, contribuindo para a restauração da estabilidade do tecido. Contudo, a inflamação persistente não é a causa principal, mas um fator contribuinte para o desenvolvimento de doenças crônicas. Foram identificados biomarcadores inflamatórios nas últimas décadas, tais como cininas, proteínas de fase aguda (APPs), fator ativador de plaquetas (PAF), prostaglandinas, leucotrienos, aminas, purinas, citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão e vias de sinalização inflamatória, como as vias do factor nuclear kappa B (NF-κB) e proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK) (CHANG; XIONG, 2020).

O efeito da AST contra diversas doenças pró-inflamatórias foi associado à supressão de mediadores pró-inflamatórios e citocinas *in vivo* e *in vitro*. Estudos demonstraram que a administração de AST resultou na supressão da expressão de moléculas associadas à inflamação, resultando em notável redução na infiltração de macrófagos na neovascularização da coroide. Estudos relataram que a luteína tem propriedade anti-inflamatória contra a uveíte induzida por endotoxina através da produção de mediadores pró-inflamatórios como fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), interleucina 6 (IL-6) e prostaglandina E2 (PGE2) (ZHANG; SUN; SUN; CHEN *et al.*, 2014).

2.3 ASTAXANTINA

2.3.1 Características da AST

A AST é um carotenoide xantofila de coloração vermelho-alaranjado presente em diversos micro-organismos e seres marinhos. No entanto, na natureza, o fitoplâncton, bactérias, fungos, algas e plantas têm a capacidade de produzir AST em quantidades substanciais. Os demais organismos obtêm esses pigmentos por meio da cadeia alimentar (BARROS; POPPE; SOUZA-JUNIOR, 2011). Trata-se de um dos principais pigmentos da família dos carotenoides, conferindo a coloração característica a alguns pássaros (flamingo e íbis escarlate), crustáceos (camarão e lagosta), peixes (truta e salmão) e micro-organismos (JOHNSON; AN, 1991).

As fontes primárias conhecidas de AST natural inclui microalgas (*Haematococcus pluvialis*, *Chlorella zofingiensis*, *Chlorococcum* sp.), leveduras (*Phaffia rhodozyma*) e bactérias (*Agrobacterium aurantiacum*, *Paracoccus carotinifaciens*). As fontes secundárias de AST incluem animais aquáticos e terrestres que não conseguem sintetizá-la por meio do metabolismo, porém, a obtêm de fontes primárias dietéticas. Alguns exemplos de fontes secundárias são salmão, truta, krill, camarão e lagostim (PATIL; KASABE; DANDGE, 2022).

A AST também pode ser produzida por meio de síntese química, envolvendo a preparação da AST a partir de derivados do petróleo. No entanto, apesar dos produtos sintéticos serem mais econômicos, eles apresentam limitações quanto a questões como estabilidade, capacidade de absorção e segurança, quando comparados aos similares de origem natural. Por isso, de acordo com as regulamentações da *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos, esses produtos sintéticos não foram autorizados para uso na alimentação humana (LI; GUO; WU, 2020).

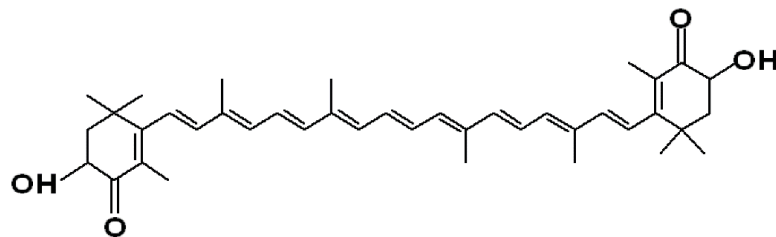
Existem três diferenças entre AST natural e a AST sintética: esterificação, estereoquímica e a presença de três carotenóides adicionais de ocorrência natural na AST (CAPELLI; BAGCHI; CYSEWSKI, 2013). A AST natural é composta por 95% de moléculas esterificadas enquanto a AST sintética não é esterificada e não possui ácidos graxos ligados a extremidades da molécula. A AST natural contém 100% de enantiômero 3S,3'S enquanto a AST sintética contém uma combinação de três diferentes enantiômeros: (3S, 3'S), (3R, 3'R) e (3R, 3'S) em uma proporção de 1:2:1. E por fim, a AST sintética não contém carotenóides de suporte, enquanto a AST natural é formada por um complexo após extração de alga contendo aproximadamente (CAPELLI; BAGCHI; CYSEWSKI, 2013):

- 70% de AST monoesterificada;
- 10% de AST diesterificada;
- 5% de AST livre;
- 6% de beta-caroteno;

- 5% de cantaxantina;
- 4% de luteína.

A AST apresenta fórmula molecular $C_{40}H_{52}O_4$, sendo insolúvel em água e apresentando ponto de fusão de aproximadamente $224^{\circ}C$. A AST é solúvel em gordura e na maioria dos solventes orgânicos, incluindo clorofórmio, acetona, etanol e éter (LI; GUO; WU, 2020). A AST apresenta semelhança estrutural com outros carotenoides, como β -caroteno, zeaxantina e luteína. Sua estrutura é composta por uma longa cadeia de polieno conjugados não polar e dois anéis polares de β -ionona em diferentes lados (FIGURA 5). Cada anel contém uma porção hidroxila ($-OH$) e uma porção ceto ($C=O$), conferindo destacada propriedade antioxidante. Essa configuração de duplas conjugadas é responsável por sua cor e desempenha papel fundamental na função biológica, influenciando também sua capacidade antioxidante e de absorção (LI; GUO; WU, 2020).

FIGURA 5 - Estrutura química da AST

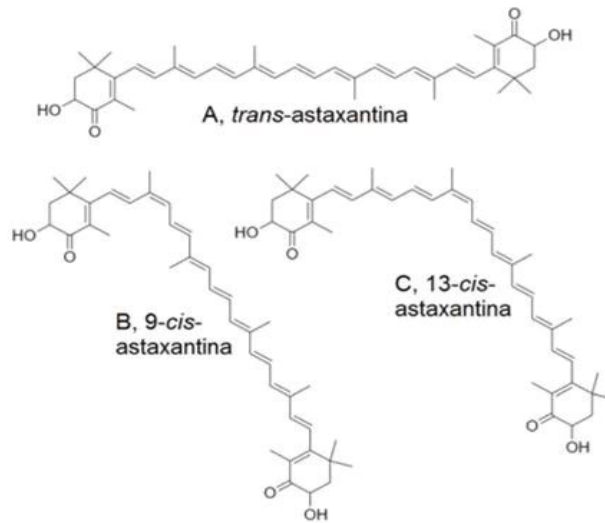


FONTE: (AMBATI; PHANG; RAVI; ASWATHANARAYANA, 2014)

2.3.2 Isomeria e Esterificação da AST

O poder antioxidante, biodisponibilidade e a estabilidade da AST é definida por três fatores: isomeria geométrica, isomeria óptica e grau de esterificação. Quanto à isomeria geométrica, a AST se encontra em diversas formas de isômeros (*cis* e *trans*) (FIGURA 6), devido à longa cadeia de duplas ligações conjugadas entre os dois anéis β -ionona (HIGUERA-CIAPARA; FÉLIX-VALENZUELA; GOYCOOLEA, 2006). O isômero totalmente *trans*, é termodinamicamente mais estável que o isômero *cis*, a principal configuração natural da AST (CAO; YANG; QIAO; XUE *et al.*, 2021).

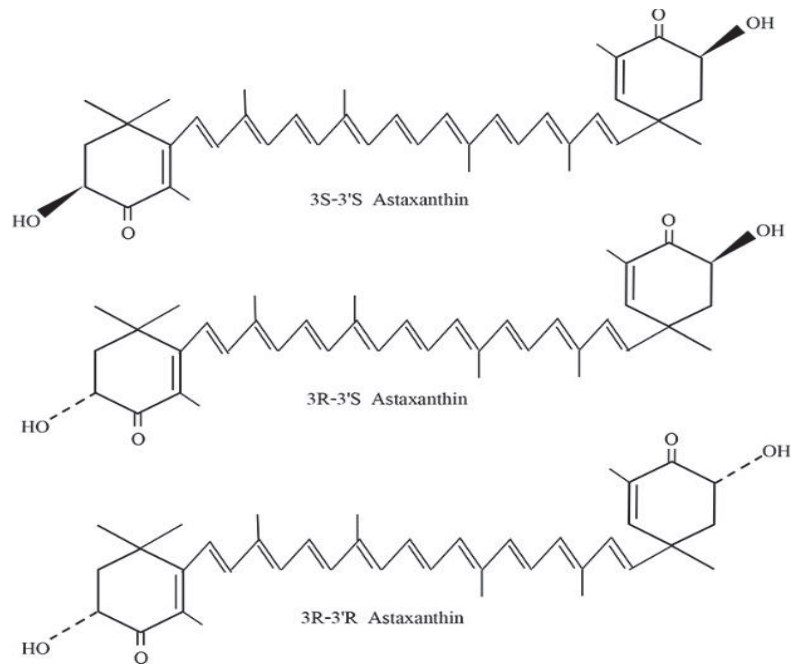
FIGURA 6 - Isômeros geométricos da AST



FONTE: (HIGUERA-CIAPARA; FÉLIX-VALENZUELA; GOYCOOLEA, 2006)

Em relação à isomeria óptica, devido a presença de dois átomos de carbono estereogênicos nas posições C-3 e C-3', a AST possui 3 isômeros ópticos (FIGURA 7): um par de enantiômeros (3R,3'R- e 3S,3'S-astaxantina) e a forma meso (3R,3'S-astaxantina), sendo esta última opticamente inativa. A configuração (3S,3'S-astaxantina) exibe maior atividade antioxidante do que (3R,3'R-astaxantina). Este fenômeno é atribuído ao arranjo espacial dos átomos aumentando a biodisponibilidade da AST (HIGUERA-CIAPARA; FELIX-VALENZUELA; GOYCOOLEA, 2006). A configuração quiral de (3S, 3'S) é onipresente na natureza (DAVAN; FAKURAZI; ALIAS; IBRAHIM *et al.*, 2023).

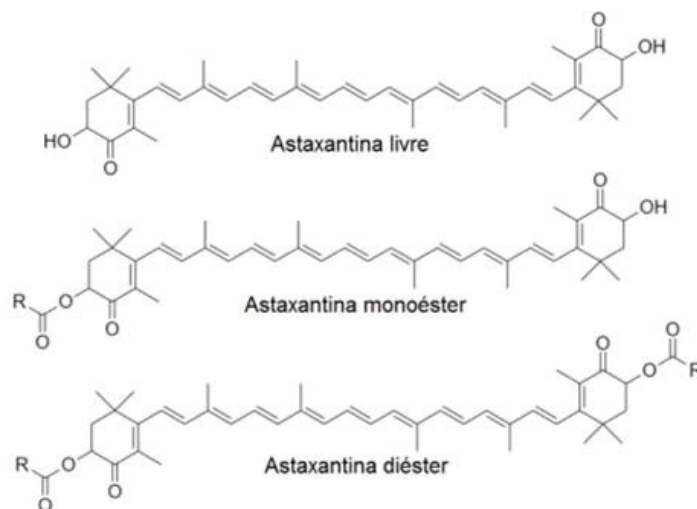
FIGURA 7 - Isômeros ópticos de AST



FONTE: (LI; GUO; WU, 2020)

Quanto ao grau de esterificação da AST, as fontes naturais frequentemente se encontram conjugadas a ácidos graxos, como o oleico, palmítico e esteárico. Existem ao todo três possíveis variações (FIGURA 8); a AST na forma livre (grupos -OH ocupam ambas as posições 3 e 3'), a AST monoésterificada (um ácido graxo ligado na posição 3) e a AST diéster (dois ácidos graxos ocupando as posições 3 e 3'). A esterificação da AST possui efeito positivo tanto na biodisponibilidade como na estabilidade térmica comparada à forma livre, onde a forma livre é propensa à oxidação (CAO; YANG; QIAO; XUE *et al.*, 2021).

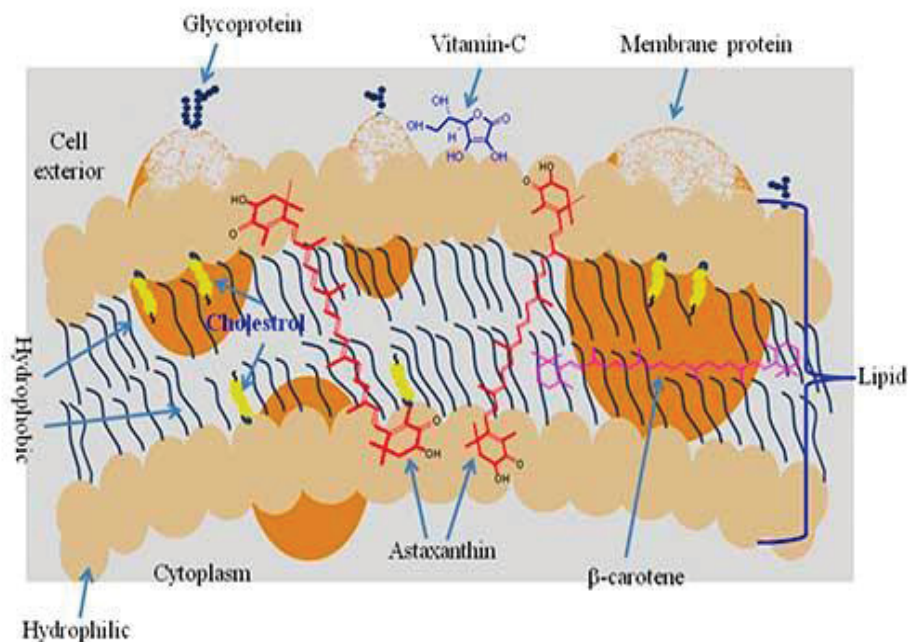
FIGURA 8 - Esterificação da AST com ácidos graxos

FONTE: (CAO; YANG; QIAO; XUE *et al.*, 2021)

2.3.3 Ação da AST na membrana plasmática

A matriz estrutural linear da AST, formada a partir da estrutura lipofílica e dos terminais hidrofílicos, atravessa a membrana celular de camada dupla e ancora ambos os lados (CAO; YANG; QIAO; XUE *et al.*, 2021). A molécula de AST é exposta dentro e fora da célula, proporcionando melhor proteção geral, sendo capaz de eliminar radicais tanto na superfície quanto no interior da membrana fosfolipídica, embora sua cadeia de polieno insaturada retenha radicais apenas na membrana. O β -caroteno e a vitamina C residem apenas dentro ou fora da membrana da bicamada lipídica, respectivamente (FIGURA 9) (YAMASHITA, 2013).

FIGURA 9 - Posição da AST na membrana celular



FONTE: (YAMASHITA, 2013)

2.3.4 Biodisponibilidade e farmacocinética da AST

A AST é um composto lipossolúvel, com maior absorção quando consumido com óleos dietéticos. A biodisponibilidade da AST em humanos se mostrou aumentada em formulações à base de lipídios, demonstrando que a solubilidade de carotenos na fase oleosa da matriz alimentar pode conduzir a uma maior biodisponibilidade. Estudos demonstraram que a oferta e as propriedades antioxidantes da AST foram aumentadas no plasma e no fígado de ratos após a administração de biomassa de *Haematococcus* dispersa em azeite (AMBATI; PHANG; RAVI; ASWATHANARAYANA, 2014).

Os carotenoides, incluindo a AST, são absorvidos pelo corpo de forma semelhante aos lipídios, sendo transportados pelo sistema linfático até o fígado. Após a ingestão, a AST se mistura com o ácido biliar, formando micelas no intestino, sendo parcialmente absorvidas nas células da mucosa intestinal que incorporam a AST nos quilomicrons. A AST, incorporada nos quilomicrons é transportada através da linfa e do sangue para o fígado, onde podem ser armazenados ou re-secretada na corrente sanguínea (CAO; YANG; QIAO; XUE *et al.*, 2021). Dessa forma, a AST é assimilada junto às lipoproteínas e transportada para os tecidos. Dentre os vários carotenoides naturais, a AST é amplamente reconhecida como um dos mais eficazes na proteção das células, lipídios e lipoproteínas de membrana contra danos oxidativos (AMBATI; PHANG; RAVI; ASWATHANARAYANA, 2014).

2.3.5 Segurança no uso da AST

A segurança no uso da AST é motivo de constante preocupação por se tratar de uma substância amplamente utilizada em diversas áreas devido suas múltiplas atividades biológicas. Edwards e colaboradores analisaram dados clínicos experimentais, a toxicidade genética da AST e sua carcinogenicidade em ratos, não identificando carcinogenicidade no ciclo de vida destes animais (EDWARDS; BELLION; BEILSTEIN; RÜMBELI *et al.*, 2016). Embora possa causar pigmentação da pele animal, a AST não demonstrou efeito adverso sobre plaquetas, coagulação e fibrinólise (LI; GUO; WU, 2020).

Em 2009, Satoh e equipe conduziram um estudo sobre a segurança de AST em 127 adultos expostos a ingestão diária de 20 mg de AST, durante 4 semanas, não sendo observados danos aos órgãos (SATO; TSUJI; OKADA; MURAKAMI *et al.*, 2009). Além disso, diferentes concentrações resultaram em melhorias nos níveis de lipídios no sangue e na condição da pele de indivíduos saudáveis, sem a observação de efeitos colaterais significativos (TOMINAGA; HONGO; KARATO; YAMASHITA, 2012).

2.3.6 Aplicações Comerciais da AST

Na indústria alimentícia, como também na aquicultura, a AST desempenha um papel crucial como suplemento e aditivo alimentar. Dentre vários carotenoides, o β -caroteno e a AST se destacam na alimentação de aves e peixes, respectivamente. A AST não apenas aprimora as características visuais mas também eleva o valor comercial de frutos do mar, como salmões,

camarões, trutas, lagostas, lagostins, ovas de peixe e mesmo peixes ornamentais (PATIL; KASABE; DANDGE, 2022).

Em 1987, a AST recebeu a autorização do FDA dos Estados Unidos para ser utilizado como suplemento alimentar nas áreas de aquicultura e, posteriormente, em 1999, foi novamente aprovada, dessa vez para uso nas indústrias alimentícias. A Comissão Europeia considera a AST natural como um corante alimentar (AMBATI; PHANG; RAVI; ASWATHANARAYANA, 2014). O crescente desenvolvimento da aquicultura e das indústrias alimentares em todo o mundo, juntamente com suas significativas demandas, contribuiu para fortalecer o valor comercial do AST. Nesse contexto, o Japão desponta como um dos pioneiros na produção e pesquisas relacionadas à aplicações da AST (PATIL; KASABE; DANDGE, 2022).

Alguns produtos contendo AST foram desenvolvidos por meio da combinação de outros carotenoides, multivitaminas, extratos de ervas e ácidos graxos ômega-3 ou 6. Os produtos de AST estão disponíveis no mercado na forma de cápsula, cápsulas moles, comprimido, pó, creme, bebida energética, óleo e extrato. Estudos foram realizados para avaliar o uso de AST na prevenção de infecções bacterianas, inflamação, insuficiência vascular, câncer, doenças cardiovasculares, inibir a peroxidação lipídica, reduzir danos celulares e gordura corporal e melhorar a função cerebral e a espessura da pele (AMBATI; PHANG; RAVI; ASWATHANARAYANA, 2014).

2.4 AST COMO SUPLEMENTO ALIMENTAR

2.4.1 Consumo dos suplementos alimentares

À medida que aumenta a expectativa de vida das populações globais, cresce o interesse no aprimoramento do envelhecimento saudável, por meio de melhorias na dieta, nos padrões cotidianos e busca pela longevidade (HAYASHI; ISHIBASHI; MAOKA, 2018). O aumento significativo de indivíduos que consomem esses produtos de forma autônoma ou por recomendação popular, sem a devida orientação de profissional especializado, transformou-se em preocupação de saúde pública. Há registros na literatura de efeitos adversos indesejáveis, lesões hepáticas e casos de óbitos relacionados ao consumo de suplementos alimentares (MOLIN; LEAL; MÜLLER; MURATT *et al.*, 2019).

Em 2020 a Associação Brasileira de Indústria de Alimentos para Fins Especiais e Congêneres (ABIAD) realizou uma pesquisa em sete capitais brasileiras chamada “Hábitos de

Consumo de Suplementos Alimentares no Brasil”. Houve um aumento de 10% do consumo de suplementos alimentares pelos brasileiros em comparação a 2015. Em um total de 90% dos lares entrevistados entendem-se que os suplementos alimentares são complementos da alimentação, enquanto 51% dos consumidores o fazem por meio de recomendações por profissionais de saúde. Vitaminas, proteínas e minerais lideram os grupos de produtos consumidos com 76% das compras de suplementos realizadas em farmácias (ABIAD, 2020).

2.4.2 Aspectos legais da AST no Brasil

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou as primeiras legislações específicas para suplementos alimentares em 2018. A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 243, de 26 de julho de 2018, surgiu após debates relacionados a suplementação alimentar, regulamentando sobre os requisitos sanitários dos suplementos, incluindo a composição, qualidade, segurança e rotulagem. Segundo a resolução, suplemento alimentar é um produto para ingestão oral, apresentado em formas farmacêuticas, destinado a suplementar a alimentação de indivíduos saudáveis com nutrientes, substâncias bioativas, enzimas ou probióticos, isolados ou combinados (ANVISA., 2018a).

A Instrução Normativa (IN) nº 28 de 26 julho de 2018 foi publicada de maneira complementar a resolução citada, estabelecendo critérios como substâncias permitidas, limites máximos e mínimos, além de possíveis alegações de saúde e rotulagem complementar. Continuamente, a ANVISA publica novas resoluções atualizando substâncias e condições permitidas. A AST está regulamentada na IN 28, sendo estabelecidas as concentrações máxima e mínimas permitidas (TABELA 2). A fonte de AST autorizada para uso em suplementos alimentares no Brasil são os ésteres de AST originados da microalga *Haematococcus pluvialis* (ANVISA., 2018b).

TABELA 2 - LIMITES DE NUTRIENTES A SEREM FORNECIDOS PELO SUPLEMENTO ALIMENTAR AST (RECOMENDAÇÃO DIÁRIA DE CONSUMO INDICADO PELO FABRICANTE)

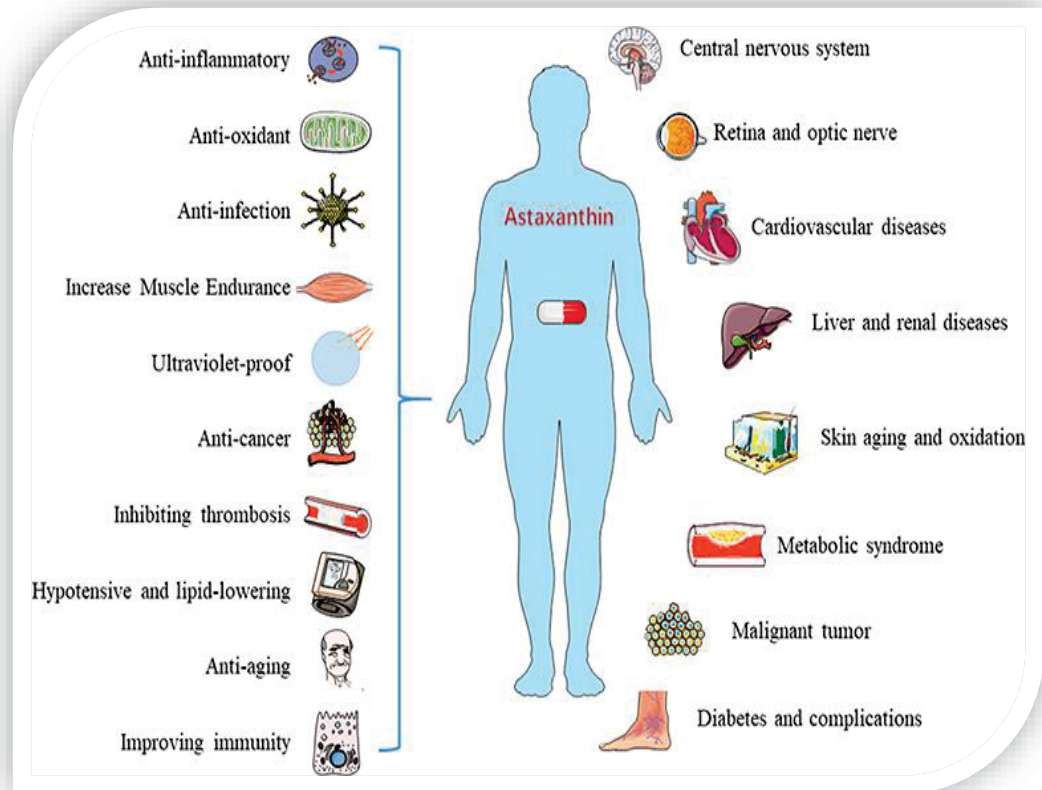
Limites	0 a 6 meses	7 a 11 meses	1 a 3 anos	4 a 8 ano	9 a 18 anos	≥ 19 anos	Gestantes	Lactantes
Mínimo	NA	NA	NA	NA	NA	NE	NA	NA
Máximo	NA	NA	NA	NA	NA	6 mg	NA	NA

FONTE: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2018).
 LEGENDA: NA (não autorizado); NE (não especificado); mg (miligrama)

2.5 AST NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE DOENÇAS

Estudos clínicos destacaram efeitos antioxidantes da AST, assim como suas diversas vantagens para a saúde e características relacionadas à segurança biológica. Atualmente, a AST está alcançando destaque como componente-chave em suplementos alimentares, devido à sua atividade antioxidante extremamente poderosa, capaz de superar em 100 vezes a vitamina E, 500 vezes as catequinas do chá verde, 800 vezes a coenzima Q-10, 3.000 vezes o resveratrol e 6.000 vezes a vitamina C. As várias capacidades excepcionais da AST, como proteção contra radiação UV, foto-oxidação, inflamação, câncer, úlceras, infecções por *Helicobacter pylori*, envelhecimento e doenças relacionadas à idade, além de seu papel na promoção da resposta imunológica, funções hepáticas, saúde cardiovascular, visão, articulações e saúde da próstata, entre outras, destaca sua importância como componente promissor nas formulações e no desenvolvimento de uma variedade de produtos nutracêuticos (FIGURA 10) (PATIL; KASABE; DANDGE, 2022).

FIGURA 10 - Atividade biológica da AST e sua ação sobre doenças



FONTE: (LI; GUO; WU, 2020)

2.5.1 Atividade antidiabética

Normalmente, pacientes com diabetes mellitus tipo 2 apresentam níveis significativamente elevados de estresse oxidativo, induzidos pela hiperglicemia resultante da disfunção das células β pancreáticas e que causam danos teciduais (AMBATI; PHANG; RAVI; ASWATHANARAYANA, 2014). Um aumento não controlado e a longo prazo do nível de glicose no sangue resulta em problemas de saúde potencialmente fatais, como doenças cardiovasculares, retinopatia, nefropatia, neuropatia, gangrena e outras complicações relacionadas (PATIL; KASABE; DANDGE, 2022).

A AST demonstrou diminuir o estresse oxidativo causado pela hiperglicemia nas células β pancreáticas, melhorar significativamente a tolerância à glicose, aumentar os níveis séricos de insulina e diminuir os níveis de glicose no sangue, indicando que a AST pode exercer efeitos benéficos na função das células β pancreáticas (YUAN; PENG; YIN; WANG, 2011).

Em pesquisas envolvendo pacientes com diabetes tipo 2, a AST demonstrou uma redução significativa nos níveis de triglicerídeos (TG), colesterol de lipoproteína de densidade

muito baixa (VLDL), pressão arterial e resistência à insulina. Além disso, também exibiu propriedades vasodilatadoras. A AST mostrou um leve aumento nos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL), o qual apresentou uma correlação positiva com as mudanças nas concentrações de adiponectina (proteína específica do tecido adiposo). No entanto, o mecanismo subjacente ainda permanece pouco elucidado (PATIL; KASABE; DANDGE, 2022).

Estudos sugeriram que a AST pode prevenir a progressão da nefropatia diabética principalmente por meio da redução do estresse oxidativo nos rins e da prevenção de danos às células renais. Também avaliaram o efeito da AST sobre as enzimas antioxidantes da glândula salivar de ratos diabéticos induzidos por aloxana, demonstrando que a AST restaurou as atividades enzimáticas na glândula salivar e estimulou a glutatona peroxidase em ratos diabéticos melhorando parcialmente as complicações diabéticas (YUAN; PENG; YIN; WANG, 2011).

2.5.2 Doenças cardiovasculares

Fatores de risco contribuem para doenças cardiovasculares, como obesidade, hipertensão, dislipidemia, disfunções do metabolismo da glicose, estresse oxidativo, níveis elevados de espécies reativas de oxigênio e inflamação. A influência de antioxidantes como a AST pode restringir esses efeitos, uma vez que eles têm a capacidade de modular o equilíbrio redox, regular as respostas inflamatórias e controlar o metabolismo de lipídios e glicose, prevenindo distúrbios como dislipidemia, hipertensão arterial e aterosclerose (PATIL; KASABE; DANDGE, 2022).

Estudos avaliaram a relação dose-resposta entre a AST e o tempo de oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL), tanto em testes *in vitro* quanto em estudos *in vivo*. Isso sugere que a AST tem a capacidade de inibir a oxidação de LDL e, conseqüentemente, pode desempenhar um papel na prevenção da aterosclerose. No contexto da aterosclerose, a AST demonstrou uma redução na infiltração de macrófagos nas lesões, bem como uma diminuição na ocorrência de apoptose de macrófagos e ruptura de placas, contribuindo assim para a estabilização das mesmas (YUAN; PENG; YIN; WANG, 2011).

Em estudos realizados em camundongo, a AST reduziu a pressão arterial em ratos espontaneamente hipertensos, enquanto a administração a longo prazo de AST por 5 semanas também poderia atrasar a incidência de acidente vascular cerebral em animais propensos,

sugerindo que a AST pode modular a condição oxidativa e melhorar a elastina vascular e a espessura da parede arterial na hipertensão (HUSSEIN; GOTO; ODA; IGUCHI *et al.*, 2005).

Outro estudo realizado em animais mostrou que a AST pode aumentar o potencial da membrana mitocondrial cardíaca e o índice de contratilidade de forma dependente da dose e tende a diminuir as concentrações plasmáticas de interleucina-1 α , fator de necrose tumoral- α e amiloide A sérica favorecendo o possível efeito da AST para proteção cardíaca (YUAN; PENG; YIN; WANG, 2011).

Estudo realizado em humanos, verificou que a AST aumentou a adiponectina e o HDL, melhorou os níveis de triglicerídeos, independentemente da idade e do índice de massa corporal. Além disso, a AST mostrou uma redução do tempo de trânsito sanguíneo de $52,8 \pm 4,9$ a $47,6 \pm 4,2$ s, indicando melhora da reologia do sangue humano (YUAN; PENG; YIN; WANG, 2011).

2.5.3 Atividade anticancerígena

Espécies reativas de oxigênio, como superóxido, peróxido de hidrogênio e radical hidroxila, geradas no metabolismo aeróbio normal, em excesso contribuem para o envelhecimento e doenças degenerativas, como câncer e aterosclerose, por meio da oxidação do ácido desoxirribonucleico (DNA), proteínas e lipídios. Os compostos antioxidantes diminuem a mutagênese e a carcinogênese ao inibir o dano oxidativo às células (AMBATI; PHANG; RAVI; ASWATHANARAYANA, 2014).

Estudos realizados em animais mostraram que a AST poderia suprimir o crescimento de células de fibrossarcoma e estimular a imunidade contra o antígeno tumoral, sugerindo que a AST poderia exercer atividade antitumoral utilizando-se do aumento da resposta imune. Em camundongos, a AST poderia inibir indução do estresse na atividade antitumoral das células *natural killer* (NK) através de sua propriedade antioxidante e, assim, inibir a promoção de metástase hepática induzida por estresse. Em outra pesquisa, foi descoberto que a AST poderia atenuar efeitos como o estresse oxidativo, danos ao DNA e a morte celular, bem como indução de hepatocarcinogênese precoce em ratos induzida por ciclofosfamida (YUAN; PENG; YIN; WANG, 2011).

O aumento da comunicação intercelular de junções comunicantes foi observado em células primárias de fibroblastos da pele humana tratadas com AST. A comunicação célula-célula através de junções comunicantes está ausente nos tumores humanos e sua restauração

tende a diminuir a proliferação de células tumorais (AMBATI; PHANG; RAVI; ASWATHANARAYANA, 2014).

A leucemia de células T do adulto é uma doença maligna fatal dos linfócitos T causada pela infecção por vírus da leucemia de células T humana tipo 1, permanecendo incurável. Segundo estudos com AST e outros carotenoides, a AST promoveu efeitos inibitórios leves nas linhagens de células T infectadas pelo vírus da leucemia de células T humanas tipo 1 (ISHIKAWA; TAFUKU; KADEKARU; SAWADA *et al.*, 2008).

2.5.4 Efeito protetor da pele

Danos e envelhecimento da pele são fatores intimamente relacionados a geração de ROS e a exposição aos raios UV. Os eventos oxidantes relacionados ao envelhecimento da pele incluem a formação de metaloproteinases de matriz que degradam o colágeno, reduzem a produção de antioxidantes, resposta inflamatória, e ainda, promovem danos ao DNA (MEDHI; KALITA, 2021). Esses processos, resultam na pigmentação e deterioração da textura da pele e na formação de rugas (PATIL; KASABE; DANDGE, 2022).

Ensaio clínico evidenciaram que a AST oral pode melhorar significativamente as condições da pele facial humana, incluindo rugas, pigmentação e perda de água trans-epidérmica, bem como reter a elasticidade da pele. Também, foi observado que após o consumo de AST, houve uma supressão da descamação dos corneócitos e da presença microbiana, ao mesmo tempo que gotículas lipídicas aumentaram na pele de indivíduos de meia-idade. Assim, a AST pode indiretamente aprimorar a função de barreira da pele humana e ajudar a reduzir o estresse oxidativo sistêmico (CAO; YANG; QIAO; XUE *et al.*, 2021).

A AST pode prevenir alterações induzidas por radiação UV-A atuando sobre a atividade da superóxido dismutase celular e diminuindo o conteúdo de glutathione celular. Em estudo destinado a avaliar a modulação das lesões relacionadas à exposição aos raios UV-A em tratamentos comparando os efeitos da AST, cantaxantina e β -caroteno sobre fibroblastos dérmicos humanos, demonstrou que a AST apresentou efeito fotoprotetor significativo. A AST conseguiu neutralizar, em grande parte, as alterações induzidas pelos raios UV-A e sua absorção pelos fibroblastos foi superior às da cantaxantina e do β -caroteno, indicando que AST exerceu uma ação preventiva superior em relação às alterações foto-oxidativas (YUAN; PENG; YIN; WANG, 2011).

2.5.5 Efeito neuroprotetor

Uma influência aumentada do estresse oxidativo e dos fatores da idade no funcionamento do cérebro e sistema nervoso pode resultar em diferentes distúrbios ou doenças cognitivas, dentre elas doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington e esclerose lateral amiotrófica (ELA). Neste contexto, há também os distúrbios cognitivos como memória, percepção, aprendizagem e habilidades de resolução de problemas, demência, amnésia e delírio (PATIL; KASABE; DANDGE, 2022).

Baseado em estudo que demonstrou a capacidade da AST atravessar a barreira hematoencefálica e a membrana mitocondrial, acumulando-se no tecido cerebral, seu uso emergiu como fator protetor para o cérebro, contribuindo para a preservação da cognição e da memória (CAO; YANG; QIAO; XUE *et al.*, 2021).

Foi constatado que a AST possui a capacidade de diminuir os danos causados pelos radicais livres em decorrência da isquemia cerebral, incluindo a apoptose, neurodegeneração e enfarte cerebral. Isso ocorre por meio da inibição do estresse oxidativo, da redução da liberação de glutamato e da promoção da antiapoptose. Essas descobertas indicam que a AST pode ter um valor clínico significativo para pacientes com maior vulnerabilidade ou predisposição a eventos isquêmicos (YUAN; PENG; YIN; WANG, 2011).

A AST demonstrou uma notável capacidade protetora contra os danos causados pelo peptídeo β -amilóide 25-35, sugerindo seu potencial como agente de proteção neuronal eficaz e uma terapia adjuvante poderosa no tratamento da doença de Alzheimer, especialmente durante sua fase inicial (YUAN; PENG; YIN; WANG, 2011).

Estudos também indicam a potencial eficácia da AST no tratamento da doença de Parkinson, convulsões e acidente vascular cerebral isquêmico. No entanto, a eficácia desses efeitos terapêuticos da AST precisa ser confirmada por meio de estudos clínicos, sendo necessário realizar uma exploração mais detalhada do mecanismo de neuroproteção induzido pela AST no sistema nervoso central (CAO; YANG; QIAO; XUE *et al.*, 2021).

2.5.6 Desempenho no exercício físico

A AST pode ser eficaz na melhoria da fadiga muscular, proporcionando benefícios no desempenho esportivo. Foi demonstrado que a AST pode reduzir significativamente a concentração sérica de ácido láctico em voluntários adultos do sexo masculino, evitando a fadiga muscular. Em outra pesquisa, se observou também que a AST pode reduzir as sensações

de dor muscular de início tardio, um dos sintomas associados ao dano muscular causado pelo exercício (YUAN; PENG; YIN; WANG, 2011).

Em um estudo realizado com ciclistas do sexo masculino, praticantes recreativos, foi observado que a suplementação diária de 12 mg de astaxantina por um período de 7 dias resultou em uma melhoria significativa no desempenho em provas de contra-relógio de ciclismo de resistência. Esse efeito pode ser atribuído à maior oxidação da gordura corporal e à redução da taxa de troca respiratória observada nas fases posteriores do exercício, sugerindo que a AST pode oferecer um benefício ergogênico ao promover a queima de gordura (CAO; YANG; QIAO; XUE *et al.*, 2021).

2.5.7 Resposta imune

Investigações sobre a atividade potencial da AST como estimulador e modulador do sistema imunológico demonstraram aumento da produção de anticorpos de células T auxiliares e aumento do número de células secretoras de anticorpos em animais de laboratório. Também foi avaliado o efeito da AST na produção de imunoglobulinas *in vitro* pelas células sanguíneas humanas, sendo evidenciado aumento da produção de IgA, IgG e IgM (HIGUERA-CIAPARA; FELIX-VALENZUELA; GOYCOOLEA, 2006).

A suplementação dietética de AST em humanos resultou em aumento significativo nos níveis e na atividade das células *natural killer* no sangue. Além disso, houve uma diminuição nos biomarcadores de danos ao DNA. Os níveis de células T e B aumentaram, enquanto a concentração de proteína C reativa diminuiu significativamente no grupo suplementado com AST (PATIL; KASABE; DANDGE, 2022).

Em um estudo recente realizado em ratos imunodeficientes induzidos por ciclofosfamida, foi constatado que a AST desempenhou um papel significativo na prevenção de danos na mucosa intestinal e manteve o peso corporal dentro dos parâmetros normais. Além de combater o estresse oxidativo intestinal, a AST não apenas aumentou os níveis de IgA e estimulou o crescimento de células caliciformes para promover a secreção de muco, mas também reduziu a quantidade de células de Paneth e a expressão de peptídeos antimicrobianos (CAO; YANG; QIAO; XUE *et al.*, 2021).

2.5.8 Proteção da saúde ocular

Os resultados de pesquisas em animais indicaram que a AST é capaz de acumular na retina de mamíferos. Dessa forma, o consumo de AST pode contribuir para a preservação da saúde ocular, influenciando os processos oxidativos, a inflamação, o fluxo sanguíneo retinal e a redução da fadiga ocular (CAO; YANG; QIAO; XUE *et al.*, 2021).

Quando os olhos são expostos à radiação luminosa, o aumento significativo na produção de espécies reativas de oxigênio desencadeia a ativação de vias celulares associadas à inflamação e apoptose. No entanto, em camundongos com fotoceratite induzida por radiação UV que receberam administração oral de AST, foi observada uma redução da inflamação e da morte celular. Isso foi evidenciado pela diminuição na expressão de cicloxigenase-2 (COX-2), inibidor fosforilado de $\kappa\text{B-}\alpha$ (p-I $\kappa\text{B-}\alpha$) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α) no tecido da córnea (CAO; YANG; QIAO; XUE *et al.*, 2021).

Os estudos demonstraram a eficácia da AST na prevenção e tratamento de várias doenças e distúrbios oftálmicos, incluindo doenças da retina, uveíte, astenopia (fadiga ocular), catarata e distúrbios da superfície ocular. Como resultado, destacaram que o uso de AST mantém a homeostase celular, reduzindo o estresse oxidativo e controlando diferentes atividades metabólicas (GIANNACCARE; PELLEGRINI; SENNI; BERNABEI *et al.*, 2020).

2.6 SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS

A Saúde Baseada em Evidências (SBE) teve origem na utilização da literatura publicada para aprimorar a prestação de cuidados clínicos. Dessa forma, a SBE incorporou e aprimorou métodos científicos para a formulação de diretrizes de prática clínica confiáveis (DJULBEGOVIC; GUYATT, 2017). A geração de evidências significa que a investigação procura respostas para questões de saúde e bem-estar (HAAVISTO; SILTANEN; TOLVANEN; HOLOPAINEN, 2023).

A Medicina Baseada em Evidência (MBE) surgiu nos anos 1980 para descrever a abordagem de aprendizagem baseada em problemas. A Prática baseada em evidência (PBE) e o cuidado em saúde baseado em evidência compartilham os mesmos conceitos e princípios da MBE, sendo aplicados por profissionais de diferentes áreas e em uma variedade de contextos de saúde (SAMPAIO; MANCINI, 2007). A MBE é caracterizada pela prática consciente, explícita e criteriosa da utilização de evidências para orientar a tomada de decisões, sendo um campo em constante evolução e atualização (SACKETT; ROSENBERG; GRAY; HAYNES *et al.*, 1996).

A seleção dos pacientes para o tratamento e o uso de grupos de controle são fatores que influenciam a robustez das pesquisas científicas e, por conseguinte, resultam em diversos desenhos de estudos. O ensaio clínico randomizado realiza a alocação randomizada dos participantes incluídos, evitando vieses e real comparação entre os grupos testes. O ensaio clínico não randomizado pressupõe viés em maior escala do que ensaio clínico randomizado, visto que não realiza a alocação aleatória dos participantes (HOCHMAN; NAHAS; DE OLIVEIRA FILHO; FERREIRA, 2005).

As conclusões ganham robustez quando vários estudos primários examinam os efeitos de uma intervenção, fornecendo, portanto, evidências que corroboram as mesmas conclusões (SAMPAIO; MANCINI, 2007). Os estudos secundários buscam suas definições a partir da avaliação dos estudos primários e podem ser categorizados como revisões não sistemáticas de literatura, revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, bem como artigos de revisão (HOCHMAN; NAHAS; DE OLIVEIRA FILHO; FERREIRA, 2005).

2.6.1 Revisão de escopo

A revisão de escopo tem ganho reconhecimento mundial na área de síntese de evidências em saúde. Ela é sugerida para realizar um mapeamento da literatura em um campo específico de interesse, especialmente quando revisões sobre o tema ainda não foram publicadas (PHAM; RAJÍC; GREIG; SARGEANT *et al.*, 2014). A revisão de escopo é apropriada para abordar tópicos amplos, pois pode abranger uma variedade de desenhos de estudos e tem o objetivo de reconhecer as evidências disponíveis. Seu propósito não é buscar a melhor evidência sobre uma intervenção ou experiência em saúde, mas sim reunir diferentes tipos de evidências e destacar como foram produzidas (ARKSEY; O'MALLEY, 2005). Por fim, a finalidade da revisão não é classificar a robustez da evidência, mas sim rastreá-la e antecipar possíveis potencialidades. Isso deve fornecer suporte aos pesquisadores na área e, em certa medida, auxiliar os profissionais de saúde, gestores e formuladores de políticas de saúde (LEVAC; COLQUHOUN; O'BRIEN, 2010).

A revisão de escopo pode ser conduzida por quatro razões (ARKSEY; O'MALLEY, 2005):

- 1) para examinar a extensão, abrangência e natureza da atividade de pesquisa, que pode não detalhar os resultados, mas identifica áreas de conhecimento com carências;
- 2) para determinar o valor de realizar uma revisão sistemática abrangente, onde esse mapeamento ajuda a avaliar a praticabilidade;

- 3) para sintetizar e divulgar os resultados da pesquisa, detalhando as evidências específicas na área;
- 4) para identificar lacunas na literatura existente, fornecendo uma conclusão sobre o estado geral da atividade de pesquisa e destacando áreas onde ainda não houve investigação.

Considerando essas definições, as aplicações clínicas do AST são variadas e complexas, demandando uma revisão de escopo ampla e minuciosa das evidências disponíveis na literatura.

As etapas metodológicas para a realização de uma revisão de escopo foram publicadas primeiramente por Arksey e O'Malley em 2005 e reforçada por Levac e colaboradores em 2010. As etapas foram divididas em 6 estágios:

1. Identificar questão de pesquisa;
2. Identificar estudos relevantes;
3. Selecionar estudos;
4. Mapear os dados;
5. Confrontar, resumir e relatar os dados;
6. Consultar as partes interessadas para informar ou validar os resultados do estudo (opcional).

3 METODOLOGIA

A etapa de coleta e síntese de dados seguiu as diretrizes do *Joanna Briggs Institute* (JBI), as quais orientam os processos de realização de uma revisão de escopo (TRICCO; LILLIE; ZARIN; O'BRIEN *et al.*, 2018). *O Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Review* (PRISMA-ScR) foi considerado para reportar dos dados (PETERS; GODFREY; KHALIL; MCINERNEY *et al.*, 2015).

3.1 IDENTIFICAÇÃO DA PERGUNTA DE PESQUISA

A pergunta de pesquisa desta revisão foi estruturada conforme o acrônimo PCC (população, conceito, contexto) (QUADRO 1).

QUADRO 1 - Estrutura do acrônimo PCC

População	Seres humanos
Conceito	Efeitos da suplementação de astaxantina
Contexto	Aberto

FONTE: A autora (2023)

Pergunta: Quais as evidências de saúde relacionadas à suplementação de astaxantina em humanos?

3.2 IDENTIFICAÇÃO DE ESTUDOS RELEVANTES

3.2.1 Estratégia de busca

Foram combinados termos relacionados à astaxantina. Este termo foi combinado com auxílio do operador booleano “AND” à suplemento dietético, alimento funcional, nutracêutico e dieta. Os descritores foram adaptados conforme as bases de pesquisas. Estes termos deveriam estar citados em títulos, resumos ou palavras-chaves dos artigos.

As buscas foram conduzidas no *PubMed*, *Scopus* e *Web of Science* em 20 de março de 2023 (estratégias de buscas completas apresentadas no APÊNDICE I). Pesquisa na literatura cinza foi complementada por busca manual, por meio de consulta nas listas de referências dos estudos incluídos na revisão. Não foram aplicados filtros relacionados à data ou idioma durante

às buscas. Os estudos recuperados das bases de dados foram exportados para o gerenciador de referências EndNote® (*Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, EUA*), no qual foram excluídas as duplicatas entre as bases. Os estudos remanescentes foram então exportados para o *web-app* Rayyan® (OUZZANI; HAMMADY; FEDOROWICZ; ELMAGARMID, 2016), por meio do qual se deu o processo de seleção dos estudos (etapas de triagem e elegibilidade).

3.2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Estudos primários sobre suplementação oral de AST em alguma situação relacionada à saúde ou ao bem-estar de seres humanos foram incluídos. Estudos avaliando a AST em associação com outra substância, bem como registros publicados em resumo de congresso ou em caracteres não romanos (e.g., chinês) foram excluídos.

3.3 SELEÇÃO DE ESTUDOS

O processo de seleção dos estudos ocorreu em dois níveis, sendo o primeiro relativo a triagem (leitura de títulos e resumos) e o segundo referente à elegibilidade (leitura na íntegra dos estudos incluídos na triagem). Ambos foram realizados por dois pesquisadores independentes (PMT e CERG). A concordância entre os pesquisadores em relação aos critérios de inclusão e exclusão foi delineada em uma amostra dos estudos, garantindo a robustez da captura de artigos relevantes. Em caso de discordância entre os pesquisadores, um terceiro (HHLB) foi acionado para a discussão do artigo.

Após a seleção, os estudos incluídos foram enviados ao Microsoft Office Excel®.

3.4 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Os dados dos estudos incluídos foram extraídos com o auxílio de planilha organizada e desenvolvida para esta finalidade no Microsoft Office Excel®. O formulário da extração dos dados foi discutido e implementado para garantir que todas as informações relevantes fossem transcritas. Esta etapa também foi realizada de forma independente pelos pesquisadores PMT e CERG. As discrepâncias foram discutidas com o terceiro revisor, HHLB.

A planilha de extração de dados incluiu os seguintes elementos:

- a) Estudo:
 - Revista fonte do artigo;

- Origem de realização;
 - Ano de publicação;
 - Desenho do estudo;
 - Objetivo.
- b) Participantes e condições:
- Número total;
 - Sexo;
 - Idade;
 - Características e condições de saúde;
 - Doença, síndrome ou transtorno avaliado.
- c) Características da intervenção:
- Forma farmacêutica;
 - Composição;
 - Esquema de administração;
 - Concentração de AST;
 - Fonte de obtenção de AST;
 - Duração da suplementação.
- d) Desfecho:
- Parâmetros avaliados;
 - Conclusão do autor;
 - Efeito da suplementação.

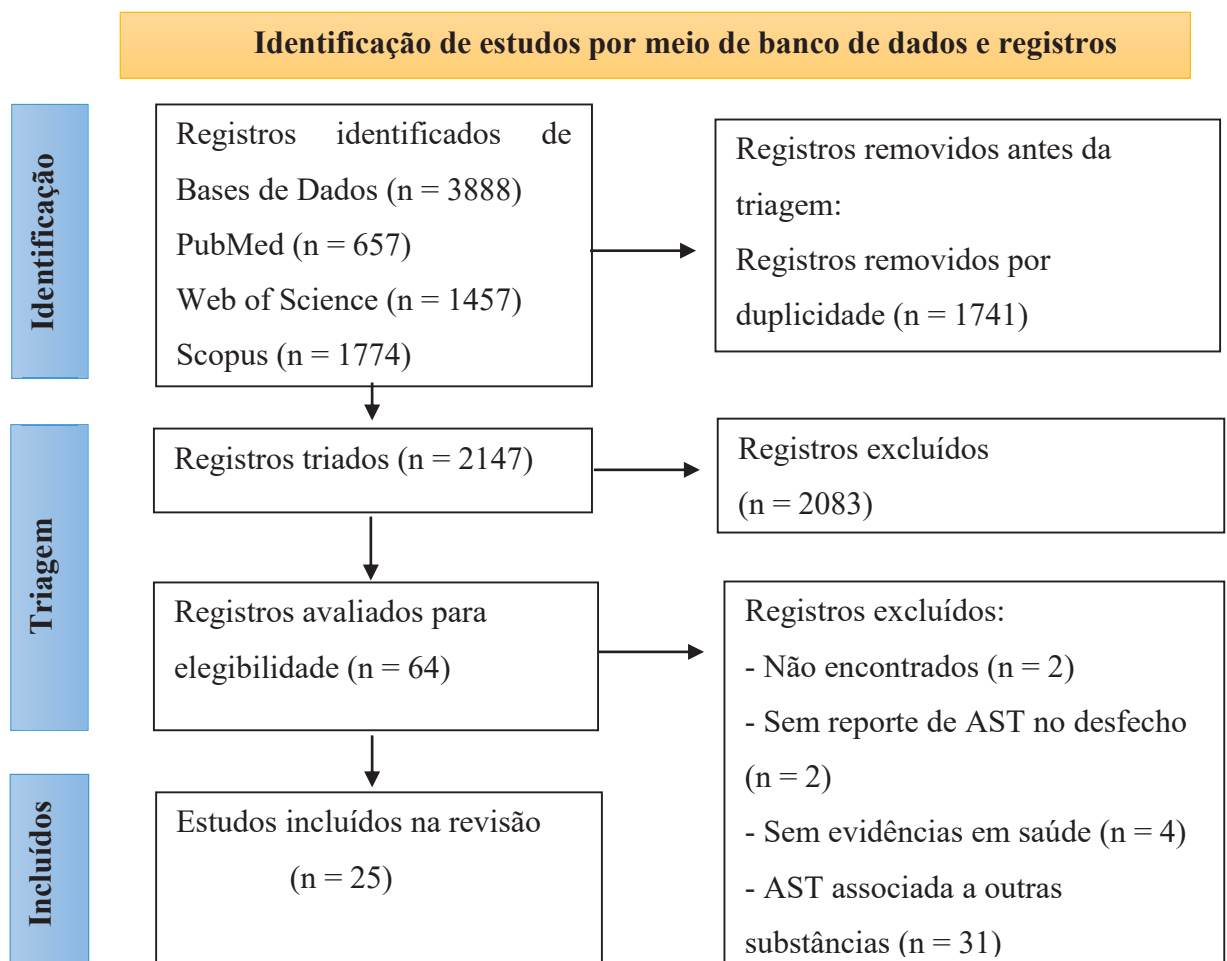
3.5 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram tabulados, agrupando os achados em comum sempre que possível, e reportados de forma descritiva, com auxílio de figuras, gráficos e tabelas.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir das buscas nas bases de dados foram identificados 3888 estudos, sendo observado que 1741 eram duplicados. A triagem de títulos e resumos foi realizada com 2147 estudos, sendo selecionados 64 estudos para etapa posterior, leitura na íntegra. Após o esgotamento dos recursos, dois estudos não foram encontrados, impossibilitando a inclusão destes na revisão. A leitura na íntegra permitiu a inclusão de 25 artigos contendo AST isolada em seus estudos (FIGURA 11). O motivo da exclusão dos artigos lidos na íntegra estão descritos no APÊNDICE II. De forma complementar, estudos contendo AST associada a outras substâncias foram analisados, sendo exposto em tabela suas composições e indicações (APÊNDICE III).

FIGURA 11 – FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DE DADOS

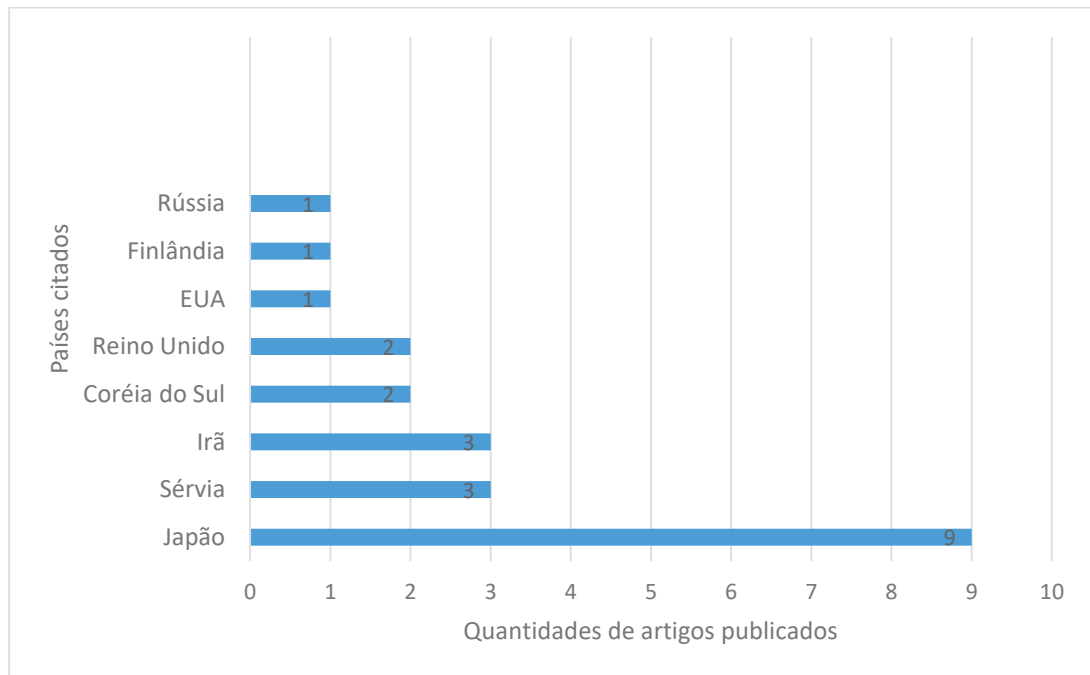


FONTE: A autora (2023);
LEGENDA: n (número de estudos)

4.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SOBRE ASTAXANTINA

Aproximadamente 88% (n=22) das 25 publicações apontaram o país onde os estudos foram realizados, sendo reportados 8 países (GRAFICO 1). Os países que se destacaram foram: Japão (n=9), Sérvia (n=3), Irã (n=3) e Coréia do Sul (n=2). No Brasil, não foi identificado a publicação de estudos sobre evidências de saúde relacionadas à AST.

GRÁFICO 1 - Origem dos artigos sobre evidências de saúde relacionadas a AST (n=25)

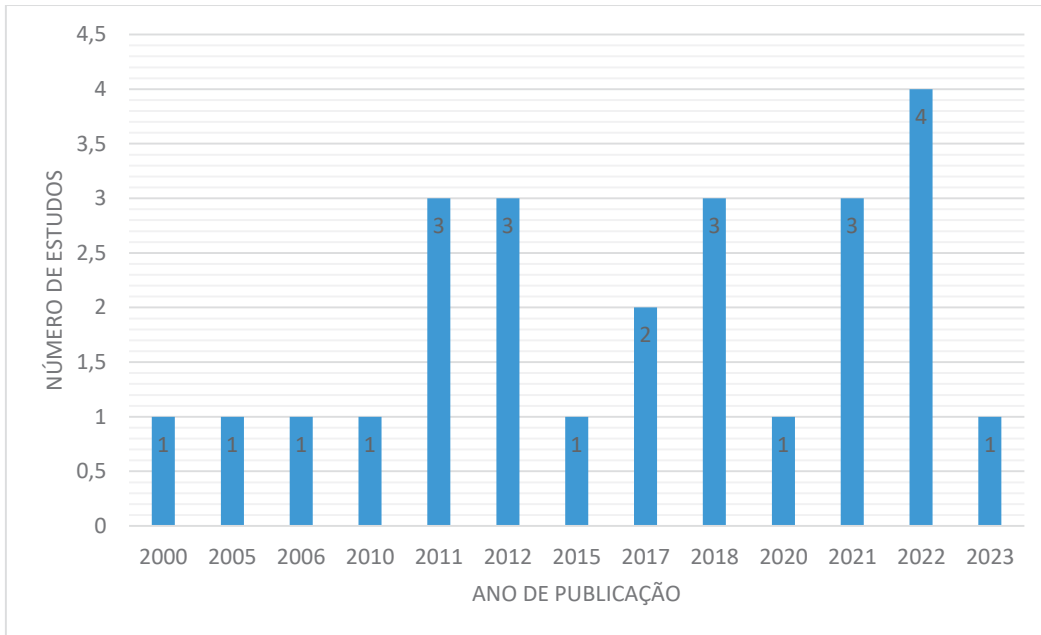


FONTE: A autora (2023).

LEGENDA: n (número de estudos), EUA (Estados Unidos da América)

Os artigos foram publicados entre os anos 2000 a 20 de março de 2023, ressaltando-se que a partir do ano de 2011 houve um ligeiro aumento nas publicações referente aos benefícios da AST. (GRÁFICO 2). Este comportamento crescente é esperado, visto que a AST é um suplemento relativamente recente que vem alcançando destaque em relação aos benefícios propostos à saúde humana (CAO; YANG; QIAO; XUE *et al.*, 2021).

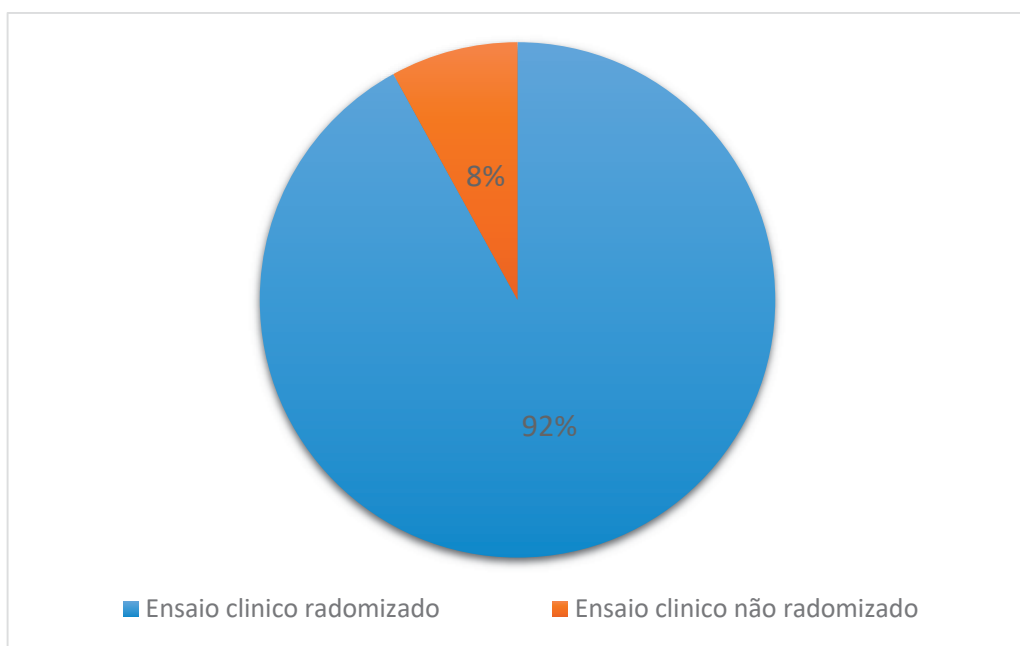
GRÁFICO 2 - Ano de publicação dos artigos incluídos de AST (n=25)



FONTE: A autora (2023).
 LEGENDA: n (número de estudos)

Em relação ao desenho de estudo, foram classificados como ensaio clínico randomizado quando apresentaram a informação de randomização ao longo do texto e ensaio clínico não randomizado quando houve um grupo comparador sem randomização (GRÁFICO 3).

GRÁFICO 3 - Frequência (%) dos desenhos de estudos de intervenção de AST (n=25)

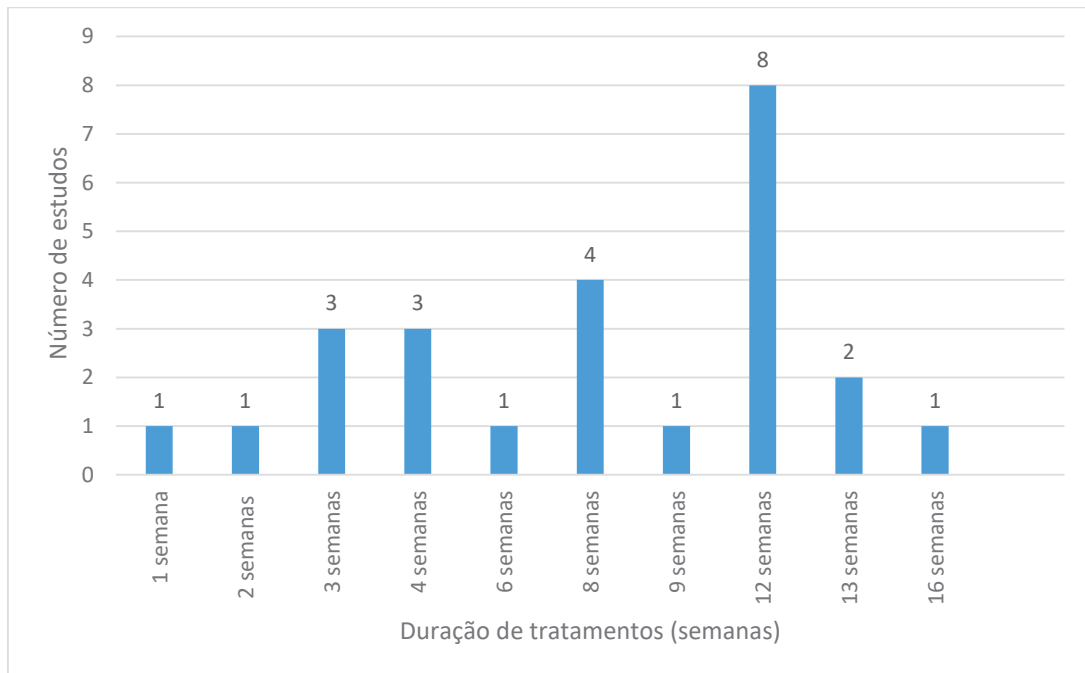


FONTE: A autora (2023).
 LEGENDA: n (número de estudos).

Todos os estudos identificados foram de intervenção, incluindo ensaios clínicos randomizados (n=23) e ensaio clínico não randomizado (n=2). O ensaio clínico randomizado evita vieses entre os grupos testes e é considerado uma técnica adequada para evidenciar a eficácia da intervenção na área médica, investigando a efetividade de tratamentos (HOCHMAN; NAHAS; DE OLIVEIRA FILHO; FERREIRA, 2005).

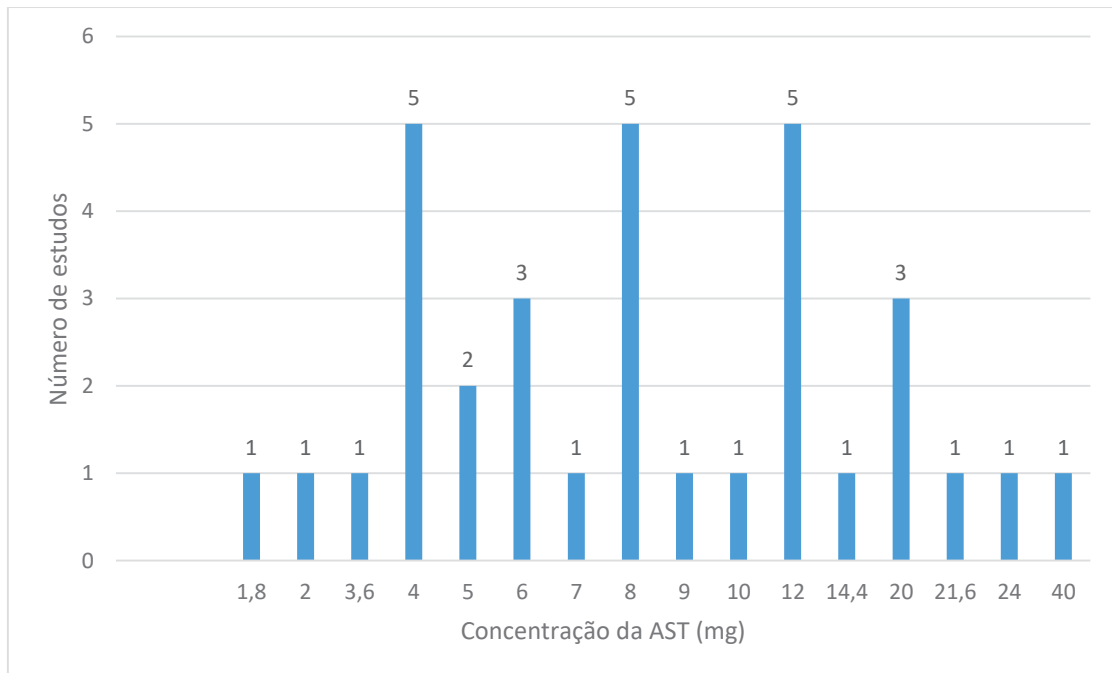
O período de tratamento com AST nos estudos selecionados variou entre 1 semana a 16 semanas, prevalecendo a duração de 12 semanas (n=8) (GRÁFICO 4). Os estudos avaliaram ampla faixa de concentrações de AST, oportunizando uma análise de impacto em diferentes níveis de concentração. A dosagem de AST avaliada nos estudos variou de 1,8 mg a 40 mg administrados por dia, prevalecendo a concentração de 12 mg (n=5) (GRÁFICO 5).

GRÁFICO 4 - Duração de tratamento com AST (n=25)



FONTE: A Autora
 LEGENDA: n (número de estudos)

GRÁFICO 5 - Dosagens da AST avaliada nos estudos* (n=25)



*Estudos podem conter mais de uma concentração avaliada

FONTE: A Autora (2023)

LEGENDA: mg (miligrama)

Em um comparativo com o preconizado pela legislação brasileira, em que há um limite para indicação de AST em concentração de 6 mg ao dia, observa-se que os artigos analisados variam suas concentrações, chegando a 40 mg ao dia. Em um dos artigos analisados na revisão, *Kim et al* pesquisou as dosagens de AST (5, 20 e 40mg) durante 3 semanas para avaliar o estresse oxidativo em fumantes. A administração visou mostrar uma diminuição de biomarcadores de estresse oxidativo dependendo da dose da AST. A intervenção das diferentes concentrações mostrou que não houve efeitos adversos ou toxicidade da ingestão de AST, exceto por alterações nas coloração avermelhada das fezes, e os níveis de isoprostano mostrou uma diminuição dependente da dose (KIM; CHANG; CHOI; YOUN *et al.*, 2011).

4.2 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO NOS ESTUDOS SOBRE A AST

Os estudos selecionados nesta revisão de escopo somaram 1026 indivíduos, sendo que 374 indivíduos não apresentaram definição do sexo. Participantes do sexo masculino totalizaram 41% dos indivíduos (n=421), destacando-se 8 estudos direcionados a esta população específica (BLOOMER *et al.*, 2005; KARPPI *et al.*, 2006; DJORDJEVIC *et al.*, 2012; BROWN *et al.*, 2021 e SAEIDI *et al.*, 2023). Dentre esses estudos, 3 avaliam o estresse

oxidativo observado em atletas durante treinamentos (BARALIC et al., 2013; BARALIC et al., 2015 e MCALLISTER et al., 2022)

A idade dos indivíduos nos estudos variou entre 19 e 80 anos. Dentre os artigos avaliados, destacaram-se pesquisas em participantes com idade igual ou superior a 40 anos (n=6), evidenciando-se o direcionamento de avaliações em indivíduos de meia-idade e idosos. Os principais efeitos à saúde pesquisados e desempenhados pela AST nessa faixa etária referem-se ao estresse oxidativo relacionado a distúrbios da idade, como a alteração da função cognitiva (HAYASHI et al., 2018 e KATAGIRI et al., 2012) e distúrbios da pele (CHALIK et al. 2017 e ITO et al. 2018).

4.3 FONTES DE OBTENÇÃO DE AST E FORMAS FARMACÊUTICAS AVALIADAS

A maioria dos estudos utilizou cápsulas (n=15) como meio de intervenção, seguida de comprimidos (n=2) e géis (n=2). Por outro lado, 6 estudos não reportaram a forma farmacêutica utilizada. No Brasil, a definição de suplemento alimentar limita esses produtos a itens ofertados em formas farmacêuticas (ANVISA., 2018b).

A fonte de obtenção da AST utilizada nas intervenções foi informada em 15 estudos. Aproximadamente 48% dos estudos relataram utilizar AST obtida de microalga *Haematococcus pluvialis* (n=12), enquanto 8% relataram que a AST foi originada da bactéria *Paracoccus carotinifaciens* (n=2) e 4% do Krill. Em consonância com a principal origem da AST caracterizada nessa revisão de escopo, no Brasil, a ANVISA limita o uso comercial da AST a produtos obtidos a partir da *Haematococcus pluvialis* conforme define a RDC 243, que dispõe sobre os requisitos sanitários dos suplementos alimentares (ANVISA., 2018b).

4.4 MEDIDAS DE DESFECHO DOS ESTUDOS SOBRE AST

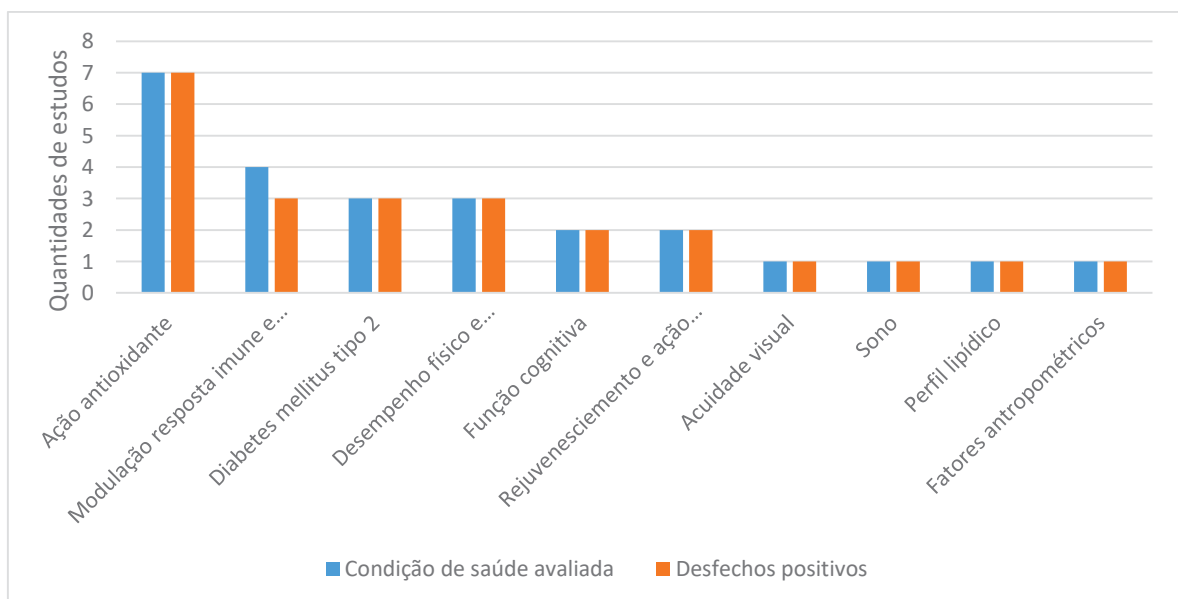
Em relação aos parâmetros avaliados após a suplementação com AST, aproximadamente 38% dos estudos investigaram a avaliação de biomarcadores relacionados ao estresse oxidativo (n=9), visto que a ingestão de AST tem como característica a ação antioxidante no organismo. Os biomarcadores mais citados nas avaliações foram o malonaldeído (MDA) analisado em 6 estudos, o superóxido dismutase (SOD) analisado em 4 estudos e o isoprostano (ISP) analisado em 2 estudos. Seis estudos avaliaram os parâmetros em relação ao perfil lipídico, 3 estudos avaliaram marcadores inflamatórios como a IL-6, 3 estudos

avaliaram perfil imunológico como os leucócitos e 4 estudos avaliaram o índice de massa corporal (IMC).

A partir da conclusão dos autores, foi possível classificar os efeitos como positivo, negativo ou nulo para os 25 estudos incluídos. Os desfechos foram classificados como positivos quando ao menos um parâmetro resultou em melhora pós-suplementação, desde que não houvesse piora de parâmetros; foram categorizados como nulos quando a suplementação não demonstrou melhora ou piora dos parâmetros; e por fim, foram classificados como negativos quando demonstraram piora de ao menos um parâmetro.

Os principais efeitos relacionados a condições de saúde influenciadas pela suplementação com AST e os desfechos estão descritos no GRÁFICO 6. O desfecho foi positivo na ampla maioria dos estudos avaliando o uso da AST em humanos. Em aproximadamente 96% (n=24) dos estudos, houve melhora nos parâmetros mediante a suplementação com AST, destacando-se (nº de estudos/frequência de desfecho positivo): ação antioxidante (7/100%); modulação de resposta imune e inflamatória (4/75%); diabetes mellitus tipo 2 (3/100%); desempenho físico e oxidação de gordura (3/100%); função cognitiva (2/100%); rejuvenescimento e ação antioxidante na pele (2/100%); acuidade visual (1/100%); sono (1/100%); perfil lipídico (1/100%) e fatores antropométricos (1/100%). Desfecho nulo ocorreu em apenas um estudo, no qual a AST não atenuou a lesão muscular após exercícios físicos em homens treinados em atividades de resistência. Não houve desfecho negativo nos estudos analisados.

GRÁFICO 6 - Condições de saúde avaliadas com suplementação de AST e o desfechos positivos nos estudos (n=25)



FONTE: A Autora

4.5 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SOBRE AST RELACIONADOS ÀS CONDIÇÕES DE SAÚDE

4.5.1 Ação antioxidante

A AST proporcionou efeitos positivos sobre os biomarcadores de estresse oxidativo, suprimindo de forma geral a peroxidação lipídica e estimulando a atividade do sistema de defesa antioxidante em 7 artigos avaliados (TABELA 03).

Efeitos da AST no estresse oxidativo foram analisados em 23 adultos coreanos com sobrepeso ou obesos durante 3 semanas. Dez indivíduos do sexo masculino com peso corporal normal foram incluídos como grupo controle. Os indivíduos com sobrepeso ou obesos foram randomizados para os grupos de dose de AST 5 mg (normal) e 20 mg (alta) e instruídos a ingerir a dose de AST uma vez ao dia com café da manhã por 3 semanas. Biomarcadores de estresse oxidativo como MDA, isoprostano (ISP), SOD e TAC foram mensurados no início e 1, 2 e 3 semanas após a administração de AST. Em comparação com a linha de base dos indivíduos com sobrepeso ou obesos, os níveis de MDA e ISP foram significativamente reduzidos, enquanto os níveis de SOD e TAC foram significativamente aumentados nos dois grupos de dose após a intervenção de 3 semanas. A concentração plasmática de AST no grupo de 20 mg foi significativamente maior do que no grupo de 5 mg durante 3 semanas. No entanto, nenhum dos biomarcadores foi significativamente diferente entre os dois grupos suplementados durante a intervenção de 3 semanas. Isso indica que a concentração plasmática e o efeito clínico do AST não são proporcionais. (CHOI; KIM; CHANG; KYU-YOUN *et al.*, 2011).

Foi conduzido um estudo com o propósito de investigar como a suplementação de AST atua na proteção contra os efeitos do estresse oxidativo em pessoas saudáveis fumantes. Trinta e nove fumantes (≥ 20 cigarros/dia) e 39 não fumantes foram incluídos neste estudo. Os fumantes foram divididos aleatoriamente em três grupos de dosagem para receber AST em doses de 5, 20 ou 40 mg ($n = 13$, cada) uma vez ao dia, durante 3 semanas. Biomarcadores de estresse oxidativo, MDA, ISP, SOD e TAC, e os níveis de AST no plasma foram medidos no início e após 1, 2 e 3 semanas de tratamento. Em comparação com a linha de base, os níveis plasmáticos de MDA e ISP diminuíram, enquanto o nível de SOD e a TAC aumentaram em todos os grupos de intervenção durante o período de 3 semanas. Em particular, os níveis de ISP mostraram uma diminuição dependente da dose após a ingestão de AST. As descobertas indicam que a administração de AST como suplemento pode impedir os danos causados pela

oxidação em indivíduos que fumam, inibindo a oxidação dos lipídios e promovendo a atividade do sistema antioxidante nos fumantes (KIM; CHANG; CHOI; YOUN *et al.*, 2011).

A suplementação de AST combinada com chocolate amargo melhorou sua biodisponibilidade e influenciou marcadores de hipóxia e estresse oxidativo em indivíduos idosos saudáveis do Reino Unido. Trinta e dois indivíduos com idade entre 60 e 70 anos foram suplementados conforme segue descrição: o primeiro grupo recebeu por via oral 10 g de chocolate amargo (DC); o segundo grupo recebeu 7 mg de AST; o terceiro grupo foi suplementado com 10 g de DC e 7 mg de AST ingeridos simultaneamente; e último grupo de indivíduos recebeu 10 g de uma formulação de DC contendo 7 mg de AST cocristalizado (L-DC-AST), uma composição nutracêutica altamente biodisponível recentemente desenvolvida de DC contendo flavonoides de cacau e AST. A suplementação ocorreu durante 4 semanas. A AST sérica, o óxido nítrico, MDA, LDL oxidado e os parâmetros de oxigenação foram avaliados. Após um mês de consumo, a formulação de AST resultou em um aumento sérico 20 vezes maior da substância, enquanto a formulação L-DC-AST apresentou um aumento de 40 vezes em relação aos valores iniciais. Ambos os antioxidantes ingeridos separadamente reduziram os níveis séricos de LDL oxidada e MDA. No entanto, o efeito da formulação L-DC-AST foi mais proeminente. Valores mais elevados do nível de óxido nítrico foram observados após ingestão de DC e AST, especialmente no caso da formulação L-DC-AST, sugerindo efeitos aditivos/sinérgicos de DC e AST na produção de óxido nítrico. Essas mudanças estão em acordo com o aumento em transporte de oxigênio no plasma e saturação de oxigênio nos tecidos vistos em voluntários suplementados com formulação L-DC-AST (PETYAEV; KLOCHKOV; CHALYK; PRISTENSKY *et al.*, 2018).

Efeitos da suplementação da AST sobre o estresse oxidativo também foi estudada em jovens jogadores de futebol de Belgrado, na Sérvia. Quarenta atletas saudáveis com idade entre 26 e 32 anos foram suplementados com AST 4 mg/dia ou placebo durante 90 dias (aproximadamente 12 semanas). Coleta de sangue foi realizada em três momentos: antes da suplementação (linha de base), após 45 dias de suplementação e após 90 dias de suplementação. Colesterol total, HDL e TG foram avaliados. A atividade da enzima paraoxanase tipo 1 (PON1) e os biomarcadores de estresse oxidativo também foram examinados: conteúdo total de grupos sulfidril (grupos -SH), substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), produtos de proteínas de oxidação avançada (AOPP) e balanço redox. A suplementação com AST pode aumentar o conteúdo total de grupos SH e melhorar a atividade de PON1. Os níveis de TBARS diminuíram após 45 dias e aumentaram após 90 dias de treinamento regular de futebol em ambos os grupos (treinamento, $p < 0,001$). O equilíbrio redox diminuiu significativamente em

resposta ao treinamento regular, independentemente do grupo de tratamento. Os parâmetros lipídicos medidos permaneceram dentro dos limites normais de referência laboratorial. Assim, a AST pode ser de especial interesse para os atletas mais suscetíveis ao estresse oxidativo, fornecendo suporte adicional para sistemas de defesa antioxidante endógenos enzimáticos e não enzimáticos, a fim de atenuar aumentos na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs). (BARALIC; DJORDJEVIC; DIKIC; KOTUR-STEVLJEVIC *et al.*, 2013).

Em jovens ativos, a AST demonstrou a capacidade de elevar os níveis de glutathiona, enquanto não teve impacto na oxidação de gordura durante a atividade física. Quatorze homens com média de idade de 23 anos, foram suplementados com 6 mg/dia de AST ou placebo durante 4 semanas. Amostra de sangue em jejum foi obtida para avaliar marcadores de estresse oxidativo: glutathiona, peróxido de hidrogênio, AOPP e MDA. Os participantes também completaram um teste de exercício graduado após tratamento para determinar a utilização do substrato durante o exercício em níveis crescentes de intensidade. A glutathiona foi aproximadamente 7% maior após a suplementação de AST em comparação com o placebo. O peróxido de hidrogênio plasmático e o MDA não foram diferentes entre os tratamentos ($p > 0,05$). Embora não estatisticamente significativo ($p = 0,45$), os AOPP foram reduzidos em aproximadamente 28%. Durante um período de quatro semanas, a administração diária de 6 mg de AST resultou em um aumento de glutathiona em homens jovens ativos. No entanto, não houve influência nos indicadores de estresse oxidativo nem na utilização de substratos durante o exercício. Isso sugere que a AST possui potencial como agente para elevar o nível de antioxidantes endógenos de forma eficaz (MCALLISTER; METTLER; PATEK; BUTAWAN *et al.*, 2022).

Pacientes com demência apresentam um acúmulo anormal de hidroperóxidos fosfolipídicos (PLOOH) nos eritrócitos, sendo que xantofilas dietéticas, como a AST, são consideradas capazes de prevenir esse acúmulo. Trinta indivíduos japoneses saudáveis com idade entre 50 e 69 anos foram suplementados com AST por 12 semanas (6 mg, 12 mg ou placebo). Antes e depois do período de suplementação (semanas 0 e 12, respectivamente), dados antropométricos (altura, peso corporal e pressão arterial) e amostras de sangue foram coletados dos indivíduos. Ao completar 12 semanas de tratamento, observou-se que nos grupos que receberam doses de 6 e 12 mg de AST, as concentrações dessa substância nos eritrócitos eram superiores em comparação ao grupo que recebeu placebo. Em contrapartida, nos grupos que receberam AST, as concentrações de PLOOH nos eritrócitos foram inferiores às do grupo placebo. No plasma, também foram registrados níveis ligeiramente menores de PLOOH após o tratamento com AST. Os resultados indicam que a AST é absorvida após a ingestão, sendo

posteriormente distribuída e armazenada nos eritrócitos. Nesse contexto, a AST desempenha o papel de um antioxidante ao reduzir os níveis de PLOOH, que servem como marcadores de estresse oxidativo (NAKAGAWA; KIKO; MIYAZAWA; CARPENTERO BURDEOS *et al.*, 2011).

A atenuação do estresse oxidativo e dano muscular foi investigada em jovens jogadores de futebol de elite através da suplementação de AST. Trinta e dois indivíduos masculinos de Belgrado foram suplementados com 4 mg de AST ou placebo durante 90 dias (aproximadamente 12 semanas). Foram avaliados antes e após 90 dias a análise de TBARS, de AOPP, ânion superóxido, TAC, SH, SOD, creatina quinase sérica e aspartato aminotransferase (TGO). Após análise dos resultados, os níveis de TBARS permaneceram praticamente inalterados em ambos os grupos, após período observacional. Níveis basais de AOPP não mudaram ao longo do estudo. As concentrações de ânion superóxido aumentaram significativamente após o exercício no grupo placebo, enquanto não houve alteração no TGO ao mesmo tempo. Os níveis de TAC diminuíram pós-exercício em ambos os grupos, mas essas mudanças atingiram significância estatísticas apenas no grupo placebo ($P < 0,01$). Ambos os grupos AST e placebo experimentaram aumento no conteúdo total dos grupos SH (em 21% e 9%, respectivamente). A atividade da SOD diminuiu significativamente tanto em P quanto em no grupo suplementado no final do estudo. Os resultados do estudo sugerem que o exercício e o treinamento de futebol estão associados a produção altamente aumentada de radicais livres e estresse oxidativo (observado através de ânion superóxido e TBARS), o que pode diminuir a eficiência do sistema antioxidante (observado através da diminuição de SOD e TAC), como seus componentes são usados para extinguir os radicais nocivos produzidos. A suplementação com AST pode prevenir a indução da produção de radicais livres e a depleção da defesa antioxidante não enzimática em jovens que praticam exercício físico (DJORDJEVIC; BARALIC; KOTUR-STEVLJEVIC; STEFANOVIC *et al.*, 2012) (TABELA 03).

4.5.2 Modulação da resposta imune e inflamação

Homens e mulheres foram recrutados em 4 estudos para investigar o efeito do suplemento dietético contendo extrato de AST sobre a resposta imune e inflamação (TABELA 4).

O efeito da suplementação de AST foi avaliado em mulheres climatéricas saudáveis para avaliar os parâmetros hepáticos e leucocitários. Foram avaliadas vinte e nove mulheres com idades entre 46 e 56 anos. Quatorze mulheres receberam 12 mg/dia de AST, enquanto 15

mulheres receberam placebo, durante um período de 3 meses (aproximadamente 13 semanas). Seus respectivos parâmetros laboratoriais foram determinados antes e após o tratamento. Foram analisadas concentrações de enzimas hepáticas, como aspartato aminotransferase (TGO) e alanina aminotransaminase (TGP), derivados de metabólitos reativos de oxigênio (d-ROMs), 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina urinário (8-OHdG), potencial biológico antioxidante (BAP) e leucócitos. O aumento significativo de leucócitos no sangue após a suplementação de AST foi inesperado neste estudo e merece mais investigações. A redução leve, mas significativa, nos níveis de TGP e TGO durante a suplementação de AST se mostrou interessante. Não foram observadas alterações significativas nos níveis de d-ROMs séricos e 8-OHdG urinário, além dos níveis de BAP após o tratamento com AST (CHEN; KOTANI, 2017).

Um estudo foi realizado em Seul na Coreia para avaliar a modulação da resposta imune, estado oxidativo e inflamação em quarenta e duas mulheres adultas jovens saudáveis com média de idade de 21,5 anos. As participantes receberam 0, 2 ou 8 mg de AST diariamente por 8 semanas. Avaliações da resposta imune foram conduzidas nas semanas 0, 4 e 8, enquanto o teste tuberculínico foi executado durante a semana 8. Em cada uma dessas semanas, sangue foi colhido de todos os 42 participantes em um único dia. A função imune e o estado oxidativo foram analisados a partir das amostras de sangue coletadas dentro de um período de 24 horas. Os marcadores imunológicos significativamente aumentados pela ingestão de AST incluíram proliferação de linfócitos induzida por mitógenos de células T e células B, atividade citotóxica de células *natural killer* (NK), produção de interferon-gama (IFN- γ) e IL-6. Aprimoramento desses marcadores imunológicos corresponderam ao aumento do número de células T e B totais circulantes. Além disso, os indivíduos que receberam AST também mostraram uma resposta aumentada à tuberculina, um teste clínico confiável para avaliar a função das células T *in vivo*. A AST diminuiu um biomarcador de dano oxidativo do DNA (8-OHdG) mas não influenciou significativamente as concentrações plasmáticas de isoprostano em todos os períodos estudados (não houve diferença na peroxidação lipídica no estudo). A concentração média geral de isoprostano se manteve igual em todos os tratamentos (PARK; CHYUN; KIM; LINE *et al.*, 2010).

Para testar o estresse oxidativo e a inflamação em jovens jogadores de futebol, foi realizado uma investigação com quarenta atletas de Belgrado na Sérvia. Os jogadores de futebol foram distribuídos aleatoriamente em grupos AST ou placebo. Sob procedimentos duplo-cegos, os indivíduos receberam suplementos de AST (4 mg por dia) ou placebo durante 90 dias (aproximadamente 12 semanas). Foi investigado o efeito da suplementação de AST na

Imunoglobulina A salivar (sIgA) e no estado de estresse oxidativo no plasma, juntamente com alterações nos parâmetros bioquímicos e na contagem total/diferencial de leucócitos. Amostras de saliva e sangue foram coletadas no início do estudo e após 90 dias de suplementação. Após 90 dias de treinamento e suplementação, ocorreu um aumento significativo da concentração absoluta e da taxa de secreção de sIgA no grupo suplementado após 90 dias quando comparado aos valores basais, enquanto não houve alterações significativas no grupo placebo. A suplementação com AST melhorou a resposta de sIgA e atenuou o dano muscular, provavelmente devido ao restabelecimento do equilíbrio redox, prevenindo assim a inflamação induzida pelo treinamento físico rigoroso (BARALIC; ANDJELKOVIC; DJORDJEVIC; DIKIC *et al.*, 2015).

A administração de suplementos de AST não apresentou efeitos de redução na lesão muscular após exercícios excêntricos em homens com treinamento de resistência. Vinte homens americanos saudáveis com idade média 25 anos foram suplementados com 8mg/dia de AST ou placebo por 3 semanas. A dor muscular, a creatina quinase e o desempenho muscular foram medidos antes e 96 horas após o exercício. Para todas as variáveis dependentes, ambos os grupos de tratamento apresentaram respostas semelhantes, o que sugere que a suplementação de AST não tem um efeito positivo sobre os marcadores indiretos de lesão muscular esquelética após exercícios excêntricos em homens com treinamento em resistência. O uso de AST antes e durante os dias após o exercício excêntrico não foi associado a efeitos benéficos em homens treinados em resistência. Baseado nesses dados, recomendações para o uso de AST para fins de atenuação de marcadores de lesões musculares não se justificam (BLOOMER; FRY; SCHILLING; CHIU *et al.*, 2005) (TABELA 4).

4.5.3 Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)

A AST pode ser considerada benéfica na modificação do estresse oxidativo e na prevenção de complicações do DM2, conforme os 3 artigos avaliados nessa revisão (TABELA 5).

A AST foi suplementada em pacientes com DM2 para avaliar os efeitos antioxidantes e anti-inflamatório na expressão dos microRNAs (miR-146^a e miR-126), níveis circulantes de MDA e IL-6. A patogênese do DM2 está associada ao estresse oxidativo crônico e à inflamação. É bem conhecido que a expressão de alguns miRNAs, como o miRNA-146a, é aumentada em pacientes diabéticos e hiperglicêmicos, enquanto o miRNA-126 circulante é reduzido. Foram administrados 8 mg/dia de AST por via oral ou placebo a um grupo de 44

pacientes durante de 8 semanas, todos com idades entre 30 e 60 anos, que sofriam de DM2. A suplementação de AST diminuiu os níveis plasmáticos de MDA e IL-6 ($P < 0,05$), além de reduzir o nível de expressão de miR-146a ao longo do tempo ($P < 0,05$) comparado com o placebo. Enquanto isso, um aumento no nível de miR-126 foi detectado, mas não foi estatisticamente significativo (SHOKRI-MASHHADI; TAHMASEBI; MOHAMMADI-ASL; ZAKERKISH *et al.*, 2021).

A AST atua como um antioxidante e, nos últimos anos, ocorreu uma crescente atenção para seu emprego na prevenção de condições como diabetes e aterosclerose. Foram analisados os efeitos da suplementação de AST por 12 semanas nos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c), perfis lipídicos e parâmetros bioquímicos. Os participantes também foram submetidos a um teste oral de tolerância à glicose (TOTG) de 75 g, teste de função endotelial vascular e medição da área de gordura visceral. Cinquenta e três voluntários japoneses saudáveis, incluindo indivíduos pré-diabéticos, com idade de 20 a 74 anos foram suplementados com 12mg/dia de AST ou placebo. Após a suplementação de AST por 12 semanas, os níveis de glicose após 120 min em TOTG de 75 g diminuíram em comparação com aqueles antes da suplementação. Além disso, os níveis de HbA1c ($5,64 \pm 0,33$ vs. $5,57 \pm 0,39\%$ ($p < 0,05$), apolipoproteína E ($4,43 \pm 1,29$ vs. $4,13 \pm 1,24$ mg/dL ($p < 0,05$) e VLDL modificada com MDA ($87,3 \pm 28,6$ vs. $76,3 \pm 24,6$ U/L ($p < 0,05$) foram também diminuídos, enquanto os níveis de colesterol total (CT), TG e HDL permaneceram inalterados. O índice de Matuda, que é um dos parâmetros de resistência à insulina, melhoraram no grupo AST em comparação aos resultados prévios à suplementação. AST diminuiu o nível de HbA1c em voluntários saudáveis e indivíduos com pré-diabetes (URAKAZE; KOBASHI; SATOU; SHIGETA *et al.*, 2021).

A suplementação da AST em terapia combinada com metformina avalia a redução do estresse oxidativo e a defesa antioxidante em pacientes com DM2. Cinquenta indivíduos iranianos com idade entre 20 e 60 anos diagnosticados com DM2 foram suplementados com 10 mg/dia com AST+metformina ou placebo+metformina por 12 semanas. A concentração de MDA e a capacidade antioxidante total (TAC) sérica foram avaliadas como índices oxidativos. Também foi avaliado o Fator nuclear derivado de eritróide 2 (Nrf2) como o fator de transcrição mais crítico da defesa antioxidante. Além disso, a atividade das enzimas antioxidantes, superóxido dismutase (SOD) e catalase foram calculadas. A combinação de suplementação de AST-metformina causou um aumento significativo nas atividades de SOD e catalase, bem como induziu a expressão da proteína Nrf2 em comparação com o grupo placebo. No entanto, não teve um efeito significativo nos níveis de MDA e TAC. A AST controlou o estresse oxidativo por meio de um efeito sinérgico com a metformina e melhorou a

capacidade antioxidante geral ao induzir o fator de transcrição e ativar a SOD e a catalase em pacientes com DM2. Como resultado, a terapia combinada de AST e metformina pode ser considerada benéfica na modificação do estresse oxidativo e na prevenção de complicações do DM2 (ROUSTAEI RAD; MOVAHEDIAN; FEIZI; AMINORROAYA *et al.*, 2022) (TABELA 5).

4.5.4 Desempenho físico e oxidação de gordura

Esta revisão de escopo identificou que homens e mulheres saudáveis foram recrutados em 3 estudos para investigar o efeito do suplemento dietético contendo AST no desempenho físico, oxidação de gordura e estresse oxidativo (TABELA 6).

O efeito da suplementação de AST no desempenho e oxidação de gordura durante um contra-relógio de ciclismo de 40 km foi avaliado no Reino Unido em 12 ciclistas do sexo masculino treinados recreativamente. Esses indivíduos tinham entre 21 e 33 anos de idade e foram suplementados com AST 12mg/dia ou placebo por 7 dias (1 semana). Frequência cardíaca, classificações de fadiga e avaliações de esforço percebido para o corpo inteiro e membros inferiores foram medidos a cada 10 km. Uma amostra de sangue capilar por picada no dedo foi coletada em repouso e a cada 10 km durante o desempenho no contra-relógio para determinar o lactato sanguíneo, glicose e triglicerídeos. O ar expirado respiração a respiração foi obtido durante o 10°, 20°, 30° e 40° km do contra-relógio. Os dados dos gases respiratórios foram então usados para calcular as taxas de oxidação de gordura corporal e carboidratos (FATox e CHox, respectivamente). O tempo para completar o contra-relógio de ciclismo de 40 km melhorou em $1,2 \pm 1,7\%$ após a suplementação de AST, de $70,76 \pm 3,93$ min na condição placebo para $69,90 \pm 3,78$ min na condição com AST. As taxas de oxidação de gordura corporal total também foram maiores e a taxa de troca respiratória menor entre 39–40 km na condição de AST (BROWN; WARNER; DEB; GOUGH *et al.*, 2021).

Por outro lado, a influência da adição de AST à capacidade de locomoção e à diminuição do estresse oxidativo foi examinada em um grupo de 24 idosos saudáveis, com idades entre 67 e 95 anos, que residiam em instituições de longa permanência para idosos no Japão. Os indivíduos do grupo AST receberam suplementação com 24 mg/dia; enquanto o outro grupo ingeriu placebo por 16 semanas. Esses indivíduos foram comparados usando medidas de componentes corporais (peso corporal, porcentagem de massa muscular e porcentagem de gordura corporal), níveis séricos de d-ROM, distância percorrida em 6 minutos de caminhada, níveis de lactato sanguíneo após o teste de caminhada de 6 minutos e força muscular (pico de

torque de extensão do joelho e a força de preensão manual). A distância percorrida foi significativamente maior no grupo da AST do que no grupo placebo, apesar de uma redução significativa nos níveis de lactato após caminhada. No entanto, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos na massa e força muscular. Não foram encontradas diferenças significativas na composição corporal em nenhum dado. O suplemento de AST durante 16 semanas é eficaz para aumentar a capacidade de resistência dos idosos. Portanto, efeito foi provavelmente acompanhado por um aumento na resistência em vez de um aumento na força muscular (NAKANISHI; KANAZASHI; TANAKA; FUJINO, 2022).

A suplementação de AST foi avaliada em homens finlandeses saudáveis afim de avaliar a peroxidação lipídica, absorção da AST na corrente sanguínea e a segurança deste suplemento. Foi examinado um grupo de 40 indivíduos com idade entre 19 e 33 anos, em que metade ingeriu placebo e outra metade ingeriu 8 mg/dia de AST durante 3 meses (aproximadamente 13 semanas). Os parâmetros avaliados nesses indivíduos foram: perfil lipídico, pressão arterial, hemoglobina, hematocrito, eritrócitos, marcadores inflamatórios (IL-6 e IL-2, proteína C reativo), leucócitos e enzimas do fígado como a TGP e gamma-glutamilttransferase. Foi observado que os níveis plasmáticos de ácidos graxos 12- e 15-hidroxi foram reduzidos de forma estatisticamente significativa no grupo AST ($p = 0,048$ e $p = 0,047$, respectivamente) durante a suplementação, mas não no grupo placebo. O estudo sugere que a absorção intestinal de AST entregue na forma de cápsulas é adequada e bem tolerada. Para os demais parâmetros avaliados não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo AST e placebo (KARPPI; RISSANEN; NYSSÖNEN; KAIKKONEN *et al.*, 2007) (TABELA 6)..

4.5.5 Função cognitiva

Homens e mulheres saudáveis foram recrutados em dois estudos para investigar o efeito do suplemento dietético contendo extrato rico em AST sobre a função cognitiva (TABELA 7).

O primeiro estudo foi realizado no Japão e avaliou 54 indivíduos entre 45 e 54 anos, suplementados com 4 unidades diárias de geleias (2 após café da manhã e 2 após jantar), sendo cada geleia fonte de 2 mg de AST. Assim, a suplementação diária de AST alcançou a concentração de 8 mg/dia e ocorreu durante 8 semanas (HAYASHI; ISHIBASHI; MAOKA, 2018). A fonte de obtenção da AST desse estudo foi a *Paracoccus carotinifaciens*, uma bactéria Gram-negativa aeróbia isolada do solo (TSUBOKURA; YONEDA; MIZUTA, 1999). Os

grupos foram comparados utilizando testes de memória de palavras, fluência verbal e Stroop. O grupo da AST experimentou um aumento ($0,173 \pm 0,058 \mu\text{g/ml}$) no nível de AST no sangue quando comparado ao grupo placebo. No entanto, não houve diferenças significativas nos resultados dos testes entre os grupos AST e placebo. Por outro lado, uma análise de subgrupo foi realizada após a divisão dos indivíduos nas faixas etárias <55 anos e ≥ 55 anos. O resultado de "palavras lembradas após 5 minutos" no teste de memória de palavras aplicados a indivíduos <55 anos demonstrou melhora significativa no grupo AST quando comparado ao grupo placebo. Este melhor desempenho da AST não foi observado em indivíduos com idade ≥ 55 anos (HAYASHI; ISHIBASHI; MAOKA, 2018).

O segundo estudo, também realizado no Japão, avaliou 89 indivíduos ($55,7 \pm 3,7$ anos de idade) que se queixavam de esquecimento relacionado à idade. Este estudo teve como objetivo validar os efeitos benéficos da AST obtida da *Haematococcus pluvialis* na avaliação da função cognitiva em seres humanos. Baseado nos resultados preliminares da pesquisa, uma dose elevada de 12 mg/dia e uma dose baixa de 6 mg/dia foram avaliadas num período de 12 semanas de suplementação. Essas dosagens foram selecionadas para avaliar a existência de uma eventual resposta à dosagem. A função cerebral foi avaliada utilizando os testes CogHealth e *Groton Maze Learning Test* (GMLT), permitindo a obtenção de medidas objetivas em um amplo número de indivíduos. As pontuações da bateria CogHealth melhoraram somente no grupo de alta dosagem (12 mg de astaxantina/dia) após 12 semanas. As pontuações do GMLT melhoraram nos grupos de baixa dosagem (6 mg de astaxantina/dia) e de alta dosagem comparado ao grupo placebo (KATAGIRI; SATOH; TSUJI; SHIRASAWA, 2012) (TABELA 7).

4.5.6 Rejuvenescimento e proteção antioxidante da pele

Indivíduos saudáveis foram recrutados em 2 estudos para investigar o efeito da AST no rejuvenescimento e proteção da pele (TABELA 8).

A AST foi suplementada em trinta e uma pessoas de ambos o sexo para avaliar alterações morfológicas relacionadas à idade dos componentes residuais da superfície da pele (RSSC) em voluntários de meia-idade. Os participantes foram analisados na cidade de Saratov na Rússia e tinham mais de 40 anos. Eles foram suplementados com 4 mg/dia de AST por 4 semanas. Não havia grupo de controle separado (placebo), mas foi usado o design longitudinal ("antes-depois"), garantindo que o ponto inicial (pré-suplementação) do estudo serviu como um controle interno para medições pós-intervenção feitas em cada participante do estudo. Amostras

de sangue foram coletadas nos dias 0, 15 e 29 para medir os níveis plasmáticos de MDA que permitiram avaliar o estresse oxidativo sistêmico. Análises morfológicas com amostras RSSC foram coletadas usando swabs de poliéster da superfície da pele facial (lados do nariz) nos dias 0 e 29. Quando os níveis de MDA nos dias 15 e 29 foram expressos como % do valor inicial (dia 0), a quantidade de MDA detectável no dia 15 foi de 88,8% do inicial, e esse valor diminuiu ainda mais para 78,3% no final do estudo (dia 29). A descamação de corneócitos em amostras colhidas antes da AST consumo (dia 0) e após quatro semanas de ingestão de AST (dia 29) foram reduzidos na maioria dos voluntários (CHALYK; KLOCHKOV; BANDALETOVA; KYLE *et al.*, 2017).

O papel protetor da AST para a deterioração da pele induzida por radiação UV em pessoas saudáveis foi avaliada em 22 indivíduos japoneses com idade de 30 a 56 anos. Uma cápsula de AST de 4 mg ou placebo foi administrada todos os dias durante 9 semanas. Para avaliar o efeito dos raios UV na pele, foi utilizado a pele do dorso da área a ser avaliada, pois costuma receber menos exposição solar diária. Foi determinada a dose mínima de eritema e analisadas as mudanças na umidade provocadas pela exposição aos raios UV, assim como a perda transepidermica de água, no início do estudo e após 9 semanas de suplementação. As condições subjetivas da pele foram avaliadas por meio da escala visual analógica. Esses valores foram medidos em 1 e 7 dias após a irradiação. Uma área não irradiada perto da área irradiada foi usada para normalização. Estas condições objetivas da pele foram avaliadas antes e depois da suplementação. Para condições subjetivas semanais da pele foi analisada “textura da pele”, “clareza da pele”, “melhoria da pele áspera”, “melhoria dos pés de galinha”. O grupo de AST apresentou aumento da dose mínima de eritema em comparação com o placebo. Além disso, o grupo da AST teve uma perda reduzida de umidade da pele na área irradiada em comparação com o placebo. As condições subjetivas da pele para “melhoria da pele áspera” e “textura” em áreas não irradiadas foram significativamente melhoradas pela AST. A AST parece proteger a deterioração da pele induzida por UV e ajuda a manter a pele saudável em pessoas saudáveis. Não houve diferenças significativas em “clareza da pele”, “melhoria dos pés de galinha”, “melhoria da opacidade da pele” e “melhoria dos sulcos nasolabiais” (ITO; SEKI; UEDA, 2018) (TABELA 8).

4.5.7 Acuidade visual

Homens e mulheres japonesas envolvidos em trabalho regular com computador, frequentemente apresentam fadiga ocular. Os efeitos de uma dieta que inclui AST foram

examinados em um conjunto de pessoas que desempenham atividades no computador. Cinquenta e nove adultos saudáveis foram suplementados com 9 mg/dia de AST ou placebo por 6 semanas. A acuidade visual, a acuidade visual funcional e a taxa de constrição da pupila foram medidas antes e depois do trabalho terminal de exibição visual. Em participantes com idade ≥ 40 anos, a acuidade visual após o trabalho terminal de exibição visual demonstrou um maior efeito protetor no grupo AST versus o grupo controle ($p < 0,05$). Em participantes com menos de 40 anos, nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos AST e controle. Além disso, nenhuma diferença significativa foi encontrada na acuidade visual funcional e na taxa de constrição pupilar entre os grupos AST e controle. Esses resultados sugerem que a AST reduz o estresse oxidativo causado pelo trabalho do terminal de exibição visual em pessoas de meia-idade e idosos (SEKIKAWA; KIZAWA; LI; MIURA, 2023) (TABELA 9).

4.5.8 Melhora o sono

A suplementação de AST foi investigada sobre o estado de estresse e sono em indivíduos japoneses. Cinquenta e quatro voluntários com idade de 20 a 64 anos foram suplementados com 12 mg/dia de AST ou placebo por 8 semanas. Foram avaliados com o *Profile of Mood States 2nd Edition* para estresse e *Oguri-Shirakawa-Azumi Sleep Inventory* para a versão de meia-idade e idade para dormir. Não foram observadas diferenças significativas entre grupos no estresse e no sono. Uma análise de subgrupo foi realizada após a divisão dos sujeitos em dois grupos: aqueles que pontuaram > 65 e aqueles que pontuaram ≤ 65 na dimensão "Depressão-Dejeção" do *Profile of Mood States 2nd Edition*. O sono de indivíduos que pontuaram > 65 ("Depressão-Dejeção") mostrou melhora significativa no grupo AST em comparação com o grupo placebo, enquanto nenhuma melhora significativa foi observada no estresse e nos outros parâmetros (HAYASHI; KAWAMURA; KAWASHIMA; UEMURA *et al.*, 2020) (TABELA 10).

4.5.9 Perfil lipídico

Nesta revisão, é possível caracterizar a AST como um suplemento com propriedades antioxidantes e, atualmente, está sendo avaliada para determinar sua capacidade de inibir a oxidação do LDL, associada ao desenvolvimento da aterosclerose.

Vinte e quatro voluntários japoneses saudáveis com idade média de 28 anos foram suplementados com concentrações crescentes de AST: 1,8 mg, 3,6 mg, 14,4 mg ou 21,6 mg. Seis indivíduos foram examinados como controle. A suplementação se deu por 14 dias (2 semanas). Os níveis séricos de lipídios (CT, TG, LDL, HDL) e níveis de apolipoproteína foram avaliadas. Os níveis séricos de CT, TG, LDL, HDL e apolipoproteína não se alteraram significativamente durante o estudo. O tempo de latência do LDL foi maior (5,0, 26,2, 42,3 e 30,7%, respectivamente) em comparação ao dia 0 após consumir AST nas doses de 1,8, 3,6, 14,4 e 21,6 mg por 14 dias em comparação com o dia 0, mas não houve diferença na oxidação de LDL entre o dia 0 (lag time $59,9 \pm 7,2$ min) e o dia 14 ($57,2 \pm 6,0$ min) no grupo controle (IWAMOTO; HOSODA; HIRANO; KURATA *et al.*, 2000) (TABELA 11).

4.5.10 Fatores antropométricos

Em homens com obesidade, a combinação de treinamento funcional de alta intensidade com suplementação de AST resulta na redução dos níveis de adipocinas e fatores de risco cardiovascular. Sessenta e oito homens iranianos com obesidade, apresentando índice de massa corporal (IMC) médio de 33,6 kg/m² e idade entre 19 e 36 anos foram estratificados aleatoriamente em quatro grupos de dezessete indivíduos cada: grupo controle, grupo suplemento, grupo treinamento e grupo treinamento mais suplemento. Os participantes foram submetidos a 12 semanas de tratamento com AST ou placebo (cápsula de 20 mg/dia). O protocolo de treinamento consistiu em 36 sessões de treinamento funcional de alta intensidade, 60 min/sessões e três sessões/semana. Perfis metabólicos, composição corporal, medidas antropométricas, índices cardiorrespiratórios, níveis de adipocina e fatores de diferenciação de crescimento 8 e 15 (GDF8 e GDF15)] foram medidos. Os resultados indicam que 12 semanas de suplementação de AST e treinamento físico diminuíram os níveis de adipocinas, a composição corporal, fatores antropométricos como o IMC e melhoraram os perfis lipídico e metabólico. Esses benefícios foram maiores em homens obesos que praticaram exercícios e usaram suplementação de AST (SAEIDI; NOURI-HABASHI; RAZI; ATAEINOSRAT *et al.*, 2023) (TABELA 12).

4.5.11 Condições variadas

Algumas condições variadas como o estudo da concentração plasmática, absorção, segurança e biodisponibilidade da AST foram relacionadas em 4 artigos identificados (TABELA 13).

A concentração plasmática foi avaliada antes e depois da suplementação de AST em indivíduos de meia-idade e idosos japoneses. Vinte indivíduos com idade de 40 a 69 anos foram suplementados com AST nas doses de 1mg ou 3mg por dia durante 12 semanas. O sangue foi coletado, depois de terem jejuado durante a noite, antes e depois do período de suplementação (no início e após 4 e 12 semanas). A suplementação com AST oportunizou concentração maior após 4 e 12 semanas nos níveis plasmáticos, quando comparado às análises prévias (tempo 0 semanas) (MIYAZAWA; NAKAGAWA; KIMURA; SATOH, 2011).

A cinética da AST no plasma e eritrócitos (glóbulos vermelhos) foi avaliada em 4 adultos holandeses saudáveis com idade entre 29 a 41 anos. Os indivíduos foram suplementados com uma única dose oral de 40 mg. A concentração de AST no plasma e nos eritrócitos foi mensurada durante 72 h. Posteriormente, após 5 dias da primeira dose de 40mg, uma dose diária de 8 mg/dia foi administrada durante 17 dias. A concentração de AST no plasma e eritrócitos foi avaliada todas as manhãs. Quanto à dose única de 40mg, a AST plasmática atingiu um pico (de 79 para 315 nmol/L) após 8 h e depois declinou (meia-vida, 18 h). Em 72 h, a AST plasmática havia retornado à linha de base. A AST nos eritrócitos atingiu um pico (de 63 para 137 nmol/L células compactadas) em 12 h e posteriormente desapareceu (meia-vida, 28 h). Durante a dose diária, a AST plasmática aumentou até o dia 10 (187 nmol/L) e depois diminuiu para uma concentração estável semelhante à alcançada após 2 dias. A AST oral é rapidamente absorvida e incorporada nas hemácias. O rápido declínio subsequente sugere que, para um status acima da linha de base, a AST deve ser consumida diariamente (RUIZ-NÚÑEZ; SCHUITEMAKER; DIJCK-BROUWER; MUSKIET, 2014).

Outro estudo sobre a absorção da AST, nesta oportunidade combinada a hábitos tabágicos foi conduzido com 20 indivíduos japoneses homens e mulheres de 18 a 60 anos. A suplementação foi realizada por meio de três diferentes tratamentos: 40 mg AST 2h antes da refeição, 40 mg AST 10 min após refeição e 40mg AST 10 min após refeição de tabágicos. Os 3 grupos foram suplementados por 12 semanas. Amostragem de sangue foi realizada antes (0) e 4, 6, 8, 24, 72 e 168 h após a administração de AST. Análises hematológicas, bioquímicas sanguíneas e de AST também foram conduzidos nas amostras de sangue de 0 e 168 horas. A concentração sérica de AST do grupo antes da refeição aumentou até o horário de 8 horas, diminuindo gradativamente após esse período. No grupo pós-refeição, a concentração sérica de AST aumentou gradualmente até o tempo de 24 h. Depois de um lento diminuir, em comparação

com o grupo antes da refeição, a concentração sérica de AST também voltou ao nível inicial após o ponto de tempo de 168 h. A concentração sérica de AST do grupo pós-refeição fumante aumentou até o ponto de tempo de 6 horas, e a partir daí foi diminuindo gradativamente até atingir o nível inicial após 168 horas. A biodisponibilidade do grupo após a refeição foi significativamente superior ao do grupo antes das refeições. O ato de fumar teve um impacto significativo na farmacocinética, levando a uma diminuição no tempo de concentração sérica de AST após a sua administração (OKADA; ISHIKURA; MAOKA, 2009).

Com o objetivo de analisar a segurança no consumo do suplemento de AST, um estudo foi realizado com 35 americanos saudáveis com idade entre 35 e 69 anos. Os indivíduos foram suplementados com 6mg/dia de AST ou placebo durante 8 semanas. Testes de pressão arterial e química do sangue, incluindo um painel metabólico abrangente e contagem de células sanguíneas, foram realizados no início do estudo e após 4 e 8 semanas de suplementação. Não foram detectadas diferenças significativas entre os grupos tratamento e placebo após 8 semanas de suplementação com o extrato de algas nos parâmetros analisados. Esses achados indicam que a ingestão diária de 6 mg de AST é segura para indivíduos adultos em boa saúde (SPILLER; DEWELL, 2003) (TABELA 13).

TABELA 3- ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DA AST SOBRE A AÇÃO ANTIOXIDANTE (N=7)

(continua)

Autor, ano	Condição avaliada	Desenho de estudo	Participantes	Perfil	Composição	Concentração (mg)	Comparador	Duração tratamento	Conclusão	Efeito
CHOI et al., 2011	Estresse Oxidativo	ECR	33	Adultos com sobrepeso e obesos	AST	5 e 20	Placebo	3 semanas	Melhorou os biomarcadores de estresse oxidativo, suprimindo a peroxidação lipídica e estimulando a atividade do sistema de defesa antioxidante	Positivo
KIM et al., 2011	Estresse Oxidativo	ECR	78	Adultos fumantes	AST proveniente de <i>Haematooccus pluvialis</i>	5, 20 e 40	Placebo	3 semanas	AST previne danos oxidativos em fumantes e estimula sistema antioxidante	Positivo

(continua)

PETYAEV et al., 2018	Marcadores de hipóxia e estresse oxidativo	ECR	32	Indivíduos idosos saudáveis	AST	7 + chocolate amargo	Chocolate amargo	4 semanas	Chocolate amargo + AST aumenta a biodisponibilidade da AST, diminuindo o estado oxidativo em idosos.	Positivo
BARALIC et al., 2012	Estresse Oxidativo	ECR	40	Jogadores de futebol do sexo masculino saudáveis	AST proveniente de <i>Haematococcus pluvialis</i>	4	Placebo	90 dias (cerca de 12 semanas)	AST melhorou a atividade antioxidante endógena	Positiva
MCALLISTER et al., 2022	Estresse Oxidativo	ECR	14	Homens saudáveis	AST	6	Placebo	4 semanas	AST melhorou a atividade antioxidante endógena	Positiva
NAKAGAWA et al., 2011	Peroxidação fosfolipídica	ECR	30	Indivíduos saudáveis	AST proveniente de <i>Haematococcus pluvialis</i>	6 e 12	Placebo	12 semanas	AST diminuiu biomarcadores de estresse oxidativo	Positivo
DIORDJEVIC et al., 2012	Marcadores de estresse oxidativo	ECR	32	Jogadores de futebol do sexo	AST proveniente de	4	Placebo	90 dias (cerca de	AST pode prevenir o exercício a induzir	Positivo

(conclusão)

masculino saudáveis	<i>Haematococcus pluvialis</i>	12 semanas)	a produção de radicais livres e a depleção da defesa antioxidante não enzimática
------------------------	------------------------------------	----------------	---

FONTE: A autora (2023)

LEGENDA: AST (astaxantina); ECR (ensaio clínico randomizado); mg (miligrama); n (número de estudos).

TABELA 4 - ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE AST NA MODULAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE E INFLAMAÇÃO (N=4)

Autor, ano	Condição avaliada	Desenho de estudo	Participantes	Perfil	Composição	Concentração (mg)	Comparador	Duração tratamento	Conclusão	Efeito
CHEN et al., 2017	Parâmetros hepáticos e leucocitários em mulheres climatéricas saudáveis	ECR	29	Mulheres climatéricas saudáveis	AST	12	Placebo	3 meses	AST diminuiu	Positivo
BARALIC et al., 2015	Estresse oxidativo e inflamação em jovens jogadores de futebol.	ECR	40	Jogadores de futebol	AST proveniente de <i>Haematococcus pluvialis</i>	4	Placebo	90 dias (cerca de 12 semanas)	AST previne inflamação induzida pelo treinamento físico rigoroso.	Positivo
PARK et al., 2010	Estresse oxidativo e a inflamação	ECR	42	Mulheres adultas jovens saudáveis	AST proveniente de <i>Haematococcus pluvialis</i>	2 e 8	Placebo	8 semanas	AST melhorou a resposta imune e diminuiu biomarcador de dano	Positivo

(continua)

(conclusão)

BLOOMER et al., 2005	Lesão muscular após exercício excêntrico em homens treinados em resistência	ECR	20	Homens saudáveis	AST proveniente de <i>Haemotococcus pluvialis</i>	8	Placebo	3 semanas	AST não atenuou a lesão muscular após exercício excêntrico em homens treinados em resistência	Nulo	oxidativo e inflamação	

FONTE: A autora (2023)

LEGENDA: AST (astaxantina); ECR (ensaio clínico randomizado); mg (miligrama); n (número de estudos).

TABELA 5 - ESTUDO DE INTERVENÇÃO COM AST SOBRE DIABETES MELLITUS 2 (N=3)

Autor, ano	Condição avaliada	Desenho de estudo	Participantes	Perfil	Composição	Concentração (mg)	Comparador	Duração tratamento	Conclusão	Efeito
SHOKRI-MASHHADI et al., 2021	Níveis circulantes de malondialdeído (MDA) e interleucina 6 (IL-6) e a expressão de miR-146a e miR-126	ECR	44	Pacientes com Diabetes Mellitus	AST proveniente de <i>Haematococcus pluvialis</i>	8	Placebo	8 semanas	AST diminuiu marcadores de doenças (MDA, miR-146a, IL-6)	Positivo
URAKAZE et al., 2021	Metabolismo da glicose e lipoproteína de baixa densidade (LDL)	ECR	53	Indivíduos saudáveis ou com pré-diabetes	AST proveniente de <i>Haematococcus pluvialis</i>	12	Placebo	12 semanas	AST diminui HbA1, glicose e LDL em pessoas saudáveis ou pré diabéticos.	Positivo
ROUSTAEI RAD et al., 2022	Índices oxidativos e	ECR	50	Pacientes com Diabetes	AST e metformina	10mg de AST + metformina	Placebo + metformina	12 semanas	A terapia combinada de AST e	Positivo

(continua)

(conclusão)

defesas	Mellitus	metformina
antioxidantes	2	pode ser considerada benéfica na modificação do estresse oxidativo e na prevenção de complicações do DM2

FONTE: A autora (2023)

LEGENDA: AST (astaxantina); ECR (ensaio clínico randomizado); HbA1 (hemoglobina glicada); LDL (lipoproteína de baixa densidade); mg (miligrama); n (número de estudos).

TABELA 6 - ESTUDO DE INTERVENÇÃO DE AST NO DESEMPENHO FÍSICO E OXIDAÇÃO DE GORDURA (N=3)

Autor, ano	Condição avaliada	Desenho de estudo	Participantes	Perfil	Composição	Concentração (mg)	Comparador	Duração tratamento	Conclusão	Efeito
BROWN et al., 2021	Desempenho físico e oxidação de gordura	ECR	12	Homens ciclistas saudáveis	AST	12	Placebo	7 dias (1 semana)	AST forneceu efeito ergogênico e melhorou a oxidação de gordura.	Positivo
NAKANISHI et al., 2022	Resistência da caminhada e a força muscular	ECR	24	Idosos saudáveis	AST	24	Placebo	16 semanas	AST contribuiu no Aumento na resistência em vez de um aumento na força muscular em adultos mais velhos.	Positivo
KARPPI et al., 2006	Peroxidação lipídica	ECR	40	Homens saudáveis	AST	8	Placebo	3 meses (cerca de 13 semanas)	AST diminui a oxidação de ácidos graxos	Positivo

FONTE: A autora (2023)

LEGENDA: AST (astaxantina); ECR (ensaio clínico randomizado); mg (miligramas); n (número de estudos).

TABELA 7 - ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE AST NA FUNÇÃO COGNITIVA (N=2)

Autor, ano	Condição avaliada	Desenho de estudo	Participantes	Perfil	Composição	Concentração (mg)	Comparador	Duração tratamento	Conclusão	Efeito
HAYASH I et al., 2018	Função cognitiva em indivíduos de meia-idade e idosos	ECR	54	Voluntários saudáveis	AST proveniente de <i>Paracoccus carotinifaciens</i>	8 mg	Placebo	8 semanas	AST melhorou função cognitiva de pessoas com idade entre 45 e 54 anos.	Positivo
KATAGI RI et al., 2012	Função cognitiva em indivíduos de meia-idade e idosos	ECR	89	Voluntários saudáveis com queixas de esquecimento relacionado à idade	AST proveniente de <i>Haematococcus pluvialis</i>	6 ou 12mg	Placebo	12 semanas	AST melhora a função cognitiva em idosos saudáveis.	Positivo

FONTE: A autora (2023)

LEGENDA: AST (astaxantina); ECR (ensaio clínico randomizado); mg (miligrama); n (número de estudos).

TABELA 8 - ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE AST NO REJUVEDESCIMENTO E AÇÃO ANTIOXIDANTE DA PELE (N=2)

Autor, ano	Condição avaliada	Desenho de estudo	Participantes	Perfil	Composição	Concentração (mg)	Comparador	Duração tratamento	Conclusão	Efeito
CHALYK et al., 2017	Alterações morfológicas da superfície da pele em voluntários de meia-idade	ECNR	31	Homens e mulheres saudáveis	AST	4	Nenhum	4 semanas	Resultou em uma diminuição significativa da concentração de MDA no plasma e pareceu inibir a descamação dos corneócitos	Positivo
ITO et al., 2018	Deterioração da pele induzida por UV	ECR	22	Homens e mulheres saudáveis	AST proveniente de <i>Haematococcus pluvialis</i>	4	Placebo	9 semanas	AST protege a pele de raios UV e diminui a perda de umidade	Positivo

FONTE: A autora (2023)

LEGENDA: AST (astaxantina); ECNR (ensaio clínico não-randomizado); ECR (ensaio clínico randomizado); mg (miligrama); n (número de estudos).

TABELA 9 - ESTUDO DE INTERVENÇÃO DA AST NA ACUIDADE VISUAL (N=1)

Autor, ano	Condição avaliada	Desenho de estudo	Participantes	Perfil	Composição	Concentração (mg)	Comparador	Duração tratamento	Conclusão	Efeito
SEKIKAWA et al., 2022	Acuidade visual em trabalhadores de VDT (Visual Display Terminal)	ECR	59	Homens e mulheres saudáveis	AST proveniente de <i>Haematococcus pluvialis</i>	9	Placebo	6 semanas	AST Melhora a acuidade visual em pessoas > 40 anos	Positivo

FONTE: A autora (2023)

LEGENDA: AST (astaxantina); ECR (ensaio clínico randomizado); mg (miligrama); n (número de estudos).

TABELA 10 - ESTUDO DE INTERVENÇÃO COM AST RELACIONADA AO SONO (N=1)

Autor, ano	Condição avaliada	Desenho de estudo	Participantes	Perfil	Composição	Concentração (mg)	Comparador	Duração tratamento	Conclusão	Efeito
HAYASHI et al., 2020	Estado de estresse e sono	ECR	54	Indivíduos saudáveis	AST proveniente de <i>Paracoccus carotinifaciens</i>	12	Placebo	8 semanas	AST pode melhorar o sono	Positivo

FONTE: A autora (2023)

LEGENDA: AST (astaxantina); ECR (ensaio clínico randomizado); mg (miligrama); n (número de estudos).

TABELA 11 - ESTUDOS DE INTERVENÇÃO COM AST NA MODULAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO (N=1)

Autor, ano	Condição avaliada	Desenho de estudo	Participantes	Perfil	Composição	Concentração (mg)	Comparador	Duração tratamento	Conclusão	Efeito
IWAMOTO et al., 2000	Inibição da Oxidação da Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL)	ECNR	24	Indivíduos saudáveis	AST	1,8 mg, 3,6 mg, 14,4 mg e 21,6 mg	Placebo	14 dias (2 semanas)	AST inibe a oxidação de LDL	Positivo

FONTE: A autora (2023)

LEGENDA: AST (astaxantina); ECNR (ensaio clínico não-randomizado); mg (miligrama); n (número de estudos).

TABELA 12 - ESTUDO DE INTERVENÇÃO COM AST SOBRE FATORES ANTROPOMÉTRICOS (N=1)

Autor, ano	Condição avaliada	Desenho de estudo	Participantes	Perfil	Composição	Concentração (mg)	Comparador	Duração tratamento	Conclusão	Efeito
SAEIDI et al., 2023	Níveis de adipocinas, resistência à insulina e perfis lipídicos	ECR	68	Homens com obesidade	AST	20	Placebo	12 semanas	AST + exercícios físicos diminuiriam os níveis de adipocinas, composição corporal, fatores antropométricos (IMC) e melhoraram os perfis lipídicos e metabólicos	Positivo

FONTE: A autora (2023)

LEGENDA: AST (astaxantina); ECR (ensaio clínico randomizado); mg (miligrama); n (número de estudos).

TABELA 13 - ESTUDOS DE INTERVENÇÃO AST COM FRENTE À CONDIÇÕES VARIADAS (N=4)

Autor, ano	Condição avaliada	Desenho de estudo	Participantes	Perfil	Composição	Concentração (mg)	Comparador	Duração tratamento	Conclusão	Efeito
MIYAZAWA et al., 2011	Concentrações plasmáticas	ECR	20	Indivíduos meia-idade e idosos saudáveis	AST proveniente de <i>Haematococcus pluvialis</i>	1 e 3	Nenhum	4 e 12 semanas	AST é encontrada nas concentrações plasmática com uso regular	Positivo
OKADA et al., 2009	Biodisponibilidade	ECNR	20	Indivíduos saudáveis fumantes e não fumantes	AST proveniente de <i>Haematococcus pluvialis</i>	40	Nenhum	12 semanas	Farmacocinética da AST é aumentada com a refeição e diminuída com o ato de fumar.	Positivo
RUIZ-NÚÑEZ et al., 2014	Cinética da AST no plasma e eritrócitos	ECNR	4	Indivíduos saudáveis	AST proveniente de <i>Haematococcus pluvialis</i>	40 e 8	Nenhum	72h após dose de 40mg e depois medidas	AST oral é rapidamente absorvida e incorporada nas hemácias.	Positivo

(continua)

(conclusão)

diárias	E o rápido
por 17	declínio sugere
dias de	que a AST
suplement	deve ser
ação de	tomada
8mg AST	diariamente.
8 semanas	Sem efeitos
Óleo de	colaterais
6	graves
AST	
proveniente de	
<i>Haematococcus</i>	
<i>pluvialis</i>	
Indivíduos	
saudáveis	
35	
ECR	
Segurança	
SPILLER et	
al., 2004	

FONTE: A autora (2023)

LEGENDA: AST (astaxantina); ECR (ensaio clínico não-randomizado); ECR (ensaio clínico randomizado); mg (miligrama); n (número de estudos).

5 CONCLUSÃO

Pesquisas realizadas nos últimos 20 anos avaliaram o uso de AST sobre a saúde humana, caracterizando-a como um suplemento alimentar com destacada capacidade antioxidante. Essa revisão possibilitou o mapeamento de publicações, destacando a predominância de efeitos positivos das intervenções com AST na prevenção de doenças como diabetes, envelhecimento da pele, transtornos cognitivos e sono, além da perda de acuidade visual e deslipidemias. No entanto, ainda que os estudos demonstrem a segurança de seu consumo, são necessárias maiores informações provenientes de estudos de intervenção humana, randomizados, controlados e realizados em grupos populacionais definidos. Pesquisas futuras poderão elucidar abordagens específicas, contribuindo para uma compreensão aprofundada das alegações de saúde relacionadas ao uso do AST como suplemento alimentar.

REFERÊNCIAS

ABIAD. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE INDÚSTRIA DE ALIMENTOS PARA FINS ESPECIAIS E CONGÊNERES Disponível em: <https://abiad.org.br/pesquisa-de-mercado-suplementos-alimentares/> Abiad - Pesquisa de Mercado - Suplementos Alimentares » Abiad. Acesso em: 09 out 2023.

AMBATI, R. R.; PHANG, S. M.; RAVI, S.; ASWATHANARAYANA, R. G. Astaxanthin: sources, extraction, stability, biological activities and its commercial applications--a review. **Mar Drugs**, 12, n. 1, p. 128-152, Jan 7 2014.

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 243, de 26 de julho de 2018. **Diário Oficial da União, Poder Executivo, DF, Brasília**, v. 144, p. 100, 2018a. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biotechadv.2010.07.003><http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.06.080><http://dx.doi.org/10.1016/j.bbapap.2013.06.007><https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2018.02309/full><http://dx.doi.org/10.1007/s13762->.

ANVISA. Instrução normativa - IN nº 28, de 26 de julho de 2018. Estabelece as listas de constituintes, de limites de uso, de argumentos e de rotulagem complementar dos suplementos alimentares. **Diário Oficial da União, Poder Executivo, DF, Brasília**, v. 2018, 2018b. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3898888/IN_28_2018_COMP.pdf/db9c7460-ae66-4f78-8576-dfd019bc9fa1.

ARKSEY, H.; O'MALLEY, L. Scoping studies: Towards a methodological framework. **International Journal of Social Research Methodology: Theory and Practice**, 8, n. 1, p. 19-32, 2005. Article.

BARALIC, I.; ANDJELKOVIC, M.; DJORDJEVIC, B.; DIKIC, N. *et al.* Effect of Astaxanthin Supplementation on Salivary IgA, Oxidative Stress, and Inflammation in Young Soccer Players. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, 2015, 2015. Article.

BARALIC, I.; DJORDJEVIC, B.; DIKIC, N.; KOTUR-STEVLJEVIC, J. *et al.* Effect of astaxanthin supplementation on paraoxonase 1 activities and oxidative stress status in young soccer players. **Phytotherapy Research**, 27, n. 10, p. 1536-1542, 2013. Article.

BARROS, M. P.; POPPE, S. C.; SOUZA-JUNIOR, T. P. Putative benefits of microalgal astaxanthin on exercise and human health. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 21, n. 2, p. 283-289, 2011. Article.

BLOOMER, R. J.; FRY, A.; SCHILLING, B.; CHIU, L. *et al.* Astaxanthin supplementation does not attenuate muscle injury following eccentric exercise in resistance-trained men. **International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism**, 15, n. 4, p. 401-412, 2005.

BROWN, D. R.; WARNER, A. R.; DEB, S. K.; GOUGH, L. A. *et al.* The effect of astaxanthin supplementation on performance and fat oxidation during a 40 km cycling time trial. **Journal of Science and Medicine in Sport**, 24, n. 1, p. 92-97, 2021. Article.

CAO, Y.; YANG, L.; QIAO, X.; XUE, C. *et al.* Dietary astaxanthin: an excellent carotenoid with multiple health benefits. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, 2021. Review.

CAPELLI, B.; BAGCHI, D.; CYSEWSKI, G. R. Synthetic astaxanthin is significantly inferior to algal-based astaxanthin as an antioxidant and may not be suitable as a human nutraceutical supplement. **Nutrafoods**, 12, n. 4, p. 145-152, 2013/12/01 2013.

CAROCHO, M.; FERREIRA, I. C. F. R. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. **Food and Chemical Toxicology**, 51, n. 1, p. 15-25, 2013. Review.

CHALYK, N. E.; KLOCHKOV, V. A.; BANDALETOVA, T. Y.; KYLE, N. H. *et al.* Continuous astaxanthin intake reduces oxidative stress and reverses age-related morphological changes of residual skin surface components in middle-aged volunteers. **Nutrition Research**, 48, p. 40-48, 2017. Article.

CHANG, M. X.; XIONG, F. Astaxanthin and its Effects in Inflammatory Responses and Inflammation-Associated Diseases: Recent Advances and Future Directions. **Molecules**, 25, n. 22, 2020. Review.

CHEN, J. T.; KOTANI, K. Effects of Astaxanthin on Liver and Leukocyte Parameters in Healthy Climacteric Women: Preliminary Data. **Journal of Medicinal Food**, 20, n. 7, p. 724-725, 2017. Letter.

CHOI, H. D.; KIM, J. H.; CHANG, M. J.; KYU-YOUN, Y. *et al.* Effects of astaxanthin on oxidative stress in overweight and obese adults. **Phytotherapy Research**, 25, n. 12, p. 1813-1818, 2011. Article.

DAVAN, I.; FAKURAZI, S.; ALIAS, E.; IBRAHIM, N. Ɔ. *et al.* Astaxanthin as a Potent Antioxidant for Promoting Bone Health: An Up-to-Date Review. **Antioxidants**, 12, n. 7, 2023. Review.

DJORDJEVIC, B.; BARALIC, I.; KOTUR-STEVLJEVIC, J.; STEFANOVIC, A. *et al.* Effect of astaxanthin supplementation on muscle damage and oxidative stress markers in elite young soccer players. **Journal of Sports Medicine and Physical Fitness**, 52, n. 4, p. 382-392, 2012.

DJULBEGOVIC, B.; GUYATT, G. H. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. **The Lancet**, 390, n. 10092, p. 415-423, 2017. Review.

DWYER, J. T.; COATES, P. M.; SMITH, M. J. Dietary supplements: Regulatory challenges and research resources. **Nutrients**, 10, n. 1, 2018. Review.

EDWARDS, J. A.; BELLION, P.; BEILSTEIN, P.; RÜMBELI, R. *et al.* Review of genotoxicity and rat carcinogenicity investigations with astaxanthin. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, 75, p. 5-19, 2016. Article.

GAMMONE, M. A.; RICCIONI, G.; D'ORAZIO, N. Marine carotenoids against oxidative stress: Effects on human health. **Marine Drugs**, 13, n. 10, p. 6226-6246, 2015. Review.

- GIANNACCARE, G.; PELLEGRINI, M.; SENNI, C.; BERNABEI, F. *et al.* Clinical applications of astaxanthin in the treatment of ocular diseases: Emerging insights. **Marine Drugs**, 18, n. 5, 2020. Review.
- HAAVISTO, E.; SILTANEN, H.; TOLVANEN, A.; HOLOPAINEN, A. Instruments for assessing healthcare professionals' knowledge and skills of evidence-based practice: A scoping review. **Journal of Clinical Nursing**, 32, n. 15-16, p. 4391-4407, 2023. Review.
- HAYASHI, M.; ISHIBASHI, T.; MAOKA, T. Effect of astaxanthin-rich extract derived from *Paracoccus carotinifaciens* on cognitive function in middle-aged and older individuals. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, 62, n. 2, p. 195-205, 2018. Article.
- HAYASHI, M.; KAWAMURA, M.; KAWASHIMA, Y.; UEMURA, T. *et al.* Effect of astaxanthin-rich extract derived from *Paracoccus carotinifaciens* on the status of stress and sleep in adults. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, 66, n. 2, p. 92-102, 2020.
- HIGUERA-CIAPARA, I.; FELIX-VALENZUELA, L.; GOYCOOLEA, F. M. Astaxanthin: A review of its chemistry and applications. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, 46, n. 2, p. 185-196, 2006.
- HIGUERA-CIAPARA, I.; FÉLIX-VALENZUELA, L.; GOYCOOLEA, F. M. Astaxanthin: A review of its chemistry and applications. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, 46, n. 2, p. 185-196, 2006. Review.
- HOCHMAN, B.; NAHAS, F. X.; DE OLIVEIRA FILHO, R. S.; FERREIRA, L. M. Research designs. **Acta Cirurgica Brasileira**, 20, n. SUPPL. 2, p. 2-9, 2005. Article.
- HUSSEIN, G.; GOTO, H.; ODA, S.; IGUCHI, T. *et al.* Antihypertensive potential and mechanism of action of astaxanthin: II. Vascular reactivity and hemorheology in spontaneously hypertensive rats. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, 28, n. 6, p. 967-971, 2005. Article.
- ISHIKAWA, C.; TAFUKU, S.; KADEKARU, T.; SAWADA, S. *et al.* Antiadult T-cell leukemia effects of brown algae fucoxanthin and its deacetylated product, fucoxanthinol. **International Journal of Cancer**, 123, n. 11, p. 2702-2712, 2008. Article.
- ITO, N.; SEKI, S.; UEDA, F. The protective role of astaxanthin for UV-induced skin deterioration in healthy people—a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Nutrients**, 10, n. 7, 2018.
- IWAMOTO, T.; HOSODA, K.; HIRANO, R.; KURATA, H. *et al.* Inhibition of low-density lipoprotein oxidation by astaxanthin. **Journal of atherosclerosis and thrombosis**, 7, n. 4, p. 216-222, 2000. Article.
- JOHNSON, E. A.; AN, G. H. Astaxanthin from microbial sources. **Critical Reviews in Biotechnology**, 11, n. 4, p. 297-326, 1991. Article.
- KAMIŃSKI, M.; KRĘGIELSKA-NAROŻNA, M.; BOGDAŃSKI, P. Determination of the Popularity of Dietary Supplements Using Google Search Rankings. **Nutrients**, v.12, n. 4, DOI: 10.3390/nu12040908.

KARPPI, J.; RISSANEN, T. H.; NYSSÖNEN, K.; KAIKKONEN, J. *et al.* Effects of astaxanthin supplementation on lipid peroxidation. **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**, 77, n. 1, p. 3-11, 2007. Article.

KATAGIRI, M.; SATOH, A.; TSUJI, S.; SHIRASAWA, T. Effects of astaxanthin-rich *Haematococcus pluvialis* extract on cognitive function: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, 51, n. 2, p. 102-107, Sep 2012.

KIM, J. H.; CHANG, M. J.; CHOI, H. D.; YOUN, Y. K. *et al.* Protective effects of haematococcus astaxanthin on oxidative stress in healthy smokers. **Journal of Medicinal Food**, 14, n. 11, p. 1469-1475, 2011.

LANDRIER, J.; MARCOTORCHINO, J.; TOURNIAIRE, F. Lipophilic micronutrients and adipose tissue biology. **Nutrients**, 4, n. 11, p. 1622-1649, 2012. Review.

LEVAC, D.; COLQUHOUN, H.; O'BRIEN, K. K. Scoping studies: Advancing the methodology. **Implementation Science**, 5, n. 1, 2010. Article.

LI, J. J.; GUO, C. Y.; WU, J. Y. Astaxanthin in Liver Health and Disease: A Potential Therapeutic Agent. **Drug Design Development and Therapy**, 14, p. 2275-2285, 2020.

MCALLISTER, M. J.; METTLER, J. A.; PATEK, K.; BUTAWAN, M. *et al.* Astaxanthin Supplementation Increases Glutathione Concentrations but Does Not Impact Fat Oxidation During Exercise in Active Young Men. **International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism**, 32, n. 1, p. 8-15, 2022. Article.

MEDHI, J.; KALITA, M. C. Astaxanthin: An algae-based natural compound with a potential role in human health-promoting effect: An updated comprehensive review. **Journal of Applied Biology and Biotechnology**, 9, n. 1, p. 114-123, 2021. Article.

MESQUITA, S. D. S.; TEIXEIRA, C. M. L. L.; SERVULO, E. F. C. Carotenoids: Properties, applications and market. **Revista Virtual de Quimica**, 9, n. 2, p. 672-688, 2017. Article.

MIYAZAWA, T.; NAKAGAWA, K.; KIMURA, F.; SATOH, A. Plasma carotenoid concentrations before and after supplementation with astaxanthin in middle-aged and senior subjects. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**, 75, n. 9, p. 1856-1858, 2011.

MOLIN, T. R. D.; LEAL, G. C.; MÜLLER, L. S.; MURATT, D. T. *et al.* Regulatory framework for dietary supplements and the public health challenge. **Revista de Saude Publica**, 53, p. 1-12, 2019. Article.

NAKAGAWA, K.; KIKO, T.; MIYAZAWA, T.; CARPENTERO BURDEOS, G. *et al.* Antioxidant effect of astaxanthin on phospholipid peroxidation in human erythrocytes. **British Journal of Nutrition**, 105, n. 11, p. 1563-1571, 2011.

NAKANISHI, R.; KANAZASHI, M.; TANAKA, M.; FUJINO, H. Impacts of Astaxanthin Supplementation on Walking Capacity by Reducing Oxidative Stress in Nursing Home

Residents. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, 19, n. 20, 2022. Article.

OKADA, Y.; ISHIKURA, M.; MAOKA, T. Bioavailability of astaxanthin in haematococcus algal extract: The effects of timing of diet and smoking habits. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**, 73, n. 9, p. 1928-1932, 2009. Article.

OUZZANI, M.; HAMMADY, H.; FEDOROWICZ, Z.; ELMAGARMID, A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, 5, n. 1, p. 210, 2016/12/05 2016.

PARK, J. S.; CHYUN, J. H.; KIM, Y. K.; LINE, L. L. *et al.* Astaxanthin decreased oxidative stress and inflammation and enhanced immune response in humans. **Nutrition and Metabolism**, 7, 2010. Article.

PATIL, A. D.; KASABE, P. J.; DANDGE, P. B. Pharmaceutical and nutraceutical potential of natural bioactive pigment: astaxanthin. **Natural Products and Bioprospecting**, 12, n. 1, 2022. Review.

PETERS, M. D. J.; GODFREY, C. M.; KHALIL, H.; MCINERNEY, P. *et al.* Guidance for conducting systematic scoping reviews. **International Journal of Evidence-Based Healthcare**, 13, n. 3, p. 141-146, 2015. Article.

PETYAEV, I. V.; KLOCHKOV, V. A.; CHALYK, N. E.; PRISTENSKY, D. V. *et al.* Markers of hypoxia and oxidative stress in aging volunteers ingesting lycosomal formulation of dark chocolate containing astaxanthin. **Journal of Nutrition, Health and Aging**, 22, n. 9, p. 1092-1098, 2018.

PHAM, M. T.; RAJIĆ, A.; GREIG, J. D.; SARGEANT, J. M. *et al.* A scoping review of scoping reviews: Advancing the approach and enhancing the consistency. **Research Synthesis Methods**, 5, n. 4, p. 371-385, 2014. Article.

ROUSTAEI RAD, N.; MOVAHEDIAN, A.; FEIZI, A.; AMINORROAYA, A. *et al.* Antioxidant effects of astaxanthin and metformin combined therapy in type 2 diabetes mellitus patients: A randomized double-blind controlled clinical trial. **Research in Pharmaceutical Sciences**, 17, n. 2, p. 219-230, 2022. Article.

RUIZ-NÚÑEZ, B.; SCHUITEMAKER, G. E.; DIJCK-BROUWER, D. A. J.; MUSKIET, F. A. J. Kinetics of plasma and erythrocyte-astaxanthin in healthy subjects following a single and maintenance oral dose. **Journal of Young Pharmacists**, 6, n. 1, p. 42-45, 2014. Article.

SACKETT, D. L.; ROSENBERG, W. M.; GRAY, J. A.; HAYNES, R. B. *et al.* Evidence based medicine: what it is and what it isn't. **Bmj**, 312, n. 7023, p. 71-72, Jan 13 1996.

SAEIDI, A.; NOURI-HABASHI, A.; RAZI, O.; ATAENOSRAT, A. *et al.* Astaxanthin Supplemented with High-Intensity Functional Training Decreases Adipokines Levels and Cardiovascular Risk Factors in Men with Obesity. **Nutrients**, 15, n. 2, 2023. Article.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, 11, 2007.

SATOH, A.; TSUJI, S.; OKADA, Y.; MURAKAMI, N. *et al.* Preliminary clinical evaluation of toxicity and efficacy of a new astaxanthin-rich *Haematococcus pluvialis* extract. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, 44, n. 3, p. 280-284, 2009. Article.

SEABRA, L. M. J.; PEDROSA, L. F. C. Astaxanthin: structural and functional aspects. **Revista De Nutricao-Brazilian Journal of Nutrition**, 23, n. 6, p. 1041-1050, Nov-Dec 2010.

SEKIKAWA, T.; KIZAWA, Y.; LI, Y.; MIURA, N. Effects of diet containing astaxanthin on visual function in healthy individuals: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, 72, n. 1, p. 74-81, 2023. Article.

SHOKRI-MASHHADI, N.; TAHMASEBI, M.; MOHAMMADI-ASL, J.; ZAKERKISH, M. *et al.* The antioxidant and anti-inflammatory effects of astaxanthin supplementation on the expression of miR-146a and miR-126 in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **International Journal of Clinical Practice**, 75, n. 5, 2021. Article.

SPILLER, G. A.; DEWELL, A. Safety of an astaxanthin-rich *Haematococcus pluvialis* algal extract: A randomized clinical trial. **Journal of Medicinal Food**, 6, n. 1, p. 51-56, 2003. Article.

TOMINAGA, K.; HONGO, N.; KARATO, M.; YAMASHITA, E. Cosmetic benefits of astaxanthin on humans subjects. **Acta Biochimica Polonica**, 59, n. 1, p. 43-47, 2012. Article.

TRICCO, A. C.; LILLIE, E.; ZARIN, W.; O'BRIEN, K. K. *et al.* PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. **Ann Intern Med**, 169, n. 7, p. 467-473, Oct 2 2018.

TSUBOKURA, A.; YONEDA, H.; MIZUTA, H. *Paracoccus carotinifaciens* sp. nov., a new aerobic Gram-negative astaxanthin-producing bacterium. **International Journal of Systematic Bacteriology**, 49, n. 1, p. 277-282, 1999. Article.

UENOJO, M.; MARÓSTICA JR, M. R.; PASTORE, G. M. Carotenoids: Properties, applications and biotransformation in flavor compounds. **Quimica Nova**, 30, n. 3, p. 616-622, 2007. Review.

URAKAZE, M.; KOBASHI, C.; SATOU, Y.; SHIGETA, K. *et al.* The beneficial effects of astaxanthin on glucose metabolism and modified low-density lipoprotein in healthy volunteers and subjects with prediabetes. **Nutrients**, 13, n. 12, 2021. Article.

YAMASHITA, E. Astaxanthin as a medical food. **Functional Foods in Health and Disease**, 3, n. 7, p. 254-258, 2013. Article.

YUAN, J. P.; PENG, J.; YIN, K.; WANG, J. H. Potential health-promoting effects of astaxanthin: A high-value carotenoid mostly from microalgae. **Molecular Nutrition and Food Research**, 55, n. 1, p. 150-165, 2011. Review.

ZHANG, J.; SUN, Z.; SUN, P.; CHEN, T. *et al.* Microalgal carotenoids: Beneficial effects and potential in human health. **Food and Function**, 5, n. 3, p. 413-425, 2014. Review.

APÊNDICE I – ESTRATÉGIA DE BUSCA

PUBMED

#1 astaxanthine [Supplementary Concept] OR astaxanthin*[Title/Abstract]

#2 "dietary supplement*" [Title/Abstract] OR "Dietary Supplements" [MeSH Terms] OR "functional food*" [Title/Abstract] OR "Functional Food" [MeSH Terms] OR nutraceutical* [Title/Abstract] OR "food supplement*" [Title/Abstract] OR diet [Title/Abstract]

#1 AND #2

SCOPUS

#1 TITLE-ABS-KEY (astaxanthin*)

#2 TITLE-ABS-KEY ("dietary supplement*" OR "functional food*" OR nutraceutical* OR "food supplement*" OR diet)

#1 AND #2

WEB OF SCIENCE

#1 TS=(astaxanthin*)

#2 TS=("dietary supplement*" OR "functional food*" OR nutraceutical* OR "food supplement*" OR diet)

#1 AND #2

APÊNDICE II – MOTIVOS DE EXCLUSÃO DOS ARTIGOS

TÍTULO	AUTORES	MOTIVO
Astaxanthin vs placebo on arterial stiffness, oxidative stress and inflammation in renal transplant patients (Xanthin): A randomised controlled trial.	Fassett, R. G.; Healy, H.; Driver, R.; Robertson, I. K.; Geraghty, D. P.; Sharman, J. E.; Coombes, J. S.;	Sem discussão do desfecho para AST
Zinc-rich oysters as well as zinc-yeast- and astaxanthin-enriched food improved sleep efficiency and sleep onset in a randomized controlled trial of healthy individuals.	Saito, H.; Cherasse, Y.; Suzuki, R.; Mitarai, M.; Ueda, F.; Urade, Y.;	Sem discussão do desfecho para AST
Astaxanthin Supplementation Does Not Affect Markers of Muscle Damage or Inflammation After an Exercise-Induced Muscle Damage Protocol in Resistance-Trained Males.	Waldman, H. S.; Bryant, A. R.; Parten, A. L.; Grozier, C. D.; McAllister, M. J.;	Não disponibilizado para leitura
Anti-photoaging by astaxanthin for skin.	Yamashita, E.	Anais de congresso
Enhanced antioxidant capacity and anti-ageing biomarkers after diet micronutrient supplementation	Balcerczyk, A.; Gajewska, A.; Macierzyńska-Piotrowska, E.; Pawelczyk, T.; Bartosz, G.; Szemraj, J.	Associação de AST
Effects of mixed carotenoids on adipokines and abdominal adiposity in children: A pilot study	Canas, J. A.; Lochrie, A.; McGowan, A.	Associação de AST

	G.; Hossain, J.; Schettino, C.; Balagopal, P. B.	
Efficacy of a red yeast rice based nutraceutical in large subgroups of hypercholesterolemic subjects in every day clinical practice	Cicero, A. F. G.; Benvenuti, C.	Associação de AST
A Polyphenol-Based Multicomponent Nutraceutical in Dysmetabolism and Oxidative Stress: Results from a Pilot Study.	Corsi, R.; Mosti, G.; Cavezzi, A.; Urso, SU; Dimitrova, G.; Fioroni, E.; Colucci, R.; Quinzi, V.;	Associação de AST
Improvement of Executive Function after Short-Term Administration of an Antioxidants Mix Containing Bacopa, Lycopene, Astaxanthin and Vitamin B12: The BLAtwelve Study.	Crosta, F.; Stefani, A.; Melani, F.; Fabrizzi, P.; Nizzardo, A.; Grassi, D.; Bocale, R.; Necozone, S.; Lombardi, F.; Castelli, V.; Cicero, A. F. G.; Cimini, A.; Ferri, C.; Desideri, G.;	Associação de AST
Choroidal Changes in Blood Flow in Patients with Intermediate AMD after Oral Dietary Supplement Based on Astaxanthin, Bromelain, Vitamin D3, Folic Acid, Lutein, and Antioxidants.	D'Aloisio, R.; Di Antonio, L.; Toto, L.; Rispoli, M.; Di Iorio, A.; Delvecchio, G.; Mastropasqua, R.;	Associação de AST
Changes in self-reported physical activity and health-related quality of life following 3-month astaxanthin supplementation in patients with heart failure: Results from a pilot study.	Ishiwata, S.; Kato, T.; Kasai, T.; Sato, A.; Yatsu, S.; Matsumoto, H.; Shitara, J.; Murata, A.; Shimizu, M.; Suda, S.; Matsue, Y.; Naito, R.; Hiki, M.; Daida, H.	Associação de AST

Single blind, multicentre, randomized, controlled trial testing the effects of a novel nutraceutical compound on plasma lipid and cardiovascular risk factors: Results of the interim analysis.	Trimarco, V.; Battistoni, A.; Tocci, G.; Coluccia, R.; Manzi, M. V.; Izzo, R.; Volpe, M.;	Associação de AST
Effect of antioxidant supplementation on exercise-induced cardiac troponin release in cyclists: a randomized trial.	Klinkenberg, L. J.; Res, P. T.; Haenen, G. R.; Bast, A.; van Loon, L. J.; van Dieijen-Visser, M. P.; Meex, S. J.;	Associação de AST
Effect of multiple dietary supplement containing lutein, astaxanthin, cyanidin-3-glucoside, and DHA on accommodative ability.	Kono, K.; Shimizu, Y.; Takahashi, S.; Matsuoka, S.; Yui, K.;	Associação de AST
Effects of a New Combination of Medical Food on Endothelial Function and Lipid Profile in Dyslipidemic Subjects: A Pilot Randomized Trial.	Landi, F.; Martone, A. M.; Salini, S.; Zazzara, B.; Calvani, R.; Marzetti, E.; Nesci, A.; Di Giorgio, A.; Giupponi, B.; Santoro, L.; Santoliquido, A.;	Associação de AST
A natural pharma standard supplement formulation to control treatment-related toxicity and oxidative stress in genitourinary cancer: a preliminary study.	Ledda, A.; Belcaro, G.; Dugall, M.; Luzzi, R.; Hosoi, M.; Feragalli, B.; Cotellesse, R.; Cosentino, V.; Cosentino, M.; Eggenhoffner, R.; Pellizzato, M.; Fratter, A.; Giacomelli, L.	Associação de AST

Building strength, endurance, and mobility using an astaxanthin formulation with functional training in elderly.	Liu, S. Z.; Ali, A. S.; Campbell, M. D.; Kilroy, K.; Shankland, E. G.; Roshanravan, B.; Marcinek, D. J.; Conley, K. E.;	Associação de AST
Astaxanthin supplementation enhances metabolic adaptation with aerobic training in the elderly.	Liu, S. Z.; Valencia, A. P.; VanDoren, M. P.; Shankland, E. G.; Roshanravan, B.; Conley, K. E.; Marcinek, D. J.;	Associação de AST
Long-term effects of nutraceuticals (berberine, red yeast rice, policosanol) in elderly hypercholesterolemic patients.	Marazzi, G.; Cacciotti, L.; Pelliccia, F.; Iaia, L.; Volterrani, M.; Caminiti, G.; Sposato, B.; Massaro, R.; Grieco, F.; Rosano, G.;	Associação de AST
Comparison of Low-Dose Statin Versus Low-Dose Statin + Armolipid Plus in High-Intensity Statin-Intolerant Patients With a Previous Coronary Event and Percutaneous Coronary Intervention (ADHERENCE Trial)	Marazzi, G.; Campolongo, G.; Pelliccia, F.; Quattrino, S.; Vitale, C.; Cacciotti, L.; Massaro, R.; Volterrani, M.; Rosano, G.;	Associação de AST
Usefulness of Nutraceuticals (Armolipid Plus) Versus Ezetimibe and Combination in Statin-Intolerant Patients with	Marazzi, G.; Pelliccia, F.; Campolongo, G.; Quattrino, S.; Cacciotti, L.; Volterrani,	Associação de AST

Dyslipidemia with Coronary Heart Disease.	M.; Gaudio, C.; Rosano, G.;	
Carotenoids and antioxidants in age-related maculopathy italian study: multifocal electroretinogram modifications after 1 year.	Parisi, V.; Tedeschi, M.; Gallinaro, G.; Varano, M.; Saviano, S.; Piermarocchi, S.	Associação de AST
Carotenoids in Age-related Maculopathy Italian Study (CARMIS): two-year results of a randomized study.	Piermarocchi, S.; Saviano, S.; Parisi, V.; Tedeschi, M.; Panozzo, G.; Scarpa, G.; Boschi, G.; Lo Giudice, G.;	Associação de AST
Nutraceutical approach to moderate cardiometabolic risk: Results of a randomized, double-blind and crossover study with Armolipid Plus.	Ruscica, M.; Gomaraschi, M.; Mombelli, G.; Macchi, C.; Bosisio, R.; Pazzucconi, F.; Pavanello, C.; Calabresi, L.; Arnoldi, A.; Sirtori, C. R.; Magni, P.;	Associação de AST
The role of nutraceuticals in the treatment of primary dyslipidemia.	Sanidas, E.; Grassos, C.;	Associação de AST
A combined effect of Cavacurcumin, Eicosapentaenoic acid (Omega-3s), Astaxanthin and Gamma -linoleic acid (Omega-6) (CEAG) in healthy volunteers- a randomized, double-blind, placebo-controlled study.	Birudaraju, D.; Cherukuri, L.; Kinninger, A.; Chaganti, B. T.; Shaikh, K.; Hamal, S.; Flores, F.; Roy, S. K.; Budoff, M. J.;	Associação de AST
Effects of a new nutraceutical substance on clinical and molecular	Serra, R.; Grande, R.; Butrico, L.; Buffone, G.; Calio, F.	Associação de AST

parameters in patients with chronic venous ulceration.	G.; Squillace, A.; Rizzo, B. A.; Massara, M.; Spinelli, F.; Ferrarese, A. G.; de Caridi, G.; Gallelli, L.; de Franciscis, S.;	
Cognitive effects of a dietary supplement made from extract of <i>Bacopa monnieri</i> , astaxanthin, phosphatidylserine, and vitamin E in subjects with mild cognitive impairment: A noncomparative, exploratory clinical study.	Zanotta, D.; Puricelli, S.; Bonoldi, G.;	Associação de AST
Eulipidemic effects of berberine administered alone or in combination with other natural cholesterol-lowering agents. A single-blind clinical investigation	Cícero, AF; Rovati, LC; Setnikar, I.	Associação de AST
Effect of nutraceutical with policosanol, berberine, red yeast rice, cassia nomame, astaxantine and Q10 coenzyme in patients with low-moderate dyslipidemia associated with intolerance to statins and metabolic syndrome.	Marchitto, N.; Sindona, F.; Fabrizio, A.; Mauti, M.; Andreozzi, S.; Dalmaso, S.; Raimondi, G.;	Associação de AST
Use of a lipid-lowering food supplement in patients on hormone therapy following breast cancer.	Zanardi, M.; Quirico, E.; Benvenuti, C.; Pezzana, A.;	Associação de AST
The Role of Nutraceutical Supplements, Monacolin K and Astaxanthin, and Diet in Blood Cholesterol Homeostasis in Patients with Myopathy.	Villano, I.; La Marra, M.; Allocca, S.; Iardi, C. R.; Polito, R.; Porro, C.; Chieffi, S.; Messina,	Associação de AST

	G.; Monda, V.; Di Maio, G.; Messina, A.;	
Supplementating with dietary astaxanthin combined with collagen hydrolysate improves facial elasticity and decreases matrix metalloproteinase-1 and -12 expression: A comparative study with placebo.	Yoon, H. S.; Cho, H. H.; Cho, S.; Lee, S. R.; Shin, M. H.; Chung, J. H.;	Associação de AST
Effects of dietary supplementation of astaxanthin and sesamin on daily fatigue: A randomized, double-blind, placebo-controlled, two-way crossover study.	Imai, A.; Oda, Y.; Ito, N.; Seki, S.; Nakagawa, K.; Miyazawa, T.; Ueda, F.;	Associação de AST
Effects of Composite Supplement Containing Astaxanthin and Sesamin on Cognitive Functions in People with Mild Cognitive Impairment: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.	Ito, N.; Saito, H.; Seki, S.; Ueda, F.; Asada, T.;	Associação de AST
Plasma carotenoid concentrations before and after supplementation with astaxanthin in middle-aged and senior subjects.	Miyazawa, T.; Nakagawa, K.; Kimura, F.; Satoh, A.;	Sem evidências em saúde
Bioavailability of astaxanthin in haematococcus algal extract: The effects of timing of diet and smoking habits.	Okada, Y.; Ishikura, M.; Maoka, T.;	Sem evidências em saúde
Kinetics of plasma and erythrocyte-astaxanthin in healthy subjects following a single and maintenance oral dose.	Ruiz-Núñez, B.; Schuitemaker, G. E.; Dijck-Brouwer, D. A. J.; Muskiet, F. A. J.	Sem evidências em saúde

Safety of an astaxanthin-rich Haematococcus pluvialis algal extract: A randomized clinical trial.	Spiller, G. A.; Dewell, A.;	Sem evidências em saúde
---	-----------------------------	-------------------------

APÊNDICE III – USO DA AST EM ASSOCIAÇÕES

TÍTULO	AUTORES	COMPOSIÇÃO	COMPARADOR	CONDIÇÃO AVALIADA
Enhanced antioxidant capacity and anti-ageing biomarkers after diet micronutrient supplementation	Balcerczyk, A.; Gajewska, A.; Macierzyńska-Piotrowska, E.; Pawelczyk, T.; Bartosz, G.; Szemraj, J.	Ômega-3, 50 mg ubiquinona, 2,5 mg AST, 7,5 mg licopeno, 5 mg luteína, 1 mg zeaxantina, 55 mg selenometionina, 5 µg colecalciferol e 7,5 mg α-tocoferol	Placebo	Envelhecimento e estresse oxidativo
Effects of mixed carotenoids on adipokines and abdominal adiposity in children: A pilot study	Canas, J. A.; Lochrie, A.; McGowan, A. G.; Hossain, J.; Schettino, C.; Balagopal, P. B.	2.000 UI de β -caroteno, 500 µg de α -caroteno, 10 mg de luteína, 2 mg de zeaxantina, 10 mg de licopeno, 500 µg de AST e 10 mg de γ-tocoferol	Placebo	Adipocinas e o acúmulo de adiposidade abdominal em crianças com obesidade
Efficacy of a red yeast rice based nutraceutical in large subgroups of hypercholesterolemic	Cicero, A. F. G.; Benvenuti, C.	200 mg de extrato de arroz vermelho (equivalente a 3 mg de monacolínas), 10 mg de policosanóis, 0,2 mg de ácido fólico, 2 mg de coenzima Q 10 e 0,5 mg de astaxantina	Sem comparador	Hipercolesterolemia

subjects in every day clinical practice						
A Polyphenol-Based Multicomponent Nutraceutical in Dysmetabolism and Oxidative Stress: Results from a Pilot Study.	Corsi, R.; Mosti, G.; Cavezzi, A.; Urso, SU; Dimitrova, G.; Fioroni, E.; Colucci, R.; Quinzi, V.;	15 mg hidroxitiroso, 300 mg maqui, 200 mg amla, 10 mg monacolina K, 245 mg berberina, 0,5 mg AST, 100 mg coenzima Q10 e 200 mcg ácido fólico.	Sem comparador	Estresse oxidativo		
Improvement of Executive Function after Short-Term Administration of an Antioxidants Mix Containing Bacopa, Lycopene, Astaxanthin and Vitamin B12: The BLAtwelve Study.	Crosta, F.; Stefani, A.; Melani, F.; Fabrizzi, P.; Nizzardo, A.; Grassi, D.; Bocale, R.; Necozone, S.; Lombardi, F.; Castelli, V.; Cicero, A. F. G.; Cimini, A.; Ferri, C.; Desideri, G.;	Bacopa, licopeno, astaxantina e vitamina B12	Placebo	Função cognitiva em idosos saudáveis		
Choroidal Changes in Blood Flow in Patients with Intermediate AMD after Oral Dietary Supplement	D'Aloisio, R.; Di Antonio, L.; Toto, L.; Rispoli, M.; Di Iorio,	100 mg luteína, 12 mg AST, 80 mg bromelaina, 120 mg Vit C, 1000UI Vit D, 30 mg Vit E, 400 mcg ácido fólico, 10 mg zinco e 1 mg copper gluconate.	Placebo	Alterações coroidais no fluxo sanguíneo em pacientes com		

Based on Astaxanthin, Bromelain, Vitamin D3, Folic Acid, Lutein, and Antioxidants.	A.; Delvecchio, G.; Mastropasqua, R.;	degeneração macular intermediária		
Changes in self-reported physical activity and health-related quality of life following 3-month astaxanthin supplementation in patients with heart failure: Results from a pilot study.	Ishiwata, S.; Kato, T.; Kasai, T.; Sato, A.; Yatsu, S.; Matsumoto, H.; Shitara, J.; Murata, A.; Shimizu, M.; Suda, S.; Matsue, Y.; Naito, R.; Hiki, M.; Daida, H.	Mudanças na atividade física autorrelatada e na qualidade de vida relacionada à saúde	Sem comparador	
Single blind, multicentre, randomized, controlled trial testing the effects of a novel nutraceutical compound on plasma lipid and cardiovascular risk factors:	Trimarco, V.; Battistoni, A.; Tocci, G.; Coluccia, R.; Manzi, M. V.; Izzo, R.; Volpe, M.;	Lipídicos plasmáticos	12 mg de AST com 40 mg de tocotrienol (vitamina E) e 30 mg de ácido L-ascórbico 2-glicosídeo (vitamina C)	LopiGLIK®: Berberine (531 mg), Red yeast rice powder (220 mg; 3.3 mg Monacolin K) and Morus Alba (200 mg).
	Armolipid Plus® : Policosanol (10 mg), Red yeast rice (200 mg; 3 mg monacolin K), Berberine (500 mg), Astaxanthine (0.5 mg), Folic acid (200 mcg) and Coenzyme Q10 (2 mg).			

Results of the interim analysis.					
Effect of antioxidant supplementation on exercise-induced cardiac troponin release in cyclists: a randomized trial.	Klinkenberg, L. J.; Res, P. T.; Haenen, G. R.; Bast, A.; van Loon, L. J.; van Dieijen-Visser, M. P.; Meex, S. J.;	4 mg AST, 60 mg Vit C e 10 mg Vit E	Placebo	Capacidade antioxidante em ciclistas treinados.	
Effect of multiple dietary supplement containing lutein, astaxanthin, cyanidin-3-glucoside, and DHA on accommodative ability.	Kono, K.; Shimizu, Y.; Takahashi, S.; Matsuoka, S.; Yui, K.;	10 mg de luteína, 20 mg de extrato de mirtilo e 26,5 mg de extrato de casca de soja preta (um total de 2,3 mg de cianidina-3-glicosídeo em ambos os extratos), 4 mg de AST e 50 mg de DHA	Placebo	Fadiga ocular	
Effects of a New Combination of Medical Food on Endothelial Function and Lipid Profile in Dyslipidemic Subjects: A Pilot Randomized Trial.	Landi, F.; Martone, A. M.; Salini, S.; Zazzara, B.; Calvani, R.; Marzetti, E.; Nesci, A.; Di Giorgio, A.; Giupponi, B.; Santoro, L.; Santoliquido, A.;	Riscor Plus ®: Bergavit (200 mg Citrus bergamia), Omega-3 (400 mg), Crominex 3+ (10 mcg de cromo trivalente) e arroz vermelho fermentado (100 mg; 5 mg monacolina K)	Armolidip Plus® : Policosanol (10 mg), Red yeast rice (200 mg; 3 mg monacolin K), Berberine (500 mg), AST (0.5	Perfil lipídico e metabolismo da glicose	

<p>A natural pharma standard supplement formulation to control treatment-related toxicity and oxidative stress in genitourinary cancer: a preliminary study.</p>	<p>Ledda, A.; Belcaro, G.; Dugall, M.; Luzzi, R.; Hosoi, M.; Feragalli, B.; Cotellese, R.; Cosentino, V.; Cosentino, M.; Eggenhoffner, R.; Pellizzato, M.; Fratter, A.; Giacomelli, L.</p>	<p>Curcumina, N-acetilcisteína, sementes de toranja, quitosana, resveratrol, astaxantina e cordyceps (Oncotris™)</p>	<p>Placebo</p>	<p>Estresse oxidativo no câncer geniturinário</p>
<p>Building strength, endurance, and mobility using an astaxanthin formulation with functional training in elderly.</p>	<p>Liu, S. Z.; Ali, A. S.; Campbell, M. D.; Kilroy, K.; Shankland, E. G.; Roshanravan, B.; Marcinek, D. J.; Conley, K. E.;</p>	<p>12 mg astaxantina, 10mg tocotrienol e 6mg zinco</p>	<p>Placebo</p>	<p>Construindo força, resistência e mobilidade em idosos.</p>

<p>Astaxanthin supplementation enhances metabolic adaptation with aerobic training in the elderly.</p>	<p>Liu, S. Z.; Valencia, A. P.; VanDoren, M. P.; Shankland, E. G.; Roshanravan, B.; Conley, K. E.; Marcinek, D. J.;</p>	<p>12 mg astaxantina, 10 mg tocotrienol e 6 mg zinco</p>	<p>Placebo</p>	<p>Adaptação metabólica</p>
<p>Long-term effects of nutraceuticals (berberine, red yeast rice, policosanol) in elderly hypercholesterolemic patients.</p>	<p>Marazzi, G.; Cacciotti, L.; Pelliccia, F.; Iaia, L.; Volterrani, M.; Caminiti, G.; Sposato, B.; Massaro, R.; Grieco, F.; Rosano, G.;</p>	<p>Berberina 500 mg, policosanol 10 mg, arroz vermelho fermentado 200 mg, ácido fólico 0,2 mg, coenzima Q10 2,0 mg e astaxantina 0,5 mg)</p>	<p>Placebo</p>	<p>Hipercolesterolemia</p>
<p>Comparison of Low-Dose Statin Versus Low-Dose Statin + Armolipid Plus in High-Intensity Statin-Intolerant Patients With a Previous Coronary Event and Percutaneous Coronary</p>	<p>Marazzi, G.; Campolongo, G.; Pelliccia, F.; Quattrino, S.; Vitale, C.; Cacciotti, L.; Massaro, R.; Volterrani, M.; Rosano, G.;</p>	<p>Armolipid Plus® - arroz vermelho (200 mg, correspondente a 3 mg de monacolina), policosanol (10 mg) e berberina (500 mg); ácido fólico (0,2 mg), astaxantina (0,5 mg) e coenzima Q10 (2 mg) + estatina (sinvastatina, atorvastatina ou rosuvastatina)</p>	<p>Estatina (sinvastatina, atorvastatina ou rosuvastatina)</p>	<p>Hipercolesterolemia</p>

Intervention (ADHERENCE Trial).					
Usefulness of Nutraceuticals (Armolipid Plus) Versus Ezetimibe and Combination in Statin-Intolerant Patients with Dyslipidemia with Coronary Heart Disease.	Marazzi, G.; Pelliccia, F.; Campolongo, G.; Quattrino, S.; Cacciotti, L.; Volterrani, M.; Gaudio, C.; Rosano, G.;	Armolipid Plus® - arroz vermelho (200 mg, correspondente a 3 mg de monacolina), policosanol (10 mg) e berberina (500 mg); ácido fólico (0,2 mg), astaxantina (0,5 mg) e coenzima Q10 (2 mg)	Ezetimiba 10mg.	Dislipidemia e Doença Coronariana	
Carotenoids and antioxidants in age-related maculopathy italian study: multifocal electroretinogram modifications after 1 year.	Parisi, V.; Tedeschi, M.; Gallinaro, G.; Varano, M.; Saviano, S.; Piermarocchi, S.	Vitamina C (180 mg), vitamina E (30 mg), zinco (22,5 mg), cobre (1 mg), luteína (10 mg), zeaxantina (1 mg) e astaxantina (4 mg).	Placebo	Maculopatia Relacionada à Idade	
Carotenoids in Age-related Maculopathy Italian Study (CARMIS): two-year results of a randomized study.	Piermarocchi, S.; Saviano, S.; Parisi, V.; Tedeschi, M.; Panozzo, G.; Scarpa, G.; Boschi, G.; Lo Giudice, G.;	Vitamina C (180 mg), vitamina E (30 mg), zinco (22,5 mg), cobre (1 mg), luteína (10 mg), zeaxantina (1 mg) e astaxantina (4 mg).	Placebo	Degeneração macular relacionada à idade (DMRI)	

<p>Nutraceutical approach to moderate cardiometabolic risk: Results of a randomized, double-blind and crossover study with Armolipid Plus.</p>	<p>Ruscica, M.; Gomasrashi, M.; Mombelli, G.; Macchi, C.; Bosisio, R.; Pazzucconi, F.; Pavanello, C.; Calabresi, L.; Arnoldi, A.; Sirtori, C. R.; Magni, P.;</p>	<p>Armolipid Plus® - arroz vermelho (200 mg, correspondente a 3 mg de monacolina), policosanol (10 mg) e berberina (500 mg); ácido fólico (0,2 mg), astaxantina (0,5 mg) e coenzima Q10 (2 mg)</p>	<p>Pravastatina</p>	<p>Risco cardiovascular moderado</p>
<p>The role of nutraceuticals in the treatment of primary dyslipidemia.</p>	<p>Sanidas, E.; Grassos, C.;</p>	<p>Armolipid Plus® - arroz vermelho (200 mg, correspondente a 3 mg de monacolina), policosanol (10 mg) e berberina (500 mg); ácido fólico (0,2 mg), astaxantina (0,5 mg) e coenzima Q10 (2 mg)</p>	<p>Dieta mediterrânea</p>	<p>Dislipidemia primária.</p>
<p>A combined effect of Cavacurcumin, Eicosapentaenoic acid (Omega-3s), Astaxanthin and Gamma -linoleic acid (Omega-6) (CEAG) in</p>	<p>Birudaraju, D.; Cherukuri, L.; Kinninger, A.; Chaganti, B. T.; Shaikh, K.; Hamal, S.; Flores, F.; Roy, S. K.; Budoff, M. J.;</p>	<p>500 mg Cavacurcumin, 675 mg Omega 3, 3 mg Astaxanthin, 9.5 mg GLA, 12.5 mg Mixed Tocotrienols, 6.25 mg Hydroxy Tyrosol, Vitamin D3- 1000IU, 12.75 mg Potassium</p>	<p>Placebo</p>	<p>Inflamação e reatividade endotelial</p>

healthy volunteers- a randomized, double- blind, placebo-controlled study.						
Effects of a new nutraceutical substance on clinical and molecular parameters in patients with chronic venous ulceration.	Serra, R.; Grande, R.; Butrico, L.; Buffone, G.; Calio, F. G.; Squillace, A.; Rizzo, B. A.; Massara, M.; Spinelli, F.; Ferrarese, A. G.; de Caridi, G.; Gallelli, L.; de Franciscis, S.;	Axaven®. Diosmina 1000 mg, hesperidina 100 mg, rutina 300 mg, astaxantina 5 mg, castanha da índia 50 mg, mirtilo 160 mg e althea 100 mg.	Placebo	Úlceração Venosa Crônica		
Cognitive effects of a dietary supplement made from extract of Bacopa monnieri, astaxanthin, phosphatidylserine, and vitamin E in subjects with mild cognitive impairment:	Zanotta, D.; Puricelli, S.; Bonoldi, G.;	2 mg AST, 100 mg Bacopa, 30 mg fosfatidilserina e 30 mg vitamina E.	Sem comparador	Comprometimento cognitivo leve		

<p>A noncomparative, exploratory clinical study.</p> <p>Eulipidemic effects of berberine administered alone or in combination with other natural cholesterol-lowering agents.</p> <p>A single-blind clinical investigation</p>	<p>Cícero, AF; Rovati, LC; Setnikar, I.</p>	<p>Berberina, policosanol, monacolina, ácido fólico e AST</p>	<p>Berberina</p>	<p>Hipercolesterolemia</p>
<p>Effect of nutraceutical with policosanol, berberine, red yeast rice, cassia nomame, astaxantine and Q10 coenzyme in patients with low-moderate dyslipidemia associated with intolerance to statins and metabolic syndrome.</p>	<p>Marchitto, N.; Sindona, F.; Fabrizio, A.; Mauti, M.; Andreozzi, S.; Dalmaso, S.; Raimondi, G.;</p>	<p>Policosanol, berberina, levedura vermelha, cassia nomame, astaxantina, coenzima Q10 e ácido fólico.</p>	<p>Sem comparador</p>	<p>Pacientes com dislipidemia baixa a moderada associada à intolerância a estatinas e síndrome metabólica.</p>

Use of a lipid-lowering food supplement in patients on hormone therapy following breast cancer.	Zanardi, M.; Quirico, E.; Benvenuti, C.; Pezzana, A.;	500 mg de berberina, extrato de arroz vermelho fermentado 200 mg (equivalente a 3 mg de monacolíneas), policosanol 10 mg, ácido fólico 0,2 mg, coenzima Q10 2 mg e astaxantina 0,5 mg.	Dieta	Hipercolesterolemia em pacientes em terapia hormonal após câncer de mama.
The Role of Nutraceutical Supplements, Monacolin K and Astaxanthin, and Diet in Blood Cholesterol Homeostasis in Patients with Myopathy.	Villano, I.; La Marra, M.; Allocca, S.; Ilardi, C. R.; Polito, R.; Porro, C.; Chieffi, S.; Messina, G.; Monda, V.; Di Maio, G.; Messina, A.;	5 mg de Monacolina K + 0,1 mg de AST	Placebo	Colesterol sanguíneo
Supplementating with dietary astaxanthin combined with collagen hydrolysate improves facial elasticity and decreases matrix metalloproteinase-1 and -12 expression: A	Yoon, H. S.; Cho, H. H.; Cho, S.; Lee, S. R.; Shin, M. H.; Chung, J. H.;	2 mg/dia AST combinada com 3 g/dia colágeno hidrolisado	Placebo	Elasticidade e fotoenvelhecimento facial

comparative study with placebo.					
Effects of dietary supplementation of astaxanthin and sesamin on daily fatigue: A randomized, double-blind, placebo-controlled, two-way crossover study.	Imai, A.; Oda, Y.; Ito, N.; Seki, S.; Nakagawa, K.; Miyazawa, T.; Ueda, F.;	3 mg de AST e 5 mg de sesamina	Placebo		Fadiga diária
Effects of Composite Supplement Containing Astaxanthin and Sesamin on Cognitive Functions in People with Mild Cognitive Impairment: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.	Ito, N.; Saito, H.; Seki, S.; Ueda, F.; Asada, T.;	3 mg de AST e 5 mg de sesamina	Placebo		Função cognitiva leve

