

O chá verde e suas ações como quimioprotetor

Green tea as a chemoprotector

Wanderlei Schmitz¹; Alexandre Yukio Saito²; Dirceu Estevão²;
Halha Ostrensky Saridakis³

Resumo

O chá verde e o chá preto são preparados com folhas da mesma planta, *Camellia sinensis*. O chá preto é responsável por 75% do chá consumido no mundo e o chá verde, por apenas 22%. O chá que era consumido como medicamento, passou a ser do gosto popular devido as suas características organolépticas. Seus componentes flavonóides e catequinas apresentam uma série de atividades biológicas, antioxidante, quimioprotetora, antiinflamatória e anticarcinogênica. Vários estudos vêm sendo desenvolvidos por pesquisadores em varias regiões do mundo para comprovar estas atividades terapêuticas, objetivando compreender os mecanismos de ação do chá verde. Diante do acima citado, esta revisão tem por finalidade apresentar as varias linhas de pesquisa em andamento e os resultados já obtidos sobre o efeito quimioprotetor/antioxidante do chá verde.

Palavras-chave: *Camellia sinensis*. Chá Verde. Quimioproteção. Flavonóides e catequinas.

Abstract

Green and black teas are both prepared with leaves of the same plant, *Camellia sinensis*. The black tea is responsible for 75% of the total tea consumed worldwide, and the green tea, for 22%. In the beginning, tea was consumed as a medicine; it became popular due to its organoleptic characteristics. Its components, flavonoids and catechins, are considered antioxidant, chemoprotective, anti-inflammatory and anticarcinogenic. Several studies have been developed in different parts of the world, in order to prove these therapeutic activities and understand their mechanisms. Considering the above mentioned, this revision has the purpose of presenting the several research lines in progress and the results obtained so far on the chemoprotective/antioxidant effect of the green tea.

Key words: *Camellia sinensis*. Green Tea. Chemoprotection. Flavonoids and catechins.

¹ Departamento de Ciências Patológicas, Universidade Estadual de Londrina, Londrina-PR, Brasil - Endereço: Dept. de Ciências Patológicas/CCB – Campus UEL Ramal: 4267/4529 - e-mail- wandererita@ig.com.br

² Departamento de Ciências Patológicas, Universidade Estadual de Londrina, Londrina-PR, Brasil

³ Departamento de Microbiologia, Universidade Estadual de Londrina, Londrina-PR, Brasil.

Histórico

Chá Verde (*Camellia sinensis*) - Família: Theaceae; Gênero: Camélia; Espécie sinensis

Desde a pré-história, as plantas têm sido utilizadas como produtos terapêuticos. Em todo mundo milhares de produtos de origem vegetal são utilizados nas mais variadas formas: cataplasmas, infusão, macerado filtrado, tinturas, unguentos, pomadas, xarope, cápsulas e na sua forma *in natura*. O chá é utilizado por infusão que é a forma mais popular dos diferentes produtos de origem vegetais. Os chás são ricos em compostos biologicamente ativos (flavonóides, catequinas, polifenóis, alcalóides, vitaminas, sais minerais) que contribuem para a prevenção e o tratamento de várias doenças. (TREVISANATO; KIM, 2000).

O chá surgiu na China em 2.375 a.C., durante o império de Sheng Nung. Diz a lenda que deitado à sombra de um arbusto, o imperador acabou adormecendo antes de beber uma taça de água fervida (o imperador mandava ferver toda a água que bebia com medo dos “micróbios”). Uma brisa fez algumas folhas caírem na taça, com a água ainda quente, resultando em chá. A diferença entre o chá verde e o preto está no método de tratamento das folhas, uma vez que ambos são obtidos da mesma planta (TREVISANATO; KIM, 2000).

Constituintes Químicos: Flavonóides e Catequinas

Os flavonóides Figura 1 representam um dos grupos fenólicos mais importantes e diversificados entre os produtos de origem vegetal, sendo amplamente distribuídos em frutas, vegetais, sementes, flores e cascas de árvores, portanto parte integrante da dieta humana (COOK; SAMMAN, 1996). Estes compostos apresentam uma forma estrutural característica, o núcleo tricíclico. São conhecidos mais de 4.200 tipos de flavonóides, apresentando propriedades medicinais importantes como: ação antioxidante, antiinflamatória,

antialérgica, anticarcinogênica e capacidade de se complexar com macromoléculas (proteínas e polissacarídeos) (ZUANAZZI, 2002).

Os flavonóides e as catequinas são os principais componentes químicos terapêuticos da planta *C. sinensis*, sendo potentes antioxidantes, *scavengers* de radicais livres, quelantes de metais e inibidores da lipoperoxidação. Suas propriedades estão relacionadas com a presença, em sua estrutura, de radicais ligados aos seus anéis. A presença de grupos hidroxil na posição carbono 3 do anel C, de dupla ligação entre os carbonos 2 e 3 do anel C e o número de radicais hidroxil ligados nos anéis A e B, aumentam sua atividade antioxidante (COOK; SAMMAN, 1996; ANGHILERI; THOUVENOT, 2000).

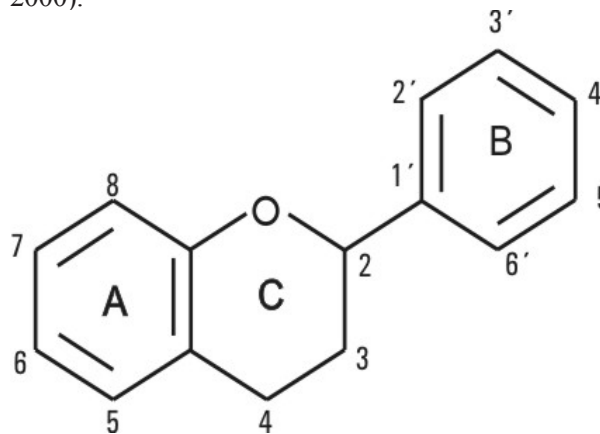


Figura 1. Fórmula estrutural característica dos Flavonóides ($C_6C_3C_6$).

A classe das catequinas Figura 2 inclui a: epicatequina (EC), epigalocatequina (EGC), galato-3-epicatequina (ECG), galato-3-epigalocatequina (EGCG). As catequinas correspondem a, aproximadamente, 26,7% dos compostos presentes no chá verde, das quais 11% são constituídos de EGCG, 10% de EGC, 2% de ECG, 2,5% EC e 15% de polifenóis não identificados. O potencial quimioprotetor/antioxidante das frações das catequinas do chá verde apresenta a seguinte ordem decrescente de eficiência: EGCG = ECG > EGC = EC (RICE-EVANS; MILLER; PAGANGA, 1996;

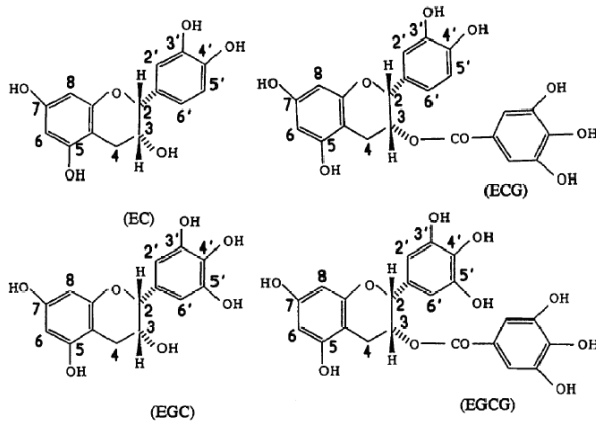


Figura 2. Fórmulas estruturais das Catequinas.

Efeitos Farmacológicos

Metabolismo e Biotransformação

Dentre os aspectos necessários para compreender a atividade das catequinas, é conhecer sua absorção, distribuição, metabolismo e eliminação pelo organismo. Dentre as catequinas, a EGCG é a mais rapidamente absorvida, distribui-se por todos os tecidos, possui um tempo de meia vida maior. Quando administrada isoladamente, apresenta meia vida menor do que associada com outros compostos do extrato de chá verde. Esta propriedade está relacionada com a sua complexação, a competição, a metabolização e a interação com os demais compostos do extrato do chá verde (CHEN et al., 1997)

Foram avaliadas as características de absorção, biodisponibilidade e eliminação das três catequinas do chá verde (EC, EGC e EGCG) (ZHU; CHEN; LI, 2000), e para tanto, os autores utilizaram ratos Sprague-Dawley que receberam extrato de chá verde por via oral (5000 mg/kg). Os resultados indicaram concentração plasmática máxima de catequinas de 15-112 mg/mL, 2 horas após o aporte oral. A meia-vida de eliminação das catequinas foi de, aproximadamente, 8 horas. LEE et al. (2002) relataram tempos de meia-vida de 3 a 4 horas para EGCG e 2 horas para EC/EGC. Os autores mostraram que, no plasma, a EGCG estava presente

principalmente na forma livre, enquanto a EGC e a EC apareciam na forma conjugada, e que ademais, todas as catequinas foram excretadas em 8 horas. Os autores concluíram que a baixa disponibilidade sistêmica dos compostos poderia resultar da absorção lenta, juntamente com um efeito elevado de primeira passagem no fígado e sua ampla distribuição nos tecidos periféricos.

Cai, Anavi e Chow (2002) verificaram que, apesar da biodisponibilidade das catequinas ser baixa, grande parte escapava do efeito de primeira passagem, indicando que a permeabilidade, o transporte ou o metabolismo das catequinas na membrana celular da região gastrointestinal, são fatores limitantes, resultando em baixa biodisponibilidade oral. Warden et al. (2001) avaliaram a biodisponibilidade das catequinas em humanos, utilizando uma preparação contendo 15 mg de EGC, 36 mg de EC, 16 mg de EGCG e 31 mg de ECG, cuja concentração foi determinada por HPLC nos tempos 0, 2, 4 e 6 horas. Concentrações plasmáticas de EGC, EC e EGCG apresentaram picos em 5 horas, sendo 1,68% das catequinas ingeridas detectadas no plasma. A biodisponibilidade das catequinas é baixa, provavelmente devido a rápida metabolização e difusão pelos tecidos. As catequinas são bem absorvidas pelo trato digestivo, pois não foram encontradas quantidades significativas nas fezes dos pacientes estudados (LEE et al., 2002).

As catequinas são metabolizadas através das enzimas hepáticas. A bioativação dos agentes procarcinogênicos e conseqüente ativação das mesmas, é feita por meio das enzimas metabolizadoras hepáticas (Fase I). Maliakal, Couville e Wanwimolruk. (2001) investigaram a hipótese de modulação dessas enzimas da Fase I e da família citocromo P450, após consumo de chá verde em ratos Wistar. Foram avaliadas as isoenzimas P450 (CYP) e a atividade das enzimas da Fase II, Figura 3 por incubação dos microsomos hepáticos ou citosólicos com substratos apropriados. O CYP 1A2 teve sua atividade enzimática aumentada em todos os grupos e o CYP 1A1 na maioria dos grupos. A ação das catequinas

como moduladoras das enzimas das fases I e II diminui o risco de câncer quimicamente induzido (ALLEN et al., 2001). Os mesmos autores realizaram experimentos para definir o efeito do chá verde (GTE) no aumento da expressão do citocromo P450 CYP1A1, utilizando células HEP2 e detectaram aumento de 2 a 3 vezes na atividade enzimática do

CYP1A1. Esses resultados, comparados com os de outros extratos vegetais e agentes químicos, demonstram que o GTE apresentou aumento de duas vezes da sua atividade, enquanto com as outras substâncias o aumento foi de 10 a 35 vezes, sugerindo a ação do GTE como modulador hepático.

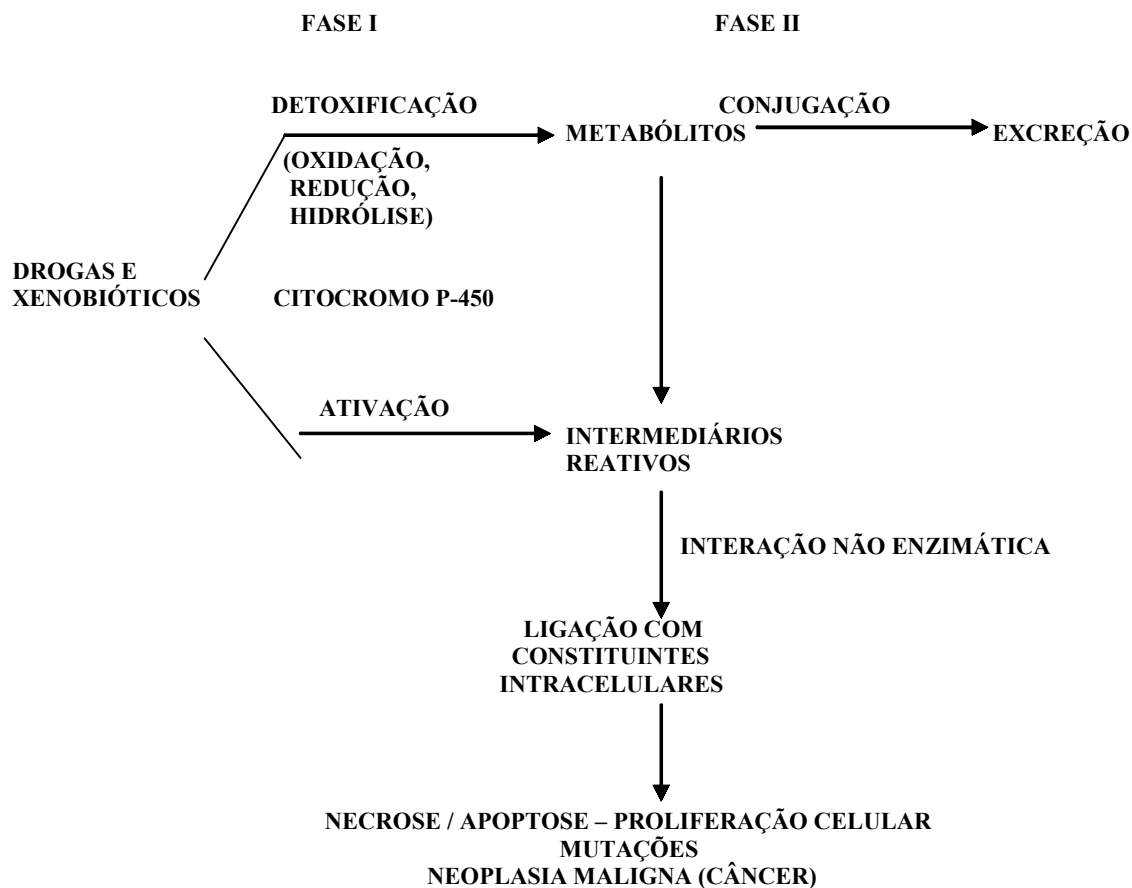


Figura 3. Ativação de pró-cancerígeno pelo Sistema Metabolizador de Drogas Hepático (MFO).

Testes realizados com diferentes suplementos dietéticos vegetais contendo chá verde, mostraram um aumento de expressão do CYP 1A2, dose-dependente em ratos. Em humanos, o uso de 2 e 4 cápsulas do suplemento por 3 dias também resultou em aumento da atividade do CYP 1A2 em 194% e 203%, respectivamente. (RYU; CHUNG, 2003).

É importante avaliar a estabilidade das catequinas após o seu processamento. Chen et al. (2001)

demonstraram que as catequinas são estáveis em água à temperatura ambiente, porém, quando aquecidas a 98 °C por 7 horas, apresentam degradação de 20%. A EGCG pura autoclavada a 120 °C por 20 minutos apresenta epimerização para galato-galocatequina (GCG), fato este que explica a alta quantidade da GCG encontrada em alguns chás e a presença dos quatro epímeros: catequina (C), galocatequina (GC), galato-3-catequina (CG) galato-

3-galocatequina (GCG) nos chás engarrafados. Têm sido investigadas a atividade antioxidante e a biodisponibilidade destes epímeros, comparando-os com seus precursores. Estudo realizado *in vitro* com: oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) humana, ação redutora como antioxidante férrico (FRAP) e ensaios de radicais livres com 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH), demonstrou que a CG apresentou atividade semelhante à do seu precursor. Já a GC era menos potente, enquanto EGCG/GCG e EC/C mostraram potências semelhantes. As epicatequinas e seus epímeros apresentaram baixa biodisponibilidade. Verificou-se ainda que a reação de epimerização que ocorre na fabricação do chá não afeta a atividade antioxidante e a biodisponibilidade dos polifenóis do chá verde (XU et al., 2004).

Ação Antiinflamatória

Em estudos realizados com catequinas e teoflavinas foi observado efeito antiinflamatório, pré-inibição das enzimas ciclooxigenase 2 (COX-2) e lipoxigenase do metabolismo do ácido araquidônico. As teoflavinas inibiram a formação de tromboxane (TBX) e 12-ácido-hidroxiheptadecatrienoico (HHT). Nas mesmas condições experimentais foi observado aumento da produção de prostaglandina E2 (PGE-2). Os autores verificaram que os polifenóis são capazes de reduzir processos inflamatórios de artrite asséptica em modelos murinos, e o consumo de chá pode ser profilático nos casos de artrite inflamatória, reduzindo a velocidade do desarranjo da cartilagem articular e o risco de enterocolites ulcerativas, tumores e cânceres de cólon em humanos (HONG et al., 2001; ADCOCKS; COLLIN; BUTLLE, 2002).

Quimioproteção – Neoplasias Malignas

O extrato do chá verde, fornecido oralmente ou aplicado sobre a pele de animais, inibe formação de tumores de pele induzidos por carcinógenos químicos ou pela radiação ultravioleta B (UVB). O principal

responsável pela quimioproteção é a EGCG a qual quando aplicada à pele do rato previne a lesão induzida pelos raios UVB, devido a sua ação antioxidante diminuindo a formação de radicais livres (KATIYAR; ELMETS, 2001). Os produtos herbários mostram evidências científicas e clínicas de sua utilidade no tratamento de desordens dermatológicas quando associados aos tratamentos convencionais (BEDI; SHENEFELT, 2002).

O papel do chá verde na prevenção de neoplasias malignas foi baseado em estudos epidemiológicos *in vitro* e *in vivo*. Nakachi e Eguchi (2003) realizaram um estudo de coorte durante 13 anos, em uma população com idade inferior a 79 anos, nos quais observaram, em pacientes que consumiam quantidades elevadas de chá verde, a diminuição no número de mortes por câncer e doenças relacionadas com o envelhecimento. O trabalho sugere que o consumo diário de chá verde deve ajudar a prolongar a vida evitando uma morte prematura, particularmente causada por câncer.

A participação do chá verde na prevenção de neoplasias malignas é devida à ação de suas catequinas na lesão causada, pelos radicais livres, no DNA das células e na indução da apoptose nas células tumorais. Tem sido verificado o envolvimento das topoisomerasas na redução proliferativa promovida pelo chá verde e pela EGCG. As DNA Topoisomerasas I e II são essenciais para sobrevivência da célula, pois têm papel crítico no metabolismo e na estrutura do DNA. Inibidores de topoisomerase constituem uma família de agentes antitumorais, cujo uso é está limitado devido a seus efeitos tóxicos para células normais, o que demonstra a necessidade de desenvolver inibidores que não apresentem toxicidade para as células normais. Foi constatado que a EGCG inibe a topoisomerase I, mas não apresenta ação sobre topoisomerase II, observada em linhagens celulares de carcinoma de cólon humano. A combinação de chá verde e da EGCG com inibidores de topoisomerase convencionais poderia diminuir os efeitos tóxicos dos tratamentos convencionais, criando, assim, uma nova estratégia

para a quimioterapia do câncer de cólon (BERGER et al., 2001).

Estudos epidemiológicos sobre câncer de estômago, um dos mais comuns no mundo, levaram a investigações sobre o efeito do consumo de chá verde em pacientes com gastrites crônicas e risco de câncer de estômago. Este estudo incluía 133 casos câncer de estômago, 166 casos de gastrite crônica e 433 controles saudáveis. Os resultados mostraram uma relação inversa entre o consumo de chá verde e a incidência de ambas as Patologias.

Krul et al. (2001) também propuseram um modelo *in vitro*, simulando as condições digestivas humanas para determinar a atividade antimutagênica do chá verde. Os autores verificaram que a atividade antimutagênica foi correspondente à concentração de antioxidante utilizada no teste, tendo-se obtido inibição máxima 2 horas após o início dos testes.

Cardeni et al.(2000) observaram que o chá preto poderia diminuir a indução de focos neoplásicos causados por azoximetano, agente indutor de câncer intestinal em ratos, demonstrando que o chá preto também pode apresentar atividade quimioprotetora contra o câncer.

Os efeitos do chá verde foram testados na tumorogênese mamária em ratas Sprague-Dawley, usando como agente cancerígeno o 7,12-dimetilbenzoantraceno (DMBA). O chá verde aumentou a latência do primeiro tumor, reduzindo as bordas e a invasividade tumoral por animal, mas não diminuiu o número total de tumores. Segundo os autores, pode-se considerar que o chá verde mostrou ação quimiopreventiva na tumorogênese mamária (KAVANAGH et al., 2001).

Yang, Prabhu e Landau (2000a e 2000b) realizaram um estudo da tumorogênese pulmonar induzida em ratos, demonstrando que os polifenóis inibem a proliferação celular e induzem a apoptose das células cancerígenas.

O consumo freqüente de chá verde está inversamente associado com o risco de vários tipos

de câncer. A atividade quimioprotetora do chá verde pode ser observada, por meio de estudos de epidemiologia da baixa incidência de câncer de próstata nos japoneses e populações chinesas, que consomem o chá verde regularmente (ADHAMI; AHMAD; MUKHTAR, 2003). As baixas freqüências de câncer de próstata e de mama nas populações asiáticas foram atribuídas ao consumo elevado do chá verde que apresenta catequinas e de produtos de soja que contêm a genisteína. Esses resultados mostram a importância dos alimentos funcionais que possuem atividades de quimioprevenção (PARK; SURH, 2004).

Tachibana et al. (2004) identificaram um possível receptor protéico (67 kD), que poderia mediar a atividade anticancerígena da EGCG, por meio da ligação direta desta com seu receptor.

Assim como o chá verde, o chá preto é também utilizado como quimioprotetor, conforme atestam trabalhos realizados por Wang et al. (1992) e Cao et al. (1996). Os autores testaram o efeito do chá preto na inibição da carcinogênese hepática, pulmonar e estomacal induzidas pela dietil-etil-nitrosamina (10 mg/kg) em ratos. O extrato de chá preto nas concentrações de 0,6 e 1,25% reduziu o tamanho dos focos neoplásicos em aproximadamente 63% dos animais, embora não tenha afetando a incidência de tumor nestes animais.

Apoptose

O chá verde apresenta efeitos protetores em fases diferentes do processo da carcinogênese, inibindo-o pela modulação da transdução de sinais que conduzem à inibição da proliferação, transformação das células e aumento da apoptose. É fundamental, para a sua ação como quimiopreventivo, a biodisponibilidade dos polifenóis nos tecido (YANG; PRABHU; LANDAU, 2000a).

Saeki et al. (2000) avaliaram a capacidade das catequinas de induzir apoptose em células de linfoma de histiócitos humanos. As catequinas com radicais

hidroxil na posição 5' e 3' do anel B foram capazes de induzir apoptose e a adição de um grupo 3-O-galato na posição cis aumentam sua atividade. As catequinas que não possuem esses grupos em sua molécula, não apresentam atividade apoptótica, e isso sugere que os grupos 5' e 3' hidroxil no anel B e a presença de um grupo galato são essenciais para esta atividade.

Mittal et al. (2004) verificaram que o tratamento com EGCG inibiu de 20 a 100% a divisão das células de carcinoma de mama, diminuiu sua viabilidade, e não teve efeito sobre o crescimento das células normais. O tratamento com EGCG por 48 e 72 horas aumentou a porcentagem de apoptose em 32 e 51%. Uma explicação possível do mecanismo de indução de apoptose pode ser a inibição da telomerase e diminuição da expressão do mRNA de hTERT, uma subunidade catalítica da telomerase. Os resultados obtidos sugerem a possibilidade de uso da EGCG como um quimiopreventivo seguro contra o câncer de mama.

A indução da apoptose de células cancerígenas por EGCG por meio da inibição do fator NF- κ B, resultou em ativação das caspases, e inibição de NF- κ B levando a apoptose (GUPTA et al., 2004).

Anti-radicais Livres

Os radicais livres são moléculas que apresentam um elétron altamente reativo não-emparelhado na sua camada de valência externa. Nas células aeróbias, uma porção do oxigênio consumido sofre redução durante seus processos metabólicos, originando espécies reativas de oxigênio (ROS). Estes compostos incluem o ânion superóxido (O_2^-), radical hidroxil (HO^\cdot), radical hidropéroxil (HO_2^\cdot), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e óxido nítrico (NO). As ROS têm papel na lesão tecidual em processos patológicos; suas fontes dentro dos sistemas biológicos incluem a enzima xantina oxidase, os leucócitos ativados, a cadeia transportadora de elétrons das mitocôndrias, os metabólitos da degradação do ácido araquidônico e os produtos da auto-oxidação das catecolaminas (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1999).

O chá verde pode proteger contra a ação do óxido nítrico (NO) tendo ação de *scavenger* de NO e peroxinitrito, e também inibe a produção desse óxido pelo óxido nítrico sintetase (iNOS), suprimindo a indução de iNOS mediada por lipopolisacarídeos (LPS). Cada catequina é separadamente mais ativa em suprimir a iNOS que o chá. A EGCG foi um dos inibidores mais ativo (PAQUAY et al., 2000). O chá verde age sobre NO^\cdot e O_2^- como *scavenger* de radicais livres. A adição de um grupo galato e hidroxilas à estrutura do anel B dos compostos do chá verde aumenta a sua eficiência para atuar como *scavenger* (NAKAGAWA; YOKOZAWA, 2002)

A atividade antioxidante das catequinas deve-se ao mecanismo de transferência de elétron destas para as ROS, estabilizando estas substâncias. Skrzydlewska et al. (2002) estudaram *in vitro* um sistema contendo plasmídeo (DNA) e substância geradora de radicais livres que causariam lesão ao DNA. Foram utilizadas catequinas como *scavengers* de radicais livres e dentre as catequinas (EC; EGC; ECG e EGCG), o EGCG foi o composto mais efetivo como antioxidante na proteção do DNA.

Foi verificada a diminuição de peroxidação de lipídio no fígado, no soro e em tecido nervoso de animais submetidos a uma dieta líquida de chá verde durante cinco semanas. Os ingredientes bioativos proporcionaram, um aumento de atividade da glutatona peroxidase e glutatona redutase, diminuindo a concentração de hidroperóxidos de lipídio (LOOH), 4-hidroquinononal (4-HNE) e malondialdeído (MDA), indicando uma redução da peroxidação (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1999).

Cai et al. (2002b) confirmaram a atividade antioxidante do chá verde em microsomas de fígado de ratos. Os microsomas são sensíveis à lipoperoxidação devido ao alto grau de ácidos graxos poliinsaturados em sua constituição. O chá verde mostrou ser eficaz na inibição da lipoperoxidação.

Foram realizados ensaios com ácido aldeído/carboxílico, associado com extratos de chá verde para testar a atividade antioxidante. Os resultados obtidos

foram consistentes com a literatura, na qual o extrato apresentou atividade inibitória dose-dependente (YANAGIMOTO et al., 2003).

As catequinas, particularmente EGCG, estão associadas com o baixo risco de doenças cardiovasculares, particularmente a EGCG, ajudando a prevenir a oxidação de LDL no plasma, passo importante na formação de placas de aterosclerose. Estudos de aterogênese em hamsters, comparando a capacidade de chá verde e preto, em inibir a aterosclerose demonstra que tanto o chá verde como o preto podem diminuir a formação de placas de ateromas em 48 e 63 % respectivamente (MIYAZAWA, 2000).

A atividade antioxidante do extrato de chá verde, em presença de 2,2'-azobis (2-amidinopropano) dihidroclorido (AAPH), gerador de radicais peróxil e alcoóxil em cultura de células epiteliais renais foi estudada. O tratamento com AAPH diminuiu a viabilidade das células e aumentou a formação de ácido tiobarbitúrico. Com a adição do extrato de chá verde, e/ou seus componentes isoladamente, houve diminuição dos danos induzidos pelo AAPH. A atividade protetora da EGCG contra o AAPH, decorre da presença de dois grupos hidroxil na estrutura do anel B e o grupo galato, determinantes do potencial antioxidante deste composto (YOKOZAWA et al., 2000).

Saffari e Sadrzadeh (2004) investigaram a capacidade antioxidante do EGCG usando membranas de eritrócitos humanos. A extensão de dano oxidativo em membranas foi avaliada medindo a peroxidação de lipídio, pelo método do Ácido Tiobarbitúrico (TBARS), atividade de ATPases e bomba de Na/K ATPases dependentes. A EGCG bloqueou a peroxidação de lipídio em membranas de eritrócitos e protegeu a bomba de Na/K ATPases dependentes, contra o dano induzido pelo AAPH.

O consumo crônico de etanol causa dano oxidativo ao fígado, indução de citocromo P450 2E1 (CYP 2E1), acúmulo de ferro e ácidos graxos poliinsaturados nos hepatócitos. Quando EGCG foi

utilizada para tratar células hepáticas que foram submetidas a ação prévia do ácido araquidônico e ferro simulando uma lesão causada pelo etanol. Foi verificada a proteção das células contra a toxicidade e a perda de viabilidade induzida pelo ácido araquidônico mais o ferro. A prevenção associa-se com a redução do dano oxidativo refletido na diminuição das ROS e diminuição da lipoperoxidação dependente de CYP 2E1. Este tratamento pode ser útil para prevenir a hepatotoxicidade provocada por intermediários reativos produzidas pela indução do CYP 2E1 (JIMENEZ-LOPES; CEDERBAUM, 2004).

Leung et al. (2001), verificaram que, dentre as alterações das catequinas encontradas no processo de fabricação do chá preto, ocorre a dimerização e a oxidação destas catequinas, levando a formação de pigmentos laranja-avermelhados, conhecidos como teoflavinas (TF). Estas TF são constituídos pela mistura de teoflavina (TF1), galato-3-teoflavina (TF2A), galato-3'-teoflavina (TF2B) e digalato-3,3'-teoflavina (TF3).

Su et al. (2003), comprovaram que estes compostos apresentam estabilidade térmica inferior a das catequinas, sendo degradadas completamente a 100°C por três horas, enquanto apenas 25 % das catequinas são degradadas nestas mesmas condições. As catequinas são mais estáveis que as teoflavinas em pH 7,4. Leung et al. (2001), também compararam a atividade antioxidante das teoflavinas com as catequinas, através da análise de TBARS produzido durante a reação de lipoperoxidação. A atividade antioxidante revelou a seguinte ordem: TF3 > ECG > EGCG e TF2B e TF2A. As teoflavinas têm atividade antioxidante dose dependente.

Consumidores de chá apresentam baixo risco para diferentes doenças. Considerando que as pesquisas revelam atributos benéficos do chá verde para a saúde humana, o Instituto Nacional do Câncer dos USA iniciou um plano para a utilização do chá verde como quimiopreventivo do câncer a nível nacional (SIDDIQUI et al., 2004).

Conclusão

A grande preocupação de pesquisadores e da indústria farmacêutica é encontrar drogas anticancerígenas que apresentem boa eficácia e baixa toxicidade. As catequinas do chá verde, pelos estudos realizados por vários autores, têm demonstrado uma atividade quimioprotetora importante, porém merecendo mais investigações sobre a dose e momentos de investigação do chá. É importante não só conhecer a ação das catequinas, mas também estudar os mecanismos envolvidos nessas atividades biológicas. Sendo assim, as catequinas poderão ser um agente quimioprotetor ao alcance de toda a população com adjuvante no tratamento e prevenção para diferentes patologias.

Referências

- ADCOCKS, C.; COLLIN, P.; BUTLLE, D.J. Catechins from green tea (*Camellia sinensis*) inhibit bovine and human cartilage proteoglycan and type II collagen degradation in vitro. *Journal Nutrition*, Philadelphia, v.132, p.341-346, Mar. 2002.
- ADHAMI, V. M.; AHMAD, N.; MUKHTAR, H. Molecular targets for green tea in prostate cancer prevention. *Journal of Nutrition*, Philadelphia, v.133, p.2417-2424, Jul. 2003.
- ALLEN, S. W.; MUELLER, L.; WILLIAMS, S. N.; QUATTROCHI, L. C.; RAUCY, J. The use of a high-volume screening procedure to assess the effects of dietary flavonoids on human CYP 1A1 expression. *Drug Metabolism and Disposition*, Baltimore, v.29, p.1074-1079, Aug. 2001.
- ANGHILERI, L. J.; THOUVENOT, P. Natural polyphenols-iron interaction: its biological importance. *Biological Trace Element Research*, Clifton, v.73, p.251-258, Mar. 2000.
- BEDI, M. K.; SHENEFELT, P. D. Herbal Therapy in Dermatology. *Archives of Dermatology*, Chicago, v.138, p.232-242, Feb. 2002.
- BERGER, S. J.; GUPTA, S.; BELFI, C. A.; GOSKY, D. M.; MUKHTAR, H. Green tea constituent (—)-epigallocatechin-3-gallate inhibits topoisomerase I activity in human colon carcinoma cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Orlando, v.288, n.1, p.101-105, Oct. 2001.
- CADERNI, G.; DE FILIPPO, C.; LUCERI, C.; SALVADORI, M.; GIANNINI, A.; BIGGERI, A.; REMY, S.; CHEYNIER, V.; DOLARA, P. Effects of black tea, green tea and wine extracts on intestinal carcinogenesis induced by azoxymethane in F344 rats. *Carcinogenesis*, Oxford, v.21, n.11, p.1965-1969, Jul. 2000.
- CAI, Y. J.; ANAVY, N. D.; CHOW, H. H. Contribution of presystemic hepatic extraction to the low oral bioavailability of green tea catechins in rats. *Drug Metabolism and Disposition*, Baltimore, v.30, p.1246-1249, Nov. 2002a.
- CAI, Y. J.; MA, L. P.; HOU, L. F.; ZHOU, B.; YANG, L.; LIU, Z. L. Antioxidant effects of green tea polyphenols on free radical initiated peroxidation of rat liver microsomes. *Chemistry and Physics of Lipids*, Limerick, v.120, p.109-117, Aug. 2002b.
- CAO, J.; XU, Y.; CHEN, J. S.; KLAUNIG, J. E. Chemopreventive effects of green and black tea on pulmonary and hepatic carcinogenesis. *Fundamental and Applied Toxicology*, Akron, v.29, n.2, p. 244-250, Feb. 1996.
- CHEN, L.; LEE, M. J.; LI, H.; YANG, C. S. Absorption, distribution, and elimination of tea polyphenols in rats. *Drug Metabolism and Disposition*, Baltimore, v.25, n.9, Jun. 1997.
- CHEN, Z.; ZHU, Q. Y.; TSANG, D.; HUANG, Y. Degradation of green tea catechins in tea drinks. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Easton, v. 49, p. 477-482, Jan. 2001.
- COOK, N. C.; SAMMAN, S. Flavonoids-Chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources. *Journal of Nutritional Biochemistry*, Stoneham, v.7, n.2, p.66-76, Sep. 1996.
- GUPTA, S.; HASTAK, K.; AFAQ, F.; AHMAD, N.; MUKHTAR, H. Essential role of caspases in epigallocatechin-3-gallate-mediated inhibition of nuclear factor kappa B and induction of apoptosis. *Oncogene*, Basingstoke, v.23, n.14, p.2507-2522, Apr. 2004.
- HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. Free radicals in biology and medicine. 3 ed., Oxford: University Press, 1999. Cap. 1-3, p. 1-245.
- HONG, J.; SMITH, T. J.; HO, C. T.; AUGUST, D. A.; YANG, C. S. Effects of purified green and black tea polyphenols on cyclooxygenase- and lipoxygenase-dependent metabolism of arachidonic acid in human colon mucosa and colon tumor tissues. *Biochemical Pharmacology*, New York, v.62, p.1175-1183, Nov. 2001.
- JIMENEZ-LOPEZ, J.M.; CEDERBAUM, A. I. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate protects HepG2 cells against CYP2E1-dependent toxicity. *Free Radical Biology & Medicine*, New York, v.36, p.359-370, Feb. 2004.
- KATTIYAR, S. K.; ELMETS, C. A. Green tea polyphenolic antioxidants and skin photoprotection. *International Journal of Oncology*, Athens, v.18, N.6, p.1307-1313, Jun. 2001.

- KAVANAGH, K.T.; HAFER, L. J.; KIM, D. W.; MANN, K. K.; SHERR, D. H.; ROGERS, A.E. Sonenshein G. E. Green tea extracts decrease carcinogen-induced mammary tumor burden in rats and rate of breast cancer cell proliferation in culture. *Journal of Cellular Biochemistry*, New York, v. 82, n.3, p.387-398, 2001.
- KRUL, C.; LUITEN-SCHUITE, A.; TENFELDE, A.; VAN OMMEN, B.; VERHAGEN, H.; HAVENAAR, R. Antimutagenic activity of green tea and black tea extracts studied in a dynamic in vitro gastrointestinal model. *Mutation Research*, Amsterdam, v.474, p.71-85, Mar. 2001.
- LEE, M. J.; MALIAKAL, P.; CHEN, L. S.; MENG, X. F.; BONDOC, F. Y.; PRABHU, S.; LAMBERT, G.; MOHR, S.; YANG, C. S. Pharmacokinetics of tea catechins after ingestion of green tea and (-)-epigallocatechin-3-gallate by humans: formation of different metabolites and individual variability. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, Philadelphia, v.11, n.10, p. 1025-1032, Oct. 2002.
- LEUNG, L. K.; SU, Y. L.; CHEN, R. Y.; ZHANG, Z. H.; HUANG, Y.; CHEN, Z.Y. Theaflavins in black tea and catechins in green tea are equally effective antioxidants. *Journal of Nutrition*, Philadelphia, v.131, n.9, p.2248-2251, Sep. 2001.
- MALIAKAL, P.P.; COVILLE, P.F.; WANWIMOLRUK, S. Tea consumption modulates hepatic drug metabolizing enzymes in Wistar rats. *Journal of Pharmacy & Pharmacology*, London, v.53, p.569-577, Apr, 2001.
- MELLO, J. C. P.; SANTOS, S. C. Taninos. In: SIMÕES, M.O. et al. *Farmacognosia da Planta ao Medicamento*. Santa Catarina: UFSC, 2002. Cap. 24, p. 527-554.
- MITTAL, A.; PATE, M. S.; WYLIE, R. C.; TOLLEFSBOL, T. O.; KATIYAR, S. K. EGCG down-regulates telomerase in human breast carcinoma MCF-7 cells, leading to suppression of cell viability and induction of apoptosis. *International Journal of Oncology*, Athens, v.24, n.3, p.703-710, Mar. 2004.
- MIYAZAWA, T. Absorption, metabolism and antioxidative effects of tea catechin in humans. *Biofactors*, Amsterdam, v.13, p.55-59, 2000.
- NAKACHI, K.; EGUCHI, H.; IMAI, K. Can teatime increase one's lifetime? *Ageing Research Reviews*, Kidlington, v.2, p.1-10, Jan. 2003.
- NAKAGAWA, T.; YOKOZAWA, T. Direct scavenging of nitric oxide and superoxide by green tea. *Food and Chemical Toxicology*, Oxford, v.40, p.1745-1750, 2002.
- PAQUAY, J.B.; HAENEN, G. R. M.; STENDER, G.; WISEMAN, S. A.; TIJBURG, L. B. M.; BAST, A. Protection against nitric oxide toxicity by tea. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Easton, v.48, p.5768-5772, Nov. 2000.
- PARK, O. J.; SURH, Y.J. Chemopreventive potential of epigallocatechin gallate and genistein: evidence from epidemiological and laboratory studies. *Toxicology Letters*, Amsterdam, v.150, p.43-46, Apr. 2004.
- RICE-EVANS, C.A.; MILLER, N.J.; PAGANGA, G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radical Biology & Medicine*, New York, v.20, p.933-956, 1996.
- RYU, S. D.; CHUNG, W. G. Induction of the procarcinogen-activating CYP1A2 by a herbal dietary supplement in rats and humans. *Food and Chemical Toxicology*, Oxford, v.41, p.861-866, Jun. 2003.
- SAEKI, K.; HAYAKAWA, S.; ISEMURA, M.; MIYASE, T. Importance of a pyrogallol-type structure in catechin compounds for apoptosis-inducing activity. *Phytochemistry*, New York, v.53, n.3, p.391-394, Feb. 2000.
- SAFFARI, Y.; SADRZADEH, S. M. Green tea metabolite EGCG protects membranes against oxidative damage in vitro. *Life Science*, Elmsford, v.74, p.1513-1518, Feb. 2004.
- SIDDIQUI, I. A.; AFAQ, F.; ADHAMI, V. M.; AHMAD, N.; MUKHTAR, H. Antioxidants of the beverage tea in promotion of human health. *Antioxidants & Redox Signaling*, New Rochelle, v.6, n.3, p.571-582, Jun. 2004.
- SKRZYDLEWSKA, E.; OSTROWSKA J.; FARBISZEWSKI, R.; MICHALAK, K. Protective effect of green tea against lipid peroxidation in the rat liver, blood serum and the brain. *Phytomedicine*, Jena, v.9, n.3, p.232-238, Apr. 2002.
- SU, Y.L.; LEUNG, L. K.; HUANG Y.; CHEN Z.Y. Stability of tea theaflavins and catechins. *Food Chemistry*, London, v.83, n.2, p. 189-195, Nov. 2003.
- TACHIBANA, H.; KOGA, K.; FUJIMURA, Y.; YAMADA, K. A receptor for green tea polyphenol for green tea polyphenol EGCG. *Nature Structural & Molecular Biology*, New York, v.11, n.4, p.380-381, Apr. 2004.
- TREVISANATO, S. I.; KIM, Y. I. Tea and Health. *Nutrition Reviews*, New York, v.58, p.1-10, Jan, 2000.
- WANG, Z. Y.; HONG, J. Y.; HUANG, M. T.; REUHL, K. R.; CONNEY, A. H.; YANG, C. S.
- Inhibition of N-nitrosodiethylamine- and 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced tumorigenesis in A/J mice by green tea and black tea. *Cancer Research*, Baltimore, v.52, n.7, p.1943-1947, Apr. 1992.
- WARDEN, B.A. et al. Catechins are Bioavailable in Men and Women Drinking Black Teathroughout the Day. *Journal of Nutrition*, v.131, p.1731-1737, Mar. 2001.

- XU, J. Z.; YEUNG, S. Y. V.; CHANG, Q.; HUANG, Y.; CHEN, Z. Y. Comparison of antioxidant activity and bioavailability of tea epicatechins with their epimers. *British Journal of Nutrition*, Cambridge, v.91, n.6, p.873-881, Jun. 2004.
- YANAGIMOTO, K.; OCHI, H.; LEE, K. G.; SHIBAMOTO, T. Antioxidative activities of volatile extracts from green tea, oolong tea, and black tea. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Easton, v.51, n.25, p.7396-7401, Dec. 2003.
- YANG, C. S., PRABHU, S.; LANDAU, J. Prevention of carcinogenesis by tea polyphenols. *Drug Metabolism Reviews*, Baltimore, v.33, p.237-253, 2000a.
- YANG, C. S.; CHUNG, J. Y.; YANG, G. Y.; LI, C.; MENG, X. F.; LEE, M. J. Mechanisms of inhibition of carcinogenesis by tea. *Biofactors*, Amsterdam, v.13, p.73-79, 2000b.
- YOKOZAWA, T.; CHO, F. J.; HARA, Y.; KITANI, K. Antioxidative activity of green tea treated with radical initiator 2, 2'-azobis(2-amidinopropane) dihydrochloride. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Easton, v.48, n.10, p.5068-5073, Oct, 2000.
- ZHANG, A.; ZHU, Q. Y.; LUK, Y. S.; HO, K. Y.; FUNG, K.; CHEN, Z. Inhibitory effects of jasmine green tea epicatechin isômeros on free radical-induced lysis of red blood cells. *Life Sciences*, Elmsford, v.61, p.383-394, 1997.
- ZHU, M.; CHEN, Y.; LI, R. C. Oral absorption and bioavailability of tea catechins. *Planta Medica*, Stuttgart, v.66, p.444-447, Jun. 2000.
- ZUANAZZI, J. A. S. Flavonóides In SIMÕES, M. O. et al. *Farmacognosia da Planta ao Medicamento*. Florianópolis: UFSC, 2002. Cap. 23, p. 499-526.