

CAMELLIA SINENSIS (L.) KUNTZE (CHÁ-VERDE) E SEUS ASPECTOS QUÍMICOS, FARMACOLÓGICOS E TERAPÊUTICOS

JUSSARA NIEHUES PINHEIRO¹
JEVERSON MOREIRA¹
ANGELA ERNA ROSSATO²

1. Discentes do Curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC, Rua Dalmo Simon, nº 68, São Defende, Criciúma-SC, Brasil. 88808-260.
2. Docente Orientadora no Curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC.

Autor Responsável: J.N. Pinheiro, E-mail: masterjack@brturbo.com.br

INTRODUÇÃO

A utilização de plantas com fins medicinais, para tratamento, cura e prevenção de doenças, vem sendo praticada pela humanidade há muito tempo e, certamente, a terapêutica moderna não teria atingido o grau de desenvolvimento atual se não fosse o auxílio desse recurso como fonte de substâncias ativas (YUNES & CALIXTO, 2001).

As plantas medicinais, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), são conceituadas como sendo qualquer planta que possua, em um ou em vários de seus órgãos, substâncias que podem ser utilizadas com finalidade terapêutica e/ou que seus metabólitos secundários sirvam como precursores para a química farmacêutica (CAÑIGUE-RAL & VANACLOCHA, 2003).

Segundo Corrêa, Batista e Quintas (2002), a utilização das plantas medicinais, em nível mundial, vem se tornando cada vez mais popular. Esta explosão, dentre outros fatores, é decorrente do alto custo dos medicamentos fabricados pela indústria farmacêutica, da dificuldade em obter-se assistência médica e farmacêutica de qualidade, e da preferência dos consumidores por tratamentos naturais.

Dentre as plantas utilizadas para fins medicinais destaca-se o chá-verde, preparado na forma de infusão das folhas de *Camellia sinensis* L. por quase 50 séculos. No entanto, apesar de seu consumo secular, os benefícios para a saúde estão sendo avaliados por meio de investigações científicas sobre a bebida e seus componentes, há menos de três décadas (KHAN & MUKHTAR, 2007).

Atualmente, o chá-verde, seguido da água, é a bebida mais consumida, mundialmente. Este chá é rico em

componentes polifenólicos, sendo as catequinas o seu maior componente. Estudos tem demonstrado que as catequinas possuem diversas propriedades farmacológicas que incluem efeitos antioxidantes, antiinflamatórios, anticancerígenas, anti-arterioesclerose e antibactericidas (KOO & CHO, 2004). Além destas, destacam-se atividades termogênicas e efeito hipoglicêmico atribuídos a *Camellia sinensis* L. (DULLOO *et al.*, 1999; GOMES *et al.*, 1995).

Apesar dos diversos estudos, esses ainda não garantem a segurança e a eficácia clínica desta planta. No entanto, vários produtos contendo em sua composição *Camellia sinensis* L. estão sendo vinculados na mídia para o tratamento de diversas enfermidades. Diante do contexto, este artigo tem o objetivo de realizar um levantamento bibliográfico sobre a planta *Camellia sinensis* L. (chá-verde), abordando aspectos de utilização, composição química, estudos de atividades farmacológicas e restrições de uso, visando a sua utilização racional.

Histórico e características botânica

Camellia sinensis L. era comumente apreciada na forma de infusão, e sua primeira menção de uso foi atribuída ao imperador chinês Shen Nung, no ano 2737 a.C.. Atualmente, é considerada uma das bebidas mais populares do mundo, devido às propriedades benéficas de suas folhas para a saúde (PANIZZA, 1997).

Esta planta pertence à família Theaceae e é conhecida, popularmente, também como chá-preto, chá-da-índia ou "green tea" (chá-verde). É originária da Ásia continental e Indonésia, sendo amplamente cultivada na Índia, China, Sri Lanka, antiga URSS, Japão e Quênia (SIMÕES *et al.*, 2004).

A planta que dá origem ao chá-verde, *Camellia sinensis* L., é um arbusto ou arvoreta perenifólia de 3-4 m de altura, com copa piramidal e densa. As folhas são simples, verde-escuro lustroso, alternas, curto-pecioladas, coriáceas, lanceoladas ou oblônga-ovada e limbo serrado, com 4-7 cm de comprimento; as mais jovens parecem prateadas devido à cobertura de pelos aveludados sobre a superfície superior. As flores apresentam-se isoladas ou em cachos, com poucas flores, a partir das axilas das folhas, elas são brancas ou rosa-claro, 3 a 5 cm de diâmetro, 5 a 7 sépalas e pétalas por ocorrência, unidas na base; com estames numerosos. O ovário é súpero e possui três lóculos. O fruto é uma cápsula lenhosa de coloração verde-amarronzado, com diâmetro de 1 a 1,5 cm, contendo de 1 a 3 sementes marrons lisas (LORENZI & MATOS, 2002; PDR, 2000).

Para que seu crescimento seja excelente é necessário solo bem drenado, rico em matéria orgânica e com pH ligeiramente ácido. As condições ideais para seu cultivo são climas úmidos, temperatura que varia entre 14-27 °C, irradiação solar de no mínimo 5 horas diárias, umidade do ar entre 70-90% e chuvas abundantes e regulares durante todo o ano (HERNANDEZ FIGUEROA, RODRIGUEZ-RODRIGUEZ & SANCHEZ-MUNIZ, 2004).

O farmacógeno da planta são as folhas, que quando jovens são mais tenras, devendo ser colhidas nesta fase de crescimento, para serem transformadas no material comercial que se conhece pelos nomes de chá-preto e chá-verde (LORENZI & MATOS, 2002).

As folhas e botões terminais são utilizados *in natura*, aromatizados com menta e frutas, ou sob a forma de produtos solúveis, como chá alimentício estimulante. A droga vegetal também vem sendo introduzida no mercado farmacêutico europeu como auxiliar em regimes dietéticos, pela sua ação lipofílica e diurética e, externamente, como antipruriginoso e emoliente em afecções dermatológicas (SIMÕES *et al.*, 2004).

Droga vegetal, extrato e principais constituintes químicos

Além da nomenclatura, o chá-verde e o chá-preto derivados da *Camellia sinensis* L. se diferem em seu processo de obtenção; o chá-verde é obtido por estabilização, e o chá preto é obtido após fermentação e secagem. O chá-verde consiste em folhas aquecidas, imediatamente, após a colheita, mecanicamente enroladas e comprimidas, e então secadas para evitar alterações enzimáticas. Dessa forma, os constituintes naturais e a cor da folha do chá são essencialmente preservados. Como resultado, o chá-verde tem um conteúdo particularmente alto de tanino e é fortemente adstringente (SIMÕES *et al.*, 2004).

O chá-preto, por sua vez, é produzido por fermentação. Faz-se com que as folhas murchem antes de ser enroladas, e elas são, então, deixadas em ambiente úmido por

diversas horas para promover alterações enzimáticas na planta, que se torna, gradualmente, marrom-avermelhada. Esta é, então, secada para produzir a folha preta que tem sabor variado (peco, souchong, congo) (SCHULZ, HÄNSEL & TYLER, 2002).

As folhas não fermentadas contêm proteínas (15 a 20%), glicídeos (5%), ácido ascórbico, vitaminas do complexo B e bases púricas, especialmente, cafeína (2 a 4%), polifenóis (30%): monosídeos de flavonóis e flavonas, catequinas e epicatequinas livres e esterificados pelo ácido gálico (epigalocatequina galato), produtos de condensação e taninos (10 a 24%). Após a fermentação, a infusão passa de amarelo-pálido (chá-verde) para vermelho-castanho (chá-preto) pela oxidação dos polifenóis, em particular, pela formação de benzotropolonas. O odor aromático é devido à presença de compostos voláteis, formados durante as operações de fermentação e secagem; derivados cetônicos, resultantes da degradação de carotenos; hexenal, formado pela oxidação de ácidos graxos insaturados e heterocíclicos diversos, produtos da oxidação e rearranjo estrutural de monoterpenos (SIMÕES *et al.*, 2004). Abaixo, em destaque, as principais estruturas químicas componentes do chá-verde (Figura 3).

Indicações terapêuticas

Vários produtos são comercializados à base de *Camellia sinensis* L., e apesar da sua ampla utilização, sua monografia não está contemplada na Farmacopéia Brasileira (2000), Farmacopéia Americana – USP 28 (2005), British Pharmacopoea (2000) e European Pharmacopoea (2001) (PRADO *et al.*, 2005).

No Brasil, não há registro de medicamentos fitoterápicos com esta planta, e a *Camellia sinensis* L. se enquadra na categoria de “Chás”, que, a Portaria nº 519, de 26 de junho de 1998 (BRASIL, 1998), estabelece que sejam:

Produtos constituídos de partes vegetais, inteiras, fragmentadas ou moídas, obtidas por processo tecnológico adequado a cada espécie, utilizados exclusivamente na preparação de bebidas alimentícias por infusão ou decocção em água potável, não podendo ter finalidades farmacoterapêuticas.

No entanto, a literatura popular, cita que o chá verde baixa o colesterol, previne câncer e cárie dental, e trata aterosclerose e hipertensão (FINKEL & PRAY, 2007; LORENZI & MATOS, 2002). Outras ações farmacológicas registradas compreendem a inibição do principal agente causador da cárie dentária, *Streptococcus mutans*, a atividade antialérgica, antiúlcera (LORENZI & MATOS, 2002).

Matos (2002), além do efeito estimulante da *Camellia sinensis* L., cita atividade anti-diarréica. Ao seu complexo fitoterápico se atribui ação antibiótica contra o *Vibrio cholera*, além da propriedade anti-diarréica por inibição das toxinas estafilocócica e colérica. É indicada

para o tratamento auxiliar do cólera e outras diarreias de origem microbiana, e como preventivo destas infecções intestinais.

Na Medicina Indiana (Hindu/Ayurvédica) as preparações na forma de chá são usadas para diarreia, perda de apetite, polidipsia, enxaqueca, dor cardíaca, febre e fadiga, e na Medicina Chinesa (Oriental) o chá-verde é usado para tratar enxaqueca, náuseas, diarreia resultante de malária e problemas digestivos. É também aplicado como agente preventivo ao câncer (PDR, 2000).

No entanto, para utilização do chá-verde em distúrbios estomacais, enxaqueca, sintomas de fadiga, vômitos e diarreia, e como estimulantes, dentre outras, não existe evidência clara do seu valor terapêutico em seres humanos (FINKEL & PRAY, 2007; PDR, 2000).

Estudos de atividades farmacológica

Efeito antitumoral

O chá-verde e seus compostos polifenólicos vem sendo associados a diversos efeitos benéficos ao organismo humano, tais como prevenção a determinados tipos de câncer. Contudo, os mecanismos reais de ação envolvendo processos de proteção celular e a comprovação de dados através de pesquisa científica é algo ainda recente, e a grande maioria dos dados disponibilizados faz referência a estudos em modelos animais e *in vitro* (YANG *et al.*, 2007).

A composição singular do chá-verde, e, principalmente, de seus extratos, com padrão distinto de catequinas, podem conter os componentes fitoquímicos responsáveis pela atividade biológica demonstrada em ensaios antioxidantes, anti-proliferativos e anti-angiogênicos, evidenciando a potencialidade para a prevenção e tratamento de cânceres (COOPER *et al.*, 2005; MOYERS & KUMAR, 2004; BERTRAM & BARTSCH, 2002). Estudos *in vitro* salientam, de forma ampla, as ações protetoras da epigallocatequina galato (EGCG), um dos polifenóis mais abundantes do chá-verde, sobre diversos modelos de proliferação celular tumoral (KINJO *et al.*, 2002; ANNABI *et al.*, 2002; VALCI *et al.*, 1996). Alguns estudos *in vitro* demonstram que a EGCG está relacionada com inibição ou diminuição da atividade secretora de metaloproteinases da matriz; enzimas que desempenham um importante papel para a invasão e metástase de células tumorais; através de alterações na sinalização celular, em nível gênico e de expressão protéica (MAEDA-YAMAMOTO *et al.*, 2003; ANNABI *et al.*, 2002). Outros dados relatam a ação da EGCG sobre modelos *in vitro* de carcinoma pulmonar resistente a medicação, no qual o polifenol foi capaz de inibir enzimas nucleares envolvidas no controle da replicação e induziu a apoptose de células tumorais (SADAVA *et al.*, 2007).

Em estudo *in vivo* realizado em animais, por Weisburger e Chung (2002), foram induzidos tumores em ani-

mais (câncer de pulmão) com o “tabaco” e mediram um marcador tumoral (marcador de danos do DNA oxidativo); após o ensaio, foi constatado que, com a ingestão do chá, os ratos tiveram seus marcadores reprimidos.

Kurahashi *et al.* (2008) relataram, após estudo prospectivo, o risco de desenvolvimento de câncer de próstata em homens japoneses e sua associação com o consumo de chá-verde. Analisando uma coorte de 49.000 voluntários durante cerca de 10 anos, chegou-se ao resultado de que o consumo de chá-verde, de cinco ou mais xícaras de chá ao dia, pode estar associado à diminuição do risco de desenvolvimento de câncer de próstata avançado. Segundo relato de Siddiqui *et al.* (2008), este efeito quimioprotetor, sobre o desenvolvimento de câncer de próstata, pode estar relacionado com indução mediada por polifenóis específicos sobre ligantes específicos para a apoptose de células cancerosas.

Já um amplo estudo caso-controle (n=2.226) foi conduzido na China, com pacientes na faixa etária entre 30 e 74 anos, com casos de câncer recentemente diagnosticados (pâncreas, cólon e reto). Observou-se que, à medida em que o consumo de chá aumentou, a incidência dos três tipos de câncer diminuiu. Mulheres com consumo mais elevado de chá (maior ou igual 200 g/mês) tiveram reduções no risco de ocorrência de câncer de cólon em 33%, 43% para o câncer retal e 47% para câncer pancreático.

Para os homens que consumiram quantidades de chá-verde maior ou igual a 300 g/mês, o risco de câncer de cólon foi reduzido em 18%, de câncer retal redução em 43%, e 47% de redução no desenvolvimento de câncer no pâncreas (JI *et al.*, 1997 *apud* PDR, 2000). Foi conduzido, também, por Nakachi *et al.* (1998) *apud* PDR (2000), um estudo caso-controle de duas fases envolvendo 472 mulheres japonesas com estágio I, II ou III de câncer de mama. A primeira parte do estudo avaliou a relação entre o consumo de chá-verde antes do diagnóstico clínico de câncer e o número de metástases nos linfonodos axilares, para mulheres em pré-menopausa, ou o aumento na expressão de receptores de progesterona e estrógeno, entre mulheres na pós-menopausa e com câncer em estágios I ou II.

A segunda parte do estudo investigou o índice de recorrência de mulheres em estágio I ou II de câncer de mama em relação ao consumo total de chá-verde. Houve uma relação inversa entre o consumo total de chá e o índice de recorrência de câncer. O índice de recorrência foi de 16,7% para aquelas que consumiram valores maior ou igual a cinco xícaras de chá ao dia, e de 24,3% entre aquelas consumindo valores menor ou igual a quatro xícaras de chá ao dia. Os autores concluíram que o consumo elevado de chá-verde antes do início do câncer clínico está, significativamente, associado com a melhoria no prognóstico em câncer de mama nos estágios I e II,

e que essa associação pode estar relacionada a um efeito modificante do chá verde sobre as características clínicas da doença.

Outro estudo de coorte foi realizado por Nakachi, Eguchi e Imai (2003) durante 13 anos, em uma população com idade inferior a 79 anos, no qual foi observado que, em pacientes que consumiam quantidades elevadas de chá-verde, houve diminuição no número de mortes por câncer e doenças relacionadas ao 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.

Saito *et al.* (2006) consideram o chá-verde como bebida saudável e com propriedades medicinais desde tempos bem remotos, e que, recentemente, tem adquirido grande interesse no meio científico devido a suas atividades como antioxidante. Os polifenóis do chá-verde vêm demonstrando possuir atividades quimiopreventivas e os pesquisadores, recentemente, descobriram que a epigallocatequina galato, principal catequina do chá-verde, poderia ter efeito anti-HIV quando acoplado ao receptor CD4.

Estudos sobre as catequinas do chá-verde têm demonstrado atividade quimioprotetora importante, porém merecendo mais investigações, sendo necessário não só conhecer a ação das catequinas, mas também estudar os mecanismos envolvidos nessas atividades biológicas (SCHMITZ, 2005).

Efeito no Colesterol plasmático

Além das possíveis ações benéficas associadas ao chá-verde, e seus constituintes polifenólicos, existem outras ações passíveis de serem ressaltadas. Alguns estudos têm demonstrado relações entre o conteúdo polifenólico de *Camellia sinensis* L. e o controle de determinadas lipoproteínas, concentração de lipídios plasmáticos e redução da gordura corporal. De acordo com Hernandez Figueroa, Rodriguez-Rodriguez e Sanchez-Muniz (2004), diversos estudos com animais mostraram que as catequinas diminuem a absorção do colesterol e os níveis plasmáticos deste colesterol, obtendo resultados similares em humanos. A diminuição do colesterol plasmático se deve, fundamentalmente, ao efeito da epigallocatequina galato (EGCG) do chá. Para a absorção do colesterol, em um jejum proximal, é necessário, em primeiro lugar, que se produza a emulsificação dos lipídios no estômago, a hidrólise posterior no intestino delgado dos ésteres de colesterol pelo colesterol-esterase pancreática, e a posterior solubilização em micelas. Uma vez nas células intestinais, o colesterol sofre re-esterificação e se transporta até a linfa pelos quilomícrons. Desta maneira, as moléculas que influenciam na absorção do colesterol poderiam atuar, interferindo na afinidade das micelas pelos enterócitos ou na afinidade do colesterol pelas micelas. Estas alterações

afetariam o metabolismo hepático do colesterol e poderiam afetar a síntese e o catabolismo de lipoproteínas. Estes efeitos foram comprovados com estudos realizados *in vitro* e em animais. Assim, foi observado que as catequinas do chá-verde diminuem a absorção intestinal do colesterol ao reduzir a solubilidade nas micelas.

Já Tokunaga *et al.* (2002) estudando um grupo de 13.916 trabalhadores japoneses saudáveis (8.476 homens e 5.440 mulheres), com idade entre 40 e 69 anos, analisaram a relação entre o consumo de chá-verde e as concentrações de lipoproteínas e lipídios totais no plasma desses voluntários. Os níveis iniciais destas variáveis plasmáticas analisadas foram mensurados ao início do estudo, e acompanhado ao longo de um ano. Dados sobre o estilo de vida e consumo de chá verde dos participantes foram aferidos por um questionário, no qual 86,7 % dos participantes relataram o consumo de chá-verde. Após análise, chegou-se à conclusão de que, mesmo considerando fatores tendenciosos como o consumo de etanol e café, índice de massa corpórea, tabagismo, idade e tipo de atividade laboral desempenhada, uma xícara de chá-verde ao dia ainda demonstrou significância no controle e diminuição dos níveis totais colesterol plasmático. Entretanto, o consumo de chá-verde não foi relacionado com os níveis séricos de colesterol HDL e triglicerídeos.

Lin e Lin-Shiau (2006) acreditam que os efeitos da hipolipidemia e anti-obesidade, em animais e humanos, merecem intensiva investigação, principalmente nos campos da nutrição molecular e de pesquisas de alimentos, porque o peso corporal de ratos e suas concentrações de triglicerídios, colesterol e LDL-colesterol foram significativamente reduzidos pela ingestão de chá-verde.

Efeito na Obesidade

Popularmente, muitas dietas e crenças são atribuídas aos chás, como as ações no controle e perda de peso. Excluindo-se os efeitos diuréticos desempenhados por muitos tipos de infusão, o que realmente pode ser comprovado são efeitos distintos de componentes específicos que atuam de modo a estimular a termogênese e alterar o metabolismo de lipídios (DULLOO *et al.*, 1999). Segundo o mesmo autor, o mecanismo mais elucidado sobre esse possível controle pode estar relacionado com as ações da cafeína e dos polifenóis.

Sabe-se que, em preparações de chá-verde a base de *Camellia sinensis* L., apesar de serem encontradas grandes quantidades de catequinas polifenólicas, o componente farmacologicamente mais abundante e ativo é considerado a cafeína. No metabolismo de lipídios, a cafeína possui um papel bem elucidado, uma vez que a mesma atua inibindo a fosfodiesterase (PDE), o que gera um efeito inibitório sobre o controle da liberação ampliada de noradrenalina (NA). Da mesma forma, as catequinas também

são conhecidas por possuir certa atividade inibitória sobre a catecol O-metil transferase (COMT), enzima que degrada a NA. Presume-se, desse modo, que ambas as catequinas polifenólicas como a cafeína, provavelmente podem estar envolvidas na ampliação ou prolongamento dos efeitos da NA sobre o metabolismo energético e de lipídios (KOVACS *et al.*, 2004).

Westeterp-Plantenga *et al.* (2005) avaliaram diretamente a relação entre o consumo diário de uma mistura de cafeína (150 mg) e epigalocatequina galato (270 mg), sobre a manutenção do peso corpóreo, em pacientes moderadamente obesos com perda de peso recente. Verificou-se que aqueles que ingeriam a mistura, de cafeína e catequina, demonstraram melhora no controle do peso corporal, em comparação a pacientes que ingeriam apenas cafeína em baixas quantidades. Contudo, estes resultados podem expressar a realidade de populações específicas e devem ser analisados com cautela.

Dulloo *et al.* (1999) estudando 10 homens saudáveis, sem histórico de perda de peso, não atletas, sem alta carga de atividade física e não fumantes, avaliaram o efeito de um extrato de chá-verde sobre a estimulação da termogênese, o aumento do consumo energético, o aumento do índice metabólico, e o substrato de oxidação em humanos em comparação com a cafeína isolada e com o grupo placebo. Quanto ao consumo energético, o tratamento durante todo o período considerado revelou um consumo maior no grupo tratado com chá-verde, em relação ao tratado com cafeína e placebo (2,8% e 3,5% maior, respectivamente). Além disso, o quociente respiratório e os níveis de substrato oxidados mostraram-se diferentes no grupo chá-verde, menores para o quociente respiratório e maiores no substrato de oxidação de gorduras, o que indica maior utilização de lipídios e menor utilização de proteínas e carboidratos durante o metabolismo energético. Este resultado pode ser interpretado como propriedades termogênicas do chá-verde e estimulação da oxidação de gorduras, e que esta ação não estaria ligada somente à cafeína disponibilizada pelo chá, mas pelos constituintes polifenólicos, principalmente, a epigalocatequina galato.

De acordo com Nelson-Dooley *et al.* (2005), estudos *in vitro* demonstraram que a epigalocatequina galato tem potencial para induzir a apoptose de tecidos adiposos, inibindo a adipogênese na medula óssea, e aumentando, assim, a expressão de fatores osteogênicos nos ossos, demonstrando ser, potencialmente, efetiva para a obesidade e osteoporose.

Chantre e Lairon (2002) testaram o extrato de chá-verde AR25, que é 80% extrato seco etanólico padronizado com 25% de catequina expressados em epigalocatequina galato. Nos estudos *in vitro*, o AR25 exerceu inibição direta da lipase gástrica e pancreática e na estimulação da termogênese, enquanto que nos estudos *in*

vivo, que foram estudos abertos em pacientes obesos, depois de 3 meses o peso corporal diminuiu em 4,6% e perderam 4,48% de circunferências. Esse resultado sugere que o AR25 poderia ser uma alternativa natural para o tratamento da obesidade, o qual exerce suas atividades de diversas maneiras: inibição da lipase e estimulação da termogênese.

Conforme estudo observacional analítico realizado por Faria, Santos e Vianna (2006), em comunidade nipônica do Rio de Janeiro, foram entrevistados 34 indivíduos aplicando-se questionários com variáveis sócio-econômicas, clínicas, alimentares e culturais, relativas ao uso e frequência de consumo de chá-verde, modo de preparo da bebida, nível de prática de atividade física, nacionalidade, ou ao grau de ascendência japonesa, uso de bebidas alcoólicas, tabagismo e histórico de doenças crônicas. Os efeitos fisiológicos do chá, ou das catequinas do chá no estresse oxidativo, parecem ser proeminentes em modelos animais, porém acredita-se que a absorção das catequinas *in vivo* atinja baixas concentrações plasmáticas. Ao mesmo tempo, a peroxidação lipídica *in vivo*, avaliada por meio da excreção urinária de F(2) isoprostane entre os consumidores de chá-verde e o grupo controle, que ingeria água quente, sugeriu que o consumo de chá verde não inibia a peroxidação lipídica.

Wu *et al.* (2003) avaliaram a relação entre o consumo habitual de chá-verde, o percentual e a distribuição de gordura corporal em 1.103 indivíduos, sendo que 43% eram consumidores de chá e apresentaram menor percentual de gordura corporal e uma menor relação cintura-quadril, do que indivíduos que não consumiam, habitualmente, o chá-verde. Essa relação mostrou-se maior entre os indivíduos que consumiam, habitualmente, o chá por mais de 10 anos.

Ashida *et al.* (2004) realizaram um estudo para verificar os mecanismos de ação anti-obesidade do chá-verde *in vivo*, na qual foi oferecido aos ratos chá-verde ao invés de água, por três semanas. Houve redução no tecido adiposo sem qualquer mudança no peso corporal e consumo alimentar. Ocorreu, também, redução significativa das concentrações sanguíneas de colesterol total e ácidos graxos livres.

Por outro lado, em relação à obesidade, principalmente nos estudos em humanos, acredita-se que o mecanismo anti-obesidade ocorra em decorrência da ação de catequinas sobre a ativação da termogênese e/ou controle da oxidação lipídica. Uma série de modelos animais e *in vitro* reiteram estes dados, apresentando resultados como diminuição dos níveis de LDL oxidado, manutenção ou perda de peso, regulação negativa da expressão de genes relacionados com a produção de enzimas como o ácido graxo sintase, e a estimulação da função de gasto energético através da mitocôndria, entre outros (KHAN & MUKHTAR, 2007).

Efeito no Diabetes

Gomes *et al.* (1995) induziram diabetes em ratos, e após a administração do chá-preto (*Camellia sinensis* L.) constataram que o extrato aquoso reduz significativamente os níveis de glicose no sangue, e também possui um efeito preventivo e curativo em diabetes produzidas, experimentalmente, em animais.

Já em um estudo duplo cego randomizado com 49 pacientes adultos, realizado por Mackenzie, Leary e Brooks (2007), as evidências encontradas não demonstraram qualquer efeito hipoglicêmico do extrato de chá-verde e preto em adultos com diabetes mellitus do tipo II.

No controle do diabetes, as ações podem estar intimamente ligadas às vias de controle do balanço energético, do sistema endócrino, do metabolismo de carboidratos e lipídios entre outros. Contudo, nenhuma mecanística específica foi relatada (KHAN & MUKHTAR, 2007).

Efeito na Cárie Dental

De acordo com os relatórios da Organização Mundial de Saúde (OMS), as cáries dentárias constituem importante problema de saúde pública nos países mais desenvolvidos, onde afetam cerca de 60-90% das crianças em idade escolar, e um número representativo da população adulta. Devido ao fato da *Camellia sinensis* L. desenvolver-se em solos relativamente ácidos, a planta absorve os fluoretos do solo, acumulando-os nas suas folhas, sendo que uma quantidade substancial deste elemento liberta-se durante a infusão, por isso o chá é considerado uma boa fonte de fluoretos. No entanto, uma ingestão apropriada de fluoretos é benéfica (3-4 mg/dia para adultos), uma vez que previne as cáries dentárias. Contudo, um consumo excessivo pode ter efeitos adversos, como por exemplo, a fluorose (RETO *et al.*, 2008).

Diversos estudos reportam que as catequinas e as teoflavinas, componentes polifenólicos derivados da *Camellia sinensis* L., possuem ampla atividade biológica, incluindo a prevenção de cárie dental e câncer de boca. Neste sentido, Lee *et al.* (2004) analisaram a presença destes compostos na cavidade oral após a mastigação das folhas de chá-verde, ou da infusão do chá-preto, durante 2 a 5 minutos. Concluíram que, mesmo após uma hora, altas concentrações destas substâncias estavam presentes na saliva, indicando que as folhas do chá podem ser usadas como fonte de liberação lenta de catequinas e teoflavinas, sugerindo que esta prática possa prevenir câncer de boca e cáries dentárias.

In vitro, vários componentes do chá-verde e do chá-preto, em particular as catequinas, tem propriedades que sugerem atividade anticariogênica. Estas incluem atividade bactericida, com efeito, diretamente contra o *Streptococcus mutans* e *S. sobrinus*, prevenção da aderên-

cia bacteriana no dente, inibição da glicose transferase que limita a biossíntese de polissacarídeos aderentes, inibição da amilase humana e bacteriana (HAMILTON-MILLER, 2001). Rasheed e Haider (1998) demonstraram que extratos de chá-verde inibiram fortemente *Escherichia coli*, *Streptococcus salivaris* e *S. mutans*, isoladas da saliva e do dente de pacientes cariogênicos, sendo que o efeito antibactericida foi comparado com o efeito da amoxicilina, cefradina e eugenol. Em outro estudo, foi demonstrado ser possível a total inibição de *Streptococcus mutans* após exposição a uma infusão de 0,1% de polifenóis de chá verde chinês (CTP) durante 5 minutos. Os índices de acúmulo de placa e de ocorrência de doenças periodontais diminuíram, significativamente, após tratamento com infusão CTP 0,2% utilizado pelos participantes do estudo (CHUNG, 1998 *apud* PDR, 2000).

Os estudos em animais mostraram que estes efeitos *in vitro* podem se traduzir em uma prevenção de cáries. No entanto, um número limitado de ensaios clínicos em humanos sugere que beber chá, regularmente, pode reduzir a incidência de cárie severa (HAMILTON-MILLER, 2001). Segundo o mesmo autor, se houvesse estudos mais substanciados relacionados à prevenção de cárie humana e ao consumo de chá-verde, esta prática poderia ser uma intervenção econômica para a saúde pública na prevenção e tratamento de cárie bucal.

Posologia da *Camellia sinensis* L. na forma de chá

Segundo Cañigual e Vanaclocha (2003) e PDR (2000), salvo outra prescrição, o chá-verde se prepara em forma de "tisana", colocando-se uma colher do chá (2,5 g do farmacógeno) em água fervente, durante dois minutos, se for utilizá-lo como estimulante, ou 10 minutos, se for utilizar como coadjuvante antidiarréico. O máximo efeito estimulante do chá é alcançado deixando-se as folhas de *Camellia sinensis* L. em contato com a água durante pouco tempo, visto que a cafeína é dissolvida, rapidamente, em água quente. A infusão mais prolongada aumenta a extração de taninos, devido ao fato de que os taninos se unem à cafeína, dificultando sua absorção por parte do organismo, e, conseqüentemente, diminuindo o efeito estimulante e aumentando o efeito antidiarréico.

A concentração habitual de polifenóis totais nas folhas secas de chá-verde encontra-se por volta de 8 a 12%. Uma xícara de chá-verde, normalmente, contém de 50 a 100 miligramas de polifenóis. A dosagem diária de 300 a 400 mg de polifenóis são as mais comuns. O total de polifenóis disponibilizados em três xícaras de chá-verde encontra-se entre 240 a 320 mg (PDR, 2000).

Comercialmente, *Camellia sinensis* L. encontra-se disponível na forma de cápsulas, comprimidos, extratos, suplementos alimentares e folhas secas para a preparação de chás (PDR, 2000).

Efeitos adversos

Nenhum efeito nocivo à saúde é conhecido quando *Camellia sinensis* L. é administrada nas dosagens terapêuticas previamente estabelecidas. No entanto, pessoas com distúrbios gástricos (ex: gastrite, úlcera), devido ao conteúdo tanínico e ao ácido clorogênico presentes nas preparações, podem apresentar efeitos adversos mesmo em dosagens usuais (PDR, 2000).

Quadros de hiperacidez e irritação gástrica, redução do apetite, constipação severa e diarreia poderiam resultar de um consumo excessivo de chá. Estes efeitos adversos podem ser, geralmente, evitados pela adição de leite ao chá (redução do ácido clorogênico e outros taninos) (PDR, 2000).

Como a planta é rica em cafeína, deve-se ficar atento aos efeitos secundários da cafeína, que, em geral, são leves e transitórios, ainda que frequentes, e pode provocar insônia e nervosismo, mesmo sendo perceptível a diferença entre as reações individuais (CAÑIGUERAL & VANACLOCHA, 2003). A síndrome da abstinência de cafeína está associada com cefaléia e ansiedade. A cefaléia é, particularmente, aguda em indivíduos que interrompem abruptamente o consumo de cafeína. Outros sintomas incluem tremedeira, dores estomacais, cansaço, lassidão, rinorréia, dor nas pernas, diaforese (sudorese intensa) e dores musculares em geral (FINKEL & PRAY, 2007).

Cuidados devem ser tomados com pacientes que possuem sistemas cardiovasculares debilitados, doenças renais, hipertireoidismo, susceptibilidade elevada a espasmos e certas desordens físicas, tais como estados de pânico e ansiedade, pois a ingestão a longo prazo de dosagens de cafeína acima de 1,5 g ao dia, podem provocar sintomas não-específicos, como inquietação, irritabilidade, insônia, palpitações, tontura, vômitos, diarreia, perda de apetite e cefaléia (PDR, 2000).

Há relatos de anemia microcítica, em crianças que foram alimentadas com cerca de 250 mL de chá-verde ao dia. Este efeito pode, possivelmente, ocorrer devido a problemas no metabolismo do ferro (PDR, 2000).

Crianças que são amamentadas por suas mães, que consomem bebidas contendo cafeína, podem sofrer de distúrbios do sono (PDR, 2000).

O consumo excessivo e prolongado de chá-verde, por infusão, devido a sua concentração de fluoretos quando cultivada em solos relativamente ácidos, pode provocar a fluorose dentária, tendo como consequência, uma opacidade do esmalte (Reto *et al.*, 2008).

Interações medicamentosas

Camellia sinensis L. (chá-verde) interfere na ação farmacológica de alguns fármacos, sendo estas interações apresentadas na Tabela 1.

Contra-indicações

Camellia sinensis L. é contra-indicada em casos de alergias à cafeína ou a outras xantinas, assim como em pacientes com alterações cardiovasculares graves (insuficiência cardíaca, insuficiência coronária, arritmia), úlcera gastroduodenal, epilepsia, insônia, gravidez, lactância e crianças menores de 12 anos. Em geral, não se recomenda o uso de drogas vegetais com cafeína durante o primeiro trimestre de gravidez, por aumentar o risco de aborto espontâneo. Outros estudos advertem que se podem consumir drogas vegetais com cafeína, de forma moderada (menos de 5-6 mg cafeína/kg ao dia), em caso de não consumir álcool nem fumo (CAÑIGUERAL & VANACLOCHA, 2003). Já segundo Finkel e Pray (2007), o consumo de cafeína durante a gravidez pode aumentar o risco de má formação fetal e da morte súbita em crianças.

Tabela 1. Interações medicamentosas de *Camellia sinensis* L. (chá-verde).

Interações com os inibidores da monoaminaoxidase (IMAOS)	O chá potencializa a hiperexcitabilidade produzida pelos inibidores da monoaminaoxidase (PDR, 2000).
Interações com os inibidores da recaptção de serotonina (fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina e citalopram)	O chá potencializa a hiperexcitabilidade produzida pelos inibidores da recaptção de serotonina (PDR, 2000).
Interações com os digitálicos	O chá potencializa os efeitos terapêuticos e a toxicidade dos digitálicos devido à hipopotasemia que pode produzir (PDR, 2000).
Interações com as xantinas	O chá potencializa a hiperexcitabilidade produzida pela teofilina ou pelo café, mate, guaraná e noz de cola (PDR, 2000).
Interações químicas com os taninos presentes no chá-verde	A reabsorção de medicações alcalinas pode ser atrasada devido a interações químicas com os taninos presentes no chá (PDR, 2000).
Interações com a tiamina e a niacina	O chá pode alterar a utilização de tiamina e aumentar a excreção urinária de niacina (Finkel & Pray, 2007).

Pessoas com problemas cardíacos, especialmente arritmia, devem evitar beber chá-verde, por causa de sua ação sobre o coração, a circulação e a respiração (LORENZI & MATOS, 2002).

Não associar o uso de *Camellia sinensis* L. com drogas vegetais tranqüilizantes nem com estimulantes (ginseng, eleuterococo, noz-de-cola, guaraná, mate, eferdrinas etc). O etinilestradiol e o mestranol podem potencializar o efeito da cafeína. A cimetidina potencializa o efeito e a toxicidade da cafeína (CAÑIGUERAL & VANACLOCHA, 2003).

Toxicidade

O uso excessivo de *Camellia sinensis* L. provoca quadro de intoxicação, caracterizada por excitação do sistema nervoso, taquicardia, convulsões, delírios e dor de cabeça (LORENZI & MATOS, 2002).

De acordo com PDR (2000), superdosagens (quantidades correspondentes a mais de 300 mg de cafeína, ou cinco xícaras de chá (bebida)) podem conduzir a inquietação, tremores e excitabilidade de reflexos elevada. Os primeiros sinais de envenenamento são vômitos e espasmos abdominais. Envenenamentos fatais não são possíveis de ocorrer com o uso do chá enquanto bebida.

Com relação à cafeína, estudos de toxicidade foram realizados, sendo demonstrado um ligeiro efeito embriotóxico e teratogênico, quando utilizada em doses várias vezes superiores às recomendadas para humanos, podendo em alguns casos provocar dependência, quando o uso for prolongado (CAÑIGUERAL & VANACLOCHA, 2003).

De acordo com o boletim informativo da OMS sobre produtos farmacêuticos (2003), os Conselhos Consultivos da França e da Espanha suspenderam a autorização de comercialização de um produto à base de chá-verde (*Camellia sinensis* L.) denominado Exolise, preparado a partir do extrato etanólico de chá-verde, devido a diversas notificações de distúrbios hepáticos: treze casos foram notificados (9 na França e 4 na Espanha) com esse produto (Exolise), que foi comercializado pelos laboratórios Arkopharma na França, Bélgica, Espanha e no Reino Unido. Todas as pacientes eram do sexo feminino, de 27 a 69 anos de idade, com um tempo até o início do evento, variando de 9 dias a 5 meses, sendo que cinco das pacientes não receberam quaisquer outras medicações (OMS, 2003). Em 2005, houve um relato de caso, na *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, de hepatite fulminante, durante a utilização de Exolise, requerendo-se transplante de fígado (GLORO *et al.*, 2005).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização de plantas medicinais encontra-se em franca expansão, sendo seu uso, muitas vezes, explorado

de maneira pouco criteriosa pela mídia e pelo comércio. Em contrapartida, o objetivo das pesquisas científicas é encontrar e dispor de drogas vegetais que apresentem boa eficácia e que sejam seguras. O chá-verde originário da planta *Camellia sinensis* L. é um produto de destaque diante deste contexto, pois, apesar de muitos estudos desenvolvidos sobre o chá-verde e seus constituintes, principalmente seus polifenóis, os resultados obtidos e divulgados são, em alguns casos, inconclusivos e necessitam de análise cautelosa e de investigação mais aprofundada para sua utilização na terapêutica.

Em muitos casos, os resultados obtidos em estudos realizados com a *Camellia sinensis* L., em sistemas *in vitro* ou em animais, são divulgados na mídia fora do contexto, induzindo a população a utilizá-la e a acreditar que os mesmos efeitos farmacológicos visualizados nestes estudos aconteceriam também em humanos. No entanto, esta prática pode gerar ações farmacológicas inesperadas e/ou não serem visualizadas no homem, sendo que, muitas vezes, as concentrações empregadas nos estudos laboratoriais podem refletir dosagens muito elevadas para o consumo humano. Mesmo por que, extrapolar o resultado desses estudos *in vitro* e em animais e humanos é eticamente condenável, pois “possíveis efeitos benéficos” de um produto não podem substituir tratamentos já validados e aceitos pela comunidade científica, além do que corre-se o risco de que os prejuízos dessa prática sejam mais proeminentes do que os benefícios, como exemplo os relatos de hepatotoxicidade em pacientes que usaram o extrato hidroetanólico de *Camellia sinensis* L., caindo, assim, por terra o mito de que “se é natural não faz mal”.

Entretanto, mesmo os ensaios populacionais avaliando o consumo de chá-verde ou de seus componentes, isoladamente, devem ser avaliados de modo criterioso, uma vez que a grande maioria dos estudos, até o momento disponibilizados, reflete respostas farmacológicas obtidas em populações geralmente pequenas, muitas vezes com similaridade étnica e desconsiderando fatores paralelos, tais como hábitos de vida, dieta alimentar, terapêutica farmacológica, entre outros, e estes fatores são de suma importância para avaliar os verdadeiros efeitos do chá-verde e seus constituintes sobre o organismo humano.

Contudo, não é correto descartar os dados disponibilizados referentes a diversos estudos que tentam, cada vez mais, elucidar o possível mecanismo de ação dos componentes da *Camellia sinensis* L., pois estes são relevantes e devem ser, cada vez mais, aprofundados, com o intuito de serem a base para abordagens terapêuticas passíveis de serem aplicadas em estudos com seres humanos.

Tendo em vista o fato de que a terapêutica convencional, proveniente da síntese laboratorial de componentes químicos, torna-se cada vez mais custosa para

o consumidor, para a indústria que a produz, e para os governos, em termos de saúde pública, os possíveis indícios de que constituintes de ocorrência natural, como os polifenóis do chá-verde, possam deter propriedades terapêuticas importantes, faz com que seja crescente o interesse em relação a sua pesquisa científica. Nesse aspecto, considerar a possibilidade de que *Camellia sinensis* L. possua ações com possíveis atividades anticancerígena, antioxidante, anticariogênica e termogênica, entre outras, pode significar novas esperanças em termos de novas abordagens terapêuticas.

De modo geral, o consumo equilibrado de chá-verde, preparado na forma de infusão, não possui até o momento relatos de efeitos prejudiciais, porém, de modo similar, nenhum efeito benéfico de significância clínica foi também relatado. Em síntese, todos os efeitos atribuídos ao chá-verde, seu consumo ou ingestão isolada de algum de seus constituintes, devem ser claramente elucidados e comprovados, cientificamente, para o consumo humano, antes de qualquer afirmação categórica. Diante deste contexto, é importante que os profissionais de saúde orientem a população quanto a utilização racional da *Camellia sinensis* L., buscando informações fidedignas e filtrando as informações vinculadas na mídia convencional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANNABI, B.; LACHAMBRE, M.P.; BOUSQUET-GAGNON, N.; PAGE, M.; GINGRAS, D.; BELIVEAU, R. Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin 3-gallate inhibits MMP-2 secretion and MT1-MMP-driven migration in glioblastoma cells. *Biochim Biophys Acta*. v.1542, p.209-220, 2002.
- ASHIDA, H.; FURUYASHIKI, T.; NAGAYASU, H.; BESSHO, H.; SAKAKI-BARA, H.; HASHIMOTO, T. et al. Anti-obesity actions of green tea: possible involvements in modulation of the glucose uptake system and suppression of the adipogenesis-related transcription factors. *Biofactors*. v.22, p.135-140, 2004.
- BERTRAM, B.; BARTSCH, H. Cancer prevention with green tea: reality and wishful thinking. *Wien Med Wochenschr*. v.152, p.153-158, 2002.
- BRASIL. Portaria nº 519. 26 de junho de 1998. Regulamento técnico para fixação de identidade e qualidade de chás, preparações de infusões ou decoções. *Diário Oficial da União*. ANVISA. Brasília-DF, 29 de junho de 1998.
- CAÑIGUERAL, S.; VANACLOCHA, B. *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. 4. ed., Barcelona: Masson, 2003. 1091p.
- CHANTRE, P.; LAIRON, D. Recent findings of green tea extract AR25 (Exolise) and its activity for the treatment of obesity. *Phytomedicine*. v.9, p.3-8, 2002.
- COOPER, R.; MORRÉ, D.J.; MORRÉ, D.M. Medicinal benefits of green tea: part II. review of anticancer properties. *J Altern Complement Med*. v.11, p.639-652, 2005.
- CORRÊA, A.D.; BATISTA, R.S.; QUINTAS, L.E.M. *Plantas Medicinais: do cultivo a terapêutica*. 5. ed. Petrópolis-RJ: Vozes, 2002. 247p.
- DULLOO, A.G.; DURET, C.; ROHRER, D.; GIRARDIER, L.; MENSI, N.; FATHI, M. et al. Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. *American Journal Clinical Nutrition*. v.70, p.1040-1045, 1999.
- FARIA, F.; SANTOS, R.S.; VIANNA, L.M. Consumo de *Camellia sinensis* em população de origem oriental e incidência de doenças crônicas. *Revista de Nutrição*. v.19, p.275-279, 2006.
- FINKEL, R.; PRAY, W.S. *Guia de Dispensação de Produtos Terapêuticos que não Exigem Prescrição*. Porto Alegre: Artmed, 2007. 720p.
- GLORO, R.; HOURMAND-OLLIVIER, I.; MOSQUET, B.; MOSQUET, L.; ROUSSELOT, P.; SALAMÉ, E. et al. Fulminant hepatitis during self-medication with hydroalcoholic extract of green tea. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. v.17, p.1135-1137, 2005.
- GOMES, A.; VEDASIROMONI, J.R.; DAS, M.; SHARMA, R.M.; GANGULY, D.K. Anti-hyperglycemic effect of black tea (*Camellia sinensis*) in rat. *J Ethnopharmacol*. v.45, p.223-226, 1995.
- HAMILTON-MILLER, J.M. Anti-cariogenic properties of tea (*Camellia sinensis*). *J Med Microbiol*. v.50, p.299-302, 2001.
- HERNANDEZ FIGUEROA, T.T.; RODRIGUEZ-RODRIGUEZ, E.; SANCHEZ-MUNIZ, F.J. El té verde ¿una buena elección para la prevención de enfermedades cardiovasculares? *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*. v.54, p.380-394, 2004.
- KHAN, N.; MUKHTAR, H. Tea polyphenols for health promotion. *Life Sci*. v.81, p.519-533, 2007.
- KINJO, J.; NAGAO, T.; TANAKA, T.; NONAKA, G.; OKAWA, M.; NOHARA, T; et al. Activity-guided fractionation of green tea extract with antiproliferative activity against human stomach cancer cells. *Biol Pharm Bull*. v.25, p.1238-1240, 2002.
- KOO, M.W.; CHO, C.H. Pharmacological effects of green tea on the gastrointestinal system. *Eur J Pharmacol*. v.500, p.177-185, 2004.
- KOVACS, E.M.R.; MELA, D.J. Metabolically active functional food ingredients for weight control. *Obesity Reviews*. v.7, p.59-78, 2004.
- KURAHASHI, N.; SASAZUKI, S.; IWASAKI, M.; INOUE, M.; TSUGANE, S.; JPHC Study Group. Green tea consumption and prostate cancer risk in Japanese men: a prospective study. *Am J Epidemiol*. v.167, p.71-77, 2008.
- LEE, M.J.; LAMBERT, J.D.; PRABHU, S.; MENG, X.; LU, H.; MALIAKAL, P. et al. Delivery of tea polyphenols to the oral cavity by green tea leaves and black tea extract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. v.13, p.132-137, 2004.
- LIN, J.K.; LIN-SHIAU, S.Y. Mechanisms of hypolipidemic and anti-obesity effects of tea and tea polyphenols. *Molecular Nutrition & Food Research*. 50, 211-217, 2006.
- LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. *Plantas Medicinais no Brasil: nativas e exóticas*. 2. ed. São Paulo: Instituto Plantarum, 2002. 544p.

- MACKENZIE, T.; LEARY, L.; BROOKS, W.B. The effect of an extract of green and black tea on glucose control in adults with type 2 diabetes mellitus: double-blind randomized study. *Metabolism*. v.56, p.1340-1344, 2007.
- MAEDA-YAMAMOTO, M.; SUZUKI, N.; SAWAI, Y.; MIYASE, T.; SANO, M.; HASHIMOTO-OHTA, A. et al. Association of suppression of extracellular signal-regulated kinase phosphorylation by epigallocatechin gallate with the reduction of matrix metalloproteinase activities in human fibrosarcoma HT1080 cells. *J Agric Food Chem*. v.51, p.1858-1863, 2003.
- MATOS, F.J.A. *Farmácias vivas: sistema de utilização de plantas medicinais projetado para pequenas comunidades*. 4. ed. Fortaleza, CE: UFC – Universidade Federal do Paraná, 2002. 267p.
- MOYERS, S.B.; KUMAR, N.B. Green tea polyphenols and cancer chemoprevention: multiple mechanisms and endpoints for phase II trials. *Nutr Rev*. v.62, p.204-211, 2004.
- NAKACHI, K.; EGUCHI, H.; IMAI, K. Can teatime increase one's lifetime? *Ageing Research Reviews*. v.2, p.1-10, 2003.
- NELSON-DOOLEY, C.; DELLA-FERA, M.A.; HAMRICK, M.; BAILE, C.A. Novel treatments for obesity and osteoporosis: targeting apoptotic pathways in adipocytes. *Curr Med Chem*. v.12, p.2215-2225, 2005.
- OMS – Organização Mundial da Saúde: **Boletim Informativo da OMS sobre Produtos Farmacêuticos**. (2003). nº 3.
- PANIZZA, S. *Plantas que Curam: cheiro de mato*. 23. ed. São Paulo: IBRASA, 1997. p.XXX.
- MEDICAL ECONOMICS COMPANY. *PDR, for Herbal Medicines*. 2. ed. New Jersey:Montvale, 2000. 858p.
- PRADO, C.C.; ALENCAR, R.G.; PAULA, J.R.; BARA, M.T.F. Avaliação do Teor de Polifenóis da *Camellia sinensis* (Chá Verde). *Revista Eletrônica de Farmácia Suplemento*. v.2, p.164-167, 2005.
- RASHEED, A.; HAIDER, M. Antibacterial activity of *Camellia sinensis* extracts against dental caries. *Arch Pharm Res*. v.21, p.348-352, 1998.
- RETO, M.; FIGUEIRA, M.E.; FILIPE, H.M.; ALMEIDA, C.M.M. Teor de Fluoretos em Infusões de Chá Verde (*Camellia sinensis*). *Química Nova*. v.31, p.317-320, 2008.
- SADAVA, D.; WHITLOCK, E.; KANE, S.E. The green tea polyphenol, epigallocatechin-3-gallate inhibits telomerase and induces apoptosis in drug-resistant lung cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. v.360, p.233-237, 2007.
- SAITO, S.T.; WELZEL, A.; SUYENAGA, E.S.; BUENO, F. A method for fast determination of epigallocatechin gallate (EGCG), epicatechin (EC), catechin (C) and caffeine (CAF) in green tea using HPLC. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*. v.26(2), p.394-400, 2006.
- SCHMITZ, W.; SAITO, A.Y.; ESTEVÃO, D.; SARIDAKIS, H.O. O chá verde e suas ações como quimioprotetor. *Ciências Biológicas e da Saúde*. v.26, p.119-130, 2005.
- SCHULZ, V.; HÄNSEL, R.; TYLER, V.E. *Fitoterapia Racional: um guia de fitoterapia para as ciências da saúde*. São Paulo: Manole, 2002. 386p.
- SIDDIQUI, I.A.; MALIK, A.; ADHAMI, V.M.; ASIM, M.; HAFEEZ, B.B.; SARFARAZ, S. et al. Green tea polyphenol EGCG sensitizes human prostate carcinoma LNCaP cells to TRAIL-mediated apoptosis and synergistically inhibits biomarkers associated with angiogenesis and metastasis. *Oncogene*. v.27(14), p.2055-2063. 2008.
- SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. *Farmacognosia da Planta ao Medicamento*. 5. ed. Florianópolis: UFSC/Porto Alegre: UFRGS, 2004. 1102p.
- TOKUNAGA, S.; WHITE, I.R.; FROST, C.; TANAKA, K.; TOKUDOME, S.; AKAMATSU, T. et al. Green tea consumption and serum lipids and lipoproteins in a population of healthy workers in Japan. *Ann Epidemiol*. v.12, p.157-165, 2002.
- VALCIC, S.; TIMMERMANN, B.N.; ALBERTS, D.S.; WÄCHTER, G.A.; KRUTZSCH, M.; WYMER, J. et al. Inhibitory effect of six green tea catechins and caffeine on the growth of four selected human tumor cell lines. *Anticancer Drugs*. v.7, p.461-468, 1996.
- WEISBURGER, J.H.; CHUNG, F.L. Mechanisms of chronic disease causation by nutritional factors and tobacco products and their prevention by tea polyphenols. *Food Chem Toxicol*. v.40, p.1145-1154, 2002.
- WESTERTERP-PLATENGA, M.S.; LEJEUNE, M.P.G.M.; KOVACS, E.M.R. Body weight loss and weight maintenance in relation to habitual caffeine intake and green tea supplementation. *Obesity Research*. v.13, p.1195-1204, 2005.
- WU, C.H.; LU, F.H.; CHANG, C.S.; CHANG, T.C.; WANG, R.H.; CHANG, C.J. Relationship among habitual tea consumption, percent body fat, and body fat distribution. *Obesity Research*. v.11, p.1088-1095, 2003.
- YANG, C.S.; LAMBERT, J.D.; JU, J.; LU, G.; SANG, S. Tea and cancer prevention: molecular mechanisms and human relevance. *Toxicol Appl Pharmacol*. v.224, p.265-273, 2007.
- YUNES, R.A.; CALIXTO, J.B. *Plantas Medicinais sob a Ótica da Química Medicinal Moderna*. Chapecó: Argos, 2001. 523p.