

- 15 - MERRY, C.; BARRY, M.G.; MULCAHY, F.; HALIFAX, K.L.; BACK, D.J. Saquinavir pharmacokinetics alone and in combination with nelfinavir in HIV-infected patients. *AIDS*, Philadelphia, v.11, n.15, p.F117-F120, 1997.
- 16 - MERRY, C.; BARRY, M.G.; MULCAHY, F.; RYAN, M.; HEAVEY, J.; TJIA, J.F.; GIBBONS, S.E.; BRECKENRIDGE, A.M.; BACK, D.J. Saquinavir pharmacokinetics alone and in combination with ritonavir in HIV-infected patients. *AIDS*, Philadelphia, v.11, n.4, p.F29-F33, 1997.
- 17 - MOYLE, G. The role of combinations of HIV protease inhibitors in the management of persons with HIV infection. *Exp. Opin. Invest. Drugs*, London, v.7, n.3, p.413-426, 1998.
- 18 - POIRIER, J.M.; ROBIDOU, P.; JAILLON, P. Determination of indinavir in plasma by solid-phase extraction and column liquid chromatography. *Ther. Drug Monit.*, Philadelphia, v.21, n.4, p.404-410, 1999.
- 19 - POPOVIC, M.; SARGADHARAN, M.G.; READ, E.; GALLO, R.C. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science*, Washington D.C., v.224, n.4648, p.497-500, 1984.
- 20 - SVENSSON, J.O.; SONNERBORG, A.; STAHL, L. Rapid and simple determination of indinavir in serum, urine, and cerebrospinal fluid using high-performance liquid chromatography. *Ther. Drug Monit.*, Philadelphia, v.22, n.5, p.626-629, 2000.
- 21 - UNITED STATES Pharmacopeia. 27.ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2003. 3013p.
- 22 - UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, INC. *Pharmacopeial Forum*, Rockville, v.26, n.6, p.1641-1643, 2000.
- 23 - UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, INC. *Pharmacopeial Forum*, Rockville, v.27, n.2, p.2165-2168, 2001.
- 24 - VAN HEESWIJK, R.P.G.; HOETELMANS, R.M.W.; HARMS, R.; MEENHORST, P.L.; MULDER, J.W.; LANGE, J.M.A.; BEIJNEN, J.H. Simultaneous quantitative determination of the HIV protease inhibitors amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir and saquinavir in human plasma by ion-pair high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J. Chromatogr. B*, Amsterdam, v.719, n.1-2, p.159-168, 1998.
- 25 - YEH, K.C.; DEUTSCH, P.J.; HADDIX, H.; HESNEY, M.; HOAGLAND, V.; JU, W.D.; JUSTICE, S.J.; OSBORNE, B.; STERRETT, A.T.; STONE, J.A.; WOOLF, E.; WALDMAN, S. Single-dose pharmacokinetics of indinavir and the effect of food. *Antimicrob. Agents Ch.*, Washington D.C.; v.42, n.2, p.332-338, 1998.

CHÁ VERDE: BENEFÍCIOS PARA A SAÚDE HUMANA

Vanusa MANFREDINI¹; Vanessa DUARTE MARTINS²; Mara da SILVEIRA BENFATO³

1. Farmacêutica, mestre em Biologia Celular e Molecular (PPGBCM-UFRGS).

2. Graduanda do curso de Nutrição – UFRGS.

3. Professor adjunto do Departamento de Biofísica, Instituto de Biociências da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, 91501 - 970, Porto Alegre (RS).

Autor responsável E-mail: mara.benfato@ufrgs.br

Introdução

As espécies reativas de oxigênio (ERO) são formadas normalmente durante o metabolismo celular, ou seja, são subprodutos do metabolismo da mitocôndria, do citocromo P450, da ativação de células inflamatórias, entre outros. Elas também podem ser formadas devido à ação química e física a agentes como radiação γ , UVA e H_2O_2 . Quando ocorre um aumento das ERO e/ou uma diminuição da capacidade antioxidante, os radicais livres são capazes de lesar componentes celulares, inclusive o DNA, modificando sua estrutura e/ou função e gerando o estresse oxidativo¹⁰.

Compostos fenólicos abrangem um grande grupo de flavonóides que estão presentes em vegetais, frutas, vinho e chá^{13,17}. Eles contribuem para o sabor, odor e coloração de diversos vegetais, sendo muitos desses economicamente

importantes pela utilização como flavorizantes e corantes de alimentos e bebidas^{4,13}.

A capacidade dos polifenóis vegetais em atuar como antioxidantes nos sistemas biológicos já foi reconhecida nos anos trinta¹, entretanto, o mecanismo antioxidante foi ignorado até pouco tempo. Para alguns derivados de ácidos fenólicos, tem sido relatada a excelente propriedade de quelação do ferro e de outros metais de transição, e neutralização da ação oxidativa dos radicais livres^{3,6,8}. Estudos realizados demonstraram que os polifenóis presentes no chá verde (*Camellia sinensis*) apresentam bioatividades importantes em certas patologias como: diabetes mellitus, cardiopatias, infecções virais, inflamações e em doenças degenerativas, como o câncer e o envelhecimento. Evidências sugerem que a ingestão diária de antioxidantes, principalmente compostos fenólicos, é capaz de retardar o aparecimento destas doenças⁵.

O objetivo dessa revisão é relatar as principais pesquisas nessa área, enfocando aspectos referentes à ação dos compostos fenólicos do chá verde (*green-tea*) e suas contribuições na prevenção de algumas doenças.

Os benefícios do chá verde para a sua saúde

Durante séculos, o chá verde chinês tem sido considerado, no Extremo Oriente, uma bebida saudável. Depois da água, é a bebida não alcoólica mais consumida no mundo. Existem muitas pretensões, freqüentemente exageradas, quanto aos benefícios do chá verde para a saúde. Estudos recentes produziram resultados que afastaram muitos mitos, mas também confirmaram alguns benefícios importantes para a saúde, em relação ao seu consumo regular^{2,4}.

Hoje, é considerado alimento funcional que consumido na alimentação cotidiana pode trazer benefícios fisiológicos e específicos, graças aos seus componentes ativos⁵.

Existem três tipos principais de chá: o preto (indiano), o verde (japonês e chinês) e o preto chinês (*oolong*), mas a maioria dos estudos experimentais demonstra efeitos antimutagênicos e anticarcinogênicos do chá preparado na forma verde ou de frações polifenólicas isoladas de chá verde.

O chá verde é rico em vitamina K, nutriente essencial para a coagulação sanguínea. Os compostos polifenólicos como as catequinas (Figura 1), epicatequinas, galocatequinas, epigalocatequinas e epicatequinas galato são flavonóides responsáveis por controlar e prevenir certas doenças, e estão presentes em grande quantidade em ambos os chás¹⁷; a diferença está no processamento⁹. As folhas do chá preto são fermentadas. Assim, grande parte de seus princípios ativos, benéficos para a saúde, é alterada ou destruída. Enquanto que no chá verde, suas folhas são expostas ao vapor da água e colhidas logo depois. Em seguida, secam naturalmente. Esta técnica preserva os polifenóis naturais que variam numa proporção de 45-90% em relação às propriedades biológicas^{7,9}.

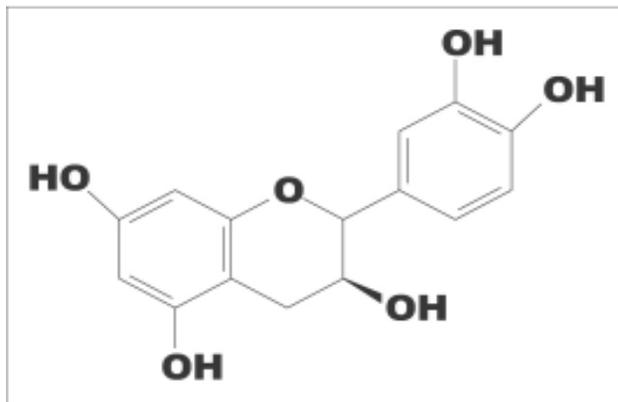


FIGURA 1. Estrutura química da catequina.

O chá verde e o câncer

Os efeitos positivos do consumo do chá verde foram inicialmente descobertos, quando os estudos epidemiológicos revelaram forte ligação à redução do risco do câncer em geral, e do câncer de estômago em particular^{11,14,16}.

Estudos posteriores indicaram que as catequinas são os compostos mais ativos existentes no chá verde, na inibição da carcinogênese e do desenvolvimento de tumor.

O consumo de chá tem-se mostrado prática protetora contra agentes químicos, indutores de carcinoma (câncer) no estômago, pulmão, duodeno, esôfago, pâncreas, fígado, mama e cólon¹⁴. Alguns derivados de epicatequina presentes nos chás verdes têm demonstrado atividade em reduzir e impedir a formação de tumores cancerígenos. O mais ativo deles é a epicatequina-3-galato (EGCG).

Embora os mecanismos dos efeitos quimiopreventivos do chá não estejam completamente elucidados, várias teorias têm sido propostas. Recentemente, tem sido postulado que a EGCG pode prevenir o surgimento de câncer através da inibição das atividades da uroquinase e telomerase e angiogênese^{12,14,15}.

Os polifenóis dos chás também exibem efeito quimiopreventivo contra agentes de iniciação, promoção e progressão no desenvolvimento dos cânceres¹⁵.

Parece que as substâncias presentes no chá verde, principalmente a EGCG, evitam o sangramento de tumores de pele, impedem o aparecimento de lesões cancerosas no estômago, ajudam no tratamento do câncer de intestino e diminuem a proliferação das células cancerígenas do pulmão¹⁰.

As catequinas e outros bioflavonóides exibem atividade antioxidante (“substância que, quando presente em baixas concentrações, comparadas às de m substrato oxidável, retarda ou previne significativamente a oxidação desse substrato”) semelhante à das vitaminas C (ascorbato) e E (tocoferol), que também demonstram reduzir o risco de certos tipos de câncer, quando administradas como suplementos ou constituem naturalmente para importante da alimentação. Pensa-se que a formação de radicais livres altamente reativos, que são eliminados pelos antioxidantes, tem papel importante nos danos no DNA, que poderão conduzir ao desenvolvimento do câncer^{10,14}.

o uso do chá verde na doença coronária (dc)

Outro importante papel do consumo do chá verde está na redução do desenvolvimento da doença coronariana. A presença dos antioxidantes naturais parece conferir o segundo principal benefício do chá verde, que é a

redução da probabilidade de desenvolvimento da doença coronariana (DC). A oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) é uma das causas importantes do aparecimento da doença coronária².

Estudos *in vitro* realizados em animais, sobre a oxidação lipídica, revelaram que certas catequinas são cerca de dez vezes mais eficazes, como antioxidantes, do que a vitamina E. Os flavonóides existentes no chá verde também demonstraram, em experiências laboratoriais, a peroxidação potencialmente prejudicial das LDL. Também, existem provas de que as catequinas existentes no chá verde poderão reduzir a taxa do colesterol e, em particular, do colesterol LDL, quando é administrada aos animais experimentais uma dieta rica em gordura^{9,10}.

Os dados epidemiológicos confirmam a importância da ingestão de antioxidantes. A reduzida incidência da doença coronária foi correlacionada com a existência de elevados níveis plasmáticos de vitamina E, provavelmente como resultado de dieta mais rica em antioxidantes. A administração de vitamina E, sob a forma de complemento dietético, também demonstrou reduzir o risco de DC. Também se verificou acentuada diminuição no risco de doença cardíaca nos idosos, quando fazem dieta rica em bioflavonóides¹⁰.

Dose ideal e modo de preparo

Os pesquisadores na área recomendam beber em torno de um litro de chá verde por dia, ou seja, o equivalente a seis ou sete xícaras. Segundo eles, esta é a dose ideal para prevenir o câncer⁷.

O preparo do chá deve ser da seguinte maneira: despeje uma colher rasa de chá verde para cada xícara de água fervendo. Deixe em infusão por no mínimo dez minutos, tempo necessário para que os princípios ativos passem para a água.

Conclusão

Investigações relacionadas ao consumo ideal do chá verde sugerem que o mesmo pode ter um efeito benéfico sobre a saúde humana. Entretanto, são necessárias mais pesquisas para elucidar as propriedades e os mecanismos de ação dos compostos fenólicos nesta bebida apreciada no mundo inteiro.

Referências bibliográficas

1. BENTHATH, A., RUSZNYAK, S., SZENT-GYÖRGY A. Vitamin nature of flavone. En: *Flavonoids in Health and Disease*. (Ed.) New York: Marcel Dekker, Inc., 1936. 137-161p.
2. BLOCK, G., et al. Fruit, vegetables and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. *Nutr. Cancer*. v.18, p.1-29,1992.
3. FIORANI, M., SANCTIS, R., BELLIS, R., DACHÀ, M. Intracellular flavonoids as electron donors for extracellular ferricyanide reduction in human erythrocytes. *Free Radic. Biol. Med.* v. 32, p.64-72, 2002.
4. GRAHAM, H. N. Green tea composition, consumption and polyphenol chemistry. *Prev. Med.* v.21, p.334-350, 1992.
5. HAN, D-W., et al. Effects of green tea polyphenol on preservation of human saphenous vein. *J. Biotechnol.* v.110, p.109-117, 2004.
6. HAVSTEEN, B. Flavonoids. A class of natural products of high pharmacological potency. *Bioch. Pharmacol.* v.32, p. 1141-1148, 1983.
7. NAKACHI, K., et al. Influence of drinking green tea on breast cancer malignancy among Japanese patients. *Jap. J. Cancer Res.* v.89, p.254-261, 1998.
8. PERES, W. Radicais Livres em Níveis Biológicos. (Ed.) Brasil: Universidade Católica de Pelotas, 1994. 49-81p.
9. SABU, M.C., SMITHA, K., KUTTAN, R. Anti-diabetic activity of green tea polyphenols and their role in reducing oxidative stress in experimental diabetes. *J. Ethnopharmacol.* v.83, p.109-116, 2002.
10. SAFFARI, Y., SADRZADEH, S. M. H. Green tea metabolite EGCG protects membranes against oxidative damage *in vitro*. *Life Sciences.* v.74, p.1513-1518, 2004.
11. SASKIA, A. B. E., BAST, A. A. L. T., Structural Aspects of Antioxidant Activity of Flavonoids. En: *Flavonoids in Health and Disease*. (Ed.) New York: Marcel Dekker, Inc., 1998. 221-251p.
12. STEINMETZ, K. A., POTTER, J. D. vegetables, fruit and cancer II. Mechanisms. *Cancer causes Control.* v.2, p.427-442, 1991.
13. SUN, A. Y., SIMONYL, A., SUN, G. Y. The "French Paradox" and beyond: neuroprotective effects of polyphenols. *Free Radic. Biol. Med.* v.32, p.314-318,2002.
14. UESATO, S., et al. Inhibition of green tea catechins against the growth of cancerous human colon and hepatic epithelial cells. *Cancer Letters.* v.170, p.41-44, 2001.
15. VERHOEVEN, D. T. H., et al. A review of mechanisms underlying anticarcinogenicity by brassica vegetables. *Chem. Bio. Interactions.* v.103, p.79-129, 1997.
16. YOU, W. C., et al. Diet and high risk of stomach cancer in Shandong, China. *Cancer Res.* v.48, p. 3518-3523, 1988.
17. ZHONG, Z., CONNOR, H. D., et al. Polyphenols from *Camellia sinensis* prevent primary graft failure after transplantation of ethanol-induced fatty livers from rats. *Free Radic. Biol. Med.* v.36, p.1248-1258, 2004.