



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Diana Micaela Pereira dos Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Camellia sinensis* e as suas propriedades medicinais” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. Igor Almeida, da Dra. Cátia Acúrcio e da Professora Doutora Lígia Salgueiro Couto, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Diana Micaela Pereira dos Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Camellia sinensis* e as suas propriedades medicinais” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. Igor Almeida, da Dra. Cátia Acúrcio e da Professora Doutora Lígia Salgueiro Couto, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022

Declaração

Eu, Diana Micaela Pereira dos Santos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n° 2017251102, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “*Camellia sinensis* e as suas propriedades medicinais” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 06 de setembro 2022

Diana Micaela Pereira dos Santos

(Diana Micaela Pereira dos Santos)

Agradecimentos

Aos meus pais, por tudo o que me ensinaram, pelo apoio e carinho sempre demonstrado.

À Professora Doutora Lúcia Salgueiro Couto, por toda a atenção e ajuda prestada na redação da monografia.

À equipa da Farmácia Gonçalves e, em especial, ao Dr. Igor Almeida e à Dr. Cristina Gonçalves. Obrigada por todos os conhecimentos e simpatia demonstrada.

À Dra. Cátia Acúrcio, à Filipa Salvador e à Patrícia Silva, um grande obrigado por todos os ensinamentos que me transmitiram ao longo do meu percurso na Tilray Portugal.

Por último agradecer a todos os meus amigos que tanto me ajudaram a crescer e ser mais firme. Uma grande obrigada por me acompanharem neste percurso e o tornarem inesquecível. Terão sempre um lugar especial no meu coração.

**“Por Coimbra arde um rosto de saudade!
Em Coimbra nasce o sonho que m’invade!”**

Jorge Cravo

Índice

| | |
|----------------|---|
| Resumo | 7 |
| Abstract | 8 |

Parte II: Relatório de estágio em Farmácia Comunitária

| | |
|--|----|
| Lista de abreviaturas | 10 |
| 1. Introdução..... | 11 |
| 2. Análise SWOT | 12 |
| 2.1 Pontos Fortes | 12 |
| 2.1.1 Localização da farmácia e caracterização dos utentes..... | 12 |
| 2.1.2 Organização do período de estágio | 13 |
| 2.1.3 Monitorização dos utentes..... | 13 |
| 2.2 Pontos fracos | 14 |
| 2.2.1 Interpretação de receitas manuais..... | 14 |
| 2.2.1 Problemas de comunicação | 14 |
| 2.3 Oportunidades..... | 15 |
| 2.3.1 Prestação de serviços farmacêuticos | 15 |
| 2.3.2 Contacto com MNSRM e produtos de dermocosmética | 15 |
| 2.3.3 Formação contínua..... | 16 |
| 2.4 Ameaças | 16 |
| 2.4.1 Erros de stock | 16 |
| 2.4.2 Alteração do PVP dos medicamentos e medicamentos rateados e/ou esgotados | 16 |
| 3. Casos Práticos..... | 17 |
| Caso I – Benzodiazepinas | 17 |
| Caso II – Infecção fúngica vaginal..... | 17 |
| Caso III – Escabiose | 18 |
| Caso IV - Infecção urinária recorrente..... | 18 |
| Caso V- Contraceção de emergência | 19 |
| 4. Considerações finais..... | 20 |
| 5. Referências Bibliográficas | 21 |

Parte II: Relatório de estágio em Indústria Farmacêutica

| | |
|--------------------------------------|----|
| Lista de abreviaturas | 23 |
| 1. Introdução..... | 24 |
| 2. Análise SWOT | 25 |
| 2.1 Pontos Fortes | 25 |
| 2.1.1 Planeamento dos objetivos..... | 25 |

| | | |
|-------|--|----|
| 2.1.2 | Integração na equipa | 26 |
| 2.1.3 | Contacto com outros departamentos..... | 27 |
| 2.1.4 | Consolidação de conceitos adquiridos no MICF | 27 |
| 2.2 | Pontos fracos | 27 |
| 2.2.1 | Falta do inglês técnico..... | 27 |
| 2.2.2 | Conhecimento pouco aprofundado do Microsoft Office Excel | 28 |
| 2.3 | Oportunidades..... | 28 |
| 2.3.1 | Participar em formações internas | 28 |
| 2.3.2 | Contacto com uma indústria Farmacêutica inovadora | 28 |
| 2.3.3 | Suporte em auditorias | 29 |
| 2.4 | Ameaças | 29 |
| 2.4.1 | Sistema de gestão documental manual | 29 |
| 3. | Considerações Finais | 30 |
| 4. | Referências Bibliográficas | 31 |

Parte III: “*Camellia sinensis* e as suas propriedades medicinais”

| | | |
|---------------------------------|--|----|
| Índice de Figuras | 33 | |
| Lista de Abreviaturas..... | 34 | |
| 1. Introdução..... | 37 | |
| 2. Processamento dos chás | 38 | |
| 2.1 | Chá preto..... | 39 |
| 2.1 | Chá oolong..... | 40 |
| 2.2 | Chá escuro | 41 |
| 2.3 | Chá amarelo | 42 |
| 2.4 | Chá verde | 42 |
| 2.5 | Chá branco | 44 |
| 3. | Compostos Bioativos | 44 |
| 4. | Propriedades medicinais dos polifenóis do chá..... | 49 |
| 4.1 | Doença de Alzheimer | 50 |
| 4.2 | Obesidade..... | 53 |
| 4.3 | Diabetes <i>Mellitus</i> | 56 |
| 4.3.1 | Complicações Diabéticas | 57 |
| 4.4 | Cancro | 59 |
| 5. | Biodisponibilidade, Toxicidade e Segurança..... | 64 |
| 6. | Conclusão | 66 |
| 7. | Referências Bibliográficas | 68 |
| 8. | Anexos | 85 |
| Anexo 1 | 85 | |
| Anexo 2..... | 86 | |
| Anexo 3..... | 88 | |

| | |
|--------------|----|
| Anexo 4..... | 90 |
| Anexo 5..... | 92 |
| Anexo 6..... | 94 |
| Anexo 7..... | 97 |

Resumo

A planta *Camellia sinensis* é fonte de diferentes chás, classificados segundo o processamento e o grau de oxidação dos compostos bioativos. Esta bebida é rica em diversos compostos bioativos, dos quais se destacam as catequinas, que variam em função do tipo de chá. O chá verde é dos mais conhecidos e dos mais investigados, dada a sua composição rica em catequinas, em especial a epigallocatequina-3-galato, que são importantes antioxidantes. Esta dissertação aborda as principais etapas envolvidas na produção de chás, os principais compostos bioativos, as suas potencialidades, nomeadamente o seu carácter antioxidante, anti-inflamatório, neuroprotetor, cardioprotetor, antidiabético e anticancerígeno, trazendo benefícios ao tratamento e prevenção de certas patologias, como a doença de Alzheimer, a diabetes, a obesidade e o cancro. Dá-se ênfase a ensaios *in vivo* e *in vitro*, e a ensaios clínicos. Por fim, são abordados aspetos relacionados com a segurança e a indisponibilidade das catequinas. De forma geral, não há dados suficientemente robustos sobre as mesmas, particularmente no que respeita a ensaios clínicos, que permitam substituir terapêuticas convencionais, pelo que é necessária uma maior investigação nesta área, para que estes produtos possam ser usados com eficácia e segurança na prevenção e/ou tratamento de algumas doenças.

Palavras-chave: *Camellia sinensis*, Propriedades medicinais, Epigallocatequina-3-galato, Atividade antioxidante, Atividade anti-inflamatória

Abstract

Camellia sinensis is a source of different teas classified according to processing and degree of oxidation of bioactive compounds. This drink is rich in several bioactive compounds, including catechins, which vary depending on the type of tea. Green tea is one of the best known and most investigated, given its composition rich in catechins, in particular epigallocatechin-3-gallate which are important antioxidants. This dissertation addresses the main steps involved in the production of teas, the main bioactive compounds, their potentialities, namely their antioxidant, anti-inflammatory, neuroprotective, cardioprotective, antidiabetic and anticancer character, bringing benefits in the treatment and prevention of certain pathologies, such as Alzheimer's disease, diabetes, obesity and cancer. Emphasis is given using *in vivo* and *in vitro* assays and clinical trials. Finally, aspects related to the safety and unavailability of catechins are addressed. In generally, there is not enough robust data on these products, particularly with regard to clinical trials, to replace conventional therapies, so there is a need for more research in this area, so that these products can be used effectively and safely in the prevention and/or treatment of some diseases.

Keywords: *Camellia sinensis*, Medicinal properties, Epigallocatechin-3-gallate, Antioxidant activity, Anti-inflammatory activity.



Farmácia Gonçalves

Parte I

Relatório de estágio em Farmácia

Comunitária

Farmácia Gonçalves

Lista de abreviaturas

COVID-19 - Doença provocada pelo novo coronavírus SARS-COV-2

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FG- Farmácia Gonçalves

INFARMED I.P - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos não sujeitos a receita médica

PVP- Preço de venda ao público

SARS-COV-2 - Síndrome respiratória aguda grave – coronavírus 2

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SWOT - *Strengths, Weakness, Opportunities, Threats*

I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) é composto por um plano de estudos multidisciplinares, no qual, se inclui a realização de um estágio curricular obrigatório em farmácia comunitária.

Ao longo do curso são transmitidos conhecimentos teóricos bem como a importância das competências do farmacêutico, como agente de saúde para a sociedade. O estágio curricular assume grande importância na conclusão dos estudos do MICF, ao permitir a aplicação e consolidação dos conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do curso e promover a aquisição de novos conhecimentos e competências, perante o contacto com a prática profissional do farmacêutico.

Em muitas zonas do interior de Portugal, os recursos do serviço nacional de saúde (SNS) são limitados e a farmácia poderá ser o primeiro contacto entre um agente de saúde e o utente. O farmacêutico desempenha um papel primordial em indicar a terapêutica adequada bem como aconselhar medidas não farmacológicas para cada utente. No entanto, a farmácia poderá também ser o último contacto com um agente de saúde antes de iniciar a terapêutica, sendo muito importante que o utente se encontre esclarecido quanto ao seu plano terapêutico. Muitas vezes a relação de confiança entre o farmacêutico e o utente é preponderante para a adesão à terapêutica bem como para o sucesso desta. Atualmente, o farmacêutico comunitário é muito mais do que um especialista do medicamento, é um prestador de serviços de saúde que coloca o utente no foco primordial da sua atividade, salvaguardando a saúde da comunidade.

O meu estágio decorreu na Farmácia Gonçalves, em Oliveira do Hospital, sob a orientação do Dr. Igor Almeida, decorreu de 10 de janeiro a 31 de abril, perfazendo um total de 670h. No presente relatório descrevo de forma crítica e clara este estágio, através da execução de uma análise SWOT (do inglês *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*). Esta ferramenta de análise aborda uma dimensão interna, compreende os pontos fortes (*Strengths*) e pontos fracos (*Weaknesses*), abrangendo também fatores de dimensão externa como oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*).

2. Análise SWOT

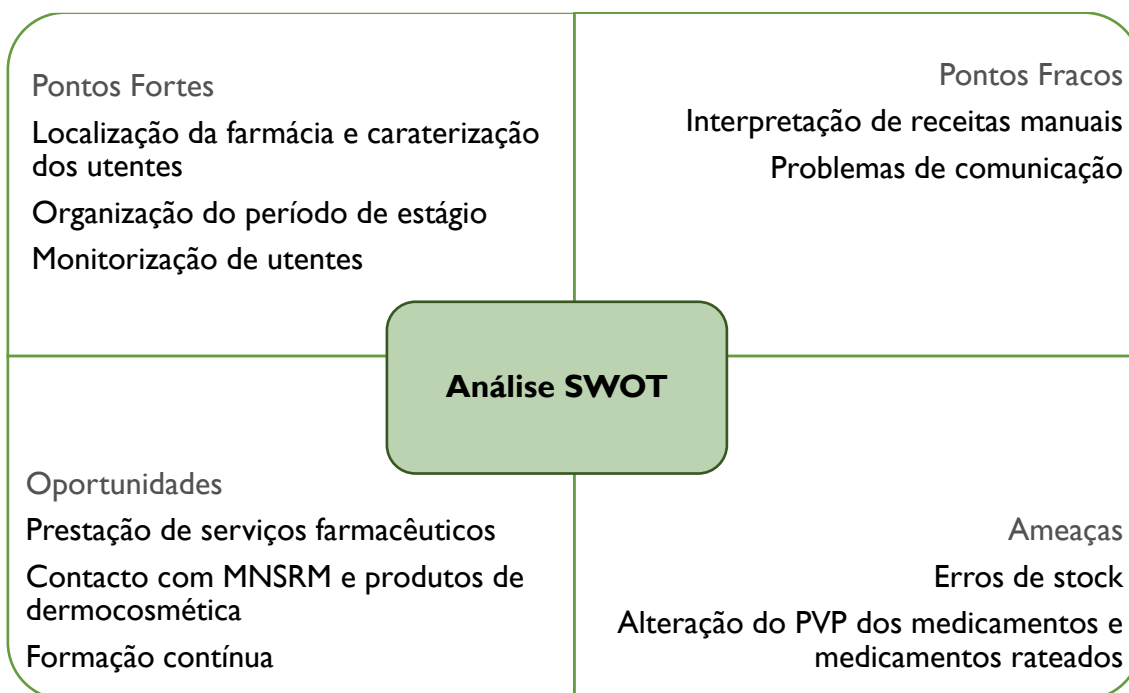


Figura I – Diagrama SWOT

2.1 Pontos Fortes

2.1.1 Localização da farmácia e caracterização dos utentes

A Farmácia Gonçalves (FG) situa-se no centro da cidade de Oliveira do Hospital, mais precisamente na Av. Dr. Francisco Sá Carneiro, uma zona privilegiada pela afluência de pessoas, quer residentes da cidade quer habitantes dos concelhos vizinhos.

A população que recorre aos serviços da FG é muito diversificada, abrange uma ampla faixa etária concomitantemente possuem diferente poder socioeconómico e diferentes nacionalidades. Aliando estes dois fatores, a localização e a heterogeneidade de utentes, foi-me possível enriquecer o estágio, na medida em que conforme o utente em questão o atendimento tem de ser adaptado, conseguindo assim ganhar competências na forma de comunicar com os utentes. O elevado fluxo de utentes na farmácia contribuiu para um maior contacto com diferentes situações, conseguindo deste modo uma maior aplicação prática dos conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do plano curricular do MICEF, o que conduziu a uma maior consolidação de conhecimentos e competências para o meu futuro enquanto farmacêutica.

2.1.2 Organização do período de estágio

O dia-a-dia numa farmácia exige de nós uma constante aprendizagem e espírito crítico, revelando-se bastante imprevisível, na medida em que todos os dias surgem situações diferentes que testam os nossos conhecimentos e competências, e aos quais é necessário dar resposta em tempo útil.

Deste modo, o processo de aprendizagem na FG foi gradual e contínuo. Numa fase inicial do estágio, uma vez que estávamos a viver um pico da pandemia da doença provocada pelo novo coronavírus SARS-COV-2 (COVID-19), estive maioritariamente na secção da FG onde se realizam os testes de antigénios para detetar síndrome respiratória aguda grave – coronavírus 2 (SARS-COV-2). Seguidamente contactei com toda a parte do *back office*, como, aprovisionamento e gestão de medicamentos, produtos de saúde e bem-estar, gestão de stocks, verificação de validades, gestão de devoluções, verificação do aviamento de receitas manuais bem como estratégias de marketing, para aumentar a rentabilidade da FG.

Apesar do trabalho no *back office* ser importante para a gestão da farmácia o atendimento ao balcão era a atividade mais aliciante para mim, enquanto futura farmacêutica.

Assim, paralelamente às funções exercidas em *back office*, desde o primeiro dia que me foi permitido realizar atendimento ao balcão e a prestação de serviços farmacêuticos, com o acompanhamento do meu orientador. Com o passar do tempo, comecei a desenvolver a minha capacidade de comunicação com o utente, tal como a confiança necessária para realizar atendimentos cada vez com maior qualidade e de forma autónoma.

Considero, então, que toda a integração gradual de diferentes tarefas realizadas ao longo do estágio e a orientação por toda a equipa da FG foram essenciais para o meu desempenho ao longo do estágio, revelando-se uma mais-valia para a minha aprendizagem no contexto de farmácia comunitária.

2.1.3 Monitorização dos utentes

A FG dispõe de uma panóplia de clientes fidelizados, de todas as faixas etárias, que dispõem de fichas na farmácia. Oliveira do Hospital apesar de ser classificada como cidade, é uma localidade pequena, onde existe uma população envelhecida e com necessidades de acompanhamento farmacoterapêutico.

Os idosos que procuram a FG caracterizam-se, sobretudo, por uma população polimedicada. O que no momento da dispensa de qualquer medicamento ou produto de saúde,

resulta numa extrema atenção face às possíveis interações entre esse medicamento com os outros que já temos conhecimento que o nosso utente toma. O facto de o utente estar fidelizado à farmácia permite a monitorização, bem como da sua medicação.

Durante o estágio pude contactar com um caso de automedicação excessiva da classe dos ansiolíticos, numa idosa. Esse abuso foi percebido pela quantidade elevada de medicamentos ansiolíticos que a senhora comprava, os quais recorrentemente queria obter sem receita, uma vez que nesta já não tinha medicamentos passíveis de serem aviados na prescrição. Desta forma consegui perceber a importância de se realizar a monitorização da terapêutica dos utentes.

2.2 Pontos fracos

2.2.1 Interpretação de receitas manuais

Apesar da grande maioria das receitas ser em formato eletrónico, ainda é possível, em situações específicas, como: a falência do sistema informático, a inadaptação fundamentada do prescriptor, a prescrição ao domicílio e outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês, prescrever por via manual. As receitas manuais foram um dos pontos fracos no decorrer do meu estágio, uma vez que caligrafia de grande parte dos prescritores é de difícil compreensão, suscitando dúvidas no princípio ativo e na dosagem prescrita.

2.2.1 Problemas de comunicação

Muitas vezes senti dificuldade em comunicar com os utentes, especialmente aqueles com problemas de audição. Apesar desse meu ponto fraco considero que no decorrer do estágio consegui desenvolver e aprimorar as minhas competências de comunicação. Sendo que a comunicação (verbal e não verbal), demonstrar disponibilidade para ouvir o utente, criar uma relação de confiança e proximidade de forma a evitar erros de medicação e conduzir à adesão à terapêutica.

2.3 Oportunidades

2.3.1 Prestação de serviços farmacêuticos

O papel do farmacêutico na área da Saúde Pública tem vindo a revelar-se determinante nos últimos tempos com a falta de médicos de família. As farmácias revelam-se assim um local prestador de cuidados de saúde bastante importante. Na FG é possível a determinação do colesterol total, da glicémia, dos triglicéridos e a medição da pressão arterial. A determinação destes parâmetros bioquímicos é realizada num gabinete o que permite uma conversa de maior proximidade com o utente. Concomitantemente estes serviços possibilitam a monitorização do utente, a promoção da adesão à terapêutica, aconselhar medidas não farmacológicas e encaminhar para o médico caso os valores se encontrem elevados em medições consecutivas.

Saliento a oportunidade de ter realizado a determinação desses parâmetros bioquímicos, os quais fortaleceram a minha experiência enquanto estagiária.

2.3.2 Contacto com MNSRM e produtos de dermocosmética

Os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) poderão possibilitar um tratamento prático, rápido e económico aos utentes, poupando tempo e dinheiro na ida a uma consulta médica

A FG possui instalações de elevada dimensão, o que lhe possibilita uma alta variedade de MNSRM possíveis de aconselhar aos utentes. Enquanto estagiária considero que foi uma oportunidade poder ter contactado com os mais variados MNSRM, uma vez que foi possível adquirir maior conhecimento de várias opções terapêuticas para a mesma patologia.

Relativamente aos produtos de saúde e bem-estar, destaco os produtos de dermocosmética, estes representam uma proporção elevada do espaço da FG, uma vez que, são produtos com elevada rentabilidade. Na FG é possível encontrar marcas como: Uriage®, Vichy®, barral®, Bioderma®, Aveeno®, état pur®, La Roche-Posay® e Avene®, entre outras. Considero que foi uma oportunidade ter contactado com tantas gamas de dermocosmética e consequentemente conseguir indicar a melhor consoante as preocupações e requisitos de cada utente.

2.3.3 Formação contínua

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde multifacetado, deve manter-se constantemente atualizado técnico-cientificamente de forma a garantir a prestação de serviços de excelência e com qualidade acrescida.

Neste sentido, no decorrer do estágio sempre me foi dada a oportunidade de participar em ações de formação lecionadas por delegados de informação médica de laboratórios. Assim tive a oportunidade de assistir a formações sobre o Dextazin[®] (medicamento indicado para a cessação tabágica e redução do desejo de nicotina), a état pur[®] (marca de cosméticos inovadora em Portugal que prima por uma rotina simples) o Telfast Spray Nasal[®] (spray nasal para alívio de sintomas associados à rinite alérgica sazonal) e sobre o Dulcosoft Duo[®] (dispositivo médico que contém macrogol, uma substância que atua retendo água no cólon, o que favorece o amolecimento das fezes, e facilita assim a sua evacuação).

2.4 Ameaças

2.4.1 Erros de stock

Considero que os erros de stock tenham sido uma ameaça para o meu estágio bem como para a prestação de serviços de toda a equipa da FG ao utente. Uma vez que a procura por um medicamento com stock inexistente na farmácia retirava tempo útil de diálogo com o utente.

2.4.2 Alteração do PVP dos medicamentos e medicamentos rateados e/ou esgotados

Existem situações que considero uma ameaça externa ao meu estágio e, que por sua vez, são também alheias à FG, estas incluem alteração do preço de venda ao público (PVP) e os medicamentos esgotados/ rateados. Ambas as situações mencionadas conduzem à desconfiança e descontentamento por parte de alguns utentes e coloca em causa a credibilidade da farmácia.

Ao longo do estágio deparei-me com diversas situações em que não foi possível satisfazer as necessidades do utente, uma vez que os medicamentos em causa se encontravam

esgotados ou rateados, ou por certos lotes terem sido retirados do mercado em consequência de inconformidades detetadas pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED I.P.).

A alteração do PVP, tanto pelo laboratório como consequência da alteração da comparticipação dos medicamentos, era bastante recorrente e notava-se uma certa incerteza e insegurança nos utentes.

Perante estas situações, esclarecia o utente de modo a este perceber a falta da medicação ou a alteração de preços, no entanto em algumas ocasiões os utentes continuavam desconfiados e a culpabilizar a farmácia.

3. Casos Práticos

Caso I – Benzodiazepinas

Uma rapariga, cerca de 20 anos dirige-se à FG e solicita o rivotril. Pergunto-lhe se tem prescrição do médico ao que responde instantaneamente que não, afirmando que era um medicamento que a mãe antes tomava. A jovem diz que costuma tomar este apenas em estados de ansiedade, provocada pela época de avaliações na faculdade. Primeiramente expliquei que o rivotril é o nome comercial de um ansiolítico do grupo das benzodiazepinas, o clonazepam, e estas só são cedidas na presença de uma prescrição médica e que possuem muitos efeitos secundárias.

Tendo em conta que a rapariga se queixava de stress numa época de maior cansaço mental acabei por recomendar o Arkorelax Controlo do Stress[®]. Este é um suplemento alimentar que possui na sua composição extrato da raiz de *Eleutherococcus*, extrato da raiz de *Rhodiola*, vitamina B6 e magnésio. Uma vez que possui uma combinação de 2 extratos de plantas associadas a efeitos ansiolíticos. E, ainda é enriquecido com a vitamina B6 que atua como cofator em mais de 100 reações enzimáticas, inclusive na síntese de neurotransmissores como ácido gama-aminobutírico, serotonina e dopamina que demonstram efeitos benéficos sobre os problemas emocionais e cansaço.

Caso II – Infecção fúngica vaginal

Uma senhora, com cerca de 30 anos, queixa-se de irritação na vagina e diz que os lábios vaginais estão muito vermelhos. Questionei a senhora se o corrimento vaginal é em maior quantidade, mais espesso, de cor branca e cheiro desagradável ao que esta respondeu

afirmativamente e referiu que isto lhe costuma ocorrer com alguma frequência. Estes são sintomas de uma provável infeção fúngica vaginal, assim aconselhei a senhora a fazer um tratamento tópico, creme Gino-Canesten[®] que contém um antifúngico na sua composição, o clotrimazol. Este possui um amplo espectro de atividade, o que lhe permite a eliminação eficaz de um grande número de fungos responsáveis por várias infeções.

Recomendei também uma solução de lavagem, o Lactacy[®] rico em prebióticos, dado que provavelmente a senhora tem infeções fúngicas vaginais recorrentes e este irá fortalecer a microflora natural bem como restaurar e manter o equilíbrio íntimo¹.

Como forma preventiva, aconselhei ainda a não usar roupas muito apertadas e utilizar roupa íntima de algodão.

Caso III – Escabiose

Utente do sexo feminino, cerca de 50 anos, queixa-se de comichão nos braços e pede um creme para aliviar o prurido. De modo a tentar ajudar a senhora pedi para visualizar os sítios do corpo onde sentia prurido, ao que a senhora mostrou as dobras dos braços e dos joelhos. Estes apresentavam pequenas bolhas vermelhas e linhas perto das bolhas que pareciam caminhos, questionei ainda a senhora se a comichão piorava durante a noite ao que esta respondeu que sim. Perante os sinais e sintomas descrito parecia tratar-se de escabiose humana.

Aconselhei a senhora a aplicar topicamente uma solução escabicida, o Acaribial[®], e um anti-histamínico, 1 comprimido de cetirizina ao deitar, para o alívio do prurido, evitando os indesejáveis arranhões e consequente infeção secundária por bactérias².

Transmiti ainda a senhora que de modo a evitar a propagação da escabiose aos familiares deveria lavar toda a roupa interior, pijamas e roupa de cama utilizados em água bem quente e todos os objetos que não fossem laváveis colocar dentro de um saco fechado durante 2 semanas. Alertei para o facto de caso algum dos seus familiares, com quem partilha casa, começasse com os mesmos sintomas, deveria fazer o mesmo tratamento.

Caso IV - Infeção urinária recorrente

Muito frequentemente as pessoas que têm infeções urinárias recorrentes chegam à farmácia e solicitam um antibiótico. Num desses casos, uma senhora com cerca de 40 anos solicitou o Monuril[®], nome comercial de um antibiótico, a fosfomicina.

Expliquei à senhora que não lhe podia ceder esse medicamento sem receita médica, dado que é fundamental realizar-se um diagnóstico para se adequar o antibiótico à infeção. Questionei acerca dos sintomas que estava a ter ao que mencionou sensação de peso na barriga, constante vontade em urinar e ardor ao urinar. Perante os sintomas mencionados aconselhei o Spasmurin®, um suplemento com elevado teor em proantocianidinas derivadas do extrato seco de arando vermelho. Estas ajudam a diminuir a motilidade bacteriana e irão inibir a sua aderência ao urotélio.

Porém, as proantocianidinas apenas atuam preventivamente, pois não demonstram eficácia na remoção das bactérias já instaladas. Assim para uma maior ação sinérgica, este suplemento inclui ainda extrato seco de uva ursina, cerejeira e barbas de milho. A uva ursina é rica em arbutina, glucósido que atua como pró-fármaco que, ao sofrer hidrólise alcalina a nível intestinal, origina o metabolito ativo hidroquinona, um composto com atividade antibacteriana. A cerejeira e barbas de milho pela sua ação diurética atuam também na profilaxia da infeção urinária. Aconselhei, ainda, a ingestão de bastante água, não conter a necessidade de urinar e a ir ao médico em caso de agravamento ou persistência dos sintomas.

Caso V- Contraceção de emergência

Uma rapariga, com cerca de 20 anos, chega à farmácia muito aflita, solicitando uma pílula do dia seguinte. Primeiramente, perguntei à quanto tempo tinha sido a relação sexual, ao que me respondeu “ontem à noite”. Posteriormente, tentei perceber se tinha usado algum tipo de proteção ou se tomava a pílula contracetiva e respondeu-me que não tomava nada. Questionei ainda se sabia em que fase do seu ciclo menstrual se encontrava, ao que não me soube responder. Tomei a decisão de dispensar a pílula Postinor®, levonorgestrel, assegurando-me para tal que a utente não tinha nenhum problema de saúde.

Alertei para o facto de que esta toma não se devia tornar um hábito e deveria procurar um ginecologista para lhe aconselhar um método contracetivo. Informe-me a utente que esta pílula não lhe daria proteção para futuras relações sexuais, devendo para isso tomar precauções adicionais. Alertei para o mal-estar que poderia vir a sentir e que caso ocorressem vômitos nas primeiras 3 horas, a toma pílula deveria ser repetida.

Bem como para possíveis dores de cabeça e ainda, referi que a menstruação poderia ocorrer alguns dias antes ou depois do esperado³.

4. Considerações finais

O estágio curricular na FG foi uma experiência de grande valor para a minha formação, tanto a nível pessoal como profissional, considerando esta unidade curricular imprescindível no plano curricular de MICF.

Com o decorrer do estágio foi-me possível ir colmatando as falhas e inseguranças inicialmente sentidas. Pude ainda consolidar os conhecimentos adquiridos no MICF, bem como adquirir novos conhecimentos e desenvolver competências, saber adaptar o discurso em função do tipo de utente e da situação em causa, tendo sempre em conta a ética e sigilo profissionais.

Enquanto agentes de saúde pública devemos primar por uma melhoria continua dos nossos conhecimentos. Uma vez que, o farmacêutico na sociedade, não é apenas um dispensador de medicamentos, é um agente ativo na realização de serviços farmacêuticos, assim como na promoção de saúde, em que o contacto com as pessoas assume um papel preponderante na qualidade dos serviços prestados.

Destaco o atendimento ao público como uma das melhores experiências proporcionadas durante o estágio, pelo contacto com os utentes, que enaltece a importância do nosso papel enquanto farmacêuticos e o torna estimulante pela multiplicidade de situações com que somos confrontados diariamente.

Em conclusão, o estágio na FG foi uma experiência muito gratificante e enriquecedora superando em larga escala as minhas expectativas, despertando o meu gosto por farmácia comunitária.

5. Referências Bibliográficas

1. PERRIGO - Lactacyd Prebiotico [Em linha] [Consult. 10 jun. 2022]. Disponível em WWW:<URL:<https://www.lactacyd.pt/lactacyd/portfolio/lactacyd-prebiotico/>>.
2. BIAL. ALL RIGHTS RESERVED - ACARILBIAL [Em linha] [Consult. 10 jun. 2022]. Disponível em WWW:<URL:<https://www.bial.com/pt/produtos/acarilbial/>>.



Parte II

**Relatório de estágio em Indústria
Farmacêutica**

Tilray Portugal

Lista de abreviaturas

ACM - Autorização para colocação no mercado

CAPAs - controlos de mudança e planos de ações corretivas e preventivas

GACP - Boas Práticas de Colheita e Processamento

GGQ – Gestão e garantia da qualidade

GMP - Boas Práticas de Fabrico

ICH - Conselho internacional para harmonização de requisitos técnicos para medicamentos de uso Humano

IPC - Controlo em processo

ISO - Organização internacional de normalização

MICF - Mestrado integrado em ciências farmacêuticas

QA - Garantia da Qualidade

QC - Controlo de qualidade

SOPs - Procedimentos Operativos Normalizados

SWOT- Pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças

I. Introdução

Para o meu estágio em indústria farmacêutica optei pela empresa Tilray Portugal, este iniciou-se no dia 1 de maio de 2022 e findou no dia 29 de julho de 2022. Durante este período integrei o departamento da Garantia da Qualidade (QA), o qual visa garantir a qualidade, a eficácia, a segurança dos produtos farmacêuticos e a conformidade dos processos produtivos, de acordo com os requisitos das normas de Boas Práticas de Fabrico (GMP) e Boas Práticas de Colheita e Processamento (GACP) em vigor. As principais atividades do departamento da garantia de qualidade incluem a gestão documental, a qualificação de fornecedores, autoinspeções e auditorias de qualidade, a validação e qualificação, a investigação de desvios e adoção de medidas preventivas e corretivas (CAPAs), o tratamento das reclamações de mercado recebidas, a coordenação do sistema de controlo de mudanças, a revisão periódica de produtos, a formação em Boas Práticas de Fabrico (GMP), a revisão da documentação de lotes produzidos e a libertação de produtos para o mercado.

A empresa Tilray Portugal foi fundada no Canadá em 2013. Atualmente, apresenta-se como uma das empresas líderes na investigação, desenvolvimento, produção e distribuição de substâncias e preparações à base de canábis para fins medicinais, a nível mundial. Os principais mercados desta empresa são: Alemanha, Reino Unido, Polónia, Austrália, Nova Zelândia, Portugal e Israel. Em Portugal, a Lei n.º 33/2018, de 18 de julho, estabeleceu o quadro legal para a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais, nomeadamente a sua prescrição e a sua dispensa em farmácia. A Tilray Portugal foi a primeira empresa a conseguir autorização para colocação no mercado português de uma substância à base da planta da canábis, denominada Tilray Flor Seca THC18.

A obtenção da autorização de fabrico e certificação de GMP permitiu à Tilray Portugal exportar os produtos para o mercado internacional, através das filiais na Europa, Canadá, Austrália e América Latina e através de acordos estabelecidos com distribuidores farmacêuticos. Obteve a Certificação GMP I e II em 06 de dezembro de 2019 para produtos de flores secas inteiras e soluções orais, permitindo a exportação para mercados internacionais de flores secas e óleos de nível farmacêutico como produtos acabados e/ou matérias-primas de canábis medicinal. Em fevereiro de 2020 foi concedida à Tilray Portugal certificação GMP para incluir o processo de extração. A autorização para disponibilizar aos doentes portugueses a primeira substância à base da planta da canábis para fins medicinais, em conformidade com a legislação portuguesa foi concedida a 1 de fevereiro de 2021¹.

O presente relatório consiste numa análise dos pontos fortes e pontos fracos, numa dimensão interna, e as oportunidades e ameaças numa dimensão externa (SWOT, do inglês Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats) do estágio na Tilray Portugal.

2. Análise SWOT

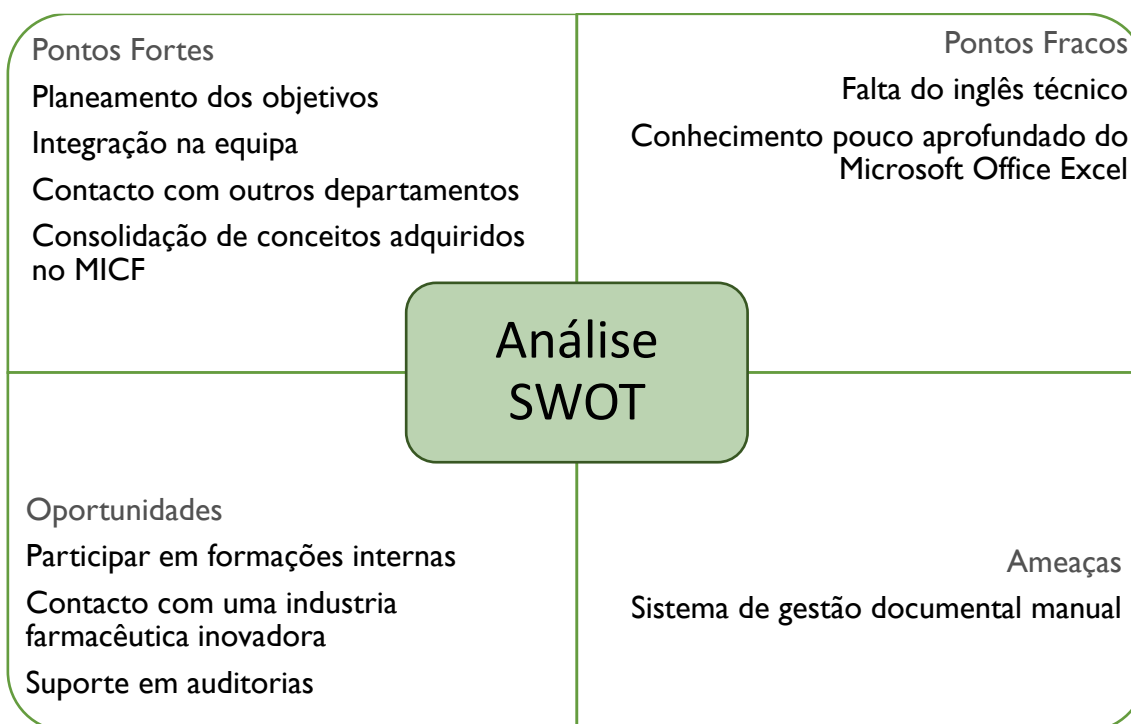


Figura I – Diagrama SWOT

2.1 Pontos Fortes

2.1.1 Planeamento dos objetivos

Inicialmente comecei por me familiarizar com o sistema de gestão de qualidade implementado na Tilray Portugal através da leitura de Procedimentos Operativos Normalizados (SOPs), todos os colaboradores que ingressam na Tilray Portugal são sujeitos inicialmente, e antes de desempenhar qualquer função, a um plano de formação inicial que visa integrar os colaboradores na organização e garantir que adquirem os conhecimentos mínimos que lhes permitam iniciar funções. Após esse período de autoaprendizagem foi-me permitido acompanhar o trabalho realizado por colaboradores da garantia de qualidade e integrar-me nas funções diárias, associadas sobretudo à gestão documental.

Após possuir algum conhecimento do modo de trabalho e dos procedimentos em vigor passaram a ser-me delegadas tarefas, as quais geria da forma que considerava mais prioritária. Assim o planeamento dos objetivos serviu como um fio condutor para o meu percurso na Tilray Portugal.

Para além disso, o facto de me terem dado autonomia na realização das tarefas permitiu estimular o meu espírito crítico e, por conseguinte, uma maior aprendizagem. Além demais, foi também importante aprender a gerir o meu tempo, de modo a conseguir realizar todas as tarefas que me eram atribuídas, sendo notória a importância de definir metodologias adequadas de modo a alcançar os objetivos desejáveis.

As minhas principais funções durante este estágio foram ao nível da gestão documental, que inclui a criação, revisão, avaliação, aprovação, controlo, distribuição e forma de arquivo de documentos. A gestão documental garante que as informações produzidas sejam bem geridas, assegurando a sua rastreabilidade e a sua confidencialidade, além de promover eficiência operacional no desenvolvimento de rotinas e no controlo de documentos desde a sua produção ao seu arquivo.

A aplicação de um sistema robusto de gestão de documentos, traduz-se em diversos benefícios, entre os quais o aumento de produtividade, a diminuição de custo e tempo de produção, o aumento de satisfação de clientes, a melhoria na transmissão de conhecimentos entre departamentos, e melhoria no desenvolvimento das competências dos colaboradores.

Paralelamente, pude acompanhar outros colaboradores do departamento do QA com outras funções como validações, gestão de desvios, controlos de mudança e planos de CAPAs, entre outras. Isto permitiu-me ter uma visão geral da realidade de todo o departamento do QA.

2.1.2 Integração na equipa

A Tilray Portugal possui uma sessão de integração a novos trabalhadores, assim no primeiro dia de estágio houve uma breve sessão de integração onde nos foram apresentadas as políticas, os processos e os objetivos da empresa. Considero que este momento contribuiu em parte para a integração na equipa.

Uma vez que a empresa é relativamente recente foi possível conhecer outros departamentos, sendo visível o bom ambiente entre todos os colaboradores e departamentos da Tilray Portugal, o que facilitou também a minha integração.

2.1.3 Contacto com outros departamentos

Considero que um dos pontos mais fortes do meu estágio foi o contacto com outros departamentos, em especial com o departamento de controlo de Qualidade na área do controlo em processo (IPC), permitindo-me assim ter uma experiência de estágio mais completa e, por conseguinte, mais enriquecedora para o futuro profissional. Este contacto foi realizado de forma pontual, em determinados dias de colheita da planta de canábis. Contactei também com todos os outros departamentos que integram a estrutura da Tilray Portugal, em virtude das funções que desempenhei na gestão documental, uma área transversal a todos os colaboradores. Este contacto permitiu-me um conhecimento mais profundo da estrutura organizacional a implementar neste tipo de indústria.

2.1.4 Consolidação de conceitos adquiridos no MICF

Quando estamos na faculdade nem sempre é fácil imaginar como alguns conceitos estão integrados na realidade farmacêutica, como aqueles adquiridos nas unidades curriculares de tecnologia farmacêutica, assuntos regulamentares, biotecnologia farmacêutica, gestão e garantia da qualidade (GGQ). Considero que os conteúdos lecionados nestas disciplinas são de especial importância para a indústria farmacêutica. Especialmente para o meu estágio em QA, numa indústria que fabrica produtos à base de canábis, a cadeira de plantas medicinais e de GGQ revelaram-se bastante importantes para este estágio. Com este estágio, consegui ter uma maior perceção de como a aplicação da normalização da organização internacional (ISO) incluindo, a ISO 9001:2008, a ISO 1400 e do Conselho internacional para harmonização de requisitos técnicos para medicamentos de uso Humano (ICH), incluindo a ICH Q10, a ICH Q9, GMP, GACP é importante para haver um reconhecimento por parte de autoridades competentes da garantia de qualidade.

2.2 Pontos fracos

2.2.1 Falta do inglês técnico

Durante o meu estágio na Tilray Portugal notei dificuldade em perceber o inglês técnico utilizado em alguma documentação. Nomeadamente termos mais técnicos e específicos de procedimentos e processos. No contexto de uma empresa multinacional, que

frequentemente é alvo de inspeções por parte de autoridades e clientes internacionais o domínio da língua inglesa é essencial.

2.2.2 Conhecimento pouco aprofundado do Microsoft Office Excel

Antes do estágio, os meus conhecimentos acerca do funcionamento do Microsoft Office Excel eram muito escassos. Dado que este era uma das minhas ferramentas de trabalho diariamente, consegui adquirir conhecimentos nesta. Considero este um conhecimento importante para o futuro pois é extremamente útil para gestão, sendo usado por várias empresas na organização dos seus dados.

2.3 Oportunidades

2.3.1 Participar em formações internas

Ao longo do estágio detive a oportunidade de assistir a sessões de formações internas promovidas pela Tilray Portugal. Logo no início do estágio foram proporcionadas formações de segurança no trabalho assim como de GMP e GACP. Para além disso, foi ainda possível assistir a formações de QA de gestão documental. Participei também numa formação do novo software implementado na empresa para a gestão de operações, o SAGE X3, este software permite acompanhar e aumentar a eficiência operacional, suportado pela monitorização permanente do inventário e das operações logísticas entre elas as compras, gestão do inventário, pedidos do armazém, controlar movimentos entre zonas. Este proporciona uma gestão financeira e logística da empresa de forma mais intuitiva e adaptável.

As formações internas são fulcrais, visto que nos permitem adquirir conhecimentos atualizados e desenvolver novas competências. Contribuindo assim, para uma maior eficácia na execução das atividades e uma maior produtividade.

2.3.2 Contacto com uma indústria Farmacêutica inovadora

A Tilray Portugal é das principais indústrias farmacêuticas em Portugal que comercializa produtos a base de uma planta medicinal, a canábis. Considero que o facto de poder ter tido a oportunidade de estagiar na Tilray Portugal me acrescentou muito enquanto futura farmacêutica.

Ao longo do mestrado integrado em ciências farmacêuticas (MICF) adquirimos conhecimentos sobre GMP, dando assim para consolidar e ganhar novas competências acerca das mesmas. As GACP, revelaram-se um conceito inovador, que esta indústria me deu a conhecer. Foi-me permitido visitar as instalações da Tilray Portugal e ficar a conhecer a realidade de uma empresa que de banda do habitual de uma indústria farmacêutica. Começando pela estufa onde são cultivadas as plantas, laboratório de propagação da planta, IPC, QC, salas de embalamento e fabrico dos produtos medicinais, permitindo-me assim ter uma visão geral dos processos que ocorrem até aos produtos finais.

Sem dúvida que o estágio em indústria foi extremamente desafiante e enriquecedor, no qual aprendi a lidar com a pressão e prazos definidos. Foi-me possível adquirir novas competências e estar perante novas exigências profissionais.

2.3.3 Suporte em auditorias

No decorrer do meu estágio assisti a várias auditorias de clientes, nas quais registava os documentos vistos pelos auditores. As auditorias, quer internas, quer externas, desempenham um papel vital na manutenção do sistema de gestão da qualidade, pois permitem averiguar de forma sistemática a conformidade dos produtos e processos com as normas e referenciais aplicáveis.

2.4 Ameaças

2.4.1 Sistema de gestão documental manual

Uma das grandes ameaças foi sem dúvida, o facto da Tilray Portugal não ter nenhum sistema de gestão informático validado implementado para gestão documental. Toda a documentação só é válida quando impressa, conseqüentemente todo o trabalho de gestão documental é muito mais moroso e árduo uma vez que é realizado manualmente. Neste momento encontra-se em implementação um sistema informático, este sistema vai permitir aumentar a eficiência e produtividade dos colaboradores bem como minimizar a probabilidade de erros.

3. Considerações Finais

No sentido de enriquecer a minha formação em diferentes áreas, para além do estágio curricular, de carácter obrigatório, em farmácia comunitária, optei por me candidatar a um estágio em indústria. A Tilray Portugal surgiu logo como primeira opção, principalmente pela sua inovação, notoriedade e crescimento exponencial desde o seu surgimento.

Sem dúvida que foi um desafio estagiar durante três meses no departamento da garantia da qualidade, mais propriamente na gestão documental. Com este pude passar da componente teórica recebida ao longo do MICF para a aplicação prática desses conhecimentos.

Com este estágio foi possível aperceber-me do funcionamento geral e constituição de uma indústria farmacêutica, da interdependência e coordenação entre os seus departamentos, todos com um propósito comum, garantir o acesso aos doentes produtos que demonstram qualidade e segurança e não serem expostos a riscos desnecessários, prevenindo o uso indevido da planta canábica.

4. Referências Bibliográficas

- I. TILRAY PORTUGAL - Sobre a Tilray [Em linha] [Consult. 11 jun. 2022]. Disponível em WWW:<URL:<https://tilraymedical.pt/sobre-a-tilray/>>.



Parte III

**“*Camellia sinensis* e as suas propriedades
medicinais”**

Monografia

Índice de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Efeito do processamento do chá no conteúdo fenólico e atividade antioxidante das infusões..... | 38 |
| Figura 2 - Estruturas químicas das catequinas presentes no chá..... | 45 |
| Figura 3 - Estruturas químicas de quercetina (A) e Kaempferol (B) presentes no chá | 46 |
| Figura 4 - Estrutura química do ácido caféico presente no chá | 47 |
| Figura 5 - Estrutura química do ácido gálico presente no chá..... | 47 |
| Figura 6 - Estruturas químicas da (A) cafeína, (B) teofilina, (C) teobromina presentes no chá | 48 |
| Figura 7 - Estrutura química da teanina presente no chá..... | 48 |
| Figura 8 - Estrutura química das principais TFs presentes no chá | 49 |
| Figura 9 - Potenciais benefícios da EGCG, como neuroportetor, na DA | 51 |
| Figura 10 - Potencial atividade antioxidante e anti-inflamatória da EGCG do chá verde no cancro.. | 60 |

Lista de Abreviaturas

ACC - ácido l-carboxílico-l-aminociclopropano

Ach - Acetilcolina

AchE - Acetilcolinesterase

AG - Ácido gálico

AGEs - Produtos finais de glicação avançada

ALP - Fosfatase alcalina

ALT - Alanina aminotransferase

ApoE4 - Apolipoproteína E4

APP - Proteína precursora amilóide

ASAP - Proliferação atípica de células

ATP - Adenosina trifosfato

A β - Peptídeos β -amilóide

A β 42 - Isoforma β -amilóide de 42 aminoácidos

C/EBP - Fator de transcrição familiar de proteína de ligação de intensificadores do CCAAT

CAT - Catalase

CG - Epicatequina galato

CK-MB - Creatina quinase-MB

CPT -I - Carnitina palmitol transferase I

DA - Doença de Alzheimer

DCV - Doenças cardiovasculares

DM - Diabetes *mellitus*

DNMT - ADN metiltransferase

DYRK1A - Proteína quinase-1A de tirosina regulada por fosforilação de especificidade dupla

EC - Epicatequinas

EGC - Epigallocatequina

EGCG - Epigallocatequina-3-galato

eGFR - Taxa de filtração glomerular estimada

FAO - Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação

FASN - Sintetase de ácido gordo

GLUT4 - Isoforma 4 do transportador de glicose

GPX - Peróxido de glutatona

GSH - Glutatona

GSK3 β - Quinase glicogénio sintetase 3 beta
GST - Glutathione S-transferase
H₂O₂ - Peróxido de hidrogénio
HbA1c - Hemoglobina glicada
HDL - Lipoproteína de alta densidade
HDL-C - Colesterol de lipoproteína de alta densidade
HGPIN - Neoplasia intraepitelial de alto grau
HIF-1 - Fator indutível de hipoxia
ICAM-1 - Molécula de adesão intracelular endotelial I
IGF-1 - Fator de crescimento semelhante à insulina I
IL-1 β - Interleucina I beta
IL-6 - Interleucina 6
IMC - Índice de massa corporal
iNOS - Óxido nítrico sintase induzido
ISO - isoproterenol
LDH - Desidrogenase láctica
LDL - Lipoproteína de baixa densidade
LDL-C - Colesterol de lipoproteína de baixa densidade
LP - Lípase pancreática
MAPK - Proteína quinase ativada por mitogénios
MDA - Malondialdeído
mg/dia - Miligramas por dia
mg/kg - Miligramas por peso em kilograma
mg/kg/dia - Miligramas por peso em kilograma por dia
MI - Microglia ativada
miRNAs - micro ácidos ribonucleicos
NADPH - Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase
ND - Neuropatia diabética
NF- κ B - Fator nuclear kappa B
NFTs - Tranças neurofibrilares
NO - Óxido nítrico
NPs - Nanopartículas
Nrf2 - Fator nuclear derivado do eritróide 2-like 2
PEG - Polietilenoglicol

PI3K - Fosfatidilinositol-3-quinase
PI3K/Akt - Fosfatidilinositol-3-quinase / Proteína quinase B
PLA - Ácido polilático
PMD - Percentagem de densidade mamográfica
POD - Peroxidase
PPAR γ - Recetor gama ativado por proliferador de peroxissoma
PPO - Polifenol oxidase
RAGE - Recetor para produtos finais de glicação avançada
ROS - Espécies de oxigênio reativas
SCD - Esteroil-coenzima A desaturase
SNC - Sistema nervoso central
SOD - Superóxido dismutase
sRAGE - Recetor solúvel de produtos finais de glicação
STAT 3 - Transdutor de sinais e ativador de transcrição 3
TF- Teaflavina
TF3a - Teaflavina-3-galato
TF3b - Teaflavina-3'-*O*-galato
TF3c - Teaflavina-3,3'-*O*, *O*-digalato
TFs - Teaflavinas
TG – Triglicéridos
TGF- β - Fator de transformação do crescimento beta
TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa
TRs - Tearubiginas
VCAM-I- Molécula de adesão celular vascular
VEGF - Fator de crescimento vascular endotelial
VLDL - Lipoproteína de densidade muito baixa
VLDL-C - Colesterol de lipoproteína de muito baixa densidade
VSMCs - Células musculares lisas vasculares

I. Introdução

Camellia sinensis (L.) é o nome científico da planta do chá, pertencente à família das Teaceae¹. A infusão desta planta é uma das bebidas não-alcoólicas mais consumidas em todo o mundo². Originário da china antiga, o chá, inicialmente, era utilizado como um alimento, ou remédio, e só posteriormente se tornou uma bebida popular. Atualmente, o chá apresenta um grande potencial comercial devido às suas propriedades benéficas para a saúde e características organolépticas agradáveis para o consumidor³. De acordo com o banco de dados da Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO), a China é o maior país plantador e produtor de chá. A *C. sinensis* é uma fonte de inúmeros componentes bioativos, sendo que, segundo a literatura, contém cerca de 4000 metabolitos⁴.

Existe uma ampla gama de estudos realizados *in vitro* e alguns *in vivo* para investigar as diversas ações dos polifenóis do chá, entre os quais se destaca a epigalocatequina-3-galato (EGCG). Estes demonstram que as catequinas possuem ação benéfica em infeções virais, fúngicas, microbianas, no cancro, na lesão hepática, em algumas doenças neurológicas, nas doenças cardiovasculares (DCV), na Diabetes Mellitus (DM), na síndrome metabólica e na psoríase, entre outras patologias. Não obstante as propriedades demonstradas nestes estudos, é bastante importante verificar a sua ação em ensaios clínicos, uma vez que a biodisponibilidade dos metabolitos é diferente daquela observada *in vitro* e *in vivo*. Assim, alguns estudos clínicos têm sido realizados de forma a comprovar a atividade dos polifenóis do chá em humanos⁵.

Nesta dissertação, serão abordados os benefícios dos polifenóis do chá, maioritariamente da EGCG do chá verde, para algumas das patologias para as quais já existem ensaios clínicos, como doenças neurodegenerativas, entre as quais a Doença de Alzheimer (DA), a DM, a obesidade e o cancro. No entanto, é importante considerar que o facto de ser uma planta não significa que seja perfeitamente segura, sendo necessário ter em atenção vários aspetos relacionados com a segurança da sua aplicação. Para além do consumo de vários tipos de chás, também existe um elevado número de produtos comercializados que incluem extratos ou metabolitos de *C. sinensis*, pelo que é muito importante que o farmacêutico seja detentor de conhecimentos sobre a eficácia e a segurança destes produtos, para que possa fazer um adequado aconselhamento e uma dispensa racional dos mesmos.

As bases de dados utilizadas para a redação desta dissertação incluíram a *Science Direct*, o *Google Scholar*, a *PubMed.gov* e o *ClinicalTrials.gov*.

2. Processamento dos chás

O processamento dos chás é iniciado após a colheita das folhas da *C. sinensis*. Podem estar envolvidas várias etapas, incluindo a fixação, o murchamento, a laminação, o amarelamento, a fermentação, a pós-fermentação microbiana e a secagem. Como consequência das etapas de processamento a que as folhas estão sujeitas, podemos obter vários tipos de chás, com diferentes perfis fitoquímicos e propriedades benéficas para a saúde⁴.

Na figura 1, encontra-se uma classificação dos vários tipos de chás, consoante o seu processamento e a sua influência no conteúdo fenólico e atividade antioxidante das infusões. Assim, em função do grau de processamento, o chá pode ser classificado como chá branco, chá verde, chá amarelo, chá preto, chá oolong e chá escuro⁴.



Figura 1 - Efeito do processamento do chá no conteúdo fenólico e atividade antioxidante das infusões⁴

Cada tipo de chá dispõe de etapas especiais de processamento. No entanto, apresentam também alguns processos de produção que são transversais às diferentes variedades de chá.

Durante o processo de murchamento, há uma redução da humidade das folhas, há a preservação das enzimas, como a enzima polifenol oxidase (PPO) e a enzima peroxidase (POD), e inicia-se a oxidação das epicatequinas e a produção de teaflavinas (TFs). No que respeita à laminação, este processo facilita a libertação das enzimas PPO e POD, através da quebra das paredes celulares das folhas, facilitando a oxidação dos polifenóis na presença de ar. Esta etapa de oxidação é denominada de fermentação. No que diz respeito a esta etapa mencionada, é importante ressaltar que quanto maior o tempo deste processo, maior a

degradação dos polifenóis, em resultado da maior e mais longa exposição a enzimas e ao oxigénio.

As enzimas poderão ser desnaturadas através de um aquecimento das folhas, etapa denominada de fixação, este processo dependendo do tipo de chá, pode ocorrer logo no início ou em determinada fase do processamento⁶. A etapa final, em todas as variedades de chás, é a secagem do chá, de modo a remover toda a humidade residual existente e ocorrer a desnaturação enzimática total. No que concerne aos processos de amarelamento e fermentação microbiana, os mesmos são específicos para o chá amarelo e chá escuro, respetivamente⁴.

A variação na concentração dos compostos bioativos é influenciada pelas diferentes etapas de processamento, no anexo I encontra-se uma tabela que apresenta a variação da concentração de alguns compostos bioativos consoante o tipo de chá. Considera-se que o chá preto contém menos compostos polifenólicos e que o chá oolong possui relativamente mais polifenóis em comparação com o preto⁷. Os chás branco, amarelo e verde são os que apresentam a maior quantidade de catequinas⁴.

2.1 Chá preto

O processamento de chá preto inclui, como etapas, o murchamento, a laminação, a fermentação e a secagem. Uma etapa vital do processamento para este chá é a fermentação, geralmente realizada à temperatura ambiente, sendo que o tempo da mesma varia de 45 min a 3h, de forma a alcançar o nível desejado de TFs. Aquando da fermentação, os flavan-3-ols são geralmente oxidados resultando em TFs⁵.

O chá preto apresenta na sua constituição, principalmente 4 tipos de TFs, estas incluem a teaflavina (TF) são a teaflavina-3-galalato (TF3a), a teaflavina-3'-galalato(TF3b) e a teaflavina-3-3'-digalalato(TF3c), que sofrem uma reação de oxidação catalisada pelas enzimas⁵.

As TFs podem ser ainda transformadas em tearubiginas (TRs), através da fermentação a longo prazo, formadas pela oxidação de catequinas e TFs. Estas últimas são consideradas as mais abundantes dos grupos de compostos fenólicos no chá preto, constituindo cerca de 60%⁸. Outra mudança química notável, que ocorre durante o processamento do chá preto é o aumento do teor de ácido gálico (AG). Sendo assim, apenas cerca de 15% das catequinas permanecem inalteradas após a oxidação, o que resulta numa diminuição da adstringência e da amargura do chá⁹.

Dependendo do processamento e conseqüentemente dos compostos bioativos presentes no chá preto, este poderá apresentar colorações diferentes. Efetivamente, dado que as TRs possuem uma cor avermelhada, quando o chá preto é totalmente oxidado, muitas vezes apresenta uma tonalidade vermelha. No entanto, a coloração de um chá preto também é afetada por muitos outros fatores, como a quantidade de outros compostos ativos, principalmente as TFs, o que poderá justificar as diferentes colorações do chá¹⁰.

O chá preto é um dos chás mais populares, sendo bastante conhecido pelo seu valor medicinal e benefícios para a saúde. As catequinas contribuem para o caráter antioxidante do chá e demonstram ter influência na atividade anticancerígena. As TFs são associadas à ação antimicrobiana e antidiabética do chá preto, já a teanina e a cafeína estão associadas aos efeitos neuroprotetores do chá preto^{11;11}.

2.1 Chá oolong

Para o processamento do chá oolong, serão necessárias etapas como o murchamento, a fermentação, a fixação, a laminação e a secagem. O murchamento é realizado recorrendo à luz solar. Para este chá, as folhas são peneiradas de modo a se conseguir uniformizar a respetiva forma. Seguidamente, ocorre a fermentação, considerada como um dos passos cruciais neste processamento, uma vez que é parcial, caracterizando-se por um grau de oxidação que varia entre 10% e 80%, dependendo da variedade e estilo de produção¹². Como resultado da oxidação, a formação de teasinesinas tem sido associada a chás oolong levemente fermentados, enquanto as TFs são geralmente encontradas em variedades com um grau de fermentação mais elevado. No final da fermentação, ocorre a etapa de fixação, que como já mencionado inativa a atividade enzimática e conseqüentemente põe término à fermentação. As folhas são ainda sujeitas a uma etapa de laminação e, por fim, à secagem^{13; 14}.

Em conseqüência do seu processamento, o chá oolong é caracterizado por um aroma floral¹⁴. Para além disso, as catequinas, as TRs, a cafeína, os aminoácidos livres e os compostos voláteis são responsáveis pelo sabor maduro, frutado, doce e suave, assim como pela cor dourada da infusão proveniente desta variedade de chá¹⁵.

Em estudos *in vivo*, chá oolong revelou-se um potencial candidato para a prevenção de doenças neurodegenerativas¹⁶. Num ensaio clínico, realizado em mulheres na pós-menopausa, foi registada uma ligeira melhoria na densidade mineral óssea nas que ingeriram este chá¹⁷. Demonstra ainda efeitos na oxidação da gordura e benefícios na prevenção de patogénese

orais, em ensaios clínicos. Contudo, os estudos sobre o seu potencial medicinal são ainda limitados^{18;19}.

2.2 Chá escuro

Tendo em atenção os métodos de processamento e origem geográfica, o chá escuro pode ser dividido em vários subtipos, entre os quais se destaca o chá pu-erh²⁰. Sendo este produzido a partir da subespécie de *C. sinensis*, que apresenta as folhas de maiores dimensões. Para o processamento deste chá, é inicialmente necessário realizar um processo de fixação, neste caso, a temperatura é muito menor do que a usada na mesma etapa para o chá verde. Assim sendo, a inativação das enzimas é incompleta e ainda pode ocorrer a oxidação das catequinas²¹.

Para este chá, a pós-fermentação microbiana é um processo crucial. Na etapa de pós-fermentação microbiana, as folhas de chá são empilhadas a altas temperaturas, com humidade relativa elevada²⁰, este é um processo que apresenta um elevado potencial de contaminação fúngica²². Na pós-fermentação microbiana várias alterações químicas ocorrem à medida que os microrganismos produzem enzimas extracelulares, que, por sua vez, catalisam uma série de reações, incluindo degradação, descarboxilação, desmetilação e desidroxilação²³. A maior mudança durante este processo ocorre nas catequinas, sendo que a quantidade destas é drasticamente reduzida, enquanto o teor de AG e TRs aumenta.

Dependendo do processo de fabrico, o chá pu-erh pode ser considerado cru ou maduro²², sendo que as características organolépticas e a composição química diferem em função do tipo de chá pu-erh. O chá cru é caracterizado por um odor fresco e floral enquanto o maduro é reconhecido pelo seu cheiro “velho” e “terroso”²⁴.

As infusões de pu-erh apresentam uma cor castanho-avermelhada, atribuída ao alto teor de TR, e um sabor incorporado, complexo e suave, atribuído às TRs, havendo uma baixa concentração de polifenóis²⁵.

Estudos *in vitro* relataram que o chá pu-erh pode ser antioxidante, citotóxico para células cancerosas, antimicrobiano, neuroprotetor e antidiabético. Em ensaios realizados em camundongos demonstrou efeitos benéficos contra a obesidade, a hiperlipemia, a DM, a inflamação, o cancro e a osteoporose²². O efeito anti hiperglicémico e a modulação de microbiota intestinal do chá pu-erh, foram observados em ensaios clínicos²⁶. No entanto, os principais compostos bioativos e mecanismos que envolvem os efeitos benéficos deste chá permanecem incertos²².

2.3 Chá amarelo

O chá amarelo é produzido exclusivamente na China, sendo considerado levemente fermentado. Para este tipo de chá, as folhas são provenientes de cultivares de chá albino²⁷.

As etapas do seu processamento incluem o murchamento, a fixação, o amarelamento e a secagem. O amarelamento é o processo chave, durante o qual as folhas são embaladas e reservadas por um determinado período de tempo, neste ocorrem uma série de reações químicas devido ao aquecimento e efeitos microbianos. Durante este processo ocorrem alterações nas folhas chá frescas, como destruição de clorofila, auto-oxidação e isomerização de polifenóis, hidrólise de amido e decomposição de proteínas.

Considera-se que os principais fatores que afetam o amarelamento são o teor de água e a temperatura de processamento. Quanto maior for o teor de água e a temperatura da folha, mais rápido será o processo de amarelamento. Como consequência do amarelamento este chá caracteriza-se por uma aparência amarelada²⁷.

Em virtude do processamento a que está sujeito, o chá amarelo possui um sabor com uma intensidade amarga reduzida, o que se correlaciona com a degradação de flavan-3-ols. Além disso, o processo de amarelamento a longo prazo confere-lhe um sabor mais doce²⁸.

O chá amarelo possui atividade antioxidante em função dos compostos formados durante o processo de amarelamento, como o AG. Estudos *in vitro* demonstram que o extrato de chá amarelo possui um efeito positivo na proteção de doenças cardiovasculares, uma atividade antimicrobiana e anticancerígena, sendo ainda muito limitados os estudos que avaliam a ação deste chá sobre a saúde²⁷.

2.4 Chá verde

Um dos chás mais conhecidos pela população em geral e mais investigado é o chá verde, considerado um produto não fermentado. Para o seu processamento, inicialmente, as folhas sofrem um processo de fixação que inativa as enzimas oxidativas, PPO e POD e um processo de laminação. Dependendo do tipo de chá verde, estes processos são realizados de forma diferente. Posteriormente, sofrem uma etapa de murchamento, na qual há uma perda de cerca de 30% de catequinas. Por fim, ocorre a fase de secagem, na qual a concentração de catequinas pode ainda ser diminuída, devido à degradação térmica^{29;30}.

Comparado com o chá preto, o chá verde apresenta um teor de catequinas muito superior, sendo esta uma consequência da oxidação das catequinas em TFs durante o processo

de fermentação do chá preto. Entre as catequinas encontradas no chá verde, a EGCG é a mais abundante, representando, aproximadamente, 60% da concentração total de catequinas, seguida pela epigallocatequina (EGC) (aproximadamente 20%), pela epicatequina galato (ECG) (aproximadamente 14%) e pela epicatequinas (EC) (aproximadamente 6%)³¹.

Existem muitas variedades de chá verde, classificados de acordo com o seu método de processamento, e, por conseguinte, o seu sabor e as suas propriedades benéficas para a saúde serão diferentes. Os tipos mais populares incluem o sencha, o genmaicha e o matcha³².

O chá matcha é um chá verde japonês em pó, do tipo tencha, cada vez mais consumido no mundo.³³ É cultivado à sombra, o que leva à produção de maiores quantidades de aminoácidos e compostos bioativos, como teanina, rutina, cafeína, quercetina, vitamina C, vitamina K, luteína e clorofila^{34;36;35}. Para além disso, apresenta um processo de moagem que poderá acelerar a extração de compostos polifenólicos³⁷. No entanto, o teor polifenólico total no chá matcha é inferior ao total de polifenóis no chá verde tradicional. Tal facto poderá dever-se ao sombreamento a que o chá matcha está sujeito e que, consequentemente, inibe a síntese de polifenóis.³⁵

O chá matcha é caracterizado por um sabor descrito na literatura como “umami”, sendo esta uma palavra japonesa, que significa “saboroso”, este sabor é atribuído, principalmente, à combinação da teanina e da cafeína presentes, pelo que é considerado o chá verde mais aromático³⁸.

Dada a sua composição química única, o chá verde matcha possui propriedades promotoras da saúde, incluindo: efeitos anti carcinogénicos, associados, principalmente, ao seu conteúdo, constituído por catequinas e vitamina C; efeitos anti-inflamatórios, correlacionados com o conteúdo da EGCG; efeitos cardioprotetores, em virtude da quantidade de rutina na sua composição química; à melhoria da função cognitiva; à prevenção de distúrbios neurodegenerativos, associada à EGCG e à cafeína; efeitos que despoleta na regulação do metabolismo de carboidratos, devido à presença da EGCG e quercetina³⁵. O chá verde é amplamente conhecido pelas suas propriedades antioxidantes, particularmente da EGCG³⁹. No ponto 4 será abordada de forma mais pormenorizada a ação benéfica do EGCG para a saúde.

2.5 Chá branco

O chá branco é considerado a forma mais antiga de *C. sinensis*⁴⁰, sendo submetido a um processamento minimalista, incluindo apenas o murchamento prolongado (aproximadamente 36-48 h) e secagem, pelo que dispensa quaisquer etapas de inativação enzimática e fermentação⁴¹. Habitualmente, é composto pelas primeiras folhas brancas colhidas no início da primavera⁴².

No que concerne à duração da etapa de murchamento, a mesma varia consoante o subtipo de chá branco, sendo considerada a principal contribuidora para as mudanças químicas que ocorrem neste tipo de chá. Durante esta etapa, há uma ampla gama de modificações bioquímicas, sendo que as catequinas podem interagir com PPO e POD, levando a um processo de oxidação⁴³. Os genes envolvidos na biossíntese dos flavonoides são reprimidos dentro de 24h após o início do processo supracitado, pelo que há uma diminuição do conteúdo de flavonóides⁴⁴.

Através da realização de ensaios *in vitro* foi demonstrado que a cafeína, o AG, a EGC e a ECG estavam presentes em concentrações mais elevadas no chá branco quando comparado com o chá verde. Estes ensaios *in vitro*, realizados até ao momento revelam que o chá branco apresenta propriedades benéficas para a saúde, incluindo atividade antioxidante, anti-inflamatória, anticancerígena efeitos ansiolíticos, melhoria da função cerebral, melhoria dos danos hepáticos, prevenção da osteoporose e prevenção e/ou tratamento da obesidade⁴⁵. Dados *in vitro* sugerem ainda que o extrato de chá branco é capaz de modular favoravelmente a síndrome metabólica, especialmente pela amenização do metabolismo lipídico anormal⁴⁶.

3. Compostos Bioativos

Como referido anteriormente, o chá contém vários componentes bioativos, como polifenóis, pigmentos, polissacarídeos, alcaloides, aminoácidos livres e saponinas⁶. Segundo a literatura, a *C. sinensis* contém cerca de 4.000 metabolitos com funções benéficas para a saúde^{47,48}.

Os flavonoides apresentam uma estrutura base de 2-fenilbenzopireno. A presença de grupos hidroxilo nas diferentes localizações e uma dupla ligação entre os átomos de carbono 2 e 3 no anel C são a base das subclasses, estas incluem favonas, flavanonas, isoflavonas,

flavonóis, flavanóis e antocianinas. Os flavanóis e flavonóis são os principais polifenóis no chá, representando cerca de 25-35% do peso seco das folhas frescas⁴⁹.

Entre os flavan-3-ols, estão os principais polifenóis da *C. sinensis*³², comumente conhecidos como catequinas⁴⁹, destas destacam-se a EC, a EGC, a ECG e a EGCG, já referidas anteriormente como os principais compostos bioativos do chá verde⁵⁰.

As catequinas são compostos incolores, solúveis em água, responsáveis pelo gosto amargo e pela adstringência das infusões de chá⁶. As catequinas podem apresentar-se sob a forma de quatro isómeros, dois *cis* e dois *trans*, devido à presença de centros quirais nos carbonos 3 e 2, respetivamente⁵¹. Veja-se as estruturas das principais catequinas na figura 2.

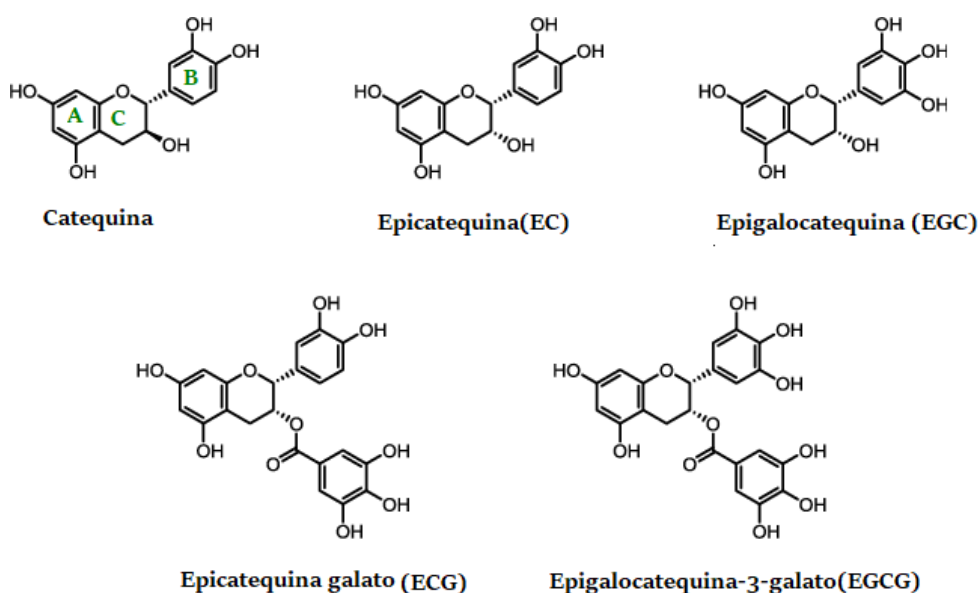


Figura 2 – Estruturas químicas das catequinas presentes no chá⁵⁰

O potencial antioxidante dos compostos fenólicos depende principalmente do número e disposição dos grupos hidroxilo nas moléculas.

As catequinas são os principais polifenóis com capacidade antioxidante, a qual poderá ser exercida através de mecanismos diretos, como a eliminação de espécies reativas de oxigénio (ROS) e atuar como agente quelante de iões metálicos, e mecanismos indiretos, como a indução de enzimas antioxidantes, a inibição de enzimas pró-oxidantes e regulação de vias de sinalização. No que concerne à eficácia antioxidante das catequinas, a EGCG apresenta a maior atividade antioxidante⁵¹.

Como referido anteriormente, tendo em consideração os vários tipos de chás, destaca-se o chá verde como a principal fonte de catequinas, sendo a EGCG a mais estudada, considerado um dos metabolitos secundários mais promissores⁵².

Existem inúmeras evidências *in vitro* e *in vivo* dos benefícios da EGCG, incluindo atividade anti obesidade, antioxidante, anticancerígena, antidiabética, antibacteriana, antiviral e neuroprotetora⁶. Quanto ao efeito da EGCG sobre a obesidade, na síndrome metabólica, na DM, na osteoporose, na hipercolesterolemia, em doenças neurológicas e na prevenção do cancro, já é possível encontrar alguns ensaios clínicos, ainda que com resultados inconsistentes^{53;54}.

Nas folhas da *C. sinensis*, os flavonóis existem principalmente na forma de O-glicosídeos. Destacam-se os O-glicosídeos de quercetina e de kaempferol, que constituem cerca de 2-3% do chá^{55;5}. Durante o processamento dos chás, aquando da fermentação, há um decréscimo de glicosídeos de flavonóis, o que poderá estar associado à oxidação realizada pelas enzimas PPO e POD⁵⁶.

A quercetina, estruturalmente representada na figura 3, e os seus derivados possuem múltiplas atividades farmacológicas, incluindo atividade antioxidante, anti-inflamatória e atividades neuroprotetoras, demonstradas em estudos *in vivo* e *in vitro*. Para além disso, ensaios clínicos demonstraram que a quercetina combinada com outros agentes anticancerígenos pode melhorar significativamente os efeitos positivos na saúde, em comparação com o seu uso isolado⁵⁷. No que concerne à atividade cardioprotetora da quercetina, estudos *in vitro* e *in vivo* e alguns ensaios clínicos comprovam o efeito benéfico da mesma, uma vez que a ingestão de quercetina reduziu a lipoproteína de baixa densidade (LDL) em indivíduos saudáveis. No entanto, são necessários estudos com pacientes de alto risco⁵⁸.

No que diz respeito ao kaempferol, estruturalmente representado na figura 3, existem estudos *in vitro* e *in vivo* que demonstram os seus efeitos benéficos contra a lesão hepática, a obesidade e a inflamação, assim como a sua função cardioprotetora e uma melhoria na sensibilidade à insulina^{59;60}.

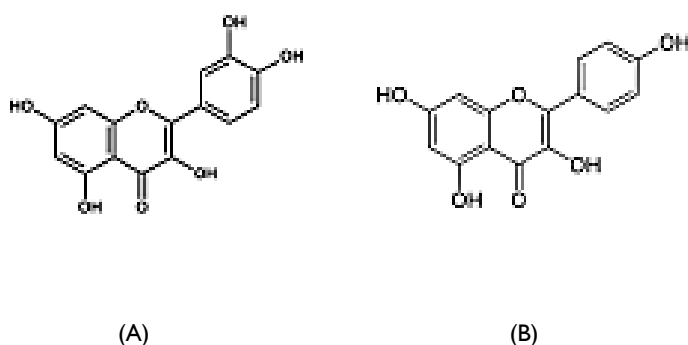


Figura 3- Estruturas químicas de quercetina (A) e Kaempferol (B) presentes no chá⁵⁰

Na planta do chá pode ainda estar presente o ácido cafeico, este desempenha várias atividades benéficas para a saúde, entre as quais uma atividade anti-inflamatória, antioxidante,

reguladora do metabolismo lipídica demonstrada em ensaios *in vivo*¹². Na figura 4 apresenta-se a estrutura do ácido fenólica mencionada⁶¹.

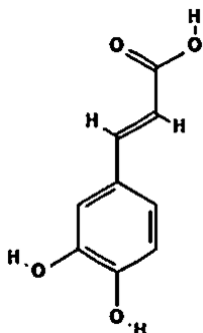


Figura 4 - Estrutura química do ácido caféico presente no chá⁶¹

Quanto ao AG, presente na *C. sinensis* também estão disponíveis estudos *in vivo* que demonstram a suas propriedades benéficas para a saúde, incluindo a atividade antioxidante, anti-inflamatória, hepatoprotetora, neuroprotetora, anti obesidade e adjuvante do tratamento de DM¹². Na figura 5 apresenta-se a estrutura química do ácido fenólico supracitado⁶¹.

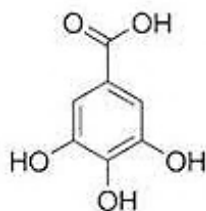


Figura 5- Estrutura química do ácido gálico presente no chá⁶¹

A cafeína, a teofilina e a teobromina pertencem ao grupo das metilxantinas, que, por sua vez, são classificadas como alcaloides da purina.

A cafeína é uma das mais estudadas, refletindo a prevalência do seu consumo na sociedade atual. Esta metilxantina é classificada como um estimulante do sistema nervoso central (SNC). O chá preto apresenta o maior teor de cafeína face aos outros tipos de chás. Alguns dos efeitos causados pela cafeína são influenciados pela quantidade de teofilina presente no chá.

A teofilina induz uma atividade psicoativa, possuindo também um ligeiro efeito inotrópico e vasodilatador, assim como um efeito diurético muito maior que o da cafeína. Contudo, os efeitos com maior interesse podem ser verificados a nível respiratório e bronco pulmonar, esta causa um relaxamento não específico no músculo liso brônquico¹².

A teobromina apresenta também propriedades benéficas para a saúde, incluindo a atividade anti-inflamatória, pode atuar como vasodilatador e agente broncodilatador. Recentemente em um estudo *in vivo*, realizado em camundongos preveniu a lesão vascular e a inflamação¹².

Na figura 6 encontram-se as estruturas químicas das metilxantinas referidas¹⁵.

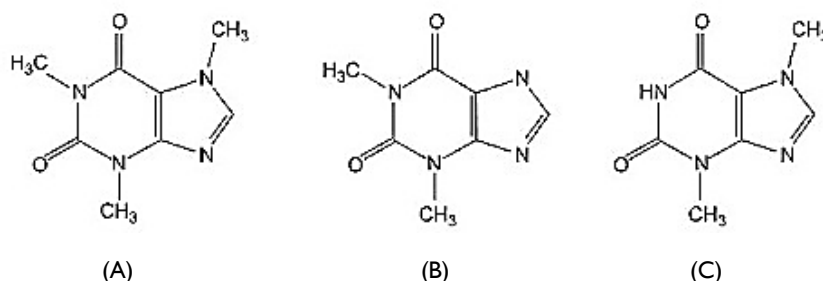


Figura 6 - Estruturas químicas da (A) cafeína, (B) teofilina, (C) teobromina presentes no chá¹⁵

Para além dos fitoquímicos já mencionados, também vários aminoácidos estão presentes na *C. sinensis*, que constituem cerca de 1-4% do peso seco. A teanina representa cerca de 60-70% do total de aminoácidos presentes na planta, exibindo uma variedade de efeitos benéficos para a saúde. Na figura 7 apresenta-se a estrutura química da teanina⁶².

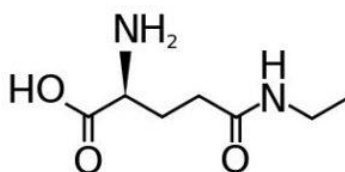


Figura 7 - Estrutura química da teanina presente no chá⁶²

Estudos *in vitro* e *in vivo* relatam a sua atividade antioxidante, anti-inflamatória e anticancerígena. Para além disso, foram ainda realizados estudos *in vivo* que demonstraram a sua ação neuroprotetora. Em ensaios clínicos a teanina demonstrou exercer efeitos positivos no que diz respeito à saúde mental, como o stress e a depressão. Além disso, foi também comprovado, através de ensaios clínicos, que a teanina regula o metabolismo da glicose, dos lípidos e das proteínas, apresentando efeitos benéficos contra a obesidade⁶³.

Como já referido anteriormente consideram-se, geralmente, 4 principais TFs : TF, TF3a, TF3b, TF3c, formadas pela oxidação de catequinas⁶⁴. Na figura 8 encontra-se a estrutura química das TFs.

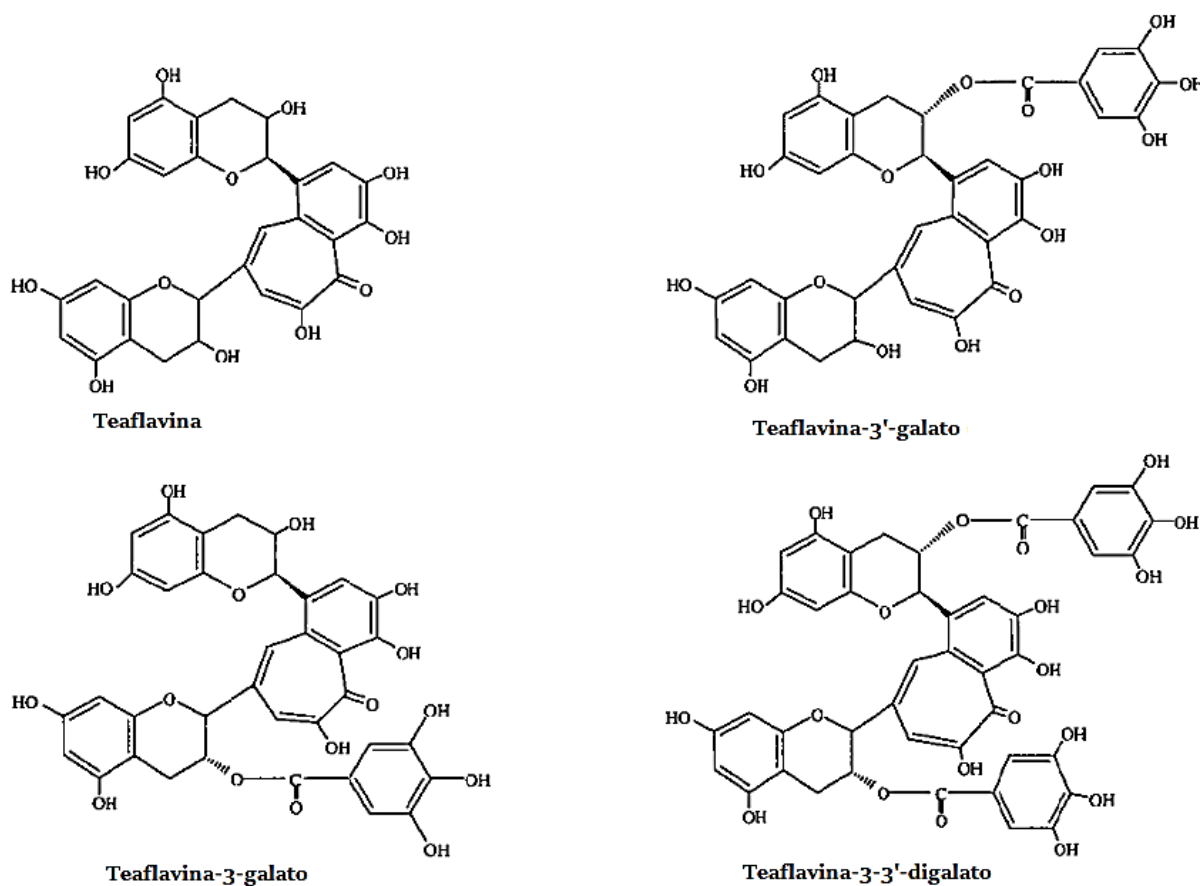


Figura 8 - Estrutura química das principais TFs presentes no chá⁶⁷

Estudos *in vitro* e *in vivo*, de forma geral, atribuem as TFs propriedades como atividade anti-inflamatória, antibacteriana, anticancerígena, neuroprotetora, antioxidante e cardioprotetora⁶⁵. Na literatura são descritos diversos mecanismos para a atividade benéficas das TFs, incluindo eliminação de radicais livres, a capacidade para atuar como agente quelante de iões metálicos e ativar certas enzimas antioxidantes, como a glutathione S-transferase (GST), o peróxido de glutathione (GPX), o superóxido dismutase (SOD) e a catalase (CAT), assim como a promoção da apoptose de células cancerígenas.⁶⁶

4. Propriedades medicinais dos polifenóis do chá

O stress oxidativo é considerado uma das principais causas de várias patologias. Assim sendo, e uma vez que a EGCG é dos polifenóis do chá verde mais estudado e apresenta a maior atividade antioxidante, é possível encontrar uma panóplia de estudos *in vitro*, *in vivo* e

alguns estudos clínicos para a sua ação benéfica em algumas patologias, incluindo a DA, a DM, a obesidade e o cancro.

4.1 Doença de Alzheimer

A DA é uma doença neurodegenerativa progressiva e irreversível, que apresenta duas lesões características: a acumulação de formas insolúveis de peptídeos β -amilóide ($A\beta$) e tranças neurofibrilares (NFTs), constituídas por proteínas tau hiperfosforiladas. Clinicamente, a DA é caracterizada por perda progressiva e gradual de memória e de outras funções cognitivas⁶⁷.

A hipótese globalmente aceite para a patogénese baseia-se na teoria da cascata amiloide, que sugere que a acumulação de $A\beta$ tem um papel central na patogénese. O péptido $A\beta$ é um produto normal do metabolismo da proteína precursora amiloide (APP), é originado a partir da clivagem proteolítica da APP por um complexo de enzimas, a β -secretase e γ -secretase. No entanto as mutações nos genes que codificam APP, causam sobreprodução das formas aberrantes de $A\beta$, especificamente a isoforma β -amilóide de 42 aminoácidos ($A\beta_{42}$), que apresenta características amiloidogénicas tóxicas, por ser mais propensa para agregação⁶⁸.

A clivagem realizada pela α -secretase impede a formação de $A\beta$, eliminando a possibilidade da formação de agregados. Assim, a atividade de α -secretase é considerada não-amiloidogénica⁶⁹.

Caso haja clivagem pela α - e γ -secretase, não é gerado um produto amilogénico. Deste modo, exemplos de alvos terapêuticos muito estudados são as enzimas α , β - e γ -secretase, que medeiam a clivagem proteolítica da APP. A inibição da β -secretase impede a formação de $A\beta$, sendo, por isso, apontada como um potencial alvo terapêutico no tratamento da DA⁷⁰.

Diversos estudos, nomeadamente *in vitro* e *in vivo*, sugerem que a neuroinflamação e o stress oxidativo desempenham um papel na progressão da DA. Dada a sua atividade antioxidante, a EGCG tem sido estudada para avaliar os seus potenciais benefícios neuroprotetores nas doenças neurodegenerativas, entre as quais a DA.

Na figura 3, encontra-se um esquema ilustrativo dos possíveis mecanismos da EGCG na DA⁷¹.

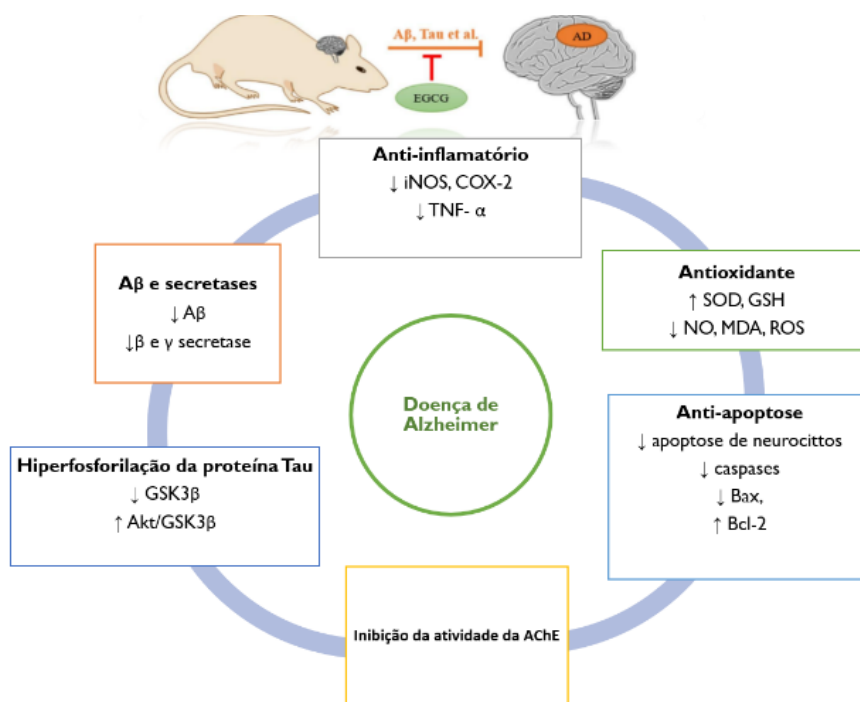


Figura 9 – Potenciais benefícios da EGCG, como neuroprotetor, na DA⁷⁴

O EGCG poderá atuar na atividade de β - e γ -secretases com consequente diminuição de $A\beta$. Ensaio *in vitro* realizados em células PC12 demonstraram a capacidade da EGCG de inibir a acumulação de $A\beta$. Tanto em células neuronais como em células N2a/APP695, verificou-se que a EGCG pode suprimir o aumento da expressão de β -secretase, pela inibição do recetor gama ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR γ) e impedir a formação de agregados de $A\beta$ ⁷².

Num estudo realizado com camundongos transgênicos com Alzheimer, foi administrada, intraperitonealmente, EGCG todos os dias, durante 2 meses, tendo-se observado uma ação agonista da mesma com a α -secretase e, assim, capaz de reduzir a deposição de agregados $A\beta$. Para além disso, Jae Woung Lee *et al.* e Young Kyoung Lee *et al.*⁷³, observaram também em camundongos tratados com EGCG a diminuição da atividade de β - e γ -secretase, sendo possível estabelecer uma correlação entre ensaios *in vitro* e *in vivo* para a capacidade da EGCG em modular a clivagem da APP e diminuir a acumulação de peptídeos β A, através das secretases⁷³.

Um outro mecanismo neuroprotetor da EGCG poderá estar associado à sua capacidade de inibir a agregação da proteína tau hiperfosforilada, pelo que se recorreu a camundongos para avaliar a ação *in vivo*, tendo sido, durante 30 dias administrada EGCG,

comprovando-se a sua capacidade para diminuir a atividade da enzima quinase glicogénio sintetase 3 beta (GSK3 β), a qual é crucial no processo da hiperfosforilação⁶⁸.

O stress oxidativo a que as células estão sujeitas interfere com as vias de sinalização, podendo desencadear uma diminuição das enzimas antioxidantes e o aumento de ROS, que conduzem à peroxidação lipídica, sendo esta associada ao aumento de agregados de A β , inicialmente em estudos *in vitro* e, posteriormente, *in vivo*⁷⁴.

Poderá ainda atuar como agente quelante de iões metálicos, como o cobre e o ferro, que se acumulam nas placas senis e geram ROS. A administração de catequinas, a longo prazo, em ratos machos, exibiu uma diminuição significativa do comprometimento induzido por A β e um aumento das defesas antioxidantes, como demonstram vários ensaios *in vitro* descritos na literatura⁷⁴.

Observações de imagens clínicas apoiadas por estudos pré-clínicos demonstram que a microglia aquando da acumulação de A β pode conduzir a a ativação do fenótipo da microglia ativada (MI) e produzir citocinas pró-inflamatórias, incluindo fatores de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), interleucina (IL-1 β), malondialdeído (MDA), quimiocinas, várias moléculas de adesão celular, óxido nítrico (NO) e ROS, sendo que esta ativação da microglia poderá ainda promover mais a ativação glial, o dano neuronal e β -secretase, sugerindo, assim, que a neuroinflamação desempenha um papel proeminente na patogénese da DA⁷⁴.

Num ensaio *in vitro*, recorrendo a célula microgliais, com acumulação de A β , verificaram que a EGCG suprimiu a MI, pela inibição do fator nuclear kappa beta (NF-kB). E consequentemente, houve diminuição do TNF, da IL-6 e da IL-1 β e, através do aumento da expressão do fator 2 relacionado ao fator nuclear eritroide 2 (Nrf2) conduziu ao aumento da expressão de genes antioxidantes, incluindo HO-1 e NQO-1, com a função de aumentar a capacidade antioxidante das células e reduzir a produção de ROS, respetivamente⁷⁵. Este aumento da expressão de Nrf2, é ativado, principalmente, pela via fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) e pela sinalização da proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK)⁷⁶.

Concomitantemente com os resultados observados *in vitro*, também *in vivo*, a EGCG mostrou inibir o NF-KB e reduzir os níveis de A β , em camundongos. Outros ensaios *in vivo* também relataram que a EGCG aliviou a oxidação no hipocampo, reduzindo o nível de ROS e a produção de NO. Evidenciando, assim, como positiva a sua ação antioxidante e anti-inflamatória da EGCG na DA⁷⁷.

A EGCG induz um efeito protetor na DA, através da modulação de genes apoptóticos, ocorrendo de forma dose-dependente. Num estudo, LINHAS CELULARES foram tratadas com uma concentração baixa de EGCG, tendo-se observado um aumento da proteína celular

de linfoma 2 (Bcl-2) e da caspase-3, que inibem a apoptose, e uma diminuição da proteína X associada à Bcl-2 (Bax), que promove a apoptose⁷⁷.

De forma a avaliar os efeitos anti-apoptóticos da EGCG, foram realizados estudos recorrendo a camundongos, nos quais foram administradas concentrações da mesma, tendo-se confirmado o que já tinha sido observado *in vitro*, isto é, que exerce uma ação anti-apoptótica, a qual contribui para a promoção da sobrevivência neuronal⁷⁷.

A acetilcolina (ACh) é um neurotransmissor responsável pela manutenção da função cerebral, estando o nível de acetilcolinesterase (AChE) associado à perda de neurónios. Ensaios *in vivo* registam uma diminuição de AChE quando administrada EGCG, tendo-se verificado uma diminuição da perda de neurónios colinérgicos e uma melhoria do desempenho cognitivo⁶⁷.

A grande maioria dos benefícios neuroprotetores da EGCG têm sido avaliados recorrendo, sobretudo, a ensaios *in vitro* e *in vivo*, alguns já descritos. De forma a investigar estes benefícios positivos em doenças neurológicas em humanos, é necessário considerar ensaios clínicos, pesquisando, por exemplo, no *ClinicalTrials.gov*. Assim, realizando uma pesquisa no dia 18 de agosto de 2022, utilizando os termos “Doenças Neurológicas” e “EGCG”, foi possível obter cerca de 18 ensaios clínicos. Com a adição do termo “doença de Alzheimer” encontraram-se apenas 3 estudos clínicos, apresentados no anexo 2, cujos resultados são, na sua maioria, restritos.

Num ensaio clínico controlado randomizado combinaram 9 miligramas por peso em quilogramas (mg/kg) de EGCG diariamente com treino da função cognitiva. Neste estudo, o peptídeo Aβ1-42 foi monitorizado. Contudo, devido a problemas técnicos, as medições de Aβ não foram relatadas. No entanto, no final, o estudo mostrou uma melhora significativa na memória, na função executiva e no comportamento adaptativo facilitado. Outro estudo foi planeado para combinar EGCG (260-520 mg EGCG diariamente) e intervenção multimodal, para a prevenção do declínio cognitivo em portadores de apolipoproteína E4 (ApoE4) da DA. No entanto, ainda não se conhecem os resultados do mesmo⁷⁸.

Em suma, apesar dos dados encorajadores obtidos a partir de ensaios *in vivo* e *in vitro*, poucos são os resultados positivos alcançados em ensaios clínicos para a DA⁷⁹.

4.2 Obesidade

A obesidade é caracterizada pela acumulação excessiva de gordura corporal, com potencial prejuízo para a saúde, sendo que constitui um fator de risco importante para outras

comorbidades que reduzem a qualidade de vida e aumentam a morbimortalidade, como DCV, DM, doenças neurológicas, entre outras⁵³.

Destacam-se as seguintes atividades benéficas da EGCG na obesidade: diminuição da proliferação de adipócitos; indução da apoptose de adipócitos; supressão da lipogênese; e a β -oxidação de ácidos gordos⁴⁵.

Analisando alguns ensaios *in vitro*, disponíveis na literatura, é possível verificar que a EGCG induz a apoptose de adipócitos através do aumento da caspase-3. A supressão da diferenciação de adipócitos pode ser atribuída à sua ação sobre a expressão genética e proteica de enzimas, e fatores de transcrição envolvidos na adipogênese, como PPAR γ e membros da família CCAAT/proteína de ligação de intensificador (C/EBP α), sendo estes inibidos pela ativação da quinase proteica ativada por monofosfato de adenosina (AMPK)⁸⁰. Ademais dos mecanismos supracitados, as catequinas podem inibir a atividade das enzimas gastrointestinais e interferir na emulsão, digestão e solubilização micelar dos lípidos, as quais constituem etapas críticas envolvidas na absorção intestinal de gordura. Numa experiência laboratorial, foi avaliada a atividade de inibição da lipase pancreática em 90 extratos de plantas, sendo que a *C. sinensis* demonstrou uma elevada atividade inibitória da lipase pancreática⁸¹.

No anexo 3, encontra-se um resumo de estudos realizados em animais, com o objetivo de avaliar a ação, em especial da EGCG, sobre a obesidade. Em estudos pré-clínicos em animais a EGCG atua essencial sobre fatores que desencadeiam a obesidade, e/ou no tratamento da mesma, conduzindo a diminuição de peso corporal, do tecido adiposo, modulação do perfil lipídico e da homeostase da glicose⁴⁵.

Por exemplo, num estudo, foram utilizados 24 camundongos suíços alimentados, diariamente, à base de uma dieta rica em gorduras e, concomitantemente, com 400 mg/Kg de extrato de chá verde, durante 8 semanas. Neste estudo, o chá verde promoveu uma redução do peso e do tecido adiposo, sendo que foi verificada uma redução de adipocinas pró-inflamatórias, como IL-6, TNF- α , e um aumento de adiponectina que possui uma atividade anti-inflamatória. Posto isto, a ação de redução de peso foi também associada à ação anti-inflamatória exercida pela EGCG⁸².

Já num estudo desenvolvido por Li *et al.*⁸⁰, foram administradas 50mg/Kg e 100mg/Kg da EGCG em camundongos C5BL/6J, tendo-se registado uma perda de peso mais acentuada naqueles em que foi administrada uma dose maior de EGCG. Os genes para a síntese lipídica, incluindo ácido l-carboxílico-l-aminociclopropano (ACC-1), esteroil coenzima A desaturase (SCD-1), C/EBP, PPAR γ , fator de transcrição 1 de ligação ao elemento regulador de esterol (SREBP1), encontravam-se igualmente diminuídos em ambos os grupos, sendo que o nível de

expressão da sintetase de ácido gordo (FASN) apenas surgiu diminuída no grupo em que foram administrados 100mg/Kg de EGCG⁸⁰.

Também em estudos *in vivo* foi observada a ação inibitória da EGCG sobre a lipase pancreática e o aumento da β -oxidação, com consequente redução do peso⁵³. O aumento da oxidação de ácidos gordos foi associado a ativação de AMPK, uma importante fonte de energia para a produção de adenosina trifosfato (ATP). De realçar que a AMPK é considerada um dos principais alvos terapêuticos para o tratamento de doenças metabólicas, incluindo a obesidade⁸³.

Estudos clínicos têm sido conduzidos no sentido de avaliar o potencial da EGCG sobre a obesidade em humanos. No anexo 4, encontra-se um resumo de alguns estudos realizados em humanos, sendo que nem todos registaram resultados positivos da ação da EGCG na obesidade. Num ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, foram investigados os benefícios do chá verde em 46 indivíduos obesos (índice de massa corporal (IMC) de $32,8 \pm 2,5$ kg/m²). Este ensaio foi realizado em dois grupos: um grupo controlo ao qual foi administrado placebo (uma cápsula de celulose), e um grupo ao qual foi dada uma cápsula com 379 mg de catequinas, das quais 208 mg eram compostos por EGCG, verificando-se uma tendência decrescente no IMC, bem como no tamanho da circunferência da cintura, após 3 meses de suplementação com chá verde⁸⁴.

Já num ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, em Taiwan, Hsu et al.⁸⁴ relataram que não houve diferença estatística na redução de peso corporal, no IMC e no tamanho da circunferência da cintura entre o placebo e os grupos de catequinas (491 mg de catequinas), após 12 semanas de tratamento⁸⁴.

A duração destes ensaios clínicos realizados até ao momento é, maioritariamente, de semanas (6, 8 e 12 semanas), embora um estudo apresente 12 meses de intervenção. Há também variabilidade nas doses administradas, que vão de aproximadamente 300 miligramas por dia (mg/dia) a 856,8 mg/dia de EGCG. Analisando os diferentes ensaios clínicos, observou-se que altas doses de EGCG (856,8 mg durante 6 a 12 semanas) demonstram atividade anti obesidade, reduzindo o peso em mulheres e homens com IMC superior a 27 kg/m². No entanto, num outro estudo em que uma dose de 843 mg de EGCG foi administrada durante 12 meses, não houve efeito na redução da adiposidade nem no IMC. Por outro lado, doses reduzidas de EGCG (300 mg/dia e 560 mg/dia por 12 semanas) não demonstraram nenhum efeito benéfico no controlo de peso. Posto isto, existem discrepâncias entre os resultados dos estudos clínicos, sendo, por isso, necessários mais ensaios *in vivo* e estudos clínicos para se

poder comprovar a eficácia das catequinas do chá na obesidade, bem como para determinar a dose a administrar, a duração do tratamento e a influência de restrições calóricas⁸⁵.

4.3 Diabetes Mellitus

A DM é uma doença metabólica crônica, geralmente caracterizada por hiperglicemia devido a uma falha na produção de insulina pelo pâncreas, ou quando o corpo não consegue usar a insulina de forma eficaz. Os efeitos do chá na DM e nas suas complicações têm sido amplamente estudados por estudos experimentais *in vitro* e *in vivo*. O efeito antidiabético do chá verde pode ser verificado através da diminuição da resistência à insulina, da melhora do metabolismo da glicose, da promoção da secreção de insulina e da melhora das complicações diabéticas⁸⁶.

A exposição prolongada a grandes quantidades de glicose prejudica a função das células β pancreáticas. A EGCG poderá proteger as funções das células β pancreáticas inibindo fatores inflamatórios e reduzindo as ROS⁸⁷.

Num estudo com ratos diabéticos, aos quais foi administrado extrato de chá verde, 300mg/Kg durante 30 dias, registaram uma diminuição da glicemia para níveis próximos dos normais, a qual foi associada à regulação de enzimas como a glicose-6-fosfatase e a frutose-1,6-bifosfatase, que, por sua vez, estão envolvidas no processo de gliconeogênese⁸⁸.

Num estudo em que ratos foram alimentados com uma dieta rica em gordura, verificou-se um aumento do peso corporal e de quantidades de glicose no sangue destes animais, acompanhados de resistência à insulina e a função das células β pancreáticas apresentava-se alterada. Durante 10 semanas, foi-lhes administrado 100mg/Kg de EGCG por dia, ao fim das quais se verificou uma melhora da função das células β e da resistência à insulina⁸⁹.

Num estudo realizado em células musculares esqueléticas, os investigadores alegaram que a EGCG aumentou a expressão da isoforma 4 do transportador de glicose (GLUT4) através da via de sinalização fosfatidilinositol-3-quinase / Proteína quinase B (PI3K/Akt). Neste estudo, foram também utilizados camundongos KK-ay e C57BL/6J obesos diabéticos de oito semanas de idade, sendo estes tratados com extrato de chá verde por 4 semanas, ao fim das quais se registou um aumento da expressão de PI3K/Akt/GLUT4 o que conduziu a uma maior absorção de glicose^{88; 90}.

Paralelamente, Li *et al.*⁹¹ realizaram um estudo *in vivo*, no qual a injeção de EGCG na dosagem de 5 mg/kg e 10 mg/kg preveniu significativamente a resistência à insulina, através da

ativação da via AMPK e regulação positiva da sinalização de insulina. Foi também demonstrado que a AMPK estimula a GLUT4, independentemente de PI3K/Akt. No entanto, os resultados sobre as interações entre as vias AMPK e PI3K/Akt são controversos^{92,91}.

4.3.1 Complicações Diabéticas

Inúmeros estudos têm demonstrado que a DM poderá induzir diversas complicações, como complicações cardiovasculares diabéticas e hepáticas, nefropatia diabética, neuropatia diabética(ND) e retinopatia diabética⁹³.

As complicações cardiovasculares diabéticas são consideradas uma das principais causas de morbidade e mortalidade entre pacientes diabéticos. Os mecanismos moleculares subjacentes a essas alterações patológicas no coração diabético são, provavelmente, multifatoriais e incluem stress oxidativo, aumento de produtos finais de glicação avançada (AGEs), disfunção mitocondrial, inflamação e morte celular, ainda que não se limitando aos mesmos⁹³.

Num estudo realizado em ratos diabéticos, foi administrada EGCG durante 12 semanas, tendo-se observado uma diminuição de triglicerídeos (TG), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), colesterol de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-C) e um aumento do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C). Tal como neste estudo *in vivo*, muitos foram aqueles que observaram a capacidade cardioprotetora da EGCG para proteger de fatores de risco de doença cardíaca, através da sua ação anti-hipercolesterolémica⁹⁴.

Em camundongos C57BL/6 alimentados com uma dieta rica em gordura durante 17 semanas, verificaram uma expressão diminuída de Nrf2, que foi revertida pela EGCG, que impediu o aumento da peroxidação lipídica mitocondrial e a diminuição das atividades de SOD e CAT e teor de glutatona (GSH), contribuindo deste modo para a prevenção da lesão cardíaca⁹⁵.

O aumento da formação de AGEs é uma das consequências visíveis da hiperglicemia. Além dos seus danos diretos no miocárdio, como o aumento da rigidez do mesmo, os AGEs também contribuem para a geração e inflamação das ROS, através da ativação dos recetores AGE (RAGE), que, por sua vez, podem ativar o NF-κB, causando maior libertação de citocinas pró-inflamatórias que contribuem para a intensificação dos efeitos adversos no coração diabético. A EGCG pode proteger contra inflamação endotelial induzida em células endoteliais humanas, diminuindo a expressão de NF-κB e os mediadores inflamatórios, incluindo a IL-6, a

proteína C-reativa (PKC), a molécula de adesão intercelular endotelial I (ICAM-1), a molécula de adesão celular vascular I (VCAM-1) e a IL-1 β ⁹⁶.

Segundo Othman⁹⁷, o enfarte do miocárdio foi induzido em ratos albinos Wistar, através da administração de isoproterenol (ISO) (100 mg/kg, subcutâneo), num intervalo de 24 horas, no 6º e no 7º dia. A EGCG (15 mg/kg) foi administrada 7 dias antes da ISO, tendo-se registado uma atividade reduzida da creatina quinase - MB (CK-MB), desidrogenase láctica (LDH), fosfatase alcalina (ALP) e alanina aminotransferase (ALT), assim como da troponina T, indicando, assim, uma ação de proteção da integridade da membrana e extravasamento desses indicadores do miocárdio, pela EGCG⁹⁸. Nesse mesmo estudo, a EGCG dificultou a apoptose de cardiomiócitos, através do aumento de Bcl-2 e da diminuição de níveis reguladores apoptóticos como Bax, caspase-3 e caspase-9, evidenciado a sua ação anti-apoptose e as suas propriedades cardioprotetoras⁹⁷.

A neuropatia diabética (ND) é caracterizada por uma neuroinflamação e um fenótipo pró-inflamatório da MI que produz mediadores pró-inflamatórios, já anteriormente referido na DA. Estes encontram-se aumentados em pacientes com DM que sofrem de neuropatia, em comparação com pacientes com DM, mas sem sinais de neuropatia⁹⁹.

Pesquisas *in vitro* indicam que o fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I) pode regular o fenótipo microglial, sendo que o seu aumento reprime o fenótipo da MI. Num estudo realizado em camundongos C57BL/6j diabéticos, foi-lhes administrada EGCG, tendo-se registado um alívio dos comportamentos induzidos pela diabetes e redução da neuroinflamação, através da redução da IL-1 β e de TNF- α , inibição da polarização da MI e recuperação da expressão microglial pela modulação do IGF-I, revelando, assim, o benefício da suplementação com EGCG para a ND⁹⁹.

Na nefropatia diabética, a EGCG demonstra um efeito protetor contra a apoptose e fibrose induzida no rim, através da regulação do fator de transformação de crescimento beta (TGF- β), dos reguladores apoptóticos Bax, Bcl-2 e da caspase-3, em ratos diabéticos⁹³.

No anexo 5 são resumidos alguns dos estudos *in vivo* e *in vitro* do chá, na prevenção e tratamento de DM e respetivas complicações, os quais sugerem que a EGCG do chá pode ser usado como coadjuvante no tratamento da diabetes e das suas complicações.

Seguidamente são apresentados alguns dos ensaios clínicos, realizados até ao momento, na tabela do anexo 6 são descritos mais alguns estudos que envolveram humanos.

Num ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, em 51 pacientes com DM tipo 2, foi administrada EGCG (300 mg/dia), tendo-se verificado que esta poderia estimular a circulação do recetor solúvel de produtos finais de glicação (sRAGE) e bloquear o

eixo S100A12-RAGE¹⁰⁰. Já em um ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foi realizado em 25 pacientes com DM 2, os quais receberam 400mg de extrato de chá verde rico em EGCG. Neste estudo, observou-se uma diminuição não significativa de colesterol total e de TG, e um aumento não significativo de sRAGE durante as 12 semanas¹⁰⁰.

Por outro lado, algumas experiências demonstraram não haver um efeito no organismo após o consumo de chá verde. Efetivamente, num ensaio controlado randomizado, em indivíduos do sexo masculino com sobrepeso ou obesidade, com idade compreendida entre os 40 e os 65 anos, não se verificou nenhum efeito observável sobre a tolerância à glicose, sensibilidade à insulina ou secreção de insulina, a partir da ingestão de cápsulas de EGCG, 400 mg durante 8 semanas¹⁰¹.

Noutro estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, 50 pacientes com DM tipo 2 consumiram 2 comprimidos por dia, cada um com 300mg de EGCG, durante 2 meses, tendo-se verificado um aumento da capacidade antioxidante, diminuição de TG, do colesterol total, da pressão arterial e do índice aterogenico¹⁰². Em contraste com este estudo, em indivíduos com DM que receberam 2 cápsulas de extrato da EGCG (cada uma com 560mg), durante 20 semanas, não se verificou nenhuma melhoria na capacidade antioxidante total¹⁰³.

Resumindo, alguns estudos indicam que o chá e os seus componentes bioativos poderiam ser utilizados para a prevenção e tratamento do DM e respetivas complicações.

Não obstante aos seus resultados benéficos, deve ser referido que vários ensaios clínicos apresentam resultados contraditórios, sendo notório que pacientes diabéticos, especialmente com menor duração de DM, apresentam benefícios na prevenção das complicações associadas à diabetes. No entanto, em pacientes diabéticos com complicações diabéticas mais agudas, os resultados são mais díspares. Posto isto, são necessários mais ensaios clínicos para se poder averiguar em que situações o chá verde poderá trazer benefícios para a DM e as suas complicações¹⁰⁴.

4.4 Cancro

Atualmente, os tratamentos existentes para os vários tipos de cancro ainda provocam bastantes efeitos adversos. Desta forma, a EGCG do chá verde tem atraído muita atenção, dada a sua elevada capacidade antioxidante e atividade anti-inflamatória, que também é potencialmente benéfica para exercer propriedades anticancerígenas, como se apresenta no esquema da figura 10⁵⁸.

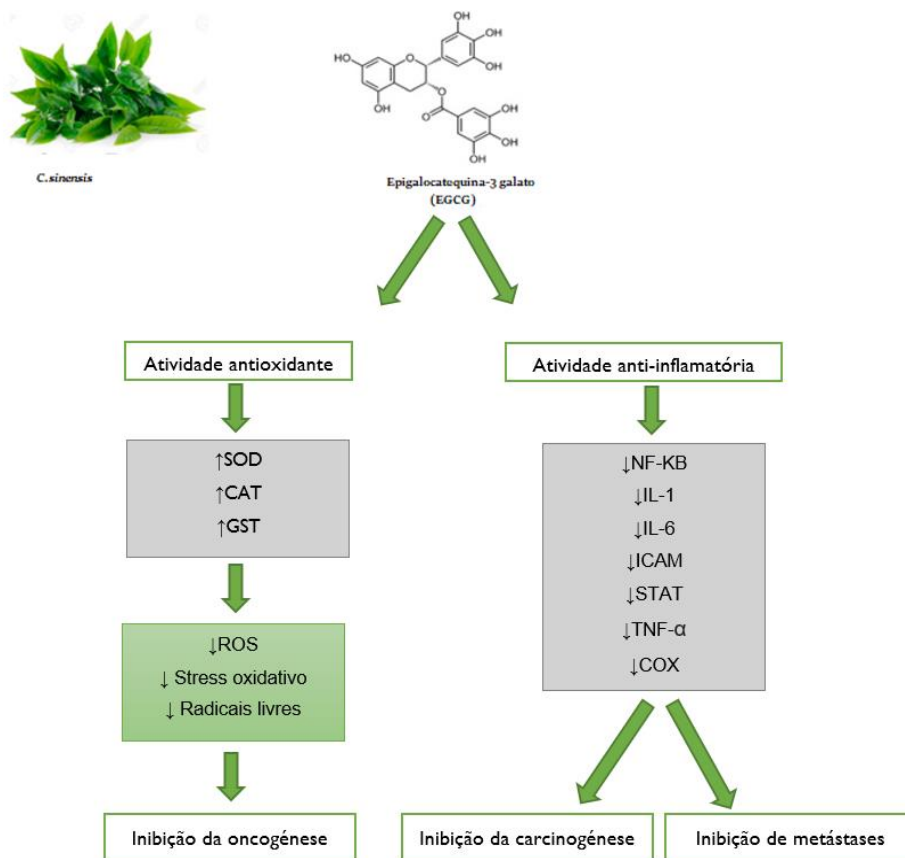


Figura 10 - Potencial atividade antioxidante e anti-inflamatória da EGCG do chá verde no cancro⁵⁸

A EGCG é um antioxidante popular e extingue as ROS que auxiliam no dano oxidativo do ácido desoxirribonucleico (ADN), na promoção de tumores e na mutagenese, sendo assim poderá conduzir a efeitos antitumorais. A capacidade antioxidante foi observada em estudos *in vitro* e também em modelos animais e seres humanos, já demonstrada em estudos anteriormente referidos.

No entanto, uma alta concentração da EGCG causa a sua auto-oxidação, atuando como pró-oxidante, através da produção de radicais hidroxilo e peróxido de hidrogénio (H_2O_2) que afetam a citotoxicidade¹¹. Os designados efeitos pró-oxidantes, aparentemente são responsáveis pela indução da apoptose em células tumorais, podem igualmente induzir sistemas antioxidantes endógenos em tecidos normais, protegendo-os contra a agressão cancerígena. Assim, o aumento da capacidade antioxidante endógena poderia ser mais relevante antes da exposição aos agentes carcinogénicos, enquanto a morte celular (induzida pelos efeitos pró-oxidantes) pode ser mais importante para eliminar as células mutadas e limitar o crescimento tumoral¹⁰⁵.

A inibição do processo de angiogênese é considerada uma das estratégias de tratamento do cancro. A angiogênese é estimulada pela produção de vários fatores de crescimento, incluindo o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF)⁵⁸.

A hipoxia e as ROS causam a ativação do fator indutível de hipoxia (HIF-1) e NF- κ B, os quais estimulam a expressão do VEGF. Para testar essa hipótese, Gu *et al.* realizaram um ensaio *in vivo*, no qual utilizaram 16 camundongos C57BL/6 fêmeas com células de adenocarcinoma mamário. O grupo experimental recebeu EGCG (100 mg/kg/dia) durante 4 semanas. Neste estudo, os autores verificaram que as inibições significativas do crescimento tumoral e da angiogênese tumoral do cancro da mama em camundongos femininos por EGCG estavam associadas à supressão da ativação do HIF-1 α e NF- κ B e à diminuição da expressão do VEGF em células de carcinoma mamário¹⁰⁶.

Estudos realizados *in vivo* e *in vitro* demonstraram a alta probabilidade de propriedades anticancerígenas da EGCG serem devido à sua capacidade de induzir morte celular programada. Células do carcinoma hepatocelular foram tratadas com 10 e 30 μ g/ml de EGCG e incubadas por 24 horas, observando-se uma menor expressão de Bcl-2 (proteína anti-apoptótica) e NF- κ B, houve uma maior expressão da proteína apoptótica Bax, da caspase-3 e da caspase-9, de forma dose-dependente. Os resultados deste estudo indicaram que a paragem do ciclo G0/G1, induzida por EGCG, de células do carcinoma hepatocelular, ocorreu também através do aumento da expressão do gene supressor de tumor p53, que, eventualmente, resulta em morte celular apoptótica¹⁰⁷.

Torello *et al.* realizaram um estudo *in vivo* em camundongos com leucemia, sendo que, durante 5 dias, lhes foram administrados 250 mg/kg de chá verde, ao fim dos quais se verificou uma indução da apoptose de células leucémicas e uma ativação da caspase-3 e da caspase-9¹⁰⁸.

A modificação nas proteínas apoptóticas e anti-apoptóticas e a redução das caspases foram observadas em diversos tipos de cancro¹⁰⁸.

Para além dos mecanismos supracitados, os polifenóis do chá verde podem ter uma ação inibitória na migração e invasão das células tumorais. O transdutor de sinais e ativador de transcrição 3 (STAT3) é um tipo de oncogene, que apoia a sobrevivência celular, a proliferação, a motilidade e a progressão das células cancerosas, este pode ser ativado através da ligação de interleucinas, como a IL-6 e IL-1. Uma vez ativado, o STAT3 promove a tradução de genes anti-apoptóticos de células. Num estudo realizado em carcinoma de células escamosas, verificou-se que a EGCG inibiu a ativação da STAT3, desempenhando assim um papel vital na supressão do crescimento, invasão e migração de células cancerígenas, por interferir na via de sinalização do STAT3^{109,60}.

Num modelo de rato singênico, a expressão de matriz metalopectidase-2 (MMP-2) e matriz metalopectidase-9 (MMP-9) apresentaram-se reduzidas com o tratamento de EGCG, sugerindo que este pode ser um agente terapêutico potencial para inibir a invasão e metástases de tumores¹¹⁰. Camundongos fêmeas com células cancerígenas induzidas foram aleatoriamente distribuídos em diferentes grupos, aos quais foram administradas diferentes doses de EGCG, entre 0 e 100mg/kg. Observou-se, então, a modulação da Bax e Bcl-2 e uma significativa redução da MMP-9, de forma dose-dependente¹¹¹.

Na últimas décadas, têm decorrido investigações aprofundadas acerca do importante papel dos mecanismos epigenéticos na iniciação e progressão da carcinogênese. O epigenoma do cancro inclui, geralmente, a hipermetilação do ADN em locais específicos. As catequinas inibem a metilação do ADN, constituindo um mecanismo epigenético importante na inativação de genes supressores tumorais e genes reparadores do ADN, através da supressão direta de ADN metiltransferases (DNMT), ou indireta, pelo aumento dos níveis de S-adenosil-L-homocisteína, potente inibidor não competitivo das DNMT. Numa linha celular do cólon, tratada com EGCG observaram uma reativação da expressão de genes silenciados por hipermetilação do ADN.

Para além disso, é sugerido na literatura que a EGCG atua como um modulador de micro ácidos ribonucleicos (miRNAs), podendo inibir a atividade de miRNAs oncogénicas ou promover miRNAs com atividade de supressão de tumores. Vários são os estudos *in vitro* realizados que comprovam a eficácia da EGCG na modulação epigenética, por exemplo, nas linhas celulares SH-SY5Y e SK-N-DZ, tratamento com 50 microMolar (μM) de EGCG aumentou da expressão de três supressores tumorais (miR-7-1, miR-34a e miR-99a), contribuindo, assim, para a indução da apoptose¹¹².

Existem, no entanto, outros estudos *in vitro* em que o tratamento com EGCG não obteve efeitos significativos na alteração epigenética. Além disso, as observações de estudos *in vivo* que investigam os efeitos da EGCG na reversão da hipermetilação e na reativação de genes silenciados são inconclusivas¹¹³.

Além dos ensaios *in vitro* e *in vivo*, são necessários ensaios clínicos para investigar a ação da EGCG na prevenção do cancro. Consultado o *clinicaltrials.gov*, no dia 18 junho de 2022, foi possível encontrar mais de 100 estudos em curso ou concluídos, utilizando as palavras “cancro” e “chá”, e cerca de 44 estudos em curso ou concluídos, recorrendo às palavras “cancro” e “EGCG”. No entanto, no universo dos estudos concluídos, são poucos os que apresentavam resultados.

Seguidamente são referidos alguns ensaios clínicos, respetivos à aplicação dos polifenóis do chá verde, especialmente da EGCG, cuja informação é completada com a tabela apresentada no anexo 7.

Num ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado, na qual os participantes foram considerados inelegíveis para o estudo se já tivessem tido cancro da mama ou qualquer outro, nos últimos 5 anos, e obrigatoriamente tinham de ser do sexo feminino e com idade compreendida entre os 50 e os 70 anos. Foram selecionadas 538 mulheres na pós-menopausa, saudáveis, aleatoriamente atribuídas ao grupo experimental, e 537 mulheres para o grupo placebo. As mulheres do grupo experimental tomaram, por via oral, 4 cápsulas de catequinas com 1315 mg, incluindo 843 mg da EGCG diariamente, durante 1 ano. No final, não foram registados efeitos significativos na diminuição da percentagem de densidade mamográfica (PMD). No entanto, nas mulheres mais jovens (50 a 55 anos), a suplementação de chá verde reduziu significativamente a PMD em 4,40% em comparação com o placebo¹¹⁴. Da mesma forma, outro estudo de intervenção, em que ocorreu ingestão diária de extrato de chá verde de 800 mg, 1200 mg e 1600 mg da EGCG durante 6 meses, não se obtiveram resultados significativos para a prevenção do cancro da mama.¹¹⁵

Um ensaio transversal único e randomizado pretendeu avaliar o perfil de segurança e a interação farmacocinética do chá verde em combinação com o tamoxifeno, dado que muitos pacientes com cancro utilizam suplementos de chá verde em combinação com a sua terapêutica anticancerígena. Para este ensaio clínico, foram selecionados 14 indivíduos com cancro da mama, tratados com tamoxifeno há, pelo menos, 3 meses. Estes indivíduos foram tratados, consecutivamente, com monoterapia de tamoxifeno, durante 28 dias, e combinação com suplementos de chá verde 1g 2vezes ao dia, contendo 300 mg EGCG durante 14 dias (ou vice-versa). Este estudo demonstrou a ausência de uma interação farmacocinética entre suplementos de chá verde e tamoxifeno. No entanto, foram registadas reações adversas, como dor de cabeça, efeitos colaterais gastrointestinais (por exemplo, obstipação e dispepsia), alterações nos parâmetros bioquímicos do fígado (AST, ALT, GGT), aumento de creatinina, diminuição da contagem de plaquetas e poliúria, estes relatados com maior frequência durante o tratamento com chá verde, em comparação com o tratamento apenas com tamoxifeno¹¹⁶.

Num ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, foi avaliado o consumo de extrato de chá verde em 97 homens com neoplasia intraepitelial de alto grau (HGPIIN) e/ou proliferação pequena atípica (ASAP), e em homens entre os 30 e os 80 anos, com diagnóstico comprovado de HGPIIN e/ou ASAP há menos de 3 meses, sem histórico de doença hepática ou renal. Foram selecionados 49 sujeitos para o grupo experimental e 48 para o grupo placebo

do estudo. Assim, o grupo experimental ingeriu diariamente, juntamente com os alimentos, uma mistura padronizada de chá verde descafeinado, contendo 400 mg de EGCG, durante 12 meses, não tendo sido observadas alterações significativas, em comparação com o grupo controle, com exceção de uma única náusea de grau III relatada, que pode estar relacionada com a EGCG¹¹⁷.

Em conclusão, os resultados dos estudos *in vitro* e *in vivo* sugerem que a suplementação com extrato de chá verde reduz o risco de alguns câncros. No entanto, em ensaios clínicos, não se verificaram efeitos significativos na prevenção e/ou tratamento do cancro. Para além disso, são necessários mais ensaios *in vivo* e clínicos que avaliem a interação entre os polifenóis do chá e os medicamentos utilizados no tratamento desta doença.

5. Biodisponibilidade, Toxicidade e Segurança

No que se refere à biodisponibilidade da EGCG, estudos farmacocinéticos pré-clínicos indicam que a mesma apresenta baixa biodisponibilidade oral, principalmente em humanos. A baixa biodisponibilidade está, provavelmente, associada à sua baixa solubilidade no fluido gastrointestinal, à absorção lenta e difícil, ao rápido metabolismo e ao sistema de eliminação e distribuição tecidual. Uma vez que, componentes do sistema de transporte de efluxo glicoproteína P (P-gp) e proteínas associadas à resistência a múltiplas drogas presentes na superfície intestinal reduzem a absorção da EGCG. A hidrólise pela microflora intestinal e o metabolismo hepático a que a EGCG está sujeita também contribui para uma menor biodisponibilidade e propicia ao aparecimento de metabolitos da mesma na urina e no plasma. Outro fator que conduz a uma baixa biodisponibilidade é a estabilidade da EGCG, que depende tanto do pH como da temperatura, sendo que em determinadas condições pode ocorrer a degradação da molécula. Quando administrada pela via oral, a EGCG encontra uma faixa de pH entre 1,5 – 8,5, sendo estável na faixa de pH 2.0-5.5 e torna-se instável em pH alcalino. Além da instabilidade induzida pelo pH, as condições variáveis de temperatura também podem afetar significativamente a estabilidade da EGCG. Resultante das variações de pH e temperatura, pode ocorrer a auto-oxidação da EGCG, maioritariamente num pH neutro e básico e uma temperatura inferior a 44°C, enquanto com o pH superior a 5,5 e uma temperatura superior a 44°C, pode ocorrer a epimerização.

Estudos com voluntários humanos demonstraram que a concentração plasmática máxima da EGCG foi detetada entre 1,4 - 2,4 horas após a ingestão da preparação de chá,

com um tempo de meia-vida de 5 – 5,5 horas, tendo sido excretado, maioritariamente, pela bÍlis para as fezes.

A baixa biodisponibilidade da EGCG conduz à utilização de doses mais altas e em jejum pode conduzir a reações adversas. Segundo testes subagudos subcrônicos e crnicos, a EGCG pode conduzir à hepatotoxicidade, a distúrbios gastrointestinais (diarreia e vômitos), a efeitos estimuladores do sistema nervoso (ansiedade, dor de cabeça, insnia, tremores, etc.), a efeitos inibitórios na absorção intestinal de ferro e ácido flico, assim como a efeitos inibitórios no metabolismo de enzimas do citocromo p450 (CYP450), o que é importante considerar aquando da sua combinação com medicamentos³².

A interação entre o chá verde e o ácido flico, a nÍvel da absorção intestinal, diminui a biodisponibilidade do ácido flico e, portanto, não é recomendado para mulheres grávidas ou doentes com anemia megaloblástica. Há ainda relatos de casos que sugerem que o teor de vitamina K no chá verde pode antagonizar o efeito anticoagulante da varfarina. Desta forma, o chá está contraindicado em indivÍduos com úlceras gsticas e duodenais, com problemas cardiovasculares, ou distúrbios como hipertensão, arritmia e hipertireoidismo¹¹⁸. De acordo com a Agência Europeia de Segurança Alimentar, as doses de EGCG acima ou equivalentes a 800 mg/dia causam um aumento das reações adversas supracitadas. A Farmacopeia dos Estados Unidos recomenda que não se consume chá verde de estômago vazio, nem quando existe um problema hepático, devendo ser interrompida a sua ingestão e consultado um profissional de saúde quando, após o seu consumo, ocorram problemas hepáticos, como dor abdominal, urina escura ou icterÍcia¹¹⁹.

A EGCG tem um potencial benéfico para a saúde, mas a sua aplicação clÍnica é limitada, dado que a sua biodisponibilidade oral é baixa³². Para melhorar a biodisponibilidade dos polifenóis do chá, têm sido investigadas as tecnologias de encapsulamento. Assim, diferentes tipos de nanopartÍculas (NPs) foram desenvolvidas como portadoras de EGCG, incluindo nanopartÍculas à base de lipÍdios, de polÍmeros, de carboidratos, de proteÍnas e de metal. Siddiqui et al. utilizaram NPs, cido polilático (PLA) e polietilenoglicol (PEG) para produzir EGCG encapsulada, que revelou um rendimento 10 vezes maior. Para além disso, as NPs de PLA-PEG são biodegradáveis e rapidamente degradadas pela endocitose, minimizando, assim, a citotoxicidade indesejvel¹²⁰.

Num estudo *in vivo*, em ratos com nefropatia, foi avaliado o uso de NPs da EGCG, as quais aumentaram a biodisponibilidade da mesma em mais de 2,4 vezes, em comparação com o grupo de controlo, no qual não haviam sido usadas¹²¹.

A nanotecnologia desempenha um papel importante para as propriedades medicinais da EGCG, dado que, com uma determinada concentração da EGCG encapsulada, se consegue uma maior biodisponibilidade e menos efeitos tóxicos¹²⁰. Para além disso, a EGCG encapsulada representa uma promissora estratégia de entrega de medicamentos para o tratamento de doenças¹²². No entanto, é necessário avaliar as limitações da nanotecnologia, bem como determinar a capacidade dos nanomateriais de aumentarem a biodisponibilidade dos compostos encapsulados, sendo que uma maior absorção desses compostos pode causar citotoxicidade celular¹²⁰.

Apesar de os resultados relatados *in vivo* serem promissores, a segurança das nanopartículas carece de uma investigação mais aprofundada. Portanto, há necessidade de mais ensaios *in vivo* e ensaios clínicos para uma maior elucidação sobre os mecanismos celulares de ação dos polifenóis e o efeito do encapsulamento na eficácia e segurança sobre a saúde humana.

6. Conclusão

O presente trabalho de revisão bibliográfica permitiu compilar informações científicas relevantes no âmbito da *C. sinensis* e as suas potenciais propriedades benéficas para a saúde. A maioria dos benefícios do chá tem sido associada a diferentes compostos bioativos, principalmente compostos fenólicos, e especificamente as catequinas, entre as quais a EGCG, que demonstra regular vários alvos moleculares em diversas doenças, o que originou vários estudos pré-clínicos bem-sucedidos.

No entanto, apenas um número limitado de estudos foi capaz de expor o impacto distinto que a EGCG pode ter na prevenção e/ou tratamento dessas doenças. As falhas dos ensaios clínicos são atribuídas à biodisponibilidade variável da EGCG, às discrepâncias das doses administradas nos diferentes estudos, à diversidade da duração do tratamento, à distribuição de compostos do chá verde, à heterogeneidade quanto ao método de preparação do chá, ao tempo de infusão, à quantidade de folhas secas utilizadas, à qualidade do chá, à frescura das folhas e à temperatura a que as enzimas foram desnaturadas. Estas são, de facto, variáveis difíceis de controlar entre os vários estudos, tornando difícil a determinação da quantidade exata e terapeuticamente eficaz de chá verde a ser ingerida.

Por outro lado, quantidade de informação sobre a biodisponibilidade dos compostos do chá verde após consumo em humanos é limitada, sendo necessário efetuar ensaios mais

robustos em humanos, e desenvolver mais tecnologias para melhorar a sua biodisponibilidade, assim como é também imprescindível estimar a dose efetiva de chá verde e dos seus polifenóis para garantir a segurança dos indivíduos.

Em suma, o chá verde pode revelar-se promissor no tratamento de diversas patologias, mas, para tal, é crucial considerar múltiplos aspetos de segurança associados ao seu consumo. Desta forma, torna-se fundamental capacitar os profissionais de saúde com informação científica atualizada relativamente às potencialidades e aos malefícios do chá verde. Neste âmbito, o farmacêutico desempenha um papel muito relevante, uma vez que estabelece um contacto frequente com os utentes, tendo a possibilidade de os aconselhar sobre esta temática.

7. Referências Bibliográficas

1. JIA, Xinxin *et al.* - *Camellia sinensis* (Tea). *Trends in Genetics*. ISSN 0168-9525. 37:2 (2021) 201–202. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tig.2020.10.002>.
2. CHEN, Suming *et al.* - Fermentation quality evaluation of tea by estimating total catechins and theanine using near-infrared spectroscopy. *Vibrational Spectroscopy*. ISSN 09242031. 115:September 2020 (2021) 103278. doi: [10.1016/j.vibspec.2021.103278](https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2021.103278).
3. FAN, Limao *et al.* - Triterpenoid saponins in tea (*Camellia sinensis*) plants: biosynthetic gene expression, content variations, chemical identification and cytotoxicity. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. ISSN 14653478. 72:3 (2021) 308–323. doi: [10.1080/09637486.2020.1798891](https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1798891).
4. GONÇALVES BORTOLINI, Débora *et al.* - Processing, chemical signature and food industry applications of *Camellia sinensis* teas: An overview. *Food Chemistry: X*. ISSN 25901575. 12:October (2021). doi: [10.1016/j.fochx.2021.100160](https://doi.org/10.1016/j.fochx.2021.100160).
5. ZHANG, Liang *et al.* - Chemistry and Biological Activities of Processed *Camellia sinensis* Teas: A Comprehensive Review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. ISSN 15414337. 18:5 (2019) 1474–1495. doi: [10.1111/1541-4337.12479](https://doi.org/10.1111/1541-4337.12479).
6. TANG, Guo Yi *et al.* - Health functions and related molecular mechanisms of tea components: An update review. *International Journal of Molecular Sciences*. ISSN 14220067. 20:24 (2019) 1–38. doi: [10.3390/ijms20246196](https://doi.org/10.3390/ijms20246196).
7. ZHAO, Ming *et al.* - Integrated Meta-omics Approaches To Understand the Microbiome of Spontaneous Fermentation of Traditional Chinese Pu-erh Tea. *mSystems*. ISSN 2379-5077. 4:6 (2019). doi: [10.1128/msystems.00680-19](https://doi.org/10.1128/msystems.00680-19).
8. PARDAU, Madelein D. *et al.* - Antioxidant and anti-inflammatory properties of *Ilex guayusa* tea preparations: a comparison to *Camellia sinensis* teas. *Food and Function*. ISSN 2042650X. 8:12 (2017) 4601–4610. doi: [10.1039/C7FO01067B](https://doi.org/10.1039/C7FO01067B).
9. TANAKA, Takashi; MATSUO, Yosuke - Production Mechanisms of Black Tea Polyphenols. *Chemical & pharmaceutical bulletin. Japan*. ISSN 1347-5223. 68:12 (2020) 1131–1142. doi: [10.1248/cpb.c20-00295](https://doi.org/10.1248/cpb.c20-00295).

10. SHI, Jiang *et al.* - Updates on the chemistry, processing characteristics, and utilization of tea flavonoids in last two decades (2001-2021). *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. ISSN 15497852. 0:0 (2021) 1–28. doi: 10.1080/10408398.2021.2007353.
11. NAVEED, Muhammad *et al.* - Pharmacological values and therapeutic properties of black tea (*Camellia sinensis*): A comprehensive overview. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. ISSN 19506007. 100:November 2017 (2018) 521–531. doi: 10.1016/j.biopha.2018.02.048.
12. ZHAO, Cai Ning *et al.* - Phenolic profiles and antioxidant activities of 30 tea infusions from green, black, oolong, white, yellow and dark teas. *Antioxidants*. ISSN 20763921. 8:7 (2019) 9–13. doi: 10.3390/antiox8070215.
13. ZENG, Lanting *et al.* - Formation of Volatile Tea Constituent Indole during the Oolong Tea Manufacturing Process. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. ISSN 15205118. 64:24 (2016) 5011–5019. doi: 10.1021/acs.jafc.6b01742.
14. SHEIBANI, Ershad *et al.* - Changes in flavor volatile composition of oolong tea after panning during tea processing. *Food Science & Nutrition*. ISSN 2048-7177. 4:3 (2016) 456–468. doi:10.1002/fsn3.307.
15. RAWAT, Renu *et al.* - Characterization of volatile components of Kangra orthodox black tea by gas chromatography-mass spectrometry. *Food Chemistry*. ISSN 0308-8146. 105:1 (2007) 229–235. doi:10.1016/j.foodchem.2007.03.071.
16. ZHANG, Shaoxiong *et al.* - Neuroprotective effects of oolong tea extracts against glutamate-induced toxicity in cultured neuronal cells and β -amyloid-induced toxicity in *Caenorhabditis elegans*. *Food & function*. England. ISSN 2042-650X . 11:9 (2020) 8179–8192. doi: 10.1039/d0fo01072c.
17. DUAN, Pengfei *et al.* - Oolong tea drinking boosts calcaneus bone mineral density in postmenopausal women: a population-based study in southern China. *Archives of osteoporosis*. England. ISSN 1862-3514. 15:1 (2020) 49. doi: 10.1007/s11657-020-00723-6.
18. ZHANG, Simeng *et al.* - Subacute Ingestion of Caffeine and Oolong Tea Increases Fat Oxidation without Affecting Energy Expenditure and Sleep Architecture: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded Cross-Over Trial. *Nutrients*. ISSN 2072-6643. 12:12 (2020). doi: 10.3390/nu12123671.

19. LIU, Zhibin *et al.* - Salivary Microbiota Shifts under Sustained Consumption of Oolong Tea in Healthy Adults. *Nutrients*. ISSN 2072-6643. 12:4 (2020). doi: 10.3390/nu12040966.
20. ZHU, Ming Zhi *et al.* - Microbial bioconversion of the chemical components in dark tea. *Food Chemistry*. ISSN 18737072. 312:September 2019 (2020). doi: 10.1016/j.foodchem.2019.126043.
21. LIU, Jun-Yu *et al.* - Effects of bioactive components of Pu-erh tea on gut microbiomes and health: A review. *Food Chemistry*. ISSN 0308-8146. 353:2021) 129439. doi: 10.1016/j.foodchem.2021.129439.
22. WANG, Sunan *et al.* - Chemical constituents and biological properties of Pu-erh tea. *Food Research International*. ISSN 18737145. 154:August 2021 (2022) 110899. doi: 10.1016/j.foodres.2021.110899.
23. XING, Lujuan *et al.* - Recent Advances in the Understanding of the Health Benefits and Molecular Mechanisms Associated with Green Tea Polyphenols. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. ISSN 15205118. 67:4 (2019) 1029–1043. doi: 10.1021/acs.jafc.8b06146.
24. WANG, Sunan *et al.* - Chemical constituents and biological properties of Pu-erh tea. *Food Research International*. ISSN 0963-9969. 154:2022) 110899. doi: 10.1016/j.foodres.2021.110899.
25. WANG, Sunan *et al.* - Chemical constituents and biological properties of Pu-erh tea. *Food Research International*. ISSN 18737145. 154:December 2021 (2022) 110899. doi: 10.1016/j.foodres.2021.110899.
26. HUANG, Fengjie *et al.* - Theabrownin from Pu-erh tea attenuates hypercholesterolemia via modulation of gut microbiota and bile acid metabolism. *Nature Communications*. ISSN 2041-1723. 10:1 (2019) 4971. doi: 10.1038/s41467-019-12896-x.
27. XU, Jingyi *et al.* - Yellow tea (*Camellia sinensis* L.), a promising Chinese tea: Processing, chemical constituents and health benefits. *Food Research International*. ISSN 18737145. 107:September 2017 (2018) 567–577. doi: 10.1016/j.foodres.2018.01.063.
28. FAN, Fang Yuan *et al.* - Effect of Yellowing Duration on the Chemical Profile of Yellow Tea and the Associations with Sensory Traits. *Molecules*. ISSN 14203049. 27:3 (2022). doi: 10.3390/molecules27030940.

29. HAN, Zhuo Xiao *et al.* - Green tea flavour determinants and their changes over manufacturing processes. *Food Chemistry*. ISSN 18737072. 212:2016) 739–748. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.06.049.
30. FARKASH, Yosi *et al.* - Green Tea Polyphenols and Padma Hepaten Inhibit *Candida albicans* Biofilm Formation. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. ISSN 17414288. 2018:2018). doi: 10.1155/2018/1690747.
31. ZHONG, Ying; SHAHIDI, Fereidoon - Lipophilized epigallocatechin gallate (EGCG) derivatives as novel antioxidants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. ISSN 00218561. 59:12 (2011) 6526–6533. doi: 10.1021/jf201050j.
32. SAMANTA, Saptadip - Potential Bioactive Components and Health Promotional Benefits of Tea (*Camellia sinensis*). *Journal of the American College of Nutrition*. ISSN 15411087. 2020). doi: 10.1080/07315724.2020.1827082.
33. JAKUBCZYK, Karolina *et al.* - Antioxidant properties and nutritional composition of matcha green tea. *Foods*. ISSN 23048158. 9:4 (2020). doi: 10.3390/foods9040483.
34. ČÍŽKOVÁ, Helena *et al.* - Authenticity evaluation of tea-based products. *Czech Journal of Food Sciences*. ISSN 12121800. 26:4 (2008) 259–267. doi: 10.17221/10/2008-cjfs.
35. KOCHMAN, Joanna *et al.* - Health Benefits and Chemical Composition of Matcha Green Tea: A Review. *Molecules* (Basel, Switzerland). ISSN 14203049. 26:1 (2020). doi: 10.3390/molecules26010085.
36. SAKURAI, Keisuke *et al.* - Effects of matcha green tea powder on cognitive functions of community-dwelling elderly individuals. *Nutrients*. ISSN 20726643. 12:12 (2020) 1–15. doi: 10.3390/nu12123639.
37. ADNAN, Muhammad *et al.* - Chemical composition and sensory evaluation of tea (*Camellia sinensis*) commercialized in Pakistan. *Pakistan Journal of Botany*. ISSN 05563321. 45:3 (2013) 901–907.
38. KANEKO, Shu *et al.* - Molecular and sensory studies on the umami taste of Japanese green tea. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. ISSN 00218561. 54:7 (2006) 2688–2694. doi: 10.1021/jf0525232.
39. SENGER, Ana Elisa Vieira; SCHWANKE, Carla H. A; GOTTLIEB, Maria Gabriela Valle -

Green tea (*Camellia sinensis*) and its functional properties on transmissible chronic diseases. *Scientia Medica*. 20:51 (2010) 292–300.

40. XIA, Xiaoyan *et al.* - Combination of white tea and peppermint demonstrated synergistic antibacterial and anti-inflammatory activities. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. ISSN 10970010. 101:6 (2021) 2500–2510. doi: 10.1002/jsfa.10876.

41. YANG, Chen *et al.* - Application of metabolomics profiling in the analysis of metabolites and taste quality in different subtypes of white tea. *Food Research International*. ISSN 18737145. 106:January (2018) 909–919. doi: 10.1016/j.foodres.2018.01.069.

42. TENORE, Gian Carlo *et al.* - In vitro hypoglycaemic and hypolipidemic potential of white tea polyphenols. *Food Chemistry*. ISSN 18737072. 141:3 (2013) 2379–2384. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.04.128.

43. CHEN, Qincao *et al.* - Aroma formation and dynamic changes during white tea processing. *Food Chemistry*. ISSN 0308-8146. 274:2019) 915–924. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.09.072.

44. CHEN, Qincao *et al.* - Metabolomics combined with proteomics provides a novel interpretation of the changes in nonvolatile compounds during white tea processing. *Food Chemistry*. ISSN 0308-8146. 332:2020) 127412. doi:10.1016/j.foodchem.2020.127412.

45. YANG, Chung S. *et al.* - Mechanisms of body weight reduction and metabolic syndrome alleviation by tea. *Molecular Nutrition and Food Research*. ISSN 16134133. 60:1 (2016) 160–174. doi: 10.1002/mnfr.201500428.

46. LUO, Kun *et al.* - White tea and its active polyphenols lower cholesterol through reduction of very-low-density lipoprotein production and induction of LDLR expression. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. France. ISSN 1950-6007. 127:2020) 110146. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110146.

47. SHANG, Ao *et al.* - Molecular mechanisms underlying health benefits of tea compounds. *Free Radical Biology and Medicine*. ISSN 18734596. 172:March (2021) 181–200. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.06.006.

48. KOCH, Wojciech *et al.* - Applications of tea (*Camellia sinensis*) and its active constituents in cosmetics. *Molecules*. ISSN 14203049. 24:23 (2019) 1–28. doi: 10.3390/molecules24234277.

49. YAN, Zhaoming *et al.* - Antioxidant mechanism of tea polyphenols and its impact on health benefits. *Animal Nutrition*. ISSN 24056383. 6:2 (2020) 115–123. doi: 10.1016/j.aninu.2020.01.001.
50. MUSIAL, Claudia; KUBAN-JANKOWSKA, Alicja; GORSKA-PONIKOWSKA, Magdalena - Beneficial Properties of Green Tea Catechins. *International journal of molecular sciences*. ISSN 1422-0067. 21:5 (2020). doi: 10.3390/ijms21051744.
51. TRUONG, Van Long; JEONG, Woo Sik - Cellular defensive mechanisms of tea polyphenols: Structure-activity relationship. *International Journal of Molecular Sciences*. ISSN 14220067. 22:17 (2021). doi: 10.3390/ijms22179109.
52. BERNATONIENE, Jurga; KOPUSTINSKIENE, Dalia Marija - The Role of Catechins in Cellular Responses to Oxidative Stress. *Molecules*. ISSN 14203049. 23:4 (2018) 1–11. doi: 10.3390/molecules23040965.
53. LEGEAY, Samuel *et al.* - Epigallocatechin Gallate: A Review of Its Beneficial Properties to Prevent Metabolic Syndrome. *Nutrients*. ISSN 2072-6643. 7:7 (2015) 5443–5468. doi: 10.3390/nu7075230.
54. ALMATROOD, Saleh A. *et al.* - Potential therapeutic targets of epigallocatechin gallate (EGCG), the most abundant catechin in green tea, and its role in the therapy of various types of cancer. *Molecules*. ISSN 14203049. 25:14 (2020). doi: 10.3390/molecules25143146.
55. JEGANATHAN, Brasathe *et al.* - Genetic Variation of Flavonols Quercetin, Myricetin, and Kaempferol in the Sri Lankan Tea (*Camellia sinensis* L.) and Their Health-Promoting Aspects. *International journal of food science*. ISSN 2314-5765. 2016:2016) 6057434. doi: 10.1155/2016/6057434.
56. GUO, Xiao-Yuan *et al.* - Polyphenol oxidase dominates the conversions of flavonol glycosides in tea leaves. *Food Chemistry*. ISSN 0308-8146. 339:2021) 128088. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.128088.
57. ZOU, Haoyang *et al.* - A review on pharmacological activities and synergistic effect of quercetin with small molecule agents. *Phytomedicine*. ISSN 0944-7113. 92:2021) 153736. doi: 10.1016/j.phymed.2021.153736.
58. NICKEL, Thomas *et al.* - Immunoregulatory effects of the flavonol quercetin in vitro and

in vivo. *European Journal of Nutrition*. ISSN 14366207. 50:3 (2011) 163–172. doi: 10.1007/s00394-010-0125-8.

59. REN, Jie *et al.* - Recent progress regarding kaempferol for the treatment of various diseases. *Experimental and therapeutic medicine*. ISSN 1792-0981 (Print). 18:4 (2019) 2759–2776. doi: 10.3892/etm.2019.7886.

60. BLAHOVA, Jana *et al.* - Pharmaceutical Drugs and Natural Therapeutic Products for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmaceuticals* (Basel, Switzerland). ISSN 1424-8247 (Print). 14:8 (2021). doi: 10.3390/ph14080806.

61. MAGALHÃES, Bárbara Elizabeth Alves De; SANTOS, Walter Nei Lopes Dos - Capacidade Antioxidante E Conteúdo Fenólico De Infusões E Decocções De Ervas Medicinais. 2021) 234–347. doi: 10.37885/210203148.

62. VUONG, Quan V.; BOWYER, Michael C.; ROACH, Paul D. - L-Theanine: Properties, synthesis and isolation from tea. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. ISSN 00225142. 91:11 (2011) 1931–1939. doi: 10.1002/jsfa.4373.

63. SAEED, Muhammad *et al.* - L-theanine: an astounding sui generis amino acid in poultry nutrition. *Poultry Science*. ISSN 15253171. 99:11 (2020) 5625–5636. doi: 10.1016/j.psj.2020.07.016.

64. BUTT, M. S. *et al.* - Black Tea Polyphenols: A Mechanistic Treatise. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. ISSN 15497852. 54:8 (2014) 1002–1011. doi: 10.1080/10408398.2011.623198.

65. PEREIRA-CARO, Gema *et al.* - Bioavailability of Black Tea Theaflavins: Absorption, Metabolism, and Colonic Catabolism. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. ISSN 15205118. 65:26 (2017) 5365–5374. doi: 10.1021/acs.jafc.7b01707.

66. TAN, Qingyun *et al.* - Structure-Activity Relationship Analysis on Antioxidant and Anticancer Actions of Theaflavins on Human Colon Cancer Cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. ISSN 15205118. 67:1 (2019) 159–170. doi: 10.1021/acs.jafc.8b05369.

67. LI, Xinlei *et al.* - Neuroprotective and anti-amyloid β effect and main chemical profiles of white tea: Comparison against green, oolong and Black tea. *Molecules*. ISSN 14203049. 24:10 (2019). doi: 10.3390/molecules24101926.

68. PERVIN, Monira *et al.* - Beneficial Effects of Green Tea Catechins on Neurodegenerative Diseases. *Molecules*. ISSN 14203049. 23:6 (2018) 1–17. doi: 10.3390/molecules23061297.
69. KIM, Tae Il *et al.* - L-Theanine, an amino acid in green tea, attenuates β -amyloid-induced cognitive dysfunction and neurotoxicity: Reduction in oxidative damage and inactivation of ERK/p38 kinase and NF- κ B pathways. *Free Radical Biology and Medicine*. ISSN 08915849. 47:11 (2009) 1601–1610. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.09.008.
70. WONG, Melody; SIRISENA, Sameera; NG, Ken - Phytochemical profile of differently processed tea: A review. *Journal of Food Science*. ISSN 17503841. 87:5 (2022) 1925–1942. doi: 10.1111/1750-3841.16137.
71. ZHANG, Shuang *et al.* - The pharmacological activity of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) on Alzheimer's disease animal model: A systematic review. *Phytomedicine*. ISSN 1618095X. 79:May (2020) 153316. doi: 10.1016/j.phymed.2020.153316.
72. CASCELLA, Marco *et al.* - The efficacy of Epigallocatechin-3-gallate (green tea) in the treatment of Alzheimer's disease: An overview of pre-clinical studies and translational perspectives in clinical practice. *Infectious Agents and Cancer*. ISSN 17509378. 12:1 (2017) 1–7. doi: 10.1186/s13027-017-0145-6.
73. LENG, Fangda; EDISON, Paul - Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nature reviews. Neurology*. England. ISSN 1759-4766. 17:3 (2021) 157–172. doi: 10.1038/s41582-020-00435-y.
74. PAYNE, Ashley *et al.* - Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG): New Therapeutic Perspectives for Neuroprotection, Aging, and Neuroinflammation for the Modern Age. *Biomolecules*. ISSN 2218273X. 12:3 (2022). doi: 10.3390/biom12030371.
75. TSAI, Cheng Chia *et al.* - Possible nitric oxide mechanism involved in the protective effect of L-theanine on haloperidol-induced orofacial dyskinesia. *Chinese Journal of Physiology*. ISSN 26660059. 62:1 (2019) 17–26. doi: 10.4103/CJP.CJP_8_19.
76. POLITO, Curt Anthony *et al.* - Association of tea consumption with risk of alzheimer's disease and anti-beta-amyloid effects of tea. *Nutrients*. ISSN 20726643. 10:5 (2018). doi: 10.3390/nu10050655.
77. PRASANTH, Mani Iyer *et al.* - A review of the role of green tea (*camellia sinensis*) in

antiphotaging, stress resistance, neuroprotection, and autophagy. *Nutrients*. ISSN 20726643. 11:2 (2019). doi: 10.3390/nu11020474.

78. PARC DE SALUT MAR - Prevention of Cognitive Decline in ApoE4 Carriers With Subjective Cognitive Decline After EGCG and a Multimodal Intervention ((PENSA)) [Em linha] [Consult. 4 set. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01699711>.

79. ARAB, Horrolein *et al.* - The effect of green tea consumption on oxidative stress markers and cognitive function in patients with Alzheimer's disease: A prospective intervention study. *Caspian Journal of Internal Medicine*. ISSN 20086172. 7:3 (2016) 188–194.

80. LI, Fang *et al.* - EGCG Reduces Obesity and White Adipose Tissue Gain Partly Through AMPK Activation in Mice. *Frontiers in pharmacology*. ISSN 1663-9812. 9:2018) 1366. doi: 10.3389/fphar.2018.01366.

81. JAMOUS, Rana M. *et al.* - Antiobesity and Antioxidant Potentials of Selected Palestinian Medicinal Plants. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. ISSN 1741-427X. 2018:2018) 8426752. doi: 10.1155/2018/8426752.

82. CUNHA, Cláudio A. *et al.* - Green tea extract supplementation induces the lipolytic pathway, attenuates obesity, and reduces low-grade inflammation in mice fed a high-fat diet. *Mediators of inflammation*. ISSN 1466-1861. 2013:2013) 635470. doi: 10.1155/2013/635470.

83. PIRES, Bruna De Campos *et al.* - *Camellia Sinensis*: Benefícios No Auxílio Ao Tratamento Da Obesidade/*Camellia Sinensis*: Benefits in Aiding the Treatment of Obesity. *Brazilian Journal of Development*. ISSN 25258761. 7:2 (2021) 15411–15420. doi: 10.34117/bjdv7n2-251.

84. HSU, Chung-Hua *et al.* - Effect of green tea extract on obese women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. England. ISSN 1532-1983. 27:3 (2008) 363–370. doi: 10.1016/j.clnu.2008.03.007.

85. COSTA, Maria Clara Bezerra *et al.* - Efeito da suplementação de catequinas na perda de peso em indivíduos obesos: uma Revisão Sistemática. *Research, Society and Development*. 10:3 (2021) e28510313185. doi: 10.33448/rsd-v10i3.13185.

86. ESMAEELPANAH, Elahe; RAZAVI, Bibi Marjan; HOSSEINZADEH, Hossein - Green tea and metabolic syndrome: A 10-year research update review. *Iranian Journal of Basic Medical*

Sciences. ISSN 20083874. 24:9 (2021) 1159–1172. doi: 10.22038/ijbms.2021.52980.11943.

87. ESSMAT, Ahmed; HUSSEIN, Mohammed Salah - Green tea extract for mild-to-moderate diabetic peripheral neuropathy A randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. ISSN 17443881. 43:January (2021) 101317. doi: 10.1016/j.ctcp.2021.101317.

88. LI, Shuqin *et al.* - Involvement of the PI3K/Akt signal pathway in the hypoglycemic effects of tea polysaccharides on diabetic mice. *International Journal of Biological Macromolecules*. ISSN 0141-8130. 81:2015) 967–974. doi:10.1016/j.ijbiomac.2015.09.037.

89. ZHU, Tiantian *et al.* - Epigallocatechin-3-gallate alleviates type 2 diabetes mellitus via β -cell function improvement and insulin resistance reduction. *Iranian journal of basic medical sciences*. ISSN 2008-3866. 25:4 (2022) 483–488. doi: 10.22038/IJBMS.2022.58591.13016.

90. XU, Leilei *et al.* - Inhibitory effect of epigallocatechin-3-O-gallate on α -glucosidase and its hypoglycemic effect via targeting PI3K/AKT signaling pathway in L6 skeletal muscle cells. *International Journal of Biological Macromolecules*. ISSN 0141-8130. 125:2019) 605–611. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.12.064>.

91. LIN, Chih Li; LIN, Jen Kun - Epigallocatechin gallate (EGCG) attenuates high glucose-induced insulin signaling blockade in human hepG2 hepatoma cells. *Molecular Nutrition and Food Research*. ISSN 16134125. 52:8 (2008) 930–939. doi: 10.1002/mnfr.200700437.

92. LI, Yan *et al.* - Epigallocatechin-3-O-gallate (EGCG) attenuates FFAs-induced peripheral insulin resistance through AMPK pathway and insulin signaling pathway in vivo. *Diabetes research and clinical practice*. Ireland. ISSN 1872-8227. 93:2 (2011) 205–214. doi: 10.1016/j.diabres.2011.03.036.

93. MENG, Jin Ming *et al.* - Effects and mechanisms of tea for the prevention and management of diabetes mellitus and diabetic complications: An updated review. *Antioxidants*. ISSN 20763921. 8:6 (2019). doi: 10.3390/antiox8060170.

94. HROOB, Amir M. AL *et al.* - Pathophysiological mechanisms of diabetic cardiomyopathy and the therapeutic potential of epigallocatechin-3-gallate. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. ISSN 0753-3322. 109:2019) 2155–2172. doi:10.1016/j.biopha.2018.11.086.

95. DEVIKA, P. T.; STANELY MAINZEN PRINCE, P. - (-)Epigallocatechin-gallate (EGCG) prevents mitochondrial damage in isoproterenol-induced cardiac toxicity in albino Wistar rats:

A transmission electron microscopic and in vitro study. *Pharmacological Research*. ISSN 1043-6618. 57:5 (2008) 351–357. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2008.03.008>.

96. TANG, L. *et al.* - Potential benefit of (-)-epigallocatechin-3-gallate for macrovascular complications in diabetes. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. ISSN 1414-431X (Electronic). 50:10 (2017) e6511. doi: 10.1590/1414-431X20176511.

97. OTHMAN, Azza I. *et al.* - Epigallocatechin-3-gallate protects against diabetic cardiomyopathy through modulating the cardiometabolic risk factors, oxidative stress, inflammation, cell death and fibrosis in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. France. ISSN 1950-6007 (Electronic). 94:2017) 362–373. doi: 10.1016/j.biopha.2017.07.129.

98. OTHMAN, Azza I. *et al.* - Epigallocatechin-3-gallate prevents cardiac apoptosis by modulating the intrinsic apoptotic pathway in isoproterenol-induced myocardial infarction. *European Journal of Pharmacology*. ISSN 0014-2999. 794:2017) 27–36. doi:10.1016/j.ejphar.2016.11.014.

99. CHEN, Xin *et al.* - Painful Diabetic Neuropathy Is Associated with Compromised Microglial IGF-1 Signaling Which Can Be Rescued by Green Tea Polyphenol EGCG in Mice. *Oxidative medicine and cellular longevity*. ISSN 1942-0994. 2022:2022) 6773662. doi: 10.1155/2022/6773662.

100. HUANG, Shang-Ming *et al.* - EGCG-rich green tea extract stimulates sRAGE secretion to inhibit S100A12-RAGE axis through ADAM10-mediated ectodomain shedding of extracellular RAGE in type 2 diabetes. *Molecular Nutrition & Food Research*. ISSN 1613-4125. 57:12 (2013) 2264–2268. doi:10.1002/mnfr.201300275.

101. BROWN, A. Louise *et al.* - Effects of dietary supplementation with the green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate on insulin resistance and associated metabolic risk factors: randomized controlled trial. *The British journal of nutrition*. ISSN 1475-2662 (Electronic). 101:6 (2009) 886–894. doi: 10.1017/S0007114508047727.

102. BAZYAR, Hadi *et al.* - Effects of epigallocatechin-3-gallate of *Camellia sinensis* leaves on blood pressure, lipid profile, atherogenic index of plasma and some inflammatory and antioxidant markers in type 2 diabetes mellitus patients: a clinical trial. *Journal of*

complementary & integrative medicine. Germany. ISSN 1553-3840. 18:2 (2020) 405–411. doi: 10.1515/jcim-2020-0090.

103. VAZ, Sáskia Ribeiro *et al.* - Effects of green tea extract on oxidative stress and renal function in diabetic individuals: A randomized, double-blinded, controlled trial. *Journal of Functional Foods*. ISSN 1756-4646. 46:2018) 195–201. doi:10.1016/j.jff.2018.04.059.

104. SPADIENE, Asta *et al.* - Antioxidant effects of *Camellia sinensis* L. extract in patients with type 2 diabetes. *Journal of food and drug analysis*. ISSN 2224-6614. 22:4 (2014) 505–511. doi: 10.1016/j.jfda.2014.04.001.

105. NEGRI, Aide *et al.* - Molecular Targets of Epigallocatechin-Gallate (EGCG): A Special Focus on Signal Transduction and Cancer. *Nutrients*. ISSN 2072-6643. 10:12 (2018). doi: 10.3390/nu10121936.

106. SARTIPPOUR, Maryam R. *et al.* - Green Tea Inhibits Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Induction in Human Breast Cancer Cells. *The Journal of Nutrition*. ISSN 0022-3166. 132:8 (2002) 2307–2311. doi: 10.1093/jn/132.8.2307.

107. ZHANG, Yunjuan *et al.* - Epigallocatechin-3-gallate induces the apoptosis of hepatocellular carcinoma LM6 cells but not non-cancerous liver cells. *Int J Mol Med*. Department of Biotechnology, Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116044, P.R. China School of Medicine, Deakin University, Victoria 3216, Australia. ISSN 1107-3756 1791-244X. 35:1 (2015) 117–124. doi: 10.3892/ijmm.2014.1988.

108. TORELLO, Cristiane Okuda *et al.* - Reactive oxygen species production triggers green tea-induced anti-leukaemic effects on acute promyelocytic leukaemia model. *Cancer Letters*. ISSN 0304-3835. 414:2018) 116–126. doi:10.1016/j.canlet.2017.11.006.

109. FURTEK, Steffanie L. *et al.* - Strategies and Approaches of Targeting STAT3 for Cancer Treatment. *ACS Chemical Biology*. ISSN 1554-8929. 11:2 (2016) 308–318. doi: 10.1021/acscchembio.5b00945.

110. KOH, Yoon Woo *et al.* - Green tea (–)-epigallocatechin-3-gallate inhibits HGF-induced progression in oral cavity cancer through suppression of HGF/c-Met. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. ISSN 0955-2863. 22:11 (2011) 1074–1083. doi: 10.1016/j.jnutbio.2010.09.005.

111. LUO, Ke-Wang *et al.* - EGCG inhibited bladder cancer SW780 cell proliferation and migration both in vitro and in vivo via down-regulation of NF- κ B and MMP-9. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. ISSN 0955-2863. 41:2017) 56–64. doi:10.1016/j.jnutbio.2016.12.004.
112. LI, Feng *et al.* - Updated review on green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate as a cancer epigenetic regulator. *Seminars in Cancer Biology*. ISSN 1044-579X. 83:2022) 335–352. doi:10.1016/j.semcancer.2020.11.018.
113. SHIRAKAMI, Yohei; SHIMIZU, Masahito - Possible mechanisms of green tea and its constituents against cancer. *Molecules*. ISSN 14203049. 23:9 (2018). doi: 10.3390/molecules23092284.
114. SAMAVAT, Hamed *et al.* - A Randomized Controlled Trial of Green Tea Extract Supplementation and Mammographic Density in Postmenopausal Women at Increased Risk of Breast Cancer. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)*. ISSN 1940-6215. 10:12 (2017) 710–718. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-17-0187.
115. SAMAVAT, Hamed *et al.* - Green Tea Catechin Extract Supplementation Does Not Influence Circulating Sex Hormones and Insulin-Like Growth Factor Axis Proteins in a Randomized Controlled Trial of Postmenopausal Women at High Risk of Breast Cancer. *The Journal of Nutrition*. ISSN 0022-3166. 149:4 (2019) 619–627. doi: 10.1093/jn/nxy316.
116. BRAAL, C. Louwrens *et al.* - Influence of green tea consumption on endoxifen steady-state concentration in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Breast Cancer Research and Treatment*. ISSN 15737217. 184:1 (2020) 107–113. doi: 10.1007/s10549-020-05829-6.
117. KUMAR, Nagi B. *et al.* - Long-term supplementation of decaffeinated green tea extract does not modify body weight or abdominal obesity in a randomized trial of men at high risk for prostate cancer. *Oncotarget*. ISSN 1949-2553. 8:58 (2017) 99093–99103. doi: 10.18632/oncotarget.18858.
118. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - Community herbal monograph on *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, non fermentatum folium Community herbal monograph on *Camellia sinensis* (L.). March (2014) 3–5.
119. OKETCH-RABAH, Hellen A. *et al.* - United States Pharmacopeia (USP) comprehensive review of the hepatotoxicity of green tea extracts. *Toxicology Reports*. ISSN 22147500. 7:February (2020) 386–402. doi: 10.1016/j.toxrep.2020.02.008.

120. RASHIDINEJAD, A. *et al.* - Opportunities and challenges for the nanodelivery of green tea catechins in functional foods. *Food Research International*. ISSN 18737145. 142:January (2021) 110186. doi: 10.1016/j.foodres.2021.110186.
121. ZHANG, Guojuan; ZHANG, Jianfang - Enhanced oral bioavailability of EGCG using pH-sensitive polymeric nanoparticles: characterization and in vivo investigation on nephrotic syndrome rats. *Drug design, development and therapy*. ISSN 1177-8881. 12:2018) 2509–2518. doi: 10.2147/DDDT.S172919.
122. YANG, Qiong Qiong *et al.* - Nanochemoprevention with therapeutic benefits. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. ISSN 15497852. 60:8 (2020) 1243–1264. doi: 10.1080/10408398.2019.1565490.
123. UNIVERSIDADE CHARITE, BERLIM, Alemanha - Sunphenon EGCg (Epigallocatechin-Gallate) in the Early Stage of Alzheimer’s Disease (SUN-AK) [Em linha] [Consult. 2 set. 2022]. Disponível em WWW:<URL:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00951834>>.
124. PARC DE SALUT MAR - Normalization of dyrk1A and APP Function as an Approach to Improve Cognitive Performance and Decelerate AD Progression in DS Subjects: Epigallocatechin Gallate as Therapeutic Tool [Em linha] [Consult. 18 ago. 2022]. Disponível em WWW:<URL:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01699711>>.
125. SANTAMARINA, Aline B. *et al.* - Decaffeinated green tea extract rich in epigallocatechin-3-gallate prevents fatty liver disease by increased activities of mitochondrial respiratory chain complexes in diet-induced obesity mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. ISSN 0955-2863. 26:11 (2015) 1348–1356. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.07.002>.
126. XU, Yan *et al.* - The anti-obesity effect of green tea polysaccharides, polyphenols and caffeine in rats fed with a high-fat diet. *Food and Function*. ISSN 2042650X. 6:1 (2015) 297–304. doi: 10.1039/c4fo00970c.
127. PARK, Hea Jin *et al.* - Green Tea Extract Suppresses NFκB Activation and Inflammatory Responses in Diet-Induced Obese Rats with Nonalcoholic Steatohepatitis. *The Journal of Nutrition*. ISSN 0022-3166. 142:1 (2011) 57–63. doi: 10.3945/jn.111.148544.
128. GROVE, Kimberly A. *et al.* - (-)-Epigallocatechin-3-gallate Inhibits Pancreatic Lipase and Reduces Body Weight Gain in High Fat-Fed Obese Mice. *Obesity*. 20:11 (2012) 2311–

2313. doi:10.1038/oby.2011.139.

129. CHEN, I. Ju *et al.* - Therapeutic effect of high-dose green tea extract on weight reduction: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland). England. ISSN 1532-1983. 35:3 (2016) 592–599. doi: 10.1016/j.clnu.2015.05.003.

130. DOSTAL, Allison M. *et al.* - Long-Term Supplementation of Green Tea Extract Does Not Modify Adiposity or Bone Mineral Density in a Randomized Trial of Overweight and Obese Postmenopausal Women. *The Journal of Nutrition*. ISSN 0022-3166. 146:2 (2015) 256–264. doi: 10.3945/jn.115.219238.

131. NICOLETTI, Carolina Ferreira *et al.* - Impact of green tea epigallocatechin-3-gallate on HIF1- α and mTORC2 expression in obese women: anti-cancer and anti-obesity effects? *Nutricion hospitalaria*. Spain. ISSN 1699-5198. 36:2 (2019) 315–320. doi: 10.20960/nh.2216.

132. MIELGO-AYUSO, Juan *et al.* - Effects of dietary supplementation with epigallocatechin-3-gallate on weight loss, energy homeostasis, cardiometabolic risk factors and liver function in obese women: randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *British Journal of Nutrition*. 111:7 (2014) 1263–1271. doi: 10.1017/S0007114513003784.

133. CHEN, Tung-Sheng *et al.* - Green tea epigallocatechin gallate enhances cardiac function restoration through survival signaling expression in diabetes mellitus rats with autologous adipose tissue-derived stem cells. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985). United States. ISSN 1522-1601. 123:5 (2017) 1081–1091. doi: 10.1152/jappphysiol.00471.2016.

134. ITOH, Tatsuki *et al.* - (-)-Epigallocatechin-3-gallate Protects Against Neuronal Cell Death and Improves Cerebral Function After Traumatic Brain Injury in Rats. *NeuroMolecular Medicine*. ISSN 1559-1174. 13:4 (2011) 300–309. doi: 10.1007/s12017-011-8162-x.

135. SILVA, Kamila C. *et al.* - Green tea is neuroprotective in diabetic retinopathy. *Investigative ophthalmology & visual science*. United States. ISSN 1552-5783. 54:2 (2013) 1325–1336. doi: 10.1167/iovs.12-10647.

136. MOHAN, Thangarajeswari *et al.* - Impact of EGCG Supplementation on the Progression of Diabetic Nephropathy in Rats: An Insight into Fibrosis and Apoptosis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. ISSN 15205118. 65:36 (2017) 8028–8036. doi: 10.1021/acs.jafc.7b03301.

137. LI, Ting *et al.* - Antidiabetic activity of lipophilic (-)-epigallocatechin-3-gallate derivative under its role of alpha-glucosidase inhibition. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. France. ISSN 0753-3322. 61:1 (2007) 91–96. doi: 10.1016/j.biopha.2006.11.002.
138. ROGHANI, Mehrdad; BALUCHNEJADMOJARAD, Tourandokht - Hypoglycemic and hypolipidemic effect and antioxidant activity of chronic epigallocatechin-gallate in streptozotocin-diabetic rats. *Pathophysiology*. ISSN 0928-4680. 17:1 (2010) 55–59. doi: 0.1016/j.pathophys.2009.07.004.
139. YAN, Jingqi *et al.* - Green tea catechins ameliorate adipose insulin resistance by improving oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*. ISSN 0891-5849. 52:9 (2012) 1648–1657. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2012.01.033.
140. MOUSAVI, Ateke *et al.* - The effects of green tea consumption on metabolic and anthropometric indices in patients with Type 2 diabetes. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. ISSN 1735-1995. 18:12 (2013) 1080–1086.
141. ALVES FERREIRA, Monalisa *et al.* - Green tea extract outperforms metformin in lipid profile and glycaemic control in overweight women: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Clinical nutrition ESPEN*. England. ISSN 2405-4577. 22:2017) 1–6. doi: 10.1016/j.clnesp.2017.08.008.
142. BORGES, Cynthia M. *et al.* - The use of green tea polyphenols for treating residual albuminuria in diabetic nephropathy: A double-blind randomised clinical trial. *Scientific Reports*. ISSN 2045-2322. 6:1 (2016) 28282. doi: 10.1038/srep28282.
143. LIU, Chia-Yu *et al.* - Effects of green tea extract on insulin resistance and glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes and lipid abnormalities: a randomized, double-blinded, and placebo-controlled trial. *PloS one*. ISSN 1932-6203. 9:3 (2014) e91163. doi: 10.1371/journal.pone.0091163.
144. MACKENZIE, Todd; LEARY, Lisa; BROOKS, W. Blair - 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: clinical and experimental*. United States. ISSN 0026-0495. 56:10 (2007) 1340–1344. doi: 10.1016/j.metabol.2007.05.018.

145. GARCIA, Francisco A. R. *et al.* - Results of a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Polyphenon E in women with persistent high-risk HPV infection and low-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecologic oncology*. ISSN 1095-6859. 132:2 (2014) 377–382. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.12.034.

146. TRUDEL, Dominique *et al.* - A two-stage, single-arm, phase II study of EGCG-enriched green tea drink as a maintenance therapy in women with advanced stage ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. ISSN 0090-8258. 131:2 (2013) 357–361. doi:10.1016/j.ygyno.2013.08.019.

Anexos

Anexo I

Tabela I- Compostos bioativos do chá

| Compostos bioativos(mg/g) | <i>Camellia sinensis</i> | | | | | |
|----------------------------|--------------------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | Chá branco | Chá verde | Chá amarelo | Chá oolong | Chá preto | Chá escuro |
| Ácido gálico | 2,09–2,71 | 0,64–2,97 | 1,97–3,16 | 0,29–3,05 | 2,21–6,37 | 13,38–18,06 |
| Ácido elágico | 2,30–2,35 | 2,33–7,77 | 2,39–9,79 | 10–2,29 | 2,11–4,57 | 2,31–2,72(|
| Catequina | 1,02–6,23 | 1.13–6.42 | 0–1.40 | 0.85 | 0.33 | ND |
| Epigalocatequina galato | 2.11–50.3 | 64-95,50 | 35.59–52.23 | 10.34–34.74 | 1.34–2.15 | 16.95–22.51 |
| Epicatequina | 0,83–11,16 | 3.18–14.21 | 1.96–3.03(| 2.45–9.19 | 0.45–1.33 | 1.10–8.28 |
| Epigalocatequina | 6.69–14.71 | 6.71–22.64 | 6.18–6.52 | 16.22–73.97 | 0.91 | 2.90–16.76 |
| Epicatequina galato | 2.67–14.32 | 6.21–21.02 | 8.10–13.20 | 3.08–7.57 | 1.12–2.62 | 61.17 |
| Catequinas totais | 78.15-86.07 | 106.02–145.54 | 67.36-82.78 | 70.31–136.88 | 3.95–38.69 | 20.95-152.63 |
| Compostos fenólicos totais | 32.53-75.7 | 12.36-252.65 | 39.55-220.08 | 31.33-150.10 | 11.33-101.29 | 11.95–147.11 |
| Aminoácidos totais | 29.64 | 26.05 | 21.59 | 21.85 | 13.38 | 4.29 |
| Teobromina | 0.40 | 3.95–8.39 | 0.40 | 0.28 | 0.70–4.43 | 1.84–15.57 |
| Cafeína | 19.28–27.54 | 2.64–42.20 | 24.49–39 | 12.36–31.66 | 4.05–39.55 | 8.94–125.86 |

Legenda: ND: não detetado. Tabela adaptada de Bortolini et al.(2021); [4]

Anexo 2

Tabela 2 - Estudos clínicos da EGCG na Doença de Alzheimer

| Estudo | Tipo de estudo | Objetivos do estudo | Critérios de inclusão | Número de participantes | Dose e duração do estudo | Estado do estudo | Relevância clínica |
|--|--|---|--|-----------------------------------|--|------------------|--|
| Sunphenon(extrato de chá verde contendo 95% de EGCG) no estágio inicial da DA [123] | Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo; | Avaliar a ação da EGCG no decurso da DA; | Idade entre os 60 e 100 anos; Co-medicação com Donepezil há pelo menos 3 meses e no máximo 6 meses; Não beber mais do que 500 ml de sumo de toranja; | 21 indivíduos (sexo não referido) | Nos primeiros 3 meses administração de 200 mg de EGCG, de manhã; Do 4° ao 6° mês, 400 mg/dia EGCG, das quais 200 mg de manhã e 200 mg à noite. Do 7° ao 9° mês, 600 mg/dia EGCG, das quais 400mg de manhã e 200 mg à noite; Do 10° ao 18° mês, 800mg/dia de EGCG, Das quais 400 mg de manhã e 400mg à noite; | Concluído; | Sem resultados disponíveis; |
| Prevenção do declínio cognitivo em portadores de ApoE4 com declínio cognitivo subjetivo após EGCG e uma intervenção multimodal [78] | Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo; | Mudança no desempenho cognitivo medido com o Estudo Cooperativo da Doença de Alzheimer Composto Cognitivo de Alzheimer; | Idade entre 60 e 80 anos; IMC $\geq 18,5$ e < 32 kg/m ² ; Possuir o alelo ApoE4; | 200 indivíduos (estimados); | Ingestão de 266 mg/dia de EGCG; | Em recrutamento; | Ainda não possui resultados; |
| Normalização da função DYRK1A e APP como uma abordagem para | Ensaio clínico aleatório e duplo cego; | Demonstrar que a normalização das funções Dyrk1A e APP é uma | Diagnosticados com síndrome de Down; | 87 indivíduos; | 9 mg/kg de EGCG durante 12 meses; | Concluído; | Registaram uma melhoria da função cognitiva. |

| | | | | | | | |
|---|--|---|----------------------------------|--|--|--|--|
| <p>melhorar o desempenho cognitivo e desacelerar a progressão de síndrome de Down</p> <p>[124]</p> | | <p>abordagem terapêutica para melhorar o desempenho cognitivo e desacelerar a progressão da DA;</p> | <p>Idade entre 14 e 29 anos;</p> | | | | |
|---|--|---|----------------------------------|--|--|--|--|

Legenda: EGCG – Epigallocatequina-3- galato, IMC – Índice de massa corporal, APP – Proteína precursora amilóide, DA –Doença de Alzheimer; mg/dia – miligramas por dia; DYRK1A - Proteína quinase-1A de tirosina regulada por fosforilação de especificidade dupla

Anexo 3

Tabela 3 – Ensaio in vivo do chá na obesidade

| Tipo de estudo | Objetivo do estudo | Modelo animal | Duração e dose | Efeitos | Relevância Clínica |
|------------------|---|----------------------------|--|--|--|
| In vivo [125] | Avaliar os efeitos da suplementação da EGCG sobre a resistência à insulina em camundongos alimentados com uma dieta rica em gordura; | Camundongos suíços machos; | Dieta hiperlipêmica e 20 mg/kg/dia de EGCG, durante 2 semanas; | Diminuição do peso corporal; Diminuição de TG; Diminuição da acumulação de gordura hepática; | Demonstraram que a EGCG pode ser uma ferramenta importante para a prevenção da esteatose hepática; |
| In vivo [126] | Investigar os efeitos anti obesidade dos polifenóis, polissacarídeos e cafeína; | Ratos Sprague-Dawley; | Administração de 400 ou 800 mg/kg de polissacarídeos, polifenóis e cafeína e uma dieta hiperlipidêmica consoante o grupo, durante 6 semanas; | A administração de polifenóis 800mg/kg, polissacarídeos 800mg/kg e 400mg/kg reduziram IL-6; Diminuição da expressão de TNF- α em todos os grupos experimentais em comparação com o grupo controlo; Em todos os grupos registou-se uma perda de peso, com exceção daqueles em que foram administrados 400mg/kg de polifenóis; Polissacarídeos, polifenóis e cafeína reduziram os níveis de TG; Os polifenóis diminuíram a absorção de ácidos gordos; | A combinação de polissacarídeos com polifenóis poderá vir a ser uma terapêutica para tratar a obesidade; |
| In vivo [127] | Determinar se as atividades antioxidantes e anti-inflamatórias do extrato de chá verde protegem contra a esteatohepatite não alcoólica; | Ratos Wistar machos; | Alimentados com uma dieta rica em gordura com extrato de chá verde a 2%, durante 8 semanas; | Diminuição ALT e AST; Diminuição de TNF- α ; Redução NF-KB, aumento de glutatona; | Os resultados deste ensaio sugerem que existem melhorias na esteatohepatite não alcoólica |

| | | | | | |
|--------------------------------|--|------------------------------|---|--|--|
| | | | | | associadas à inibição da resposta inflamatória mediada pelo NF-KB; |
| In vivo [128] | Avaliar a capacidade da EGCG de modular a absorção de gordura e o ganho de peso; | Camundongos C57bl/6j machos; | Alimentados com uma dieta rica em gorduras e 0,32% de EGCG durante 6 semanas; | Níveis médios de lipídios fecais; Redução do peso corporal; | A EGCG revelou possuir propriedades benéficas na redução do peso o que poderá ser devido à inibição do LP. |

Legenda: EGCG - Epigallocatequina-3-galato, mg/kg/dia – miligramas por quilograma por dia; mg/ kg - mg/ kg; TG – Triglicerídeos, IL-6 – Interleucina 6, ALT - Alanina aminotransferase, AST - Aspartato aminotransferase, TNF- α - fator de necrose tumoral alfa, NF-KB - Factor nuclear kappa B, LP - lípase pancreática;

Anexo 4

Tabela 4 - Ensaio clínicos da ação benéfica do chá na obesidade

| Estudo | Tipo de estudo | Objetivo do estudo | Critérios de inclusão | Número de participantes | Dose e Duração do estudo | Relevância clínica |
|---|--|--|---|---|--|--|
| Efeito do extrato de chá verde em mulheres obesas [129] | Ensaio randomizado e duplo-cego e controlado por placebo; | Avaliar a segurança do extrato de chá verde enriquecido em EGCG na redução do peso e nas alterações do perfil lipídico e peptídeos hormonais relacionados à obesidade em mulheres com obesidade; | Mulheres entre os 20 e 60 anos; IMC superior ou igual 27 kg/m ² ; Comprimento da circunferência de cintura ≥ 80 cm; | 102 indivíduos do sexo feminino; | 3 cápsulas por dia de extrato de chá verde, um total de 856,8 mg/dia da EGCG, após as refeições, durante 12 semanas; | Diminuição do peso corporal; Diminuição da circunferência da cintura; |
| Efeitos a longo prazo do chá verde na flora intestinal, absorção de gordura, composição corporal e gasto energético [130] | Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo; | Determinar se a suplementação de chá verde induz mudanças na composição da microbiota intestinal humana; | Mulheres pós-menopausa com idade entre 50 e 70 anos; IMC entre 18,5-25 kg/m ² e ≥30 kg/m ² ; Não beber mais de 100 mg de cafeína por dia; | 10 indivíduos do sexo masculino e 50 indivíduos do sexo feminino; | 4 cápsulas diárias, 757 mg/cápsula contendo 84,5 mg de EGCG e 2,1 mg de cafeína durante 12 meses; | Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos e nenhuma alteração significativa ao longo do tempo para o peso corporal, composição corporal, gasto energético, oxidação de gordura e absorção de gordura; Não houve mudanças significativas na diversidade bacteriana; |
| Impacto do chá verde epigallocatechin-3-gallate na expressão HIF1-α [131] | Estudo intervencionista longitudinal; | Examinar os efeitos da EGCG na expressão de genes envolvidos na obesidade; | Mulheres entre os 18-60 anos; IMC > 40 kg/m ² ; | 11 indivíduos do sexo feminino; | Cápsulas de chá verde descafeinadas com 450,7 mg da EGCG, 2 vezes por dia, durante 8 semanas; | A EGCG regulava a expressão HIF1-α, no entanto, não modificou a expressão PI3K; Não registaram mudanças no peso corporal e no IMC; |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|---------------------------------|---|---|
| Suplementação dietética com EGCG em mulheres obesas [132] | Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo; | Examinar os efeitos da EGCG sobre alterações na composição corporal, metabolismo de energia e substrato, fatores de risco cardiometabólicos e enzimas de função hepática após uma intervenção dietética restrita à energia em mulheres obesas; | Mulheres pré-menopausa entre os 19 e os 49 anos; IMC entre 30,0 kg/m ² e 39,9 kg/m ² ; | 88 indivíduos do sexo feminino; | Administração de 300 mg de EGCG por dia, durante 6 semanas; | Não aprimorou as reduções de peso corporal e adiposidade induzidas pela dieta restrita. |
|--|--|--|--|---------------------------------|---|---|

Legenda: EGCG – Epigallocatequina – 3- galato, IMC- Índice de massa corporal, HIF1- α - fator I-alfa induzível por hipóxia, PI3K - Fosfatidilinositol 3-quinase

Anexo 5

Tabela 5 – Estudos in vivo dos efeitos do chá verde sobre a DM e as suas complicações

| Tipo de estudo | Objetivo do estudo | Modelo animal | Duração e dose | Efeitos | Relevância Clínica |
|-------------------------|--|-----------------------|--|---|--|
| In vivo [133] | Testar a hipótese de que os efeitos cardioprotetores mediados por células-tronco derivadas da adipose em ratos com DM, dependentes de insulina, podem ser sinergicamente aprimorados pelo tratamento oral com EGCG de chá verde; | Ratos Wistar; | Administração de 50 mg/kg/dia de EGCG durante 2 meses; | Aumento do IGF-1; | A EGCG mostrou ser capaz de melhorar a função cardíaca sendo necessários realizar mais ensaios in vivo e clínicos; |
| In vivo [134] | Investigar os efeitos da EGCG na função cerebral; | Ratos Wistar machos; | Ingestão de água contendo 0,1% (w/v) de EGCG; | Inibiu a degeneração neuronal livre, induzida pelos radicais livres Inibiu a morte celular apoptótica ao redor da área danificada; | A EGCG mostrou ser capaz de melhorar a função cerebral sendo necessário realizar mais ensaios in vivo e clínicos; |
| In vivo [135] | Avaliar os efeitos benéficos do chá verde nas retinas diabéticas e nas células da retina em condições diabéticas; | Ratos Wistar-Kyoto; | Administração oral de 5,7 g/kg/dia, durante 3 meses; | Diminuição de marcadores oxidativos de retina e níveis de síntese de glutamina; | O chá poderá proteger a retina de distúrbios como a retinopatia diabética; |
| In vivo [136] | Investigar o papel da EGCG na apoptose nos rins de ratos induzidos com nefropatia diabética; | Ratos albinos machos; | Administração oral de 100 mg/kg EGCG, por 28 dias; | Diminuição dos TG, LDL e VLDL e aumento do HDL; Diminuição da peroxidação lipídica; Diminuição da Bax e caspase-3 no rim; Aumento da Bcl-2 no rim; Diminuição do TGF- β no rim; | A EGCG poderá vir a ser utilizada como um agente anti-apoptótico na modulação da nefropatia diabética; |

| | | | | | |
|-------------------------|---|--|--|--|---|
| In vivo [97] | Investigar os potenciais efeitos protetores da EGCG sobre a lesão cardíaca em diabetes induzido por estreptozoocina-nicotinamida; | Ratos diabéticos induzidos por estreptozoocina-nicotinamida; | Administração oral de 2 mg/kg EGCG, por 1 mês; | Diminuição dos níveis de glicose, lipídios totais, TG, LDL e VLDL; Aumento do nível de HDL; Diminuição de Troponin T, CK-MB, LDH e AST; Aumento de SOD, CAT e GSH no coração; Diminuição de IL-1 β , IL-6 e TNF- α , ICAM-1 e VCAM-1, proteína p53, proteína Bax, caspase-3 e 9 no coração; Aumento da proteína Bcl-2 no coração; | A EGCG revela-se benéfica em doentes com DM2 e lesão cardíaca; |
| In vivo [137] | Avaliar a atividade de L-EGCG no metabolismo de glicose em ratos diabéticos induzidos pelo estreptozoocina e entender seu papel subjacente de inibição α -glucosidase; | Ratos adultos sprague-Dawley; | Administração de 25 mg/kg EGCG, por 8 semanas; | Diminuição dos níveis de glicose plasmática, da atividade da α -glucosidase e dos níveis de plasma de TG, TC, LDL-C Aumento do nível de HDL-C; | L-EGCG demonstrou ter um efeito hipoglicémico, podendo o L-EGCG ser considerado uma possível alternativa ao tratamento; |
| In vivo [138] | Avaliar o efeito da administração crónica da EGCG através dos níveis de glicose, perfil lipídico e da peroxidação lipídica hepática em ratos diabéticos; | Ratos albinos machos; | Administração de 25 mg/kg/dia de EGCG, por 8 semanas | Diminuição dos níveis de glicose sérica, TG, TC e LDL-C; Aumento da atividade de SOD Diminuição do nível de MDA no fígado; | O tratamento crónico de ratos diabéticos com a EGCG poderá prevenir alterações anormais na glicemia e no perfil lipídico e peroxidação lipídica hepática. |
| In vivo [139] | Investigar o efeito do chá verde na resistência à insulina; | Camundongos KK- α e C57BL/6] obesos; | Administração de 20mg/kg/dia, durante 45 dias; | Diminuição de ROS; Aumento de GLUT-4; | O tratamento com a EGCG poderá melhorar a resistência à insulina. |

Legenda: DM – Diabetes *Mellitus*, EGCG - Epigallocatequina-3-galato, TG - Triglicéridos, LDL - Lipoproteína de baixa densidade, VLDL - Lipoproteína de densidade muito baixa; HDL - Lipoproteína de alta densidade, CK-MB - Creatina quinase-MB, LDH - Lactato desidrogenase, AST - Aspartato aminotransferase, SOD - Superóxido dismutase, CAT - Catalase, GSH – Glutaciona, IL-1 β - Interleucina 1 beta, IL-6 – Interleucina 6, TNF- α - Fatores de necrose tumoral alfa, ICAM-1 - Proteína de adesão intercelular 1, VCAM-1 - Proteína de adesão celular vascular 1, ROS – espécies reativas de oxigénio, GLUT-4 – isoforma 4 de transportador de glicose; IGF-I – Fator de crescimento semelhante à insulina tipo I; MDA – malondealdeído;

Anexo 6

Tabela 6 – Ensaio clínico dos efeitos do chá sobre DM e as suas complicações

| Estudo | Tipo de estudo | Objetivo do estudo | Crítérios de inclusão | Número de participantes | Dose e Duração do estudo | Relevância clínica |
|---|---|---|--|---|---|---|
| Chá verde em pacientes com DM2 [140] | Ensaio clínico, randomizado, duplo cego e controlado por placebo; | Investigar os possíveis efeitos de diferentes doses diárias de ingestão de chá verde em certos parâmetros antropométricos e na pressão arterial em pacientes com DM2; | Idade entre os 35 e os 65; IMC entre 25 e 35 kg/m ² Glicemia de jejum entre os 126 e 180 mg/dl; | 30 indivíduos do sexo masculino e 33 indivíduos do sexo feminino; | Ingestão de 0, 2 e 4 chávenas por dia, durante 8 semanas. Cada chávena com 2,5 g em 200 ml de água fervida por cinco minutos; | Diminuição do Peso corporal, IMC, comprimento da circunferência da cintura e pressão arterial sistólica; |
| Extrato de chá verde e metformina no perfil lipídico e controlo glicémico em mulheres com excesso de peso [141] | Ensaio clínico, randomizado, controlado por placebo | Avaliar os efeitos do extrato de chá verde e da metformina, tanto individualmente quanto em combinação, sobre fatores de risco de DM tipo 2 em mulheres com sobrepeso não diabéticos; | Indivíduos com excesso de peso; Sem DM2 diagnosticados; | 120 indivíduos do sexo feminino; | Foi administrada uma cápsula de chá verde (com 1 g de extrato de chá verde seco), de metformina (; 1 g de metformina) e de chá verde + metformina (1 g de extrato de chá verde seco + 1 g de metformina) a diferentes grupos, durante 12 semanas; | Reduziu a glicose de jejum; Reduziu significativamente o colesterol total e o c-LDL; A metformina reduziu de forma mais significativa o peso e o perfil lipídico. Quando combinado o efeito do chá verde com a metformina, o efeito do chá sobre redução de peso e do perfil lipídico foi anulado. O extrato de chá verde é uma alternativa promissora para reduzir o risco de DM tipo 2 em mulheres com sobrepeso; |
| Extrato de chá verde na função renal de indivíduos diabéticos [103] | Ensaio clínico, randomizado, duplo cego e controlado por placebo; | Avaliar a ação do chá sobre a prevenção ou regressão do progresso da doença renal em indivíduos com | Idade superior a 18 anos; DM tipo 1 ou DM tipo 2 há mais de 5 anos com complicações renais; | 60 indivíduos; | Ingestão de 2 cápsulas com 560 mg de extrato de chá verde por dia, 30 minutos antes das | Não foi encontrada diferença significativa para a glicemia plasmática em jejum, |

| | | | | | | |
|---|---|--|--|----------------|--|---|
| | | nefropatia diabética através da redução de valores de albuminúria e marcadores glicêmicos; | | | refeições, durante 20 semanas; | para a creatinina sérica, nem para a CAT; Maior atividade do SOD relativamente ao grupo placebo; O grupo de chá verde relatou náuseas e vômitos; Nenhum efeito significativo na DM e ND; |
| Chá verde para o tratamento de albuminúria residual em nefropatia diabética [142] | Ensaio clínico, duplo randomizado, duplo cego e controlado por placebo | Investigar se os polifenóis de chá verde podem reduzir a albuminúria residual em indivíduos diabéticos; | Relação albumina-creatinina urinária >30 mg/g; Diagnosticados com DM tipo 1 ou DM tipo 2; Tratamento com doses máximas de inibidores de enzimas conversadoras de angiotensina há pelo menos 8 semanas; | 42 indivíduos; | Polifenóis de chá verde com 800 mg de EGCG por dia, durante 12 semanas; | Extrato de chá verde reduziu o TNF- α ; O IMC e eGFR não foram significativamente diferentes entre os dois grupos; Reduziu a albuminúria residual em pacientes com nefropatia diabética; |
| O efeito do chá verde na DM tipo 2 [143] | Ensaio clínico, duplo randomizado, duplo cego e controlado por placebo; | Investigar os efeitos do chá verde descafeinado em medidas antropométricas, perfil glicêmico e lipídico; | Idade entre 20 e 65 anos; DM2 há mais de 5 anos IMC \geq 18 kg/m ² e \leq 30 kg/m ² ; TG em jejum \geq 150 mg/dl; LDL \geq 100 mg/dl; | 92 indivíduos; | Ingestão de 3 cápsulas diárias de chá verde descafeinado após as refeições, cada uma com 500 mg de EGCG, durante 16 semanas; | Diminuição de TG, do IMC e peso corporal Não houve alterações significativas no comprimento da circunferência da cintura, na pressão arterial e no perfil glicêmico; |
| Efeito do chá verde em DM tipo 2 [102] | Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo; | Avaliar os impactos da EGCG em fatores metabólicos e alguns biomarcadores de stress oxidativo em pacientes com T2DM; | IMC entre 18.5 e 35 kg/m ² ; DM tipo 2 diagnosticados a mais de 2 anos; Idade entre os 20 e os 60 anos; | 50 indivíduos; | Ingestão de 2 comprimidos com 300mg de EGCG, durante 2 meses; | Diminuição de TG, LDL, citocinas inflamatórias e houve um aumento de enzimas antioxidantes; Os resultados mostraram que a suplementação de EGCG pode melhorar o perfil lipídico, pressão arterial e os biomarcadores de stress oxidativo em pacientes com DM2; |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|----------------|--|--|
| Chá verde e preto no controle da glicose [144] | Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo; | Avaliar a capacidade de um extrato de chá verde e preto melhorar o controle da glicose; | Idade entre os 35 e 80 anos; DM tipo 2, tratados com insulina, metformina ou combinação de ambos; Duração mediana de DM tipo 2 de 6 anos; | 48 indivíduos; | 1 cápsula de extrato de chá com 150mg de catequinas de chá verde e 75 mg de TFs de chá preto, durante 3 meses; | Não foram observados resultados significantes em indivíduos com DM2. |
|---|---|---|---|----------------|--|--|

Legenda: DM – Diabetes *Mellitus*, IMC – Índice de massa corporal, c-LDL – Colesterol da lipoproteína de baixa densidade, CAT – Catalase, SOD - Superóxido dismutase, ND – Neuropatia diabética, TNF- α - Fatores de necrose tumoral alfa, EGCG - epigallocatequina-3-galato, HbA1c - Hemoglobina glicada, eGFR - Taxa de filtração glomerular estimada, TG – Triglicerídeos, TFs - Teaflavinas

Anexo 7

Tabela 7 - Ensaios clínicos da EGCG como potencial anticancerígeno

| Estudo | Tipo de estudo | Objetivo do estudo | CrITÉRIOS de inclusão | Número de participantes | Dose e duração do estudo | Relevância clínica |
|---|--|--|--|-----------------------------------|--|--|
| <p>Polifenon E (extrato de chá verde descafeinado) em Homens com neoplasia intraepitelial de alto grau (HGPIN)</p> <p>[117]</p> | Ensaio clínico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo; | Determinar se o consumo diário de catequinas de chá verde descafeinado reduz a taxa de progressão do cancro da próstata em homens diagnosticados com HGPIN | Homens com diagnóstico de HGPIN; Idade entre os 30 e 80 anos; Nenhuma evidência de cancro da próstata; | 97 indivíduos do sexo masculino; | Ingestão de 1 cápsula de 400mg EGCG por dia, durante 12 meses; | Não foram observadas diferenças entre o grupo controlo e experimental; |
| <p>Chá verde e redução do risco de cancro da mama</p> <p>[115]</p> | Ensaio clínico randomizada, duplo-cego, controlada por placebo; | Determinar os efeitos do extrato de chá verde descafeinado na DM e na concentração de hormonas sexuais nas mulheres; | Mulheres no pós-menopausa saudáveis; Idade entre 50 e 70 anos; | 1075 indivíduos do sexo feminino; | Ingestão de 4 cápsulas contendo 1315 mg de catequinas totais, incluindo 843 mg EGCG, durante 12 meses; | Não registaram efeitos significativos na diminuição da DM; Não registaram qualquer efeito nas concentrações de hormonas esteroides sexuais; |
| <p>Extrato de chá verde na prevenção de cancro cervical em pacientes com papilomavírus humano (HPV) e neoplasia intraepitelial cervical (CIN) de baixo grau</p> <p>[145]</p> | Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo; | Avaliar o efeito do extrato de chá verde em pacientes HPV e CIN; | CIN I confirmada histologicamente e HPV; Mulheres com idade superior a 18 anos; | 98 indivíduos do sexo feminino; | Ingestão de 4 cápsulas de extrato de chá verde descafeinado, padronizadas para cada uma conter 200 mg de EGCG, todas as manhãs com alimentos, durante 4 meses; | Não diminuiu o risco de desenvolverem HPV persistente de alto risco e CIN; |

| | | | | | | |
|---|--|---|--|--|--|---|
| <p>Chá verde em mulheres com carcinoma no ovário avançado</p> <p>[146]</p> | <p>Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo;</p> | <p>Avaliar a ação do chá verde na manutenção de remissivas carcinoma no ovário;</p> | <p>Estágio III ou IV de cancro do ovário; Submetidos a uma cirurgia citoreducativa; Receberam quimioterapia de primeira linha de 6 a 8 ciclos;</p> | <p>16 indivíduos do sexo feminino;</p> | <p>Ingestão diária de 500ml de água com 639,6 ± 95,7 mg/L de EGCG, durante 18 meses;</p> | <p>Das 16 mulheres recrutadas na fase I do estudo, apenas 5 estavam livres de recorrência aos 18 meses. Portanto, o ensaio clínico foi interrompido. Assim, o EGCG não revela propriedades na manutenção da remissão de cancro no ovário.</p> |
|---|--|---|--|--|--|---|

Legenda: EGCG – Epigallocatequina- 3- galato, VEGF - Fator de crescimento endotelial vascular, HGPIN - neoplasia intraepitelial de alto grau, DM – Diabetes Mellitus, HPV - Papilomavírus humano, CIN - Neoplasia intraepitelial cervical