FACULDADE REBOUÇAS

BACHARELADO EM FARMÁCIA

EFEITOS ANTICANCERÍGENOS DOS COMPOSTOS BIOATIVOS DO CHÁ VERDE: UMA REVISÃO

ANDREA SANTOS PEREIRA

TAMYRYS MIRIAN DA SILVA

Campina Grande

2023

ANDREA SANTOS PEREIRA

TAMYRYS MIRIAN DA SILVA

EFEITOS ANTICANCERÍGENOS DOS COMPOSTOS BIOATIVOS DO CHÁ VERDE: UMA REVISÃO

Trabalho de conclusão de curso na modalidade *artigo científico*, apresentado como requisito para obtenção do título de bacharel em Farmácia pela Faculdade Rebouças.

Orientador: Prof. Dr. Gessenildo Pereira Rodrigues

Campina Grande

2023

ANDREA SANTOS PEREIRA
TAMYRYS MIRIAN DA SILVA

EFEITOS ANTICANCERÍGENOS DOS COMPOSTOS BIOATIVOS DO CHÁ VERDE: UMA REVISÃO

Trabalho de Conclusão de Curso na modalidade *Artigo Cientifico*, apresentado como requisito para obtenção do título de Bacharéis em Farmácia pela Faculdade Rebouças.

DATA DA AVALIAÇÃO: 11 de dezembro de 2023.

BANCA EXAMINADORA:

Gessenildo Pereira Rodrigues

Prof. Dr. Gessenildo Pereira Rodrigues
(Orientador - Faculdade Rebouças)

Caroline Uchôa Souza Carvalho

Profª. Drª. Caroline Uchôa Souza Carvalho
(Examinadora Interna - Faculdade Rebouças)

Welma Thaíse Silva Vilar

Profª. Drª. Welma Thaíse Silva Vilar
(Examinadora Interna - Faculdade Rebouças)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pelo dom da vida e colocar em meu coração o desejo de ser farmacêutica. Por sempre ter me dado força e coragem de ir em busca dos meus sonhos sem desistir, pois, apesar das dificuldades ao longo desses cinco anos, Ele sempre me fortaleceu.

A meus pais, Sildete e Severino, por todo amor e apoio ao longo desses anos. Em especial a minha mãe, que sempre me apoiou em meus sonhos, me ajudou no que foi preciso, me incentivou e continua a incentivar, e em meus piores momentos, sempre esteve ao meu lado, para que eu não desistisse.

A Marcos, meu esposo, por estar ao meu lado, acreditando em meus sonhos, incentivando, e por toda disponibilidade em ajudar no que foi preciso.

A Pierry, por ser um filho maravilhoso, e mesmo sem entender ainda, ele me torna uma pessoa melhor a cada dia, com mais força e determinação na busca dos meus sonhos.

Ao meu irmão, Ramon, por toda ajuda, e a minha cunhada, Iara, por me ajudar cuidando do meu filho.

A toda minha família, avó, Elaine, por toda ajuda e incentivo de sempre. Aos meus avós falecidos, Maria, Manoel e José, os agradeço por todo amor vivido, e sei que estariam felizes por essa conquista. As minhas tias, tios e primos, por toda ajuda e por sempre estar ao meu lado me incentivando e acreditando em mim.

Agradeço em especial também, ao orientador desse trabalho Dr. Gessenildo, por sua valiosa contribuição de conhecimentos, paciência, disponibilidade e dedicação em fazer desse trabalho o melhor possível.

A minha colega Andrea, sou grata por todo companheirismo.

Expresso minha profunda gratidão a todos professores do curso de farmácia. O comprometimento, dedicação e conhecimento que compartilharam, foram fundamentais para o meu crescimento acadêmico e profissional. Muito obrigada por inspirarem e orientarem minha jornada na área de farmácia.

Gratidão a todos!

Tamyrys Mirian da Silva

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, por esta sempre ao meu lado e por me ajudar a ultrapassar todos os obstáculos passados ao longo do curso, por ter permitido que eu tivesse saúde e determinação para não desanimar durante todos os anos desse curso.

A minha mãe, Maria das Dores minha companheira de todas as horas, que sempre está ao meu lado me apoiando, me ajudando e sempre me incentivando, meu Pai Antônio, sempre ao meu lado me apoiando.

Minha irmã Andreza, que sempre acreditou em mim, na conquista do meu sonho, que está sempre me apoiando em tudo. Meu Cunhado Jose Tefson, que está sempre me ajudando no que preciso, está sempre ao meu lado.

A minha filha Emilly Safira, que sempre está compreendendo a minha ausência, sabendo que faço o melhor para-nos e por sempre me apoiar.

Agradeço a Ailza, que mesmo estando longe, sempre me ajudou em tudo, acreditou no meu sonho que eu era capaz e está sempre torcendo pelo meu melhor.

Aos meus amigos, sempre me apoiando me incentivando a continuar com os meus objetivos.

A toda minha família, tias, tios, primos, avos, que de alguma forma me ajudaram nessa trajetória.

A minha colega, Tamyrys, agradeço pela paciência comigo, pelo companheirismo.

Agradeço a todos os professores ao longo desse curso, pelo aprendizado passado, por todas as palavras de apoio, em especial ao orientador desse trabalho, Dr. Gessenildo, pelo ensinamento, correções que chegaram ate o desempenho para o meu processo de formação desse curso, para ser uma ótima profissional, uma farmacêutica dedicada e esforçada para os seus pacientes.

Agradecida a todos!

Andrea Santos Pereira

EFEITOS ANTICANCERÍGENOS DOS COMPOSTOS BIOATIVOS DO CHÁ VERDE: UMA REVISÃO

Andrea Santos Pereira
Tamyrys Mirian da Silva
Orientador: Prof. Dr. Gessenildo Pereira Rodrigues

RESUMO

A *Camellia sinensis* é uma planta fonte de alguns tipos de chás, como o chá verde que possui propriedades funcionais e medicinais. Catequinas presentes no chá verde exercem efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e moduladores da sinalização celular, podendo contribuir na inibição do crescimento de diferentes tipos de câncer. O objetivo dessa pesquisa foi analisar os compostos bioativos presentes no chá verde com efeitos anticancerígenos e como eles podem interferir nesses mecanismos. Foi realizada uma revisão bibliográfica de estudos disponíveis no Pubmed, Scielo, Science Direct e LILACS entre 2018 a 2023 levando em conta os descritores: "cancer", "*Camellia sinensis*", e "green tea", onde 63 artigos compuseram as discussões. As catequinas do chá verde são amplamente descritas como sendo eficientes na prevenção do câncer de pulmão, câncer de mama, câncer de esôfago, câncer de estômago, câncer de fígado e câncer de próstata. Os resultados destacam a riqueza do chá verde em compostos antioxidantes, principalmente o galato de epigalocatequina (EGCG). O EGCG interfere em vias cruciais para a formação do câncer, agindo como um potente agente quimiopreventivo por suprimir a angiogênese, regulando sua permeabilidade, interrompendo o suprimento de sangue para as células cancerígenas, e induzindo a apoptose. Além disso, sua interação com receptores específicos, como o 67LR, revela promissores alvos farmacológicos. O chá verde também exerce efeitos positivos em processos relacionados à carcinogênese, como inflamação, estresse oxidativo e hipóxia, atuando no microambiente tumoral. Essas descobertas reforçam a relevância do chá verde na investigação do câncer, oferecendo perspectivas promissoras para aplicações terapêuticas futuras.

Palavras-chave: Atividade anticancerígena; *Camellia sinensis*; Catequinas; EGCG.

ABSTRACT

Camellia sinensis is a plant that is a source of several types of teas, such as green tea, which has functional and medicinal properties. Catechins present in green tea exert antioxidant, anti-inflammatory, and cell signaling-modulating effects and may contribute to inhibiting the growth of different types of cancer. Therefore, the main goal of this research was to analyze the bioactive compounds present in green tea with anticancer effects and how they can interfere with these mechanisms. A narrative review of studies available on Pubmed, Scielo, Science Direct, and LILACS was carried out between 2018 and 2023, taking into account the descriptors:

"cancer", "Camellia sinensis", and "green tea", where 22 articles made up the discussions. Green tea catechins are widely described as being effective in preventing lung cancer, breast cancer, esophageal cancer, stomach cancer, liver cancer, and prostate cancer. The results highlight the richness of green tea in antioxidant compounds, mainly epigallocatechin gallate (EGCG). EGCG interferes with pathways crucial to cancer formation, acting as a potent chemopreventive agent by suppressing angiogenesis, regulating its permeability, cutting off the blood supply to cancer cells, and inducing apoptosis. Furthermore, its interaction with specific receptors, such as 67LR, reveals promising pharmacological targets. Green tea also has positive effects on processes related to carcinogenesis, such as inflammation, oxidative stress, and hypoxia, acting on the tumor microenvironment. These findings reinforce the relevance of green tea in cancer research, offering promising prospects for future therapeutic applications.

Keywords: Anticancer activity; *Camellia sinensis*; Catechins; EGCG.

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) as plantas medicinais são caracterizadas como aquelas que possuem substâncias terapêuticas em um ou mais de seus órgãos, ou cujos metabólitos secundários podem ser utilizados como precursores na produção de produtos farmacêuticos (OMS, 2003). Plantas têm sido usadas terapeuticamente por milhares de anos e continuam a ser a principal modalidade de tratamento para uma grande parcela da população mundial. Além disso, o uso da fitoterapia está aumentando nos países ocidentais como tratamento complementar e, às vezes, alternativo, em conjunto com a medicina convencional SILVA, E. G. C. et. al (2018).

Dentre as plantas utilizadas para fins medicinais destaca-se o chá verde, preparado na forma de infusão das folhas de *Camellia sinensis*, originário da China. A *Camellia sinensis* pertence à família *Theaceae,* nativa do leste da Ásia e hoje é cultivada e consumido por mais de 160 países, principalmente pelos asiáticos, por seu aroma, sabor e suas propriedades medicinais (Nishiyama et al., 2010). É uma espécie que apresenta um arbusto rústico, cujas folhas e brotos servem para fazer chá e são usadas para fins terapêuticos diversos (Rafieian, 2017).

A partir da *Camellia sinensis* são produzidos mais de 300 tipos de chá, através de diferentes processos de fabricação (SZYMCZYCHA-MADEJA et al.,

2012). O chá pode ser dividido em seis categorias básicos de chá: o chá branco, amarelo, verde, preto, pu-erh (chás escuros vindos da região de Yunnan, na China) e oolong (chá tradicional da china). Dentre eles, os três principais tipos são diferenciados de acordo com o grau de fermentação e oxidação das folhas: verde (não fermentado), oolong (semifermentado) e preto (fermentado), SANG et al., (2011). O chá verde foi o primeiro a ser descoberto, caracterizado por não ser fermentado, assim dispõem de mais substâncias naturais em suas folhas frescas, apresentando menor perca das vitaminas. Tendo como principais variedades de chá verde os Longjing, Biluochun, Huangshanmaofeng, Xinyangmaojian, (Zhao et al., 2022).

O chá verde é um chá chinês obtido através do processamento rápido das folhas frescas e não fermentado da *Camellia sinensis*, popularmente consumido como uma bebida saudável com várias atividades terapêuticas (Rafieian, Movahedi, 2017). A *Camellia sinensis* possui efeitos curativos devido ao seu conteúdo de polifenóis (Kanwar, et al., 2012), especialmente flavonoides, que são responsáveis pelos efeitos positivos do chá na saúde. Outros principais constituintes da erva são as catequinas, como epicatequina (EC), epicatequina-3-galato (ECG), epigalocatequina (EGC) e epigalocatequina-3-galato (EGCG), polifenóis com efeito modulador em vários genes no desenvolvimento e progressão do câncer (Rafieian, Movahedi, 2017).

Composto por polifenóis, cafeína, teanina, polissacarídeos, catequinas e outros componentes, pesquisas comprovaram atividades farmacológicas e efeitos benéficos do chá verde como anticancerígena, antibacteriana, antiviral, neuroprotetora, hipoglicemiante e antioxidante, onde essas propriedades podem ajudar a proteger as células contra danos causados pelos radicais livres (Zhao et al., 2022). Dessa forma, o consumo do chá verde pode contribuir para a prevenção de doenças crônicas, como doenças cardíacas e certos tipos de câncer.

Com todo o exposto, esse trabalho teve o objetivo de explorar os compostos bioativos presentes no chá verde, analisar as diferentes vias de desenvolvimento do câncer, e mostrar o que a literatura aponta sobre os mecanismos moleculares envolvidos nos efeitos anticancerígenos do chá verde.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O chá verde derivado da planta *Camellia sinensis*, tem sido uma bebida consumida há muito tempo, remontando à antiguidade, quando as plantas eram usadas como medicamentos para prevenir e tratar distúrbios, disfunções e doenças em humanos e animais. Nos últimos anos, houve um aumento significativo no interesse pelo uso do chá verde para promover a saúde humana (Batista, et al., 2009). Assim, é importante relatar características botânicas, toxicológicas e farmacológicas, principalmente no texto dos tratamentos para câncer.

3.1 Aspectos botânicos e toxicidade da *Camellia sinensis*

A *Camellia sinensis* é uma planta perene de porte arbustivo, pertencente à família das *Teáceas (Theacea),* nativa do sudeste asiático e de vida útil de mais de 50 anos, o que a torna economicamente viável. É uma pequena árvore que pode atingir 5-10 m de altura na natureza, embora quando cultivada não costuma ultrapassar os dois metros de altura. As flores da planta são pequenas, brancas ou rosa claro, 3 a 5 cm de diâmetro, geralmente com 4 ou 5 pétalas, possuem aroma e aparecem em grupos de 2, 3 ou 4 nas axilas das folhas. Suas folhas são de cor verde escura, dispostas alternadamente e geralmente entre 5- 10 cm de comprimento por 2-4 cm de largura. São pequenos, dentados nas duas partes superiores e dispostos isoladamente ou em grupos de 2 ou 3. O fruto é uma cápsula com cerca de 2 a 3 cm de diâmetro (Branco, 2020).

Para um bom desenvolvimento da planta *Camellia sinensis*, é essencial que o solo seja bem drenado, possua uma quantidade adequada de matéria orgânica e apresente um pH ligeiramente ácido. As condições ideais para o cultivo são climas úmidos, com uma faixa de temperatura entre 14-27 ºC, uma exposição solar de no mínimo 5 horas por dia, umidade do ar variando entre 70-90%, além de chuvas abundantes e regulares ao longo de todo o ano (Hernandez Figueroa, Rodriguez-Rodriguez; Sanchez-Muniz, 2004).

A propagação preferencial da planta ocorre através da via vegetativa, ou seja, por meio de estacas. Para reprodução, as estacas devem possuir uma folha desenvolvida e sua respectiva gema auxiliar com cerca de 3 a 4 cm. A extremidade

do ramo deve ser cortada em diagonal. As folhas mais jovens e os brotos da *Camellia sinensis*, parte da planta utilizada na produção comercial de chá, são cobertos por uma fina camada branca e sedosa, semelhante a uma penugem, que desaparece posteriormente. Acredita-se que seja essa cobertura que originou o nome pelo qual o broto terminal é conhecido: "*pekoe",* derivado da palavra chinesa "*pak-ho*", que significa cabelo ou penugem (Branco, 2020). No Brasil, esse arbusto é cultivado principalmente na região do Vale do Ribeira, no Estado de São Paulo, com a finalidade de produzir chá preto, uma variação da *Camellia Sinensis*.

Quanto à sua toxicidade, estudo *in vivo* em camundongos machos CF-1, mostra um aumento de 138 vezes nos níveis de alanina aminotransferase plasmática (ALT) após o tratamento com uma alta dose de EGCG (1500 mg/kg, por via oral, durante 7 dias). Esses resultados levaram à conclusão de que altas doses de EGCG têm um efeito hepatotóxico. Essa toxicidade pode estar associada à indução de estresse oxidativo no fígado. Contudo, é importante destacar que as doses tóxicas observadas foram significativamente maiores do que o consumo normal do chá (Lambert et al., 2010).

Hu et al. (2018) realizaram uma avaliação da dosagem segura de chá verde para adultos, levando em consideração dados toxicológicos e eventos adversos (EAs), e concluíram que a ingestão segura de EGCG para adultos deve ser mantida abaixo de 338 mg por dia (Hu et al., 2018).

O chá verde, em geral, é considerado seguro quando consumido moderadamente. No entanto, em casos de consumo excessivo, podem surgir preocupações sobre possíveis efeitos adversos e toxicidade pela presença de cafeína e compostos bioativos (Zhao et al., 2022).

3.2 Fitoquímica do Chá Verde

O chá verde é rico em compostos farmacologicamente ativos, por não passar pelo processo de fermentação, retém completamente os componentes químicos originais do chá. Os compostos presentes no chá, incluem desde alcaloides como cafeína, teobromina e teofilina, polifenóis como flavonoides, catequinas e taninos, até ácidos orgânicos como ácido cítrico, oxálico, málico, fumárico, entre outros (Kowalski et al., 2019).

Os metabólitos secundários são compostos naturais produzidos em plantas com objetivo principal de proteção a estresses bióticos e abióticos, sendo também amplamente empregadas nas indústrias biofarmacêutica, de corantes e aromas. Em geral, eles se enquadram em uma das três principais categorias de moléculas: terpenos, compostos fenólicos e nitrogenados. (RASKIN et al., 2002).

Os alcaloides presentes no chá predominantemente purínicos (núcleo púrico), são metabólitos secundários derivados da xantina, considerados falsos-alcaloides por não derivarem diretamente de um aminoácido. Dentre eles, a cafeína possui o maior teor (2~5%). Em segundo lugar, também são encontrados pequenos traços de teofilina e teobromina. Esses três alcaloides são os principais responsáveis pelo efeito refrescante do chá (Zhao et al., 2022).

Os flavonoides são os principais compostos polifenólicos encontrados na folha do chá verde e, dentre estes, estão as catequinas presentes em uma maior concentração. Numerosos estudos científicos indicam os efeitos antitumorais dos polifenóis contidos nas folhas de chá verde devido à inibição da divisão celular, bem como à indução de enzimas antioxidantes de fase II, por exemplo, superóxido dismutase, glutationa-S-transferase, bem como glutationa peroxidase e *redutase* (Musial, 2020). Os flavonoides são desglicosilados durante a digestão, são absorvidos no intestino delgado e aparecem no sangue como metabólitos de fase II (Williamson 2018). A sua estrutura polifenólica permite a deslocalização de elétrons, conferindo assim, a capacidade de extinguir os radicais livres. Os polifenóis do chá também são fortes quelantes de íons metálicos, dificultando assim a formação de espécies reativas de oxigênio (Yang, 2019).

A literatura descreve que epigalocatequina-3-galato (EGCG), epigalocatequina (EGC), epicatequina-3-galato (ECG) e epicatequina (EC) como sendo as quatro principais catequinas do chá verde (Macedo, 2022). O chá verde contém maiores quantidades de catequinas do que o chá preto (Peluso, 2017). Dentre as catequinas presentes no chá, destacam-se a EGCG, pois é um poderoso antioxidante determinante nas qualidades terapêuticas do chá (Peluso, 2017). Sugere-se que o EGCG pode causar a normalização do microambiente tumoral, onde atua suprimindo a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese) e regulando sua permeabilidade, fazendo com que seja interrompendo o suprimento

de sangue às células cancerígenas (DENG, 2019), sendo um potente agente quimiopreventivo (Malavolti 2020) por reduzir espécies reativas de oxigênio, como radical superóxido, oxigênio singleto, radical hidroxila, radical peroxila, óxido nítrico, dióxido de nitrogênio e peroxinitrito (Sang, 2011).

Segundo estudos realizados *in vivo* em humanos, as catequinas demonstraram diminuir as concentrações plasmáticas de peróxido lipídico e malondialdeído, aumentar as concentrações plasmáticas de ascorbato, diminuir a absorção de ferro não heme e aumentar a resistência das lipoproteínas de baixa densidade à oxidação (Williamson 2005). As funções básicas das catequinas incluem seus efeitos antioxidantes, eliminação de espécies reativas de oxigênio, inibição da formação de radicais livres e peroxidação lipídica (Musial; Kuban; Gorska, 2020).

O chá verde contém uma variedade de aminoácidos, incluindo a teanina, que é um aminoácido único encontrado quase exclusivamente nas folhas de chá. A teanina é conhecida por promover a sensação de relaxamento e bem-estar, além de ter efeitos protetores no sistema nervoso. Até agora, 26 aminoácidos foram encontrados no chá, incluindo 20 aminoácidos proteicos e 6 aminoácidos não proteicos. O maior teor é teanina, ácido glutâmico, arginina, serina e ácido aspártico (Zhao et al., 2022).

Atualmente, há poucos estudos sobre os compostos de ácido fenólico presentes no chá verde. Embora o teor de ingestão de fenólicos no chá verde seja relativamente baixo, ele engloba diversos ingredientes, como ácido gálico, ácido clorogênico, ácido caféico, ácido p-cumárico, ácido elágico, ácido quínico e galato de chá (Zhao et al., 2022). Os compostos presentes nos chás, incluem também os ácidos orgânicos como ácido citrico, oxálico, málico, fumárico, entre outros (Kowalski et al., 2019). A composição química do chá pode variar depende de fatores como, clima, estação do ano, tipo de planta, idade, o processo de horticultura utilizado e parte da planta utilizada (Guaringue et al., 2022).

3.3 Caracterização, mecanismo envolvidos e principais tipos de Câncer

A geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) e outros radicais livres (R•) durante o metabolismo é um processo necessário e normal que idealmente é com-

pensado por um elaborado sistema antioxidante endógeno. Entretanto, devido a muitas situações ambientais, de estilo de vida e patológicas, o excesso de radicais pode acumular-se, resultando em stress oxidativo. Os radicais livres e outras espécies reativas de oxigênio (ERO) e nitrogênio (ERN), resultantes tanto do metabolismo normal quanto de fontes externas, têm o potencial de causar danos a diversas macromoléculas celulares, incluindo lipídios, proteínas e DNA. Esses danos podem contribuir para o desenvolvimento de doenças degenerativas, cardiovasculares e alguns tipos específicos de câncer (WILLCOX, 2004).

O câncer pode surgir devido a diversos fatores de risco e causas conhecidas, sendo afetado por elementos ambientais, culturais, socioeconômicos, estilos de vida, predisposição genética e processo de envelhecimento (Azevedo et al., 2016). A neoplasia é resultado do crescimento descontrolado de células, podendo ser benignas e malignas, (Silva, 2003). As neoplasias benignas crescem de maneira organizada, geralmente lentamente, expansiva, e têm limites claros. Embora não invadam tecidos vizinhos, podem comprimir órgãos e tecidos adjacentes. Lipoma, mioma e adenoma são exemplos de tumores benignos, originados em tecido gorduroso, muscular liso e glândulas, respectivamente. Por outro lado, as neoplasias malignas, ou tumores malignos, mostram maior autonomia, invadem tecidos vizinhos, podendo ocorrer a metástase, resistir a tratamentos e levar à morte do hospedeiro, (SILVA et al., 2012).

A tendência do genoma em adquirir mutações, interferem na replicação precisa do genoma e, portanto, aumentam a taxa de mutação; diminuem a eficiência no reparo do DNA; aumentam a ocorrência de quebras e rearranjos cromossômicos resultando em cariótipos grosseiramente instáveis e anormais. Dessa forma, acredita-se que o aumento da taxa de mutação desempenha um papel importante facilitando o aparecimento do câncer (Alberts et al., 2006)

Os proto-oncogenes são genes normais que codificam proteínas comprometidas com o controle da proliferação celular (Robertis; Ponzio, 2003). A ativação de proto-oncogenes celulares e a inativação de genes supressores de tumor são as principais alterações genéticas que estão envolvidas no desenvolvimento tumoral. O ciclo celular apresenta mecanismos de controle que regulam seus processos, como a síntese de proteínas e a divisão celular. Os mecanismos de controle do ciclo celular atuam como um sistema de liga/desliga, de

forma que o próximo evento inicia-se com o término do evento anterior do ciclo celular, sendo de extrema importância, pois a proliferação descontrolada das células (MOREIRA et al., 2014). Existem aproximadamente 30 genes supressores de tumor identificados e estes codificam proteínas que através da regulação de *checkpoints* (pontos de verificação) celulares, onde inibem a progressão do ciclo caso o DNA esteja danificado, direcionando para a apoptose da célula ou há o reparo do DNA. (Ferreira; Rocha, 2004 *apud* Masuda et al., 2002). Outra forma de desenvolvimento do câncer envolve mutações no gene que codifica a proteína P53, também conhecido como gene de reparo. Esse gene atua como um supressor de tumor, pois regula o ciclo celular. Estudos mostram que a proteína P53 desempenha um papel importante na interrupção do ciclo celular em caso de danos ao DNA, o que tem gerado avanços significativos na pesquisa oncológica (Araújo et al., 2019).

O desenvolvimento das células cancerosas se diferencia do crescimento das células normais. Ao invés de passarem pelo processo natural de morte, as células cancerosas persistem em um crescimento descontrolado, gerando novas células anormais. Este crescimento ocorre de maneira rápida, agressiva e desregulada, resultando em disfunções no funcionamento celular. O câncer é caracterizado pela perda do controle sobre a divisão celular e pela capacidade de invadir outras estruturas orgânicas (Steffens; Toillier, 2018).

Sendo a segunda principal causa de morte a nível mundial, o câncer tem sido um foco de longa data e em rápida evolução da investigação e prática biomédica no mundo. A origem das células cancerígenas é fundamental para a concepção de estratégias eficazes para tratar ou prevenir o câncer. Nas últimas décadas, numerosos estudos chegaram à conclusão de que as células cancerígenas são “células transformadas”, com uma série de mutações genéticas e epigenéticas que as permitem autorrenovar-se, proliferar e formar tumores (Wen Yin, 2021). Dessa forma, o câncer pode surgir em qualquer parte do corpo.

3.4 Chá verde no cuidado ao paciente oncológico e uso racional de fitoterápicos

O chá verde, em geral, é considerado seguro quando consumido moderadamente. No entanto, em casos de consumo excessivo, podem surgir

preocupações sobre possíveis efeitos adversos e toxicidade pela presença de cafeína e demais compostos bioativos (Zhao et al., 2022). Em estudos sobre a segurança do consumo do chá verde realizada pela Farmacopeia dos Estados Unidos (USP), identificou eventos adversos (EAs) decorrentes do uso de preparações do extrato de chá verde (GTE) em doses elevadas, sendo a maioria dos relatos relacionados a lesões hepáticas (Sarma et al., 2008; Lambert et al., 2010; Jiang Hu et al., 2018).

As catequinas do chá verde são amplamente descritas como sendo eficientes na prevenção do câncer de pulmão, câncer de mama, câncer de esôfago, câncer de estômago, câncer de fígado e câncer de próstata (Musial, 2020).

Os compostos catequínicos encontrados no chá são poderosos antioxidantes, incluindo a epigalocatequina-3-galato (EGCG). Estudos *in vitro* realizados e modelos animais *in vivo* mostraram que o EGCG é um potente agente quimiopreventivo ao suprimir a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese) que terão a função de levar nutrientes e excretar metabolitos das células cancerígenas, e regulando sua permeabilidade, consequentemente, é interrompido o suprimento de sangue para as células cancerígenas. A angiogênese desempenha um papel crucial, pois é uma alteração na célula cancerígena que permite o crescimento tumoral (Musial; Jankowska; Ponikowska, 2020).

O receptor de laminina 67 kDa (67LR), uma glicoproteína com papel importante em processos de diferenciação celular, é um alvo de grande interesse para a ação do EGCG. Esse receptor, presente na superfície celular e não pertencente à família das integrinas, tem sido observado com expressão aumentada em diversos tipos de câncer, como os cânceres de sangue, próstata, mama, estômago, entre outros. O EGCG direciona sua ação para esse receptor, mostrando seu potencial de ligação como possível agente terapêutico nestas condições cancerígenas (Negri, et al., 2018).

Por outro lado, o uso do chá verde durante o tratamento do câncer pode prejudicar os resultados positivos, visto que as catequinas contidas no chá verde, se ligam com maior afinidade a glutationa S-transferase humana da classe pi (hGST P1-1) que os quimioterápicos antineoplásicos como a ciclofosfamida, ifosfamida, melphalan e clorambucil. Os ligantes EGCG demonstram uma capacidade superior de ancoragem em comparação com agentes anticancerígenos, exibindo um padrão

de interação ligante-receptor que sugere uma elevada estabilidade conformacional. Dessa forma, mecanismos de competição favoráveis às catequinas do chá verde podem resultar na dessensibilização de enzimas, possivelmente conduzindo a uma redução no metabolismo de fármacos alquilantes, resultando assim em maior concentração sistêmica destes medicamentos e consequente aumento de toxicidade (Artali et al., 2009).

3. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica descritiva e exploratória, de cunho narrativo. Foram selecionados artigos científicos publicados em periódicos indexados nas bases de dados Pubmed, Scielo, Science Direct e LILACS entre 2018 a 2022. Os critérios de inclusão sucederam de acordo com os objetivos do trabalho, que abordem os bioativos e mecanismos do chá verde relacionados com os efeitos anticancerígenos, incluindo meta-análises, análises críticas e estudos *in vitro* e *in vivo*. Os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Câncer, *Camellia sinensis*, e chá verde foram levados em conta como meios de busca.

A triagem e seleção dos artigos que compuseram os resultados foi baseada na abordagem PRISMA (Page et al., 2021) para comunicar de forma clara e organizada o processo de identificação e seleção dos trabalhos que compõe as discussões. Com base na leitura inicial dos artigos, foram selecionados cento e quarenta e quatro (144) artigos relacionados ao tema e publicados entre 2004 a 2023. Após leitura completa e julgamento dos critérios de inclusão sessenta e três (63) artigos foram selecionados. Os estudos considerados apresentam-se dos seguintes tipos: Revisões sistemáticas com meta-análise, estudos clínicos randomizados, ensaios experimentais *in vitro*. A Tabela 1 demonstra o processo de seleção dos trabalhos.

Tabela 1. Fluxograma representando o processo de seleção dos trabalhos que compõem a revisão, 2023.

Etapa do processo de seleção	**Descritivo**

Artigos identificados nas Bases de Dados	PubMed (n=102) Scielo (n=38) Science Direct (n= 2) LILACS (n= 2) TOTAL (n = 144 artigos)
Triagem	Artigos eliminados por duplicidade (n= 12) Artigos eliminados por fuga do tema (n = 48)
Elegibilidade	Artigos selecionados após leitura dos títulos e resumos para leitura na íntegra (n= 84)
Artigos utilizados para as Discussões	PubMed (n=39) Scielo (n= 20) Science Direct (n= 02) LILACS (n= 02) AMOSTRA FINAL (n=63)

Fonte: Dados da Pesquisa, 2023.

Foram selecionados trinta e três (33) artigos de estudos experimentais, dezessete (17) estudos clínicos e treze (13) revisão sistemática. Dentre os artigos selecionados, os resultados foram organizados de forma a discutir quatro eixos temáticos: Os compostos bioativos do chá verde e seus mecanismos no câncer, a atividade biológica desses componentes no processo anticancerígeno e o potencial terapêutico em diferentes tipos de cânceres.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através dos processos metodológicos previamente descritos foram selecionados sessenta e três (63) artigos de relevância trabalhando os efeitos anticancerígenos dos compostos bioativos do chá verde, seja de forma direta ou como adjuvantes no tratamento. Abaixo é apresentado o perfil dos estudos utilizados, mesmo que posteriormente serão embasadas as discussões.

4.1 Compostos bioativos e mecanismos do chá verde no câncer

O chá verde possui propriedades promotoras de saúde que são atribuídas ao alto teor de substâncias antioxidantes e anti-inflamatórias. Estudos realizados por Ohishi et al. (2016) confirmam que o chá verde apresenta uma alta concentração de catequinas, que é um tipo de composto fenólico com efeitos benéficos à saúde humana. Galato de epigalocatequina (EGCG), epigalocatequina (EGC), galato de epicatequina (ECG) e epicatequina são os principais compostos ativos do tipo catequina, apresentando excelente atividade antioxidante devido à sua capacidade de neutralizar os radicais livres e aumentar a atividade de desintoxicação de enzimas, incluindo glutationa peroxidase, catalase e glutationa redutase, afirmam Kochman et al. (2020). Grzesik et al. (2018) relataram que as catequinas presentes no chá verde têm uma maior capacidade antioxidante que a glutationa, vitamina C e outros, atestando assim seu papel fundamental na manutenção da homeostase redox celular.

Os ácidos fenólicos são metabólitos secundários das plantas, que são caracterizados por seu alto potencial antioxidante e anti-inflamatório, além de efeitos neuroprotetores e hipoglicêmicos, relatam Białecka-Florjańczyk et al. (2018) e Stefanello et al. (2019). Também foi relatado por Weng et al. (2012) que os ácidos fenólicos inibem o crescimento de células cancerígenas e previnem metástases.

O chá verde apresenta um teor de cafeína relativamente alto, o que lhe confere aroma e sabor únicos. Čížková et al., (2008) realizaram um estudo para avaliação da composição dos produtos à base de chá, e descobriu-se que o conteúdo de cafeína nos chás verdes está na faixa de 11,3 a 24,67 mg/g. De acordo com Stefanello et al. (2019), os efeitos da cafeína estão enraizados no seu potencial antioxidante, neutralizando espécies reativas de oxigênio e aumentando a atividade das enzimas antioxidantes e os níveis totais de glutationa, onde em doses regulares, a cafeína pode reduzir o estresse oxidativo persistente, reduzindo assim a prevalência de doenças mediadas por radicais livres.

Assim, dentre as propriedades benéficas do chá verde, foi ressaltado seu elevado teor de antioxidantes, notoriamente as catequinas como o EGCG, conforme confirmado por estudos de Ohishi et al. (2016), e ácidos fenólicos, cujas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, neuroprotetoras e hipoglicêmicas foram documentadas por Białecka-Florjańczyk et al. (2018) e Stefanello et al. (2019).

A presença significativa de cafeína, variando de 11,3 a 24,67 mg/g, conforme constatado por Čížková et al. (2008), não apenas confere ao chá verde seu distintivo sabor e aroma, mas também contribui para seus efeitos antioxidantes, como observado por Stefanello et al. (2019).

Calgarotto et al. (2018) relataram em seus resultados que o chá verde, numa concentração de 100 mg/kg de peso corporal, possuiriam efeito anticancerígeno em camundongos xenoenxertados de leucemia humana HL-60, reduzindo o crescimento do tumor por meio da mediação da parada do ciclo celular na fase G1, aumentando a apoptose por meio da regulação de caspase-3, Bcl-2 (B -linfoma de células 2), Bcl-xL (linfoma de células B extra grande), Bax (proteína X associada a Bcl-2), MCL-1, LC3-I e LC3-II, e iniciando a progressão autofágica por meio da ativação de proteínas de autofagia.

Já em estudo de Torello et al. (2018), concentrações de 250 mg/kg de peso corporal do chá verde poderiam induzir a atividade antileucêmica em um modelo de leucemia promielocítica aguda, que foi desencadeada pela produção de ERO, ativação de caspase-3/8/9 e translocação nuclear de HIF-1α. Aplicando a mesma concentração do estudo de Torello et al. (2018) (250 mg/kg de peso corporal), El-Missiry (2016) mostrou que o polifenon-60 do chá verde exerceria um estimulo apoptogênico que é um processo próprio da célula, contra células do carcinoma ascítico de *Ehrlich* em camundongos suíços albinos.

Além disso, Mukherjee et al. (2015) relataram que nanopartículas de chá verde conjugadas com ouro possuiriam efeito anticancerígeno mais potente. As nanopartículas transformariam o status redox, inibiriam a ativação do Nrf2 (fator 2 relacionado ao fator nuclear eritróide 2), reduziriam a fosforilação de IκB, bloqueariam a translocação nuclear de NF-κB e suprimiriam as proteínas antiapoptóticas dependentes de NF-κB Bcl2 e Akt, que desencadearam o início da apoptose nas células cancerígenas presentes.

Calgarotto et al. (2018), quanto ao câncer, estudos *in vivo* em camundongos xenoenxertados de leucemia humana HL-60, indica que o chá verde, em concentrações específicas, exerce efeitos anticancerígenos reduzindo o crescimento e intervindo em processos celulares. Além disso, Torello et al. (2018) e El-Missiry (2016) evidenciam, respectivamente, a atividade antileucêmica e apoptótica induzida pelo chá verde em modelos específicos. Mukherjee et al. (2015) trazem uma

perspectiva inovadora ao destacar que nanopartículas de chá verde conjugadas com ouro apresentam um potencial anticancerígeno mais robusto, indicando a diversidade de aplicações promissoras nesse campo. Portanto, a riqueza de benefícios do chá verde, apontada por diversos pesquisadores, revela um panorama promissor em termos de potencial terapêutico e abordagens inovadoras na pesquisa biomédica.

4.2 Atividade biológica dos componentes do chá no processo anticancerígeno

O galato de epigalocatequina (EGCG), é o principal polifenol encontrado no chá verde, e foi referenciado como o agente preventivo do câncer. Suganuma et al. (1999) iniciaram estudos sobre os efeitos sinérgicos das catequinas EC, EGCG, EGC e ECG na inibição do crescimento da linhagem celular de câncer de pulmão PC-9. Usando o extrato do chá verde, os autores mostraram um efeito inibitório mais forte no crescimento das células tumorais quando comparado ao conteúdo de polifenóis. Foi provado que a apoptose das células PC-9 foi aumentada sinergicamente pela utilização de dois polifenóis, como também pela utilização de EGCG num tratamento simultâneo com tamoxifeno, que é um medicamento utilizado no tratamento do câncer de mama receptor positivo, classificado como antineoplásico hormonal, com efeito mais prolongado.

Uma estratégia inovadora na prevenção do câncer envolve a utilização de polifenóis em combinação com outros agentes. Lu et al. (2008) demonstraram a ação sinérgica inibitória de uma combinação de EPP (polifenóis do chá) e o agente hipolipemiante atorvastatina na carcinogênese pulmonar induzida por NNK (4-(*N* -metil- *N* -nitrosamino)-l-(3-piridil)-l-butanona) em camundongos. Essa sinergia também foi confirmada em células de câncer de pulmão humano, especificamente nas linhagens H1299 e H460. Tanto nos modelos celulares quanto no de camundongo, observou-se a uma queda na regulação das proteínas antiapoptóticas MCL1 e BCL-XL, associada à indução de apoptose, reforçando a ação inibitória sinérgica. A perspectiva de sinergia entre a atorvastatina e os polifenóis do chá em humanos justifica investigações mais aprofundadas.

Além disso, Sartippour et al. (2006) avaliaram como o efeito sinérgico do chá verde e do tamoxifeno, agiriam contra o câncer de mama. Sendo observado que o

chá verde aumentou o efeito inibitório do tamoxifeno na proliferação de células de câncer de mama humano positivas para ER, um receptor de estrogênio, MCF-7, ZR75, T47D, aumentando também sua apoptose *in vitro*. Mittal et al. (2004), ao estudar células associadas ao câncer de mama (linha MCF-7) mostrou uma inibição dependente da dose de EGCG do potencial de formação de colônias (20-100%) e uma diminuição da viabilidade celular a cerca de 80%, sem efeito adverso no crescimento das células normais.

Em 2006, Choi et al. estudaram a atividade biológica *in vitro* de diversas frações de sementes de chá verde em duas concentrações (50 µL/mL e 100 µL/mL), em atividade antitumoral contra três linhagens celulares diferentes: HEC-1B (adenocarcinoma endometrial), HEP-2 (carcinoma de laringe) e SK-OV-3 (carcinoma de ovário). As frações utilizadas não foram eluidas (F1), ou foram eluidas com 40% (F2) ou 100% (F3) de metanol. Apesar da maior atividade antioxidante encontrada em F1, a maior atividade antitumoral foi relatada na fração eluida com 100% de metanol (F3).

Rana et al. (2016) avaliaram a bioatividade de partes da planta do chá frequentemente negligenciadas, como botões apicais, caule, folhas grossas, flores, frutos e raízes, (incluindo o antitumoral contra células cancerígenas orais). Os resultados mostraram que o extrato de chá exibiu maior toxicidade (71,6 a 74,9% na concentração de 50-200 µg/mL) contra células de câncer oral, sendo comparável à obtida com vimblastina padrão, um alcaloide antineoplásico que inibe a polimerização das proteínas no fluxo mitótico inibindo a divisão celular na metáfase, (74,2% na concentração de 2 µg/mL). Também foi notada uma proliferação positiva de esplenócitos em camundongos em um tempo de 24 horas, visto que os esplenócitos consistem em uma variedade de populações de células, como linfócitos T e B, células dendríticas e macrófagos, que possuem diferentes funções imunológicas.

Henning et al. (2020), em um estudo clínico randomizado, investigou as concentrações de polifenóis do chá verde e quercetina no sangue e no tecido da próstata de homens diagnosticados com câncer de próstata com idades entre 43-74 anos, onde não foram observadas quaisquer alterações na atividade de metilação quando os homens consumiram GT + Q (extrato de chá verde + queratina) em comparação com GT + PL (extrato de chá verde + placebo), se comparada com

estudos anteriores em camundongos. Adami et al. (2018) relatou em estudos que o consumo de chá verde (1 xícara/dia, quatro semanas) alterou as bactérias orais, o que pode estar relacionado à carcinogênese oral.

Assim, o EGCG, principal polifenol do chá verde, identificado por Suganuma et al. (1999) como agente preventivo do câncer, onde mostrou sinergia com catequinas na inibição do crescimento celular, onde sinergismo é quando os dois fármacos juntos possuem atividade aumentada das duas drogas. A combinação de polifenóis do chá e atorvastatina, conforme Lu et al. (2008), exibe ação sinérgica na carcinogênese pulmonar. Estudos de Sartippour et al. (2006) destacam o efeito sinérgico do chá verde com tamoxifeno contra o câncer de mama, e Mittal et al. (2004) evidenciam a dose-dependência do EGCG na inibição de células cancerosas de mama. Pesquisas adicionais de Choi et al. (2006), Rana et al. (2016) e Henning et al. (2020) exploram frações específicas do chá verde, partes negligenciadas da planta e conduzem estudos clínicos, contribuindo para a compreensão da atividade biológica. Adami et al. (2018) completa que o consumo de chá verde alterou as bactérias orais, o que pode estar relacionado à carcinogênese oral. Essa diversidade de abordagens ressalta, segundo diferentes autores, o potencial múltiplo do chá verde na prevenção e terapia do câncer.

4.3 Mecanismos e efeitos do chá verde nos tratamentos de câncer

Estudos epidemiológicos relatados por Yang et al. (2011) e Yuan et al. (2011) demonstraram que beber chá verde proporciona efeitos benéficos à saúde humana e que seu consumo está associado com suas funções anticancerígenas e os mecanismos moleculares dos GTCs, especialmente do EGCG. Os mecanismos incluem estimulação da atividade antioxidante (Thawonsuwan et al., 2010), alteração do ciclo celular (Gupta et al., 2004) e DNA metiltransfrase (Lambert et al., 2010), como também supressão da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) e vias do receptor tirosina quinase (RTK) (Shimizu et al., 2011).

Shimizu et al. (2014) relatou que EGCG ou Polifenol E (PolyE) inibem preferencialmente o crescimento de várias células de câncer colo retal humano, incluindo SW480, SW837, HCT116, e HT29, em comparação com células normais do cólon humano. Sadava et al. (2007) descobriram que o tratamento de células do

câncer de pulmão com EGCG leva à redução da atividade da telomerase e à diminuição das atividades da caspase-3 e -9. Além disso, Siddiqui et al. (2008) relataram que nas células de câncer de próstata humano (LNCaP), o EGCG induz a apoptose através da modulação de vias intrínsecas e extrínsecas.

A identificação de vias de sinalização cruciais relacionadas ao início e progressão do câncer, cujos reguladores principais interagem com o EGCG, pode revelar alvos farmacológicos intrigantes. Várias proteínas foram identificadas como interatores diretos de EGCG. O receptor transmembranar 67LR (receptor de laminina de 67 kDa) foi identificado como um receptor EGCG de alta afinidade. Tachibana et al. (2004) identificou pela primeira vez o 67LR como um receptor de membrana EGCG específico usando ressonância plasmônica de superfície. O receptor foi capaz de se ligar ao EGCG, permitindo que o EGCG reduzisse o crescimento da linha celular de câncer de pulmão A549.

Zubair et al. (2017) observou que o EGCG prejudica outros processos que estão envolvidos na carcinogênese, como inflamação, estresse oxidativo e hipóxia, e tem como alvo os componentes do microambiente tumoral, como por exemplo, as células-tronco cancerígenas, fibroblastos, macrófagos e microvasculatura.

Além disso, Negri et al. (2018) relatou que o efeito anticâncer do EGCG e dos extratos de chá verde é mediado por vários mecanismos, que incluem a estimulação da atividade antioxidante e ativação do sistema de desintoxicação, alteração do ciclo celular, supressão da proteína ativada por mitógeno vias da quinase (MAPK) e da proteína quinase receptora (RTKs), bem como, age na inibição da expansão clonal da população de células-tronco iniciadoras de tumor e produção de alterações epigenéticas na expressão gênica.

Mbuthia et al. (2017) conduziram um estudo experimental usando a infusão do chá a base de *Camellia sinensis* para entender como os chás verde, preto e roxo podem prevenir o câncer. Eles usaram células cancerosas 4TI de mama metastático e aplicaram diferentes concentrações dos chás. O chá verde mostrou a maior capacidade de inibir o crescimento das células 4TI, com uma concentração de IC50 = 13,12 µg/ml. Além disso, genes associados à apoptose foram positivamente regulados, indicando que o chá verde iniciou e executou o processo de morte celular programada. Os resultados também foram confirmados por meio do ensaio MTT,

que mostrou que o chá verde teve a maior inibição nas células 4TI a uma concentração de IC50 = 13,12 µg/ml.

Pesquisas sobre o chá verde e suas catequinas destacam seu potencial anticancerígeno. Estudos epidemiológicos (Yang et al., 2011; Yuan et al., 2011) associam seu consumo a benefícios à saúde, atribuindo-os aos mecanismos moleculares das GTCs, especialmente do EGCG. Múltiplos estudos (Thawonsuwan et al., 2010; Gupta et al., 2004; Lambert et al., 2010; Shimizu et al., 2011) identificam ações como estimulação antioxidante e alteração do ciclo celular. O EGCG e Polifenol E inibem seletivamente o crescimento de células de câncer colo retal (Shimizu et al., 2014), reduzem a telomerase em células de câncer de pulmão (Sadava et al., 2007), e induzem apoptose em células de câncer de próstata (Siddiqui et al., 2008). O receptor 67LR emerge como alvo promissor (Tachibana et al., 2004). Zubair et al. (2017) apontam que o EGCG impacta inflamação, estresse oxidativo e hipóxia, atingindo o microambiente tumoral, incluindo células-tronco cancerígenas. Negri et al. (2018) destacam mecanismos anticancerígenos, incluindo modulação epigenética. Experimentalmente, Mbuthia et al. (2017) confirmam que o chá verde inibe o crescimento de células de câncer de mama, reforçando sua relevância na prevenção do câncer.

4.4 Potencial terapêutico em diferentes tipos de cânceres

O consumo de chá verde (*Camellia sinensis*) é conhecido por seus benefícios à saúde, devido à variedade de suas propriedades, os compostos naturais podem ser utilizados como agentes citotóxicos diretos ou como adjuvantes quimioterápicos. Isto permite apoiar a atividade anticancerígena, superar a resistência terapêutica das células cancerígenas e melhorar os processos de reparação das células normais, afirma Kciuk, Mateusz (2023).

O potencial efeito benéfico do chá verde pode estar relacionado à sua elevada quantidade de fitoquímicos naturais, que são preservados devido à ausência de fermentação durante o processo de produção. Segundo Kciuk e Mateusz (2023), o EGCG, o principal constituinte bioativo do chá verde, é um promissor agente anticancerígeno natural com um amplo espectro de benefícios à saúde. Esse fitoquímico pode auxiliar na inibição do crescimento, da proliferação e

da metástase ao desencadear a apoptose de múltiplas células cancerígenas derivadas de diferentes tecidos e órgãos em ambientes *in vitro* e *in vivo* (Kciuk, et al., 2023).

O câncer de ovário é o segundo câncer ginecológico mais comum nos EUA e é a quinta principal causa de mortes relacionadas ao câncer, sendo o câncer epitelial de ovário o subtipo mais comum trudel, et al., 2012. Parish, Maclaine, et al. (2023) realizaram estudos *in vitro e in vivo*, onde concentraram-se nos mecanismos por trás das propriedades anticancerígenas associadas aos extratos de chá verde, especialmente EGCG. Foi observada uma diminuição do risco de progressão do câncer de ovário com o consumo de chá verde.

O câncer cervical é o quarto câncer feminino mais comum em termos de incidência e taxa de mortalidade em todo o mundo. Estudo de Wang e Ying-Qi (2018) mostrou que o EGCG pode reduzir a proliferação de células cancerígenas do colo do útero de várias maneiras, regular o crescimento de células cancerígenas; induzir a despolimerização dos microtúbulos celulares e inibir a montagem da tubulina; inibição da angiogênese; e restringir as oncoproteínas do HPV.

Vários estudos experimentais mostraram que a exposição em longo prazo aos polifenóis do chá verde pode reduzir a inflamação crônica e o estresse oxidativo e inibir o crescimento, a reprodução e a difusão das células cancerígenas (Gianfredi, Vincenza, 2018). Gianfredi e Vincenza (2018) mostraram o potencial do uso do chá verde na prevenção da recorrência e redução do câncer de mama, onde os autores demonstraram um efeito antineoplásico do chá verde.

O câncer gástrico é o quinto câncer mais comum e a terceira principal causa de mortes relacionadas ao câncer em todo o mundo, e a ressecção cirúrgica é o único tratamento apropriado. No entanto, a cirurgia de câncer gástrico continua sendo um procedimento de alto risco e as taxas de morbidade e mortalidade após gastrectomia, (Liu, Dan, et al.,2021). O trato gastrointestinal tem maior probabilidade de ser afetado pelo consumo de chá, uma vez que tem contato direto com a solução do chá e seus componentes, geralmente em altas concentrações, independentemente de serem absorvidos, retidos ou recirculados para os tecidos intestinais (Liu et al., 2021).

Kehlet e Wilmore, (2002), em um estudo para investigar a aplicação de ERAS na gastrectomia perioperatória e foi descoberto que a ingestão precoce de líquidos e

alimentos após a cirurgia pode facilitar a restauração pós-operatória sem aumentar a incidência de fístulas (Tanaka et al., 2017). O trato gastrointestinal tem maior probabilidade de ser afetado pelo consumo de chá, uma vez que tem contato direto com a solução do chá e seus componentes, geralmente em altas concentrações, independentemente de serem absorvidos, retidos ou recirculados para os tecidos intestinais (Tanaka et al., 2017). Foi analisado pacientes com idade entre 18 e 75 anos que sofriam de câncer gástrico foram submetido à gastrectomia subtotal distal robótica ou laparoscópica (D2 Roux-en-Y) sem terapia neoadjuvante pré-operatória e o resultado mostrou que o uso do chá verde chinês após a cirurgia não aumentou o LOS e a incidência de vazamento de anastomose ou outras complicações pós-operatórias em comparação com o grupo controle e Não houve influência significativa na função hepática, glicemia de jejum, metabolismo lipídico ou equilíbrio hidroeletrolítico (Tanaka et al., 2017) Assim, foi concluído que o consumo de GT após gastrectomia foi suficientemente seguro.

O carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (SCCHN) é o sexto câncer mais comum em todo o mundo. Estudos pré-clínicos de Siegel, (2020) mostram que a combinação do polifenol E do chá verde (PPE) e EGFR-TKI inibe sinergicamente o crescimento do tumor. Uma combinação de EPI de chá verde e erlotinibe EGFR-TKI foram testadas no cenário de quimioprevenção no câncer de cabeça e pescoço com escalonamento de dose em pacientes com lesões pré-malignas avançadas da cavidade oral e laringe, tendo em vista que, o tratamento com combinação de EPP e EGFR-TKI foi bem tolerado em pacientes com leucemia Promielocitica (LPA) de cabeça e pescoço e mostrou uma alta taxa de resposta patológica com excelente (Shin et al., 2020).

O câncer colorretal é a terceira causa mais comum de morte por câncer nos Estados Unidos (EUA) e ocupa o segundo lugar como causa de mortalidade relacionada ao câncer (Siegel et al, 2020). Estudos epidemiológicos de Shimizu et al (2008) sugeriram uma associação da ingestão de chá verde de pelo menos 10 xícaras por dia, com um risco reduzido de câncer colorretal. Em consonância com esse resultado, Sinicrope et al. (2021) realizaram um estudo clínico randomizado em indivíduos adultos com histórico de adenomas ou câncer colorretal avançado atual ou anterior, onde o Polifenol E (PPE) foi analisado quando a sua ação numa posologia de duas cápsulas de 300 mg por via oral duas vezes ao dia contendo

~65% de EGCG, 25% de outras catequinas e menos de 0,6% de cafeína. Os medicamentos do estudo foram iniciados dentro de 7 dias após a randomização e tomados de forma contínua por 6 meses consecutivos (Sinicrope et al., 2021). Especificamente, os pacientes tratados com PPE tiveram uma taxa de recorrência de adenoma de 29% em comparação com uma taxa de recorrência de 35% para pacientes que fizeram o uso de placebo.

A biodisponibilidade dos polifenóis no chá verde é relativamente baixa, principalmente devido à baixa taxa de absorção através do trato gastrointestinal. Segundo Tang (2019), em estudo *in vivo*, menos de 2% da dose de EGCG administrada por via oral estava disponível no sangue sistêmico. Considerando que a taxa de absorção dos polifenóis do chá oolong (chá tradicional da china) e preto é maior do que a dos polifenóis do chá verde.

Liu e Huang (2015) relataram a atividade antioxidante da preparação do chá, do extrato e de seus componentes, que pode ter potencial para o manejo de doenças induzidas pelo estresse oxidativo. Ensaios *in vitro* de 27 cultivares de chá revelaram valores significativos da atividade antioxidante celular (CAA) que variam com ou sem a lavagem com fosfato, onde o CAA é responsável por proteger os sistemas biológicos contra os efeitos potencialmente danosos das espécies reativas de oxigênio (ERO) e de nitrogênio (ERN) a diversos alvos celulares. Testes *in vivo* em camundongos demostraram atividade antioxidante, melhorando o estresse oxidativo ao aumentar o conteúdo de grupos SH plasmáticos, favorecendo as enzimas nos tecidos. Em humanos mostrou atividade antioxidante em todos os cenários, demonstrando proteger contra lesões relacionadas ao estresse oxidativo (Zeng et al., 2017).

Cyboran et al. (2014) ilustrou que o extrato de chá verde exerceu uma forte atividade anti-inflamatória nos glóbulos vermelhos, sem efeito tóxico evidente. Ben Lagha e Grenier (2017) demonstraram que as teaflavinas do chá preto atenuaram a virulência de *Porphyromonas gingivalis*, regularam a integridade das junções estreitas dos queratinócitos gengivais e exibiram uma atividade anti-inflamatória, mostrando o potencial de prevenção e tratamento da doença inflamatória periodontal.

Ramadã et al.,2019 investigaram *in vivo* a atividade anti-inflamatória do chá e descobriram que os chás verde e preto aliviam a artrite em ratos após exercício e

regulam citocinas pró-inflamatórias e aumentando IL-10. Ensaio clínico randomizado duplo-cego e controlado por placebo de Shamekhi et al. (2019) indicou que o consumo diário de extratos de chá verde (1000 mg, duas cápsulas/dia) durante 12 semanas melhorou significativamente a doença de lúpus eritematoso sistêmico (LES).

A atividade anticancerígena dos extratos de chá e seus componentes têm sido amplamente investigados *in vitro*. De acordo com Park et al., (2017) relataram que o polissacarídeo do tipo ramnogalacturonan-II do chá verde (GTR-II) poderia inibir a metástase tumoral, aumentando a atividade dos macrófagos e citotoxicidade NK. Krstic et al., 2015 demonstraram que os extratos de chá verde possuíam atividade anticancerígena em células HeLa (um tipo de célula imortal usada em pesquisas científicas) de adenocarcinoma cervical humano, que dependia das atividades pró-oxidantes e antiprolifer ativas dos polifenóis. Krstic (2019) demonstrou que os pigmentos do chá exerceram potente atividade inibitória contra células de câncer de ovário resistentes à cisplatina (antineoplásico pertencente aos compostos de plastina), enquanto eram menos citotóxicos para células ovarianas normais.

Calgarotto et al. (2018) descobriram através de testes *in vivo* que existe atividade anticancerígenas e que o chá verde (100 mg / kg de peso corporal) possui efeito anticancerígeno em camundongos xenoenxertados de leucemia humana HL-60, reduzindo o crescimento do tumor por meio da mediação da parada do ciclo celular na fase G1, mediando a apoptose por meio da regulação de caspase-3. Kujawska et al.,2016 demonstraram que o extrato de chá amarelo (10 g/kg de ração) protegeu o fígado de ratos da hepatocarcinogênese induzida por N-nitrosodietilamina através de seu efeito antioxidante.

Os efeitos sinérgicos podem resultar no aumento da atividade anticancerígena dos componentes bioativos do chá. Singh et al.,2015 relataram que os polifenóis do chá encapsulados em poli (lactídeo-co-glicólido) (teaflavina e EGCG) ofereceriam uma vantagem de dose de até 7 vezes em relação à atividade antiproliferativa em comparação com a teaflavina a granel e EGCG, e também aumentaram a apoptose da cisplatina em diferentes células cancerígenas humanas. Além disso, Mukherjee et al. (2015) relataram que nanopartículas de chá verde conjugadas com ouro possuíam efeito anticancerígeno mais potente.

Nos últimos anos, muita atenção tem sido focada no estudo de produtos naturais e na busca por compostos que possuam efeitos anticancerígenos, vários estudos são realizados. Jaemoo Chun et al. (2017) testaram as saponinas das flores do chá (TFS). Vários processos foram usados para extrair, saponinas da flor do chá (TFS) altamente purificados de flores de chá. Foram utilizados 210 g de flores de chá secas para a extração de TFS, que envolveu extração de 70% de metanol seguida de extração com solvente e depois separação de resina microporosa. A TFS estava presente principalmente nas frações de 75% e 90% de etanol. As frações de etanol de 45% e 60% também continham quantidades menores de TFS. Foram coletadas as frações de etanol de 75% e 90% para posterior separação por HPLC, resultando em três frações de TFS. A fração 1, 2 e 3 de TFS são de alta pureza, a 2 contém 14 saponinas triterpenóides, com rendimento total de 0,34%. Os autores relataram efeitos anticancerígenos, onde a TFS induz a autofagia e avaliamos os mecanismos moleculares em células de câncer de ovário humano OVCAR-3.

5. CONCLUSÃO

Conforme discutido nesta revisão, o chá verde apresenta muitas atividades terapêuticas, sendo evidenciado por seus benefícios à saúde devido às suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, anticancerígenas, neuroprotetoras e hipoglicêmicas.

As catequinas presentes no chá verde são amplamente documentadas, destacando-se o EGCG, reconhecido como um agente quimiopreventivo poderoso. Esses compostos, têm a capacidade de combater os radicais livres no organismo, desempenhando um papel crucial na proteção das células contra danos, inclusive inibindo o desenvolvimento do câncer. O EGCG também atua inibindo a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese) e regulando sua permeabilidade, resultando na interrupção do suprimento sanguíneo às células cancerígenas. Estudos demonstraram a eficácia dessas substâncias na prevenção de vários tipos de câncer, abrangendo pulmão, mama, esôfago, estômago, fígado e próstata. As pesquisas indicaram que o EGCG interfere em vias cruciais para a formação do câncer, inibindo o crescimento de células cancerosas e induzindo a apoptose em diversos tipos celulares

O chá verde também exerce efeitos positivos em processos relacionados à carcinogênese, como inflamação, estresse oxidativo e hipóxia, atuando no microambiente tumoral. Dessa forma, a exploração abrangente dos constituintes do chá, notadamente as catequinas do chá verde (GTCs), revela sua proeminência como potenciais agentes preventivos e terapêuticos em doenças crônicas, com ênfase especial no câncer. Os estudo apresentados suportam a associação entre o consumo de chá verde e benefícios à saúde humana, destacando suas propriedades anticancerígenas.

Na literatura analisada pode-se observar que os extratos de chá e seus componentes demonstraram efeitos protetores contra câncer de fígado, mama, ovário, cervical, próstata e leucemia, envolvendo inibição de iniciação, proliferação, crescimento, resistência, metástase e angiogênese. Assim, esses bioativos e seus mecanismos são de grande importância, tanto no desenvolvimento de novas abordagens para tratamentos oncológicos, como adjuvantes nesses tratamentos.

REFERÊNCIAS

ADAMI, Guy R. et al. Effects of green tea on miRNA and microbiome of oral epithelium. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 5873, 2018.

ALBERTS et al. **Biologia Molecular da Célula**. fifth. [S.l.]: artmed, 2006.

ARAÚJO, GABRIEL LUCAS SOUZA; SCOPEL, MORAES. APOPTOSE COMO PERSPECTIVA DE CURA DO CÂNCER, 2019.

ARAUJO, Luiz Henrique et al. Câncer de pulmão no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 44, p. 55-64, 2018.

ARTALI, Roberto et al. Green tea catechins in chemoprevention of cancer: a molecular docking investigation into their interaction with glutathione S-transferase (GST P1-1). **Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry**, v. 24, n. 1, p. 287-295, 2009.

AZEVEDO E SILVA, Gulnar et al. A fração de câncer atribuível a modos de vida, infecções, ocupação e agentes ambientais no Brasil em 2020. **Plos one** , v. 2, pág. e0148761, 2016.

BATISTA, Gesiani de Almeida Pierin et al. Estudo prospectivo duplo-cego cruzado de Camellia sinensis (chá verde) em dislipidemias. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 93, p. 128-134, 2009.

BETTUZZI, Saverio et al. Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with high-grade prostate intraepithelial neoplasia: a preliminary report from a one-year proof-of-principle study. **Cancer research**, v. 66, n. 2, p. 1234-1240, 2006.

BIAŁECKA-FLORJAŃCZYK, Ewa; FABISZEWSKA, Agata; ZIENIUK, Bartłomiej. Phenolic acids derivatives-biotechnological methods of synthesis and bioactivity. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 19, n. 14, p. 1098-1113, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA, 2020.

Brasil. Ministério da Saúde (MS). Instituto Nacional de Câncer (Inca) . Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2011.

CALGAROTTO, Andrana Karla et al. Antitumor activities of quercetin and green tea in xenografts of human leukemia HL60 cells. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 3459, 2018.

CHAVES, José Humberto Belmino et al. Cuidados paliativos: conocimiento de los pacientes oncológicos y de sus cuidadores. **Revista Bioética**, v. 29, p. 519-529, 2021.

CHOI, Jae-Hoon et al. Antioxidant, antimicrobial, and antitumor activities of partially purified substance (s) from green tea seed. **Food Science and Biotechnology**, v. 15, n. 5, p. 672-676, 2006.

ČÍŽKOVÁ, Helena et al. Authenticity evaluation of tea-based products. **Czech Journal of Food Sciences**, v. 26, n. 4, p. 259-267, 2008.

DENG, Pengbo et al. Normalização vascular induzida por epigalocatequina-3-galato em camundongos nus portadores de xenoenxerto de células A549: eficácia terapêutica em combinação com quimioterapia. **Gestão e Pesquisa do Câncer** , p. 2425-2439, 2019.

EL-MISSIRY, Mohamed A. et al. Apoptogenic effect of green tea polyphenon-60 against ehrlich ascites carcinoma cells in swiss albino mice. **RESEARCH JOURNAL OF PHARMACEUTICAL BIOLOGICAL AND CHEMICAL SCIENCES**, v. 7, n. 4, p. 3146-3156, 2016.

FATIMA, Farkhunda; SINGH, Hare Ram; JHA, Santosh Kumar. Assessment of antioxidant and cytotoxicity activities against A-549 lung cancer cell line by synthesized reduced graphene oxide nanoparticles mediated by Camellia sinensis. **3 Biotech**, v. 11, p. 1-14, 2021.

FERREIRA, G. C.; ROCHA, J. C. **Oncologia Molecular**. [S.l.]: Atheneu, 2004. 456 p. ISBN 85-7379-692-8.

FILIPPINI, Tommaso et al. Green tea (Camellia sinensis) for the prevention of cancer. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2020.

FUKUMASU, Heidge et al. Fitoterápicos e potenciais interações medicamentosas na terapia do câncer. **Revista Brasileira de Toxicologia**, v. 21, n. 2, p. 49-59, 2008.

GIANFREDI, Vincenza et al. Green tea consumption and risk of breast cancer and recurrence—A systematic review and meta-analysis of observational studies. **Nutrients**, v. 10, n. 12, p. 1886, 2018.

GOMES, Romeu et al. A prevenção do câncer de próstata: uma revisão da literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, p. 235-246, 2008.

GRZESIK, Michalina et al. Antioxidant properties of catechins: Comparison with other antioxidants. **Food chemistry**, v. 241, p. 480-492, 2018.

GUARINGUE, Raphaela Pereira et al. Perfil fitoquímico e avaliação da atividade antioxidante de extratos de Camellia sinensis (L.) Kuntze. 2022.

GUPTA, Sanjay et al. Essential role of caspases in epigallocatechin-3-gallate-mediated inhibition of nuclear factor kappaB and induction of apoptosis. **Oncogene**, v. 23, n. 14, p. 2507-2522, 2004.

HENNING, Susanne M. et al. Prospective randomized trial evaluating blood and prostate tissue concentrations of green tea polyphenols and quercetin in men with prostate cancer. **Food & function**, v. 11, n. 5, p. 4114-4122, 2020.

HERNÁNDEZ FIGUEROA, Tania T.; RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ, Elena; SÁNCHEZ-MUNIZ, Francisco J. El té verde¿ una buena elección para la prevención de enfermedades cardiovasculares?. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**, v. 54, n. 4, p. 380-394, 2004.

HU, Jiang et al. A segurança do consumo de chá verde e extrato de chá verde em adultos – resultados de uma revisão sistemática. **Toxicologia e farmacologia regulatórias**, v. 95, p. 412-433, 2018.

JAKUBCZYK, Karolina et al. Antioxidant properties and nutritional composition of matcha green tea. **Foods**, v. 9, n. 4, p. 483, 2020.
KANWAR, Jyoti et al. Avanços recentes em polifenóis do chá. **Frontiers in bioscience (edição Elite)** , v. 111, 2012.

KANWAR, Jyoti et al. Recent advances on tea polyphenols. **Frontiers in bioscience (Elite edition)**, v. 4, p. 111, 2012.

KCIUK, Mateusz et al. Epigallocatechin-3-Gallate Therapeutic Potential in Cancer: Mechanism of Action and Clinical Implications. **Molecules**, v. 28, n. 13, p. 5246, 2023.

KOCHMAN, Joanna et al. Health benefits and chemical composition of matcha green tea: A review. **Molecules**, v. 26, n. 1, p. 85, 2020.

KOWALSKI, Radosław et al. Avaliação sensorial e química de infusões de chá preparadas com auxílio de ultrassom. **Ciência Rural**, v. 49, 2019.

KRSTIC, Maja et al. The anti-cancer activity of green tea, coffee and cocoa extracts on human cervical adenocarcinoma HeLa cells depends on both pro-oxidant and anti-proliferative activities of polyphenols. **RSC advances**, v. 5, n. 5, p. 3260-3268, 2015.

KUJAWSKA, Małgorzata et al. Evaluation of safety and antioxidant activity of yellow tea (Camellia sinensis) extract for application in food. **Journal of medicinal food**, v. 19, n. 3, p. 330-336, 2016.

LAMBERT, Josué D.; ELIAS, Ryan J. As atividades antioxidantes e pró-oxidantes dos polifenóis do chá verde: um papel na prevenção do câncer. **Arquivos de bioquímica e biofísica**, v. 501, n. 1, pág. 65-72, 2010.

LIU, Dan et al. Impact of drinking Chinese green tea on postoperative short outcomes for gastric cancer: a randomized controlled trial. **European journal of clinical nutrition**, v. 75, n. 11, p. 1568-1577, 2021.

LU, Gang et al. Synergistic inhibition of lung tumorigenesis by a combination of green tea polyphenols and atorvastatin. **Clinical cancer research**, v. 14, n. 15, p. 4981-4988, 2008.

MASUDA, Muneyuki et al. Constitutive activation of signal transducers and activators of transcription 3 correlates with cyclin D1 overexpression and may provide a novel prognostic marker in head and neck squamous cell carcinoma. **Cancer research**, v. 62, n. 12, p. 3351-3355, 2002.

MBUTHIA, Karori S. et al. Tea (Camellia sinensis) infusions ameliorate cancer in 4TI metastatic breast cancer model. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 17, p. 1-13, 2017.

MIMOTO, Junko et al. (–)-Epigallocatechin gallate can prevent cisplatin-induced lung tumorigenesis in A/J mice. **Carcinogenesis**, v. 21, n. 5, p. 915-919, 2000.

MITTAL, Anshu et al. EGCG down-regulates telomerase in human breast carcinoma MCF-7 cells, leading to suppression of cell viability and induction of apoptosis. **International journal of oncology**, v. 24, n. 3, p. 703-710, 2004.

MOREIRA, Catarina. Ciclo Celular. **Revista de Ciência Elementar**, v. 2, n. 4, 2014.

MUKHERJEE, Sudeshna et al. Gold-conjugated green tea nanoparticles for enhanced anti-tumor activities and hepatoprotection—Synthesis, characterization and in vitro evaluation. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 26, n. 11, p. 1283-1297, 2015.

MUSIAL, Claudia; KUBAN-JANKOWSKA, Alicja; GORSKA-PONIKOWSKA, Magdalena. Beneficial properties of green tea catechins. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 5, p. 1744, 2020.

NEGRI, Aide et al. Molecular targets of epigallocatechin—Gallate (EGCG): A special focus on signal transduction and cancer. **Nutrients**, v. 10, n. 12, p. 1936, 2018.

NI, Chen-Xu et al. Green tea consumption and the risk of liver cancer: a meta-analysis. **Nutrition and cancer**, v. 69, n. 2, p. 211-220, 2017.

NISHIYAMA, Márcia Fernandes et al. Chá verde brasileiro (Camellia sinensis var assamica): efeitos do tempo de infusão, acondicionamento da erva e forma de preparo sobre a eficiência de extração dos bioativos e sobre a estabilidade da bebida. **Food Science and Technology**, v. 30, p. 191-196, 2010.

OHISHI, Tomokazu et al. Anti-inflammatory action of green tea. **Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents)**, v. 15, n. 2, p. 74-90, 2016.

Page, M.J. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Systematic Reviews. v.10, n. 89, p. 1-11, 2021. doi: 10.1186/s13643-021-01626-4.

PARK, Hye-Ryung et al. Atividades antitumorais e antimetastáticas do polissacarídeo do tipo ramnogalacturonan-II isolado de folhas maduras de chá verde por meio da ativação de macrófagos e células assassinas naturais. **Revista internacional de macromoléculas biológicas** , v. 99, p. 179-186, 2017.

PARISH, Maclaine et al. Green Tea in Reproductive Cancers: Could Treatment Be as Simple?. **Cancers**, v. 15, n. 3, p. 862, 2023.

PELUSO, Ilaria et al. Camellia sinensis in asymptomatic hyperuricemia: A meta-analysis of tea or tea extract effects on uric acid levels. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 57, n. 2, p. 391-398, 2017.

PINHEIRO, Jussara Niehues; MOREIRA, Jeverson; ROSSATO, Angela Erna. Camellia sinensis (L.) Kuntze (cha-verde) e seus aspectos quimicos, farmacologicos e terapêuticos. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 22, n. 1/4, p. 32-41, 2013.

RAFIEIAN-KOPAEI, Mahmoud; MOVAHEDI, Mino. Efeitos quimiopreventivos e quimioterápicos do câncer de mama da Camellia Sinensis (chá verde): uma revisão atualizada. **Médico eletrônico**, v. 9, n. 2, pág. 3838, 2017.

RANA, Ajay et al. Screening and purification of catechins from underutilized tea plant parts and their bioactivity studies. **Journal of food science and technology**, v. 53, p. 4023-4032, 2016.

RASKIN, I. et al. Plants and Human Health in the Twenty-First Century. Trends Biotechnology, v. 20, n. 12, p. 522-531, 2002.

SADAVA, David; WHITLOCK, Elizabeth; KANE, Susan E. The green tea polyphenol, epigallocatechin-3-gallate inhibits telomerase and induces apoptosis in drug-resistant lung cancer cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 360, n. 1, p. 233-237, 2007.

SANG, Shengmin et al. A química e biotransformação dos constituintes do chá. **Pesquisa farmacológica**, v. 64, n. 2, pág. 87-99, 2011.

SANTOS, Ronimara A. et al. Green tea (camellia sinensis) extract induces p53-mediated cytotoxicity and inhibits migration of breast cancer cells. **Foods**, v. 10, n. 12, p. 3154, 2021.

SARTIPPOUR, Maryam R. et al. A combinação de chá verde e tamoxifeno é eficaz contra o câncer de mama. **Carcinogênese**, v. 27, n. 12, p. 2424-2433, 2006.

SCHRÖDER, Lennard et al. Effects of green tea, matcha tea and their components epigallocatechin gallate and quercetin on MCF-7 and MDA-MB-231 breast carcinoma cells Corrigendum in/10.3892/or. 2019.7430. **Oncology reports**, v. 41, n. 1, p. 387-396, 2019.

SHIMIZU, Masahito et al. Cancer chemoprevention with green tea catechins by targeting receptor tyrosine kinases. **Molecular nutrition & food research**, v. 55, n. 6, p. 832-843, 2011.

SHIN, Dong M. et al. Phase Ib study of chemoprevention with green tea polyphenon E and erlotinib in patients with advanced premalignant lesions (APL) of the head and neck. **Clinical Cancer Research**, v. 26, n. 22, p. 5860-5868, 2020.

SHIRAKAMI, Yohei et al. Chemoprevention of colorectal cancer by targeting obesity-related metabolic abnormalities. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 20, n. 27, p. 8939, 2014.

SHIRAKAMI, Yohei; SHIMIZU, Masahito. Possible mechanisms of green tea and its constituents against cancer. **Molecules**, v. 23, n. 9, p. 2284, 2018.

SIDDIQUI, I. A. et al. Green tea polyphenol EGCG sensitizes human prostate carcinoma LNCaP cells to TRAIL-mediated apoptosis and synergistically inhibits biomarkers associated with angiogenesis and metastasis. **Oncogene**, v. 27, n. 14, p. 2055-2063, 2008.

SILVA, A. M. T. C. Avaliação Epidemiológica do Câncer da Laringe na população de Goiânia no período de 1988 a 1998. Registro de Câncer de Base Populacional do

Hospital Araújo Jorge–Associação de Combate ao Câncer em Goiás, Goiânia [dissertação]. **Goiás: Universidade Federal de Goiás**, 2003.

SILVA, Pamella Araújo da; RIUL, Sueli da Silva. Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 64, p. 1016-1021, 2011.

SILVA, Ronaldo Corrêa Ferreira da; HORTALE, Virginia Alonso. Rastreamento do câncer de mama no Brasil: quem, como e por quê?. 2012.

SINICROPE, Frank A. et al. Randomized phase II trial of polyphenon E versus placebo in patients at high risk of recurrent colonic neoplasia. **Cancer Prevention Research**, v. 14, n. 5, p. 573-580, 2021.

SIEGEL, Rebecca L.; MILLER, Kimberly D.; JEMAL, A. R Cancer statistics. **Ca Cancer J Clin**, v. 70, n. 1, p. 7-30, 2020.

SILVA, EDLA GEORDÂNIA CARDOSO. USO DE FITOTERÁPICOS COMO AUXÍLIO NO CONTROLE DA HIPERTENSÃO ARTERIAL: uma revisão de literatura. 2018.

SINGH, Madhulika et al. ARTIGO RETRATADO: Os polifenóis do chá encapsulados em PLGA aumentam a eficácia quimioterápica da cisplatina contra células cancerígenas humanas e camundongos portadores de carcinoma ascítico de Ehrlich. **Revista Internacional de Nanomedicina** , p. 6789-6809, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA. 2016. Câncer de mama. Disponível em: <https://www.sbp.org.br/cancer-de-mama/?psafe_param=1&gclid=CjwKCAjwvdajBhBEEiwAeMh1U08S8-

STEFANELLO, Naiara et al. Coffee, caffeine, chlorogenic acid, and the purinergic system. **Food and Chemical Toxicology**, v. 123, p. 298-313, 2019.

STEFFENS, Sandro Rodrigo. Sexualidade E Câncer De Mama. **Anuário Pesquisa e Extensão Unoesc São Miguel do Oeste**, v. 3, p. e19671-e19671, 2018.

SUGANUMA, Masami et al. Green tea and cancer chemoprevention. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 428, n. 1-2, p. 339-344, 1999.

SZYMCZYCHA-MADEJA, Anna; WELNA, Maja; POHL, Pawel. Elemental analysis of teas and their infusions by spectrometric methods. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 35, p. 165-181, 2012.

TACHIBANA, Hirofumi et al. A receptor for green tea polyphenol EGCG. **Nature structural & molecular biology**, v. 11, n. 4, p. 380-381, 2004.

TANAKA, Ryo et al. Protocolo para recuperação aprimorada após cirurgia melhora resultados de curto prazo para pacientes com câncer gástrico: um ensaio clínico randomizado. **Câncer Gástrico**, v. 20, pág. 861-871, 2017.

TANG, Guo-Yi et al. Health functions and related molecular mechanisms of tea components: An update review. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 24, p. 6196, 2019.

TEIXEIRA, Ana Margarida; SOUSA, Clara. A review on the biological activity of Camellia species. **Molecules**, v. 26, n. 8, p. 2178, 2021.

THAWONSUWAN, J. et al. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) affects the antioxidant and immune defense of the rainbow trout, Oncorhynchus mykiss. **Fish physiology and biochemistry**, v. 36, p. 687-697, 2010.

TORELLO, Cristiane Okuda et al. Reactive oxygen species production triggers green tea-induced anti-leukaemic effects on acute promyelocytic leukaemia model. **Cancer Letters**, v. 414, p. 116-126, 2018.

VEIGA JUNIOR, Valdir F.; PINTO, Angelo C.; MACIEL, Maria Aparecida M. Plantas medicinais: cura segura?. **Química nova**, v. 28, p. 519-528, 2005.

VERONESE, Luiz Alberto; MARQUES, Mariangela Esther Alencar. Critérios anatomopatológicos para melanoma maligno cutâneo: análise qualitativa de sua eficácia e revisão da literatura. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 40, p. 99-112, 2004.

WANG, Yaomin et al. Saponins extracted from tea (Camellia sinensis) flowers induces autophagy in ovarian cancer cells. **Molecules**, v. 25, n. 22, p. 5254, 2020.

WANG, Ying-Qi et al. Suppressive effects of EGCG on cervical cancer. **Molecules**, v. 23, n. 9, p. 2334, 2018.

WANG, Yujie et al. Discriminação dos níveis de fertilizantes nitrogenados da planta do chá (Camellia sinensis) com base em imagens hiperespectrais. **Revista da Ciência da Alimentação e Agricultura**, v. 98, n. 12, pág. 4659-4664, 2018.

WANG, Yaomin et al. Saponins extracted from tea (Camellia sinensis) flowers induces autophagy in ovarian cancer cells. Molecules, v. 25, n. 22, p. 5254, 2020.

WENG, Chia-Jui; YEN, Gow-Chin. Chemopreventive effects of dietary phytochemicals against cancer invasion and metastasis: phenolic acids, monophenol, polyphenol, and their derivatives. **Cancer treatment reviews**, v. 38, n. 1, p. 76-87, 2012.

WILLIAMSON, Gary; MANACH, Claudine. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II. Review of 93 intervention studies. **The American journal of clinical nutrition**, v. 81, n. 1, p. 243S-255S, 2005.

WILLCOX, Joye K.; ASH, Sarah L.; CATIGNANI, George L. Antioxidantes e prevenção de doenças crônicas. **Resenhas críticas em ciência de alimentos e nutrição**, v. 44, n. 4, pág. 275-295, 2004.

YADAV, Anu; MENDHULKAR, Vijay D. Antiproliferative activity of Camellia sinensis mediated silver nanoparticles on three different human cancer cell lines. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, v. 14, n. 6, p. 1316-1324, 2018.

YANG, Chung S. et al. Cancer prevention by tea: animal studies, molecular mechanisms and human relevance. **Nature Reviews Cancer**, v. 9, n. 6, p. 429-439, 2009.

YANG, Chung S. et al. Cancer prevention by tea: Evidence from laboratory studies. **Pharmacological research**, v. 64, n. 2, p. 113-122, 2011.

YIN, Wen et al. Cancer and stem cells. **Experimental Biology and Medicine**, v. 246, n. 16, p. 1791-1801, 2021.
YUAN, Jian-Min; SUN, Canlan; BUTLER, Lesley M. Tea and cancer prevention: epidemiological studies. **Pharmacological research**, v. 64, n. 2, p. 123-135, 2011.

ZHANG, Min et al. Green tea and the prevention of breast cancer: a case–control study in Southeast China. **Carcinogenesis**, v. 28, n. 5, p. 1074-1078, 2007.

ZHAO, Tiantian et al. Green tea (Camellia sinensis): A review of its phytochemistry, pharmacology, and toxicology. **Molecules**, v. 27, n. 12, p. 3909, 2022.

ZUBAIR, Haseeb et al. Cancer chemoprevention by phytochemicals: Nature's healing touch. **Molecules**, v. 22, n. 3, p. 395, 2017.