

Áurea SS Cavalcanti^{1,2}, Jaqueline AB Rosa^{1,3}, Mariana SCS Lima^{1,4} & Ary G Silva^{1,5}

O uso do chá verde, *Camellia sinensis* L. (Theaceae) em produtos tópicos – uma revisão⁶

The use of green tea, *Camellia sinensis* L. (Theaceae) in topical products – a review

Resumo Em revisão bibliográfica, estudos destacam os benefícios do chá verde à saúde humana. Obtido a partir da planta *Camellia sinensis*, consumido principalmente nos países orientais, o chá verde é rico em polifenóis, em especial as catequinas, principalmente a 3-galato de (-) epigallocatequina (EGCG), que parece ser o principal ativo. Estudos clínicos apontam o chá como quimioprotetor, fotoprotetor e relacionam sua atividade ao retardo do envelhecimento por possuir atividades como: antioxidante, anti-radicais livres; inibidor da indução, iniciação, promoção e proliferação da carcinogênese, antiinflamatório, antiangiogênico, indutor de apoptose de células cancerígenas, inibidor de metaloproteínas, protetor da conversão de células benignas em malignas, e inibidor dos danos ao DNA. Conclui-se que há a necessidade da realização de estudos científicos mais aprofundados, principalmente na área da Biologia Molecular, para que tais atividades tenham seus mecanismos de ação comprovados.

Palavras-chave anti-envelhecimento; antioxidante; antitumoral; pele; *Camellia sinensis*.

Abstract A bibliographical review on recent researches highlights the benefits of green tea to human health. Obtained from the plant *Camellia sinensis* and consumed mostly in eastern countries, green tea is rich in polyphenols, especially catechins the (-)-epigallocatechin-3-gallate which seems to be the active component. Clinical research point out the chemoprotector and photoprotector effects of the green tea and relate its activity to slowing the process of

aging by having antioxidant activities, fighting free radicals, disabling induction, beginning, advance and promotion of carcinogenesis, antiinflammatory, anti-angiogenesis, disabling metalloproteinases, protector of the conversion of benign and malignant cells and disabling the damage to the DNA. It is settled then that there is the necessity of deeper scientific research, especially in the area of Molecular Biology, so that these activities have their mechanisms of action proven.

Keywords antiaging; antioxidant; antitumoral; skin; *Camellia sinensis*

Introdução

O chá verde, ou chá preto ou chá da china ou chá inglês, são apresentações comercialmente diferentes das folhas de *Camellia sinensis* L. (Theaceae). Esta espécie é uma árvore muito ramosa, originária da Ásia Continental e da Indonésia e é cultivada em mais de 30 países, entre eles Índia, Sri Lanka, nos países da antiga União Soviética, Japão, e Indonésia (Simões et al., 2004). Pode ser consumido na forma fermentada, escura, ou não fermentada, verde. A forma verde é consumida predominantemente na China, Japão, Índia e países do norte da África. O uso do chá verde teve origem há mais de 5000 anos, em ritos cerimoniais, refeições diárias e para fins medicinais (Cooper et al., 2005).

Em 1601, uma embarcação da Companhia Holandesa das Índias Orientais transportou para a Holanda vários sacos de chá provenientes de um barco a vela chinês de Java, levando junto o nome do produto, t´e, como é chamado no dialeto amoy do sul da China. Quando o chá chinês entrou em outros países através dos portos marítimos holandeses e britânicos, manteve o nome usado no sul da China. Os países que importavam a erva por terra através da Rússia adotaram o nome *chai*. O chá chegou à Rússia pela primeira vez com uma caravana de chá em 1638 como *ch´a*, nome pelo qual a planta é chamada nos dialetos cantonês e mandarim do idioma chinês (Schulz et al., 2002).

O chá pode ser consumido pelo prazer da degustação

1 Centro Universitário Vila Velha - UVV. Rua Comissário José Dantas de Melo, 21, Boa Vista, Vila Velha, ES. CEP 29101-770

2 aurea@uvv.br

3 jb_e_tb@hotmail.com

4 marianasabra@yahoo.com.br

5 arygomes@uvv.br

6 Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da UVV.

ou com finalidade medicinal, quando usado isoladamente ou em misturas de outras espécies. Os determinantes básicos para que um chá seja um medicamento ou alimento em qualquer caso são o propósito designado ao produto e as expectativas do consumidor. Apesar disto, o valor medicinal tem sido baseado em evidências empíricas, o que não dá garantias de eficácia, e a contribuição de um eventual efeito placebo pode ser grande para os resultados apontados para ele (Schulz et al., 2002).

A planta foi introduzida no mercado farmacêutico europeu como auxiliar em regimes dietéticos, pela sua ação lipolítica e diurética e, externamente, como anti-pruriginoso e emoliente em afecções dermatológicas (Simões et al., 2004). Atualmente, vêm sendo estudados seus efeitos no combate ao envelhecimento celular normal e induzido por radiação ultravioleta e na prevenção e tratamento do câncer, devido aos seus componentes fenólicos que apresentam atividade antioxidante, antiangiogênica, antiproliferativa, antitumoral. Além disso, devido às propriedades antioxidantes, e anti-envelhecimento, existem propostas da incorporação de extratos do chá verde em formulações tópicas (Cooper et al., 2005).

Características do chá verde

O chá verde e o chá preto são ambos derivados do arbusto de chá, *Camellia sinensis* L. (Theaceae), uma planta lenhosa sempre verde, nativa do sudeste da Ásia Continental e Indonésia. As folhas são firmes, ovais, pecioladas e dentadas nos dois terços basais, onde a planta pode crescer até 9 metros. A planta cultivada é podada, formando um arbusto denso, para facilitar a colheita (Schulz et al., 2002). As folhas e botões terminais são utilizados *in natura* ou sob a forma de produtos solúveis, como chás alimentícios e estimulantes (Simões et al., 2004).

O chá verde consiste em folhas aquecidas imediatamente após a colheita, mecanicamente enroladas e comprimidas, e então secadas para evitar alterações enzimáticas. A importância de tal processo é a preservação dos constituintes naturais e da cor; assim, o chá verde possui um alto teor de tanino e sabor adstringente. A diferença entre o chá verde e o chá preto está baseada na forma de produção, já que o chá preto é obtido através de um processo de fermentação com posterior secagem (Schulz et al., 2002).

As folhas não fermentadas contêm de 15 a 20% em proteínas; 5% em glicídios; 1 a 4% em ácido ascórbico, vitaminas do complexo B, sais minerais, em especial o flúor e bases púricas, especialmente cafeína e teofilina; e 30% em proantocianidinas, entre elas procianidinas,

prodelfinidina e derivados, teasinensinas, asamicaínas, ácidos fenólicos, principalmente o gálico e caféico, polifenóis, monoglicosídeos de flavonóis e flavonas, catecóis, epicatecóis livres e epigalocatecóis esterificados pelo ácido gálico; e de 10 a 24% em taninos (Simões et al., 2004).

O composto mais importante é o galato de epigalocatequina, encontrado na concentração de 40% a 50% na infusão obtida da planta. Os polifenóis presentes na planta apresentam inúmeras propriedades biológicas, com destaque para 3-galato de (-)-epigalocatequina (EGCG), que demonstrou possuir propriedades anticarcinogênicas. Essa atividade combinada, relacionada direta ou indiretamente com as propriedades antioxidantes, contribui para sua utilidade terapêutica, inclusive no que se refere à proteção contra patologias como câncer e aquelas associadas ao processo de envelhecimento (Schulz et al., 2002). Outras atividades têm sido relatadas, incluindo as atividades anti-inflamatória, antibacteriana, imunoestimulante, anti-alérgica, antiviral, inibidora da ciclooxigenase, de lipoxigenase e de fosfolipase A₂. Além disso, devido às propriedades antioxidantes e anti-envelhecimento do chá, tem sido estudado a sua utilidade em preparações tópicas (Vayalil et al., 2003).

As catequinas e epicatequinas estão presentes em diversos alimentos, e galatos e galatocatequinas estão presentes exclusivamente em chás, especialmente no chá verde. As catequinas são um grupo de moléculas biologicamente ativas, que tem apresentado larga escala de efeitos *in vitro*. A EGCG destaca-se, tendo atividade relacionada à prevenção do câncer, já que possui mecanismos de ação anticarcinogênica em todas as etapas do desenvolvimento da doença (iniciação, promoção e propagação) e atividade antioxidante (Vayalil et al., 2004; Prado et al., 2005; Cooper et al., 2005).

O chá verde em produtos anti-envelhecimento

O envelhecimento intrínseco traduz-se por um processo natural de uma diminuição gradual das funções vitais do corpo, índice reduzido de renovação celular, comprometimento do fluxo sanguíneo, respostas imunológicas ineficientes e demais comprometimentos do bom funcionamento do corpo, podendo ocorrer alterações de toda estrutura celular e molecular do corpo, inclusive mudando a transcrição genética de diversas proteínas, enzimas, moléculas de DNA, que ficam deficientes em suas funções (Scotti & Velasco, 2003). Na pele o envelhecimento fica evidenciado pela diminuição da síntese de colágeno, de elastina e de outras macromoléculas, por uma menor regeneração celular, diminuição das defesas antioxidantes, fibras de colágeno quebradiças e fibras de

elastina fragmentadas (Vayalil et al., 2004). O envelhecimento extrínseco é causado por agressões que o organismo sofre do meio ambiente, como exposição aos raios ultravioleta, frio, vento e poluentes (Scotti & Velasco, 2003).

Embora existam algumas semelhanças, o envelhecimento resultante da exposição cumulativa da pele ao sol difere substancialmente do natural. A exposição freqüente e prolongada aos raios UV por vários anos induz alterações celulares na pele, resultando num conjunto de sinais denominado foto-envelhecimento. Este processo se dá por um aumento descontrolado do nível de lipoperoxidação da pele, causado pela geração de radicais livres gerados pela luz UV, causando danos oxidativos em moléculas componentes da pele, como proteínas e lipídeos (Matheus & Kurebayashi, 2002; Vayalil et al., 2004).

A pele fotoenvelhecida apresenta ainda displasia epidérmica com graus variáveis de atipia citológica, perda da polaridade queratinocítica, infiltrado inflamatório, diminuição do colágeno, aumento da elastose e crescimento anormal de fibras (Scotti & Velasco, 2003; Vayalil et al., 2004).

Os radicais livres, instáveis devido às suas características quânticas, reagem com moléculas orgânicas, podendo lhe causar dano e acelerar o envelhecimento. Existe no organismo um sistema antioxidante que limita o crescimento de radicais livres, evitando os danos celulares, alterações protéicas e o desenvolvimento de patogênias. (Scotti & Velasco, 2003).

Existem teorias que buscam explicar os mecanismos do envelhecimento. A teoria da mutação somática é baseada na alteração do genoma que provoca o envelhecimento. A catástrofe de erros relaciona o envelhecimento aos erros de duplicação do DNA, que nem sempre são plenamente reparados. A resposta auto-imune refere-se ao ataque aos tecidos normais pelos linfócitos e a teoria do acúmulo de metabólitos tóxicos atribui ao envelhecimento a eliminação incompleta de excreções tóxicas. A teoria da ligação cruzada acredita que a molécula de DNA, proteínas, enzimas e outras, com a idade, diminuem sua mobilidade e elasticidade. Além disso, seus produtos de síntese podem ser defeituosos e com difícil reparação por proteases (Scotti & Velasco, 2003).

Os radicais livres são estruturas que possuem um elétron desemparelhado na sua órbita mais externa, o que os torna muito instáveis e reativos. Eles podem se originar do próprio metabolismo celular exagerado ou de fontes externas (Alberts et al., 2004). Essas estruturas, através de reações químicas, tendem a formar um orbital molecular preenchido de elétrons em sua última camada, danificando outras moléculas menos reativas do organismo. Muitos dos processos de envelhecimento se relacionam às reações provocadas pelos radicais livres, e uma ineficiência crescente de nossas defesas naturais antioxidantes (Morley et al., 2005).

Os radicais livres peroxidam os ácidos graxos

poliinsaturados das membranas fosfolipídicas, e atuam na inibição da atividade de certas enzimas. Além disso, os raios UVA geram radicais que atuam nas metaloproteínas que alteram a síntese do colágeno na pele (Scotti & Velasco, 2003; Matheus & Kurebayashi, 2002).

Vários tipos de reações originam radicais livres, provocando um ataque ao DNA nuclear e mutações desfavoráveis dos ácidos nucléicos, sendo apontadas como a primeira causa do envelhecimento das células mitóticas, além de danificar, de forma geral, estruturas e funções celulares. O ataque nas membranas biológicas pode alterar as funções celulares, modificar seus produtos de síntese ou ainda gerar mutações genéticas (Scotti & Velasco, 2003).

No envelhecimento cutâneo, a primeira célula afetada é o fibroblasto, e a diminuição de sua função causa desorganização da matriz extracelular, principalmente pelo comprometimento da síntese e a atividade de proteínas importantes, que garantem elasticidade e resistência à pele, como a elastina e o colágeno. O quadro I mostra algumas diferenças entre o envelhecimento cutâneo natural e envelhecimento precoce induzido (Scotti & Velasco, 2003).

Quadro I- Comparação entre o envelhecimento cutâneo natural e induzido (Scotti & Velasco, 2003).

Característica	Natural	Induzido
Aparência	Finca, pálida, perda de elasticidade e firmeza	Nodular, duro, manchado, enrugando profundamente
Superfície	Manutenção global de padrões geométricos normais	Notadamente alterada e alterada pigmentação
Epiderme viável	Mais fina que o normal	Hipertrofia no começo, atrofia em fase final
Densidades	Abaixo do normal	Maior que o normal
Taxa proliferativa	Modesta	Marcada
Queratinócitos basais	Irregularidade celular	Heterogenicidade
Queratinização	Inalterada	Inalterada
Estrato córneo	Densidade normal	Compacto
Junção dermo-epidérmica	Lâmina basal média	Lâmina basal extensa
Elastina da derme	Elastogenese por elastase	Elastogenese, seguido por acumulativas degenerações densas em fibras
Lisossima	Pequena participação nas fibras elásticas	Aumento de participação nas fibras elásticas
Colágeno	Pequena mudança em tamanho e organização das fibras	Mudança maior no tamanho das fibras
Microvasculatura	Normal	Anormal
Células inflamatórias	Nenhuma evidência	Perivascular e infiltração de linfócitos

Em adição aos danos causados pelos raios UVA e UVB, existem também os raios infravermelhos que podem exacerbar o fotoenvelhecimento causado pelo UV, aumentando o grau de elastose, e de diminuição das glicosaminoglicanas contidas na derme (Vayalil et al., 2004). Outros resultados indicam que os raios infravermelhos promovem a mesma cadeia de eventos bioquímicos que ocorre com irradiação de luz UV, incluindo liberação de ácido araquidônico e de prostaglandinas, assim como, a ocorrência da lipoperoxidação celular da pele (Matheus & Kurebayashi, 2002).

O efeito antioxidante do chá verde

O chá verde é fonte de flavonóides bioativos com potente atividade antioxidante (Cooper et al., 2005). Entre os efeitos benéficos das terapias antioxidantes está a atenuação das conseqüências deletérias dos radicais livres. A EGCG possui efeito protetor ao estresse oxidativo e envelhecimento, sendo um antioxidante que atenua os níveis de peróxido de hidrogênio e protege dos declínios naturais decorrentes da idade (Rietveld & Wiseman, 2003).

Quimicamente, os flavonóides do chá verde são atenuadores de radicais livres muito eficazes. Estudos controlados realizados em voluntários demonstram aumento da capacidade antioxidante do sangue nos seres humanos que consomem quantidades moderadas do chá, ou seja, de 1-6 copos/dia (Rietveld & Wiseman, 2003; Cooper et al., 2005; Gouni-Berthold & Sachinidis, 2004). Esse efeito antioxidante realçado no sangue conduz a danos oxidativos reduzidos a macromoléculas tais como lipídeos, proteínas, ácidos nucléicos e a membrana plasmática (Rietveld & Wiseman, 2003; Cooper et al 2005).

A administração oral dos polifenóis do chá verde em estudo *in vivo* com placebo e administração tópica demonstra proteção aos efeitos prejudiciais à pele causada pelos raios UV (Vayalil et al., 2004). A ação antioxidante dos constituintes do chá protege dos danos oxidativos UVB induzidos, da peroxidação lipídica, da oxidação de macromoléculas de proteínas, da diminuição dos níveis elevados de carbômeros de proteína, da depleção de enzimas antioxidantes, como catalase, peroxidase de glutationa. Os polifenóis protegem a proteína da oxidação, iniciando a cascata de eventos em que diminuem o estresse oxidativo (Hsu et al., 2003; Vayalil et al, 2003; Vayalil et al., 2004; Prado et al., 2005).

O efeito antienvhecimento do chá se deve também pela inibição dos danos oxidativos UVB induzidos pelas metaloproteinases da matriz que degradam proteínas extracelulares, o que sugere potente efeito anti-aging. O tratamento com EGCG reduz os danos UV induzidos na pele,

como aspereza, diminuição dos níveis de colágeno e oxidação de fibroblastos (Mukhtar & Ahmad, 1999; Gouni-Berthold & Sachinidis, 2004; Prado et al., 2005; Vayalil et al., 2004).

Raios UVB induzem a ativação das quinases que fazem a fosforilação de proteínas mitogênicas – MAPK, que podem mediar diferenciação celular, respostas inflamatórias e a morte de células. Evidências mostram que antioxidantes, como os presentes no chá verde, podem atenuar a ativação de JNK, de MAPK (alvo de espécies reativas de oxigênio) e impedir o stress oxidativo UVB induzido, tal como a depleção de enzimas antioxidantes, peroxidação lipídica e oxidação de proteínas. A aplicação tópica dos polifenóis do chá em humanos demonstrou resultados para os eventos acima citados, além de diminuir a infiltração de leucócitos devido à inflamação causada por UVB, diminuição do óxido nítrico e da produção de peróxido de hidrogênio que inicia a fosforilação de MAPK (Mukhtar & Ahmad, 1999; Vayalil et al, 2003; Gouni-Berthold & Sachinidis, 2004).

O uso de agentes quimiopreventivos é uma estratégia para diminuir os danos oxidativos nos processos de fotoenvelhecimento causados por radiação solar, e isso gera um interesse para o uso de antioxidantes, já que dietas ricas nesses compostos são associadas a uma incidência reduzida de doenças mediadas por espécies reativas de oxigênio. Os polifenóis do chá verde podem assim ser substâncias úteis para a prevenção ao envelhecimento prematuro induzido por radiação solar (Vayalil et al., 2004).

O chá verde em preparações tópicas antineoplásicas

O câncer, na maioria das vezes, representa uma proliferação descontrolada de células que expressam graus variáveis de fidelidade a seus precursores. Para que ocorra um processo neoplásico a célula deve possuir uma capacidade de proliferação e o tumor formado pode apresentar graus variáveis de diferenciação (Rubin & Farber, 2002).

Os tumores malignos e benignos são formados por dois componentes: células neoplásicas proliferantes, que constituem seu parênquima e um estroma de suporte feito de vasos sanguíneos e tecidos (Rubin & Farber, 2002). O que vai diferenciar um tumor maligno de um benigno é a sua capacidade de penetração aos tecidos adjacentes e sua disseminação para locais distantes (Robbins et al., 1996).

A carcinogênese pode ser dividida em quatro etapas: iniciação, promoção, progressão e disseminação. Na iniciação ocorre a transformação celular, que nada mais é que as mudanças induzidas por cancerígenos físicos, químicos ou biológicos que causam modificações genéticas nas células capacitando-as a se multiplicarem de modo autônomo.

Somente essa etapa não é capaz, por si só, de desenvolver o tumor. Sendo a ação do iniciador irreversível, acredita-se que este provoque mutações no DNA (Brasileiro Filho, 2004).

Essa alteração genética pode ocorrer numa célula tronco de baixa replicação, que quando estimulada por promotores, começa a se proliferar e dá origem às células transformadas, ou por mutações espontâneas ou erros de replicação do DNA durante a divisão celular. Nessa etapa é importante considerar os fatores ambientais, pois estes podem aumentar as taxas naturais de mutação, inibir reparos ao DNA ou produzirem mutações diretamente. A promoção consiste na proliferação ou expansão das células iniciadas, onde ocorre a fixação da alteração genética. Os promotores possuem a capacidade de irritar o tecido e de provocar reações inflamatórias e proliferativas. A progressão consiste nas modificações biológicas que o tornam, em geral, cada vez mais agressivo e mais maligno. A progressão do tumor depende também de fatores do organismo, como resposta imunitária e estados hormonais. A disseminação se caracteriza pela evolução da neoplasia, dando origem a metástase (Brasileiro Filho, 2004).

A angiogênese é um requisito para o crescimento contínuo dos cânceres, sejam eles primários ou metastáticos. Na ausência de novos vasos sanguíneos para suprir os nutrientes necessários e remover os produtos de degradação, os tumores malignos

não conseguiriam crescer. Assim, inibidores da angiogênese ajudam a suprimir o crescimento e disseminação dos tumores malignos (Rubin & Farber, 2002).

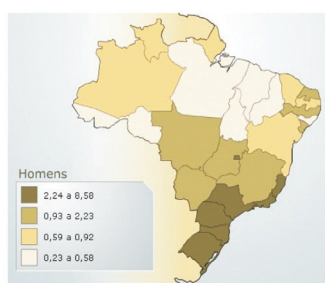
Neoplasia cutânea

Os raios UV da luz do sol induzem um aumento de incidência de carcinoma de células escamosas, carcinoma basocelular e melanocarcinoma da pele, sendo provavelmente o agente cancerígeno mais atuante na espécie humana. O grau de risco depende do tipo de raios ultravioleta, intensidade de exposição e da proteção natural de cada indivíduo. Essa proteção é dada pela melanina, que atua como um filtro eficiente da radiação ultravioleta, absorvendo a luz na pele (Brasileiro Filho *et al.*, 1994; Robbins *et al.*, 1996).

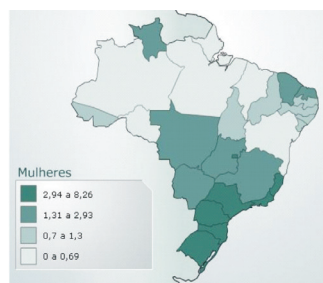
A carcinogenicidade dos raios UVB é atribuída a sua formação de dímeros de pirimidina no DNA. Quando não reparados, estes dímeros levam a erros de transcrição e, em alguns casos, ao câncer. A luz ultravioleta prejudica simultaneamente a imunidade mediada por célula. É provável que as mutações induzidas por ultravioleta sirvam como mecanismo iniciador, e as alterações imunes como potenciadores ou promotores (Robbins *et al.*, 1996).

UVB também causa mutações em oncogenes e genes supressores tumorais. Em particular, as formas mutantes de p53 têm sido detectadas tanto em cânceres de pele humana quanto em cânceres induzidos por UVB em camundongos. Estas mutações ocorrem principalmente em seqüências dipirimidínicas dentro do DNA, implicando assim os danos genéticos induzidos por UVB na causa de cânceres de pele (Robbins *et al.*, 1996). O câncer de pele é o mais freqüente, correspondendo a cerca de 25% dos tumores registrados no Brasil, que quando detectado precocemente apresenta altos percentuais de cura (INCA, 2007).

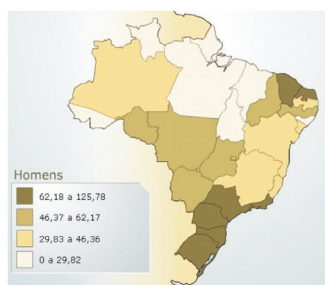
Por a pele ser um órgão heterogêneo esse tipo de câncer pode se apresentar em diferentes linhagens, sendo mais freqüente: o carcinoma basocelular, o carcinoma epidermóide, e o melanoma (INCA, 2007). A Figura 1 representa a estimativa para o câncer de pele no Brasil, no ano de 2006.



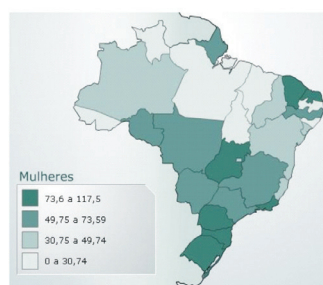
a- Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100.000 homens estimadas para o ano 2006, segundo a Unidade da Federação (melanoma maligno da pele).



b- Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100.000 mulheres estimadas para o ano 2006, segundo a Unidade da Federação (melanoma maligno da pele).



c- Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100.000 homens estimadas para o ano 2006, segundo a Unidade da Federação (outras neoplasias malignas da pele).



d- Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100.000 mulheres estimadas para o ano 2006, segundo a Unidade da Federação (outras neoplasias malignas da pele).

Figura 1 Estimativa para o câncer de pele no Brasil, no ano de 2006 (INCA, 2007).

Hipóteses de mecanismos de ação antineoplásica do chá verde

Estudos sugerem a relação das propriedades antioxidantes das catequinas com um efeito contra o câncer, principalmente nos estágios de iniciação e promoção de carcinogênese. Estudos demonstram que a administração

das folhas do chá verde confere proteção à indução do câncer devido à presença de componentes fenólicos no chá. A aplicação tópica dos polifenóis resulta na proteção ao desenvolvimento de tumores e sua promoção. A alimentação oral crônica rica em polifenóis do chá verde fornece proteção também aos tumores induzidos por radiação UVB, e, assim, sugere que o chá verde poderia atuar na quimioproteção aos estágios de carcinogênese e na resposta inflamatória devido à exposição solar (Mukhtar & Ahmad, 1999; Mukhtar et al, 2000; Morley et al., 2005; Kuzuhara et al., 2006).

A EGCG exerce efeito antioxidante, anti-inflamatório, anti-tumoral, antiangiogênico, induz apoptose nas células cancerígenas, inibe metaloproteinases envolvidas na invasão do tumor e metástases, ativa inibidores específicos do ciclo celular, inibe transcrição, levando à inibição do crescimento da célula, degrada aminas heterocíclicas e assim impede danos ao DNA e iniciação do câncer (Mukhtar & Ahmad, 1999; Zhao et al., 1999; Isemura et al., 2000; Gouni-Berthold & Sachinidis, 2004; Cooper et al, 2005; Kuzuhara et al., 2006).

EGCG inibe o crescimento celular e regula a progressão do ciclo celular por obstruir os receptores da membrana da célula, obstrui a transcrição do DNA em grupo de genes de células de câncer, inibe a síntese do DNA e da proteína dos receptores dos fatores de crescimento e inibe a formação e potencialidades destrutivas de aminas heterocíclicas. Por inibir a liberação de TNF- α pelo núcleo, tem como resultado a indução de apoptose e obstrução da atividade de tNOX. Esses resultados sugerem que EGCG pode impedir o câncer no nível da transcrição do gene (Chueh et al., 2004; Gouni-Berthold & Sachinidis, 2004; Cooper et al, 2005;).

Estudos realizados por Mukhtar et al (2000) demonstram que a aplicação tópica dos polifenóis do chá verde anterior à exposição à radiação resultou na proteção contra a promoção do tumor por diminuir a quantidade e tamanho dos tumores e diminuição dos promotores de tumor comparados aos ratos que não tiveram aplicação tópica com os polifenóis do chá. A aplicação tópica demonstrou importância significativa para inibir o crescimento e desenvolvimento do tumor (Zhao et al., 1999). Por regredir papilomas na pele do rato, sugere-se que EGCG pode possuir efeitos quimioterapêuticos (Mukhtar & Ahmad, 1999).

A administração tópica ou oral dos polifenóis do chá verde em ratos inibiu a formação de carcinógenos. A administração oral realçou caminhos enzimáticos que possuem papel importante na formação de carcinógenos por P-450 e por outras enzimas, e a habilidade para inibir caminhos enzimáticos determinantes para iniciação do câncer (Mukhtar & Ahmad, 1999; Mukhtar et al, 2000; Cooper et al, 2005).

O tratamento de EGCG na pele do rato inibiu a

fosforilação de JNK UVB induzido. JNK regula a transcrição do ativador de Proteína I (API) dentro da resposta ao stress ambiental, como a exposição de UV. A atividade de API elevada tem sido relacionada com a promoção e progressão de vários tipos de câncer, processos inflamatórios, invasão, metástase e angiogênese. A atividade de API UVB induzida é inibida por EGCG nos queratinócitos humanos, assim como gene p 38 (Vayalil et al, 2003).

Os polifenóis do chá verde têm demonstrado efeito anticarcinogênico por um conjunto de propriedades, como alto poder antioxidante, inibição da peroxidação lipídica induzida quimicamente, inibição da proteína quinase C e proliferação celular, atividade antiinflamatória e inibição da atividade epidermal de ornitina descarboxilase e ciclooxigenase induzidas por radiação (Cooper et al, 2005).

Os polifenóis do chá quando aplicados topicamente na pele de ratos impediram a indução dos radicais de oxigênio citotóxicos, inibição de comunicação intercelular de queratinócitos normais, inibição da indução da atividade epidermal de ornitina descarboxilase causada por diversos promotores de tumor da pele, inibição de edema e hiperplasia epidermal. Essas atividades sozinhas ou combinadas promovem efeitos anti-tumor (Mukhtar et al, 2000).

O chá verde em formulações protetoras solares

A pele bronzeada costuma ser sinônimo de saúde e beleza, o que muitas vezes leva a uma exposição inadequada. Porém a radiação UV, não detectada sensorialmente, mas que resulta em eritema e outros danos que não se manifestam imediatamente, se acumula em várias camadas da pele, através de um longo período de tempo, até estes danos se tornarem tão graves que resultam em doenças estabelecidas (Matheus & Kurebayashi, 2002).

A faixa ultravioleta do espectro solar pode ser dividida em três faixas de comprimento de onda: UVA (320 a 400 nm), UVB (280 a 320 nm) e UVC (200 a 280nm). Destas, a UVB é tida como responsável pela indução de cânceres cutâneos. A UVC, embora seja um potente mutágeno, não é considerada significativa porque é filtrada pela camada de ozônio ao redor do planeta (daí a preocupação com sua diminuição). A UVA, até recentemente era considerada praticamente inofensiva, foi agora determinada como causadora de câncer em animais (Robbins et al., 1996).

Boa parte dos efeitos fisiológicos das radiações são conseqüências das reações de caráter inflamatório e oxidantes desencadeadas pelas reações fotoquímicas (Figura 3). Ácidos nucléicos, aminoácidos são exemplos de cromóforos que absorvem a radiação de comprimento de onda menor que 300 nm. A melanina é o principal cromóforo na pele e absorve desde 300 até 1200 nm (Matheus & Kurebayashi, 2002).

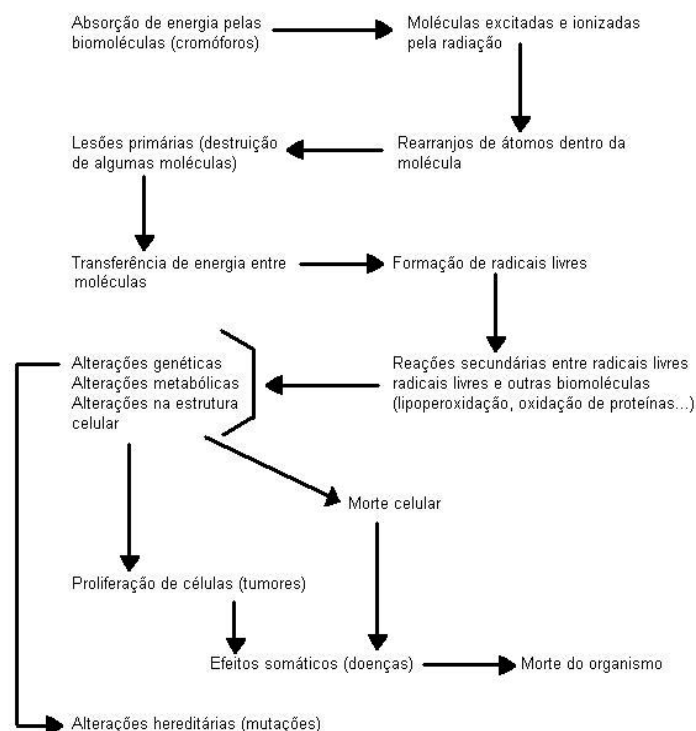


Figura 2 Esquema de reações fotoquímicas (Matheus & Kurebayashi, 2002).

Os raios ultravioletas têm vários efeitos sobre as células, como: inibição da divisão celular, inativação de enzimas, indução de mutações e, em dosagens suficientes, morte das células. O alvo principal é o DNA, onde podem ser produzidas várias alterações, sendo a mais importante é a formação de dímeros de timina, sendo classificada como uma mutação puntiforme. Essas alterações na molécula de DNA podem ser reparadas eficazmente por sistemas enzimáticos e os tumores só aparecem quando esses sistemas protetores falham (Brasileiro Filho et al., 1994).

Radiações UVA e UVB geram eritemas diferentes devido à profundidade de penetração nas respectivas faixas. A radiação UVB é a mais eficiente para causar eritema e queimaduras. A UVA ocasiona também, mas a intensidade de radiação deve ser muito maior que a UVB para causar o mesmo efeito. O eritema causado por UVB ocorre em duas fases distintas, onde a primeira começa segundos após o início da exposição e dura alguns minutos, e a fase tardia começa após 3 a 5 horas, atingindo o máximo em 12-24 horas e diminui após 72 horas. O eritema causado por UVA atinge a derme, podendo ser muito severo, a ponto de resultar numa vaso-dilatação intensa nos capilares (Matheus & Kurebayashi, 2002).

Eventos subsequentes, relacionados com o desenvolvimento de processos inflamatórios devido ao UV, incluem liberação de ácido araquidônico e seus metabólitos e o consequente aumento de radicais livres por células como mastócitos, basófilos e neutrófilos. Assim, as consequências diretas da exposição ao

sol, são a exposição da pele a dois tipos de radicais livres com intervalos de 24 horas entre si, tendo como resultado danos imediatos e tardios (Matheus & Kurebayashi, 2002).

Possíveis mecanismos protetores e reparadores do chá verde

Experimentos *in vivo* demonstram efeito fotoprotetor do chá verde à radiação ultravioleta por diminuir os danos do DNA quando comparados a exames realizados antes da ingestão do chá. Assim, sugere-se que os constituintes do chá verde podem oferecer proteção aos danos no DNA induzidos por radiação (Morley et al., 2005; Kuzuhara et al., 2006).

A EGCG é o componente do chá que possui maior atividade quimiopreventiva contra a conversão de células benignas em malignas dos papilomas da pele, à iniciação, promoção e progressão do tumor induzido, na regressão de tumores, redução do stress oxidativo induzido por radiação e a fotocarcinogênese, sendo útil como agente quimiopreventivo (Mukhtar & Ahmad, 1999; Zhao et al., 1999; Mukhtar et al, 2000; Ting et al, 2003; Gouni-Berthold & Sachinidis, 2004; Cooper et al 2005; Morley et al., 2005).

A administração oral dos polifenóis do chá resulta na inibição da formação dos marcadores do fotoenvelhecimento cutâneo, como a inibição dos danos oxidativos a proteínas e expressão de metaloproteinases, mudanças histopatológicas e morfológicas na pele fotoenvelhecida, reduzindo assim atrofia da epiderme induzida por UVB. Estudos demonstram que EGCG mesmo sem exposição UVB inibe diretamente a expressão de metaloproteinases e elastase. A inibição de metaloproteinases pelos polifenóis do chá fornece sustentação para proteção contra o envelhecimento (Vayalil et al., 2004).

Os flavonóides um grupo químico que possui centros nucleofílicos fortes, permite reação com a espécie eletrofílica de carcinógenos, que resulta na prevenção de tumores. Esses carcinógenos sofrem ativação inicial através de reação de biotransformação dependente de P450 (Mukhtar et al, 2000).

A administração tópica ou oral dos polifenóis do chá inibe a formação de carcinógenos epiteliais. A administração oral crônica dos polifenóis do chá realça caminhos enzimáticos que possuem papel importante na detoxificação de metabólitos cancerígenos por P450 e por outras enzimas e inibição de caminhos enzimáticos determinantes para iniciação do câncer, demonstrando mais uma vez a atividade protetora do chá. A aplicação tópica dos polifenóis do chá na pele do rato demonstrou resultados ainda contra a hiperplasia epidérmica, a inflamação através da proteção contra a infiltração de leucócitos, o aumento dos queratinócitos basais e a indução de ornitina descarboxilase (Mukhtar & Ahmad,

1999; Zhao et al., 1999; Mukhtar et al, 2000; VAYALIL et al., 2004; Cooper et al, 2005;).

A aplicação tópica apresenta efeito protetor à radiação por possuir proteção as resposta inflamatórias causadas por UVB, e aos danos por ela provocados, como edema cutâneo, depleção de sistema antioxidante (Mukhtar & Ahmad, 1999; Zhao et al., 1999; Mukhtar et al., 2000; TING et al., 2003; Cooper et al., 2005; Morley et al., 2005). A administração oral dos polifenóis do chá fornece proteção à radiação por inibir a ornitina descarboxilase epidérmica e atividade das cicloxigenases de maneira tempo dependentes (Zhao et al., 1999; Mukhtar et al., 2000; Morley et al., 2005).

Conclusão

As catequinas do chá verde possuem várias atividades biológicas como antioxidante, antiangiogênica, antiproliferação do câncer, sendo assim relevantes à prevenção e tratamento do câncer.

A adição dos polifenóis do chá verde a suplementos tópicos pode ser útil na prevenção e tratamento de distúrbios causados por radiação ultravioleta e pela ação de radicais livres pelo evidente efeito quimioprotetor e fotoprotetor de EGCG em pesquisas clínicas.

O efeito quimioprotetor relaciona-se com redução aos danos ao DNA, que protege de mutações, inibição da iniciação, proliferação e promoção do tumor, apoptose de células pré-neoplásicas e neoplásicas, inibição da angiogênese, de metaloproteinases que é relacionada a invasão do tumor, metástase e envelhecimento.

O efeito fotoprotetor é evidenciado pela diminuição dos danos no DNA induzidos por radiação, depleção dos marcadores do stress oxidativo, pela atuação como antioxidante, ação antiinflamatória, e anti-radicais livres.

No uso tópico destacam-se as atividades fotoprotetoras e anti-aging do chá e a administração oral permite a manifestação de todas as propriedades citadas.

O estilo de vida e os hábitos dietéticos também se fazem importante na prevenção do câncer e no retardo ao envelhecimento. Assim, a entrada de agentes quimiopreventivos e fotoprotetores a preparações tópicas, ou de forma oral, fornece maior aproximação à prevenção do câncer e ao envelhecimento celular.

Para que se comprove a real eficácia dos constituintes do chá verde nesses processos, é necessário o investimento em estudos de fase II e III, prevendo assim as reais potencialidades biológicas do chá em humanos, pois os estudos ainda são poucos para apontar o chá verde como uma esperança a neoplasias, ao retardo do envelhecimento e a sua prevenção.

Referências

- Alberts B, Johnson A & Walter P (2004) **Biologia molecular da célula** 4 ed. Porto Alegre: Artmed.
- Brasileiro Filho G (2004) **Bogliolo patologia geral** 3ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Brasileiro Filho G, Pittella JEH, Pereira FEL, Bambirra EA & Barbosa AJA (1994) **Bogliolo patologia** 5ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Chueh PJ (2004) tNOX is both necessary and sufficient as a cellular target for the anticancer actions of capsaicin and the greentea catechin (-)-epigallocatechin-3-gallate. **IOS Press** 20: 249-263.
- Cooper R, Morré J, Morré DM (2005) Medicinal benefits of green tea: part I. review of noncancer health benefits. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, 11: 521-528.
- Cooper R, Morré J, Morré DM (2005) Medicinal benefits of green tea: part II. review of anticancer properties. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine** 11: 639-652.
- Gouni-Berthold I & Sachinidis A (2004) Molecular mechanisms explaining the preventive effects of catechins on the development of proliferative diseases. **Current Pharmaceutical Design** 10: 1261-1271.
- Hsu S, Bollag WB, Lewis J, Huang Q, Singh B, Sharawy M, Yamamoto T & Schuster G (2003) Green tea polyphenols induce differentiation and proliferation in epidermal keratinocytes. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics** 306: 29-34.
- Isemura M, Saeki K, Kimura T, Hayakawa S, Minami T & Sazuka M (2000) Tea catechins and related polyphenols as anti-cancer agents. **IOS Press**, Amsterdam, v. 13, n. 1-4, p. 81-85.
- INCA. (2007) Estimativas para o câncer de pele no Brasil em 2006. **Brasil: Ministério da Saúde**, (on line) <http://www.inca.gov.br/estimativa/2006/index.asp?link=mapa.asp&ID=1>
- Kuzuhara T, Sei Y, Yamaguchi K, Suganuma M & Fujiki H (2006) DNA and RNA as new binding targets of green tea catechins. **The Journal of Biological Chemistry** 281: 17446-17456.
- Matheus LGM & Kurebayashi, A. K. (2002) **Fotoproteção: a radiação ultravioleta e sua influência na pele e nos cabelos**. São Paulo: Tecnopress.
- Morley N, Clifford T, Salter L, Campbell S, Gould D & Curnow A (2005) The green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate and green tea can protect human cellular DNA from ultraviolet and visible radiation-induced damage. **Photodermatology Photoimmunology & Photomedicine** 21: 15-22.
- Mukhtar H, Katiyar SK & Agarwal R (2000) Green tea and skin: anticarcinogenic effects. **Archives of Dermatology** 136: 989-994.
- Mukhtar H & Ahmad N. (1999) Green tea in chemoprevention of cancer. **Toxicological Sciences** 52: 111-117.
- Prado CC, Alencar RG, Paula JR & Bara MTF (2005) Avaliação do teor de polifenóis da *Camellia sinensis* (Chá Verde). **Revista eletrônica de Farmácia** 2: 164-167.
- Rietveld A & Wiseman S (2003) Antioxidant effects of tea: evidence from human clinical trials. **Journal of Nutrition** 133: 3285-3292.
- Robbins SL, Cotran RS, Kumar V (1996) **Patologia estrutural e funcional**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Rubin E & Farber JL (2002) **Patologia**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Schulz V, Hansel R & Tyler VE (2002) **Fitoterapia racional**:

- um guia de fitoterapia para as ciências da saúde. 4 ed. São Paulo: Manole.
- Scotti L & Velasco MVR (2003) **Envelhecimento cutâneo à luz da cosmetologia**. São Paulo: Tecnopress.
- Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA & Petrovick PR (Org) (2004) **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. ed. Santa Catarina: Editora UFRGS.
- Steiner D (2001) **Problemas da pele**. São Paulo: Contexto.
- Moyers SB & Kumar NB (2004) Green tea polyphenols and cancer chemoprevention: multiple mechanisms and endpoints for phase II trials. **Nutrition Reviews** 62: 204-211.
- Ting WW, Vest CD & Sontheimer R (2003) Practical and experimental consideration of sun protection in dermatology. **International Journal Dermatology** 42: 505-513.
- Vayalil PK, Mittal A, Hara Y, Elmets CA & Katiyar SK (2004) Green tea polyphenols prevent ultraviolet light-induced oxidative damage and matrix metalloproteinases expression in mouse skin. **Journal of Investigative Dermatology** 122: 1480-1487.
- Vayalil PK, Elmets CA & Katiyar SK (2003) Treatment of green tea polyphenols in hydrophilic cream prevents UVB-induced oxidation of lipids and proteins, depletion of antioxidant enzymes and phosphorylation of MAPK proteins in SKH-1 hairless mouse skin. **Carcinogenesis** 24: 927-936.
- Zhao JF (1999) Green tea protects against psoralen plus ultraviolet A-induced photochemical damage to skin. **Journal of Investigative Dermatology** 113: 1070-1075.