

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

Chá verde (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze - Theaceae) e o câncer

Viviane Kaori Tokunaga

**Trabalho de Conclusão do Curso
de Farmácia-Bioquímica da
Faculdade de Ciências
Farmacêuticas da Universidade de
São Paulo.**

Orientadora:

Profa. Dra Dominique C H Fischer

**São Paulo
2018**

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

RESUMO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	4
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	4
3.1. Estratégias de pesquisa	4
3.2 Critérios de inclusão.....	5
3.3 Critérios de exclusão.....	5
4. RESULTADOS	5
4.1 Situação da pesquisa sobre chá verde e o câncer.....	5
4.2 Composição química do chá verde	7
4.3 O chá verde na quimioprevenção	8
4.4 Ação anticâncer do chá verde.....	9
4.4.1 Câncer de mama	9
4.4.2 Câncer de ovário.....	11
4.5. Interações do chá verde com fármacos antineoplásicos convencionais ...	13
4.5.1 Interação com bortezomibe	13
4.5.2 Interação com sunitinibe	15
4.6. Aspectos regulatórios relacionados ao chá verde.....	16
5. DISCUSSÃO	16
6. CONCLUSÕES	19
7. BIBLIOGRAFIA	20

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CTCAF	Comissão Técnico Científica em Alimentos Funcionais e Novos Alimentos
EC	(-)-epicatequina
EGC	(-)-epigallocatequina
EROs	Espécies reativas de oxigênio
ET-1	Endotelina 1
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GEC	3-galato de (-)-epicatequina
GEGC	3-galato de epigallocatequina
MTS	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazólio
QDC	Quinase dependente de ciclina
Rb	Retinoblastoma
RE	Receptor de estrogênio
RFCE	Receptor do fator de crescimento epidérmico
TEM	Transição epitélio-mesenquimal

RESUMO

TOKUNAGA, V.K. **Chá verde (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze - Theaceae) e o câncer**. 2018. 28 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

Palavras-chave: *Camellia sinensis*, câncer, chá verde, quimioterápico, interação medicamentosa.

INTRODUÇÃO: *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze é um arbusto da família Theaceae, sendo amplamente consumido e conhecido sob a denominação de "chá verde". A redução do desenvolvimento de diferentes tipos de câncer tem sido atribuída ao seu consumo. Suas propriedades quimiopreventivas vem sendo pesquisadas, há algum tempo. Entre seus diferentes constituintes, a ação quimiopreventiva tem sido relacionada aos compostos polifenólicos, sobretudo às catequinas. Por outro lado, têm sido estudadas as possíveis interferências dos mesmos, na ação dos antineoplásicos. Desta forma, o estudo do chá verde e suas implicações, particularmente, em relação ao câncer de mama e de ovário foram tratados, no presente trabalho, de forma a conhecer melhor seus efeitos e a fazer o uso racional do mesmo, além de investigar o posicionamento da atual legislação em relação ao tema.

OBJETIVOS: O trabalho visou efetuar a revisão bibliográfica sobre as propriedades antitumorais atribuídas ao chá verde, averiguando os benefícios e possíveis problemas associados ao seu uso, particularmente, nos cânceres de mama e de ovário, adicionalmente, avaliando os aspectos regulatórios.

MATERIAIS E MÉTODOS: Para a elaboração do trabalho, compilaram-se artigos científicos publicados, em português e inglês, no período de 2000 a 2018, cujos resumos foram indexados em bancos de dados, como: *Sci Finder*[®], *PubMed*[®], *Web of Science*[®], *Science Direct*[®] entre outros. Entre as palavras-chave de busca, destacam-se: *Camellia sinensis*, chá verde, câncer, quimioterápicos, entre outras.

RESULTADOS: Os compostos polifenólicos do chá verde, em especial, a GEGC, podem inibir a proliferação celular e, com isto, impedir a formação e o desenvolvimento tumoral, favorecendo a apoptose, bem como a inibição da invasão celular, da angiogênese e da formação de metástases. Entretanto, em pacientes com câncer, em tratamento com antineoplásicos, como o bortezomibe e o sunitinibe, ocorre a interação medicamentosa, destes, com o chá verde, reduzindo a ação antineoplásica destes fármacos.

CONCLUSÃO: É importante que, a população e os profissionais de saúde, tenham esclarecimento e conhecimento aprofundado dos benefícios e implicações do consumo do chá verde, no câncer, e que a legislação vigente seja adequada, fornecendo orientações pertinentes, com relação ao consumo do chá verde, considerando os aspectos e efeitos abordados, no presente trabalho.

1. INTRODUÇÃO

O chá é uma das bebidas mais consumidas em todo o mundo. O início de seu consumo deu-se, há milhares de anos, com propósitos medicinais (ADAK, 2011), e seu cultivo tem reconhecida importância econômica, em diversos países (GUPTA, 2014).

Camelia sinensis (L.) O. Kuntze é muito conhecida, sendo feitos os infusos de suas folhas, que dão origem, principalmente, aos chás: preto, *oolong* e verde (**Figura 1**). Estes três tipos de chás possuem diferenças quanto a sua produção, processo de secagem, fermentação, bem como à composição química (NG et al., 2017).



Figura 1 - *Camelia sinensis* (L.) O. Kuntze. Aspecto do infuso e da droga preparados, na forma de chá *oolong*, chá preto e chá verde (NG et al., 2017).

Para a produção do chá preto, as folhas de *C. sinensis* são expostas ao ar, para oxidação. O chá *oolong* é produzido por uma oxidação parcial das folhas. E o chá verde, muito consumido e estudado, é produzido a partir das folhas jovens, recém-colhidas, e sem passar por fermentação, após a remoção, vaporização ou cozimento, secagem e classificação. Estas folhas são estabilizadas, por aquecimento seco ou vapor, que inativam as enzimas polifenol oxidases e, posteriormente, são submetidas a rápida secagem, preservando assim, grande parte do teor de polifenóis do chá (ALBASSAM, MARKOWITZ, 2017). O chá verde apresenta, também, diversas propriedades benéficas à saúde humana como, por exemplo, as propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas, anti-hipertensivas e antitumorais (KHAN, MUKHTAR, 2013).

A busca de novos medicamentos antitumorais, mais seletivos e com menor toxicidade faz-se urgente, encontrando potencialidades nas fontes naturais, o que motivou o presente estudo. Os agentes antitumorais são utilizados no tratamento de câncer. São fármacos utilizados nas doenças em que as células anormais, ao invés de morrerem, continuam crescendo de forma descontrolada, rápida e agressiva, espalhando-se para diversas regiões do corpo, através do sangue e do sistema circulatório ou linfático levando, posteriormente, a transtornos funcionais (BRASIL^a, 2018). À medida que o aglomerado de células em divisão se desenvolve, outras mutações transformam a hiperplasia atípica em um câncer (carcinoma). Quando as células cancerosas perdem a capacidade de adesão, ocorre a disseminação das células cancerígenas para outros tecidos e órgãos (metástase), passando a migrar para novos locais (**Figura 2**) (CELL DIVISION AND CANCER, 2018).

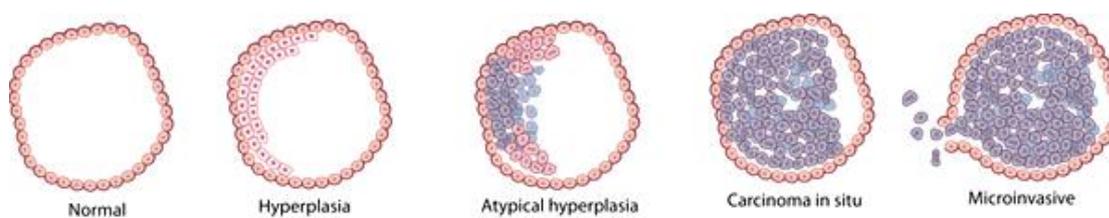


Figura 2 - Microevolução das células cancerígenas (CELL DIVISION AND CANCER, 2018).

Enquanto os tecidos normais controlam a produção e liberação de sinais promotores de crescimento, as células cancerígenas possuem, como principal característica, a capacidade de proliferação crônica. Tal propriedade pode ser adquirida de diferentes modos, como pela produção de ligantes do fator de crescimento, resultando em proliferação autócrina, por meio do envio de sinais às células normais do estroma associado ao tumor, que passam a lhes fornecer fatores de crescimento, entre outros.

As células cancerígenas também conseguem evitar supressores de crescimento, contornando programas que regulam a interrupção da proliferação celular. Apresentam, ainda, as capacidades de invasão tecidual, de produzir metástases; de manter o tamanho do DNA telomérico, impedindo que seja desencadeada a senescência ou apoptose celular, levando à imortalidade replicativa; além de poderem induzir a angiogênese (HANAHAN, WEINBERG, 2011). Tais propriedades foram resumidas, na **Figura 3**.

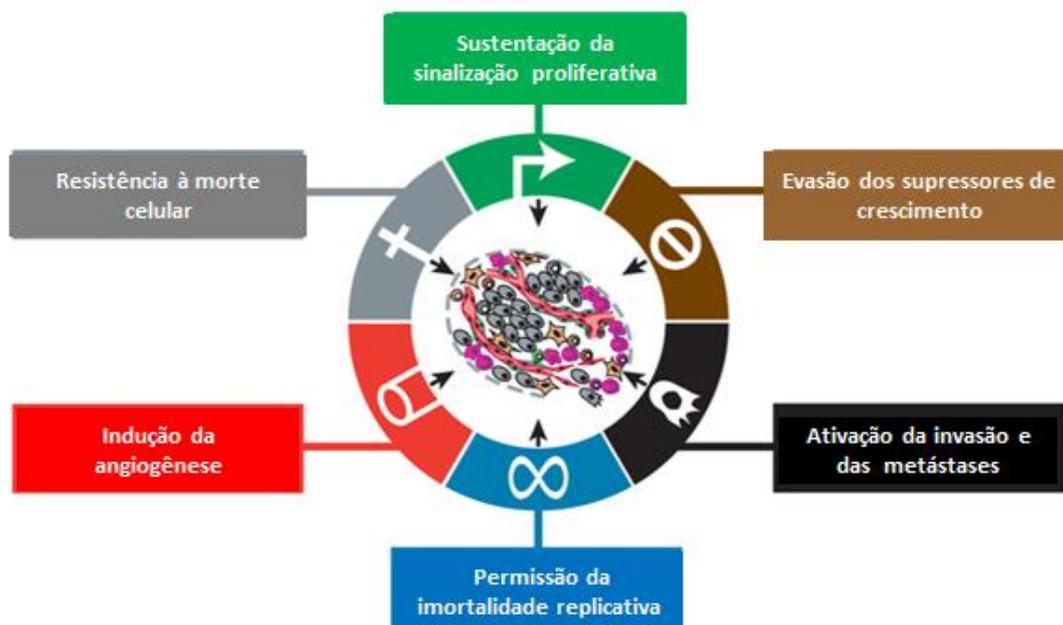


Figura 3 – Propriedades/ estratégias das células cancerígenas (HANAHAN, WEINBERG, 2011).

A proliferação celular anormal pode ocorrer em todo o organismo, causando mais de cem tipos de câncer, os quais variam em relação ao comportamento e resposta ao tratamento (COOPER, HAUSMAN 2013). Um dos tipos mais comuns e recorrentes e principal causa de mortalidade em mulheres, em todo o mundo, é o câncer de mama. Entre os fatores de risco, encontram-se: idade, histórico pessoal ou familiar, patologia mamária, fatores ambientais e predisposição genética (SHAH et al., 2014).

Segundo estudo realizado pela Sociedade Americana de Câncer, em 2017, ocorreram cerca de 252.710 novos casos de câncer de mama invasivo e 40.610 mortes de mulheres, nos Estados Unidos (DESANTIS et al., 2017).

Outro grave tipo de câncer é o de ovário. É menos frequente que o de mama, mas é conhecido como sendo o tumor ginecológico de mais difícil diagnóstico e o mais letal (BRASIL, 2011).

Menos da metade das pacientes com câncer de ovário sobrevivem mais de cinco anos, após o diagnóstico. Afeta mulheres de todas as idades, porém é mais comum na época pós-menopausa. Mais de 75 % das mulheres são diagnosticadas em estágio avançado, principalmente, porque a doença em estágio inicial é, geralmente, assintomática e os sintomas da doença em estágio avançado são inespecíficos. Os fatores de risco mais relevantes são o avanço

da idade e o histórico familiar de câncer de ovário e de mama (DOUBENI et al., 2016).

O câncer de ovário é responsável por cerca de 239.000 novos casos e 152.000 mortes, por ano, no mundo (REID et al., 2017). No Brasil, a estimativa de novos casos, para este ano, é de 6.150 (BRASIL^b, 2018).

Diversos fatores estão relacionados ao desenvolvimento do câncer, como: os genéticos e os ambientais, entre outros. Os radicais livres, denominados de espécies reativas de oxigênio (EROs) podem causar alterações nas biomoléculas, como o DNA, e desencadear o desenvolvimento de diversos tipos de câncer (DEGÁSPARI, WASZCZYNSKYJ, 2004).

O tratamento convencional do câncer é realizado utilizando-se os medicamentos denominados antineoplásicos, que ao interferirem na síntese do DNA, bloqueiam o crescimento celular. A falta de especificidade destes fármacos, muitas vezes causando a morte ou danos, igualmente, às células saudáveis. Tal efeito motiva a pesquisa de medicamentos mais efetivos, menos agressivos e mais seguros, ao redor do mundo.

Entre os fármacos utilizados no tratamento dos cânceres de mama e de ovário, menciona-se o bortezomibe e sunitinibe, abordados no presente trabalho.

O bortezomibe, inibidor de proteassoma, é utilizado no tratamento de mieloma múltiplo, aprovado para o tratamento de mieloma no recidivante pós-transplante ou como tratamento de segunda linha em pacientes não compatíveis para transplante. Os eventos adversos mais comuns relacionados à administração de bortezomibe são fadiga, fraqueza, distúrbios gastrintestinais (incluindo náuseas, vômitos, diarreia e constipação), trombocitopenia e neuropatia periférica (SMITH-FIELD et al., 2006).

O sunitinibe é um inibidor da tirosina quinase, utilizado no tratamento de primeira linha para pacientes com carcinoma renal avançado e para o tratamento de pacientes com tumores estromais gastrointestinais (GIST), após progressão da doença ou intolerância à terapia com mesilato de imatinibe. Os eventos adversos mais comuns relacionados a sua administração são fadiga, náusea e diarreia (TOURNEAU et al., 2007).

O chá verde apresenta reconhecida ação antioxidante, sendo importante na preservação de biomoléculas. Em sua composição há diversos compostos polifenólicos, aos quais se atribuem ação antitumoral (DAS et al., 2008).

Considerando tal ação protetora, o amplo consumo de chá verde, a possível interação fármaco-planta, e a busca de novos tratamentos para o câncer torna-se importante conhecer mais a fundo seus efeitos antitumorais e investigar sobre possíveis efeitos indesejáveis de sua ingestão, de forma a promover o uso racional do mesmo. Ao mesmo tempo, a análise dos aspectos regulatórios envolvidos, em sua utilização e comercialização, no país, é fundamental para manter a coerência da legislação com o estágio atual do conhecimento sobre a espécie. Tais aspectos são abordados, no presente trabalho.

2. OBJETIVOS

Este trabalho visou realizar a revisão da literatura científica acerca do chá verde (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze), no que se refere às propriedades antitumorais que lhe são atribuídas, além de pesquisar os benefícios e possíveis problemas associados ao seu uso, particularmente, nos cânceres de mama e de ovário, adicionalmente, avaliando os aspectos regulatórios.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Estratégias de pesquisa

No presente trabalho de conclusão de curso, os dados bibliográficos foram obtidos a partir da pesquisa bibliográfica, em artigos e estudos científicos indexados nas principais bases de dados, como: *PubMed*[®], *Embase*[®], *Google Scholar*[®], *Science Direct*[®] e *SciFinder*[®], *Web of Science*[®], entre outras.

Os artigos foram selecionados, por meio da leitura dos resumos, considerando a relevância dos assuntos para a abordagem dada ao trabalho e, posteriormente, foram consultados em sua versão completa.

A pesquisa, nos bancos de dados mencionados, foi feita por meio das seguintes palavras-chave, isoladas ou associadas: *Camellia sinensis*, chá verde, câncer, quimioterapia, quimioterápico, interação medicamentosa, antineoplásico, mecanismo de ação, benefícios, entre outras.

Foram consultados sítios de Instituições oficiais de Saúde e livros texto relacionados à área de Farmacognosia, de câncer, entre outros, para a obtenção de estatísticas e fundamentação do texto. Após a triagem, os artigos foram classificados, por tema, em função dos itens que compuseram o trabalho.

3.2 Critérios de inclusão

Foram considerados artigos e estudos científicos publicados, no período compreendido entre 2000 e 2018 e redigidos em português e inglês.

3.3 Critérios de exclusão

Artigos publicados antes do ano 2000 e redigidos em outros idiomas, que não o inglês e português, e não relacionados diretamente ao tema do trabalho não foram considerados para a elaboração do presente trabalho.

4 RESULTADOS

4.1 Situação da pesquisa sobre chá verde e o câncer

Na elaboração do trabalho, realizou-se o acompanhamento do número de publicações encontradas, nas bases de dados consultadas, sobre o tema: chá verde relacionado ao câncer, de forma genérica e, também, especificamente, com referência aos cânceres selecionados para o trabalho, ou seja, de mama e de ovário.

Verificou-se que o maior número de publicações ao ano, relativo ao tema “chá verde e o câncer”, deu-se dos anos 2011 a 2013, quando alcançou o máximo de 350 artigos, publicados ao ano (**Gráfico 1**). Observa-se que houve redução do número de artigos, ao longo dos anos, até o momento presente, com cerca de 150 publicações ao ano.

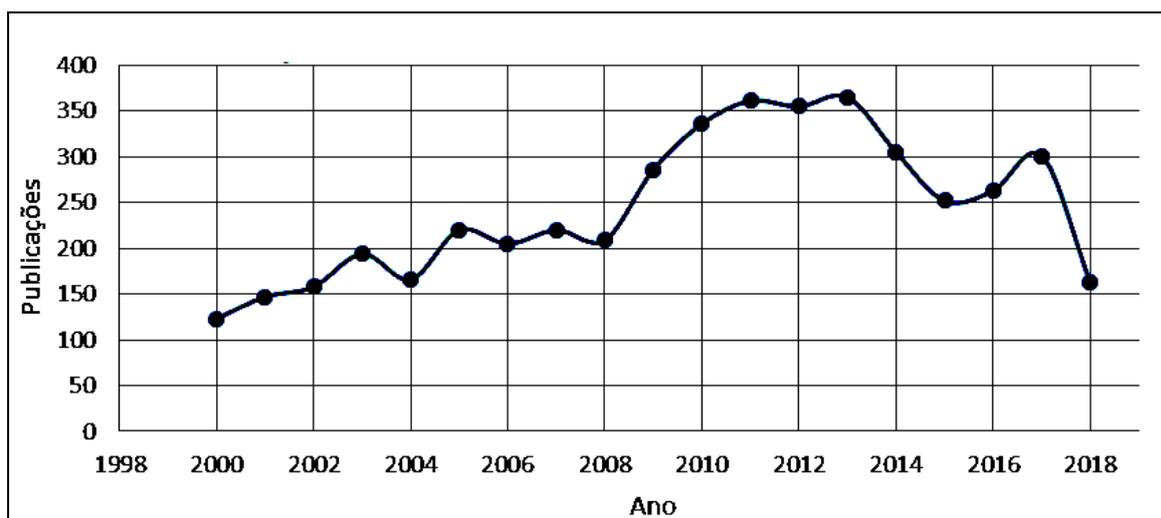


Gráfico 1 - Frequência de publicações sobre o tema “chá verde e o câncer”, entre os anos 2000 e 2018.

Com o “filtro” de tema mais específico para o câncer de mama, houve redução do número total de artigos publicados em relação à totalidade das publicações sobre câncer considerado no geral.

Especificamente, com relação ao tema “chá verde e câncer de mama”, observou-se que, o número máximo de publicações ao ano, no mesmo período, foi de sessenta, tendo ocorrido, no ano de 2010. Em 2018, a redução foi grande, havendo, somente, quinze artigos sobre o tema. Mas, foi no início do período considerado (2010) que se deu o mínimo de publicação, ao ano, tendo chegado a dez (**Gráfico 2**).

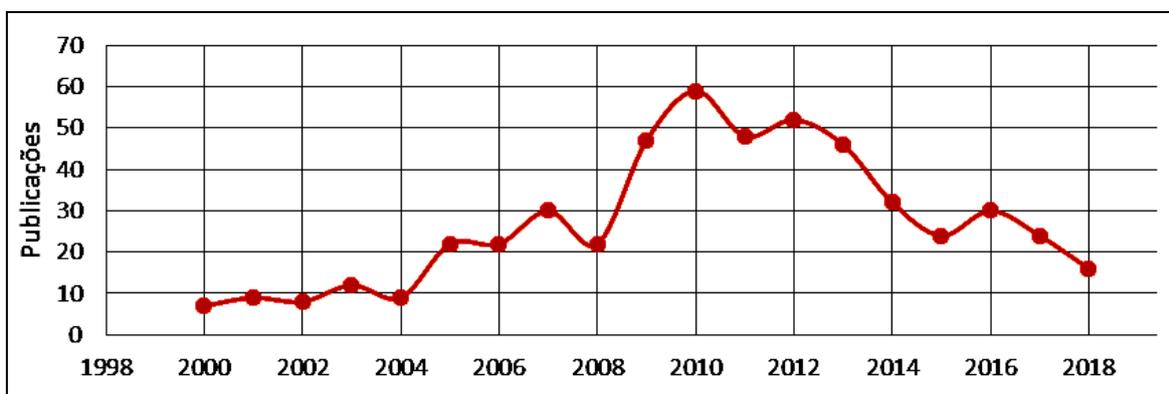


Gráfico 2- Frequência de publicações sobre o tema “chá verde e o câncer de mama” entre os anos 2000 e 2018.

Em relação ao tema “chá verde e câncer de ovário”, a produção bibliográfica foi inferior àquela do câncer de mama (**Gráfico 2**), tendo mostrado maior frequência de publicação, nos anos 2011 (14) e 2012 (17) (**Gráfico 3**), sendo ainda menor em relação ao tema geral do câncer (**Gráfico 1**).

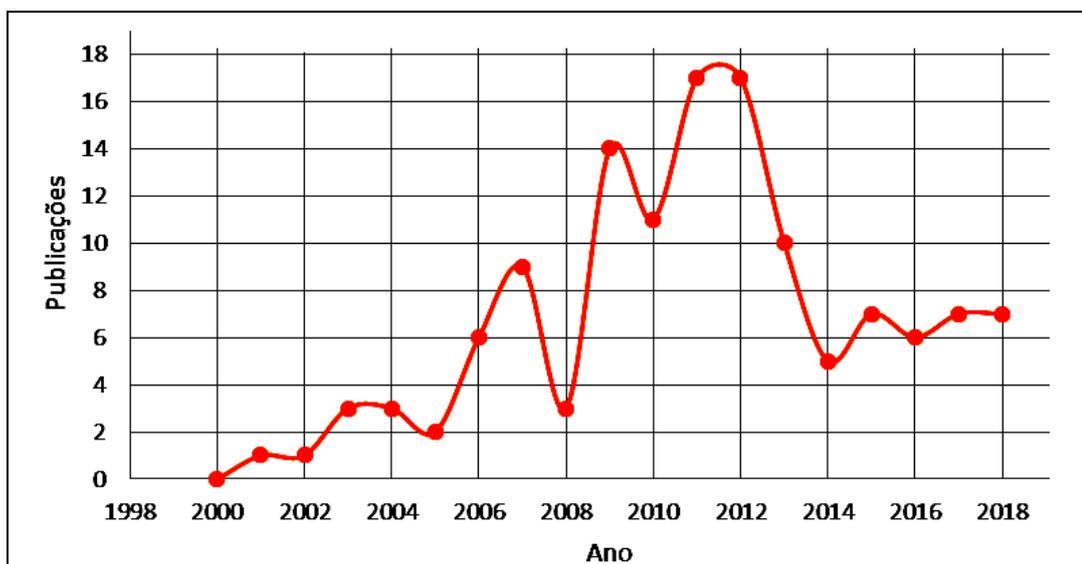


Gráfico 3 - Frequência de publicações sobre o tema “chá verde e o câncer de ovário”, entre os anos 2000 e 2018.

4.2 Composição química do chá verde

O chá verde apresenta polifenóis em sua composição, destacando-se os flavonoides e os taninos, relacionados a grande parte de suas ações biológicas.

Os constituintes mais abundantes pertencem ao grupo das catequinas, constituindo cerca de 80 % a 90 % dos compostos presentes e, correspondendo a, aproximadamente, 40 % dos sólidos hidrossolúveis do chá verde.

As principais catequinas encontradas no chá verde são: (-)-epicatequina (EC) (1), (-)-epigalocatequina (EGC) (2), 3-galato de (-)-epicatequina (GEC) (3) e 3-galato de epigalocatequina (GEGC) (4). Esta última é a mais abundante e biologicamente ativa, correspondendo a 59 % das catequinas do chá verde, seguida da EGC (2), da GEC (3) e da EC (1) (REYGAERT, 2017) (**Figura 4**).

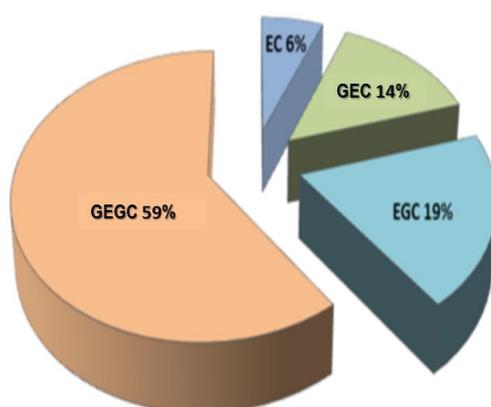


Figura 4 - Composição relativa das catequinas no chá verde (REYGAERT, 2017).

As estruturas químicas das principais catequinas, nele presentes, foram mostradas na **Figura 5**.

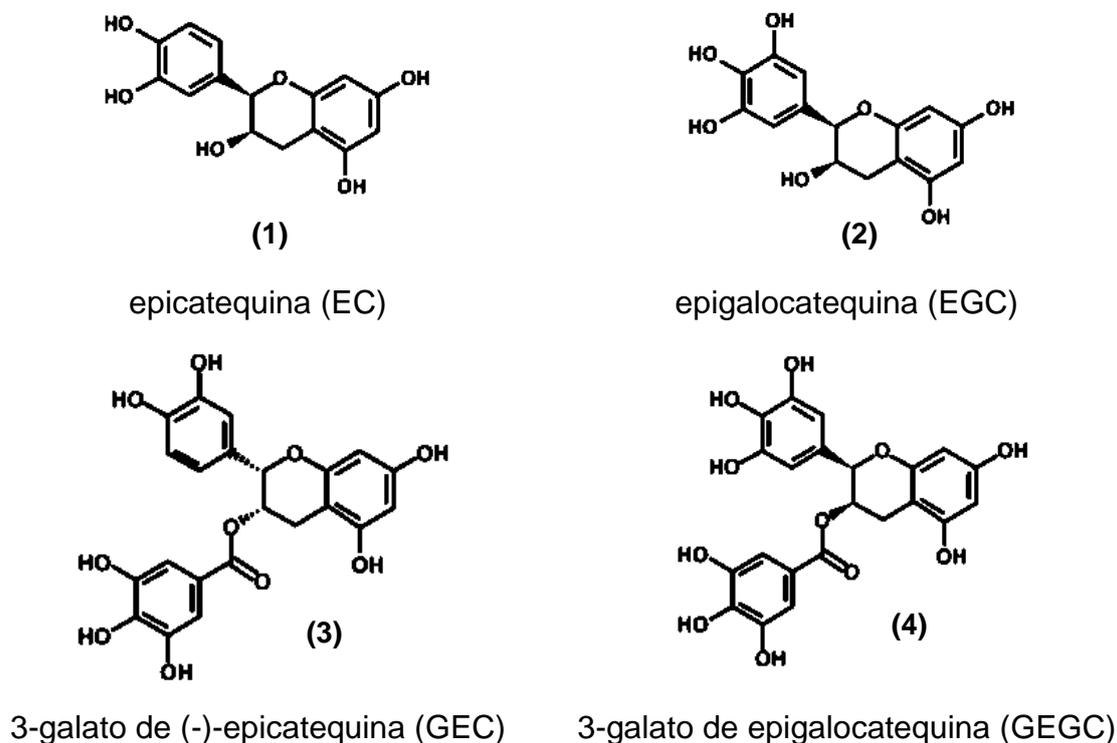


Figura 5 - Estruturas químicas das principais catequinas encontradas no chá verde (SCHRAMM, 2013).

4.3 O chá verde na quimioprevenção

Os efeitos benéficos do chá verde, no câncer, foram cientificamente comprovados. A sua ação antitumoral foi atribuída à catequina majoritária, considerada a mais ativa, biologicamente, o 3-galato de epigalocatequina (GEGC) (REYGAERT, 2017).

É considerado o agente antitumoral mais potente na quimioprevenção, uma vez que pode eliminar as EROs, reduzir a proliferação celular e induzir a apoptose. Adicionalmente, além da propriedade antioxidante, os efeitos da quimioprevenção do chá verde dependem, também, de sua função regulatória em nível molecular no crescimento celular, no desenvolvimento e apoptose, e na melhoria seletiva na função da flora bacteriana intestinal (DAS et al., 2008).

Diversos trabalhos científicos propuseram múltiplos mecanismos relacionados à quimioprevenção pelo chá verde.

As pesquisas mostraram que o GEGC regula um conjunto de vias de sinalização relacionadas ao metabolismo celular. Além disso, o chá verde está relacionado a uma série de fatores associados à supressão tumores, como o fator de transcrição que regula o ciclo celular (p53), funcionando como um gene supressor tumoral, que realiza a análise do ciclo celular, reconhecendo danos ao DNA, e ativando a cascata apoptótica ou as proteínas de reparo, como uma, proteína (p21) que inibe a QDC, atuando como regulador da progressão do ciclo celular e o gene que expressa a proteína retinoblastoma (Rb), que controla a entrada de células no ciclo celular, atuando como um dos principais interruptores do progresso da divisão celular, desta forma, agindo na quimioprevenção.

O GEGC desempenha função, igualmente, na regulação de variedade de receptores envolvidos em uma série de funções biológicas. Adicionalmente, observou-se que, pode regular a atividade do receptor andrógeno, no câncer de próstata, e do receptor de estrogênio, no câncer de mama (SCHRAMM, 2013).

4.4 Ação anticâncer do chá verde

4.4.1 Câncer de mama

O câncer de mama é sensível ao hormônio estrogênio e possui receptores deste hormônio, na superfície de suas células, por isso, é denominado câncer receptor estrogênio (RE)-positivo ou câncer com RE positivo. Há, também, o câncer de mama RE negativo, e este apresenta características biológicas, clinicamente, mais agressivas que o RE positivo, com prognóstico ruim pela falta de terapias direcionadas ao alvo (LI et al., 2010).

Os receptores de estrogênio possuem quatro homólogos (ÁLVAREZ et al., 2010). Estes fazem parte da família de fatores de crescimento epidérmico de receptores das tirosina-quinases, sendo essenciais na regulação da proliferação, sobrevivência, diferenciação e migração celular. A perda da regulação destes receptores resulta em diversas doenças e, principalmente, no câncer (WIEDUWILT, MOASSER, 2011).

Há muito, ainda, a ser esclarecido sobre os mecanismos de ação do GEGC que justificam os seus múltiplos efeitos em humanos, sobre o câncer, porém, um estudo publicado em 2017, sugeriu que o composto pode reduzir o risco de câncer de mama alterando as vias envolvidas, nos mecanismos moleculares da doença, na sinalização inflamatória, na sinalização dos

receptores de glicocorticoides e na sinalização das citocinas. O trabalho sugeriu que as proteínas de sinalização afetadas pelo GEGC estejam envolvidas, principalmente, na morte e sobrevivência celulares, na replicação, recombinação e reparo do DNA e no ciclo celular (SONG et al., 2017).

Em 2017, outro estudo realizado na China, mostrou que os polifenóis do chá verde inibiram amplo espectro de linhagens celulares de câncer de mama, particularmente as células MCF-7. Além disto, constataram que levam à morte celular, por meio da parada do ciclo celular e do apoptose mitocondrial. A apoptose das células MCF-7 deu-se por meio das vias mitocondriais e foi caracterizada pela indução da condensação da cromatina, pela redução do potencial de membrana mitocondrial, pela melhora na geração de espécies reativas de oxigênio (EROs), pela indução da fragmentação do DNA e, por fim, pela ativação das enzimas caspase-3 e caspase-9 (LIU et al., 2017).

Em estudo de 2016, sobre os efeitos supressivos, no câncer de mama, pelas catequinas do chá verde, demonstrou-se que elas atuam nas vias de sinalização intracelular importantes na regulação do ciclo celular. Com isto, ocorre o aumento de enzimas antioxidantes, que eliminam as EROs, promovem o reparo do DNA, levam à supressão da carcinogênese induzida pelas EROs e dos danos no DNA; induzem à parada do ciclo celular, promovem a apoptose mediada pela proteína tumoral (p53)/caspase, regulam o sistema do óxido nítrico e demais óxidos de nitrogênio (NO/NOS) e induzem à apoptose associada ao cálcio (Ca^{2+}), resultando no efeito antiproliferativo e na indução de apoptose das células de câncer de mama. Por fim, as catequinas modulam enzimas proteolíticas e suprimem a transição epitélio-mesenquimal (TEM), processo comum nos tumores epiteliais, ocorrendo quando, a partir de tumores primários, as células cancerígenas passam por conversão fenotípica para invadir, migrar, e gerar metástases, em tecidos ou órgãos distantes. Além disto, regulam, negativamente, a transcrição da metaloproteinase-1 da matriz extracelular (MT1-MMP), que está envolvida no processo inicial da carcinogênese, permitindo a invasão tumoral da célula, promovendo o processo de metastização, desta forma, agindo na inibição das metástases de câncer de mama (JUCÁ et al., 2008, XIANG et al., 2016). Os resultados destas pesquisas mostraram inconsistências na comparação entre os estudos *in vitro* e *in vivo*, atribuídas à baixa disponibilidade oral e à biotransformação das catequinas *in vivo*.

Face aos resultados, serão necessários estudos adicionais para o desenvolvimento de métodos que estabilizem as catequinas, no trato digestivo. Além de ensaios com formulações complexas, para investigar os efeitos sinérgicos entre catequinas e outros constituintes, de forma a melhorar sua biodisponibilidade oral, bem como o aprofundamento da avaliação dos efeitos antitumorais das catequinas. Porém, apesar das inconsistências, XIANG et al. (2016) conseguiram comprovar que as catequinas do chá verde têm ação promissora, na supressão do câncer de mama.

4.4.2 Câncer de ovário

Em linhagens celulares de câncer de ovário epitelial, foi possível verificar que o chá verde e as catequinas, nele presentes, regulam negativamente a expressão de proteínas envolvidas, em muitas vias diferentes, como na inflamação, na sinalização celular, na motilidade celular e na angiogênese. Eles induziram a apoptose, levaram à potencialização dos efeitos da cisplatina, agente quimioterápico empregado em vários tipos de câncer (TRUDEL et al., 2012).

Neste contexto, a via mais estudada foi aquela relacionada à endotelina-1 (ET-1), uma proteína bastante expressa no estágio avançado de câncer de ovário epitelial. A expressão da endotelina (ET-1) e de seu receptor foi reduzida pelo GEGC e /ou pelo chá verde, ambos, ao nível da proteína e do RNA mensageiro (TRUDEL et al., 2012).

Em estudo efetuado, no sul da China, foi obtida detalhada documentação associando os efeitos do consumo do chá verde com a redução do risco de câncer de ovário, em mulheres que possuíam histórico familiar da doença. Os resultados indicaram que, o consumo regular de chá verde reduziu o risco do desenvolvimento da mesma. Além disso, outras pesquisas demonstraram que os polifenóis e outros compostos antioxidantes do chá podem inibir a carcinogênese, nos diferentes órgãos. Adicionalmente, os polifenóis do chá, particularmente o GEGC, suprimiram as atividades enzimáticas e as vias de transdução de sinal, limitando a proliferação celular e induzindo à apoptose. Estes compostos demonstraram inibir a invasão celular, a atividade do proteossoma, a angiogênese e as metástases (LEE et al., 2013).

Nos Estados Unidos, RAO e PAGIDAS (2013) constataram que o GEGC inibiu, significativamente, a sobrevivência das células tumorais de câncer humano de ovário (SKOV-3) (**Figura 6**), além de ter inibido a síntese de DNA (**Figura 7**), ambos, de forma dose-dependente.

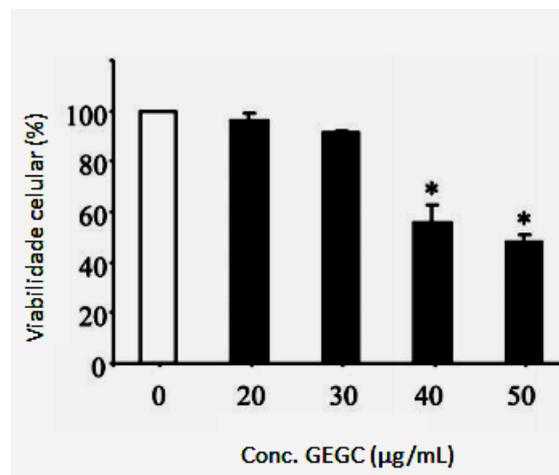


Figura 6 - Efeito do GEGC, na viabilidade celular da linhagem de células de câncer de ovário (SKOV-3), após 48h de tratamento, pelo ensaio colorimétrico de proliferação celular (MTS) (RAO, PAGIDAS, 2010).

A avaliação da atividade metabólica das células foi realizada pelo ensaio colorimétrico de proliferação celular (MTS), baseado na biorredução do composto MTS, para determinar a sobrevivência daquelas tratadas com GEGC, em comparação às células-controle, não tratadas. Na **Figura 6**, observa-se que quanto maior a concentração de GEGC, menor foi a viabilidade celular daquelas tratadas com a catequina e o resultado foi significativo ($p < 0,01$).

No ensaio, a medida da incorporação de bromodeoxiuridina (BrdU), um nucleotídeo sintético, durante a síntese de DNA, pelas células em multiplicação, no lugar da timina, foi realizada para a determinação do efeito do GEGC sobre a proliferação celular, em comparação às células-controle, não tratadas.

Na **Figura 7** observa-se que quanto maior a concentração de GEGC, menor foi a incorporação de BrdU, e conseqüentemente, a proliferação celular, igualmente, foi menor ($p < 0,01$).

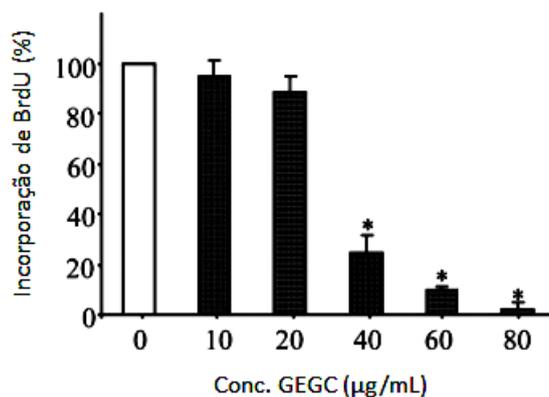


Figura 7- Efeito do GEGC na proliferação de células de câncer e ovário (SKOV-3), após 48 h de tratamento com BrdU, na síntese de DNA, avaliada pelo ensaio de incorporação de bromodeoxiuridina (BrdU) (RAO, PAGIDAS, 2010).

Outras catequinas do chá verde, como a GEC, são consideradas, igualmente, eficazes contra o câncer de ovário epitelial, tornando o chá verde promissor em função dos efeitos oncológicos constatados (TRUDEL et al., 2012).

4.5 Interações do chá verde com fármacos antineoplásicos convencionais

4.5.1 Interação com bortezomibe

Bortezomibe (**Figura 8**) é um antineoplásico muito utilizado, no tratamento de mieloma múltiplo e de linfomas de células do manto, em pacientes cujos tratamentos anteriores com, pelo menos, duas terapias não tiveram resultado. O composto inibe, reversivelmente, o proteassoma 26S, um complexo grande de proteases que degrada proteínas ubiquinadas. A via da ubiquitina-proteassoma desempenha um papel essencial na regulação da concentração intracelular de proteínas específicas mantendo, assim, a homeostase nas células. O bortezomibe interrompe várias vias de sinalização celular, ao bloquear a proteólise que é, normalmente, alvo do proteassoma, levando à parada do ciclo celular, à apoptose e à inibição da angiogênese (KOUROUKIS et al., 2014).

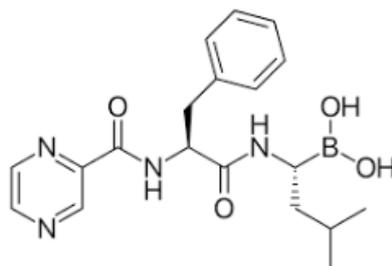


Figura 8 - Estrutura química do bortezomibe (JIA, LIU, 2013).

Estudos revelaram que o uso do chá verde, em conjunto com este fármaco, interfere em sua ação. Os compostos polifenólicos, principalmente o GEGC, antagonizam-se com o bortezomibe e inibem os efeitos antiproliferativos do fármaco, impedindo que, este, iniba o proteossoma, induzindo à clivagem da caspase-7 e ativando a resposta da proteína mal enovelada (SHAH et al., 2009). As pesquisas mostraram que o GEGC bloqueia, e antagoniza a indução da apoptose das células cancerígenas pelo bortezomibe deixando de ser ativo (GOLDEN et al., 2009 e GLYNN et al., 2015). Isto ocorre devido à interação direta entre o GEGC com o ácido borônico do fármaco, que leva à formação de um boronato covalente cíclico (**Figura 9**), não sendo mais capaz de se ligar ao sítio ativo da treonina N-terminal do proteassoma, semelhante àquele da quimotripsina. A capacidade das moléculas, com um grupo 1,2-diol, de formar unidades covalentes de boronato cíclico com o ácido borônico, de forma rígida, mas reversível, como no caso do GEGC (**Figura 5**), é um processo químico bem estabelecido (GOLDEN et al., 2009).

GOLDEN e colaboradores (2009) verificaram que 10 μM de GEGC inibiram totalmente a apoptose induzida por bortezomibe a 10 nM, em linhagens celulares de mieloma primário e múltiplo e de glioblastoma. Os outros polifenólicos do chá verde, como EGC, ECG e EC, igualmente, impediram o efeito do bortezomibe, porém, em concentrações mais altas.

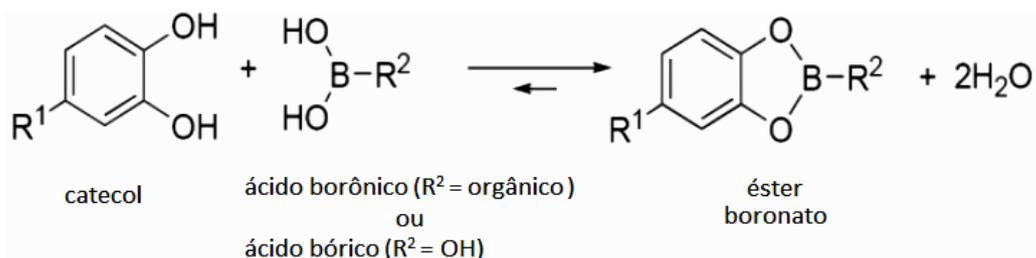


Figura 9 - Formação do éster boronato com derivados de catecol e ácido borônico (JIA, LIU, 2013).

4.6. Aspectos regulatórios relacionados ao chá verde

Segundo a RDC 277 de 2005 da ANVISA (BRASIL, 2005), chá é um produto que contém uma ou mais partes de espécies vegetais, com ou sem fermentação, tostadas ou não, constantes do Regulamento técnico de espécies vegetais para o preparo de chás.

Adicionalmente, de acordo com a RDC nº 240 de 2018 (BRASIL, 2018), os chás enquadram-se à categoria de alimentos, estando dispensados da obrigatoriedade de registro na ANVISA, desde que sua forma de apresentação seja igual àquela prevista no Regulamento técnico específico.

O chá é classificado como alimento, por isto, não são permitidas alegações terapêuticas ou medicamentosas, no rótulo destes produtos. Sendo assim, indicações medicamentosas ou terapêuticas ou, ainda, indicações para os lactentes não estão autorizadas.

Em relação ao chá verde, não há legislação que estabeleça limites para o consumo seguro.

5. DISCUSSÃO

O chá verde é amplamente consumido como bebida, no mundo inteiro, com reconhecidas propriedades benéficas para a saúde (REYGAERT, 2017). Entretanto, pouco se divulga sobre sua atividade antitumoral, que foi abordada, no presente trabalho, no qual foi constatada a comprovação científica da mesma.

No atual contexto de alta e crescente incidência do câncer, de forma globalizada (CANCER RESEARCH UK, 2018), e com tratamentos altamente debilitantes ao paciente, que nem sempre resultam na cura da doença, a busca por novos medicamentos e/ou alternativas terapêuticas é uma constante. Tratamentos menos agressivos são, certamente, importantes aos pacientes cujo sofrimento, nem sempre é passível de alívio. Neste contexto, as fontes naturais, podem oferecer importante contribuição ao paciente.

A possibilidade de aliar-se o consumo de uma das bebidas mais conhecidas no mundo à possibilidade de auxiliar, no tratamento do câncer, seguramente, constitui inserção promissora para a terapêutica desta doença tão debilitante e grave.

Ao pesquisar a bibliografia sobre o tema “chá verde e câncer”, constatou-se, por meio da frequência das publicações dos últimos 18 anos, que o interesse pelo assunto teve seu cume, entre os anos 2011 e 2013, com 350 artigos publicados ao ano, entretanto, ainda hoje, o número é elevado (150), sendo promissor, uma vez que há, ainda, pontos a serem elucidados quanto aos mecanismos de ação dos constituintes desta espécie tão conhecida e consumida no mundo. Pode-se medir o grau de importância econômica do chá verde, quando se considera a previsão de crescimento de 7,5 % ao ano, na sua produção, até 2027. Até lá, a produção de chá verde deverá chegar a 3,6 milhões de toneladas anuais.

Entre os cânceres de alta incidência e responsáveis por grande número de óbitos anuais, os de mama e de ovário despertaram a atenção e foram enfocados, no presente estudo. Para estes, o número de publicações foi inferior àquele do câncer considerado, genericamente. E, para estes cânceres, em particular, verificou-se que o de mama foi mais pesquisado em relação àquele de ovário, possivelmente pelo fato, deste último, ser menos frequente, segundo observado nas estatísticas encontradas (BRASIL^c, 2018).

Além disso, considerando as três estratégias de busca empregadas, para a obtenção dos dados bibliográficos, ou seja, “chá verde e câncer”; “chá verde e câncer de mama”, “chá verde e câncer de ovário”, sugere que a redução do número de publicações pode estar relacionada à maior especificidade das investigações científicas, ou seja, uma vez que a atividade antitumoral foi, comprovadamente, atribuída às catequinas, particularmente, à GEGC, os estudos devem ter sido direcionados para este composto, e não mais para a espécie vegetal, como um todo, ou às demais catequinas do chá verde.

A revisão não abordou os outros tipos de chás elaborados com a mesma espécie vegetal (*Camelia sinensis*), portanto, não se sabe se os chás preto e *oolong*, cujos processos de produção são diferentes, apresentam o mesmo comportamento, frente às células tumorais destes cânceres.

A ação antitumoral do chá verde foi atribuída aos compostos polifenólicos presentes em sua composição, particularmente, à catequinas, que representam 80 a 90 % de seus constituintes. Entre estas, o 3-galato de epigalocatequina (GEGC) é o constituinte majoritário do chá verde (59 %), havendo três outras

consideradas principais: a epicatequina (EC), a epigallocatequina (EGC) e o 3-galato de (-)- epicatequina (GEC) (REYGAERT, 2017).

O consumo regular do chá verde mostrou ser benéfico na prevenção de câncer, principalmente devido ao composto GEGC, tendo em vista sua atividade antitumoral. O composto favorece a apoptose de células cancerígenas, em mulheres com câncer de mama e de ovário, por regulação das vias de sinalização celular e dos efeitos supressores, conforme foi mostrado, no trabalho (DAS et al., 2008).

Por outro lado, o trabalho trouxe importante revelação, com relação ao fato de o consumo do chá verde ter interferido na ação dos antineoplásicos de uso convencional, no tratamento dos cânceres, aqui, abordados: o bortezomibe e o sunitinibe. A interação destes com o chá verde causa a diminuição da biodisponibilidade e conseqüente redução de sua atividade antineoplásica (GOLDEN et al., 2009; JIA, LIU, 2013; GE et al, 2011; MIN, KWON, 2014).

A consulta à legislação vigente evidenciou lacuna importante com relação ao chá verde, uma vez que nada consta acerca destas interações. Desta forma, é urgente que a legislação esteja em acordo com os atuais estágios do conhecimento científico sobre o chá verde, tanto do ponto de vista de seus benefícios comprovados, como dos riscos a que o paciente, em tratamento de câncer, pode estar sujeito ao ingerir a bebida.

É importante que, tais avanços nas pesquisas sejam amplamente divulgados, igualmente, para garantir o uso seguro da espécie. Por outro lado, os profissionais de saúde, devidamente, atualizados poderão orientar melhor o paciente, questionando-o sobre seus hábitos alimentares ou uso de suplementos, plantas medicinais, entre outros, de forma a garantir a eficácia de eventual tratamento em curso.

A propalada inocuidade dos tratamentos naturais leva à automedicação que, nem sempre, é comunicada ao médico ou ao agente de Saúde, embora possa interferir no tratamento convencional, conforme visto para o chá verde.

Sendo assim, sugere-se que, a limitada legislação vigente, que classifica o chá verde como alimento ou bebida, passe por revisão, mesmo se não considerar a finalidade medicinal. Deve, ao menos, incluir recomendações de uso, no que se refere à interação com medicamentos, sobretudo quanto ao

emprego concomitante com os antineoplásicos, particularmente, o bortezomibe e o sunitinibe, após as constatações, aqui, relatadas.

É importante notar que, nas pesquisas referenciadas, no presente trabalho, os pacientes, que utilizaram tais antineoplásicos, foram orientados a reduzir o consumo do chá verde ou a fazer um intervalo entre o consumo, deste último, e a administração dos primeiros, de forma a garantir a eficácia do tratamento.

Com o avanço das pesquisas científicas sobre o chá verde, é provável que a lista de interações, com outros antineoplásicos, cresça ou que sejam descobertas interações com outros medicamentos e ou plantas medicinais, nos próximos anos. Lembrando que interações, do mesmo, com alimentos foram abordadas, anteriormente, bem como os efeitos adversos em consequência do uso do infuso (FERNANDES, 2015). Neste este contexto, é de grande importância o profissional de Saúde manter-se atualizado, em prol da segurança e bem-estar do paciente.

Por outro lado, os estudos permitirão elucidar melhor os mecanismos da ação antitumoral do chá verde, oferecendo contribuição adicional, ao tratamento do câncer.

6. CONCLUSÕES

Face ao consumo crescente do chá verde e ao aumento do número de casos de câncer, no mundo, o aprofundamento das pesquisas é necessário para promover o uso racional do mesmo, considerando sua ação antitumoral, cientificamente comprovada. Entretanto, é importante que, os profissionais de saúde e a população, em geral, tenham esclarecimento e conhecimento aprofundado dos benefícios e implicações do consumo do chá verde, no câncer, considerando sua interação com antineoplásicos, como o bortezomibe e o sunitinibe, de forma a garantir a eficácia do tratamento.

No que tange aos aspectos regulatórios, é necessária a adequação e coerência da legislação vigente, em relação aos conhecimentos científicos atuais sobre o chá verde, levando-os em consideração para a efetiva promoção da saúde.

7. BIBLIOGRAFIA

ADAK, M.; GABAR, M. A. Green tea as a functional food for better health: A brief review. **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences**, v. 2, n. 2, p. 645-664, 2011.

ALBASSAM, A.; MARKOWITZ, J.S. An appraisal of drug-drug interactions with green tea (*Camellia sinensis*). **Planta Medica**, v. 83, p. 496-508.

ALVAREZ, R.H.; VALERO, V.; HORTOBAGYI, G.N. Emerging targeted therapies for breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 20, p. 3366-3379, 2010.

ARRABAL, S.R.; CORDÓN, F.A.; LEÓN, J.; MARINETTO, E.R.; ASENSIO, M.M.S.; CALVENTE, I.; NÚÑEZ, M.I. Involvement of free radicals in breast cancer. **Springer Plus a Springer Open Journal**, v. 2, n. 404, p. 1-12, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 277, de 22 de setembro de 2005. Regulamento Técnico para Café, Cevada, Chá, Erva-Mate e Produtos Solúveis. **Diário Oficial da União**, Brasília, n.184, 23 de setembro de 2005. Seção 1, p.379.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 240, de 26 de julho de 2018. Estabelece as categorias de alimentos e embalagens dispensadas e com obrigatoriedade de registro sanitário. **Diário Oficial da União**, 2018. Brasília, n.144, 27 de julho de 2018. Seção 1, p.96.

BRASIL^a. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer (INCA). *ABC do Câncer: Abordagens Básicas para o Controle do Câncer*, p. 646-674, 2011.

BRASIL^b. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Câncer – Ovário (2018). Disponível em: <http://www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/ovario>.

Acesso em: 21 de setembro de 2018.

BRASIL^c. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2018 – Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>>. Acesso em: 18 de novembro de 2018.

CANCER RESEARCH UK. Worldwide cancer incidence statistics, 2018. Disponível em: <<https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/worldwide-cancer/incidence>>. Acesso em: 18 de novembro de 2018.

CELL DIVISION AND CANCER. Learn Science at Scitable - How Do Cells Know When to Divide? Disponível em: <<https://www.nature.com/scitable/topicpage/cell-division-and-cancer-14046590>>. Acesso em: 21 de setembro de 2018.

COOPER, G.M.; HAUSMAN, R.E. The cancer. In: _____ **The Cell: A Molecular Approach**, 6.ed., Boston: Sunderland, 2013. cap.15, p.589-638.

DAS, S.; THAKURIA, N.; KANODIA, L. Biological actions and medicinal applications of tea (*Camellia sinensis*). **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 2, p. 1215-1225, 2008.

DEGÁSPARI, C.H.; WASZCZYNSKYJ, N. Propriedades antioxidantes de compostos fenólicos. **Visão Acadêmica**, v. 5, n. 1, p. 33-40, 2004.

DESANTIS, C.E.; MA, J.; GODING, S.A.; NEWMAN, L.A.; JEMAL, A. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 67, n. 6, p. 439-448, 2017.

DOUBENI, C.A.; DOUBENI, A.R.; MYERS, A.E. Diagnosis and Management of Ovarian Cancer. **American Family Physician Journal**, v. 93, n. 11, p. 937-944, 2016.

FERNANDES, A. B. Haverá limites ao emprego de chás em benefício à saúde? Avaliação do consumo, benefícios e risco toxicológico associados ao uso do chá verde. 2015. no. f. 29. **Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica** – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

GE, J.; TAN, B.; CHEN, Y.; YANG, L.; PENG, X.; LI, H.; LIN, H.; ZHAO, Y.; WEI, M.; CHENG, K.; LI, L.; DONG, H.; GAO, G.; HE, J.; WU, Y.; QIU, M.; ZHANG, Y.L.; SU, J.; HOU, J.; LIU, J. Interaction of green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate with sunitinib: potential risk of diminished sunitinib bioavailability. **Journal of Molecular Medicine**, v. 89, n. 6, p. 595-602, 2011.

GLYNN, S.J.; GAFFNEY, K.J.; SAINZ, M.A.; LOUIE, S.G.; PETASIS, N.A. Molecular characterization of the boron adducts of the proteasome inhibitor Bortezomib with epigallocatechin-3-gallate and related polyphenols. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 13, n. 13, p. 3887-3899, 2015.

GOLDEN, E.B.; LAM, P.Y.; KARDOSH, K.J.; CADENAS, E.; LOUIE, S.G.; PETASIS, N.A.; CHEN, T.C.; SCHÖNTHAL, A.H. Green tea polyphenols block the anticancer effects of bortezomib and other boronic acid-based proteasome inhibitors. **Blood**, v. 113, n. 23, p. 5927-5937, 2009.

GUPTA, D.A.; BHASKAR, D.J.; GUPTA, R.K.; KARIM, B.; JAIN, A.; DALAI, D.R. Green tea: A review on its natural anti-oxidant therapy and cariostatic benefits. **Biological Sciences and Pharmaceutical Research**, v. 4, p. 8–12, 2014.

HANAHAN, D.; WEINBERG R.A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. **Cell**, v. 144, 2011.

JIA, L.; LIU, F.T. Why bortezomib cannot go with 'green'? **Cancer Biology & Medicine**, v. 10, p. 206-213, 2013.

JUCÁ, M.; NUNES, B.L.B.B.P.; MENEZES, H.L.; GOMES, E.G.A.; MATOS, D. Metaloproteinases 1 e 7 e câncer colorretal. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v. 28, n. 3, p.353-363, 2008.

KHAN, N.; MUKHTAR, H. Tea and Health: Studies in Humans. **Current Pharmaceutical Design**, v. 19, n. 34, p. 6141-6147, 2013.

KOUROUKIS, C.T.; BALDASSARRE, F.G.; HAYNES, A.E.; IMRIE, K.; REECE, D.E.; CHEUNG, M.C.; Cancer Care Ontario Hematology Disease Site Group. Bortezomib in multiple myeloma: a practice guideline. **Clinical Oncology Journal| The Royal College of Radiologists**, v. 26, n. 2, p. 110-119, 2014.

LEE, A.H.; SU, D.; PASALICH, M.; BINNS, C.W. Tea consumption reduces ovarian cancer risk. **Cancer Epidemiology**, v. 37, p. 54-59, 2013.

LI, Y.; YUAN, Y.Y.; MEERAN, S.M.; TOLLEFSBOL, T.O. Synergistic epigenetic reactivation of estrogen receptor- α (ER α) by combined green tea polyphenol and histone deacetylase inhibitor in ER α -negative breast cancer cells. **Molecular Cancer**, v. 9, n. 274, 1-12, 2010.

LIU, S.; OU, S.; HUANG, H. Green tea polyphenols induce cell death in breast cancer MCF-7 cells through induction of cell cycle arrest and mitochondrial-mediated apoptosis. **Journal of Zhejiang University SCIENCE B**, v. 18, n. 2, p. 89-98, 2017.

MIN, K.; KWON, T.K. Anticancer effects and molecular mechanisms of epigallocatechin-3-gallate. **Integrative Medicine Research**, v. 3, p. 16-24, 2014.

MOTA, M.A.L.; LANDIM, J.S.P.; TARGINO, T.S.S.; SILVA, S.F.R.; SILVA, S.L.; PEREIRA, M.R.P. Evaluation of the anti-inflammatory and analgesic effects of green tea (*Camellia sinensis*) in mice. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 30, n. 4, p. 242-246, 2015.

NATIONAL CANCER INSTITUTE^a. Breast Cancer Treatment (PDQ[®])—Patient Version. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/types/breast/patient/breast-treatment-pdq>>. Acesso em: 21 de setembro de 2018.

NATIONAL CANCER INSTITUTE^b. NCI Dictionary of Cancer Terms. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/cancer>>. Acesso em: 21 de setembro de 2018.

NG, K.W.; CAO, Z.J.; CHEN, H.B.C.; ZHAO, Z.Z.; ZHU, Z.; YI, T. Oolong tea: A critical review of processing methods, chemical composition, health effects, and risk. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, p. 1-24, 2017.

RAHMANI, A.H.; AL SHABRMI, F.M.; ALLEMAILEM, K.S.; ALY, S.M.; KHAN, M.A. Implications of green tea and its constituents in the prevention of cancer via the modulation of cell signalling pathway. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 1-12, 2015.

RAO, S.D.; PAGIDAS, K. Epigallocatechin-3-gallate, a natural polyphenol, inhibits cell proliferation and induces apoptosis in human ovarian cancer cells. **Anticancer Research**, v. 30, p. 2519-2524, 2010.

REID, V.M.; PERMUTH, J.B.; SELLERS, T.A. Epidemiology of ovarian cancer: a review. **Cancer Biology & Medicine**, v. 14, n. 1, p. 9-32, 2017.

REYGAERT, W.C. An update on the health benefits of green tea. **Beverages**, v. 3, n. 6, p. 1-14, 2017.

SCHRAMM, L. Going green: the role of the green tea component EGCG in chemoprevention. **Journal of Carcinogenesis and Mutagenesis**, v. 4, n. 142, p. 1-14, 2013.

SHAH, J.J.; KUHN, D.J.; ORLOWSKI, R.Z. Bortezomib and EGCG: no green tea for you? **Blood Journal**, v. 113, n. 23, p. 5695-5696, 2009.

SHAH, R.; ROSSO, K.; NATHANSON, S.D. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. **World Journal of Clinical Oncology**, v. 5, n. 3, p. 283–298, 2014.

SMITH-FIELD, A.; MORGAN, G.J.; DAVIES, F.E. Bortezomib (Velcade™) in the Treatment of Multiple Myeloma. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 2, n. 3, p. 271–279, 2006.

SONG, X.; ZHANG, M.; CHEN, L.; LIN, Q. Bioinformatic prediction of possible targets and mechanisms of action of the green tea compound epigallocatechin-3-gallate against breast cancer. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 4, n. 43, p. 1-7, 2017.

SUTENT®: Malato de sunitinibe. Carolina C. S. Rizoli. São Paulo: Pfizer, 2018. Bula de medicamento.

TRUDEL, D.; LABBÉ, D.P.; BAIRATI, I.; FRADET, V.; BAZINET, L.; TÊTU, B. Green tea for ovarian cancer prevention and treatment: A systematic review of the in vitro, in vivo and epidemiological studies. **Gynecologic Oncology**, v. 126, p. 491–498, 2012.

TOURNEAU, C.L.; RAYMOND, E.; FAIVRE, S. Sunitinib: a novel tyrosine kinase inhibitor. A brief review of its therapeutic potential in the treatment of renal carcinoma and gastrointestinal stromal tumors (GIST). **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 3, n. 2, p. 341–348, 2007.

WIEDUWILT, M.J.; MOASSER, M.M. The epidermal growth factor receptor family: Biology driving targeted therapeutics. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 65, n. 10, p. 1566-1584, 2011.

XIANG, L.P.; WANG, A.; YE, J.H.; ZHENG, X.Q.; POLITO, C.A.; LU, J.L.; LI, Q.S.; LINAG, Y.R. Suppressive effects of tea catechins on breast cancer. **Nutrients**, v. 8, n. 8, p. 1-15, 2016.

21/09/18 *Diana Tokunaga*

Data e assinatura da aluna

21/09/18 *Dominique CH Fisher*

Data e assinatura da orientadora