



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**O EFEITO DO CHÁ VERDE NO CONTROLO DAS
DISLIPIDÉMIAS**

Trabalho submetido por
Pedro Daniel de Carvalho
Para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2017



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**O EFEITO DO CHÁ VERDE NO CONTROLO DAS
DISLIPIDÉMIAS**

Trabalho submetido por
Pedro Daniel de Carvalho

Para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professora Doutora Fernanda Mesquita

novembro de 2017

Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Fernanda Mesquita, pela disponibilidade, ajuda e formação prestadas, sem as quais as dificuldades teriam sido intransponíveis.

Ao Professor Doutor José Martins dos Santos, um muito obrigado, por tudo o que fez para que o Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, se tornasse um segundo lar para todos os alunos, permitindo-lhes passar alguns dos melhores momentos das suas vidas.

A todos os professores, técnicos e funcionários, que com o seu profissionalismo e dedicação me acompanharam ao longo deste percurso, ensinando-me para além do que está nos livros, fruto da sua experiência profissional.

A todo o meu grupo de amigos, tão importante nesta caminhada, e em particular a todos os elementos do Conselho de Praxe, pelos momentos que me proporcionaram, pelo seu espírito académico e pelo modo como elevam o nome desta Instituição.

À minha namorada, Catarina Costa, por todo o amor e apoio que me tem dedicado, desde que entrou na minha vida.

À minha família, por ter contribuído, de forma especial, para que este meu sonho se concretizasse. Aos meus tios; ao meu avô materno, meu anjo da guarda; à minha avó materna, por ser um exemplo de coragem e uma das melhores pessoas que conheço; aos meus avós paternos, por todo o amor e carinho que sempre demonstraram, e sobretudo aos meus pais e ao meu irmão. Aos meus pais por serem as pessoas mais importantes da minha vida, o meu grande suporte, o modelo de pessoa que espero um dia vir a ser. Ao meu irmão, Tomás Carvalho, por ser “o meu braço direito”, o meu ídolo, o meu melhor amigo, um pilar essencial ao longo destes anos.

Resumo

A dislipidemia caracteriza-se pelos anormais níveis lipídicos no sangue, e constitui um dos principais factores de risco que conduzem às Doenças Cardiovasculares, uma das principais causas de morte a nível mundial. Apesar da eficácia das opções farmacológicas existentes para o tratamento das dislipidémias, as reacções adversas e contra-indicações associadas a estes fármacos fazem com que seja essencial a existência de opções não-farmacológicas capazes de ultrapassar estas adversidades.

A presente monografia tem como objectivo principal avaliar o chá verde como opção não-farmacológica para o tratamento das dislipidémias, uma vez que este tem sido associado a diversos efeitos benéficos para a saúde, principalmente devido à acção dos seus principais compostos químicos: as catequinas.

A metodologia utilizada consistiu no estudo e análise de vários artigos científicos, incluindo ensaios e revisões sistemáticas, que comparavam o consumo de chá verde com alterações nos valores lipídicos na circulação sanguínea. Num cômputo geral, a evidência aponta para um efeito benéfico claro e estatisticamente significativo aquando do consumo de chá verde, nomeadamente na redução dos níveis de colesterol, o principal responsável pela associação causal entre dislipidémias e doenças cardiovasculares.

O chá é a segunda bebida mais consumida mundialmente, representando o chá verde cerca de 20% do consumo total de chá. Para além ser um produto bastante apreciado, tem a vantagem de ser económico e de fácil acesso. Como tal, a evidência de que o chá verde reduz os níveis de colesterol e indirectamente o risco cardiovascular, constitui uma descoberta bastante relevante no âmbito da saúde pública. De salientar, no entanto, que esta constatação deverá ser completada com outras investigações (que abordem a farmacocinética e a farmacodinâmica do chá verde bem como a dosagem perfeita em termos de segurança e eficácia) para que o chá verde possa ser eventualmente encarado como tratamento não-farmacológico das dislipidémias.

Palavras-chave: chá verde, colesterol, dislipidemia, lípidos.

Abstract

Dyslipidemia is characterized by abnormal lipid levels in the blood, and is one of the major risk factors leading to Cardiovascular Diseases, one of the leading causes of death worldwide. Despite the efficacy of the existing pharmacological options for the treatment of dyslipidemia, the adverse reactions and contraindications associated with these drugs make it essential to have non-pharmacological options able to overcome these adversities.

This monograph aims to evaluate green tea as a non-pharmacological option for the treatment of dyslipidemias, since this has been associated with several beneficial effects on health, mainly due to the action of its main chemical compounds: catechins.

The methodology used consisted of the study and analysis of several scientific articles, including trials and systematic reviews, which compared the consumption of green tea with changes in the lipid values in the blood circulation. Overall, the evidence points to a clear and statistically significant beneficial effect on the consumption of green tea, particularly in the reduction of cholesterol levels, which is the main reason of the causal association between dyslipidemia and cardiovascular diseases.

Tea is the second most consumed beverage worldwide, and green tea represents about 20% of total tea consumption. As well as being a much appreciated product, it has the advantage of being economic and easy to access. Therefore, the evidence that green tea reduces cholesterol levels and indirectly cardiovascular risk is a very relevant finding in public health. However, this should be supplemented by further research (in particular addressing both the pharmacokinetics and pharmacodynamics of green tea as well as the perfect dosage in terms of safety and effect) so that green tea can eventually be considered as non-pharmacological treatment of dyslipidemias.

Key words: cholesterol, dyslipidemia, green tea, lipids.

ÍNDICE GERAL

Resumo.....	1
Abstract	3
Índice de Tabelas	7
Índice de Figuras.....	9
Lista de abreviaturas	11
1. Objectivos.....	13
2. Metodologias de Pesquisa	13
3. Introdução.....	15
3.1. Dislipidémias - O Problema	15
3.2. Causas	16
3.3. Metabolismo Lipídico.....	17
3.3.1. Colesterol.....	17
3.3.2. Triglicéridos.....	20
3.3.3. Lipoproteínas	20
3.4. Classificação.....	22
3.5. Diagnóstico	23
3.6. Objectivos do tratamento	23
3.7. Tratamento Farmacológico	24
3.7.1. Estatinas.....	24
3.7.2. Sequestradores de Ácidos Biliares	25
3.7.3. Ácido Nicotínico	25
3.7.4. Fibratos	26
3.7.5. Ezetimiba	26
3.7.6. Ácidos Gordos Ómega 3	26
3.7.7. Comparação entre classes.....	27

3.7.8. Abordagem das Dislipidémias em Portugal	27
3.8. Tratamento Não-Farmacológico.....	30
3.8.1. Fitoterapia.....	31
3.8.2. Chá Verde	33
3.8.2.1. História.....	33
3.8.2.2. Propriedades e Características	34
3.8.2.3. Aplicações	35
4. O Efeito do Chá Verde nas Dislipidémias.....	37
5. Discussão	53
6. Conclusão	57
7. Referências Bibliográficas.....	59

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Causas secundárias de dislipidemia (adaptado de Carter <i>et al.</i> , 2015).....	16
Tabela 2 - Factores de conversão de unidades entre “mg/dL” e “mmol/L” (adaptado de Direcção-Geral de Saúde, 2017).....	23
Tabela 3 - Comparação entre classes de fármacos utilizados no tratamento das dislipidémias (adaptado de Aldredge <i>et al.</i> , 2013).....	27
Tabela 4 - Principais ensaios analisados nesta monografia.....	42
Tabela 5 - Principais revisões analisadas nesta monografia.....	49

Índice de Figuras

Figura 1 - Artéria parcialmente obstruída por um ateroma (retirado de Kastelein, 2014)	15
Figura 2 - Síntese do Mevalonato (retirado de Quintas <i>et al.</i> , 2008).....	18
Figura 3 - Síntese do IPP (retirado de Quintas <i>et al.</i> , 2008)	18
Figura 4 - Síntese do Esqualeno (retirado de Quintas <i>et al.</i> , 2008).....	19
Figura 5 - Ciclização do Esqualeno (retirado de Quintas <i>et al.</i> , 2008).....	19
Figura 6 - Estrutura base de uma lipoproteína (adaptado de Alldredge <i>et al.</i> , 2013)....	21
Figura 7 - Algoritmo clínico de avaliação do risco cardiovascular (retirado de Direcção- Geral de Saúde, 2015).....	28
Figura 8 - Risco CV para adultos com idade igual ou superior a 40 anos e igual ou inferior a 65 anos (retirado de Direcção-Geral de Saúde, 2015).....	29
Figura 9 - Estrutura química das principais catequinas do chá verde (adaptado de Zink & Traidl-Hoffmann, 2015).....	35

Lista de abreviaturas

ATP- Adenosina Trifosfato

C-HDL- Colesterol transportado por lipoproteínas do tipo HDL

C-LDL- Colesterol transportado por lipoproteínas do tipo LDL

COMT- *Catechol-O-methyl transferase*

CT- Colesterol Total

CV- Cardiovascular

DCV- Doenças Cardiovasculares

DGS- Direcção Geral de Saúde

dL- Decilitro

EC- Epicatequina (*Epicatechin*)

ECG- Epicatequina galato (*Epicatechin gallate*)

EGC- Epigallocatequina (*Epigallo catechin*)

EGCG- Epigallocatequina-3-galato (*Epigallocatechin-3-gallate*)

EMA- Agência Europeia dos Medicamentos (*European Medicines Agency*)

g- Grama

GTE- Extracto de Chá Verde (*Green Tea Extract*)

HDL- Lipoproteínas de alta densidade (*High Density Lipoprotein*)

HF- Hipercolesterolemia Familiar

HMG-CoA- Hidroximetilglutaril Coenzima A

IPP- Isopentenilpirofosfato

L- Litro

LDL- Lipoproteínas de baixa densidade (*Low Density Lipoprotein*)

mg- Miligrama

mmHg- Milímetro de Mercúrio

mmol- Milimol

NADPH- Fosfato de Dinucleotídeo de Adenina e Nicotinamida reduzido

OMS- Organização Mundial de Saúde

PPAR- α - Receptor- α Activado por Proliferador de Peroxissoma (*Peroxisome proliferator-activated receptor alpha*)

RCT- Ensaio controlado randomizado (*Randomized Controlled Trial*)

SCORE- *Systematic Coronary Risk Evaluation*

TG's- Triglicéridos

UE- União Europeia

VLDL- Lipoproteínas de muito baixa densidade (*Very low density lipoprotein*)

1. Objectivos

A dislipidemia é uma doença com enorme prevalência a nível mundial e trata-se de um dos principais factores de risco relacionados com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, uma das principais causas de morte nos países desenvolvidos. Como tal, a presente monografia tem como principal objectivo avaliar o potencial efeito do consumo de chá verde no controlo das dislipidémias e eventualmente considerar este produto como parte integrante do tratamento não-farmacológico para esta patologia.

2. Metodologias de Pesquisa

Para a realização da presente monografia foi realizada uma revisão bibliográfica da evidência existente sobre o tema “*O efeito do chá verde no controlo das dislipidémias*”.

Com o objectivo de reunir artigos científicos que suportassem essa revisão bibliográfica, foram utilizados alguns motores de busca como *Chocrane Library*, *Pubmed* e *Medline*, principalmente.

As principais palavras-chave utilizadas como filtros de pesquisa foram: *green tea*, *camellia sinensis*, *dyslipidemia*, *catechins*, *cholesterol* e *lipids*.

A gestão das referências bibliográficas foi realizada com o apoio do software informático *Mendeley Desktop* versão 1.17.11.

3. Introdução

3.1. Dislipidémias - O Problema

Estima-se que cerca de 29,6% do número total de mortes (cerca de 17 milhões de óbitos por ano), estão atribuídas às Doenças Cardiovasculares (DCV). Estas são o resultado de complicações ao nível do coração e dos vasos sanguíneos. Na União Europeia (UE), o custo económico das DCV representa cerca de 192 biliões de euros anuais em custos de saúde directos e indirectos (Hartley *et al.*, 2013; Reiner *et al.*, 2011).

Uma das principais causas de DCV é a aterosclerose. A aterosclerose é uma doença arterial que constitui uma das principais causas vasculares que levam à morte. A acumulação de vários compostos, principalmente lípidos, nas paredes das artérias leva à criação de placas de ateromas (Ver Figura 1). A ruptura repentina destas placas leva à obstrução parcial ou total da artéria em causa. As principais manifestações clínicas da aterosclerose são a Doença Arterial Coronária, Acidente Vascular Cerebral Isquémico e

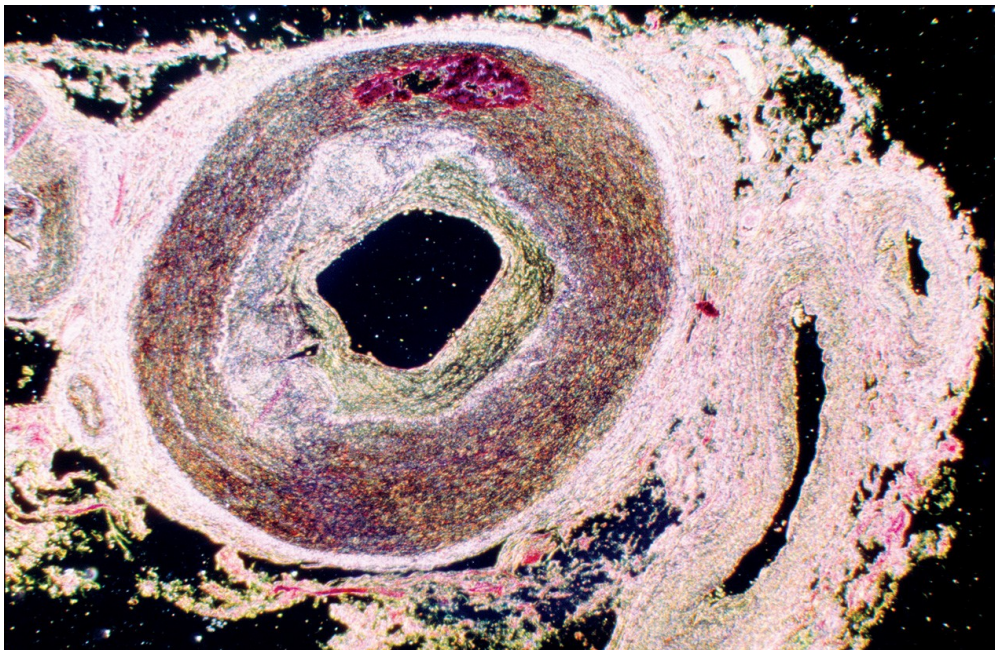


Figura 1 - Artéria parcialmente obstruída por um ateroma (retirado de Kastelein, 2014)

Doença Arterial Periférica (Hartley *et al.*, 2013; Insull, 2009).

Quanto aos factores de risco associados às DCV há a considerar dois tipos de factores: modificáveis e não modificáveis. Os modificáveis compreendem sobretudo a pressão arterial elevada, as dislipidémias, a diabetes mellitus tipo 2, o tabagismo, a falta de actividade física, a prática de hábitos alimentares incorrectos e outros comportamentos inadequados, cuja correcção é fundamental na prevenção primária de DCV. Os factores não-modificáveis incluem por sua vez a idade e o género (Hartley *et al.*, 2013; Reiner *et al.*, 2011).

3.2. Causas

A dislipidémia, uma das principais causas de aterosclerose, é um conjunto de condições nas quais os níveis lipídicos em circulação se encontram anormais. Este factor poderá dever-se a causas primárias, por exemplo hereditária, como a Hipercolesterolemia Familiar (HF), ou causas secundárias (Ver Tabela 1) como por exemplo algumas patologias concomitantes e a toma de certos fármacos (Alldredge *et al.*, 2013; Carter *et al.*, 2015).

Tabela 1 - Causas secundárias de dislipidémia (adaptado de Carter *et al.*, 2015)

Outras Patologias	Fármacos
Hipotiroidismo	Alguns estrogénios
Acromegalia	Beta-bloqueadores
Consumo excessivo de álcool	Diuréticos Tiazídicos
Síndrome nefrótica	Corticosteróides
Doença renal crónica	Ciclosporinas
Anorexia Nervosa	Terapia anti-retroviral
Lipodistrofia	Derivados do ácido retinóico

3.3. Metabolismo Lipídico

Para poder combater as dislipidémias é essencial conhecer como são formados, transportados e utilizados os lípidos. Os lípidos plasmáticos são os triglicéridos (cerca de 16%), os fosfolípidos (cerca de 30%), o colesterol livre (cerca de 14%), colesterol esterificado (cerca de 36%) e uma pequena fracção de ácidos gordos livres (cerca de 4%). Destes, o colesterol tem sido o mais associado ao desenvolvimento de aterosclerose (Alldredge *et al.*, 2013; Murray, Granner, & Rodwell, 2007).

3.3.1. Colesterol

A síntese do colesterol dá-se a partir do acetil-CoA, uma unidade constituída por dois carbonos, e é composta por quatro etapas principais: a formação do mevalonato, a formação de isopentenilpirofosfato (IPP), a formação do esqualeno e a ciclização do esqualeno. A etapa da formação do mevalonato dá-se através da condensação de três moléculas de acetil-CoA, que é catalisada pela enzima hidroximetilglutaril co-enzima A (HMG-CoA) sintetase, originando a HMG-CoA. Esta, é reduzida pela acção da HMG-CoA reductase e por duas moléculas de NADPH (fosfato de dinucleotídeo de adenina e nicotinamida reduzido) e transforma-se em mevalonato (Ver Figura 2). O mevalonato, através da acção da enzima mevalonatinase é transformado em 5-fosfato de mevalonato, que é posteriormente fosforilado pela enzima fosfomevalonatinase em 5-pirofosfato de mevalonato, e finalmente descarboxilado em IPP através da acção da enzima fosfomevalonatinase, completando-se assim a segunda etapa da síntese de colesterol (Ver Figura 3). A terceira etapa, a formação do esqualeno, começa quando uma isomerase transforma o IPP em dimetilalilpirofosfato. A transferência sucessiva de dois isopentenilos origina o geranylpirofosfato e o farnesil pirofosfato. Posteriormente, a enzima esqualeno sintetase forma o esqualeno (Ver Figura 4). A ciclização do esqualeno, através da acção das enzimas esqualeno epoxidase e esqualeno oxidociclase, leva à formação do lanosterol. Finalmente, o lanosterol sofre modificações como a perda dos grupos metilo, a migração da dupla ligação e a saturação da cadeia lateral, levando à formação do colesterol (Ver Figura 5). O corpo humano sintetiza

cerca de 1g de colesterol por dia, e obtém cerca de 0,3g através da alimentação. Quer o colesterol sintetizado pelo organismo, quer o obtido através da alimentação são utilizados com a finalidade de formar membranas e sintetizar hormonas esteroides e ácidos biliares. Os ácidos biliares são o produto final da metabolização do colesterol, e são o principal mecanismo de eliminação do excesso de colesterol (Quintas, Freire, & Halpern, 2008).

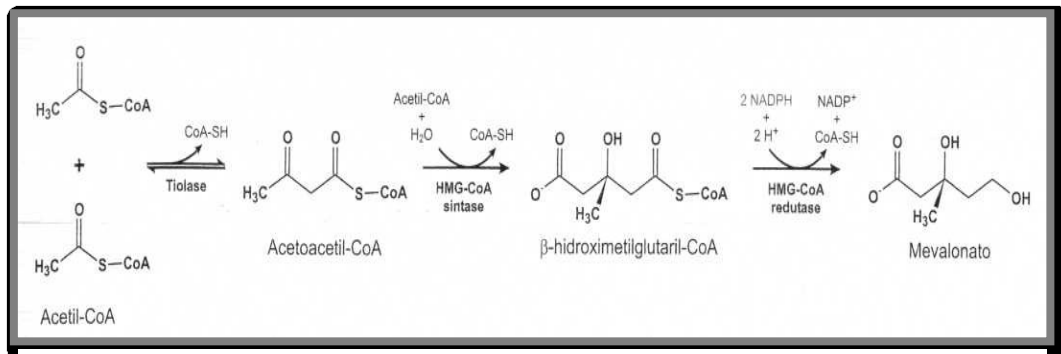


Figura 2 - Síntese do Mevalonato (retirado de Quintas *et al.*, 2008)

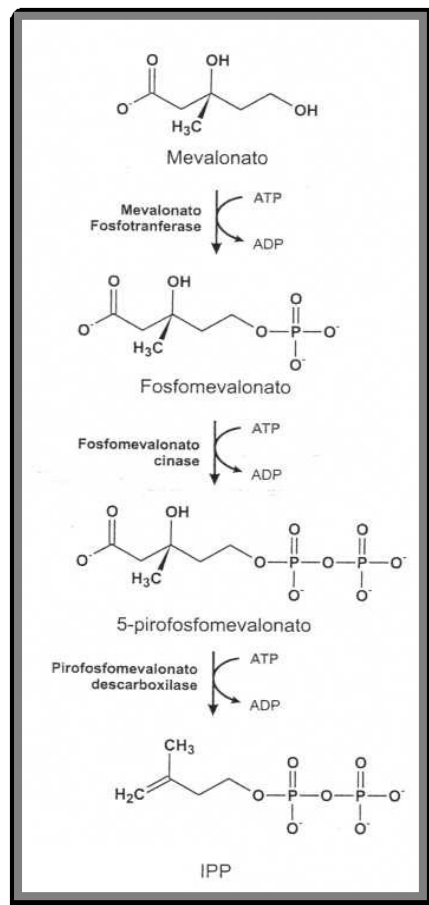


Figura 3 - Síntese do IPP (retirado de Quintas *et al.*, 2008)

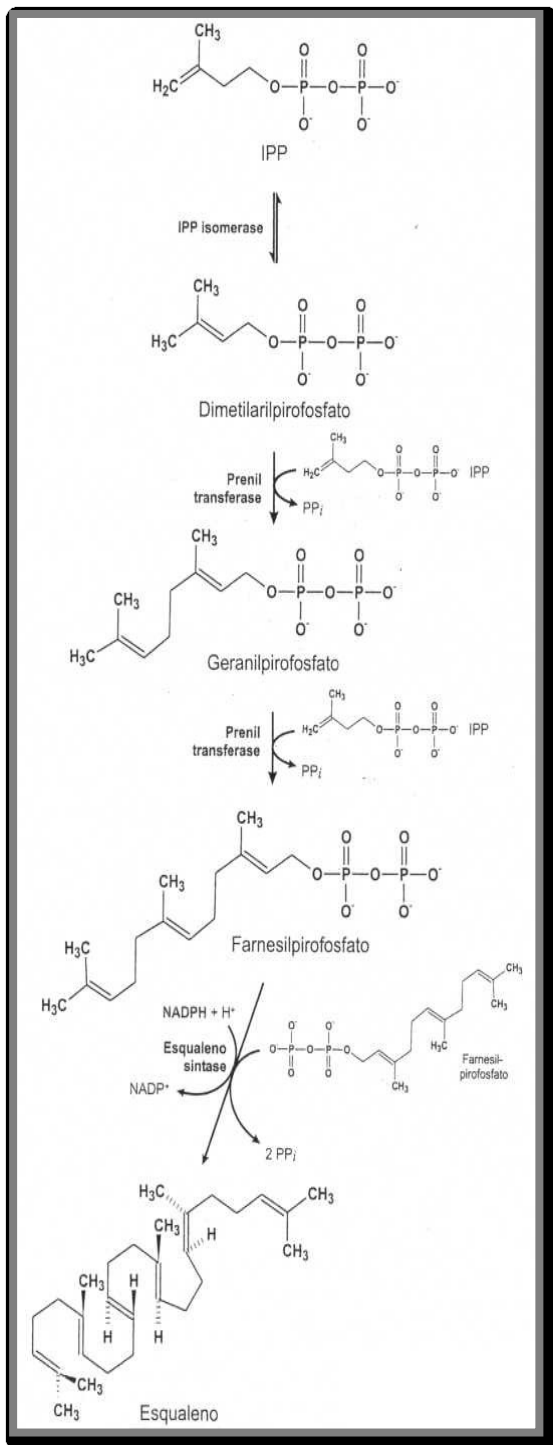


Figura 4 - Síntese do Esqualeno (retirado de Quintas *et al.*, 2008)

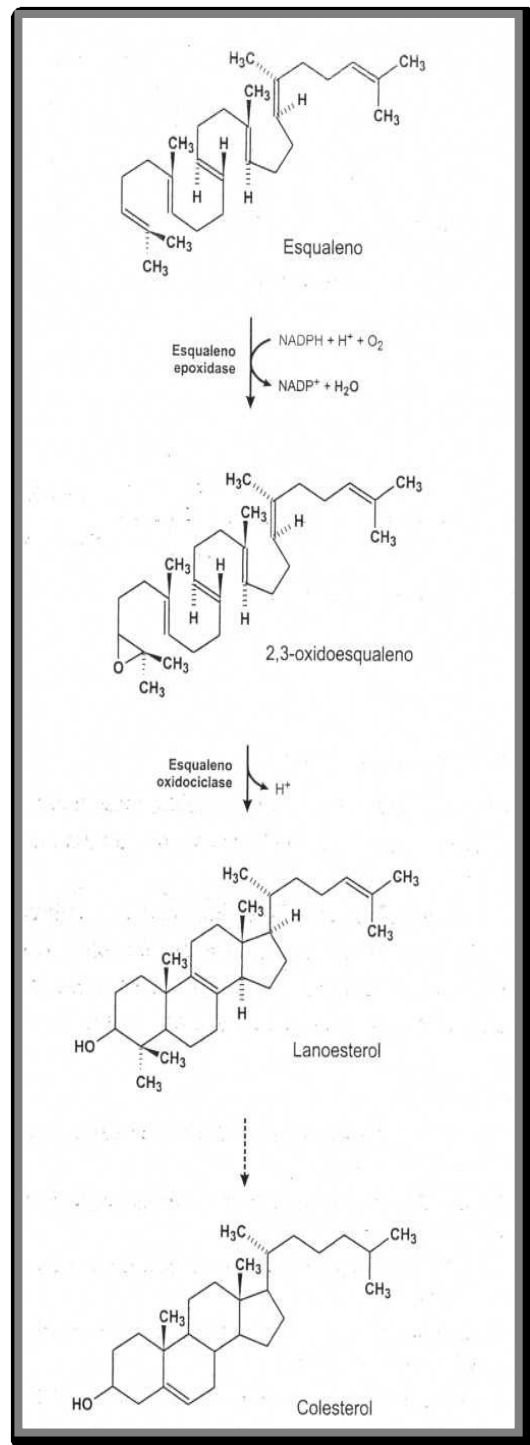


Figura 5 - Ciclização do Esqualeno (retirado de Quintas *et al.*, 2008)

3.3.2. Triglicéridos

A formação do ácido fosfatídico é o primeiro passo na síntese dos triglicéridos (TG's). O glicerofosfato (forma activa do glicerol), conjugado com um acil-CoA [forma activa dos ácidos gordos resultante da combinação da CoA na presença de ATP (Adenosina Trifosfato)], e com a acção da aciltransferase origina o 3-fosfato de monoacilglicerol que, através da contribuição de outra aciltransferase, se transforma em ácido fosfatídico. Posteriormente, a fosfatase do ácido fosfatídico retira um fosfato, para dar um 1,2-diacilglicerol que posteriormente é acilado pela aciltransferase formando-se finalmente um triglicérido (Quintas *et al.*, 2008).

Os TG's são substâncias essenciais para a gestão do balanço energético. Porém, parece existir uma forte correlação entre níveis elevados de TG's na corrente sanguínea e a ocorrência de várias patologias, principalmente no domínio cardiovascular. Como tal, a elevada concentração sérica de TG's deve ser considerada como um sinal de alerta, pelo que é fundamental que estes níveis sejam devidamente vigiados e controlados (Salakhutdinov & Laev, 2014).

3.3.3. Lipoproteínas

As gorduras obtidas a partir da dieta, bem como os lípidos sintetizados endogenamente, necessitam ser transportados entre os vários órgãos e tecidos para que sejam utilizados e armazenados. Os lípidos, excepto os fosfolípidos, são insolúveis em água, pelo que precisam de uma estratégia para serem miscíveis com o meio aquoso sanguíneo, de modo a conseguirem promover o seu transporte. As partículas responsáveis por esse transporte, as lipoproteínas, resultam da junção de lípidos com proteínas específicas, as apolipoproteínas ou apoproteínas. Esta combinação faz com que os lípidos possam ser solúveis em meio aquoso. As apolipoproteínas têm como principais funções serem componentes das lipoproteínas, assegurarem o transporte transcelular de lípidos e actuarem como co-factor e/ou inibidor de certas enzimas. Assim sendo, as lipoproteínas são constituídas por uma camada interna lipídica que contém ésteres de colesterol e TG's e por uma camada externa hidrofílica composta por

colesterol e fosfolípidos (Ver Figura 6). A camada externa inclui ainda pelo menos uma apolipoproteína que actua, para além das funções supra-mencionadas, fornecendo integridade estrutural à lipoproteína (Alldredge *et al.*, 2013; Quintas *et al.*, 2008).

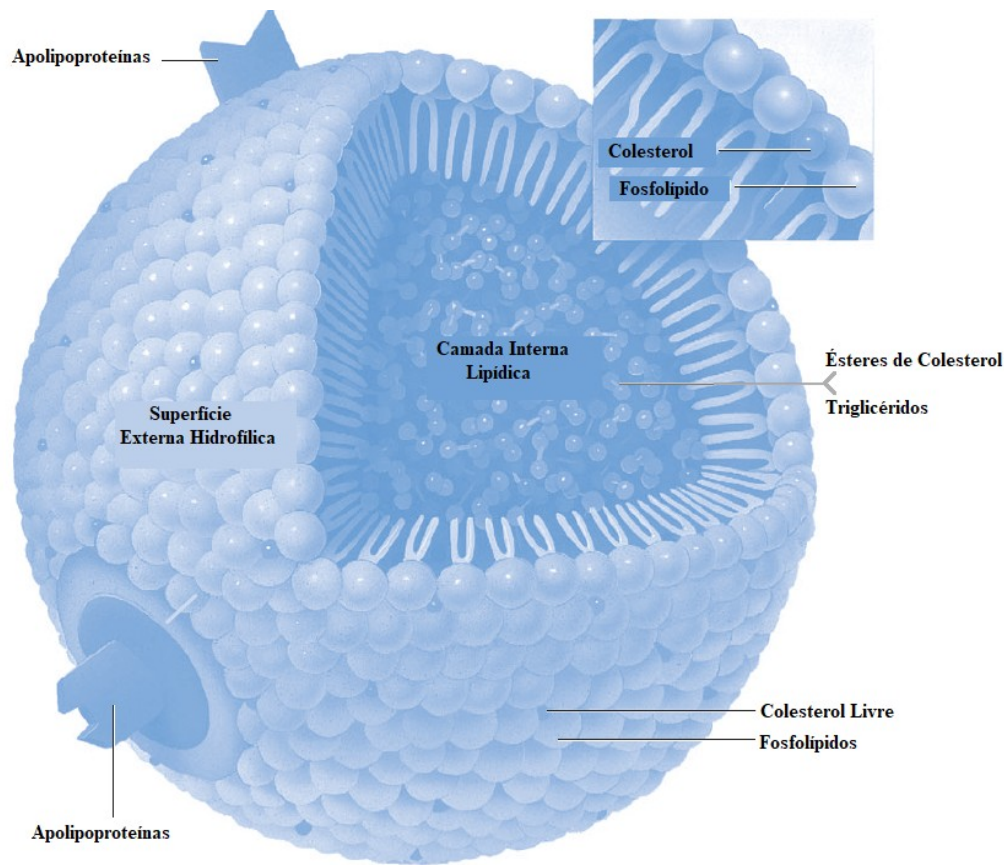


Figura 6 - Estrutura base de uma lipoproteína (adaptado de Alldredge *et al.*, 2013)

Existem quatro tipos de lipoproteínas predominantes na circulação sanguínea: as *very-low-density lipoprotein* (VLDL) ou lipoproteínas de muito baixa densidade, as *low-density lipoprotein* (LDL) ou lipoproteínas de baixa densidade, as *high-density-lipoprotein* (HDL) ou lipoproteínas de alta densidade e os Quilomicra. Os TG's são o lípido predominante nos Quilomicra e nas VLDL, enquanto o colesterol e os fosfolípidos são, respectivamente, os predominantes nas LDL e nas HDL (Alldredge *et al.*, 2013; Murray *et al.*, 2007).

Os Quilomicra, originados a partir da absorção intestinal lipídica, são essencialmente ricos em TG's (entre 80% a 90%), daí a sua baixa densidade. Os restantes componentes são colesterol livre (entre 1% a 3%), colesterol esterificado (entre 3% a 6%), apolipoproteínas (entre 1% a 2%) e fosfolípidos (entre 7% a 9%). As

VLDL, formadas no fígado, são grandes moléculas, ainda que inferiores aos Quilomicra. São, a seguir aos Quilomicra, as lipoproteínas mais ricas em TG's. Os seus restantes componentes são colesterol livre (entre 6% a 8%), colesterol esterificado (entre 10% a 15%), apolipoproteínas (entre 9% a 10%) e fosfolípidos (entre 17% a 18%). As LDL, que representam o estágio final do catabolismo das VLDL, ao contrário dos Quilomicra e VLDL são ricas em colesterol (entre 46% a 50%), e são por esse motivo o grande contributo para o desenvolvimento de aterosclerose. Por esta razão, o C-LDL (colesterol transportado por lipoproteínas do tipo LDL) é o principal alvo da terapêutica de redução de colesterol. Os restantes constituintes das LDL são TG's (entre 5% a 8%), apolipoproteínas (entre 20% a 24%) e fosfolípidos (entre 20% a 25%). As HDL, envolvidas no transporte do colesterol e no metabolismo das VLDL e dos Quilomicra, são as mais densas lipoproteínas, devido ao seu elevado conteúdo de apolipoproteínas (cerca de 50%). Estas transportam o colesterol das células periféricas de volta para o fígado, realizando o chamado "transporte reverso do colesterol". Contrariamente ao C-LDL, níveis elevados de C-HDL (colesterol transportado por lipoproteínas do tipo HDL) são desejáveis, uma vez que isso significa que o colesterol está a ser removido do tecido vascular, impedindo assim o desenvolvimento de aterosclerose (Allredge *et al.*, 2013; Murray *et al.*, 2007; Quintas *et al.*, 2008).

3.4. Classificação

A classificação actual de dislipidémias divide-se em Hipolipidémias (níveis lipídicos demasiado reduzidos) e Hiperlipidémias (níveis lipídicos demasiado elevados), subdividindo-se estas em causa primária e causa secundária. As Hiperlipidémias de causa primária podem ainda dividir-se em Hipercolesterolemia (níveis de colesterol demasiado elevados), Hipertrigliceridémia (níveis de triglicéridos demasiado elevados) e Hiperlipidémia mista (níveis de colesterol e de triglicéridos demasiado elevados) (Carter *et al.*, 2015).

3.5. Diagnóstico

A grande maioria dos casos de Hiperlipidémia é detectada através da avaliação dos valores lipídicos em análises de rotina. Estes podem ser apresentados de duas formas: mg/dL ou mmol/L, sendo que o factor de conversão destas unidades se encontra na tabela abaixo (Ver Tabela 2). No entanto, recomenda-se uma triagem muito mais incisiva. Inclusivamente, é cada vez mais importante que seja realizada com mais frequência a análise dos valores lipídicos, nomeadamente em indivíduos com história familiar de DCV, em indivíduos que sofram de doenças relacionadas com a dislipidémia e que possam ser causas secundárias desta (Ver Tabela 1) e principalmente em indivíduos com evidência de DCV (angina de peito, enfarte agudo do miocárdio, problemas vasculares, entre outros) (Direcção-Geral de Saúde, 2017; Nelson, 2013).

Tabela 2 - Factores de conversão de unidades entre “mg/dL” e “mmol/L” (adaptado de Direcção-Geral de Saúde, 2017)

$\text{mg/dL colesterol} = \text{mmol/L} \times 38,6$
$\text{mg/dL triglicéridos} = \text{mmol/L} \times 88,5$

3.6. Objectivos do tratamento

Como referido anteriormente, modificações no estilo de vida são o primeiro passo a dar com o objectivo de tratar a Hiperlipidémia. Alterações ao regime alimentar, perda de peso e prática regular de actividade física são modificações bem evidenciadas como sendo bastante eficazes. No caso destas alterações comportamentais não resultarem, dever-se-á partir para as medidas farmacológicas, preferencialmente o mais cedo possível, evitando assim que seja demasiado tarde para intervir. Caso os níveis lipídicos ideais sejam atingidos, deverá ponderar-se sobre a continuação ou não de tratamento medicamentoso (Nelson, 2013).

3.7. Tratamento Farmacológico

Vários estudos estabeleceram que para a maioria dos doentes as Estatinas são a opção farmacológica de primeira linha. Apesar disso, existem alternativas às Estatinas tais como Sequestradores de ácidos biliares, Ácido nicotínico, Fibratos, Ezetimiba e Ácidos gordos ómega 3. Enquanto alguns especialistas aconselham a monoterapia com Estatinas, outros acreditam que o uso de combinações com pequenas doses de fármacos de outras classes terapêuticas não só produzem maior redução do C-LDL, como apresentam menos reacções adversas. Para além disso, existem casos em que os pacientes são contra indicados ou intolerantes às Estatinas e, por esse motivo, são estritamente necessárias alternativas (Nelson, 2013; Reiner *et al.*, 2011).

3.7.1. Estatinas

As Estatinas actuam reduzindo a síntese de colesterol, inibindo competitivamente a enzima HMG-CoA redutase. A redução da concentração do colesterol intracelular leva à indução da expressão dos receptores LDL na superfície da célula, o que resulta numa elevada clearance de C-LDL da corrente sanguínea, e consequente diminuição não só de C-LDL em circulação como de outras lipoproteínas. Por exemplo, as Estatinas produzem também efeitos redutores dos níveis de TG's, tanto a nível do aumento da clearance de VLDL da corrente sanguínea, como a nível da diminuição da síntese de VLDL por parte do fígado. As Estatinas apresentam como reacções adversas principais: cefaleias, mialgias e sintomas gastrointestinais (nomeadamente, dispepsia, flatulência, obstipação e dores abdominais). Atorvastatina, Pravastatina, Sinvastatina e Rosuvastatina são alguns exemplos de Estatinas (Alldredge *et al.*, 2013; Reiner *et al.*, 2011).

3.7.2. Sequestradores de Ácidos Biliares

Os ácidos biliares são produzidos a partir do colesterol, no fígado. Os dois sequestradores de ácidos biliares mais antigos são resinas, a Colestiramina e o Colestipol, e estas não são nem absorvidas nem alteradas pelas enzimas digestivas. Actuam ligando-se aos ácidos biliares, não permitindo que estes entrem na corrente sanguínea, conseguindo assim que haja uma grande redução dos ácidos biliares na circulação entero-hepática. O fígado, de modo a compensar esta redução, através do colesterol, sintetiza mais ácidos biliares. Este aumento do catabolismo do colesterol, leva a um aumento da actividade dos receptores LDL, tornando a clearance de C-LDL mais fácil, conduzindo assim a uma redução dos níveis de C-LDL em circulação. Os fármacos pertencentes ao grupo dos sequestradores de ácidos biliares, apresentam como principais reacções adversas sintomas gastrointestinais como, por exemplo, a obstipação e podem diminuir a absorção de outros fármacos. Tal como referido anteriormente, Colestiramina e Colestipol são exemplos de sequestradores de ácidos biliares (Nelson, 2013; Reiner *et al.*, 2011).

3.7.3. Ácido Nicotínico

O ácido nicotínico (ou niacina) actua inibindo a mobilização dos ácidos gordos livres do tecido adiposo para o fígado. Esta acção por si só, ou associada a outros efeitos hepáticos, leva a uma diminuição da síntese das partículas VLDL por parte do fígado, exercendo assim uma diminuição dos níveis de TGs e, indirectamente, um efeito redutor nos níveis de C-LDL. Por outro lado, o ácido nicotínico actua ao nível das apolipoproteínas das HDL, preservando assim a sua integridade estrutural e funcional, levando a uma manutenção do nível de C-HDL na corrente sanguínea. Fármacos compostos por ácido nicotínico apresentam como principais reacções adversas: rubor, hiperglicemia, hiperuricemia, sintomas gastrointestinais e hepatotoxicidade (Alldredge *et al.*, 2013; Nelson, 2013).

3.7.4. Fibratos

Os fibratos funcionam como agonistas do receptor- α activado por proliferador de peroxissoma (PPAR- α ou *Peroxisome proliferator-activated receptor alpha*), que actua como factor de transcrição, regulando vários passos no metabolismo dos lípidos e das lipoproteínas, interferindo dessa forma com a expressão genética. Os fibratos, sendo agonistas deste receptor, interferem na expressão genética dos lípidos e lipoproteínas, principalmente diminuindo os níveis de TG's, apesar de também aumentarem de forma modesta os níveis de C-HDL. Os fibratos apresentam como reacções adversas principais: cálculos biliares, miopatia e dispepsia. Gemfibrozil e Fenofibrato são exemplos de fármacos pertencentes a este grupo (Nelson, 2013; Reiner *et al.*, 2011).

3.7.5. Ezetimiba

A Ezetimiba actua inibindo a absorção intestinal do colesterol. Esta inibição leva a uma diminuição da circulação de colesterol para o fígado. O fígado, com o objectivo de restabelecer essa circulação, activa os receptores LDL, o que leva a uma maior facilidade na clearance do C-LDL da corrente sanguínea. A Ezetimiba apresenta como principais reacções adversas: diarreia, artralgia e sinusite (Alldredge *et al.*, 2013; Nelson, 2013; Reiner *et al.*, 2011).

3.7.6. Ácidos Gordos Ómega 3

Os Ácidos Gordos Ómega 3 (ácido eicosapentaenoico e ácido docosa-hexaenoico) encontram-se nos óleos de peixe, estando contemplados na dieta mediterrânica, e são fundamentalmente utilizados para diminuir os níveis de TG's. Tomados em certas doses, os Ácidos Gordos Ómega 3 interferem com as concentrações de lípidos e lipoproteínas, nomeadamente a concentração de VLDL (Reiner *et al.*, 2011).

3.7.7. Comparação entre classes

Em relação aos efeitos das diferentes classes de fármacos na alteração dos níveis de colesterol e triglicéridos (Ver Tabela 3), as Estatinas são a classe que apresenta maior capacidade de redução de LDL, reduzindo entre 25% a 60%. A classe que possui maior capacidade de aumento de HDL é o ácido nicotínico, aumentando entre 20% a 35%. Em relação aos TGs, o ácido nicotínico e os fibratos são as classes que apresentam maior capacidade de redução, entre 30% a 60% (Alldredge *et al.*, 2013).

Tabela 3 - Comparação entre classes de fármacos utilizados no tratamento das dislipidémias (adaptado de Alldredge *et al.*, 2013)

Classe	LDL (%)	HDL (%)	TG's (%)
Sequestradores de Ácidos Biliares	-15 a -30	±3	+3 a -10
Ezetimiba	-18 a -22	0 a +2	0 a -5
Ácido Nicotínico	-15 a -30	+20 a +35	-30 a -60
Estatinas	-25 a -60	+5 a +15	-10 a -45
Fibratos	±10 a -25	+10 a +30	-30 a -60

3.7.8. Abordagem das Dislipidémias em Portugal

Antes de eleger qual o tratamento mais adequado para cada doente, é necessário conhecer o risco cardiovascular (CV) do doente em questão. Para isso, a equipa de profissionais de saúde dever-se-á basear no algoritmo clínico de avaliação de risco CV descrito na figura seguinte (Ver Figura 7) (Direcção-Geral de Saúde, 2015).

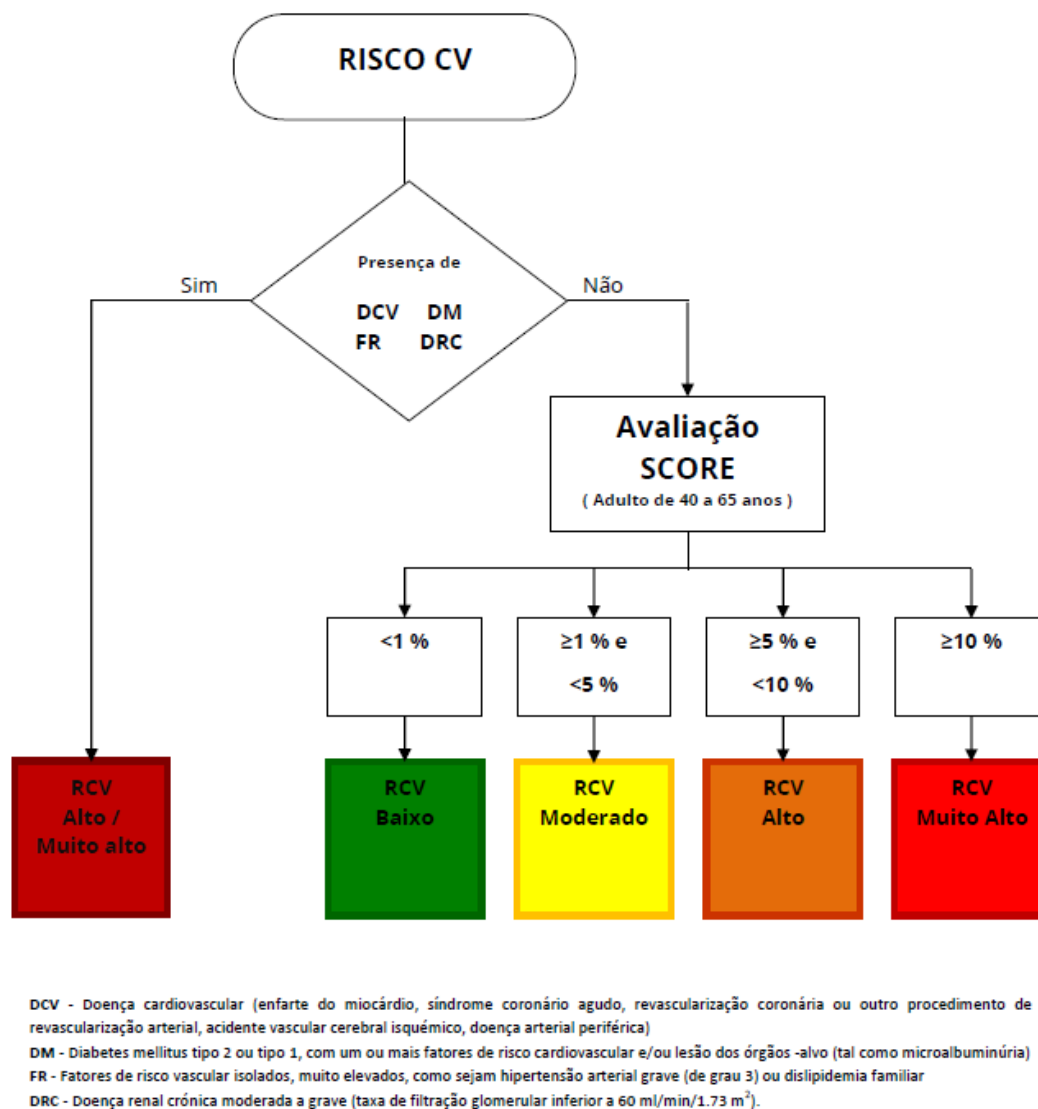


Figura 7 - Algoritmo clínico de avaliação do risco cardiovascular (retirado de Direcção-Geral de Saúde, 2015)

Caso o doente em causa tenha entre 40 e 65 anos e não evidencie presença de DCV, Diabetes Mellitus com um ou mais factores de risco CV e/ou lesão dos órgãos alvo, factores de risco vascular elevados ou Doença Renal Crónica moderada a grave, procede-se então à avaliação SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*). O risco, apresentado em percentagem, é calculado através do SCORE (Ver Figura 8), que contempla os factores “idade” (em anos), “género” (mulher vs homem), “fumador” ou “não-fumador”, “colesterol” (mmol) e “pressão arterial” (mmHg), combinando-os e obtendo uma percentagem final de risco CV. Consoante a percentagem obtida, o risco

pode ser classificado como “Risco CV Baixo” (<1%), “Risco CV Moderado” (≥1% e <5%), “Risco CV Alto” (≥5% e <10%) e “Risco CV Muito Alto (≥10%) (Direcção-Geral de Saúde, 2015).

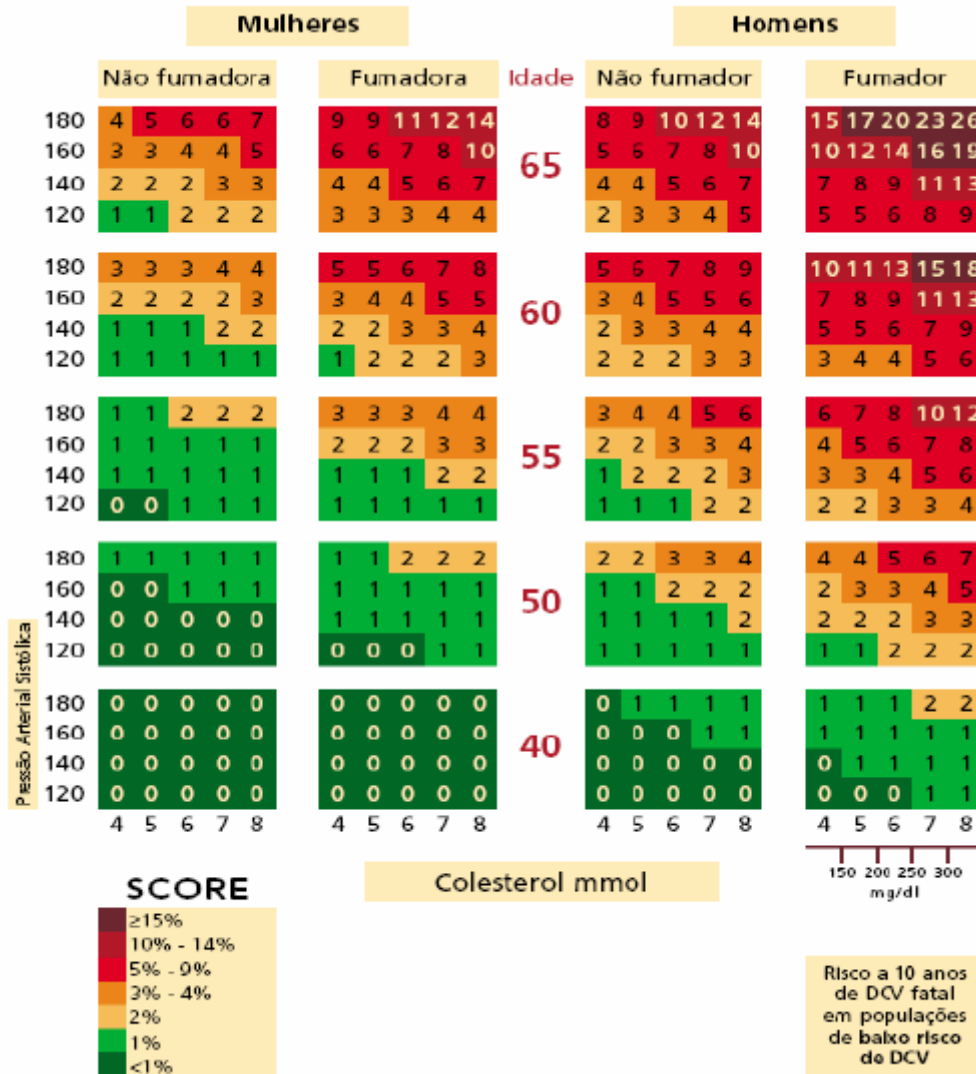


Figura 8 - Risco CV para adultos com idade igual ou superior a 40 anos e igual ou inferior a 65 anos (retirado de Direcção-Geral de Saúde, 2015)

Em Portugal, os profissionais de saúde devem, em primeiro lugar, promover alterações no estilo de vida de cada paciente, tais como adoptar uma dieta equilibrada, rica em frutas e vegetais e pobre em gorduras, realização frequente de actividade física, controlo do peso corporal, limitação do consumo de bebidas alcoólicas (máximo duas

por dia) bem como do consumo de sal (máximo 5,8g por dia) e finalmente cessação tabágica (Direcção-Geral de Saúde, 2017).

Em indivíduos com risco CV baixo ou moderado, o objectivo é manter o valor de Colesterol Total (CT) inferior a 190mg/dl e o valor de C-LDL inferior a 115mg/dL. Tanto em indivíduos assintomáticos com risco CV alto, como em casos de dislipidemia familiar e com valores de pressão arterial sistólica ≥ 180 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 110 mmHg (hipertensão de grau 3), o objectivo é manter o valor de C-LDL inferior a 100mg/dL. Em indivíduos com risco CV muito alto, o objectivo é manter o valor de C-LDL inferior a 70mg/dL. Caso indivíduos com risco CV baixo ou moderado não consigam atingir os valores ideais apenas com alterações comportamentais, justifica-se o tratamento farmacológico, começando com Sinvastatina, com uma posologia adequada aos valores analíticos. Em indivíduos com risco CV alto ou muito alto, que justifiquem a implementação de tratamento farmacológico, este inicia-se de preferência com Sinvastatina na dose de 40mg. Se os objectivos terapêuticos não forem atingidos, dever-se-á elevar a dose da estatina em causa até à dose máxima recomendada, alterando para uma outra estatina mais potente, caso seja necessário. Nestes casos, a junção de ezetimiba ou ácido nicotínico poderá ser uma estratégia a ponderar. Em indivíduos que apresentem hipertrigliceridemia superior a 200mg/dL deve proceder-se em primeiro lugar, assim como na hipercolesterolemia, a alterações no estilo de vida. Caso não seja suficiente, as Estatinas são o fármaco de primeira linha, podendo serem também indicados os fibratos ou o ácido nicotínico (nomeadamente em indivíduos que não possuam risco CV alto). Níveis de C-HDL inferiores a 40mg/dL nos homens e inferiores a 45mg/dL nas mulheres, correspondem a um risco CV aumentado (Direcção-Geral de Saúde, 2017).

3.8. Tratamento Não-Farmacológico

Apesar da terapêutica existente para o controlo das dislipidémias ser eficaz, existe uma grande controvérsia relativamente ao seu uso, principalmente no que toca às Estatinas, tanto por parte dos pacientes que as tomam como da parte de alguns especialistas. Esta problemática deve-se ao facto de os tratamentos farmacológicos existentes apresentarem diversas contra-indicações ao seu uso, bem como múltiplos

efeitos adversos, sendo assim bastante importante encontrar uma via de tratamento não-farmacológico para esta patologia.

Uma das principais medidas não-farmacológicas a ter em conta na resolução de uma dislipidémia é a substituição na dieta, de gorduras saturadas por gorduras insaturadas. Alimentos como óleos vegetais (como por exemplo os de milho e semente de girassol) ou, por exemplo, o abacate, são mais aconselháveis, uma vez que contêm níveis elevados de gorduras insaturadas, enquanto a manteiga, a gordura da carne e os fritos, por exemplo, apresentam níveis elevados de gorduras saturadas, consideradas prejudiciais (Murray *et al.*, 2007).

Apesar de existirem outras alternativas em investigação, esta monografia avalia a fitoterapia, mais propriamente o consumo de chá verde, como possível componente de um tratamento não-farmacológico no controlo das dislipidémias.

3.8.1. Fitoterapia

A utilização de plantas como fonte medicinal é provavelmente o método mais antigo utilizado pelo Homem para lidar com a doença. Nas épocas em que o Homem apenas tinha como ferramentas os recursos oferecidos pela Natureza, ele serviu-se dessas mesmas ferramentas para amenizar a dor e tentar tratar doenças, com o objectivo de evitar a morte. Nessa medida, os recursos minerais, animais e vegetais foram os mais explorados. As plantas, devido ao seu metabolismo e propriedades químicas, constituem uma vasta gama de potenciais recursos químicos e terapêuticos, sendo que de toda a variedade de espécies, apenas cerca de um terço são conhecidas e estudadas (Avello & Cisternas, 2010; World Health Organization, 2007).

Paracelso, médico e químico suíço que viveu no renascimento, foi o primeiro a destacar que os efeitos medicinais das plantas poderiam estar associados aos seus princípios activos. Ainda hoje, esta constatação é considerada por muitos como o pilar da farmacologia moderna. Por essa razão, as plantas medicinais têm vindo a ser utilizadas como tratamento, um pouco por todo o mundo, sendo a base de vários sistemas de medicina tradicional (Avello & Cisternas, 2010; World Health Organization, 2007).

A fitoterapia é definida como a utilização de plantas medicinais para fins terapêuticos. Ao contrário da medicina convencional, a fitoterapia utiliza partes inteiras das plantas (folhas, raízes, etc.) e produtos destas, os chamados extractos. A Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece a importância da fitoterapia no tratamento de várias doenças e na economia da saúde, uma vez que muitos dos produtos derivados da fitoterapia apresentam um custo muito menor comparativamente a muitos medicamentos ditos sintéticos. No entanto, a OMS salienta que a harmonização entre a fitoterapia e a medicina convencional continua a ser um problema que teima em ser solucionado (Avello & Cisternas, 2010).

Segundo constatou a Agência Europeia dos Medicamentos (EMA ou *European Medicines Agency*) em 2014, nos 10 anos seguintes à introdução da legislação europeia sobre plantas medicinais, foram registadas mais de 1300 plantas, sendo que mais de 600 receberam autorização de comercialização devido ao seu uso bem estabelecido. Estas últimas, estando acompanhadas de informações sobre o produto por toda a EU conferem, ao utilizador, segurança e confiança relativamente ao seu consumo, de forma a que este possa fazer uma escolha sensata e informada. Contudo, muitos investigadores alegam que o futuro da fitoterapia está limitado, uma vez que para se conseguirem obter as autorizações de comercialização são necessárias evidências científicas. Para cada produto, a comprovação científica da sua eficácia poderá ter custos entre 30 mil e 1 milhão de euros. Uma vez que os produtores deste tipo de produtos apresentam recursos limitados para esse efeito, a investigação e consequente autorização de comercialização, encontram barreiras financeiras difíceis de ultrapassar (Kraft & Langhorst, 2014).

No início do século XX, nos países desenvolvidos, o uso da fitoterapia decaiu bastante, devido à produção e desenvolvimento de produtos sintéticos. No entanto, nas últimas décadas, tem-se observado, nos países industrializados, um crescimento do interesse na fitoterapia. Por exemplo, nos últimos anos, a prevenção do cancro e de DCV tem sido relacionada com a ingestão de certas frutas, vegetais ou infusões de certas substâncias com propriedades anti-oxidantes. Vários estudos, levados a cabo nas últimas décadas, sugerem que o consumo de certos produtos naturais leva a um controlo de determinadas patologias, tais como: aterosclerose, diabetes mellitus e hipertensão arterial, que são as principais causas de morte nos países desenvolvidos. Por outro lado, nos países em desenvolvimento a fitoterapia nunca deixou de ser uma prática comum,

sendo em muitos casos o único tratamento disponível (Avello & Cisternas, 2010; World Health Organization, 2007).

O fácil acesso a estas plantas medicinais, o seu baixo custo, a teoria de que “o que é natural é bom” e a falta de controlo ao nível da publicidade e marketing levando à ideia de que existem “plantas milagrosas” para curar determinadas doenças, são factores que podem levar a um uso incorrecto da fitoterapia, com prejuízos a nível da saúde individual e pública. É portanto essencial que os responsáveis governamentais garantam que os profissionais da área da saúde tenham o conhecimento suficiente para poder aconselhar os seus utentes, particularmente no que toca aos diferentes conceitos de medicamento natural, planta medicinal e seus derivados, ao local e a quem recorrer para obter serviços de qualidade na área da fitoterapia, ao local onde adquirir plantas medicinais ou os seus produtos de forma segura e fidedigna e outros aspectos que considerem pertinentes. O apoio aos estudos científicos, na área da fitoterapia, é portanto fulcral para avaliar de forma sólida, a eficácia, segurança e qualidade dos produtos, e perceber se a fitoterapia se trata de uma medicina alternativa ou complementar à medicina dita convencional (Avello & Cisternas, 2010).

3.8.2. Chá Verde

3.8.2.1. História

Segundo uma lenda chinesa, *Shen Nung*, antigo imperador, descobriu um aroma delicioso quando folhas de uma árvore nas redondezas caíram em água a ferver. Imediatamente proclamou aquela nova bebida como “vinda dos céus”, e desde então começou a crença de que o chá verde seria uma medicação provinda da Natureza, podendo esta ser utilizada para tratar diversas doenças. Cultivado na China e no Sudeste Asiático ao longo de milhares de anos, actualmente o chá verde representa cerca de 20% de todo o chá consumido mundialmente, sendo o chá a segunda bebida mais consumida no mundo, a seguir à água (Yu, Song, Perry, Penfold, & Cooper, 2017; Zink & Traidl-Hoffmann, 2015).

3.8.2.2. Propriedades e Características

As folhas de chá provêm da planta *Caemellia Sinensis* e existem três tipos principais de chá: Chá Preto, Chá Verde e Chá Oolong. O tipo de chá produzido, depende da forma como as folhas são processadas. Folhas parcialmente fermentadas, originam chá oolong; folhas completamente fermentadas, originam chá preto; folhas não-fermentadas, originam chá verde. Tal como outros produtos naturais, as folhas desta planta contêm uma grande variedade de fitoquímicos, cuja concentração varia consoante a época da colheita, a idade da planta, o clima, as condições ambientais envolventes e as condições de processamento da planta. Os constituintes predominantes do chá verde, ocupando cerca de 35% do seu peso seco, são os compostos polifenólicos/flavonóides, que incluem os flavonóis, flavonas e flavanóis. Estes compostos são conhecidos por terem efeitos benéficos multifactoriais na saúde humana, nomeadamente propriedade antioxidante, anti-inflamatória, antimicrobiana e anti-carcinogénica. No chá verde, 60% a 80% do total de flavonóides corresponde aos flavanóis, mais conhecidos como catequinas, enquanto no chá preto, por exemplo, constituem apenas entre 20% a 30% (Hartley *et al.*, 2013; Rains, Agarwal, & Maki, 2011; Walkowiak *et al.*, 2013; Zink & Traidl-Hoffmann, 2015).

O chá verde possui várias catequinas (Ver Figura 9): Epicatequina (EC), Epigallocatequina (EGC), Epicatequina Galato (ECG) e Epigallocatequina-3-Galato (EGCG). Esta última, para além de ser a mais abundante no chá verde (correspondendo a cerca de 50% da quantidade total de catequinas), é a que apresenta um maior potencial anti-oxidante. A estrutura química das catequinas varia consoante o tipo de chá, devido ao processo de oxidação utilizado na sua produção (Hartley *et al.*, 2013; Walkowiak *et al.*, 2013).

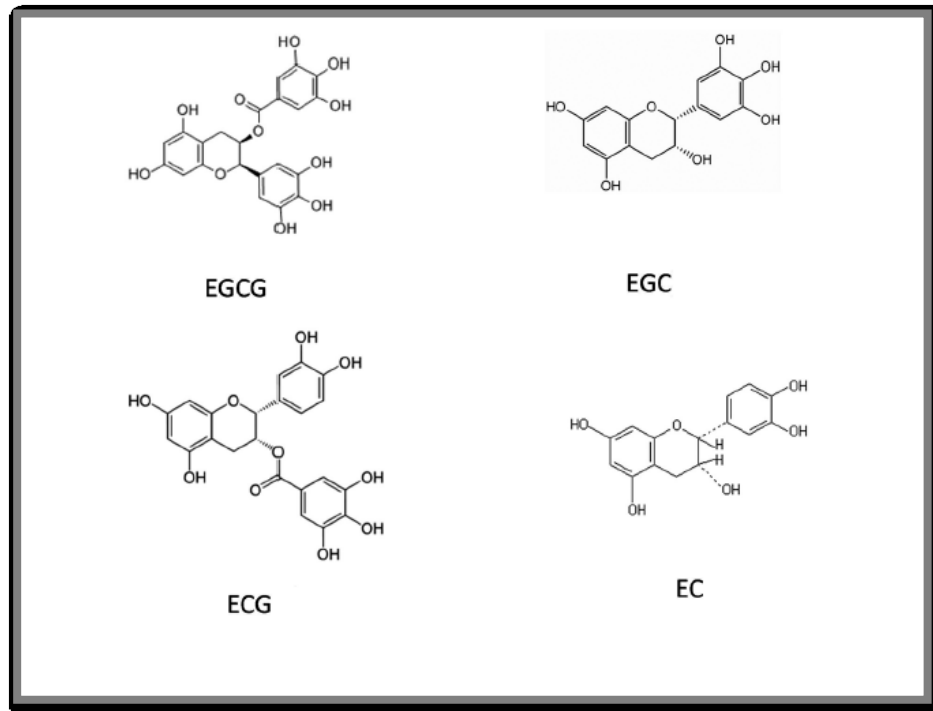


Figura 9 - Estrutura química das principais catequinas do chá verde (adaptado de Zink & Traidl-Hoffmann, 2015)

3.8.2.3. Aplicações

Desde os primórdios da História até aos dias de hoje, a medicina tem vindo a estabelecer uma clara associação entre dieta e doença. Os produtos naturais, ervas e especiarias que já no passado foram bastante utilizados com a finalidade de prevenção de doenças, actualmente têm vindo a ganhar uma importância cada vez mais acentuada na saúde, nomeadamente com o avanço da fitoterapia e das suas aplicações. Um dos melhores exemplos deste contexto é o chá verde, consumido à escala mundial não só pelo seu paladar singular e inconfundível, mas também pelos benefícios para a saúde, como a ciência tem vindo a demonstrar com o avançar dos anos (Zink & Traidl-Hoffmann, 2015).

4. O Efeito do Chá Verde nas Dislipidémias

De acordo com as guidelines para o controlo das dislipidémias, fortes evidências baseadas em vários ensaios controlados randomizados (RCT's) mostram que a redução da concentração do CT e do C-LDL contribuem bastante na prevenção de DCV, sendo a redução destes parâmetros o principal objectivo da terapêutica farmacológica.

Sendo o chá verde uma bebida económica e de fácil acesso, serve a presente monografia (através de pesquisa bibliográfica e análise da mesma) para avaliar o seu potencial na redução da morbilidade e mortalidade devido a DCV, nomeadamente intervindo no controlo das dislipidémias.

A pesquisa bibliográfica presente nesta monografia, que suporta a avaliação do efeito do chá verde no controlo das dislipidémias, consistiu em analisar revisões sistemáticas, RCT's, estudos epidemiológicos, estudos observacionais, entre outros, relacionando o consumo do chá verde com alterações a nível lipídico, entre outros parâmetros. Os principais estudos encontram-se resumidos em duas tabelas.

A Tabela 4 (Ver Tabela 4) sintetiza os principais ensaios analisados, bem como os seus objectivos, desenho dos estudos, dosagens, resultados e conclusões.

Em 2003, foi conduzido um estudo que teve como objectivo analisar o efeito do extracto de chá verde (GTE ou *Green Tea Extract*), rico em catequinas, na redução dos níveis séricos lipídicos (Maron *et al.*, 2003). Para isso, contaram com a participação de duzentos e vinte indivíduos com mais de 18 anos em regime ambulatorio em 6 hospitais urbanos na China, e dividiram-nos em dois grupos, num ensaio duplo-cego. Um dos grupos recebia uma cápsula diária, de 375mg de GTE, durante doze semanas, enquanto que o outro grupo recebia uma cápsula de placebo por dia durante o mesmo período (grupo controlo). Ao final das doze semanas, verificou-se uma redução significativa nos níveis de CT e C-LDL, sem no entanto terem existido alterações estatisticamente significativas nos níveis séricos de C-HDL e TG's. Neste estudo, foi utilizado GTE rico em teaflavina, um produto da fermentação das catequinas. Referem os autores que, tanto em estudos observacionais como em ensaios clínicos, cada redução de 1% dos níveis de C-LDL resulta numa redução relativa dos riscos de desenvolver eventos

cardiovasculares em aproximadamente 1% a 1,5%. Segundo os autores existe neste momento uma necessidade de identificar estratégias não-farmacológicas com o objectivo de diminuir os níveis de colesterol de forma segura e eficaz. Nesse âmbito, é fundamental investigar mais aprofundadamente os efeitos concretos das catequinas do chá verde, nomeadamente a sua segurança a longo prazo, o intervalo de dosagem efectiva, a duração óptima de administração, possíveis interacções medicamentosas e o seu impacto quando administrado em concomitância com outras medicações, nomeadamente as estatinas. Em suma, este estudo conclui que a administração diária de GTE é um adjuvante eficaz e bem tolerado na diminuição dos níveis lipídicos em adultos hipercolesterolémicos.

Um outro estudo, realizado em 2007 no Japão teve como objectivo analisar o efeito do GTE na perda de peso e na prevenção cardiovascular (Nagao, Hase, & Tokimitsu, 2007). Duzentos e quarenta indivíduos japoneses foram divididos em dois grupos, num ensaio duplo-cego, um deles com suplementação diária de GTE contendo 583mg de catequinas, durante doze semanas, e o grupo controlo com suplementação diária de 96mg de catequinas, durante igual período. Os participantes do estudo foram instruídos para manterem a sua dieta e prática física inalterada, para que os resultados não fossem influenciados por essas modificações. No final das doze semanas, foi avaliado o perfil lipídico, e os autores chegaram à conclusão que a suplementação com GTE contendo 583mg de catequinas levou a uma redução significativa dos níveis de CT e C-LDL, comparativamente ao grupo controlo. Quanto aos níveis de C-HDL e de TG's, não foram encontradas alterações estatisticamente significativas. Segundo os autores, este estudo prova que a ingestão contínua de catequinas, especialmente em dosagens mais altas, provoca uma redução dos níveis de colesterol, mesmo sem a influência das alterações do estilo de vida. Esta ingestão poderá ainda prevenir a obesidade e reduzir o risco de desenvolver/agravar DCV.

Um outro estudo, levado a cabo em 2009, teve como objectivo compreender os efeitos do consumo de chá verde em indivíduos com dislipidémias (Batista *et al.*, 2009). Contando com o envolvimento de 33 indivíduos com idades entre os 21 e os 71 anos, dividindo-os em dois grupos, num ensaio duplo-cego, os investigadores preconizaram duas dosagens sequenciais: cápsulas com 250mg de GTE ou placebo num total de 16 semanas, tendo cada indivíduo consumido GTE e placebo durante 8 semanas cada um. Passadas as dezasseis semanas, foram analisados os parâmetros lipídicos e constatou-se

que o chá verde conduzia a uma diminuição dos níveis de CT e C-LDL comparativamente ao placebo. Em relação às concentrações de C-HDL e TG's, não foram encontradas alterações estatisticamente significativas. Segundo os autores, apesar deste estudo apresentar uma amostra reduzida, os resultados são concordantes com outros ensaios clínicos. Referem os autores que, num outro estudo levado a cabo por Davies *et al.*, se chegou à conclusão que cinco copos de chá verde/dia reduziavam o CT em 6,5% e o C-LDL em 11,1%. Relembrem ainda um outro estudo levado a cabo por Kajimoto *et al.* em 2003, que conduziu à conclusão de que 395mg de chá verde por dia reduzia significativamente os níveis de CT. Posteriormente, o mesmo autor concluiu que a ingestão de 666mg de chá verde por dia conduzia a uma maior diminuição dos níveis de CT e C-LDL, comparativamente com a dosagem de 444mg de chá verde por dia, pese embora qualquer uma das dosagens produzir alterações no perfil lipídico. Por fim, os autores apelam para o cada vez mais notório efeito dos flavonoides, nomeadamente a sua contribuição na prevenção de DCV.

Com o propósito de investigar os efeitos do chá verde em vários parâmetros, tais como índice de massa corporal, perfil lipídico, estado antioxidante e níveis de glucose, em pacientes obesos, foi conduzido um estudo na Polónia, posteriormente publicado em 2012 (Suliburska *et al.*, 2012). Neste estudo, os investigadores avaliaram um total de 46 participantes obesos, sendo que estes foram aleatoriamente divididos em dois grupos, num ensaio duplo-cego. Um dos grupos recebia diariamente 379mg de GTE, durante três meses, enquanto o outro grupo recebia placebo por igual período. No início e no final do ensaio, foram avaliados e medidos os parâmetros anteriormente mencionados. Como resultados, os investigadores constataram que, comparativamente ao grupo que recebera placebo, o grupo que recebera GTE apresentava reduções estatisticamente significativas nos níveis séricos de CT, C-LDL e TG's, apesar de não terem ocorrido alterações significativas nos níveis de C-HDL. Como síntese final do estudo, os autores afirmam que as anomalias lipídicas são um dos maiores factores de risco associados ao desenvolvimento de DCV, estando estas muitas vezes relacionadas com a obesidade. Segundo os autores, este estudo demonstrou um efeito positivo e benéfico do chá verde no perfil lipídico em pacientes obesos, o que pode indirectamente ajudar a combater esse factor de risco.

Também em 2012 foi publicado um estudo que tinha como objectivo analisar o efeito do consumo de chá verde nos níveis de lipoproteínas, níveis de glucose e níveis

hormonais em mulheres saudáveis pós-menopausa (Wu *et al.*, 2012). Para isso, os investigadores analisaram um total de 103 mulheres, dividindo-as em três grupos, num ensaio duplo-cego. Durante dois meses, um dos grupos recebia cápsulas de placebo, outro, recebia diariamente cápsulas de 400mg de GTE e outro recebia diariamente, cápsulas de 800mg de GTE. Passados os dois meses, foram analisados os parâmetros em estudo e os autores chegaram à conclusão de que, comparativamente ao grupo que recebia placebo, o grupo que recebia 400mg de GTE por dia apresentou uma redução de cerca de 5% nos níveis de CT e de cerca de 7,9% nos níveis de C-LDL. Já o grupo que recebia 800mg de GTE por dia, comparativamente ao grupo que recebia placebo, apresentou uma redução de cerca de 3,1% nos níveis de CT e de cerca de 6,6% nos níveis de C-LDL. Em relação aos níveis de C-HDL e de TG's, não ocorreram alterações estatisticamente significativas. Em suma, os autores reforçam que este estudo sugeriu que o consumo diário, durante dois meses, da quantidade presente entre 5 a 10 chávenas de chá verde, produz efeitos benéficos no perfil lipídico. Os autores sugerem ainda a intervenção de mais investigadores para a confirmação destes efeitos clínicos benéficos, nomeadamente o efeito do consumo de chá verde a longo prazo, para se poder eventualmente compreender o seu papel numa dieta e a sua possível contribuição na saúde pública.

Um outro estudo conduzido no Hospital da Cidade de Taipei, no Taiwan, publicado em Março de 2014, teve como objectivo analisar o efeito do consumo de chá verde nos níveis de glicémia e perfil lipídico, em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e dislipidémias (Liu *et al.*, 2014). Nesse estudo, participaram um total de 92 indivíduos, sendo que a dosagem em estudo foi de 500mg de GTE versus controlo, 3 vezes ao dia durante 16 semanas. Comparativamente ao placebo, o grupo que recebeu GTE apresentou reduções estatisticamente significativas nos níveis de TG's e um aumento também ele significativo nos níveis de C-HDL. Quanto aos níveis de CT e C-LDL, não apresentaram alterações estatisticamente significativas. No grupo experimental, um dos participantes reportou sintomas gastrointestinais e três participantes reportaram obstipação leve, sendo que um deles pertencia ao grupo controlo. Todos os sintomas foram reportados na primeira semana de tratamento. Segundo os autores, as mais recentes guidelines recomendam as alterações do estilo de vida e o tratamento com estatinas como intervenções primárias na prevenção de DCV em doentes com diabetes mellitus tipo 2. Contudo, referem ainda os autores que mesmo com a redução do C-

LDL, os indivíduos mantêm o risco, caso possuam baixos níveis de C-HDL e/ou níveis elevados de TG's. Os autores referem então que a catequina EGCG poderá ser encarada como um complemento à dieta, combinada com o tratamento com Estatinas, sendo no entanto necessários mais estudos que avaliem os benefícios clínicos e a segurança destas combinações. Apesar de existir alguma literatura que aponta a hepatotoxicidade como uma das reacções adversas associadas à ingestão de chá verde, esta toxicidade, segundo os autores deste estudo, poderá dever-se provavelmente ao metabolismo ou medicação concomitante de cada paciente em particular, reforçando que neste estudo, por exemplo, não foram reportadas quaisquer reacções adversas quer ao nível renal quer ao nível hepático. Por fim, os autores recomendam uma investigação mais ampla e incisiva em humanos, com a finalidade de conhecer melhor a farmacocinética e biodisponibilidade das catequinas do chá verde, nomeadamente a EGCG.

Em Novembro de 2016 foi publicado um estudo na *American Society for Nutrition* que tinha como objectivo avaliar o efeito das catequinas do chá verde nos níveis lipídicos séricos em mulheres pós-menopausa (Samavat *et al.*, 2016). Para isso, os autores contaram com um total de 936 participantes que foram aleatoriamente divididos em dois grupos, num ensaio duplo-cego, sendo que um dos grupos recebia quatro cápsulas de GTE por dia, durante doze meses, enquanto o outro grupo recebia quatro cápsulas de placebo por igual período. Os resultados obtidos, passados os doze meses, evidenciaram que comparativamente ao grupo que recebia placebo, o grupo que recebia as cápsulas de GTE apresentou uma redução significativa dos níveis séricos de CT e de C-LDL, apesar de um ligeiro aumento nos níveis séricos de TG's, sendo que a significância estatística deste aumento se encontra no limite. Assim sendo, os resultados não são tão concretos e sólidos como os das reduções dos valores de CT e C-LDL. Segundo os autores, aparentemente este efeito redutor dos níveis de CT e C-LDL é maior quando os níveis de colesterol à partida são superiores a 200mg/dL. Mais especificamente, houve uma redução de aproximadamente 8,5% no CT e de aproximadamente 12,4% no C-LDL em participantes com hipercolesterolemia. Os autores sugerem então que o chá verde é uma bebida económica e de fácil acesso que pode de forma indirecta reduzir a morbidade e mortalidade devidas a DCV.

Tabela 4 - Principais ensaios analisados nesta monografia

AUTORES (ANO)	OBJECTIVO	DESENHO DO ESTUDO	DOSAGEM	RESULTADOS	CONCLUSÕES
Batista <i>et al.</i> (2009)	Analisar os efeitos do chá verde em indivíduos com dislipidémias	Estudo prospetivo duplo-cego	Duas dosagens sequenciais: cápsulas com 250mg de GTE durante 8 semanas + placebo em igual período, ou vice-versa	<p>Num total de 33 participantes:</p> <p>Para o CT: Redução de $\approx 3,9\%$ ($p = 0,006$)</p> <p>Para o C-LDL: Redução de $\approx 4,5\%$ ($p < 0,026$)</p> <p>Para o C-HDL: Sem alterações estatisticamente significativas</p> <p>Para os TG's: Sem alterações estatisticamente significativas</p>	O consumo de chá verde tem um efeito benéfico no perfil lipídico, nomeadamente na redução dos níveis de CT e de C-LDL, no entanto, os autores reforçam a necessidade de mais estudos com maior amostra e duração de intervenção para comprovar esse efeito
Liu <i>et al.</i> (2014)	Analisar o efeito do GTE nos níveis de glicémia e lípidos em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e dislipidémias	Ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo	500mg de GTE/3xdia vs controlo, durante 16 semanas	<p>Num total de 92 participantes:</p> <p>Para o CT: Sem alterações significativas</p> <p>Para o C-LDL: Sem alterações significativas</p> <p>Para o C-HDL: Aumento de $\approx 2,7\text{mg/dL}$ ($p = 0,04$)</p> <p>Para os TG's: Redução de $\approx 18,9\text{mg/dL}$ ($p = 0,03$)</p>	Neste estudo, o consumo de GTE levou a uma redução significativa dos TG's e a um aumento significativo dos níveis de C-HDL

Tabela 4 – (Continuação).

<p>Nagao, Hase, & Tokimitsu (2007)</p>	<p>Analisar o efeito do GTE rico em catequinas na perda de gordura e redução dos riscos de desenvolver DCV</p>	<p>Ensaio paralelo, multicêntrico e duplo-cego</p>	<p>GTE contendo 583mg de catequinas/dia ou GTE contendo 96 mg de catequinas/dia (grupo controlo) durante 12 semanas</p>	<p>Num total de 240 participantes:</p> <p>Para o CT: Redução de $\approx 0,19$mmol/L ($p < 0,05$)</p> <p>Para o C-LDL: Redução de $\approx 0,09$mmol/L ($p < 0,05$)</p> <p>Para o C-HDL: Sem alterações estatisticamente significativas</p> <p>Para os TG's: Sem alterações estatisticamente significativas</p>	<p>Não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de TG's e de C-HDL. Em contrapartida, os níveis de CT e de C-LDL à 12^a semana sugerem que o GTE rico em catequinas poderá exercer um efeito redutor nos mesmos</p>
<p>Samavat et al. (2016)</p>	<p>Avaliar a eficácia da suplementação com GTE rico em EGCG nos valores lipídicos em mulheres saudáveis pós-menopausa</p>	<p>Ensaio paralelo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo</p>	<p>4 cápsulas de GTE/dia ou 4 cápsulas de placebo/dia, durante 12 meses</p>	<p>Num total de 936 participantes:</p> <p>Para o CT: Redução de $\approx 2,1\%$ ($p = 0,0004$)</p> <p>Para o C-LDL: Redução de $\approx 4,1\%$ ($p < 0,00011$)</p> <p>Para o C-HDL: Sem alterações estatisticamente significativas</p> <p>Para os TG's: Aumento de $\approx 3,6\%$ ($p = 0,046$)</p>	<p>A suplementação com GTE reduz significativamente os níveis de CT e de C-LDL em circulação, especialmente em indivíduos com níveis elevados de CT no início do estudo</p>
<p>Suliburska et al. (2012)</p>	<p>Analisar os efeitos do GTE em vários parâmetros, incluindo o perfil lipídico em</p>	<p>Ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo</p>	<p>379mg de GTE/dia ou placebo, durante 3</p>	<p>Num total de 46 participantes:</p> <p>Para o CT: Redução de $\approx 0,36$mmol/L ($p < 0,01$)</p>	<p>Este estudo confirma que a suplementação com GTE reduz de forma significativa os níveis de</p>

Tabela 4 – (Continuação).

	pacientes obesos		meses	<p>Para o C-LDL: Redução de $\approx 0,42$ mmol/L ($p = 0,02$)</p> <p>Para o C-HDL: Sem alterações estatisticamente significativas</p> <p>Para os TG's: Redução de $\approx 0,23$ mmol/L ($p < 0,01$)</p>	CT, C-LDL e TG's, apesar de não alterar de forma significativa os níveis de C-HDL
Wu et al. (2012)	Analisar o efeito do chá verde em vários parâmetros, incluindo níveis lipídicos séricos, em mulheres pós-menopausa	Ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Cápsulas de: placebo; 400mg de EGCG/dia; 800mg de EGCG/dia; durante dois meses	<p>Num total de 103 participantes:</p> <p>Para o CT: Redução de $\approx 5,0\%$ com 400mg ($p = 0,012$) e redução de $\approx 3,1\%$ com 800mg ($p = 0,045$)</p> <p>Para o C-LDL: Redução de $\approx 7,9\%$ com 400mg ($p < 0,007$) e redução de $\approx 6,6\%$ com 800mg ($p = 0,012$)</p> <p>Para o C-HDL: Sem alterações estatisticamente significativas</p> <p>Para os TG's: Sem alterações estatisticamente significativas</p>	Este estudo sugere que a dieta com chá verde poderá melhorar o perfil lipídico, nomeadamente os níveis séricos de CT e de C-LDL
Maron et al. (2003)	Analisar o efeito de GTE rico em catequinas na redução dos níveis lipídicos	Ensaio paralelo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	1 cápsula contendo 375mg GTE ou placebo/dia, durante 12	<p>Num total de 220 participantes:</p> <p>Para o CT: Redução de $\approx 11,3\%$ ($p = 0,01$)</p>	GTE administrado diariamente poderá ser um adjuvante efectivo e bem tolerado na diminuição dos níveis de

Tabela 4 – (Continuação).

			semanas	<p>Para o C-LDL: Redução $\approx 16,4\%$ ($p = 0,01$)</p> <p>Para o C-HDL: Sem alterações estatisticamente significativas</p> <p>Para os TG's: Sem alterações estatisticamente significativas</p>	CT e de C-LDL em adultos hipercolesterolémicos
--	--	--	---------	---	--

Tokunaga *et al.* (2002) conduziram um estudo observacional no Japão entre Abril de 1995 e Março de 1996, cujo objectivo principal consistia em investigar os efeitos do consumo diário de chá verde nas concentrações séricas de CT, C-HDL e TG's. Para isso, os investigadores estudaram uma população de 13916 trabalhadores, e concluíram que o chá verde está associado a reduções significativas dos níveis séricos de CT, tanto em mulheres como em homens, não tendo sido no entanto encontradas alterações estatisticamente significativas nos níveis de C-HDL e TG's. Segundo os autores, apesar de ser um estudo baseado em questionários, este apresenta resultados sólidos, quer pela amostra ser bastante considerável, quer pelos resultados obtidos serem corroborativos com a literatura existente.

Com o intuito de cimentar os resultados apresentados anteriormente com dados que permitam realizar uma análise mais crítica e abrangente, a Tabela 5 (Ver Tabela 5) sintetiza os dados principais dos artigos de revisão analisados que, entre outros parâmetros, avaliam o efeito do chá verde nos valores séricos lipídicos. Está organizada segundo autores, objectivo do estudo, desenho do estudo, resultados do estudo e conclusões do estudo.

O estudo com a maior amostra populacional conta com a revisão sistemática e meta-análise de vinte RCT's, englobando um total de 1536 participantes (Onakpoya, Spencer, Heneghan, & Thompson, 2014). Nesta revisão, publicada no jornal *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* os autores concluíram que existe uma associação entre o consumo de chá verde e a diminuição dos níveis séricos de CT e C-LDL. Segundo os autores, existe evidência de que o consumo de 5-6 chávenas de chá verde por dia, poderá resultar em reduções tanto nos níveis lipídicos como na pressão arterial. No entanto, os autores referem que uma das limitações desta revisão é a variabilidade entre os desenhos dos estudos. Para além disso, algumas reacções adversas foram reportadas, por exemplo erupção cutânea e desconforto abdominal, principalmente quando a ingestão de EGCG excedia os 200mg diários. Este facto é sugestivo de que o consumo de chá verde a longo prazo poderá estar associado a alguns riscos. Para além disso, os autores referem ainda que estudos em animais demonstraram que poderá existir uma exacerbação dos efeitos adversos, quando o chá é consumido de estômago vazio, existindo também evidência de que poderá existir uma associação entre o consumo de chá verde e o surgimento de efeitos prejudiciais a nível hepático. No entanto, referem também a existência de estudos *in vivo* que demonstraram que o

consumo de chá verde poderá ter efeitos protectores do fígado, existindo inclusivamente estudos farmacocinéticos que demonstram que o chá verde é seguro. Concluem, por conseguinte, os autores que são necessárias mais investigações sobre o chá verde, nomeadamente ao nível da avaliação da sua segurança, para compreender de forma concisa estes parâmetros.

A revisão presente na Tabela 5, que contempla a segunda maior amostra populacional, foi publicada no *Journal of the American Dietetic Association* e consiste numa revisão sistemática e meta-análise de vinte ensaios, englobando um total de 1415 participantes (Kim *et al.*, 2011). Também nesta revisão, à semelhança da supracitada, os autores concluem que o consumo de chá verde está associado a uma redução significativa dos níveis de CT e C-LDL. Segundo os autores, esta revisão possui algumas limitações, nomeadamente as populações em estudo variarem entre crianças, adultos saudáveis e adultos com patologias como hiperlipidémia, obesidade ou diabetes. Referem também os autores desta revisão que a análise, a subgrupos dentro do estudo principal, sugere que os efeitos demonstrados pelas catequinas do chá verde surgem em dosagens mais elevadas. No entanto, não foi possível estabelecer uma relação dose-eficácia. Em termos da segurança do chá verde, apesar de nenhum dos ensaios englobados nesta revisão ter apresentado efeitos adversos significativos, os autores referem que alguns especialistas sugerem que o consumo de chá verde deva ser descontinuado em pacientes com distúrbios do foro hepático. Ainda assim, afirmam ser necessária a realização de mais ensaios de longa duração com suplementação de chá verde, de modo a melhor entender a segurança e tolerabilidade a longo prazo dessa mesma suplementação.

A terceira maior amostra populacional dos estudos presentes na Tabela 5 corresponde a uma meta-análise que englobou catorze RCT's e um total de 1136 participantes (Zheng *et al.*, 2011). Esta revisão, publicada no *The American Journal of Clinical Nutrition* teve como objectivo identificar e quantificar o efeito do consumo de chá verde e do seu extracto nos níveis de CT, C-LDL e C-HDL. Nesta revisão, os autores concluíram que existe uma correlação significativa entre esse consumo e uma redução dos níveis de CT e C-LDL. Segundo os autores, os efeitos benéficos do chá verde na saúde cardiovascular poderão estar relacionados com as suas altas concentrações em catequinas que estão estabelecidas na literatura como sendo moduladores favoráveis do perfil lipídico. Referem ainda os autores que este estudo

suporta a tese de que o chá verde possui propriedades hipocolesterolémicas, que sugerem que o mesmo possa eventualmente ser incluído em programas de dietas nas políticas de saúde pública elaboradas pelos governos.

Os estudos contemplados na Tabela 5 que apresentam menores amostras populacionais, um deles publicado no *European Journal of Nutrition* compreendendo um total de 477 (Khalesi *et al.*, 2014) e outro 327 participantes (Hartley *et al.*, 2013), contido na base de dados *Cochrane Library*, levaram às mesmas conclusões que as revisões supracitadas, isto é, uma correlação estatisticamente significativa entre o consumo de chá verde e a redução dos níveis de CT e C-LDL.

Tabela 5 - Principais revisões analisadas nesta monografia

AUTORES (ANO)	OBJECTIVO	DESENHO DO ESTUDO	RESULTADOS	CONCLUSÕES
Kim et al. (2011)	Avaliar a relação entre as catequinas do chá verde e os níveis lipídicos sanguíneos, nomeadamente os valores de CT, C-LDL, C-HDL e TG's	Revisão Sistemática e Meta-análise. No total foram incluídos 20 ensaios utilizando chá verde compreendendo dosagens entre 145 e 3000 mg/dia, e períodos entre 3 e 24 semanas	<p>Num total de 1415 participantes:</p> <p>Para o CT: Diferença média: -5,46mg/dL; 95% CI: [-9,59; -1,32 mg/dL]</p> <p>Para o C-LDL: Diferença média: -5,30mg/dL; 95% CI: [-9,99; -0,62 mg/dL]</p> <p>Para o C-HDL: Sem alterações estatisticamente significativas</p> <p>Para os TG's: Sem alterações estatisticamente significativas</p>	Apesar de as alterações a nível do C-HDL e dos TG's não serem significativas, o consumo de chá verde está relacionado com uma diminuição significativa dos níveis de CT e de C-LDL
Hartley et al. (2013)	Avaliar o efeito do chá verde e do chá preto na prevenção primária de DCV	Análise de 11 Ensaios Controlados Randomizados (RCT's) com pelo menos 3 meses de intervenção, em indivíduos saudáveis ou em risco de desenvolver DCV, sendo que 7 destes ensaios diziam respeito à toma de chá verde ou GTE	<p>Num total de 327 participantes:</p> <p>Para o CT: Diferença média: -0,62mmol/L; 95% CI: [-0,77; -0,46 mmol/L]</p> <p>Para o C-LDL: Diferença média: -0,64mmol/L; 95% CI: [-9,99; -0,52 mmol/L]</p> <p>Para o C-HDL: Sem alterações estatisticamente significativas</p>	O consumo de chá verde conduziu a uma redução significativa nos níveis séricos de CT e C-LDL. As alterações dos níveis de C-HDL e TG's não foram significativas

Tabela 5 – (Continuação).

			Para os TG's: Sem alterações estatisticamente significativas	
Khalesi et al. (2014)	Avaliar o efeito do consumo de chá verde na alteração de vários parâmetros séricos, entre eles, o perfil lipídico	Revisão sistemática e meta-análise incluindo 13 RCT's que procuraram avaliar o efeito do chá verde na alteração dos níveis de pressão arterial, perfil lipídico e glucose	<p>Num total de 477 participantes:</p> <p>Para o CT: Diferença média: -0,15mmol/L; 95% CI: [-0,27; -0,02 mmol/L]</p> <p>Para o C-LDL: Diferença média: -0,16mmol/L; 95% CI: [-0,22; -0,09 mmol/L]</p> <p>Para o C-HDL: Sem alterações estatisticamente significativas</p> <p>Para os TG's: Sem alterações estatisticamente significativas</p>	O consumo de chá verde levou a uma diminuição significativa nos níveis de CT e de C-LDL, no entanto não foram encontradas alterações significativas nos níveis de TG's e C-HDL
Onakpoya et al. (2014)	Avaliar se a evidência aconselha ou não o chá verde (<i>Camellia Sinensis</i>) no controlo da pressão arterial e dos parâmetros lipídicos	Revisão sistemática e meta-análise incluindo 20 RCT's que se baseavam em comparar o uso do chá verde com alterações dos níveis de pressão arterial, CT e C-LDL	<p>Num total de 1536 participantes:</p> <p>Para o CT: Diferença média: -0,13mmol/L; 95% CI: [-0,2; -0,07 mmol/L] (p <0,0001)</p> <p>Para o C-LDL: Diferença média: -0,19mmol/L; 95% CI: [-0,3; -0,09 mmol/L] (p=0,0004)</p> <p>Para o C-HDL: Sem alterações estatisticamente significativas</p>	Este estudo demonstrou uma redução significativa nos níveis de CT e C-LDL aquando do consumo de chá verde, no entanto, não existiram alterações significativas nos níveis de TG's e C-HDL

Tabela 5 – (Continuação).

			Para os TG's: Sem alterações estatisticamente significativas	
Zheng <i>et al.</i> (2011)	Analisar e quantificar o efeito do consumo de chá verde ou GTE nos níveis de CT, C-LDL e C-HDL	Meta-análise incluindo 14 RCT's que testavam a associação entre o consumo de chá verde ou do seu extracto e a alteração dos valores lipídicos	<p>Num total de 1136 participantes:</p> <p>Para o CT: Diferença média: -7,20mg/dL; 95% CI: [-8,19; -6-21 mg/dL] (p <0,001)</p> <p>Para o C-LDL: Diferença média: -2,19mg/dL; 95% CI: [-3,16; -1,21 mg/dL] (p <0,001)</p> <p>Para o C-HDL: Sem alterações estatisticamente significativas</p>	O consumo de chá verde demonstrou reduzir significativamente os níveis de CT e de C-LDL, no entanto, as alterações dos níveis de C-HDL não foram significativas

5. Discussão

Ainda que seja possível constatar que o consumo de chá verde exerce um efeito benéfico no controlo das dislipidémias, é importante perceber quais os eventuais mecanismos de acção através dos quais o chá verde e as suas catequinas promovem efeitos redutores dos níveis séricos de CT e de C-LDL. Apesar de não existir uma absoluta certeza sobre quais são em concreto esses mecanismos, existem várias hipóteses e teorias, avançadas por diversos autores, algumas das quais corroboram enquanto outras divergem.

Anandh Babu & Liu (2008), numa revisão literária que teve como objectivo a avaliação dos efeitos do consumo de chá verde na saúde, mencionam que as catequinas exercem um efeito protector a nível vascular através de várias propriedades, nomeadamente anti-oxidante, anti-hipertensora, anti-inflamatória, anti-proliferativa, anti-trombogénica e redutora dos níveis lipídicos. Dizem os autores que as catequinas afectam o metabolismo lipídico de várias formas, ajudando na prevenção da formação de ateromas por interferirem com a solubilidade micelar, com a hidrólise lipídica luminal e com a absorção lipídica a nível intestinal, sendo que a solubilização micelar de lípidos hidrolisados é, segundo os autores, o principal passo na absorção dos lípidos por parte dos enterócitos. Para além disso, os autores referem que as catequinas regulam a expressão dos receptores LDL a nível do fígado, interferindo assim na biossíntese, excreção e produção intracelular de lípidos. Defendem ainda que o facto de tanto a EGCG como a ECG terem demonstrado maior eficácia (comparativamente a EC e EGC) na redução da absorção de colesterol, sugere que o éster galato das catequinas possa ser o principal causador da inibição da absorção do colesterol a nível intestinal.

Uma outra revisão levada a cabo por Koo & Noh (2007) indica que de entre as catequinas do chá verde, a EGCG é a mais potente inibidora da absorção lipídica, sugerindo os autores que este efeito esteja provavelmente associado ao facto desta catequina formar complexos com os lípidos e com enzimas lipolíticas, interferindo assim na emulsificação, hidrólise, solubilização micelar e consequente absorção lipídica.

Raederstorff, Schlachter, Elste, & Weber (2003) concluíram que os níveis lipídicos séricos em ratos eram influenciados pelo consumo de EGCG. Sugeriram, nomeadamente, que a adição de 1% de EGCG à dieta, reduzia significativamente os níveis de CT e C-LDL, insinuando que o mecanismo por detrás dessa redução fosse o efeito da EGCG ao nível do lúmen intestinal. Os autores deste estudo referem que este mecanismo tem mais peso na redução dos níveis séricos lipídicos do que o efeito inibitório da síntese de colesterol.

Cuccioloni *et al.* (2011) conduziram um estudo *in vitro*, utilizando uma abordagem combinada de várias técnicas, entre as quais: espectrofotometria, biossensor óptico, análise cromatográfica, ancoragem molecular e mutagéne dirigida. Neste estudo, os autores conseguiram demonstrar que a EGCG inibe a actividade *in vitro* da HMG-CoA redutase, ligando-se competitivamente ao local de ligação do co-factor da redutase. Inclusivamente, tendo em conta os resultados demonstrados, os autores desafiam outros investigadores a testarem a integração das catequinas, nomeadamente a EGCG, em terapêuticas controladoras das hiperlipidémias.

Khalesi *et al.* (2014) referem que o mecanismo exacto através do qual o chá verde exerce uma acção hipocolesterolémica é ainda desconhecido, no entanto, a inibição da absorção do colesterol a nível intestinal, a interferência na biossíntese do colesterol e o aumento da excreção fecal de ácidos gordos, são alguns dos mecanismos propostos para tais efeitos. Sugerem ainda os autores que as catequinas do chá verde poderão inibir a acção da *Catechol-O-methyl transferase* (COMT), o que poderá levar a um aumento da concentração de noradrenalina e conseqüentemente a promoção da termogénese e do metabolismo dos ácidos gordos. Khalesi *et al.* referem também que as catequinas do chá verde poderão inibir a HMG-CoA redutase, interferindo assim na síntese de colesterol. Outro dos possíveis mecanismos que as catequinas exercem, segundo os autores, é a formação de ligações insolúveis com o colesterol no intestino, inibindo assim a sua absorção.

Corroborando algumas das teorias mencionadas anteriormente, Zheng *et al.* (2011) afirmam que as catequinas com ésteres galato interferem com o sistema micelar biliar no lúmen intestinal, formando precipitados insolúveis de colesterol, aumentando assim a sua excreção fecal. Esta diminuição na absorção do colesterol e a redução da sua concentração no fígado levam, segundo os autores, a um aumento na expressão e na

actividade dos receptores LDL, sendo estes responsáveis por remover o C-LDL da corrente sanguínea. Por outro lado, Zheng *et al.* referem também que existe um outro possível mecanismo, através do qual o chá verde diminui os níveis de colesterol, que é o efeito inibitório directo que as catequinas exercem na síntese do colesterol. Dizem ainda os autores que vários estudos *in vitro* demonstraram que as catequinas do chá verde são potentes inibidores selectivos da enzima esqualeno epoxidase, envolvida na biossíntese do colesterol, nomeadamente na etapa da ciclização do esqualeno.

Outro dos possíveis mecanismos através do qual o chá verde exerce efeitos protectores a nível cardiovascular, é a sua capacidade antioxidante. Vários estudos apontam para o stress oxidativo como um factor fundamental no desenvolvimento de aterosclerose. O stress oxidativo caracteriza-se pela existência de um desequilíbrio entre a produção de radicais livres, principalmente de oxigénio e azoto, e a capacidade antioxidante do organismo. Estes radicais livres em excesso, ao oxidarem, podem causar danos celulares a nível de proteínas, lípidos e até do DNA, podendo mesmo levar à necrose. O chá verde apresenta uma grande capacidade antioxidante, principalmente devido à presença de EGCG na sua constituição. A suplementação com chá verde demonstrou aumentar significativamente os níveis de glutathione, um constituinte essencial no sistema antioxidante endógeno devido principalmente ao seu potencial de desactivação de radicais livres. Ou seja níveis elevados de glutathione conferem ao organismo uma importante defesa homeostática para prevenir o stress oxidativo e indirectamente o desenvolvimento de aterosclerose (Basu *et al.*, 2013; Yang *et al.*, 2017).

6. Conclusão

Sendo a dislipidémia um dos principais factores de risco da aterosclerose e sendo as DCV a causa de níveis de mortalidade exorbitantes por todo o mundo, os valores séricos lipídicos tornam-se um parâmetro importante a controlar, de modo a prevenir indirectamente o aparecimento dessas mesmas DCV. Inúmeros investigadores reforçam a necessidade de encontrar medidas não-farmacológicas para combater este problema, daí o consumo de chá verde ser tido em conta como uma possibilidade.

Após revisão bibliográfica e análise dos resultados obtidos por diversos autores, é possível constatar que existe uma forte evidência de que o consumo de chá verde poderá estar relacionado com a regulação dos valores lipídicos, nomeadamente na redução dos valores séricos de CT e C-LDL que estão directamente ligados ao desenvolvimento de aterosclerose. Isto é, o conhecimento de que o chá verde consegue reduzir os seus níveis séricos pode ser bastante importante.

Tendo em conta os resultados expostos nas Tabelas 4 e 5 e em outros estudos analisados, é possível constatar que, de um modo geral, as conclusões retiradas pela maioria dos autores são análogas e concordantes, sendo do cômputo geral que o consumo de chá verde, quer em extracto quer em bebida, produz uma redução estatisticamente significativa dos níveis de CT e C-LDL, e não conduz a alterações significativas nos níveis de TG's e C-HDL.

Apesar do mecanismo de acção concreto, através do qual as catequinas do chá verde exercem o seu efeito protector ao nível CV, ser controverso e divergente entre vários autores, as hipóteses mais aceites são as que consideram que as catequinas poderão inibir a absorção do colesterol a nível intestinal, interferir com a biossíntese do colesterol, aumentar a sua excreção fecal ou indirectamente impedir o stress oxidativo. A grande maioria dos autores desafia, no entanto, diferentes investigadores a desenvolverem estudos que de uma vez por todas estabeleçam com clareza qual o mecanismo de acção em causa.

Por conseguinte, sendo o chá verde, como já referido, um produto económico, natural, de fácil acesso, e tendo em conta que a grande maioria dos artigos científicos analisados nesta monografia não apresentaram reacções adversas significativas

associadas ao seu consumo, demonstrando, em contrapartida, que o mesmo possui um efeito redutor evidente dos níveis de CT e C-LDL, o chá verde poderá futuramente vir a ser incluído em programas de dietas, nas políticas de saúde pública elaboradas pelos governos. Será, no entanto, necessária e fundamental a realização de mais investigações sobre o consumo do produto em questão, de modo a determinar com precisão a sua biodisponibilidade, farmacocinética, tolerabilidade, possíveis reacções adversas a longo prazo, incompatibilidade com outras terapêuticas e principalmente a dosagem perfeita em termos de segurança e eficácia.

7. Referências Bibliográficas

- Allredge, B. K., Corelli, R. L., Ernst, M. E., Guglielmo, B. . J., Jacobson, P. A., Kradjan, W. A., & Williams, B. R. (2013). *Koda-Kimble & Young's Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs* (10^a ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
- Anandh Babu, P., & Liu, D. (2008). Green Tea Catechins and Cardiovascular Health: An Update. *Current Medicinal Chemistry*, 15(18), 1840–1850. <https://doi.org/10.2174/092986708785132979>
- Avello, M., & Cisternas, I. (2010). Fitoterapia, sus orígenes, características y situación en Chile. *Revista Médica de Chile*, 138(10), 1288–1293. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872010001100014>
- Basu, A., Betts, N. M., Mulugeta, A., Tong, C., Newman, E., & Lyons, T. J. (2013). Green tea supplementation increases glutathione and plasma antioxidant capacity in adults with the metabolic syndrome. *Nutrition Research*, 33(3), 180–187. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2012.12.010>
- Batista, G. de A. P., Cunha, C. L. P. da, Scartezini, M., von der Heyde, R., Bitencourt, M. G., & Melo, S. F. De. (2009). Estudo prospectivo, duplo cego e cruzado da *Camellia sinensis* (chá verde) nas dislipidemias. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 93(2), 128–134. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2009000800010>
- Carter, N. J., Hill, N. E., Nicol, E. D., Hollis, S., Patil Mead, M. L., & Thompson, G. R. (2015). Dyslipidaemia and the military patient. *Journal of the Royal Army Medical Corps*, 161(3), 206–210. <https://doi.org/10.1136/jramc-2015-000491>
- Cuccioloni, M., Mozzicafreddo, M., Spina, M., Tran, C. N., Falconi, M., Eleuteri, A. M., & Angeletti, M. (2011). Epigallocatechin-3-gallate potently inhibits the in vitro activity of hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase. *Journal of Lipid Research*, 52(5), 897–907. <https://doi.org/10.1194/jlr.M011817>

- Direcção-Geral de Saúde. (2015). Avaliação do Risco Cardiovascular SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) - Norma nº005/2013, 21/01/2015. *Normas Da Direcção Geral Da Saúde*, 1–16. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0052013-de-19032013-jpg.aspx>
- Direcção-Geral de Saúde. (2017). Abordagem Terapêutica nas Dislipidémias no Adulto - Norma nº019/2011, 11/05/2017, 1–17.
- Hartley, L., Flowers, N., Holmes, J., Clarke, A., Stranges, S., Hooper, L., & Rees, K. (2013). Green and black tea for the primary prevention of cardiovascular disease. In K. Rees (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009934.pub2>
- Insull, W. (2009). The Pathology of Atherosclerosis: Plaque Development and Plaque Responses to Medical Treatment. *The American Journal of Medicine*, 122(1), S3–S14. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.10.013>
- Kastelein, J. J. P. (2014). Dyslipidaemia in perspective. *The Lancet*, 384(9943), 566–568. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61332-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61332-5)
- Khalesi, S., Sun, J., Buys, N., Jamshidi, A., Nikbakht-Nasrabadi, E., & Khosravi-Boroujeni, H. (2014). Green tea catechins and blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *European Journal of Nutrition*, 53(6), 1299–1311. <https://doi.org/10.1007/s00394-014-0720-1>
- Kim, A., Chiu, A., Barone, M. K., Avino, D., Wang, F., Coleman, C. I., & Phung, O. J. (2011). Green Tea Catechins Decrease Total and Low-Density Lipoprotein Cholesterol: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Dietetic Association*, 111(11), 1720–1729. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2011.08.009>
- Koo, S., & Noh, S. (2007). Green tea as inhibitor of the intestinal absorption of lipids: potential mechanism for its lipid-lowering effect. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 18(3), 179–183. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2006.12.005>

- Kraft, K., & Langhorst, J. (2014). Phytotherapy - New Developments and Insights into Practice. *Forschende Komplementärmedizin / Research in Complementary Medicine*, 21(6), 1–1. <https://doi.org/10.1159/000370020>
- Liu, C.-Y., Huang, C.-J., Huang, L.-H., Chen, I.-J., Chiu, J.-P., & Hsu, C.-H. (2014). Effects of Green Tea Extract on Insulin Resistance and Glucagon-Like Peptide 1 in Patients with Type 2 Diabetes and Lipid Abnormalities: A Randomized, Double-Blinded, and Placebo-Controlled Trial. *PLoS ONE*, 9(3), e91163. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091163>
- Maron, D. J., Lu, G. P., Cai, N. S., Wu, Z. G., Li, Y. H., Chen, H., ... Zhao, J. (2003). Cholesterol-Lowering Effect of a Theaflavin-Enriched Green Tea Extract. *Archives of Internal Medicine*, 163(12), 1448. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.12.1448>
- Murray, R. K., Granner, D. K., & Rodwell, V. W. (2007). *Harper - Bioquímica Ilustrada* (27^a ed.). McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.
- Nagao, T., Hase, T., & Tokimitsu, I. (2007). A Green Tea Extract High in Catechins Reduces Body Fat and Cardiovascular Risks in Humans. *Obesity*, 15(6), 1473–1483. <https://doi.org/10.1038/oby.2007.176>
- Nelson, R. H. (2013). Hyperlipidemia as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 40(1), 195–211. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2012.11.003>
- Onakpoya, I., Spencer, E., Heneghan, C., & Thompson, M. (2014). The effect of green tea on blood pressure and lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 24(8), 823–836. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.01.016>
- Quintas, A., Freire, A. P., & Halpern, M. J. (2008). *Bioquímica - Organização Molecular da Vida*. LIDEL - Edições Técnicas, Lda.
- Raederstorff, D. G., Schlachter, M. F., Elste, V., & Weber, P. (2003). Effect of EGCG on lipid absorption and plasma lipid levels in rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 14(6), 326–332. [https://doi.org/10.1016/S0955-2863\(03\)00054-8](https://doi.org/10.1016/S0955-2863(03)00054-8)

- Rains, T. M., Agarwal, S., & Maki, K. C. (2011). Antiobesity effects of green tea catechins: a mechanistic review. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 22(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2010.06.006>
- Reiner, Z., Catapano, A. L., De Backer, G., Graham, I., Taskinen, M.-R., Wiklund, O., ... Zamorano, J. L. (2011). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*, 32(14), 1769–1818. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr158>
- Salakhutdinov, N. F., & Laev, S. S. (2014). Triglyceride-lowering agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 22(14), 3551–3564. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.05.008>
- Samavat, H., Newman, A. R., Wang, R., Yuan, J.-M., Wu, A. H., & Kurzer, M. S. (2016). Effects of green tea catechin extract on serum lipids in postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 104(6), 1671–1682. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.137075>
- Suliburska, J., Bogdanski, P., Szulinska, M., Stepień, M., Pupek-Musialik, D., & Jablecka, A. (2012). Effects of Green Tea Supplementation on Elements, Total Antioxidants, Lipids, and Glucose Values in the Serum of Obese Patients. *Biological Trace Element Research*, 149(3), 315–322. <https://doi.org/10.1007/s12011-012-9448-z>
- Tokunaga, S., White, I. R., Frost, C., Tanaka, K., Kono, S., Tokudome, S., ... Zakouji, H. (2002). Green Tea Consumption and Serum Lipids and Lipoproteins in a Population of Healthy Workers in Japan. *Annals of Epidemiology*, 12(3), 157–165. [https://doi.org/10.1016/S1047-2797\(01\)00307-6](https://doi.org/10.1016/S1047-2797(01)00307-6)
- Walkowiak, J., Bajerska, J., Kargulewicz, A., Lisowska, A., Siedlerski, G., Szczapa, T., ... Grzymisławski, M. (2013). Single dose of green tea extract decreases lipid digestion and absorption from a test meal in humans. *Acta Biochimica Polonica*, 60(3), 481–3. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23985539>

- World Health Organization. (2007). WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues.
- Wu, A. H., Spicer, D., Stanczyk, F. Z., Tseng, C.-C., Yang, C. S., & Pike, M. C. (2012). Effect of 2-Month Controlled Green Tea Intervention on Lipoprotein Cholesterol, Glucose, and Hormone Levels in Healthy Postmenopausal Women. *Cancer Prevention Research*, 5(3), 393–402. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-11-0407>
- Yang, X., Li, Y., Li, Y., Ren, X., Zhang, X., Hu, D., ... Shang, H. (2017). Oxidative Stress-Mediated Atherosclerosis: Mechanisms and Therapies. *Frontiers in Physiology*, 8(AUG), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00600>
- Yu, J., Song, P., Perry, R., Penfold, C., & Cooper, A. R. (2017). The Effectiveness of Green Tea or Green Tea Extract on Insulin Resistance and Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Diabetes & Metabolism Journal*, 41(4), 251. <https://doi.org/10.4093/dmj.2017.41.4.251>
- Zheng, X.-X., Xu, Y.-L., Li, S.-H., Liu, X.-X., Hui, R., & Huang, X.-H. (2011). Green tea intake lowers fasting serum total and LDL cholesterol in adults: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition*, 94(2), 601–610. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.010926>
- Zink, A., & Traidl-Hoffmann, C. (2015). Green tea in dermatology - myths and facts. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 13(8), 768–775. <https://doi.org/10.1111/ddg.12737>