



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

O efeito do chá verde na prevenção do cancro da mama

Ana Rita Lourenço Delgado

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Professor Doutor José Alberto Fonseca Moutinho

Covilhã, junho de 2017

“It doesn’t matter where you are, you are nowhere compared to where you can go.”

Bob Proctor

Dedicatória

À sincronidade da vida.

E a todas as pessoas que me ajudaram a chegar até aqui.

Agradecimentos

À minha família, por ser a referência daquilo que eu sou.

À minha mãe, por ser a pessoa que está sempre ao meu lado para me ajudar a tornar os meus sonhos em realidade.

Aos meus avós, pelo orgulho que têm em mim e por me amarem e apoiarem incondicionalmente.

Ao meu irmão, por ser o meu companheiro de vida e por saber sempre como me apoiar com uma mensagem de moral positiva independentemente da ocasião.

À Menina Ana, a minha querida avó da Covilhã que se tornou a minha madrinha e melhor amiga em todas as ocasiões.

Ao meu orientador Doutor José Moutinho por nunca ter deixado de acreditar que mudar é uma constante da vida.

Ao Doutor Áureo Augusto Caribe, por ser uma das inspirações que guardo no coração e por me ter fascinado de uma forma tão singular com a sua prática da medicina.

Ao Doutor José Marinho, por ser em si mesmo um exemplo de sensibilidade, compreensão e sabedoria que um dia pretendo alcançar.

À Ângela e à Filipa, por serem as minhas princesas, e por serem o melhor presente que a Covilhã me deu.

À Ru, Yami, Poppins, Martinha e Inês Marques por serem as amigas mais incríveis que levarei para a vida.

À Fiorella, por ter sido o meu apoio e a voz do discernimento.

À Rita Pita, por me ter mostrado sempre o que é ser um braço direito.

À Covilhã, por ser a Cidade de Neve que, de perto ou de longe, me viu crescer.

Resumo

Em termos de consumo humano, o chá representa a segunda bebida mais consumida em todo o mundo e, devido ao elevado consumo desta bebida, têm vindo a ser realizadas pesquisas diversificadas quanto às propriedades terapêuticas dos constituintes que compõem os diversos tipos de chá. Nesse contexto, o chá verde, proveniente da espécie *Camellia sinensis*, tem demonstrado um papel benéfico com impacto na saúde, designadamente no cancro da mama.

O cancro da mama é a neoplasia mais comum nas mulheres e representa a segunda causa de morte por cancro, no sexo feminino. Apesar dos múltiplos avanços no tratamento do cancro da mama, a taxa de mortalidade continua elevada e significativa. Por esta razão, é importante investigar estratégias preventivas que possam ser potencialmente eficazes na prevenção do desenvolvimento deste tumor e na redução do impacto que o cancro da mama atualmente representa.

As folhas do chá verde são ricas em polifenóis e estes compostos atuam através de vários mecanismos que parecem prevenir ou atrasar o início de cancro da mama.

Vários estudos epidemiológicos têm vindo a ser realizados no sentido de determinar o impacto que o chá verde apresenta no cancro da mama através dos seus constituintes polifenólicos. Entre os estudos analisados, foram encontrados diferentes tipos de associações com resultados variados e dependentes de diversos fatores, tais como, o estado menopáusico, o subtipo de cancro da mama, polimorfismos genéticos e fatores dietéticos.

Esta dissertação tem como objetivo elaborar uma revisão bibliográfica sobre o papel benéfico do chá verde e os seus efeitos na prevenção do risco de cancro da mama em mulheres.

Palavras-chave

Cancro da mama; Chá verde; Catequinas; Polifenóis; Prevenção

Abstract

In terms of human consumption, tea represents the second most consumed drink in the world and, due to the high consumption of this drink, several studies have been carried out on the therapeutic properties of the constituents that make up the various types of tea. Green tea, from the species *Camellia sinensis*, has been shown to play a beneficial role in health, including breast cancer.

Breast cancer is the most common neoplasm in women and is the second leading cause of cancer death in women. Despite the multiple advances in breast cancer treatment, the mortality rate remains high and significant. For this reason it is important to investigate potentially effective preventative strategies that prevent the development of this tumor and reduce the impact that breast cancer currently represents.

The leaves of green tea are rich in polyphenols and these compounds act through several mechanisms that seem to prevent or delay the onset of breast cancer.

Several epidemiological studies have been carried out to determine the impact of green tea on breast cancer through its polyphenolic constituents. Among the analyzed studies were found different types of associations with varied results and dependent on several factors, such as menopausal status, breast cancer subtype, genetic polymorphisms and dietary factors.

This dissertation aims to develop a literature review on the beneficial role of green tea and its effects on the prevention of breast cancer risk in women.

Keywords

Breast Cancer; Green Tea; Catechins; Polyphenols; Prevention

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	iv
Resumo	v
Abstract	vi
Índice	vii
Lista de Acrónimos	viii
1. Introdução	1
1.1. Polifenóis do chá verde	2
1.2. Mecanismos de ação dos polifenóis	3
2. Metodologia	5
3. Resultados	6
3.1. Relação inversa positiva	6
3.1.1. Estudos de caso-controlo	6
3.1.2. Estudos de coorte	9
3.2. Relação inversa inconsistente	11
3.2.1. Estudos de caso-controlo	11
3.2.2. Estudos de coorte	11
4. Discussão	13
5. Limitações dos estudos	15
6. Conclusão	16
7. Recomendações	17
8. Perspetivas futuras	18
9. Bibliografia	19

Lista de Acrónimos

Akt	Protein kinase B
Bcl-xL	Bcl-2 related protein, long isoform
Bcl-2	B-cell lymphoma protein 2
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DNMT	DNA metiltransferase
COMT	Catecol-O-metiltransferase
EC	Epicatequina
ECA	Enzima conversora da angiotensina
ECG	Epicatecina-3-galato
EGC	Epigalocatequina
EGCG	Epigalocatequina-3-galato
EGFR	Recetor do fator de crescimento epidérmico
ER	Recetor de estrogénio
ER +	Recetor de estrogénio positivo
ER -	Recetor de estrogénio negativo
ERO	Espécies reativas de oxigénio
ERK	Extracellular signal-Regulated Kinases
FAS	Ácido gordo sintase
Fyn	Non-receptor tyrosine-protein kinase
GRP78	Glucose-regulated protein
G3BP1	GTPase-activating protein-binding protein 1
HER	Fator epidérmico de crescimento
HGF	Fator de crescimento do hepatócito
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confiança
IGF-1R	Recetor do fator de crescimento 1 da insulina
IMC	Índice de massa corporal
JAK	Janus kinase
JNK	c-Jun N-terminal kinase
MTHFR	Metilenotetrahidrofolato redutase
mTOR	Proteína alvo da rapamicina nos mamíferos
NFκB	Factor nuclear kappa B
NO	Óxido nítrico
NOS	Óxido nítrico sintetase
OR	Odds Ratio
PI3K	Fosfoinositol 3-quinase
P38	Proteína p38
P53	Proteína p53
RTK	Recetor da tirosina quinase
SAPK	Stress activated protein kinase
STAT	Signal transducer and activator of transcription proteins
TYMS	Timidilato sintase
VASP	Vasodilator-stimulated phosphoprotein
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular

1. Introdução

O chá tem sido consumido desde há vários séculos e corresponde à segunda bebida mais consumida em todo o mundo (1). O chá proveniente da espécie *Camellia sinensis* pode ser classificado em chá verde, chá oolong e chá preto com base no seu grau de fermentação (2). O chá preto corresponde a cerca de 78% da produção mundial de chá e é consumido maioritariamente na América do Norte e na Europa. O chá verde é principalmente consumido na China e no Japão e acomete cerca de 20% da produção mundial. Os restantes 2% corresponde ao chá oolong que é consumido preferencialmente no Sudeste Asiático e no Taiwan (3). Devido ao elevado consumo desta bebida, foram realizadas várias pesquisas quanto às propriedades terapêuticas dos constituintes que o compõem e aos seus efeitos na saúde (1).

De uma forma geral, o chá é constituído por polifenóis, aminoácidos, enzimas, pigmentos, carboidratos, cafeína, minerais e compostos aromáticos que, ao serem processados, conferem ao chá uma aparência, aroma e sabor distintos (4). Os polifenóis são os compostos mais abundantes do chá totalizando cerca de 30-40% do peso seco das folhas (4). Deste grupo fazem parte substâncias com poder antioxidante e com capacidade de influenciar o desenvolvimento de várias condições patológicas (4).

O chá verde é um tipo de chá que tem demonstrado um papel benéfico com impacto na saúde, inclusive no cancro da mama (1). Estudos epidemiológicos demonstraram que o consumo de chá verde está relacionado com a diminuição de diversos tipos de cancro tais como pulmão, estômago, intestino delgado, cólon, pele, tanto em modelos animais como em seres humanos, sendo este um tema que ainda se encontra em investigação (1).

O cancro da mama é a neoplasia mais comum nas mulheres e representa a segunda causa de morte por cancro, no sexo feminino (5). Em 2015, a incidência mundial estimada correspondeu a 2.4 milhões de casos nas mulheres e 44 000 casos nos homens. Na Europa, em 2012, a incidência foi de 94.2/100 000 habitantes e a mortalidade de 23.1/100 000 (6). Em Portugal, são detetados anualmente cerca de 6.000 novos casos de cancro da mama e 1.500 mulheres morrem com esta doença (5). Os fatores de risco mais importantes incluem: idade, predisposição genética, menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade ou baixa paridade, terapêutica hormonal com estrogénios ou progesterona, história de hiperplasia atípica (ductal ou lobular), história de carcinoma lobular *in situ* e exposição a radiação ionizante (6,7).

De acordo com a evidência científica relatada pela World Health Organization (8), cerca de 30 a 50% das mortes por cancro poderiam ser prevenidas através da modificação dos fatores de risco e da adoção de um estilo de vida saudável, incluindo dieta adequada, redução consumo de tabaco e de álcool, controle do IMC, exercício físico regular e redução da exposição a agentes de risco como radiação e carcinogénicos. A prevenção corresponde à estratégia mais custo-efetiva a longo prazo no controlo do cancro.

A interferência do chá proveniente da espécie *Camellia sinensis* no desenvolvimento do cancro da mama tem sido amplamente estudada devido aos seus efeitos na saúde através dos seus constituintes polifenólicos. Os polifenóis do chá verde atuam através de vários mecanismos dos quais se destacam a ação antioxidante, a inibição de proteínas alvo específicas, a intervenção na regulação de vias de sinalização recetoras de sinal determinantes para o processo de carcinogénese e que resultam na supressão da proliferação, invasão e metastização celulares, inibição da angiogénese e promoção da apoptose celular (1).

Esta dissertação tem como objetivo elaborar uma revisão bibliográfica sobre o papel benéfico do chá verde e os seus efeitos na prevenção do risco de cancro da mama em mulheres.

1.1. Polifenóis do chá verde

Em termos de consumo humano, o chá representa uma das fontes principais de polifenóis da dieta. Para além do chá, também se podem encontrar polifenóis em outros alimentos tais como os vegetais, as frutas, o azeite e o vinho (2). Os polifenóis correspondem a um conjunto de compostos formados por vários grupos fenólicos dos quais se destacam os flavonóides e as metilxantinas (2). Dentro dos grupo dos flavonóides, o subtipo de polifenol mais abundante, fazem parte as catequinas, compostos associados que se apresentam como potencialmente terapêuticos (2,9).

O chá proveniente das folhas de *Camellia sinensis* pertence à família Theaceae e pode ser classificado em três tipos de chá com base no seu grau de fermentação ou de oxidação enzimática das catequinas que o compõem: chá verde, chá oolong e chá preto (2). A polifenol oxidase é a enzima mais importante envolvida no processo de biossíntese dos vários tipos de chá (2). O chá verde, amplamente consumido em países da Ásia, não é submetido a fermentação durante o seu processamento retendo, deste modo, a cor original das suas folhas; o chá oolong, consumido em maior quantidade na China, é parcialmente fermentado, o que resulta num chá verde-preto; e o chá preto, mais popular na América do Norte e na Europa, pertence à categoria dos chás totalmente fermentados o que lhe confere uma coloração e sabor característicos, associados também a uma maior quantidade de teaflavinas e tearubiginas que se formaram (9). De uma forma geral, a quantidade de polifenóis no chá verde corresponde a cerca de 30-40% do peso seco do chá, enquanto que no chá preto corresponde a 3-10% uma vez que 85% das catequinas do chá preto são reduzidas após a fermentação (2).

As folhas do chá são ricas em catequinas, um grupo de polifenóis hidrossolúveis que, ao serem os compostos ingeridos em maior quantidade, conferem a esta bebida uma ação terapêutica mais eficaz (2). A sua hidrossolubilidade contribui para o sabor amargo e adstringente que o chá apresenta dependendo do grau de fermentação (2). Os polifenóis mais abundantes do chá verde são a epicatequina (EC) que corresponde a 6,4%, epicatequina-3-

galato (ECG) presente em 13,6%, epigallocatequina (EGC) em 19% e epigallocatequina-3-galato (EGCG)(10,11). O EGCG é o polifenol que existe em maior concentração no chá verde representando 59% das catequinas do chá (11).

Os benefícios dos polifenóis estão maioritariamente relacionados com o seu papel antioxidante (2). Para além disto, estes compostos também interagem com vias de sinalização recetoras de sinal determinantes no processo de carcinogénese, na redução da inflamação, na diminuição da proliferação celular, no bloqueio de citocinas pró-inflamatórias, de endotoxinas mediadas por quinases e de fatores de transcrição, no aumento da atividade de desacetilação de histonas, na ativação de fatores de transcrição que antagonizam a inflamação crónica, na interferência da ação dos recetores de estrogénio (ER) e dos recetores da tirosina quinase (RTK) induzindo a apoptose e autofagia das células cancerígenas (9).

1.2. Mecanismos de ação dos polifenóis

Com base na informação descrita no artigo de revisão de Xiang *et al* (9), os polifenóis do chá verde possuem várias características das quais se destacam as propriedades antioxidantes, antiproliferativas, apoptóticas, antiangiogénicas, antimetastáticas, antiestrogénicas, epigenéticas e quimiopreventivas. Dos componentes polifenólicos, as catequinas são o grupo de polifenóis que apresenta maior influência na inibição do cancro da mama, ao atuarem através de diferentes mecanismos. A ação principal das catequinas baseia-se no seu efeito antioxidante, o que permite uma redução do stress oxidativo gerado no processo de carcinogénese. As catequinas promovem a ação de enzimas anti-oxidases como a catalase, superóxido dismutase e glutathione peroxidase que vão sequestrar diretamente as espécies reativas de oxigénio (ERO) e impedir o dano no DNA celular induzido pelas espécies reativas de oxigénio. Para além desta ação, as catequinas também têm um papel importante na regulação de várias vias de sinalização relacionadas com a formação do cancro da mama, das quais se destacam as vias PI3k/Akt/mTOR, EGFR, ERK, Wnt/B-catenina e HGF/Met. Existe também uma interação com proteínas-alvo, tais como os recetores de estrogénio o que concede às catequinas um potencial anti-estrogénico ao influenciar a ação do estrogénio no cancro da mama hormono-dependente. Existe igualmente interação com as proteínas-alvo Zap-70, PI3K, G3BP1, IGF-1R, vimentina, Bcl-2, Bcl-xL, GRP78 e Fyn o que tem um papel fundamental na inibição do processo de carcinogénese. As catequinas inibem a metilação do DNA, mecanismo epigenético importante na inativação de genes supressores tumorais e genes reparadores do DNA, através da supressão direta de DNA metiltransferases (DNMT) ou indireta pelo aumento dos níveis de S-adenosil-L-homocisteína, potente inibidor não competitivo das DNMT. As catequinas têm também um importante papel na angiogénese, mecanismo essencial ao crescimento do tumor através do aporte de nutrientes e de oxigénio às células tumorais. A redução da expressão de VEGF, fator angiogénico potente, através da inibição do promotor do VEGF pelas catequinas, conduz à supressão da estimulação de células endoteliais e, consequentemente, à redução da angiogénese. Verifica-se ainda interferência na via de

sinalização de VEGF uma vez que as catequinas inibem a formação dos substratos essenciais ao funcionamento desta via: VEGF-2, β -catenina, VE-caderina e PI3-quinase. Relativamente ao papel apoptótico das catequinas estas atuam de diferentes formas: inativam o ciclo celular através da fosforilação de JNK/SAPK e p38; promovem a ação da proteína p53 e a apoptose mediada por caspases; reduzem a expressão de fatores anti-apoptóticos tais como Bcl-2, Bcl-xL e survivina que têm influência nas vias de sinalização NF κ B, JAK/STAT e PI3K; promovem a inibição da ácido gordo sintase (FAS), enzima relacionada com o receptor do fator epidérmico de crescimento (HER) e com influência na apoptose celular; induzem a apoptose celular mediada pelo cálcio que tem uma atuação ao nível das vias de sinalização da parede celular e do retículo endoplasmático provocando stress celular nas células tumorais; e têm um efeito anti-proliferativo ao inibir o sistema NO/NOS sendo este um mecanismo regulatório ainda por esclarecer. Relativamente à função das catequinas na metastização estas têm um papel na migração e invasão celulares ao atuarem através da modulação da atividade de enzimas proteolíticas, de fatores de crescimento, na supressão da transição epitélio-mesenquimal, na inibição da angiogénese, na regulação de vias de sinalização como a via mediada pela integrina- β 1 e pelo EGFR, na redução da expressão da fosfoproteína estimulada por vasodilatador (VASP) através da via Rac1 e na promoção da expressão da α 1-antitripsina através da via PI3K/AKT.

Tendo em conta os estudos laboratoriais realizados até ao momento foram propostos numerosos mecanismos de ação potencialmente benéficos das catequinas do chá verde como possíveis intervenientes no tratamento do cancro da mama (9). A grande maioria dos mecanismos evidenciados foram baseados em estudos laboratoriais *in vitro* enquanto que o seu papel de impacto *in vivo* ainda está, em alguns casos, por determinar (10). Esta situação deve-se principalmente às limitações do sistema biológico *in vivo* quando comparado a um sistema *in vitro* (10). Laboratorialmente, *in vitro*, as concentrações de catequinas administradas excedem o valor observado no plasma animal ou nos tecidos após a ingestão de chá verde, facto relacionado com as diferenças existentes entre a absorção e o metabolismo *in vivo* quando comparado com uma célula *in vitro*, o que conduz, conseqüentemente, a uma biodisponibilidade mais reduzida (10). Desta forma, apesar dos estudos *in vitro* evidenciarem os efeitos benéficos das catequinas sobre o cancro da mama estes apresentam limitações na aplicação e interpretação clínica quando reproduzidos em seres humanos (12).

2. Metodologia

A metodologia usada para a realização deste trabalho consistiu na pesquisa de artigos científicos, no período de tempo compreendido entre Fevereiro de 2017 e Maio de 2017. Para tal, recorreu-se a uma base de dados eletrónicas, a Pubmed. Para esta pesquisa foram utilizados os seguintes termos de pesquisa: “Breast Cancer”, “Green Tea”, “Catecins”, “Polyphenols”, “Prevention”.

A pesquisa incluiu artigos de revisão, estudos retrospectivos, prospetivos e estudos experimentais. Foram incluídos todos os estudos publicados em inglês e português sendo excluídos os trabalhos publicados em outras línguas. Foram excluídos também estudos irrelevantes para o objetivo do tema e estudos que não estivessem relacionados com o cancro da mama. Devido à relevância no âmbito do tema, também se pesquisaram diretamente referências dos artigos originalmente escolhidos bem como o website da Liga Portuguesa Contra o Cancro e da World Health Organization. A amostra de artigos usada como bibliografia para a elaboração desta revisão bibliográfica data do ano de 1967 até 2016.

Ao todo foram avaliados onze estudos epidemiológicos sendo que sete pertenceram a estudos de caso-controle (13-19) e quatro a estudos de coorte (20-23). Destes estudos, três foram realizados em populações japonesas (21-23), seis em populações chinesas (13,15-18,20) e dois em populações asiático-americanas (14,19).

3. Resultados

Vários estudos epidemiológicos têm vindo a ser realizados no sentido de determinar o impacto que o chá verde apresenta no cancro da mama. Entre os estudos analisados foram encontrados diferentes tipos de associações com resultados variados.

3.1 Relação inversa positiva

3.1.1 Estudos de caso-controlo

Num estudo de caso-controlo de uma população chinesa (16) foi evidenciado que o risco de cancro da mama nas mulheres diminuiu com o aumento da quantidade, duração e frequência da ingestão de chá verde. Os resultados foram estatisticamente significativos ($P < 0.001$) em mulheres que consumiam 1-249g de folhas secas de chá verde por ano (OR 0.87, IC 95% 0.73-1.04), 250-499g/ano (OR 0.68, IC 95% 0.54-0.86), 500-749g/ano (OR 0.59, IC 95% 0.45-0.77) e ≥ 750 g/ano (OR 0.61, IC 95% 0.48-0.78). Nas mulheres que consumiam ≥ 2 copos de chá por dia (OR 0.57, IC 95% 0.47-0.69), ≥ 2 saquetas de infusão por dia (OR 0.59, IC 95% 0.41-0.84) ou que consumiam chá verde há mais de 20 anos (OR 0.66, IC 95% 0.56-0.78) também foi evidenciada uma relação dose-resposta positiva. Este estudo concluiu que o consumo regular de chá verde tem um efeito protetor contra o cancro da mama através de uma resposta dose-dependente e tempo-dependente.

Num estudo de caso-controlo pertencente ao *Shanghai Breast Cancer Study* (17), o consumo regular de chá verde esteve associado a uma redução do risco de cancro da mama em 12% (OR 0.88, IC 95% 0.79-0.98) comparativamente à ausência de consumo. Este resultado foi similar tanto em mulheres pré-menopáusicas (OR 0.87, IC 95% 0.76-1.00) como em mulheres pós-menopáusicas (OR 0.88, IC 95% 0.74-1.04), sendo que, nestas últimas, a associação não foi estatisticamente significativa. Relativamente à idade de início de consumo, verificou-se que houve uma diminuição do risco de cancro da mama em todas as idades excetuando entre os 31-40 anos (OR 1.03, IC 95% 0.87-1.22, $P = 0.04$). E, esta redução do risco foi mais significativa para uma idade de início ≥ 41 anos (OR 0.80, IC 95% 0.65-0.98, $P = 0.04$), tanto nas mulheres pré-menopáusicas (OR 0.81, IC 95% 0.59-1.12, $P = 0.08$) como nas pós-menopáusicas (OR 0.75, IC 95% 0.57-0.99, $P = 0.11$). Quanto à duração do consumo, nas mulheres pré-menopáusicas, o número de anos de consumo esteve associado a uma redução do risco de cancro da mama sendo este mais evidente para ≥ 23 anos de consumo (OR 0.78, IC 95% 0.59-1.03, $P = 0.02$). Nas mulheres pós-menopáusicas apenas um consumo inferior a 6 anos teve influência na redução do risco (OR 0.61, IC 95% 0.43-0.87, $P = 0.49$). Relativamente à quantidade de folhas secas consumidas verificou-se que, nas mulheres pré-menopáusicas, existiu uma diminuição do risco de cancro da mama em todas as quantidades avaliadas à

exceção do maior consumo avaliado que correspondeu a >225g/mês (OR 0.90, IC 95% 0.72-1.13, P = 0.046). Já nas mulheres pós-menopáusicas observou-se uma redução do risco para um consumo \leq 50g/mês (OR 0.72, IC 95% 0.53-0.99) e 100-225g/mês (OR 0.72, IC 95% 0.53-1.00), porém não significativo (P = 0.61). Quanto à intensidade da infusão verifica-se que, de uma forma geral, existe uma redução do risco de cancro da mama associado às intensidades leve, moderada ou intensa, sendo este risco mais reduzido quanto maior a intensidade de infusão (OR 0.81, IC 95% 0.65-1.03, P = 0.02). Este valor teve mais significância estatística nas mulheres pré-menopáusicas (OR 0.77, IC 95% 0.58-1.04, P = 0.01). Relativamente aos resultados que se referem ao número de vezes que as folhas do chá foram reutilizadas, observa-se que existem mais vantagens na diminuição do risco de cancro da mama ao infundir as folhas de chá verde apenas uma vez (OR 0.74, IC 95% 0.48-1.13, P = 0.01) sendo que, nas mulheres pré-menopáusicas, este valor também foi mais significativo (OR 0.75, IC 95% 0.44-1.31, P = 0.03). Este estudo permitiu concluir que, de acordo com os parâmetros de idade de início, duração, quantidade de folhas secas utilizadas e intensidade da infusão, o consumo de chá verde na população chinesa avaliada apresenta uma relação inversa fraca com a redução do risco de cancro da mama sendo que esta associação se encontra relacionada com o estado menopáusico.

Num estudo de caso-controle de uma população asiático-americana (19), observou-se que, nas mulheres que consumiam chá verde regularmente, existiu uma redução significativa no risco de cancro da mama comparativamente às mulheres que não consumiam chá (OR 0.57, IC 95% 0.36-0.90, P = 0.03). Esta resposta demonstrou ser dose-dependente uma vez que o risco associado a um consumo \geq 85.7mL/dia foi menor (OR 0.53, IC 95% 0.35-0.78, P = 0.001) do que para um consumo <85.7mL/dia (OR 0.71, IC 95% 0.51-0.99, P = 0.001). Relativamente aos fatores dietéticos, verificou-se que o consumo de soja, juntamente com o consumo de chá verde, esteve associado a uma redução do risco de cancro da mama em 40-50%. Assim, este estudo permitiu demonstrar que existe uma relação inversa dose-dependente entre o consumo de chá verde e o risco de cancro da mama e que este risco apresenta uma interação positiva com fatores dietéticos, neste caso, a soja.

No estudo de caso-controle de uma população asiático-americana (14) que procurou avaliar os polimorfismos do gene da catecol-O-metiltransferase (COMT) e os respetivos graus de atividade enzimática, foi observado que o risco de cancro da mama foi menor nas mulheres que apresentavam apenas um alelo de baixa atividade da COMT (COMT-HL) (OR 0.82, IC 95% 0.64-1.06) ou dois alelos de baixa atividade (COMT-LL) (OR 0.84, IC 95% 0.54-1.30) comparativamente às mulheres que apresentavam dois alelos de elevada atividade da COMT (COMT-HH). Quando considerado o consumo de chá verde, observou-se que apresentar dois alelos de elevada atividade da COMT (COMT-HH) tinha menor efeito no risco de cancro da mama (OR 0.86, IC 95% 0.46-1.62, P = 0.07) quando comparados com um ou dois alelos de baixa atividade da COMT (COMT-HL e COMT-LL) (OR 0.42, IC 95% 0.22-0.80, P = 0.07). Este estudo permitiu concluir que, de uma forma geral, o consumo de chá verde esteve associado à redução do risco de cancro da mama na população asiático-americana avaliada (OR 0.63, IC

95% 0.41-0.98) e que, nas mulheres que possuem uma menor expressão do genótipo COMT (COMT-HL e COMT-LL) a redução do risco é maior, tendo sido evidenciada uma resposta dose-dependente. Esta situação deve-se a que, nestes genótipos, as catequinas do chá são metiladas de uma forma mais lenta, o que lentifica o processo de biotransformação e de eliminação das mesmas. E, conseqüentemente, esta situação permite que os benefícios das catequinas do chá possam ser mais evidentes. Os dados evidenciados neste artigo assumem a hipótese de que as catequinas metiladas sejam menos protetoras comparativamente às não metiladas e que o polimorfismo da enzima COMT tenha um papel na relação com o cancro da mama. Por outro lado, num estudo de caso-controle de uma população chinesa (17), foi verificado que o genótipo COMT não influenciava a associação entre o consumo de chá verde e o risco de cancro da mama.

A metilação é uma das principais reações de biotransformação das catequinas do chá e a enzima humana COMT tem um papel importante neste processo (24). Estudos laboratoriais demonstram que a metilação das catequinas pela COMT é catalizada mais rapidamente que a metilação dos catecóis de estrogénio e das catecolaminas endógenas (24). Estudos consideram que indivíduos que apresentem baixa expressão do genótipo da COMT possam ter um risco aumentado de cancro da mama devido a uma acumulação de catecóis de estrogénio intermediários sendo que, esta hipótese, ainda vem sendo investigada (25).

O estudo de caso-controle pertencente ao *Singapore Chinese Health Study* (15) procurou avaliar o papel do polimorfismo do gene da enzima conversora da angiotensina (ECA), enzima responsável pela conversão da angiotensina I em angiotensina II (26). Nas mulheres com baixa expressão do gene foi encontrada uma diminuição do risco de cancro da mama em cerca de metade comparativamente às mulheres com uma elevada expressão do gene (OR 0.54, IC 95% 0.36-0.86, P = 0.01). No grupo de mulheres com elevada expressão do genótipo do gene ECA a frequência da ingestão de chá verde esteve associada a uma redução estatisticamente significativa do risco de cancro da mama (P = 0.039) com uma relação dose-dependente.

A angiotensina II é um potente fator angiogénico que pode participar de uma forma dose-dependente no desenvolvimento do cancro através de processos relacionados com a produção de ERO, de fatores de crescimento do endotélio vascular e da promoção da angiogénese nas células cancerígenas (26). Dados experimentais (27) mostraram que os polifenóis do chá verde conseguiam inibir a produção de espécies reativas de oxigénio induzida pela angiotensina II e, de acordo com os resultados deste estudo, o consumo regular de chá verde evidenciou um efeito protetor mais proeminente no risco de desenvolvimento de cancro da mama nas mulheres com elevada expressão do genótipo do gene ECA.

Num estudo de caso-controle pertencente ao *Singapore Chinese Health Study* (13), pretendeu-se observar se existia uma associação entre o consumo de chá verde e o risco de cancro da mama nas mulheres que apresentavam variações genéticas em duas das enzimas envolvidas na via do folato: a metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) e a timidilato sintase (TYMS). A via do folato tem importância na síntese de nucleótidos permitindo a rápida

replicação das células cancerígenas (13). O chá verde tem um efeito inibitório no cancro da mama através da inibição da dihidrofolato redutase, enzima que cataliza a conversão do dihidrofolato em tetrahydrofolato nesta via (28). Neste estudo, foi constatado que, nas mulheres que apresentavam os genótipos MTHFR e TYMS de elevada atividade, o risco de cancro da mama foi estatisticamente menor nas mulheres que consumiam chá verde várias vezes por semana quando comparadas com as que não consumiam (OR 0.66, IC 95% 0.45-0.98). Uma vez que o estudo envolvia o metabolismo do folato, os autores investigaram também se os níveis de folato consumidos na dieta teriam alguma influência na associação entre o chá verde e o cancro da mama. Observaram que, no grupo em que o consumo de folato era mais reduzido ($<133.4 \mu\text{g}/\text{dia}$), havia uma redução estatisticamente significativa nas mulheres que consumiam chá verde várias vezes por semana quando comparadas às mulheres que consumiam com uma menor frequência. Esta associação não foi observada nas mulheres com um consumo de folato mais elevado ($\geq 133.4 \mu\text{g}/\text{dia}$). Da mesma forma, na associação inversa evidenciada entre o consumo de chá verde e o risco de cancro da mama nas mulheres com os genótipos MTHFR e TYMS de elevada atividade, estes resultados foram ainda maiores no grupo de mulheres com uma baixa ingestão de folato (OR 0.44, IC 0.22-0.89, $P = 0.02$). Porém, este resultado não se observou nas mulheres com um elevado consumo de folato. Este estudo sugere que existe um possível efeito protetor do chá verde no cancro da mama nas mulheres que apresentam um genótipo MTHFR e TYMS de elevada atividade sendo que, este efeito é potenciado pela diminuição do consumo de folato. A depleção de folato aumenta a sensibilidade das células cancerígenas aos polifenóis tornando-os capazes de inibir mais eficazmente a dihidrofolato redutase por não terem de competir pelo local de ligação com o folato (28). Os resultados apresentados neste estudo sugerem a hipótese de que os polifenóis do chá verde podem influenciar o ciclo do folato e que os polimorfismos genéticos das enzimas desta via modificam a resposta do chá verde no cancro da mama. A inibição de enzimas reguladoras da via do folato promove a apoptose e inativação do ciclo celular impedindo a progressão do tumor (28).

3.1.2 Estudos de coorte

Num estudo coorte prospetivo de uma população japonesa com mais de 40 anos (23) foi avaliado o efeito preventivo do chá verde na incidência de vários tipos de cancro. Verificou-se que as mulheres que consumiram ≥ 10 copos por dia evidenciaram uma diminuição da incidência de cancro dependente da idade. Esta observação foi maior na faixa etária entre os 60 e os 70 anos. Já o consumo de quantidades menores de chá verde teve uma incidência praticamente igual à média da incidência de cancro na população japonesa feminina. De todos os pacientes que desenvolveram cancro observou-se que a idade média de início da patologia foi mais tardia com o aumento do consumo de chá verde em cerca de 4 anos ($P < 0.01$). Esta associação foi particularmente significativa nas mulheres que consumiam mais de 10 copos por dia, ao apresentarem um episódio de cancro cerca de 9 anos depois,

comparativamente às mulheres que apenas consumiam 3 copos diariamente ($P < 0.01$). Como este estudo teve um follow-up de apenas 9 anos, não foi possível observar se haveria alguma continuidade deste resultado. Ainda assim, foi evidenciado que, tanto nos homens como nas mulheres, a incidência de cancro nos indivíduos que tinham o consumo mais elevado de chá verde aumentava depois dos 80 anos, situação que pode ser justificada pelo facto dos mecanismos inibitórios do chá verde prolongarem o desenvolvimento do processo de carcinogénese, levando a que o surgimento do cancro ocorra em idades mais avançadas. Este estudo permitiu demonstrar que o consumo de chá verde em elevada quantidade tem um efeito preventivo tanto na incidência de cancro como no prolongamento do tempo de aparecimento do cancro, até uma certa idade.

Num estudo prospetivo de elevada escala pertencente ao *Shanghai Women's Health Study* (20), foi evidenciada uma associação estatisticamente significativa entre o consumo de chá verde, o risco de cancro da mama dependente da idade ($P = 0.03$) e o estado menopáusicos ($P = 0.05$). Relativamente à quantidade de consumo observou-se que apenas uma ingestão $\leq 5.00\text{g/dia}$ estava associada a uma redução do risco de cancro nas mulheres pré-menopáusicas (HR 0.66, IC 95% 0.31-1.42, $P = 0.33$) e que, por outro lado, todas as quantidades de consumo avaliadas estavam associadas a um aumento do risco nas mulheres pós-menopáusicas ($P = 0.01$). Além disso, verificou-se que, comparativamente com as mulheres que não consumiam chá, as mulheres que iniciaram o consumo de chá verde por volta dos 25 anos apresentaram uma diminuição do risco de desenvolver cancro da mama pré-menopáusicos (HR 0.69, IC 95% 0.41-1.17, $P = 0.12$), porém, um aumento do risco de desenvolver cancro da mama pós-menopáusicos (HR 1.61, IC 95% 1.18-2.20, $P = 0.01$). O estudo justifica este resultado através da possível explicação de que, nas mulheres pós-menopáusicas diagnosticadas com cancro da mama, o consumo de chá verde na pré-menopausa apenas atrasou o início de desenvolvimento de um cancro da mama pré-existente. Relativamente à duração, as mulheres que consumiram chá verde durante >23 anos apresentaram um menor risco de desenvolver cancro da mama pré-menopáusicos (HR 0.63, IC 95% 0.29-1.35, $P = 0.12$) mas um maior risco pós-menopáusicos (HR 1.42, IC 95% 1.06-1.89, $P = 0.02$). Este estudo também demonstrou que a idade de aparecimento do cancro da mama foi significativamente mais tardia nas mulheres que consumiram chá verde quando comparadas às que não consumiram. Nas mulheres pré-menopáusicas diagnosticadas antes da menopausa, a idade de diagnóstico passou de 47.5 anos para 48.3 anos ($P = 0.03$). Nas mulheres pós-menopáusicas diagnosticadas depois da menopausa e que iniciaram o consumo de chá também depois deste período, a idade de diagnóstico passou de 60.8 anos para 62.7 anos ($P < 0.01$). Estes dados permitem concluir que, para além de existir uma relação entre o consumo de chá e a prevenção do cancro da mama, mais evidente em mulheres pré-menopáusicas, esta relação difere consoante a idade de início, a duração do consumo e o estado menopáusicos. Para além disto, o chá verde também apresenta um impacto na progressão do cancro da mama ao prolongar a idade média de aparecimento.

3.2 Relação inversa inconsistente

3.2.1 Estudos de caso-controlo

No estudo de caso-controlo de uma população chinesa (18) o consumo de chá verde esteve relacionado com uma diminuição do risco de cancro da mama nas mulheres pré-menopáusicas (OR 0.69, IC 95% 0.35-1.35, P = 0.04) mas, por outro lado, relacionado com um aumento do risco nas mulheres pós-menopáusicas (OR 1.22, IC 95% 0.43-3.43, P = 0.01). Este risco demonstrou ser três vezes maior nas mulheres pós-menopáusicas com ER-negativo (OR 2.99, IC 95% 1.26-7.11, P = 0.01). Do mesmo modo, não foi observada proteção nas mulheres pré-menopáusicas com ER-negativo (OR 1.22, IC 95% 0.43-3.43, P = 0.01). A idade de início de consumo de chá verde também teve influência no risco, sendo que as mulheres que iniciaram o consumo antes dos 20 anos apresentaram um efeito protetor (OR 0.44, IC 95% 0.11-1.83, P = 0.17), enquanto que as mulheres que iniciaram o consumo depois dos 50 anos apresentaram um aumento do risco de cancro da mama (OR 1.93, IC 95% 0.73-5.08, P = 0.17). Relativamente à frequência do consumo, não só não foi observada uma resposta dose-dependente entre o consumo e o risco de cancro da mama, como ainda foi verificado que, para uma frequência >3 copos/dia, havia um aumento do risco de cancro da mama (OR 1.53, IC 95% 0.71-3.28, P = 0.24), porém não significativo. Quanto à duração do consumo de chá verde ao longo do tempo, apenas se verificou uma relação negativa entre a duração do consumo e o risco de cancro da mama para um consumo >30 anos (OR 0.85, IC 95% 0.29-2.50, P = 0.46). Este estudo concluiu que, de uma forma geral, o consumo regular de chá verde não esteve associado à redução do risco de cancro da mama na população chinesa avaliada (OR 1.20, IC 95% 0.80-1.78, P = 0.38). Apenas se verificou que existe uma relação inversa positiva entre as mulheres pré-menopáusicas ER-positivas, situação que pode estar relacionada com o efeito anti-estrogénico dos polifenóis do chá verde. Ainda assim, esta resposta é modificada pela idade de início e duração do consumo. Uma das limitações deste estudo esteve relacionada com o reduzido número de pacientes.

3.2.2 Estudos de coorte

Foram realizados dois estudos de coorte prospetivos de uma população japonesa exposta à radiação ionizante decorrente das bombas atómicas de Hiroshima e Nagasaki. No primeiro estudo (22) foi avaliado o efeito do chá verde na incidência de vários tipos de cancro em homens e mulheres. Constatou-se que não foi evidenciada uma relação inversa negativa entre o consumo de chá e o aparecimento de câncros sólidos e hematopoiéticos para um consumo de 2-4 copos por dia (RR 1.0, IC 95% 0.91-1.1) e de ≥ 5 copos por dia (RR 0.98, IC 95% 0.88-1.1) quando comparados com indivíduos que consumiam apenas 1 copo por dia. Relativamente ao cancro da mama especificamente, os resultados foram semelhantes para um consumo de 2-4

copos por dia (RR 1.2, IC 95% 0.86-1.8) e de ≥ 5 copos por dia (RR 1.0, IC 95% 0.67-1.6) quando comparados com indivíduos que consumiam apenas 1 copo por dia.

No segundo estudo (21) foi avaliado se o consumo de chá verde teria alguma influência no risco de cancro da mama apenas nas mulheres japonesas pertencentes a esta população. Novamente, não foi evidenciada uma relação inversa negativa nem significativa ($P = 0.284$) entre o consumo de chá e o risco de cancro da mama para um consumo de 2-4 copos por dia (RR 1.02, IC 95% 0.76-1.36) e de ≥ 5 copos por dia (RR 0.86, IC 95% 0.62-1.21) comparativamente com indivíduos que consumiam apenas 1 copo por dia.

Ainda que estes estudos não apoiem a hipótese de que a ingestão regular de chá verde tenha influência na proteção do cancro da mama, é importante salientar que a radiação ionizante a que a população estudada foi exposta é um fator de risco transversal a vários tipos de cancro. Mas, contrariamente a esta afirmação, ambos os estudos afirmam que os dados podem ser generalizados a outras populações, uma vez que também foram observados resultados similares em indivíduos que tinham sido expostos a uma baixa quantidade de radiação, não havendo, contudo, uma interação evidente entre o consumo de chá e a exposição à radiação. Além disso, uma vez que, em ambos os estudos, a frequência de consumo mais elevada correspondeu a ≥ 5 copos por dia, este parâmetro compreende invariavelmente um elevado espectro de frequências de consumo, situação que pode subestimar o efeito da ingestão de chá verde em elevadas quantidades ao não avaliar de uma forma mais criteriosa estes valores.

4. Discussão

Ao todo foram avaliados onze estudos sendo que sete pertenceram a estudos de caso-controle (13-19) e quatro a estudos coorte (20-23). Destes estudos, três foram realizados em populações japonesas (21-23), seis em populações chinesas (13,15-18,20) e dois em populações asiático-americanas (14,19).

Três estudos não encontraram relação entre o consumo de chá verde e o risco de cancro da mama (18,21,22) enquanto que os restantes oito observaram uma relação inversa positiva (13-17,19,20,23) sendo que, um deles, apresentou uma resposta inversa fraca (17).

A maioria dos estudos abordaram o cancro da mama como uma entidade individual e apenas três estudos diferenciaram o cancro da mama de acordo com o estado menopáusicos (17,18,20) e o subtipo de cancro da mama (18).

Dos estudos que apresentaram uma resposta inversa positiva, cinco observaram respostas dose-dependentes (14-16,19,23), sendo que dois estavam associados a genótipos específicos (14,15).

Quanto à idade de início do consumo de chá verde, apenas três estudos abordaram este parâmetro e, verificou-se que, um início de consumo precoce (≤ 25 anos) tem um efeito protetor no cancro da mama pré-menopáusicos (17,18,20) mas não no pós-menopáusicos (20). Observou-se, também, que um início de consumo a partir dos 50 anos não tem efeito na diminuição do risco (18).

Relativamente à duração de consumo, apenas quatro estudos apresentaram uma resposta tempo-dependente que foi observada para consumos ≥ 23 anos em pré-menopáusicas (17,20), ≥ 20 anos (16) e ≥ 30 anos de uma forma geral (18). No que diz respeito às mulheres pós-menopáusicas, constatou-se que um longo consumo não tem efeito na diminuição do risco (17,20), resultado que diverge de outros estudos (18).

Três estudos demonstraram que a ação do chá verde está dependente não só de polimorfismos genéticos tais como o gene COMT (14), gene ACE (15) e genes MTHFR/TYMS (13) mas também de fatores dietéticos como a soja (19) e o folato (13). Estes fatores parecem influenciar a bioatividade e metabolização dos polifenóis do chá.

Um estudo sugeriu que a relação entre o chá verde e o cancro da mama pode ser influenciada tanto pelo estado menopáusicos como pela expressão do receptor de estrogénio ao evidenciar que nas mulheres pré-menopáusicas com receptor de estrogénio negativo (ER-) e nas pós-menopáusicas o consumo de chá não teve influência na diminuição do risco (18).

Outro estudo demonstrou que, quanto maior a intensidade da infusão e menor o número de reutilizações das folhas de chá verde, maior é o efeito protetor no risco de cancro da mama (17).

Quanto à idade média de aparecimento de cancro da mama, dois estudos abordaram esta questão e concluíram que o consumo de chá verde tem um efeito na progressão do cancro ao prolongar a idade média de início, quando comparado com a respetiva idade média

de início nas mulheres que não consumiam chá (20,23). Porém, a partir dos 80 anos, não foi encontrada esta relação (23).

Relativamente à quantidade e frequência de consumo, os estudos avaliaram estes parâmetros de uma forma bastante diversa. Enquanto que uns mensuraram a quantidade de chá a partir do peso das folhas secas utilizadas (16,17), outros basearam-se no número de copos ingeridos (13-16,18-23) e no número de saquetas de infusão consumidas (16). A frequência de consumo de chá analisada também variou entre consumo diário (20-23), semanal (13,18) e mensal (17) ou todos (14-16,19). A média de volume de copo utilizado também variou entre os estudos que faziam referência a este parâmetro: 120mL (14,19) e 350-400mL (16).

Verificou-se que não existe um valor padrão para a quantidade de chá que deve ser ingerida e que os estudos são discrepantes relativamente a este valor. Existem, ainda, estudos que determinaram os valores de consumo que conferiram mais benefícios em função do estado menopáusicos (17,20).

5. Limitações dos estudos

Existem várias limitações nos estudos epidemiológicos analisados e que podem ser uma possível explicação para os resultados inconsistentes observados.

Nos estudos apresentados foram realizados tanto o controlo como o ajuste dos fatores de risco relacionados com o cancro da mama (IMC, consumo de tabaco, álcool, terapia hormonal de substituição, história familiar de cancro da mama, idade da menarca, história reprodutora, hábitos alimentares), no sentido de que estes parâmetros não interferissem com os resultados. Mas, ainda assim, poderão existir potenciais fatores de confundimento relacionados com o estilo de vida que não tenham sido avaliados e que possam influenciar os resultados, ao interagirem com a biodisponibilidade e a ação do chá verde.

A maioria dos estudos não fez referência à idade de início do consumo de chá verde, nem à duração do mesmo. Estes parâmetros podem ser potencialmente importantes para determinar o número total de anos de ingestão de chá e, conseqüentemente, observar o seu efeito a longo prazo.

Existem também estudos que não estratificaram o cancro da mama, de acordo com o estado menopáusico ou o subtipo molecular (ER+/ER-), englobando a população feminina na sua totalidade. Estes parâmetros podem ter influência e limitar os resultados observados, uma vez que o chá verde atua nestas condições através de diferentes mecanismos.

Os estudos não especificaram certos parâmetros como o tempo e a temperatura de infusão do chá, a quantidade e qualidade das folhas de chá verde utilizadas e a reutilização ou não das folhas. Estes condicionantes são fatores que, apesar de difícil determinação, podem ser potencialmente importantes ao interferirem na quantidade de polifenóis consumidos (29,30). Também existe heterogeneidade no tipo de chá verde utilizado dependendo da área geográfica, das condições em que a planta se desenvolveu e do método de preparação a que as folhas da espécie *Camellia sinensis* foram submetidas para dar origem ao chá verde (31).

Relativamente à quantidade de consumo, os estudos avaliaram este parâmetro de uma forma heterogênea. Enquanto que uns mensuraram a quantidade de chá a partir do peso das folhas secas utilizadas ou das saquetas de infusão consumidas, outros basearam-se no volume de chá ingerido ou no número de copos utilizados. De uma forma geral, os parâmetros referentes ao peso e ao número de saquetas de infusão consumidas parecem ser os mais criteriosos na determinação do efeito terapêutico do chá verde uma vez que expressam de uma maneira menos enviesada a concentração de polifenóis (1g de folhas secas de chá verde = 58.0 a 183.9 mg de catequinas) (32). Já as medidas de volume são parâmetros que estão mais relacionados com o volume de água utilizado na infusão do chá do que com o teor em polifenóis. Após a análise dos vários artigos, a variabilidade no volume do copo utilizado para o consumo do chá também foi uma limitação encontrada, dificultando a comparação do efeito terapêutico dependente da dose.

6. Conclusão

De uma forma geral, o papel do chá verde no cancro da mama é um tema que se mantém controverso uma vez que a evidência científica atual ainda não permite retirar conclusões definitivas. Apesar dos estudos laboratoriais sugerirem que o chá verde tem um efeito protetor no cancro da mama (9), os estudos epidemiológicos ainda são limitados e inconclusivos.

A maioria dos estudos avaliados nesta dissertação evidenciou uma associação inversa positiva, ou seja, quanto maior o consumo de chá verde menor o risco de cancro da mama (13-17,19,20,23). Existem, porém, estudos epidemiológicos que apresentaram resultados inconsistentes (18,21,22).

Com base nos estudos observados neste trabalho, conclui-se que o efeito potencialmente terapêutico do chá verde está dependente do estado menopáusico, do subtipo de cancro da mama (ER+/ER-), de fatores genéticos e dietéticos. Para além disso, este efeito apresenta relação com o início do consumo, a duração e a quantidade de chá verde ingerida observando-se, em algumas situações, uma resposta dose-dependente e tempo-dependente.

Os dados dos estudos permitem afirmar que existe maior relação entre o consumo de chá verde e o risco de cancro da mama nas mulheres pré-menopáusicas comparativamente às pós-menopáusicas (17,18,20). E que, dentro do grupo das mulheres pré-menopáusicas, as que expressam o recetor de estrogénio positivo são mais responsivas ao efeito protetor do chá verde (18). Como os níveis de estrogénio nas mulheres pré-menopáusicas são mais elevados comparativamente aos níveis das mulheres pós-menopáusicas, os polifenóis do chá verde apresentam um efeito anti-estrogénico mais eficaz através do seu papel na interação com proteínas-alvo tais como os receptores de estrogénio e as enzimas envolvidas na via da aromatase, via responsável pela síntese de estrogénio (9,20). O facto de, nas mulheres pós-menopáusicas ER+, não ter sido observada diminuição do risco de cancro da mama (18) pode estar relacionado com a existência de outros fatores que promovam o desenvolvimento do cancro e que tenham maior interferência neste grupo menopáusico, diminuindo assim o efeito potencialmente preventivo do chá verde.

Os estudos analisados demonstraram, também, que o consumo de chá verde apresenta um efeito inibitório na progressão do cancro, ao prolongar a idade média de aparecimento do tumor (20,23).

Este trabalho permite concluir que o chá verde pode ter um efeito benéfico ao intervir na prevenção do cancro da mama sendo este papel preventivo mais evidente em mulheres pré-menopáusicas.

Uma vez que o chá verde é um produto relativamente acessível a toda a população, a implementação do seu consumo pode tornar-se uma medida custo-efetiva alternativa que poderá reduzir o impacto económico que o cancro da mama atualmente representa.

7. Recomendações

Com base nos estudos observados é difícil determinar a dose ótima de chá verde que deve ser consumida para a prevenção do cancro da mama. A heterogeneidade quanto ao método de preparação do chá, o tempo de infusão, a quantidade de folhas secas utilizadas, a reutilização das folhas, o tamanho da chávena de chá, a qualidade do chá, a frescura das folhas e a temperatura a que as enzimas foram desnaturadas são variáveis difíceis de controlar entre os vários estudos tornando difícil a determinação da quantidade exata e terapeuticamente eficaz de chá verde a ser ingerida (30).

Para além disso, de acordo com os estudos analisados, verificou-se que não existe um valor uniforme para a quantidade de chá que deve ser ingerida, uma vez que existe discrepância relativamente a este valor.

Em cinco dos estudos que evidenciaram um efeito protetor, o papel do chá verde demonstrou ser mais eficaz quanto maior o número de doses consumidas (14-16,19,23). Estes valores foram variáveis e corresponderam a $\geq 700\text{mL}/\text{dia}$ (16), $\geq 85.6\text{mL}/\text{dia}$ (19), $\geq 209.4\text{mL}/\text{dia}$ e ≥ 10 copos/dia (23).

Esta relação dose-dependente não foi evidenciada em quatro estudos que, apesar de terem apresentado um efeito protetor, determinaram os valores de consumo específicos que conferiram mais benefícios na diminuição do risco (13,17,18,20). Estes valores corresponderam a $\leq 225\text{g}/\text{mês}$ em pré-menopáusicas e $\leq 50\text{g}/\text{mês}$ e $100-225\text{g}/\text{mês}$ em pós-menopáusicas (17), $\leq 5\text{g}/\text{dia}$ em pré-menopáusicas (20), ≤ 3 copos/dia de uma forma geral (18).

Verificou-se, portanto, que não existe um valor padrão para a quantidade de chá que deve ser ingerida uma vez que os estudos são discrepantes relativamente à dose, à forma como a apresentam (mililitros de água vs gramas de folhas secas de chá verde) e ao estado menopáusicos.

8. Perspetivas Futuras

Para o futuro é importante:

- Continuar a avaliar o efeito potencialmente protetor que o chá verde tem na prevenção do cancro da mama;
- Realizar estudos com metodologias mais criteriosas e que englobem parâmetros como a duração, frequência de consumo, método de preparação do chá, peso das folhas secas utilizadas, intensidade da infusão, estado menopáusicos e subtipo de cancro da mama no sentido de clarificar e confirmar os resultados obtidos em estudos anteriores;
- Fomentar a realização de mais estudos prospetivos de elevada escala e que decorram num período de tempo significativo, no qual mais resultados se possam verificar;
- Investigar sobre possíveis fatores de confundimento não identificados, até ao momento, e explorar os efeitos que a interação dieta-polifenóis ou genética-dieta-polifenóis possa ter na ação terapêutica do chá verde;
- Procurar desenvolver um melhor conhecimento sobre a quantidade de chá verde necessária que confira um efeito benéfico no cancro da mama;
- Capacitar os profissionais de saúde com informação científica atualizada relativamente às potencialidades do chá verde;
- Desenvolver estratégias de saúde comunitária que incluam o chá verde como agente preventivo e que observem os resultados a longo-prazo na incidência de cancro da mama;
- Apostar na prevenção e intervir eficazmente na implementação de hábitos alimentares protetores que incluam o consumo polifenóis como o chá verde, legumes e frutas.

9. Bibliografia

1. Yang CS, Wang X, Lu G, Picinich SC. Cancer prevention by tea: animal studies, molecular mechanisms and human relevance. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(6):429-39.
2. Balentine DA, Wiseman SA, Bouwens LCM, Balentine DA, Wiseman SA, Bouwens LCM. The chemistry of tea flavonoids. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2006;37(8):693-704.
3. Sun C-L, Yuan J-M, Koh W-P, Yu MC. Green tea, black tea and breast cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Carcinogenesis*. 2006;27(7):1310-5.
4. Harbowy ME, Balentine DA. Tea Chemistry. *Crit Rev Plant Sci*. 1997;16(5):415-80.
5. Cancro da Mama [Internet]. Liga Portuguesa Contra o Cancro. [citado a 23 de Abril de 2017]. Disponível em: <https://www.ligacontracancro.pt/cancro-da-mama/>
6. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v8-30.
7. Factores de Risco [Internet]. Liga Portuguesa Contra o Cancro. [citado a 23 de Abril de 2017]. Disponível em: <https://www.ligacontracancro.pt/cancro-da-mama-factores-de-risco/>
8. Cancer: Cancer prevention [Internet]. WHO; 2017 [citado a 23 de Maio de 2017]; Disponível em: <http://www.who.int/cancer/prevention/en/>
9. Xiang L, Wang A, Ye J, Zheng X, Polito CA, Lu J, et al. Suppressive Effects of Tea Catechins on Breast Cancer. *Nutrients*. 2016;8(8):458.
10. Lambert JD, Yang CS. Mechanisms of cancer prevention by tea constituents. *J Nutr*. 2003;133(10):3262S-3267S.
11. Cabrera C, Artacho R, Gimenez R. Beneficial effects of green tea - A review. *J Am Coll Nutr*. 2006;25(2):79-99.
12. Braakhuis AJ, Campion P, Bishop KS. Reducing breast cancer recurrence: The role of dietary polyphenolics. *Nutrients*. 2016;8(9):547.
13. Inoue M, Robien K, Wang R, Van Den Berg DJ, Koh W-P, Yu MC. Green tea intake, MTHFR/TYMS genotype and breast cancer risk: the Singapore Chinese Health Study. *Carcinogenesis*. 2008 Oct;29(10):1967-72.
14. Wu AH, Tseng C-C, Van Den Berg D, Yu MC. Tea intake, COMT genotype, and breast cancer in Asian-American women. *Cancer Res*. 2003 Nov 1;63(21):7526-9.
15. Yuan J-M, Koh W-P, Sun C-L, Lee H-P, Yu MC. Green tea intake, ACE gene polymorphism and breast cancer risk among Chinese women in Singapore. *Carcinogenesis*. 2005 Mar 31;26(8):1389-94.
16. Zhang M, Holman CDJ, Huang J -p., Xie X. Green tea and the prevention of breast cancer: a case-control study in Southeast China. *Carcinogenesis*. Oxford University Press; 2006 Nov 27;28(5):1074-8.
17. Shrubsole MJ, Lu W, Chen Z, Shu XO, Zheng Y, Dai Q, et al. Drinking green tea

modestly reduces breast cancer risk. *J Nutr.* 2009 Feb 23;139(2):310-6.

18. Li M, Tse LA, Chan W, Kwok C, Leung S, Wu C, et al. Evaluation of breast cancer risk associated with tea consumption by menopausal and estrogen receptor status among Chinese women in Hong Kong. *Cancer Epidemiol.* 2016 Feb;40:73-8.

19. Wu AH, Yu MC, Tseng C-C, Hankin J, Pike MC. Green tea and risk of breast cancer in Asian Americans. *Int J Cancer.* 2003;106(4):574-9.

20. Dai Q, Shu X-O, Li H, Yang G, Shrubsole MJ, Cai H, et al. Is Green Tea Drinking Associated With a Later Onset of Breast Cancer? *Ann Epidemiol.* 2010 Jan;20(1):74-81.

21. Key TJ, Sharp GB, Appleby PN, Beral V, Goodman MT, Soda M, et al. Soya foods and breast cancer risk: a prospective study in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Br J Cancer.* 1999 Dec;81(7):1248-56.

22. Nagano J, Kono S, Preston DL, Mabuchi K. A prospective study of green tea consumption and cancer incidence, Hiroshima and Nagasaki (Japan). *Cancer Causes Control.* 2001 Aug;12(6):501-8.

23. Imai K, Suga K, Nakachi K. Cancer-Preventive Effects of Drinking Green Tea among a Japanese Population. *Prev Med.* 1997 Nov;26(6):769-75.

24. Zhu BT. Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-mediated methylation metabolism of endogenous bioactive catechols and modulation by endobiotics and xenobiotics: importance in pathophysiology and pathogenesis. *Curr Drug Metab.* 2002 Jun;3(3):321-49.

25. Liehr JG, Ricci MJ. 4-Hydroxylation of estrogens as marker of human mammary tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A. National Academy of Sciences;* 1996 Apr 16;93(8):3294-6.

26. Rueckschloss U, Quinn MT, Holtz J, Morawietz H. Dose-dependent regulation of NAD(P)H oxidase expression by angiotensin II in human endothelial cells: protective effect of angiotensin II type 1 receptor blockade in patients with coronary artery disease. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2002 Nov 1;22(11):1845-51.

27. Ying C-J, Xu J-W, Ikeda K, Takahashi K, Nara Y, Yamori Y. Tea polyphenols regulate nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase subunit expression and ameliorate angiotensin II-induced hyperpermeability in endothelial cells. *Hypertens Res.* 2003 Oct;26(10):823-8.

28. Navarro-Perán E, Cabezas-Herrera J, García-Cánovas F, Durrant MC, Thorneley RNF, Rodríguez-López JN. The antifolate activity of tea catechins. *Cancer Res.* 2005;65(6):2059-64.

29. Perva-Uzunalić A, Škerget M, Knez Ž, Weinreich B, Otto F, Grüner S. Extraction of active ingredients from green tea (*Camellia sinensis*): Extraction efficiency of major catechins and caffeine. *Food Chem.* 2006 Jun;96(4):597-605.

30. Seely D, Mills EJ, Wu P, Verma S, Guyatt GH. The Effects of Green Tea Consumption on Incidence of Breast Cancer and Recurrence of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Integr Cancer Ther.* 2005 Jun 1;4(2):144-55.

31. Firmino LA, Miranda MPS. Polifenóis totais e flavonoides em amostras de chá verde (*Camellia sinensis* L.) de diferentes marcas comercializadas na cidade de Salvador-BA. *Rev Bras Plantas Med.* 2015;17(3):436-43.

32. Liang YR, Ye Q, Jin J, Liang H, Lu JL, Du YY, et al. Chemical and Instrumental Assessment of Green Tea Sensory Preference. *Int J Food Prop.* 2008;11(2):258-72.