CETOX
Centro de Estudos Toxicológicos
Universidade Federal do Ceará
Boletim 04

Chá verde (*Camellia sinensis*): Hepatoprotetor ou Hepatotóxico?

O consumo de chá no mundo é muito grande, estando em segundo lugar, depois do consumo de água. O chá é preparado de folhas secas de *Camellia sinensis*, podendo ser classificado em chá preto, oolong(tipo de chá preto parcialmente fermentado antes da secagem) e chá verde. Essa classificação depende de diferenças no processo de fabricação e do tempo de fermentação[1].

Entre os diferentes tipos de chá, o chá verde é a fonte mais abundante de compostos fenólicos, principalmente na forma de ácido gálico e seus derivados, catequinas. As principais catequinas são galato de 3-epigalocatequina, epigalocatequina, galato de 3-epicatequina e epicatequina[1].

O chá verde está entre as bebidas mais consumidas nos Estados Unidos, sendo utilizado muitas vezes como suplemento alimentar2. No Brasil, não dispomos de dados de consumo, mas a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) refere 70 produtos contendo em sua composição o chá verde, os quais são isentos de registro nessa agência, pois estão cadastrados como alimentos. Além destes, três produtos que contém chá verde necessitam registro na ANVISA, pois dois se enquadram na categoria de alimentos para dietas com ingestão controlada de açucares e um como alimento com alegação de propriedade funcional e/ou de saúde[3].

Na literatura, foram encontrados relatos sobre dano hepático associado à ingestão de chá verde. O extrato etanólico de *C. sinensis* foi empregado no tratamento da obesidade moderada, complementado mediante dieta. Sua ação se processa através de dois mecanismos, por um lado inibe as lipases pancreáticas e gástricas e por outro lado estimula a termogênese, o que resulta na redução e atraso da absorção de lipídeos e no incremento de gasto energético[4].

Preocupados com a segurança dos usuários, o Centro de Estudos em Toxicologia (CETOX), subunidade do Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM) do Departamento de Farmácia da UFC, realizou revisão da literatura científica com o propósito de investigar esse fato.

Em maio de 2003, na França, autoridades de saúde pública e laboratórios da Arkopharma, fabricante do Exolise®, registraram 13 eventos adversos com manifestação de hepatotoxidade atribuída a esse produto. Exolise® é um extrato etanólico seco a 80% de C. sinensis, padronizado a 25% de catequinas, expressas

como galato de epigalocatequina, contendo de 5 a 10% de cafeína. Considerando os riscos associados ao uso do Exolise® maiores do que os potenciais benefícios à saúde, a autorização para a comercialização desse produto foi sucessivamente suspensa pelas agências reguladoras da França e Espanha. Finalmente, o produto foi também removido do comércio em outros países onde era disponível (Bélgica e Reino Unido) pelo próprio fabricante[5].

Dois artigos de revisão sobre relatos de casos de hepatotoxicidade associada ao chá verde foram comparados por Stickel et al 2. Um deles é uma revisão sistemática dos casos possíveis de acesso no Pubmed, EMBASE e bases de dados de Farmacovigilância dos Estados Unidos, Canadá, Reino Unido e Austrália, realizada pela Farmacopéia dos Estados Unidos da América. Esta refere 34 relatos de casos isolados de dano hepático seguindo-se a ingestão de diferentes preparações de chá verde. Desses casos, 27 foram considerados como “possíveis” e 7 como “prováveis” de estarem associados à ingestão de chá verde, de acordo com o algoritmo de causalidade de Naranjo6. O outro artigo de revisão por Mazzanti et al., utilizando o Medline, também revelou 34 relatos de casos de ingestão de chá verde e ocorrência de dano hepático[7].

Stickel et al. observaram que embora tenha havido sobreposição de alguns relatos, os mesmos não foram idênticos, e juntos os referidos artigos fornecem detalhes de 58 casos de hepatotoxicidade associada à ingestão de diversas preparações de C. sinensis, tais como infusões, folhas pulverizadas e extratos tanto aquosos quanto hidroalcoólicos. Dentre esses casos houve um relato de morte[2].

Segundo Stickel et al., o exame histológico do fígado de pacientes envolvidos nesses casos revelou reações inflamatórias, colestase, eventualmente esteatose e necrose. No entanto, esses autores recomendam cautela ao atribuir exclusivamente ao chá verde a causa do dano hepático, visto que, em vários casos, os pacientes estavam usando juntamente com o chá verde outros produtos com hepatotoxicidade relatada, tais como Cassia angustifólia, Hydroxycut e Ephedra sinica[2].

Gloro et al. chamam a atenção para outros fatores que podem intensificar a hepatoxicidade devida ao chá verde, citando a ingestão de álcool, emprego de regime de emagrecimento e uso de paracetamol em situação de deficiência de glutationa, o que pode agravar o dano hepático devido a ação de radicais livres5.

Além dos casos referidos anteriormente, Stickel et al. relatam mais dois. Um deles refere paciente que desenvolveu hepatite colestática com seis meses de uso de Densitive® (Kerastase Nutritientes, L'Oréal), um produto que contem C. sinensis. O outro caso envolveu paciente que ingeria regularmente infusões das folhas de C. sinensis, o qual manifestou icterícia, perda de peso e hepatite subaguda[2].

Dois casos adicionais foram encontrados através desta revisão, um deles relata a manifestação de hepatite fulminante devida ao uso pelo paciente de suplemento alimentar contendo chá verde8. O outro caso é de um paciente que manifestou hepatite após ter ingerido de 4 a 6 xícaras de infusões das folhas de C. sinensis, diariamente, durante 6 meses[9].

No Brasil, no período de janeiro de 1999 a março de 2009, foram efetuadas voluntariamente ao Sistema Nacional de Farmacovigilância, coordenado pela ANVISA, 04 notificações de reações adversas devidas a um produto contendo C. sinensis, em associação com Malva silvestre, cardo e casca de limão, comercializado como suplemento alimentar. Foi notificada, também, uma suspeita de hepatite tóxica associada ao uso do mesmo produto. Há notificação de um caso de hepatite relacionada a outro produto, composto pela associação de C. sinensis eOrtosiphon stamineus (chá de jabá), cujo registro foi cancelado pela referida agência[10].

O mecanismo pelo qual é exercida a hepatotoxicidade atribuída ao chá verde ainda não foi elucidado, mas pode estar relacionado ao seu constituinte mais abundante, galato de 3-epigalocatequina[1].

Testada em hepatócitos de fígado de rato isolados, galato de 3-epigalocatequina (EGCG) manifestou citotoxicidade, cujo mecanismo parece envolver toxicicidade mitocondrial e formação de espécies reativas de oxigênio (atividade pro-oxidante). Além de EGCG, galato de 3-epicatequina e outros componentes do chá verde mostraram-se igualmente citotóxicas, porém menos potentes em comparação a EGCG[1].

A hepatotoxicidade de galato de 3-epigalocatequina foi também demonstrada in vivo. Administrada na dose de aproximadamente 120 mg/kg, por via intraperitoneal (i.p.), em camundongos, EGCG causou aumento significante dos níveis da enzima alanina aminotransferase (ALT) no plasma, comparado ao controle. Na dose de 150 mg/kg (i.p.), EGCG causou a morte de 100% dos camundongos tratados em menos de 24 horas[1].

Nos artigos encontrados, muitos estudos experimentais, in vitro e in vivo, demonstrando propriedades tanto hepatoprotetoras como hepatotóxicas do chá verde são citados.

Em outra linha, ou seja, com base em evidências fornecidas por estudos clínicos em humanos, Jin, Zheng e Li, realizando revisão sistemática, demonstraram que o aumento do consumo de chá verde está associado à redução do risco de doenças hepáticas, tais como esteatose, cirrose e câncer hepático[11].

Se os riscos associados ao consumo do chá verde pesam mais do que os benefícios, isto ainda permanece indefinido. No entanto, as evidências atuais sugerem uma relação causal entre a ingestão de produtos contendo chá verde e hepatotoxicidade. Isso levou a Farmacopéia dos Estados Unidos a incluir uma declaração de cautela sobre o chá verde indicando essa possibilidade[2].

Face ao exposto, cabe aqui a sugestão de que Agência Nacional de Vigilância Sanitária tome as providências necessárias para proteger a população dos possíveis riscos identificados.

REFERÊNCIAS CONSULTADAS

1. GALATI, G. et al. Cellular and in vivo hepatotoxicity caused by green tea phenolic acids and catechins. Free Radic. Biol. Med., v. 40, p. 570-580, 2006.
2. STICKEL, F. et al. Review of liver injury associated with dietary supplements. Liver Int., v. 31, p. 595–605, 2011.

3. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. Alimentos: consulta a bancos de dados. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/alimentos/banco.htm>. Acesso em: 15 out. 2012.

4. WAFA, Y.A. et al. Hepatits aguda inducida por Camellia sinensis (té verde). An. Med. interna, v. 22, n. 6, p. 268, 2005.
5. GLORO, R. et al. Fulminant hepatitis during self-medication with hydroalcoholic extract of green tea. Eur. J.Gastroenterol. Hepatol., v. 17, p. 1135-1137, 2005.

6. SARMA, D.N. et al. Safety of green tea extracts: a systematic review by the US Pharmacopeia. Drug Saf., v. 31, n. 6, p. 469-484, 2008.

7. MAZZANTI, G. et al. Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. Eur. J. Clin.Pharmacol., v. 65, p. 331-341, 2009.

8. YELLAPU, R. K. et al. Acute liver failure caused by 'fat burners' and dietary supplements: a case report and literature review. Can. J Gastroenterol., v. 25, n. 3, p. 157-160, 2011.

9. ROHDE, J.; JACOBSEN, C.; KROMANN-ANDERSEN, H. Toxic hepatitis trigged by green tea. Ugeskr Laeger, v. 173, n. 3, p. 205-206, 2011.

10. BALBINO, E. E.; DIAS, M. F. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. Rev. Bras. Farmacogn., v. 20, n. 6, p. 992-1000, 2010.

11.JIN, X.; ZHENG, R.H.; LI, Y.M.. Green tea consumption and liver disease: a systematic review. Liver Int., Zhejiang, v. 28, p. 990-6, 2008.