Revista de Ciências
Farmacêuticas
Básica e Aplicada
Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences

Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2010;31(3):133-142
ISSN 1808-4532

Uso do chá preto (*Camellia sinensis*) no controle do diabetes mellitus

Silva, S.R.S.[1]*; Oliveira, T.T.[2]; Nagem, T.J.[1]

[1]LAPRONA, Departamento de Química, ICEB, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, Minas Gerais.
[2]BIOFARMACOS, Departamento de Bioquímica, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais.

Recebido 05/08/2010 / Aceito 26/10/2010

RESUMO

Diabetes mellitus é uma doença que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, sendo caracterizada por distúrbios que alteram o metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas. Os hábitos alimentares exercem um papel muito importante para o seu controle e a ingestão do chá preto (*Camellia sinensis*), uma das bebidas mais consumidas no mundo, está associada a vários benefícios sobre a saúde, principalmente no controle de doenças crônicas, como o diabetes, e suas complicações. Este artigo apresenta uma revisão atualizada dos estudos sobre a utilização do chá, principalmente o chá preto, seus constituintes, metabolismo e mecanismos de ação e seu emprego como nutracêutico no controle do diabetes.
Palavras-Chave: Chá preto. *Camellia sinensis*. Diabetes mellitus. Dieta.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é considerado um problema de saúde mundial por ser de prevalência elevada e incidência crescente, além de associar-se a complicações crônicas que oneram os sistemas de saúde e pioram a qualidade e a expectativa de vida de seus portadores (Silva & Mura, 2007; Wild et al., 2004).

Na América Latina, o DM afeta quase 19 milhões de pessoas. A estimativa para 2025 é que esse número atinja a marca de 65 milhões de pessoas nas Américas (Organização Pan-Americana de Saúde, 2007). Nos Estados Unidos, de acordo com a Associação Americana do Diabetes, 7% da população possui a doença e quatro novos casos são diagnosticados por dia (American Diabetes Association, 2006). Os custos do tratamento dos pacientes com diabetes e suas complicações são também elevados (American Diabetes Association, 2003) e tendem a crescer juntamente com o aumento das complicações advindas da doença.

Autor correspondente: S.R.S. Silva - Departamento de Bioquímica - Universidade Federal de Viçosa - Campus Universitário - Vila Gianeti, casa 26 - CEP. 36570-000 - Viçosa - MG - Brasil-telefone (31)3899-2375-Fax (31)3899-2374 - e-mail:silrss@yahoo.com.br

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a previsão para o número de casos de DM em 2030 em todo mundo é de 366 milhões. Países como Índia, EUA e China apresentam estimativas de, respectivamente, 79,4, 30,3 e 42,3 milhões de casos para o referido ano. Os menores índices são esperados para o Japão, Bangladesh e Brasil, que correspondem a, respectivamente, 8,9, 11,1 e 11,3 milhões de casos (Wild et al., 2004). O n° de óbitos atribuídos ao diabetes é também elevado; só em 2000, cerca de 2 a 3% dos casos de morte em países pobres e 8% em países como EUA e Canadá foram associados à doença (Roglic et al., 2005). No Brasil, a taxa de mortalidade por diabetes é de 41,8 óbitos por 100 mil habitantes (Organização Pan-Americana de Saúde, 2005).

A proposta desta revisão é apresentar informações científicas recentes sobre o uso do chá (*Camellia sinensis*), principalmente o chá preto, no controle do diabetes mellitus tipo 2 e de outras patologias relacionadas à doença, bem como a importância da dieta para esse controle.

CARACTERIZAÇÃO DA DOENÇA

O diabetes mellitus corresponde a um grupo de doenças metabólicas de etiologia múltipla, caracterizadas por hiperglicemia, dislipidemias e obesidade resultantes de defeitos na secreção ou na ação da insulina ou em ambas. A hiperglicemia crônica está associada, em longo prazo, a danos, disfunções e insuficiências de vários órgãos, principalmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos, apresentando alterações no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas (Silva & Mura, 2007; George & Ludvik, 2000).

O stress oxidativo exerce uma contribuição considerável na patogenesia do diabetes (Murugan & Pari et al., 2006), que, por sua vez, também aumenta a produção de espécies oxigênio reativas (ROS) por auto-oxidação da glicose e/ou glicosilação não enzimática de proteínas (Huebschmann et al., 2006). A geração de ROS pode levar à peroxidação lipídica e formação de produtos reativos, que podem estar envolvidos em danos celulares e teciduais significativos (Mustata et al., 2005).

Atualmente, o DM classifica-se em dois tipos principais da doença, conhecidas como *diabetes tipo 1* e *diabetes tipo 2*. O primeiro é observado principalmente em crianças e jovens e resulta de uma destruição geralmente

autoimune das células β pancreáticas, de causas pouco conhecidas; já o segundo é bem mais comum e tem aumentado significativamente em todo mundo (Kaushik et al., 2008), ocorrendo principalmente em adultos, sem haver dependência de insulina. É caracterizada por uma resistência variável a insulina, gerada principalmente pela obesidade, podendo ocorrer ainda relativa deficiência na produção desse hormônio. O risco de se desenvolver DM tipo 2 aumenta com a idade, ganho de peso e inatividade física (Silva & Mura, 2007). Mudanças no estilo de vida, incluindo hábitos alimentares saudáveis, prática de exercícios regulares e uso adequado de hipoglicemiantes orais e insulina, quando necessário, melhoram a qualidade de vida dos pacientes que possuem o DM tipo 2 (Kaushik et al*.,* 2008).

Aproximadamente um terço dos pacientes com DM tipo 2 utilizam os hipoglicemiantes orais para estimular a secreção de insulina. Tais medicamentos muitas vezes causam hipoglicemia e possuem efeitos adversos que aumentam as complicações da doença (Burcelin et al., 1999).

IMPORTÂNCIA DAS PLANTAS MEDICINAIS E DA DIETA NO CONTROLE DO DIABETES

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 60 a 80% da população nos países em desenvolvimento dependem essencialmente de plantas para cuidar de sua saúde devido à pobreza e à falta de acesso à medicina tradicional (Pilla et al*.,* 2006; Medeiros et al., 2004; Li et al., *2004.*). Diante desse quadro, a OMS possui uma política que visa estimular todos os países a incluírem em seus sistemas públicos de saúde práticas complementares e alternativas, como a fitoterapia, integradas às técnicas da medicina convencional. Seguindo essa recomendação, o Brasil aprovou a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde, de acordo com a Portaria nº 971 do Ministério da Saúde (2006) e a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, através do Decreto n° 5813/2006 (Brasil, 2006a; Brasil, 2006b).

No Brasil, a utilização de plantas medicinais como alternativa terapêutica é resultante da forte influência cultural dos indígenas, das tradições africanas e da cultura europeia trazida pelos colonizadores (Almeida, 2000).

A flora brasileira, aliada às influências e plantas trazidas pelos colonizadores, transformou o Brasil em um verdadeiro celeiro, onde plantas nativas e exóticas aqui aclimatadas são utilizadas pela população, principalmente na forma de chás e na alimentação (Chen et al., 2007), para os mais variados tipos de patologias (Albuquerque et al., 2007; Agra et al., 2007; Anjo, 2004), inclusive o diabetes mellitus (Cavalli et al., 2007; Pinto et al., 2006; Negri, 2005; Barbosa-Filho et al., 2005; Okine et al., 2005).

Os hábitos alimentares têm sido de grande importância no controle de doenças crônicas como o DM tipo 2 (Giada & Mancini-Filho, 2006; Pereira et al*.,*2002, ADA, 1999). Os alimentos funcionais são definidos como qualquer substância ou componente de um alimento que proporciona benefícios para a saúde, inclusive a prevenção e o tratamento de doenças. Tais produtos englobam os nutrientes isolados, os produtos de biotecnologia, os suplementos dietéticos, os alimentos geneticamente modificados e até mesmo os alimentos processados e derivados de plantas (Pollonio, 2000).

Para Borges (2001), os alimentos devem exercer um efeito metabólico ou fisiológico que contribua para a saúde física e para a redução do risco de desenvolvimento de doenças crônicas. Kaushik et al., (2008) destacam a importância do consumo de plantas na alimentação para o controle do DM, principalmente nos países em desenvolvimento, por serem de fácil acesso, culturalmente aceitáveis, economicamente viáveis e livres de efeitos colaterais, quando comparadas às drogas utilizadas no tratamento do diabetes.

Oliveira et al., (2002b) observaram que a administração de antocianina e da própolis, rica em flavonoides e compostos fenólicos, em doses de 20 mg e 150 mg, respectivamente, em coelhos diabéticos, reduziram os níveis de glicose e triacilglicerídeos nesses animais. A antocianina foi mais eficaz em induzir a queda dos níveis de glicose, com reduções de 10,78% aos sete primeiros dias de tratamento, 10,54% aos 14 dias, 17,33% aos 21 dias e 28,09% aos 28 dias. Já a própolis apresentou redução de 22,69% aos 28 dias. Observou-se redução dos percentuais de variação de triacilgliceróis em 22,74% pela antocianina e 22,60% pelo tratamento com própolis aos 28 dias. A administração de antocianina não ocasionou efeitos adversos significativos no metabolismo hepático de coelhos saudáveis (Ribeiro et al., 2006).

USO DO CHÁ (*Camellia sinensis*) NA DIETA

O chá é uma das bebidas mais populares consumidas no mundo e, por estar presente na dieta com frequência, sendo ingerido duas ou três vezes ao dia pelas pessoas, exerce um papel muito importante no controle de doenças como o diabetes (Kaushik et al., 2008; Santayana et al.,2005).

A espécie vegetal *Camellia sinensis* (L.) Kuntze é um arbusto ou árvore de pequeno porte da família *Theaceae*, de origem asiática, bem adaptada e cultivada no Brasil (Duarte & Menarim, 2006). Os principais tipos de chás provenientes dessa espécie são distinguíveis pelo seu processamento, sendo eles o chá verde (green tea), branco (white tea), amarelo, oolong (red tea), e preto (black tea) (Cheng, 2006). As folhas de *C. sinensis* se oxidam rapidamente após a coleta e interromper esse processo de oxidação em um estado predeterminado, através da remoção da água das folhas via aquecimento, produz os diferentes tipos de chá (Novak et al., 2010; Dufresne & Farworth, 2001). O termo fermentação é comumente utilizado na descrição desse processo; por isso se diz que uma das principais diferenças entre os chás é o grau de fermentação a que são submetidos (Mackenzie et al., 2007). As características de cada um deles são descritas a seguir:

O chá verde é totalmente não fermentado e preparado a partir das folhas jovens, que são colhidas antes de estarem completamente desenvolvidas. As folhas são expostas a vapor d'água e depois a altas temperaturas com a finalidade de inativar as enzimas e parar a oxidação. São rapidamente secas e enroladas ainda quentes para a formação do chá verde (Alonso, 1998). A eliminação de enzimas, a secagem

e a mistura são os processos básicos para a preparação do chá verde.

O chá branco é preparado a partir de folhas jovens retiradas antes que as flores desabrochem (novos botões que cresceram) e que não sofreram efeitos de oxidação; os botões foliares podem estar protegidos da luz do sol para prevenir a formação de clorofila. A maioria dos chás brancos é produzida na província de Fujian, China. O Pai Mu Tan é um tipo de chá branco classificado como "Especial" devido ao seu processo de preparo ser complexo e sua produtividade baixa. O processo básico para preparação do Chá Branco consiste em secar, desidratar, selecionar, aquecer (vaporização), cortar e misturar as folhas (Wikipédia, 2010).

O chá amarelo possui produção semelhante à do verde, porém, com secagem mais lenta, em que as folhas úmidas repousam até amarelecerem. Geralmente, o chá é de uma aparência amarelo-esverdeada, com um aroma diferente daqueles do chá branco e verde. Se for preparado com outras ervas, o seu aroma pode ser confundido com o dos outros chás - preto, verde ou branco. São chás de alta qualidade, servidos com frequência nas cortes imperiais (Wikipédia, 2010).

O chá oolong, também conhecido como chá vermelho, é submetido a um processo de fermentação mediana (intermediária entre o chá verde e o preto). A primeira etapa de preparação do chá oolong é a eliminação das enzimas. Em seguida, as folhas são misturadas e permanecem secando por um tempo determinado. Posteriormente, ocorrem as etapas de fermentação, em que o chá vermelho irá adquirir a sua coloração característica e a secagem final (Alonso, 1998).

O chá preto é totalmente fermentado (Balentine et al., 1997). As principais etapas para a sua preparação consistem na desidratação das folhas e caules frescos, mistura das folhas e caules já secos, fermentação (o sabor e a coloração específicos do chá preto são acentuados nessa etapa) e secagem através de evaporação de toda a água presente nas folhas e caules. As folhas frescas, as gemas e a porção terminal do caule coletadas são secas à temperatura ambiente e passadas em máquinas rotativas para a destruição tissular. Após essa etapa, as folhas são colocadas em um ambiente frio para que ocorra a fermentação por processos de oxidação enzimática e, em seguida, são expostas a altas temperaturas em telas metálicas até que adquiram uma consistência dura e quebradiça (Alonso, 1998). Quando comparado aos demais chás provenientes da árvore de *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, o chá preto apresenta um sabor mais forte e acentuado, o que ocorre devido ao processo de fermentação. O odor aromático é devido à presença de compostos voláteis, formados durante as operações de fermentação e secagem, que são: derivados cetônicos (resultantes da degradação de carotenos), hexenal (formado pela oxidação de ácidos graxos insaturados) e heterocíclicos diversos (produtos da oxidação e rearranjo estrutural de monoterpenos) (Simões et al., 2003).

A maior parte de todo o chá produzido mundialmente corresponde ao chá preto (77%), que é consumido principalmente nos países ocidentais (Henderson et al., 2002).

Khan & Mukhtar, (2007) relatam que as propriedades medicinais do chá preto e verde de *Camellia sinensis* podem auxiliar no tratamento de doenças cardiovasculares, diabetes e câncer. Sato & Miyata, (2000) discutem as propriedades nutracêuticas do chá e como sua ingestão pode beneficiar a saúde.

Em pacientes não obesos, o chá preto reduziu os níveis de glicose, o que indica que o mesmo pode ser incluído em estratégias de saúde pública para o controle do diabetes (Polychronopoulos et al., 2008).

De acordo com Dufresne & Farworth (2001), o consumo do chá também está associado a hábitos nutricionais saudáveis e a um estilo de vida mais calmo, pois envolve verdadeiros rituais em que a ingestão dos alimentos está associada a um estado mental tranquilo e relaxado, como ocorre na China, Japão e Inglaterra.

Cada vez mais pesquisas têm demonstrado o impacto positivo do chá preto sobre o diabetes e suas complicações (Fujita & Yamagami, 2008; Gardner et al., 2007; Faria et al., 2006). A pesquisa dos processos oxidativos celulares, bem como de agentes oxidantes e antioxidantes, tem recebido atenção especial (Thomas et al., 2008), pois tais mecanismos estão diretamente associados a doenças como diabetes e câncer e a doenças cardiovasculares e neurodegenerativas (Banz et al., 2007; Meghana et al., 2007; MacCune & Jonhs, 2007; Oliveira et al., 2002a; Siddiqui et al., 2004).

Gomes et al., (1995) observaram que o chá preto exerceu um efeito curativo sobre as células β pancreáticas, enquanto o chá verde produziu efeito mais preventivo, o que indica maior eficiência do chá preto em reduzir a glicose sanguínea em condições experimentais. Mackenzie et al., (2007) relataram que tanto o chá preto quanto o chá verde não são capazes de exercer efeitos hiperglicêmicos em adultos com DM tipo 2.

A administração de chá preto de origem africana em ratos diminuiu a elevação da glicose sanguínea durante a alimentação e também promoveu a redução de peso (Shoji & Nakashima, 2006). Abbas et al., (1999) observaram um aumento no número de peroxissomos hepáticos e na hidroxilação microssomal do ácido láurico em ratos tratados com chá verde e preto.

A ingestão de chá também pode afetar as funções reprodutivas. Em um estudo com 210 mulheres, a ingestão de 1 ½ xícara ou mais diariamente duplicou as chances de concepção em cada ciclo menstrual (Caan et al., 1998).

Vários estudos discutem a eficácia das propriedades antioxidantes dos chás preto e verde (Gardner et al., 2007). Tais atividades também têm despertado grande interesse da indústria alimentícia, preocupada com a "promoção" da saúde. Nesse sentido, extratos de chá verde são adicionados a chicletes e balas para reduzir cáries e melhorar o mau hálito (Yamamoto et al., 1997).

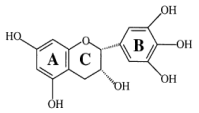
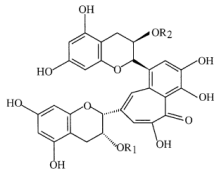
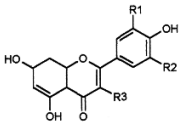
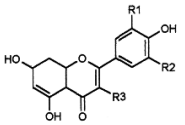
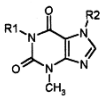
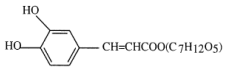
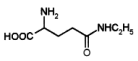
CONSTITUINTES QUÍMICOS PRESENTES NO CHÁ PRETO

Dos diversos compostos presentes em *Camellia sinensis*, os polifenóis, principalmente os flavonoides, têm despertado a atenção dos pesquisadores devido a suas ações antioxidantes (Maniann et al., 2007), antiateroscleróticas (Pereira & Abdalla, 2006), hipoglicemiantes e anticancerígenas (Machado et al., 2008; Negri, 2005; Havstenn, 2002; Wang et al., 2000).

Epicatequina (EC), epigalocatequina (EGC) e epigalocatequina galato (EGCG) são os principais compostos presentes nos chás derivados de *C. sinensis* (Khan & Mukhtar, 2007). Todavia, as catequinas são mais abundantes nas folhas frescas e no chá verde (Dufresne & Farworth, 2001).

No chá preto, tais compostos estão oxidados ou condensados a moléculas mais complexas, tais como as theaflavinas diméricas e thearubiginas poliméricas, formadas durante o processo de fermentação (Muthumani & Senthil, 2007; Haslan, 2003). Cerca de 60 a 80% das catequinas são convertidas em thearubiginas durante o processamento do chá preto; porém, sua classificação é mais complexa devido às dificuldades de extração, isolamento e caracterização estrutural das mesmas. Uma proposta das estruturas de theaflavinas e thearubiginas está representada na Tabela 1.

Tabela 1 - Principais componentes presentes nos chás preto e verde

Classe	Compostos	% peso seco		Estrutura química	Fonte
		Chá preto	Chá verde		
Catequinas	Epigalocatequina	10-12	30-42	 epigalocatequina	b
Flavonoides polimericos	Theaflavinas	3-6		 theaflavinas	b
	Thearubiginas	12-18		 thearubiginas	c
Flavonóis	Quercetina, Kaempferol Rutina	6-8	5-10	 flavonol	a
Metilxantinas	Cafeína	8-11	7-9	 metilxantina	a
Ácidos fenólicos	cafeíco, quínico e gálico	10-12	2	 ácido cafeioil-quínico	
Aminoácidos	Teamina	13-15	4-6	 teamina	a
Carbohidratos		15			
Proteinas		1			
Minerais		10			
Voláteis		< 0,1			

Fonte: Dufresne & Farnworth, 2001[a]; Kilmartin & Hsu, 2003[b]; Khan & Mukhtar, 2007[c].

De acordo com Khan & Mukhtar (2007), os processos de formação das thearubiginas são completamente desconhecidos. Provavelmente as catequinas que são formadas durante a fermentação do chá são as responsáveis pela produção das theaflavinas, bisflavanóis e ácidos epitheaflavilicos, que sofrem posterior incorporação de seus produtos de oxidação levando a formação das thearubiginas. Na composição do chá preto predominam quatro theaflavinas: theaflavina simples (TF), theaflavina-3-galato (TF-3-g), theaflavina-3o-galato (TF-3o-g) e theaflavina-3,3o-digalato (TF-3,3o-dg), além de outras theaflavinas menores (Davies et al., 1992). As várias theflavinas produzidas por dimerização oxidativa e catalisadas por enzimas polifenol oxidases (PPO) na fase de processamento do chá preto contribuem para cor e flavor únicos do chá preto juntamente com as therubiginas (Sharma et al., 2009; Wang et al., 2000).

Além das catequinas, as folhas frescas e processadas (chás verde, oolong e preto) contêm ainda outros compostos fenólicos, tais como flavonols (miricetina, quercetina e kaempferol) e seus glicosídeos correspondentes (Khan & Mukhtar, 2007), bem como ácidos fenólicos e taninos (Kilmartin & Hsu, 2003; Wiseman et al., 2001).

Os principais componentes encontrados nos chás preto e verde estão listados na Tabela 1.

METABOLISMO E BIODISPONIBILIDADE

O metabolismo dos constituintes dos chás depende particularmente das estruturas químicas presentes (Pietta et al., 1998).

Pouco se sabe sobre a biodisponibilidade de compostos do chá preto, como as theflavinas e thearubiginas. Os principais dados se referem principalmente aos componentes do chá verde, ainda que o chá preto contenha uma pequena quantidade de catequinas e cerca de 8% de flavonoides (Lakenbrink et al., 2000). Tanto as ingestões de chá preto quanto de chá verde resultam em um rápido aparecimento de catequinas e flavonóis no plasma (Wiseman et al., 2001).

O consumo de chá preto está associado a um aumento na excreção urinaria de ácido hipúrico em voluntários humanos (Clifford et al., 2000). O extrato de chá preto promove um aumento no metabolismo do colesterol, provavelmente devido à inibição da reabsorção dos ácidos biliares, podendo ser utilizado na prevenção da síndrome metabólica (Fujita & Yamagami, 2008).

O uso dos compostos antioxidantes pode trazer benefícios a disfunções endoteliais (Ardalan et al., 2007), bem como nos danos oxidativos que acometem as células pancreáticas no DM (Gokce & Haznedaroglu, 2007).

Estudos com biomarcadores indicam que as catequinas são eficientemente metabolizadas em humanos, indicando sua ação antioxidante *in vivo*. Epigalocatequina galato (EGCG) e outras catequinas são eficientes retiradores de ROS *in vitro*, podendo atuar também indiretamente como antioxidantes devido aos seus efeitos sobre a atividade enzimática (Higdon & Frei, 2003). Tanto o chá preto quanto o verde podem inibir a oxidação de lipoproteínas induzida por Cu^{2+} *in vitro*. Tais atividades protetoras da oxidação das lipoproteínas têm sido associadas à prevenção de aterosclerose e outras doenças cardiovasculares (Khan & Mukhtar, 2007). Porém, estudos *in vivo* indicam que o chá preto possui maior impacto sobre a oxidação das lipoproteínas quando comparado ao chá verde (Gardner et al., 2007). O chá preto também aumenta a resistência do LDL e a oxidação em uma concentração dose-dependente. O pré-tratamento de macrófagos ou de células endoteliais de ratos com theaflavina digalato inibem em uma concentração e tempo dose-dependente a oxidação de LDL (Dufresne & Farnworth, 2001).

As catequinas sofrem glucoronidação, sulfatação e *O*-metilação no fígado de animais e humanos e os derivados *O*-metilados são excretados na bile e urina (Khan & Mukhtar, 2007; Bravo, 1998). Quando administradas oralmente a ratos, as catequinas têm sido encontradas na veia porta, indicando que sua absorção é intestinal (Khan & Mukhtar, 2007).

Estudos indicam que compostos como os taninos condensados também são absorvidos tal como as catequinas (Dufresne & Farnworth, 2001).

Quando o extrato de chá verde é consumido por pessoas sadias, EGCG, epigalocatequina (EGC) e epicatequina (EC) são encontradas no plasma em uma concentração dose-dependente que varia de 0,2 a 2% a quantidade ingerida, com pico plasmático de 1,4 a 2,4 horas após a ingestão. A meia-vida da EGCG é de cerca de cinco horas e da EGC e EC varia entre 2,5 h e 3,4 h, sendo parcialmente recuperada na urina, o que não acontece com a EGCG (Yang et al., 1999).

Os polifenóis interferem na absorção de outros componentes da dieta, tendo forte afinidade por proteínas ricas em prolina, caseína, leite e gelatina. Porém, a ingestão de leite e chá verde ou preto não afeta a concentração de polifenóis no sangue, indicando que o leite não reduz a biodisponibilidade dos polifenóis (Dufresne & Farworth, 2001). O consumo de leite e chá preto também não diminui a atividade antioxidante exibida pelo chá (Sharma et al., 2008).

Os polifenóis também interagem com íons metálicos (Havesteen, 2002), formando complexos insolúveis com o ferro que inibem sua absorção no trato gastrointestinal, o que pode levar a quadros de anemia em populações que possuem uma ingestão deficiente de ferro (Wiseman et al., 2001).

O pré-tratamento de células de medula de ratos com chá preto pode protegê-las contra a citotoxicidade causada por sais de arsênio. Os danos hepáticos em ratos podem ser suprimidos pela administração de glicosídeos flavonoídicos (Wada et al., 1999, citado por Dufresne & Farnworth, 2001) ou da fração de fibras solúveis do chá verde (Sugiyama et al., 1999, citado por Dufresne & Farnworth, 2001).

Pacientes diabéticos tratados com chá e quercetina apresentaram uma redução nos danos oxidativos observados em DNA de linfócitos (Lean et al., 1999). A administração de chá verde, cafeína e EGCG a ratos antes da ingestão de etanol promoveram a melhora de seu metabolismo por diminuir a concentração de etanol e acetaldeído na corrente sanguínea e no fígado (Kakuda et al., 1996).

A cafeína é um alcaloide pertencente ao grupo das drogas classificadas como *metilxantinas* (1,3,7-trimetilxantina) e está presente no chá preto em quantidade apreciável (Tabela 1). É uma substância lipossolúvel e aproximadamente 100% de sua ingestão

oral é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, atingindo seus níveis de pico no plasma entre 30 e 120 minutos (Sawynok & Yaksh, 1993).

MECANISMOS PROPOSTOS

Diversos estudos têm sido realizados com o intuito de se compreender os mecanismos de atuação dos chás preto e verde sobre várias doenças (Sang et al., 2005; Dufresne & Farnworth, 2001), inclusive sobre o DM e suas complicações (Khan & Mukhtar, 2007; Siddiqui et al., 2004). Os efeitos benéficos das catequinas presentes tanto no chá preto quanto no verde dependem da quantidade de chá consumida e da sua biodisponibilidade (Khan & Mukhtar, 2007).

Pesquisas recentes têm destacado múltiplas funções e vários mecanismos importantes dos compostos fenólicos no organismo, os quais não estão relacionados somente à sua atividade antioxidante direta, mas também à habilidade dessas substâncias de se ligarem a proteínas e, consequentemente, a receptores celulares e transportadores de membrana, além de exibirem capacidade de influenciar a expressão gênica, sinalização e adesão celular (Kroow & Williamson, 2005). Tais características fazem com que tais compostos possam também exercer outras funções importantes no organismo humano (Giada & Jorge Mancini Filho, 2006).

Os efeitos protetores tanto do chá preto e quanto do verde sobre a oxidação de lipoproteínas também podem contribuir para a prevenção da aterosclerose (Thomas et al., 2008; Yeomans et al., 2005; Kim & Moon, 2005).

Os flavonoides presentes nos chás preto e verde podem atuar no controle do DM de várias formas, podendo exibir efeitos hipoglicêmicos, antioxidantes ou insulino-estimulantes (Machha et al., 2007; Ardestani & Yazdanparast, 2007; Cheng, 2006; Havstenn, 2002).

Diversos estudos têm mostrado que o chá preto atua inibindo efeitos na iniciação, promoção e progressão de vários tipos de câncer (Dufresne & Farnworth, 2001). Os processos envolvidos no desenvolvimento do câncer (iniciação, promoção e progressão) são modulados por muitos fatores relacionados ao metabolismo, à dieta e a fatores externos. O acúmulo de espécies ROS pode causar danos no DNA, alterar a atividade enzimática e, dessa forma, influenciar o desenvolvimento do câncer. Estudos realizados sobre os efeitos das catequinas relatam que os mecanismos envolvidos podem ser indução da formação de ROS, inibição do citocromo P 450, ativação de enzimas da fase 2 (como a glutationa-S-transferase e quinona redutase, que catalisam a detoxificação de carcinógenos), modulação de proteínas de sinal, ligação às proteínas plasmáticas e outros que levam supressão da secreção de metaloproteínas necessárias ao funcionamento normal das células, ligação e dano ao DNA e RNA e inibição da angiogenese em células cancerosas (Friedman et al., 2007).

A administração de chá verde diminuiu a atividade dos transportadores de glicose no epitélio intestinal em experimento com cultura de células intestinais humanas, o que se acredita poder promover uma sensação de saciedade nas pessoas, diminuindo assim a ingestão de glicose na dieta (Shimizu, 1999, citado por Dufresne & Farnworth, 2001). O extrato do chá verde também se mostrou eficiente na redução dos níveis de colesterol em coelhos (Bursill et al., 2007); já a administração do chá tipo oolong em pacientes diabéticos mostrou redução significativa na glicemia (Hosoda et al., 2003).

Khan & Mukhtar, (2007) relataram que poucos estudos epidemiológicos e clínicos mostram os efeitos benéficos da EGCG isolada sobre o diabetes e a obesidade, sendo os mecanismos envolvidos baseados em dados laboratoriais. Tais mecanismos podem envolver balanço energético, sistemas endócrinos, dieta, metabolismo de lipídeos e carboidratos ou ainda o sistema redox (Sang et al., 2005; Yang et al., 2001). De acordo com Funke & Melzig (2006), o extrato seco das folhas de *C. sinensis* inibiu em 45-75% a enzima α-amilase, a qual é responsável pela quebra dos oligossacarídeos em monossacarídeos, que são absorvidos. Esse resultado constitui uma importante ferramenta para o desenvolvimento de novas terapias para o tratamento do DM tipo 2.

Todos os polifenóis presentes no chá preto exibem uma significativa atividade antioxidante, o que permite sugerir que a prevenção de doenças crônicas, como o diabetes, pode ser devido à diminuição da susceptibilidade de oxidação de proteínas de baixa densidade, supressão da citocinas inflamatórias - envolvidas no processo endotelial vascular - e consequente regulação da adesão de monócitos e moléculas (Polychronopoulos et al., 2008).

Os mecanismos de ação celular propostos para as metilxantinas são a inibição da fosfodiesterase (e, portanto, o aumento intracelular do AMP-c), o efeito direto e indireto na concentração de cálcio intracelular (via hiperpolarização da membrana celular) e o desacoplamento do cálcio intracelular, favorecendo elementos contráteis musculares e antagonizando receptores de adenosina. Acredita-se que este último seja o mais importante para explicar os efeitos farmacológicos das xantinas (Pauwels et al., 2001).

A cafeína é uma importante metilxantina presente no chá preto. Um de seus mecanismos de ação descritos reduz o limiar de excitabilidade e prolonga a duração do período ativo da contração muscular *in vitro* por aumentar a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático para o sarcoplasma e por inibir o mecanismo de recaptação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático, tornando o íon Ca+ mais disponível para a contração muscular (Sawynok & Yaksh, 1993).

Estudos indicam que os mecanismos que envolvem as propriedades antioxidantes do chá preto também protegem as células da oxidação por radicais livres. Os compostos presentes no chá preto têm a capacidade de capturar espécies reativas de oxigênio, como radicais superóxidos, oxigênio singleto, radicais hidroxila, peroxila, óxido nítrico, dióxido de nitrogênio e peroxinitritos, reduzindo seus danos aos lipídeos das membranas, proteínas e ácidos nucleicos. A EGCG é a catequina mais eficiente que reage com essas espécies reativas de oxigênio. As hidroxilas vicinais das estruturas químicas das catequinas contribuem para uma eficiente ação antioxidante, pois podem se ligar a íons metálicos e evitar a formação de radicais livres. Essas estruturas também favorecem a captura de radicais livres devido à deslocalização eletrônica. As catequinas presentes nos chás preto e verde podem ainda sofrer auto-oxidação, funcionando como prooxidantes (Khan & Mukhtar, 2007).

Vários estudos têm mostrado que uma pequena dose de chá preto é capaz de melhorar a atividade antioxidante no plasma de adultos saudáveis cerca de 30 a 60 minutos após sua ingestão. Estudos chineses mostraram que seis xícaras de chá verde ingeridas por sete dias reduziram os danos oxidativos ao DNA, a peroxidação lipídica e a geração de radicais livres (Erba et al., 2005). O consumo sistemático de chá verde ou preto encapsulados tem diminuído os biomarcadores dos processos oxidativos (Khan & Mukhtar, 2007).

CONCLUSÃO

Por ser uma bebida mundialmente difundida, socialmente aceita e economicamente viável, o chá preto está presente na dieta de milhões de pessoas em todo o mundo há muitos anos. Essas características estimulam inúmeras pesquisas que visam conhecer os efeitos benéficos do chá sobre a saúde humana e buscam estabelecer correlações entre a quantidade ingerida e os efeitos observados, principalmente no controle de doenças crônicas como o diabetes, bem como conhecer os mecanismos envolvidos nesses processos.

Classificado como um alimento funcional, o chá continua despertando o interesse de vários pesquisadores e laboratórios interessados no impacto positivo dos alimentos sobre a saúde humana.

Muitas pesquisas estão voltadas para a capacidade antioxidante dos compostos presentes no chá preto e para a compreensão dos mecanismos de atuação de tais compostos em diversas patologias, como o diabetes e suas complicações em humanos e em animais.

Embora haja significativas informações sobre consumo, composição química e mecanismos de ação do chá preto, ainda há muito que se pesquisar para se conhecer a totalidade dos benefícios de sua ingestão. Estabelecer qual o consumo médio ideal para a prevenção de doenças, definir biomarcadores para o consumo do chá e marcadores moleculares para os efeitos biológicos, elucidar claramente as estruturas das theaflavinas e thearubiginas, bem como conhecer a farmacocinética dos compostos presentes no chá preto, são alguns dos passos que contribuirão para a prevenção de doenças como o diabetes utilizando esse elemento tão expressivamente presente na dieta das pessoas.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a FAPEMIG pelo apoio financeiro, à Rede Toxifar e ao CNPq.

ABSTRACT

Use of black tea (Camellia sinensis) in the control of diabetes mellitus

Diabetes mellitus is a disease that affects millions of people around the world, characterized by abnormalities in the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins. The diet plays a very important part in its control and the intake of black tea (*Camellia sinensis*), one of the most consumed beverages in the world, is associated with several health benefits, especially in the control of chronic diseases, such as diabetes, and its complications. This paper presents an updated review of the literature on the use of teas, especially black tea - its constituents, metabolism and mechanisms of action and its use as a nutraceutical in the control of diabetes.

Keywords: Black tea. *Camellia sinensis*. Diabetes mellitus. Diet.

REFERÊNCIAS

Abbas BA, Dobrota M, Copeland E, Clifford MN, Walker R, Ioannides, C. Proliferation of hepatic peroxisomes in rats following the intake of green or black tea. Toxicol Lett. 1999; 109:69–76.

ADA. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: Functional Foods. J Am Diet Assoc. 1999; 99(10):1278-85.

Agra MF, Freitas PF, Barbosa-Filho JM. Synopsis of the plants know as medicinal and poisonous in northeast of Brasil. Rev Bras Farmacogn. 2007; 17(1):114-40.

Albuquerque UP, Monteiro JM, Ramos MA, Albuquerque ELCA. Medicinal and magic plants from a public market in northeastern Brazil. J Ethnopharmacol. 2007; 110(1):76-91.

Almeida MZ. Plantas medicinais. Salvador: Editora da Universidade Federal da Bahia (Edufba); 2000. p. 192.

Alonso JR. Tratado de fitomedicina: bases clínicas y farmacológicas. Buenos Aires, Argentina: ISIS Ediciones S. R. L.; 1998. p. 350-4.

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2006; 29(1):43-8.

American Diabetes Association. Economic costs of Diabetes in the U.S. in 2002. Diabetes Care. 2003; 26(3):917-32.

Anjo DFC. Alimentos funcionais em angiologia e cirurgia vascular. J Vasc Br. 2004; 3(2):145-54.

Ardalan MR, Tarzamni MK, Shoja MM, Tubbs RS, Rahimi-Ardabili B, Ghabili K, Khosroshahi HT. Black tea improves endothelial function in renal transplant recipients. Transplant Proc. 2007;39:1139–42.

Ardestani A, Yazdanparast R. Flavonoids as potential therapeutic agents for type 1 diabetes. Med Hypotheses. 2007; 69(4):955.

Banz WJ, Iqbal MJ, Bollaert M, Chickris N, James B, Higginbotham DA, Peterson R, Murphy L. Ginseng Modifies the diabetic phenotype and genes associated with diabetes in the male zdf rat. Phytomedicine. 2007; 14(10):681-9.

Balentine DA, Wiseman SA, Bouwens LC. The chemistry of tea flavonoids. Crit Rev Food Sci Nutr. 1997; 37:693-04.

Barbosa-Filho JM, Vasconcelos THC, Alencar AA, Batista LM, Oliveira RAG, Guedes DN, Falcão HS, Moura MD, Diniz MFFM, Modesto-Filho J. Plants and their active constituents from south, central, and north America with hypoglycemic activity. Rev Bras Farmacogn. 2005;15(4):392-413.

Borges VC. Alimentos Funcionais: prebióticos, probióticos, fitoquímicos e simbióticos. In: Waitzberg DL. Nutrição enteral e parenteral na prática clínica. São Paulo: Atheneu; 2001.

Brasil. Portaria N. 971, de 03 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. Diário Oficial, Brasília, 04 Maio, 2006a. Disponível em: <http://e-Legis.Anvisa.Gov.Br/Leisref/Public/Search.Php>.

Brasil. Decreto N. 5813, de 22 de Junho de 2006. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Diário Oficial, Brasília, 23 Junho, 2006b. Disponível em: <http://E-Legis.Anvisa.Gov.Br/Leisref/Public/Search.Php>.

Bravo L. Polyphenols: Chemistry, dietary sources, metabolism and nutritional significance. Nutr Rev. 1998; 56:317-33.

Burcelim R, Rolland E, Dolci W, Germain S, Carrel V, Thorens B. Encapsulated, genetically engineered cells, secreting glucagon-like peptide-1 for the treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Ann N Y Acad Sci. 1999; 875(18):277-85.

Bursill CA, Abbey M, Roach PDA. Green tea extract lowers plasma cholesterol by inhibiting cholesterol synthesis and upregulating the LDL receptor in the cholesterol-fed rabbit. Atherosclerosis, 2007; 193(1):86-93.

Caan B, Quesenberry CP, Coates AO. The effect of caffeine consumption on fertility. Am J Public Health. 1998; 88:270–4.

Cavalli VLO, Sordi C, Tonini K, Karlúcio GA, Muneron T, Guigi A, Roman Júnior WA. Avaliação in vivo do efeito hipoglicemiante de extratos obtidos da raiz e folha de bardana *Arctium minus* (Hill.) Bernh. Rev Bras Farmacogn. 2007; 17(1):64-70.

Chen H, Lin Y, Hsieh C. Evaluation of antioxidant activity of aqueous extract of some selected nutraceutical herbs. Food Chem. 2007; 104:1418–24.

Cheng TO. All teas are not created equal: the chinese green tea and cardiovascular health. Int J Cardiol. 2006; 108(3):301-8.

Clifford MN, Copeland EL, Bloxsidge JP, Mitchell LA. Hippuric acid as a major product associated with black tea consumption. Xenobiotica 2000; 30:317–26.

Davies AP, Goodsall C, Cai Y, Davis A, Lewis JR, Wilkins J. Black tea dimeric and oligomeric pigments –structures and formation. In: Wilson A, Clifford NN, editors. Plant polyphenols 2. Chemistry, biology pharmacology, ecology. London: Chapman and Hall; 1992. p. 555–601.

Duarte MR, Menarin DO. Morfodiagnose da anatomia foliar e caulinar de *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, Theaceae. Rev Bras Farmacogn. 2006; 16(4):545-51.

Dufresne CJ, Farnworth ER. A Review of latest research on the health promotion properties of tea. J Nutr Biochem. 2001; 12:404-21.

Erba D, Riso P, Bordoni A, Foti P, Biagi PL, Testolina G. Effectiveness of moderate green tea consumption on antioxidative status and plasma lipid profile in humans. J Nutr Biochem. 2005; 16:144- 9.

Faria F, Santos RS, Vianna LM. Consumo de Camellia sinensis em população de origem oriental e incidência de doenças crônicas. Rev Nutr. 2006; 19(2):275-9.

Friedman M, Mackey BE, Kim HJ, Lee IS, Lee SU, Kozukue E, Kozukue N. S. Structure-activity relationships of tea compounds against human cancer cells. J Agric Food Chem. 2007; 55:243-53.

Fujita H, Yamagami T. Antihypercholesterolemic effect of chinese black tea extract in human subjects with bordeline hypercholesterolemia. Nutr Res. 2008; 28:450-6.

Funke I, Melzig MF. Traditionally used plants in diabetes therapy - phytotherapeutics as inhibitors of α-amylase activity. Rev Bras Farmacogn. 2006; 16(1): 1-5.

Gardner E J, Ruxton CHS, Leeds A R. Black Tea – helpful or harmful? A review of the evidence. Eur J Clin Nutr. 2007; 61:3-18.

George P, Ludvik B. Lipids and Diabetes. J Clin Basic Cardiol. 2000; 3:159-62.

Giada MLR, Mancini Filho J. Importância dos compostos fenólicos da dieta na promoção da saúde humana. Publ Uepg Cienc Biol Saúde, Ponta Grossa. 2006; 12(4):7-15.

Gokce G, Haznedaroglu M.Z. Evaluation of antidiabetic, antioxidant and vasoprotective effects of *Posidonia oceanica* extract. J Ethnopharmacol. 2007; 115(1-4):122-30.

Gomes A, Vedasiromoni JR, Das M, Sharma R M, Ganguly D K. Anti-hyperglicemic effect of black tea (*Camellia sinensis*) in rats. J Ethnopharmacol. 1995; 45:223-6.

Haslam E. Thoughts on thearubiginas. Phytochemistry. 2003; 64:61–73.

Havstenn BH. The biochemistry and medicinal significance of the flavonoids. Pharmacol Ther. 2002; 96:67-202.

Henderson L, Gregory J, Swan G. National diet and nutrition survey: adults age 19 a 64 years. London: FSA; 2002.

Higdon JV, Frei B. Tea catechins and polyphenols: health effects, metabolism, and antioxidant functions. Crit Rev Food Sci Nutr. 2003; 43(1):89–143.

Hosoda K, Wang M, Liao M, Chuang C, Iha M, Clevidence B, Yamamoto S. Antihyperglycemic effect of oolong tea in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2003; 26(6): 1714-8.

Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, Reusch JEB. Diabetes and advanced glycoxidation end products. Diabetes Care. 2006; 29(6):1420-32.

Kakuda T, Sakane I, Takihara T, Tsukamoto S, Kanegae T, Nagoya T. Effects of tea (*Camellia sinensis*) chemical coumpounds on ethanol metabolism in ICR mice. Biosci. Biotechnol Biochem. 1996; 60:1450–4.

Kaushik G, Satya S, Khandelwal R K, Naik SN. Commonly consumede indian plant food materials in the management of diabetes mellitus. Diabetes Metabolic Syndrome Clin Res Rev. 2010; 4(1):21-40.

Khan N, Mukhtar H. Tea polyphenols for health promotion, Life Sci. 2007; 81: 519-33.

Kim C, Moon S. epigallocatechin-3-gallate causes the P21/WAF1-mediated g1-phase arrest of cell cycle and inhibits matrix metalloproteinase-9 expression in TNF--induced vascular smooth muscle cells. Arch Biochem Biophys. 2005; 435:264–72.

Kilmartin PA, Hsu CF. Characterisation of polyphenols in green, oolong, and black teas, and in coffee, using cyclic voltammetry. Food Chem. 2003; 82:501–12.

Kroow P, Williamson G. Polyphenols: dietary components with established benefits to health? J Sci Food Agric. 2005; 79(8):1081-90.

Lakenbrink C, Lapczynski S, Maiwald B, Engelhardt UH. Flavonoids an other polyphenols in consumer brews of tea and other caffeinated beverages. J Agric Food Chem. 2000; 48:2848-52.

Lean ME, Noroozi M, Kelly I, Burns J, Talwar D, Sattar N, Crozier A. Dietary flavonols protect diabetic humans lymphocytes against oxidative damage to DNA, Diabetes. 1999; 48:176-81.

Li WL, Zheng HC, Bukuru J, De Kimpe N. Natural medicines used in the traditional chinese medical system for therapy of diabetes mellitus. J Ethnopharmacol. 2004; 92: 1–21.

Maccune LM, Johns T. Antioxidant activity relates to plant part, life form and growing condition in some diabetes remedies. J Ethnopharmacol. 2007; 112(3):461-9.

Machado H, Nagem TJ, Peters VM, Fonseca CS, Oliveira TT. Flavonóides e seu potencial terapêutico. Bol Cent Biol Reprod. UFJF. 2008; 26:37.

Machha A, Achike FI, Mustafa AM, Mustafa MR. Quercetin, a flavonoid antioxidant, modulates endothelium-derived nitric oxide bioavailability in diabetic rat aortas. Nitric Oxide. 2007; 16(4):442-7.

Mackenzie T, Leary L, Brooks WB. The effect of an extract of green and black tea on glucose control in adults with type 2 diabetes mellitus: double-blind randomized study. Metabolism. 2007; 56(10):1340-4.

Manian R, Anusuya N, Siddhuraju P, Manian S. The antioxidant activity and free radical scavenging potential of two different solvent extracts of *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntz, *Ficus bengalensis* L. and *Ficus racemosa* L. Food Chem. 2007; 107(3): 1000-7.

Medeiros MFT, Fonseca VS, Andreata RHP. Plantas medicinais e seus usos pelos sitiantes da reserva rio das Pedras, Mangaratiba, RJ, Brasil. Acta Bot Bras. 2004; 18(2): 391-9.

Meghana K, Sanjeev G, Ramesh B. Curcumin prevents streptozotocin-induced islet damage by scavenging free radicals: a prophylactic and protective role. Eur J Pharmacol. 2007; 577(1-3):183-91.

Murugan P, Pari L. Antioxidante effect of tetrahydrocurcumin in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. Life Sci. 2006; 79: 1720-8.

Mustata GT, Rosca M, Biemel KM, Reihl O, Smith MA, Viswanathan A, Strauch C, Du Y, Tang J, Kern TS, Lederer MO, Brownlee M, Weiss MF, Monnier VM. Paradoxical effects of green tea (*Camellia sinensis*) and antioxidant vitamins in diabetic rats. Diabetes Care. 2005; 54:517-26.

Muthumani T, Senthil RSK. Influence of fermentation time on the development of compounds responsible for quality in black tea. Food Chem. 2007; 101:98–02.

Negri G. Diabetes melito: Plantas e princípios ativos naturais hipoglicemiantes. Rev Bras Ciênc Farm. 2005; 41(2):121-42.

Novak I, Seruga M, Komorsky-Lovric S. Characterisation of catechins in green and black teas using square-wave voltammetry and RP-HPLC-ECD. Food Chem. 2010; 122:1283–9.

Okine LKN, Nyarko AK, Osei-Kwabena N, Oppong IV, Barnes F, Ofosuhene M. The antidiabetic activity othe herbal preparation Add-199 in Mice: A comparative study with oral hypoglycaemic drugs. J Ethnopharmacol. 2005; 97(1):31-8.

Oliveira TT, Gomes SM, Nagem TJ, Costa NMB, Secom PR. Efeito de diferentes doses de flavonóides em ratos hiperlipidêmicos. Rev Nutr. 2002; 15(1):45-51.

Oliveira TT, Nagem TJ, Pinto AS, Message D, Tinoco ALA, Magalhães NM, Silva JF, Huertas AAG, Pinto JG, Pezerico GB, Tsiomis AC. Efeito de antocianina e própolis em diabetes induzida em coelhos. Medicina. Ribeirão Preto. 2002; 35:464-9.

Organização Pan-Americana de Saúde. Rede Interagencial de Informações para Saúde [online]. Brasília: OPAS; 2007. [Citado 2009 nov 20] Disponível em: <http://www.opas.org.br/ripsa/>

Organização Pan-Americana de Saúde. Rede interagencial de informações para saúde. Indicadores e dados básicos para a saúde. Brasília: OPAS; 2005.

Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS, GOLD Scientific Committe. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:1256-76.

Pereira IRO, Damasceno NRT, Pereira EC, Tavares LC, Abdalla DSP. Avaliação das concentrações plasmática

e urinária de isoflavonas purificadas de soja. Rev Bras Ciênc Farm. 2002; 38(3):291-03.

Pereira IRO, Abdalla DSP. Soy isoflavones reduce heat shock proteins in experimental atherosclerosis. Eur J Nutr. 2006; 45:178–86.

Pietta PG, Simonetti P, Gardana C, Brusamolino A, Morazzoni P, Bombardelli E. Catechin metabolites after intake of green tea infusions. BioFactors. 1998; 8:111–8.

Pilla MAC, Amorozo MCM, Furlan A. Obtenção e uso de plantas medicinais no distrito de Martim Francisco, município de Mogi-Mirim, SP, Brasil, Acta Bot Bras. 2006; 20(4):789-802.

Pinto EPP, Amorozo MCM, Furlan A. Conhecimento popular sobre plantas medicinais em comunidades rurais de mata atlântica – Itacaré, Ba, Brasil, Acta Bot Bras. 2006; 20(4):751-62.

Pollonio MAR. Alimentos Funcionais: As recentes tendências e os envolvidos no consumo. Hig Alim. 2000; 14:26-31.

Polychronopoulos E, Zeimbekis A, Kastorini CM, Papairakleous N, Vlachou I, Bountziouka V, Panagiotakos DB. Effect of black and green tea consumption on blood glucose levels in non-obese elderly men and women from mediterranean islands (medis epidemiological study). Eur J Nutr. 2008;47:10-6.

Ribeiro JN, Oliveira TT, Nagem TJ, Ferreira Junior DB, Pinto AS. Avaliação dos parâmetros sangüíneos de hepatotoxicicidade em coelhos normais submetidos a tratamentos com antocianina e antocianina + naringenina. Rev Bras Anal Clin. 2006; 38(1):23-7.

Roglic G, Unwin N, Bennet PH, Mathers C, Tuomilehto J, Nag S, Connolly V, King H. The burden of mortality attributable to diabetes. Diabetes Care. 2005; 28(9):2130-5.

Sang S, Hou Z, Lambert JD, Yang C. Redox properties of tea polyphenols and related biological activities. Antioxid Redox Signal. 2005; 7:11-2.

Santayana MP, Blanco E, Morales R. Plants known as té in spain: an ethno-pharmaco-botanical review. J Ethnopharmacol. 2005; 98:1–19.

Sato T, Miyata G. The nutraceutical benefict. Gren Tea. Nutrition. 2000; 16:315-7.

Sawynok JE, Yaksh TL. Caffeine as an analgesic adjuvant: a review of pharmacology and mecanisms of action. Pharmacol Rev. 1993; 45(1):43-51.

Sharma K, Bari SS, Singh HP. Biotransformation of tea catechins into theaflavins with immobilized polyphenol oxidase. J Mol Catal B: Enz. 2009; 56(4):253-8.

Sharma V, Kumar HV, Rao LJM. Influence of milk and sugar on antioxidant potential of black tea. Food Res Intern. 2008; 41:124–9.

Shimizu M. Modulation of the intestinal function by food substances. Nahrung/Food. 1999; 43:154–8.

Shoji Y, Nakashima H. Glucose lowering effects of power formulation of african black tea extract in Kk-A(Y)/Tajcl diabetic mouse. Arch Pharm Res. 2006; 29(9):786-94.

Siddiqui IA, Afaq F, Adhami VM, Ahmad N, Mukhtar H. Antioxidants of the beverage tea in promotion of human health. Antioxid Redox Signal. 2004; 6(3):571-82.

Silva SMCS, Mura JDP. Tratado de alimentação, nutrição e dietoterapia. São Paulo: Roca; 2007. 1122 p.

Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR. Editor. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5ª ed. revista. Porto Alegre: UFRGS/UFSC, 2003.

Sugiyama K, He P, Wada S, Saeki S. Teas and other beverages suppress D-galactosamine-induced liver injury in rats. J Nutr. 1999; 129:1361–7.

Thomas SR, Witting PK, Drummond GR. Redox control of endothelial function and dysfunction: molecular mechanisms and therapeutic opportunities. Antioxid Redox Signal. 2008; 10(10):1713-65.

Viegas Júnior C, Bolzani VS. Os produtos naturais e a química medicinal moderna, Quím Nova, 2006; 29(2):326-37.

Wada S, He P, Watanabe NK, Sakata K, Sugiyama K. Suppression of D-galactosamine-induced rat liver injury by glycosidic flavonoids-rich fraction from green tea. Biosci Biotechnol Biochem. 1999; 63:570-2.

Wang H, Provan GJ, Helliwell K. Tea flavonoids: their functions, utilisation and analysis. Trends Food Sci Technol. 2000; 11(4-5):152-60.

Wild S, Roglic G, Grenn A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes. Diabetes Care, 2004; 27(5):1047-53.

Wikipédia. 2010. [Citado 2010 set.13]. Disponível em: <http://pt.wikipedia.org>.

Wiseman S, Mulder T, Rietveld A. Tea flavonoids: bioavailability in vivo and effects on cell signaling pathways in vitro. Antioxid Redox Signal. 2001; 3(6):1009-21.

Yamamoto T, Juneja LR, Chu DC, Kim M. Chemistry and applications of green tea. Boca Raton: CRC Press; 1997.

Yang M, Wang C, Cheng H. Green oolong an black tea extracts modulate lipid metabolism in hyperlipidemia rats fed high-sucrose diet. J Nutr Biochem. 2001; 12(1): 14-20.

Yang S, Kim S, Yang GY, Lee MJ, Liao J, Chung JY, Ho CT. Inhibition of carcinogenesis by tea: bioavailability of tea polyphenols and mechanisms of actions. Proc Soc Exp Biol Med. 1999; 220:213–7.

Yeomans VC, Linseisen J, Wolfram G. Interactive effects of polyphenols,tocopherol and ascorbic acid on the Cu2+ mediated oxidative modification of human low density lipoproteins. Eur J Nutr. 2005; 44:422–8.