

EFEITOS DA EPIGALOCATEQUINA-3-GALATO EM ANIMAIS PORTADORES DE ESTEATOSE HEPÁTICA INDUZIDA POR DIETA HIPERLIPÍDICA DEFICIENTE EM COLINA

Nicolle Spricigo (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Carla Indianara Bonetti (Coorientadora), Lívia Bracht (Orientadora). E-mail: lbracht@uem.br

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Biológicas, Maringá, PR.

Ciências Biológicas, Bioquímica, Metabolismo e Bioenergética.

Palavras chave: Hepatotoxicidade, EGCG, chá verde.

RESUMO

A epigallocatequina-3-galato (EGCG) é a catequina mais abundante no chá verde (*Camellia sinensis*). São atribuídas diversas propriedades benéficas a esta substância, como anti-inflamatória, antioxidante, anticancerígena e emagrecedora. No entanto, há controvérsias quanto à sua segurança e eficácia neste contexto, especialmente em indivíduos em dietas restritivas ou com doenças hepáticas pré-existentes. Portanto, este trabalho investigou os efeitos da EGCG administrada por via oral em dose única em camundongos submetidos a uma dieta hiperlipídica deficiente em colina (DHDC). Foram avaliados parâmetros biométricos, bioquímicos e histológicos. Os efeitos da EGCG foram proporcionais à dose e à condição hepática, sendo mais prejudicial aos animais que apresentavam esteatose quando comparado aos animais saudáveis, evidenciado pela elevação expressiva dos níveis plasmáticos de AST e ALT e pelos achados histológicos. Estes resultados fornecem evidências experimentais de que o risco de lesão hepática causada pelo consumo de altas doses de EGCG pode ser maior em indivíduos portadores de esteatose hepática.

INTRODUÇÃO

Extraída das folhas de *Camellia sinensis*, a epigallocatequina-3-galato (EGCG) é a catequina mais abundante no chá verde, correspondendo a cerca de 65% do conteúdo total de catequinas, e destaca-se por suas propriedades terapêuticas (Kciuk *et al.*, 2023). Inúmeras propriedades benéficas já foram atribuídas à EGCG, entre elas: antiinflamatória, antioxidante, anticancerígena, hipoglicemiante e emagrecedora.

Apesar dos inúmeros benefícios que o chá verde pode proporcionar à saúde, reações de hepatotoxicidade têm sido associadas a seu uso, principalmente quando é utilizado para o controle do peso corporal. Diversos estudos demonstraram a incidência de reações de hepatotoxicidade relacionada ao consumo de preparações com alto teor de EGCG. Como consequência, a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos publicou, em 2018, um alerta de que doses acima de 800 mg por dia aumentam o risco de lesão hepática. Todavia, não existem estudos que tenham efetivamente avaliado os efeitos da EGCG sobre indivíduos com patologias hepáticas clinicamente silenciosas, como a esteatose, por exemplo.

A esteatose é uma condição que vem aumentando no mundo, provavelmente em

consequência de mudanças de estilos de vida, hábitos alimentares e evolução de métodos diagnósticos. Estima-se que a prevalência mundial da esteatose em adultos seja de 32%, sendo maior em homens (40%) do que em mulheres (26%) (Teng *et al.*, 2023). Dado a relevância desta doença, o objetivo deste trabalho foi o de investigar os efeitos da EGCG administrada por via oral em dose única em camundongos portadores de esteatose induzida com uma dieta hiperlipídica deficiente em colina.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para realização dos experimentos, foram utilizados camundongos Swiss, os quais foram mantidos no biotério setorial do departamento de bioquímica. O protocolo experimental foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UEM (CEUA n. 8934050324). Inicialmente, a aclimatização teve a duração de 2 semanas. Em seguida, os animais foram separados em 7 grupos experimentais: 1) Controle; 2) Controle + EGCG 150 mg/Kg; 3) Controle + EGCG 800 mg/Kg; 4) Dieta Hiperlipídica Deficiente em Colina (DHDC); 5) DHDC + EGCG 150 mg/Kg; 6) DHDC + EGCG 800 mg/Kg; 7) DHDC + EGCG 800 mg/Kg + N-acetilcisteína 150 mg/Kg.

A esteatose hepática foi induzida por uma alimentação rica em gordura e deficiente em colina. Os animais foram mantidos no biotério durante 14 dias, recebendo, de acordo com o respectivo grupo, a DHDC ou dieta padrão para os grupos controle. Após este período os animais receberam uma dose única de EGCG e/ou N-acetilcisteína ou água - para o grupo controle- por meio de gavagem. Após 24 horas, os animais foram eutanasiados e o fígado e o sangue foram coletados. O fígado foi preparado para análise histológica e para quantificação de lipídios totais, colesterol e triacilgliceróis. O plasma foi utilizado para determinação da atividade das enzimas aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT).

A análise estatística foi feita por meio do software GraphPad Prism (versão 8.0). A significância estatística dos dados foi analisada por meio de ANOVA ONE-WAY e o teste Newman-Keuls foi aplicado com nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O consumo de uma dieta rica em gorduras e deficiente em colina por um período de 14 dias resultou em aumento significativo do peso corporal. Observou-se que os animais submetidos à DHDC apresentaram um aumento de 40% no peso corporal em comparação ao grupo controle. No entanto, os tratamentos com EGCG isolado ou em combinação com N-acetilcisteína não reduziram significativamente o peso corporal dos animais, em relação aos respectivos controles.

O grupo controle apresentou peso hepático em torno de 1,3 g, valor semelhante aos grupos tratados apenas com EGCG 150 e 800 mg/Kg, indicando que a administração de EGCG isoladamente não alterou o peso do órgão. Em contrapartida, o grupo DHDC exibiu um aumento do peso do fígado de 31% quando comparado ao grupo controle. Esse aumento no peso do fígado também foi observado nos grupos DHDC tratados com EGCG 800 mg/Kg e EGCG 800 mg/Kg + N-acetilcisteína 150 mg/Kg, sendo de 39% e 23%, respectivamente.

Com relação a quantificação de lipídios totais no fígado, foi possível observar que o grupo tratado com a DHDC apresentou uma maior quantidade de teor lipídico e colesterol, sendo esse aumento de 127% e 85% respectivamente, quando comparado ao grupo controle. Isso confirma o estabelecimento de esteatose. Não houve diferença significativa em relação ao conteúdo de lipídios no fígado de animais esteatóticos tratados, em relação aos animais controle DHDC.

Para avaliar se houve toxicidade hepática, a atividade das enzimas ALT e AST foram quantificadas (figura 1). Os resultados mostraram que a atividade destas enzimas não foi significativamente diferente nos animais DHDC em relação aos controles. Já o tratamento com a EGCG causou um aumento significativo na atividade plasmática da AST e ALT, que foi muito mais expressivo nos animais portadores de esteatose. O tratamento com a dose de 800 mg/Kg de EGCG em animais saudáveis aumentou em torno de 10 vezes a atividade da AST e ALT. Já nos animais que foram submetidos à DHDC, este aumento chegou a quase 200 vezes. Vale ressaltar que o tratamento com a N-acetilcisteína não foi capaz de reverter os danos causados pela EGCG no fígado.

Figura 1: Efeitos da EGCG sobre a atividade das enzimas marcadoras de lesão hepática, ALT (a) e AST (b), em animais saudáveis e portadores de esteatose induzida por dieta hiperlipídica deficiente em colina (DHDC). * $p < 0,05$ em relação ao controle saudável; # $p < 0,05$ em relação ao grupo DHDC; ** $p < 0,05$ em relação do grupo saudável tratado com EGCG.

Com relação ao aspecto microscópico do órgão, os animais submetidos à dieta hiperlipídica apresentaram acúmulo de macro e micro-gotículas de lipídios dentro do hepatócito, presença de infiltrado inflamatório no espaço porta e lóbulos do órgão, além de morte e balonismo. Também observamos uma redução do número de hepatócitos no grupo DHDC, o que pode estar relacionado ao acúmulo de macro e micro-gotículas de lipídio, fazendo com que haja mais gordura e menos células no órgão. A área celular dos hepatócitos também foi afetada, observando-se um

aumento da mesma quando comparado ao grupo controle.

Os animais controle tratados com EGCG (150 e 800 mg/Kg) apresentaram de forma mais leve a presença de infiltrado inflamatório no espaço porta e lóbulos do órgão, além de morte e balonismo celular, quando comparados ao grupo que foi submetido a DHDC. Este resultado mostra que a administração da EGCG mesmo em um órgão íntegro pode causar alterações hepáticas.

Os animais que receberam a DHDC mais o tratamento com EGCG (150 ou 800 mg/Kg) e EGCG (800 mg/Kg) mais N-acetilcisteína (150 mg/Kg), apresentaram uma intensificação dos achados histopatológicos. Além dos achados causados pela dieta rica em gordura, a presença de macro e micro gotículas nos hepatócitos foi intensificada e conseqüentemente levou ao aumento da área hepática e redução do número de hepatócitos, além de focos maiores de infiltrado inflamatório e morte celular. Observou-se também uma intensa congestão sinusoidal, levando a uma diminuição do fluxo sanguíneo e acúmulo de líquido (Zhang *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

Estes resultados fornecem evidências experimentais de que o risco de lesão hepática após consumo de preparações contendo alto teor de EGCG pode ser maior em indivíduos portadores de esteatose hepática. Ademais, o tratamento com N-acetilcisteína, fármaco utilizado como hepatoprotetor, se mostrou ineficiente em reduzir os danos causados ao fígado. Por fim, nossos resultados reforçam o alerta de que uma avaliação criteriosa em relação às condições de saúde do paciente seja realizada, antes da indicação terapêutica da EGCG ou suplementos à base de chá verde.

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos ao Coordenação de Aperfeiçoamento de pessoal de Nível Superior (CAPES), CNPq e Fundação Araucária.

REFERÊNCIAS

Kciuk, M.; Alam, M.; Ali, N.; Rashid, S.; Głowacka, P.; Sundaraj, R.; Celik, I.; Yahya, E. B.; Dubey, A.; Zerroug, E.; Kontek R. Epigallocatechin-3-Gallate Therapeutic Potential in Cancer: Mechanism of Action and Clinical Implications. **Molecules**, v. 6, n. 28, p. 5246, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/28/13/5246>. Acesso em: 16 setembro 2025.

Teng, M. L. P.; Cheng Han, N. G.; Huang, D. Q. Chan, K. E. C.; Tan, D. J. H.; Lim, W. H.; Yang, J. D.; Tan, E.; Muthiah, M. D. Global incidence and prevalence of non-alcoholic fatty liver disease. **Clinical and molecular hepatology**, v. 29(Suppl), p. S32–S42, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0365>. Acesso em: 16 setembro 2025.

Zhang, Y; Jiang, H. Y.; Wei, Y.; Song, B. Sinusoidal obstruction syndrome: A systematic review of etiologies, clinical symptoms, and magnetic resonance imaging

34º Encontro Anual de Iniciação Científica
14º Encontro Anual de Iniciação Científica Júnior



12 e 13 de novembro de 2025

features. **World-Leading Medical Journal**, v. 26, n. 7, p. 2746-2759, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i18.2746>. Acesso em: 16 setembro 2025.