

**RELAÇÃO DO CHÁ VERDE E PREVENÇÃO DO CÂNCER COLORRETAL:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

MELISSA SARDENBERG ROTATORI

**Dissertação apresentada à Fundação Antonio Prudente para
obtenção do título de Mestre em Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Ademar Lopes

Co-orientador: Dr. Paulo Roberto Stevanato Filho

São Paulo

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada Ensino Apoio ao aluno da Fundação Antônio Prudente*

R842 Rotatori, Melissa Sardenberg

Relação da suplementação de extrato de chá verde e prevenção do câncer colorretal: revisão sistemática e metanálise / Melissa Sardenberg

Rotatori – São Paulo, 2020.

27p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências-Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Ademar Lopes

Descritores: 1. Chá/Tea. 2. Neoplasias Colorretais/Colorectal Neoplasms. 3. Prevenção Primária/Primary Prevention. 4. Revisões Sistemáticas como Assunto/Systematic Reviews as Topic. 5. Metanálise como Assunto/Meta-Analysis as Topic. 6. Suplementos Nutricionais/Dietary Supplements

Elaborado por Suely Francisco CRB 8/2207

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao A.C.Camargo Cancer Center, pois foi onde iniciei minha carreira, aprendi sobre oncologia e como uma equipe especializada faz a diferença na vida das pessoas. Em destaque, Prof. Dr. Ademar Lopes, Dr. Paulo Stevanato e Dr. Ranyell Spencer, cirurgiões que acreditaram na nutrição e em mim.

Obrigada família pelo apoio de sempre, principalmente minha mãe Ludmila, meu pai George e minha irmã Marina.

Aos muitos e bons colegas nutricionistas em que tive/tenho o prazer de trabalhar junto e que se tornaram amigos da vida, em especial Caroline Gioia, Fernanda Belloti, Jéssica Agnello, Fabiane Santos, Larissa Caetano, Juliane Pessini, Camila Gatti e Jéssica Sillas.

Minhas amigas da faculdade que até hoje me inspiram como profissionais e pessoas, Leticia Callado e Vanessa Zucari.

Melhores amigas que não são da área, mas que foram essenciais nesse processo, Jaqueline Zanon e Alana Oliveira.

Os pacientes que confiaram em mim e me ensinaram tanto; aos colegas da equipe multidisciplinar pelo belo trabalho em equipe; e todos que direta ou indiretamente me auxiliaram, desde os processos administrativos, á prática ou através conselhos, me ajudaram a realizar esse sonho, o meu muito obrigada.

RESUMO

Rotatori MS. **Relação da suplementação de extrato de chá verde e prevenção do câncer colorretal: revisão sistemática e metanálise.** [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antonio Prudente; 2020.

Objetivos: Verificar a associação entre o consumo de chá verde e a incidência de adenoma e câncer colorretal. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática e metanálise, registrada no PROSPERO (CRD42020171043), por meio de busca nas bases de dados MEDLINE, Scopus e EMBAS. Utilizou-se os parâmetros de PICO, para estruturação da pergunta e descritores, com os elementos: população (adultos e idosos), intervenção (chá verde), controle (placebo ou sem intervenção) e desfecho: (câncer colorretal ou adenoma colorretal). Considerou-se o período desde a criação das bases de dados até 05 de março de 2020 como data mais recente para a atualização das buscas. Artigos potencialmente elegíveis foram selecionados por dois pesquisadores separadamente. **Resultados:** Foram identificados 336 artigos. Após exclusão de duplicatas, leitura de título e resumo, 16 artigos potencialmente relevantes permaneceram para leitura na íntegra. Após seleção, nove artigos preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos. A metanálise foi realizada em sete estudos (cinco coortes e dois ensaios clínicos), utilizando razão de risco (RR) como medida de associação, desta forma os estudos de caso controle não foram incluídos na metanálise. Os resultados gerais mostraram uma redução estatisticamente significativa de 23% no risco de câncer colorretal com alto consumo de chá verde ($RR = 0,77$, 95% IC = 0,60-0,98). Houve heterogeneidade e simetria entre os estudos. **Conclusão:** A proteção do chá verde para câncer colorretal se dá de forma limitada, principalmente em achados dos ensaios clínicos, estudos de coorte não apoiam a associação entre chá verde. Assim mais estudos são necessários para evidenciar que o chá verde protege do câncer colorretal.

Descritores: Chá. Neoplasias Colorretais Prevenção Primária. Revisões Sistemáticas como Assunto. Metanálise como Assunto. Suplementos Nutricionais.

ABSTRACT

Rotatori MS. [Relationship between green tea extract supplementation and colorectal cancer prevention: systematic review and meta-analysis]. [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antonio Prudente; 2020.

Objectives: To verify the association between green tea consumption and increased adenoma and colorectal cancer. **Materials and Methods:** This is a systematic review and meta-analysis, registered in PROSPERO (CRD42020171043), by searching the MEDLINE, Scopus and EMBAS databases. The PICO parameters were used to structure the question and descriptors, with the following elements: population (adults and the elderly), intervention (green tea), control (placebo or without intervention) and outcome: (colorectal cancer or colorectal adenoma). Consider the period from the creation of the databases to March 5, 2020 as the most recent data for updating the searches. Qualified articles were selected by two academic criteria. **Results:** 336 articles were identified. After excluding duplicates, reading the title and abstract, 16 potentially relevant articles remained for full reading. After selection, nine articles met the eligibility criteria and were included. The meta-analysis was performed in seven studies (five cohorts and two cynical trials), using the risk ratio (RR) as a measure of association, so the case-control studies were not included in the meta-analysis. The overall results mitigated a statistically reduced 23% reduction in the risk of colorectal cancer with high consumption of green tea (RR = 0.77, 95% CI = 0.60-0.98). There was heterogeneity and symmetry between the studies. **Conclusion:** The protection of green tea for colorectal cancer occurs to a limited extent, mainly in the findings of clinical trials, cohort studies do not support the association between green tea. So more studies are specialized to show that green tea protected from colorectal cancer.

Keywords: Tea. Colorectal Neoplasms. Primary Prevention. Systematic Reviews as Topic. Meta-Analysis as Topic. Dietary Supplements

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fluxograma de busca e seleção dos estudos para a Revisão Sistemática segundo a metodologia PRISMA.....	13
Figura 2	Forest plot do consumo de chá verde e risco de adenoma e câncer colorretal	19
Figura 3	Funnel plot baseado na razão de risco da associação entre consumo de chá verde e adenoma e câncer colorretal	19

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Bases de dados eletrônicas utilizadas para as buscas de publicações científicas e suas principais finalidades	6
Tabela 2	Descritores e termos utilizados na busca de MEDLINE	8
Tabela 3	Descritores e termos utilizados na busca de Embase	9
Tabela 4	Descritores e termos utilizados na busca de Scopus.....	10
Tabela 5	Características dos estudos incluídos da revisão sistemática	15
Tabela 6	Descrição dos estudos incluídos da revisão sistemática	16

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍGLAS

CASP	Critical Appraisal Skills Programme
CCR	Câncer Colorretal
DM	Diabetes Mellitus
ECV	Extrato de chá verde
EGCG	Epigallocatequina-3-galato
EGFR	Receptor do fator de crescimento epidérmico
EPPI-Centre	The Evidence for Policy and Practice Information and Co-ordinating Centre
HER2	Receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2
HER3	Receptor do fator de crescimento epidérmico humano 3
IC	Intervalo de confiança
IGF	Fator de crescimento
IGF-1R	Receptor de IGF-1
IMC	Índice de Massa Corporal
JB	The Joanna Briggs Institute
MeSH	Medical Subject Headings
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QFA	Questionário de frequência de consumo alimentar
RC	Razão de chance
RR	Razão de risco
RTK	Receptor de tirosina quinase
SCIE	Social Care Institute for Excellence
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	JUSTIFICATIVA.....	4
3	OBJETIVOS	5
3.1	Objetivo Primário	5
3.2	Objetivos Secundários.....	5
4	MATERIAIS E MÉTODOS	6
4.1	Tipo de Estudo	6
4.2	Pergunta do Estudo.....	6
4.3	Identificação dos Estudos.....	6
4.4	Critérios de Elegibilidade.....	10
4.5	Critérios de Exclusão	11
4.6	Avaliação e Análise dos Dados	11
4.7	Metanálise	11
5	RESULTADOS	13
5.1	Resultados de Buscas	13
5.2	Características dos Estudos Incluídos.....	14
5.3	Consumo de Chá Verde e Risco de Câncer Colorretal	18
5.4	Viés de Publicação.....	19
6	DISCUSSÃO.....	20
7	CONCLUSÃO	23
8	REFERÊNCIAS.....	24

APÊNDICES

- Apêndice 1** Check-list PRISMA
- Apêndice 2** Formulário de elegibilidade
- Apêndice 3** Ficha clínica

1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) tem uma alta taxa de mortalidade com incidência crescente na última década (Shirakami et al. 2017). É o terceiro câncer mais incidente em homens e o segundo em mulheres, com prevalência aproximada de 1,8 milhões de casos no mundo (Bray et al. 2018).

Para o Brasil, estima-se, para cada ano do triênio 2020-2022, 20.520 casos em homens e de 20.470 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 19,63 casos novos a cada 100 mil homens e 19,03 para cada 100 mil mulheres (Ministério da Saúde 2020).

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o CCR, em homens, é o segundo mais frequente nas Regiões Sudeste (28,62/100 mil) e Centro-Oeste (15,40/100 mil). Na Região Sul (25,11/100 mil), é o terceiro mais frequente. Enquanto nas regiões Nordeste (8,91/100 mil) e Norte (5,27/100 mil), ocupa a quarta posição. Para as mulheres, é o segundo mais frequente nas Regiões Sudeste (26,18/100 mil) e Sul (23,65/100 mil). Nas Regiões Centro-Oeste (15,24/100 mil), Nordeste (10,79/100 mil) e Norte (6,48/100 mil) é o terceiro mais incidente (Ministério da Saúde 2020).

A história natural do CCR propicia condições ideais para prevenção secundária e tratamento precoce, incluindo lesões pré-malignas. Métodos endoscópicos, como a retossigmoidoscopia e a colonoscopia, são métodos, não só de rastreamento, mas de tratamento, na detecção e ressecção de pólipos precursores tumorais (Bray et al. 2018; Ministério da Saúde 2020).

O CCR é considerado uma doença heterogênea caracterizada por múltiplas mutações genéticas e alterações epigenéticas em genes que regulam o crescimento e a diferenciação celular. Na maioria dos casos, os tumores de cólon e reto se dão de forma esporádica, surgindo a partir de mutações somáticas com evolução do clone celular tumoral (Shirakami et al. 2017).

A inflamação crônica é fator predisponente chave para o desenvolvimento de CCR. Evidências epidemiológicas e experimentais recentes indicaram que a obesidade e anormalidades metabólicas relacionadas, especialmente o *Diabetes Mellitus*, estão associadas ao desenvolvimento de várias doenças malignas, incluindo CCR. Vários mecanismos fisiopatológicos de interação entre obesidade e CCR foram estudados, incluindo resistência à insulina, desequilíbrios de adipocitocinas, alterações no eixo do fator de crescimento

semelhante à insulina (IGF) -1 / receptor IGF-1 (IGF-1R), inflamação crônica e estresse oxidativo (Shirakami et al. 2017).

Atuando no combate contra danos oxidativos do DNA e inflamação, evidências atuais mostram que os polifenóis presentes no chá verde, especialmente a epigallocatequina-3-galato, proporcionam efeitos protetores contra o desenvolvimento do câncer colorretal (Camargo et al. 2016).

O chá verde, ou chá de *Camellia sinensis* L., pertence à família *Theaceae* e é uma das bebidas mais antigas e amplamente consumidas do mundo (DU et al. 2012). Os métodos para obter chás de *C. sinensis* podem ser classificados em não fermentados (chás verde e branco), semi-fermentados (chá vermelho) e fermentados (chá preto). A fermentação refere-se às reações naturais de escurecimento induzidas por enzimas oxidativas, como polifenol oxidase que estão presente nas células das folhas de chá. O método de não fermentação dos chás verde e branco difere pela idade das folhas, retenção de catequinas monoméricas e aumento da estabilidade. Nos processos de semi-fermentação e fermentação, as catequinas monoméricas são oxidadas pela polifenól oxidase, levando a dímeros e polímero, como teaflavinas, teasinensinas e tearubiginas, e estas são responsáveis pela coloração escura e falta de amargura dos chás (Camargo et al. 2016).

Os principais compostos ativos presentes no chá verde são os polifenóis. Os compostos mais predominantes em sua composição são os Flavan-3-ols ou catequinas, com cerca de 16% a 30% de seu peso seco. A epigallocatequina-3-galato (EGCG) é a principal catequina do chá e com base em estudos recentes, é responsável por grande parte da atividade biológica mediada pelo chá verde, incluindo a quimioprevenção do câncer (DU et al. 2012). Alguns mecanismos de ação propostos são: prevenção do dano oxidativos do DNA; inibição da ativação de receptor de tirosina quinase (RTK); efeito anti síndrome metabólica; indução de apoptose; inibição do crescimento de patógenos, como *H. pylori*; proteção contra agentes potencialmente carcinogênicos; inibição da angiogênese e ação anti-inflamatória (Shirakami et al. 2017).

Além disso, foi demonstrado que o EGCG inibe a ativação das proteínas da subclasse I da superfamília RTK, incluindo receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) e receptor do fator de crescimento epidérmico humano 3 (HER3), em várias células cancerosas. As atividades de outras proteínas da superfamília RTK, como o IGF-1R e os receptores do fator de crescimento endotelial

vascular (VEGF), também são inibidas pelo EGCG. Por isso, a sinalização celular associada à RTK, como as vias RAS / Proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK) e fosfoinosítídeo 3-quinase (PI3K) / AKT, podem ser reguladas negativamente nas células cancerosas pelo EGCG, levando à modulação da expressão do gene alvo, que está associada à indução da apoptose e inibição do ciclo celular. Entre os RTK, o IGF-1R é considerado um dos alvos mais críticos para a inibição da carcinogênese relacionada à obesidade por catequinas do chá verde (Shirakami et al. 2017).

No campo do CCR, Volate et al. (2009), mostraram, num estudo experimental, que uma solução de chá verde, como única fonte de bebida, reduziu significativamente o número de tumores iniciais no cólon e no intestino delgado, com apenas uma pequena redução no número de tumores avançados, em comparação com os controles. Os dados sugerem que o chá verde seletivamente reduz o desenvolvimento de tumores iniciais sem afetar os tumores avançados (Volate et al. 2009).

Outro dado favorável foi demonstrado num estudo publicado por Shimizu et al. em 2008. Nesse estudo, a administração de 1,5g de extrato de chá verde (ECV) ao dia, por um ano, foi associada à diminuição do desenvolvimento de adenoma colorretal em pacientes portadores de pólipos detectados por colonoscopia. Em relação ao grupo controle, houve uma diminuição de 50% na incidência de pólipos a favor dos pacientes que receberam a suplementação do chá verde (30% vs. 15%), mostrando, de modo significativo, o seu potencial papel na prevenção primária na formação de adenomas metacrônicos colorretais, sem efeito colateral identificado.

Shin et al. encontraram, num estudo publicado em 2017, pólipos metacrônicos em 60,6% (43 de 71) no grupo controle enquanto que, no grupo que foi suplementado com 0,9g/dia de ECV por 12 meses, apenas 27,8% (20 de 72), dado estatisticamente significativo. Ele concluiu que o grupo suplementado com ECV teve um número significativamente menor de pólipos recorrentes, adenoma metacrônico, adenomas recidivados e tamanho dos adenomas recidivados em comparação com o grupo controle.

2 JUSTIFICATIVA

Estudos experimentais sugerem que o chá verde seja um agente quimiopreventivo para o câncer colorretal. Uma revisão sistemática atualizada se faz necessária, para tentar esclarecer essas dúvidas sobre a associação do chá verde e câncer colorretal.

Este método de pesquisa constitui uma síntese dos resultados de vários estudos primários, utilizando técnicas que diminuem o risco de viés e erro aleatório (Higgins et al. 2019; Ministério da Saúde 2012).

Revisão sistemática é o padrão ouro para procurar, agrupar, criticar e resumir as melhores evidências disponíveis sobre uma questão clínica. Os resultados de revisões sistemáticas fornecem a base de evidências mais válida para informar o desenvolvimento de diretrizes clínicas confiáveis (e suas recomendações) e a tomada de decisão clínica (Gopalakrishnan e Ganeshkumar 2013).

Vários centros de pesquisa - dentre os quais destacam-se *The Cochrane Collaboration*, *The Joanna Briggs Institute (JBI)*, *The Campbell Collaboration*, *Centre for Reviews and Dissemination*, *The Evidence for Policy and Practice Information and Co-ordinating Centre (EPPI-Centre)*, *NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)*, *SCIE (Social Care Institute for Excellence)*, *Critical Appraisal Skills Programme (CASP)* – foram instituídos mundialmente com a finalidade de incentivar, instruir e acompanhar o desenvolvimento de revisões sistemáticas, além de divulgar os resultados obtidos (Soares e Yonekura 2011).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Verificar a associação entre o chá verde e a incidência de adenoma e câncer colorretal.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Observar se existe diferença entre os diversos níveis de consumo de chá verde e o câncer colorretal.

Verificar dose-resposta e se existe diferença entre etnias e entre as faixas etárias.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de uma revisão sistemática de acordo com as orientações da *Cochrane Collaboration*.

4.2 PERGUNTA DO ESTUDO

A questão que norteou este estudo foi: Existe associação entre o chá verde e a incidência de adenoma e câncer colorretal?

4.3 IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS

Foi elaborada uma revisão sistemática levando em consideração as diretrizes do PRISMA (*check-list Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (Mother et al. 2009). O presente protocolo de pesquisa foi registrado no PROSPERO mediante número CRD42020171043.

As pesquisas foram realizadas em três bases de dados (*MEDLINE-PubMed, Scopus e EMBASE*), as quais estão apresentadas na Tabela 1. Considerou-se o período desde a criação destas bases de dados até 05 de março de 2020, como data mais recente para as buscas.

Tabela 1 – Bases de dados eletrônicas utilizadas para as buscas de publicações científicas e suas principais finalidades.

Base de Dados	Endereço Eletrônico	Finalidade
MEDLINE	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	Literatura Biomédica e Saúde
Scopus	www.scopus.com/home.uri	Transdisciplinar (ciências, ciências sociais, tecnologia, medicina, artes e humanidades)
EMBASE	www.embase.com	Dados biomédicos, focado na publicação da literatura europeia.

O protocolo de revisão de PICO, também conhecido como PICOS ou PICOD, fornece uma estrutura eficiente para a busca de dados em bases eletrônicas. A sigla PICO significa (P) paciente ou população; (I) intervenção ou a área de interesse; (C) comparação ou controle; (O) *outcome* ou desfecho; e a letra (S) ou (D) *study* ou desenho do estudo (Santos et al. 2007).

No presente estudo utilizou-se o parâmetro de PICO, para estruturação da pergunta e descritores, com os seguintes elementos:

- População: Adultos e idosos (sem limite de idade)
- Intervenção: Chá verde
- Controle: Placebo ou sem intervenção
- Desfecho: Câncer colorretal ou adenoma colorretal

Os descritores e seus respectivos termos que foram utilizados para as pesquisas no *MEDLINE* foram localizadas na lista do *Medical Subject Headings (MeSH Terms)*, disponível na *United States National Library of Medicine (NLM) - National Institutes of Health (NIH)* e estão apresentados no Tabela 2. Para as buscas nas bases de dados *Embase* e *Scopus* também foi consultado o *Emtree (Embase subject headings)*, demonstrados nas Tabelas 3 e 4.

Dentro de parâmetro foi utilizada a lógica *booleana* com o operador “OR” (aditivo), e entre as linhas o operador “AND” (delimitador).

Tabela 2 – Descritores e termos utilizados na busca de MEDLINE

Acrônimo*	Termos relacionados
P	<i>Adult OR Adults OR Aged OR Elderly</i>
I	<i>Camellia sinensis OR sinensis, Camellia OR green tea OR green teas OR Tea, green OR Teas, green OR green tea extract OR Tea, Green OR epigallocatechin gallate OR Thea sinensis OR Thea sinensis OR sinensis, Thea OR Tea</i>
C	Sem limites para a comparação do tratamento
O	<i>Colorectal Neoplasms OR Neoplasms, Colorectal OR Colorectal Neoplasm OR Neoplasm, Colorectal OR Colorectal Tumors OR Colorectal Tumor OR Tumor, Colorectal OR Tumors, Colorectal OR Colorectal Carcinoma OR Carcinoma, Colorectal OR Carcinomas, Colorectal OR Colorectal Carcinomas OR Colorectal Cancer OR Cancer, Colorectal OR Cancers, Colorectal OR Colorectal Cancers OR Colonic Neoplasms OR Colonic Neoplasm OR Neoplasm, Colonic OR Neoplasms, Colonic OR Colonic Cancer OR Cancer, Colonic OR Cancers, Colonic OR Colonic Cancers OR Colon Neoplasms OR Colon Neoplasm OR Neoplasm, Colon OR Neoplasms, Colon OR Cancer of Colon OR Colon Cancers OR Cancer of the Colon OR Colon Cancer OR Cancer, Colon OR Cancers, Colon OR Rectal Neoplasms OR Neoplasm, Rectal OR Rectal Neoplasm OR Rectal Tumors OR Rectal Tumor OR Tumor, Rectal OR Neoplasms, Rectal OR Rectal Cancer OR Cancer, Rectal OR Rectal Cancers OR Rectum Neoplasms OR Neoplasm, Rectum OR Rectum Neoplasm OR Cancer of Rectum OR Rectum Cancers OR Rectum Cancer OR Cancer, Rectum OR Cancer of the Rectum OR Colonic Polyp OR Colonic Polyps OR Polyp, Colonic OR Polyps, Colonic</i>
S	<i>Prospective Studies OR Prospective Study OR Studies, Prospective OR Study, Prospective OR Randomized Controlled Trial OR Clinical Trial OR Controlled Clinical Trial OR Cohort OR Cohort Study OR Cohort Studies OR Studies, Cohort OR Study, Cohort</i>

Abreviações: P = População; I = intervenção; C = comparação; O = desfecho; S = Desenho do estudo.

*O operador *booleano* “AND” foi utilizado entre os descritores para restringir as buscas.

Tabela 3 – Descritores e termos utilizados na busca de Embase

Acrônimo*	Termos relacionados
P	<i>Adult OR 'aged'/exp OR elderly</i>
I	<i>'camellia sinensis'/exp OR 'camellia sinensis' OR 'thea nigra' OR 'thea sinensis' OR 'tea bush' OR 'tea plant' OR 'tea'/exp OR 'green tea' OR 'nb tea' OR 'pu erh tea' OR 'pu`er tea' OR 'puer tea' OR 'puerh tea' OR 'tea' OR 'tea extract' OR 'tea infusion' OR 'tea infusions' OR 'sinecatechins'/exp OR 'camellia chinensis extract' OR 'camellia sinensis extract' OR 'green tea extract' OR 'sinecatechins' OR 'veregen' OR 'green tea catechin'/exp OR 'green tea polyphenol'/exp OR 'epigallocatechin gallate'/exp OR 'epigallocatechin 3 gallate' OR 'epigallocatechin 3 o gallate' OR 'epigallocatechin gallate')</i>
C	Sem limites para a comparação do tratamento
O	<i>'colorectal cancer'/exp OR 'colorectal cancer' OR 'colorectal tumor'/exp OR 'colorectal neoplasia' OR 'colorectal neoplasm' OR 'colorectal neoplasms' OR 'colorectal tumor' OR 'colorectal tumour' OR 'tumor, colorectal' OR 'tumour, colorectal' OR 'colorectal carcinoma'/exp OR 'carcinoma, colorectal' OR 'colorectal adenocarcinoma' OR 'colorectal carcinoma' OR 'colon tumor'/exp OR 'benign colon tumor' OR 'benign colon tumour' OR 'colon neoplasm' OR 'colon sigmoid tumor' OR 'colon sigmoid tumour' OR 'colon tumor' OR 'colon tumour' OR 'colon villous tumor' OR 'colon villous tumour' OR 'colonic neoplasms' OR 'colonic tumor' OR 'colonic tumour' OR 'mesocolon tumor' OR 'mesocolon tumour' OR 'sigmoid colon tumor' OR 'sigmoid colon tumour' OR 'sigmoid neoplasms' OR 'sigmoid tumor' OR 'sigmoid tumour' OR 'colon cancer'/exp OR 'colon cancer' OR 'colonic cancer' OR 'colon neoplasms'/exp OR 'colon carcinogenesis'/exp OR 'colon cancerogenesis' OR 'colon carcinogenesis' OR 'rectum tumor'/exp OR 'mass, rectum' OR 'neoplasma recti' OR 'pararectal tumor' OR 'pararectal tumour' OR 'rectal mass' OR 'rectal neoplasm' OR 'rectal neoplasms' OR 'rectal tumor' OR 'rectal tumour' OR 'rectum mass' OR 'rectum neoplasm' OR 'rectum tumor' OR 'rectum tumour' OR 'retrorectal tumor' OR 'retrorectal tumour' OR 'tumor recti' OR 'tumour recti' OR 'colon polyp'/exp OR 'colon juvenile polyp' OR 'colon polyp' OR 'colon polypoid lesion' OR 'colonic polyp' OR 'colonic polyps'</i>
S	<i>'prospective study'/exp OR 'prospective method' OR 'prospective studies' OR 'prospective study' OR 'study, prospective' OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'clinical study'/exp OR 'clinical data' OR 'clinical studies as topic' OR 'clinical study' OR 'medical trial' OR 'clinical trial'/exp OR 'clinical drug trial' OR 'clinical trial' OR 'major clinical trial' OR 'trial, clinical' OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'clinical trial, controlled' OR 'controlled clinical comparison' OR 'controlled clinical drug trial' OR 'controlled clinical experiment' OR 'controlled clinical study' OR 'controlled clinical test' OR 'controlled clinical trial' OR 'cohort analysis'/exp OR 'analysis, cohort' OR 'cohort analysis' OR 'cohort fertility' OR 'cohort life cycle' OR 'cohort studies' OR 'cohort study' OR 'fertility, cohort'</i>

Abreviações: P = População; I = intervenção; C = comparação; O = desfecho; S = Desenho do estudo.

*O operador *booleano* “AND” foi utilizado entre os descritores para restringir as buscas.

Tabela 4 – Descritores e termos utilizados na busca de Scopus

Acrônimo*	Termos relacionados
P	<i>Adult OR Adults OR Aged OR Elderly</i>
I	<i>"Camellia sinensis" OR "green tea" OR "green tea extract" OR "white tea" OR "oolong tea" OR "Black Tea" OR "epigallocatechin gallate" OR "Thea sinensis" OR Tea</i>
C	Sem limites para a comparação do tratamento
O	<i>"Colorectal Tumor" OR "Colorectal Carcinoma" OR "Colorectal Cancer" OR "Colonic Cancer" OR "Colon Cancer" OR "Rectal Tumor" OR "Rectal Cancer" OR "Rectum Cancer" OR "Colonic Polyp")</i>
S	<i>Prospective Studies" OR "Prospective Study" OR "Studies Prospective" OR "Study Prospective" OR "Randomized Controlled Trial" OR "Clinical Trial" OR "Controlled Clinical Trial" OR "Cohort" OR "Cohort Study" OR "Cohort Studies" OR "Studies Cohort</i>

Abreviações: P = População; I = intervenção; C = comparação; O = desfecho; S = Desenho do estudo.

*O operador *booleano* "AND" foi utilizado entre os descritores para restringir as buscas.

4.4 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Para serem incluídos, os estudos apresentaram os seguintes critérios:

- Estudos em humanos;
- Estudos no idioma Português, Espanhol e Inglês;
- Adultos acima de 19 anos de idade e/ou idosos, sem limite de idade máxima, de ambos os sexos – visando não delimitar o número de estudos;
- Estudos de coorte, ensaio clínico e caso-controle, sendo que os estudos de caso-controle serão incluídos de forma comparativa, mas não entrarão na metanálise;
- Avaliado a associação entre consumo e dose do chá verde e risco de adenomas colorretais ou CCR.

4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os estudos foram excluídos caso preencham um ou mais dos seguintes critérios:

- Estudos em animais;
- Artigos de revisão;
- Estudos com desfecho de mortalidade.

4.6 AVALIAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

Artigos potencialmente elegíveis foram selecionados por meio da seguinte sequência:

- Seleção de título dos artigos;
- Seleção de resumo dos artigos; e
- Leitura do artigo na íntegra para determinar se preenchiam os critérios de elegibilidade.

Tais artigos foram salvos no gerenciador de referências EndNote versão X9. O checklist PRISMA foi aplicado a fim de avaliar o percentual de itens corretamente (Apêndice 1). Dois pesquisadores (MSR e LC) avaliaram os artigos de forma independente utilizando um formulário de elegibilidade (Apêndice 2). As discordâncias entre estes revisores foram resolvidas por consenso. Os artigos potencialmente relevantes foram obtidos na íntegra e avaliados de acordo com os critérios de elegibilidade e de exclusão, e seus dados foram extraídos por meio de uma ficha clínica (Apêndice 3).

Os resultados dos estudos serão extraídos do grupo que consumiu mais chá verde e grupo que consumiu menos chá verde. E os desfechos de adenoma e CCR foram agrupados para possibilitar comparação entre ensaio clínico e coorte.

4.7 METANÁLISE

As metanálises foram realizadas considerando a medida metanalítica risco relativo (risk ratio), na qual foi obtida pelo método de Mantel-Haenszel. Além das medidas metanalíticas (OR ou RR), os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC), assim como os

gráficos de funil (funnel plot) e de floresta (forest plot) foram apresentados. Para avaliar a heterogeneidade entre os estudos, a estatística I^2 de Higgins e Thompson e o teste Q de Cochran foram utilizados. O modelo de efeito aleatório foi considerado quando a estatística I^2 foi superior a 50% ou quando a hipótese nula do teste de Q de Cochran foi rejeitada. Os testes estatísticos aplicados foram do tipo bilaterais e o nível de significância adotado foi de 5%. As metanálises foram realizadas por meio do software R versão 3.6.

5 RESULTADOS

5.1 RESULTADOS DE BUSCAS

Dos 336 artigos recuperados nas três bases de dados, 133 eram duplicatas. O total de 16 artigos foram selecionados para leitura na íntegra, sendo 3 artigos que não foram possíveis serem acessados na íntegra, e 4 excluídos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, conforme demonstrado na Figura 1.

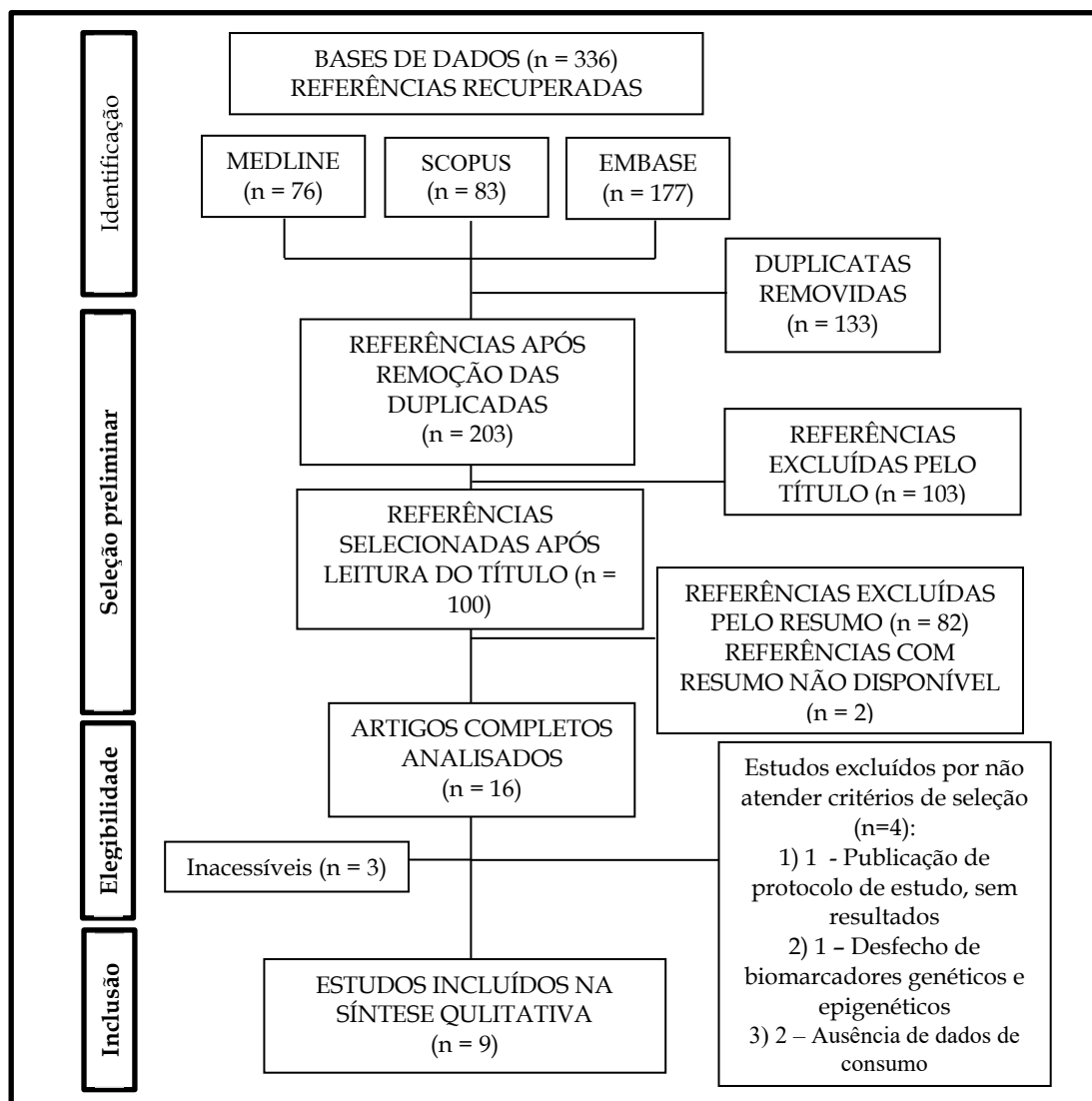


Figura 1 - Fluxograma de busca e seleção dos estudos para a Revisão Sistemática segundo a metodologia PRISMA.

5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Nove estudos foram incluídos na análise, sendo dois ensaios clínicos (Estudos A e B), dois estudos de caso-controle (Estudos C e D) e cinco coortes (Estudos E, F, G, H e I).

Os estudos foram publicados entre 1997 e 2019, todos no continente asiático (Japão, Coréia, China e Singapura). Todos os estudos incluídos foram publicados em inglês, os casos eram histológicos, patologicamente ou citológico confirmados como adenoma colorretal ou CCR.

Os nove artigos incluídos tiveram 268.871 participantes, 5391 casos de câncer e 76 de adonoma colorretal.

As principais características e a descrição dos nove trabalhos estão consolidadas na Tabelas 5 e 6.

Tabela 5 – Características dos estudos incluídos da revisão sistemática

	Desenho do estudo	Primeiro autor	Ano de publicação	Período estudado	País	Nome do estudo/Título do artigo	Média da idade (anos)	Amostra	
								Total (n)	Mulheres (%)
A	Ensaio clínico randomizado	Shimizu	2008	-	Japão	Green tea extracts for the prevention of metachronous colorectal adenomas: a pilot study	62,5	125 65 (grupo controle) 60(grupo ECV)	35,2 36,9 33,3
B	Ensaio clínico randomizado	Shin	2018	2010-2015	Coreia	Green tea extracts for the prevention of metachronous colorectal polyps among patients who underwent endoscopic removal of colorectal adenomas: A randomized clinical trial	59,6	143 71 (grupo controle) 72 (grupo ECV)	44,9 26,8 37,5
C	Caso-controle	Ji	1997	1990-1993	China	Green tea consumption and the risk of pancreatic and colorectal cancers	61,5	3618 1462 (controle) 1728 (casos CCR)	64,9 46,5 49,8
D	Caso-controle	Kim	2019	2010-2013	Coreia	Protective Effect of Green Tea Consumption on Colorectal Cancer Varies by Lifestyle Factors	56,4	2742 1820 (controle) 922 (casos)	32,2 32,1 32,3
E	Coorte	Nagano	2001	1979-1981	Japão	A prospective study of green tea consumption and cancer incidence, Hiroshima and Nagasaki (Japan)	53,2	38540	61,4
F	Coorte	Sun	2007	1993-2004	Singapura	Green tea and black tea consumption in relation to colorectal cancer risk: the Singapore Chinese Health Study	56,5	61320	53,8
G	Coorte	Wada	2019	1992-2008	Japão	Green tea intake and colorectal cancer risk in Japan: the Takayama study	55,2	30331	54
H	Coorte	Yang	2007	1996-2004	China	Prospective cohort study of green tea consumption and colorectal cancer risk in women	51,7	69710	100
I	Coorte	Yang	2011	2002-2006	China	Green tea consumption and colorectal cancer risk: a report from the Shanghai Men's Health Study	54,9	60567	0

Siglas: ECV: extrato de chá verde

Tabela 6 – Descrição dos estudos incluídos da revisão sistemática

	Método de avaliação do consumo	Desfecho	Categorias	Índice estatístico	Covariáveis no modelo ajustado
A	Questionário de consumo habitual de chá	Adenoma colorretal	Suplementação com extrato de chá verde (1,5g/dia) e controle. Consumo habitual de chá verde (xícaras/dia): 1) ≤ 3 (grupo menor consumo) 2) 4-9 3) ≥ 10 (grupo maior consumo)	Razão de risco	-
B	Questionário de consumo habitual de chá	Adenoma colorretal	Extrato de chá verde (0,9g/dia) e controle Sem estratificação do nível de consumo habitual de chá verde	Razão de risco	-
C	QFA	Câncer Colorretal	Consumo habitual de chá verde (g/mês) Homens: 1) Não consome (grupo menor consumo) 2) 1-199 3) 200-299 4) ≥ 300 (grupo maior consumo) Mulheres: 1) Não consome (grupo menor consumo) 2) 1-199 3) ≥ 200 (grupo maior consumo)	Razão de chance	Idade, renda, nível educacional, tabagismo.
D	QFA respondido pelo próprio participante	Câncer Colorretal	Consumo habitual de chá verde (g/dia): 1) $\leq 0,01$ (grupo menor consumo) 2) 0,02–25,49 3) $\geq 25,50$ (grupo maior consumo)	Razão de chance	Histórico familiar de primeiro grau de CCR, nível educacional, IMC, atividade física, tabagismo, consumo de álcool, índice inflamatório da dieta e localização anatômica do tumor.
E	QFA respondido pelo próprio participante	Câncer Colorretal	Consumo habitual de chá (vezes/dia): 1) 0-1 (grupo menor consumo) 2) 2-4 3) +5 (grupo maior consumo)	Razão de risco	Cidade, sexo, idade, exposição a radiação, tabagismo, consumo de álcool, IMC, nível educacional

Cont/Tabela 6

	Método de avaliação do consumo	Desfecho	Categorias		Índice estatístico	Covariáveis no modelo ajustado
F	QFA	Câncer Colorretal	1) 2) 3) 4)	Consumo habitual de chá: Não consome (grupo menor consumo) Mensalmente Semanalmente Diariamente (grupo maior consumo)	Razão de risco	Gênero, idade, cidade, nível educacional, tabagismo, consumo de álcool e de café. IMC, histórico familiar de câncer colorretal, histórico pessoal de DM, atividade física, ingestão calórica total, gordura total, fibra dietética, cálcio e vitamina C.
G	QFA respondido pelo próprio participante	Câncer Colorretal	1) 2) 3) 4)	Consumo habitual de chá (vezes/dia): <1 (grupo menor consumo) 1 2-3 ≥4 (grupo maior consumo)	Razão de risco	Sexo, idade, altura, IMC, educação, atividade física, tabagismo, nível educacional, histórico de uso de aspirina, consumo de álcool, ingestão calórica total, fibra dietética, carne vermelha, embutidos, cálcio e café, status da menopausa para mulheres.
H	Questionário de consumo habitual de chá respondido pelo próprio participante	Câncer Colorretal	1) 2) 3)	Consumo habitual de chá (g/dia) Não consome (grupo menor consumo) 1-4 ≥5 (grupo maior consumo)	Razão de risco	Idade, nível educacional, renda, tabagismo, consumo de álcool, atividade física, IMC, status da menopausa, ingestão de calorias, carne vermelha, vegetais e frutas.
I	Questionário de consumo habitual de chá	Câncer Colorretal	1) 2) 3)	Consumo habitual de chá (g/mês) Nunca consome (grupo menor consumo) <250 ≥250 (grupo maior consumo)	Razão de risco	Idade, nível educacional, tabagismo, consumo de álcool, atividade física, IMC, histórico pessoal de DM, histórico familiar de câncer colorretal, ingestão de frutas, vegetais e carne vermelha.

Siglas: QFA: questionário de frequência de consumo alimentar; IMC: índice de massa corporal; DM: Diabetes Mellitus; CCR: câncer colorretal.

5.3 CONSUMO DE CHÁ VERDE E RISCO DE CÂNCER COLORRETAL

A metanálise foi realizada com sete estudos (cinco coortes e dois ensaios clínicos). Os dois estudos de caso-controle não foram incluídos na metanálise devido a suas diferenças metodológicas, dificultando a comparação com os demais artigos devido a desenho de estudo diferentes. A razão de risco (*risk ratio*) dos estudos foi extraída e combinada em dois grupos de níveis de consumo de chá verde: grupo que consumiu mais chá verde versus grupo que consumiu menos chá verde.

Devido a grande heterogeneidade entre as análises e quantificação do consumo de chá verde entre os estudos, utilizou-se o consumo baixo/alto conforme subdivisão de cada artigo. Conforme sinalizado em negrito na coluna categoriais da Tabela 6.

Os resultados gerais (Figura 2) mostraram uma redução estatisticamente significativa de 23% no risco de adenoma/câncer colorretal com alto consumo de chá verde (RR = 0,77, 95% IC = 0,60-0,98). Mostrando relação inversa entre consumo de chá verde e risco de adenoma/câncer colorretal. Houve heterogeneidade entre os estudos ($I^2 = 78\%$), portanto o efeito aleatório foi utilizado.

A proteção do chá verde para câncer colorretal se dá principalmente em achados dos ensaios clínicos (RR = 0,53, 95% IC = 0,36-0,80). Estudos de coorte não apoiam a associação entre chá verde e adenoma/câncer de cólon (RR = 0,84, 95% IC = 0,64-1,08).

Na comparação entre caso-controle e ensaio clínico não houve diferença significativa ($p = 0.0693$).

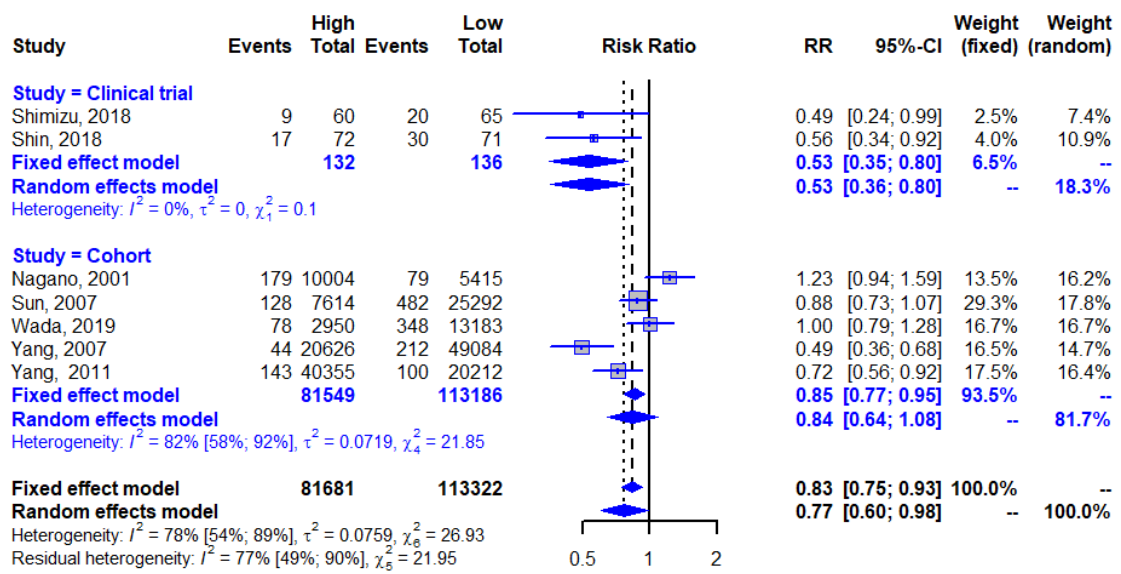


Figura 2 – Forest plot do consumo de chá verde e risco de adenoma e câncer colorretal.

5.4 VIÉS DE PUBLICAÇÃO

Com base na visualização do gráfico de funil (Figura 3), há simetria, o que indica que não houve viés de publicação.

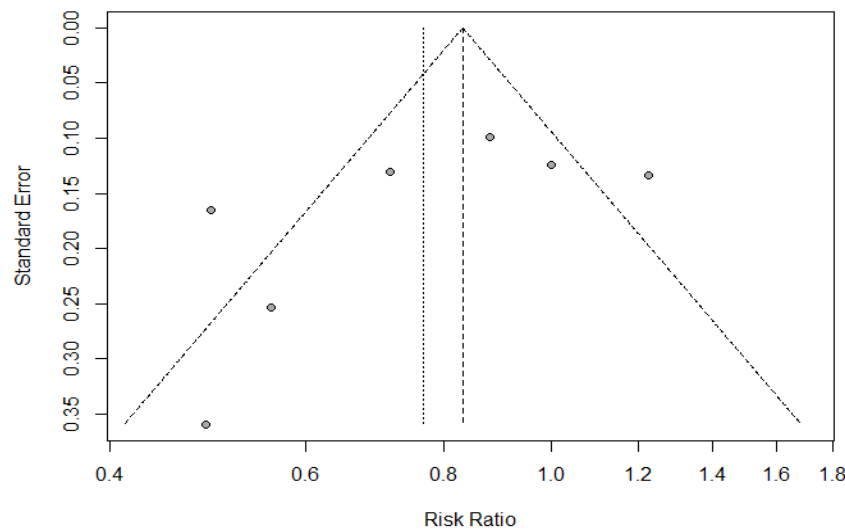


Figura 3 – Funnel plot baseado na razão de risco da associação entre consumo de chá verde e adenoma e câncer colorretal.

6 DISCUSSÃO

Esta meta-análise avaliou a associação entre o consumo de chá verde e o risco de CRC, com base em cinco estudos de coorte e dois ensaios clínicos randomizados. O resultado geral indica que o alto consumo de chá verde pode reduzir o risco de adenomas colorretais em ensaios clínicos, porém o mesmo não é observado em estudos de coorte e câncer colorretal.

O resumo geral RR na associação de chá verde e câncer colorretal, com base em cinco coortes e dois ensaios clínicos, indicou uma redução de 23% no risco associado a alto consumo de chá verde. No entanto, houve heterogeneidade substancial entre os estudos, dos quais o desenho do estudo é a principal fonte, o risco reduzido de câncer colorretal pelo chá verde foi observado apenas em ensaios clínicos randomizados. Dadas as limitações de dois estudos com *n* pequeno e adenomas colorretais como desfecho, não é possível concluir neste momento que os dados epidemiológicos apoiam o chá verde como um agente quimiopreventivo contra o câncer colorretal em humanos.

Um ensaio multicêntrico randomizado, controlado por placebo, para investigar o efeito do extrato de chá verde na prevenção de adenomas de cólon na população idosa está em andamento (Stingl et al. 2011), ainda não se sabe se pode obter um resultado significativo, mas pode ser de grande valia para as questões ainda em aberto.

Em relação a outras metanálises, Wang et al. (2012) com seis coortes prospectivas teve como resultado RR combinado de 0,90 (95% IC = 0,72-1,08) comparando os níveis mais altos e os mais baixos de consumo de chá verde e câncer colorretal. Wang et al. (2012) realizaram uma metanálise com 13 casos-controle, demonstraram que o alto consumo de chá verde pode diminuir a chance em 5% de CCR, e não houve uma comparação estatisticamente significativa com o nível mais baixo de ingestão de chá verde (RC = 0,95, 95% IC: 0,81-1,11, *p* = 0,49). Sun et al. 2006, tiveram como resultados gerais de 4 coortes e 4 casos-controle redução significativa de 18% no risco de câncer colorretal com alto consumo de chá verde (resumo RC = 0,82, 95% IC= 0,69–0,98). Chen et al. (2017) também compilaram caso-controle (12 artigos) com coorte (17 artigos), tendo como resultado RC para maior em comparação com o menor consumo de chá foi de 0,93 (IC de 95% = 0,87-1,00).

De uma forma geral, a incidência de câncer tem sido observada em países onde os hábitos alimentares envolvem baixo consumo de carne, consumo moderado de laticínios e

álcool e consumo frequente de frutas e vegetais ricos em nutrientes bioativos. Os fitoquímicos com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, anticarcinogênicas, antivirais e antialérgicas estão presentes em frutas e vegetais; eles são classificados como carotenóides, vitaminas, alcalóides, contendo nitrogênio, compostos organossulfúricos e fenólicos (Briguglio et al. 2020).

Os polifenóis são compostos naturais derivados da fenilalanina e contêm um anel aromático com um ou mais grupos hidroxila. Eles incluem uma grande classe de antioxidantes, como flavonóides, ácidos fenólicos e seus derivados, lignanas e estilbenos. São exemplos de fontes de polifenóis: chá, café, cacau, vinho tinto, verduras (alface, repolho), legumes (cenoura, batata doce, tomate, cebola, brócolis), frutas (frutas vermelhas, frutas cítricas, ameixa, pêssago, maçã, uva), leguminosas (soja), oleaginosas (amendoim), cominho, trigo sarraceno e ervas medicinais (Briguglio et al. 2020).

O câncer colorretal (CCR) está intimamente associado com os hábitos alimentares e alterações na microbiota intestinal. Os polifenóis são biotransformados pela microbiota intestinal e metabolizados em ácidos fenólicos. No entanto, apenas 5 a 10% da ingestão total de polifenóis podem ser absorvido no intestino delgado (Briguglio et al. 2020).

O consumo de chá verde está positivamente correlacionado com a abundância de espécies de *Bifidobacterium*. O tratamento com chá verde melhora a obesidade e complicações relacionadas e aumenta a proporção de *Akkermansia Muciniphila* em camundongos obesos induzidos por dieta, e EGCG desempenha um papel facilitador do crescimento de *Akkermansia Muciniphila* (Jeong et al. 2020).

Sabe-se que a composição do chá depende do cultivo, forma de preparo, qualidade da água, temperatura da água, etc., podem impactar na quantidade de fitoquímicos dos chás. O que diverge muito da região e hábitos, levando a difícil compreensão da prevenção do câncer através do chá verde.

As evidências da relação benéfica se dão principalmente com a ingestão de quantidades fisiológicas de antioxidantes (DRIs), por meio do consumo de frutas e vegetais, visto que resultados de estudos relacionados à suplementação em altas doses de antioxidantes são contraditórios e evidenciaram a ausência de benefícios e até mesmo prejuízo sobre o desenvolvimento do câncer (Ministério da Saúde 2015).

Alguns estudos demonstram que o chá verde pode ter efeitos colaterais como hepatotoxicidade e distúrbios gastrointestinais (vômitos e diarreia). O consumo deve ser cauteloso em pacientes com doenças hepáticas (Bedrood et al. 2018).

Todos os pacientes oncológicos são beneficiados com a alimentação rica em frutas e vegetais fontes de antioxidantes (cinco ou mais porções por dia), e que, na presença de inadequação alimentar, aumento da demanda metabólica e redução absorção, que possam implicar deficiência de algum micronutriente, o uso de suplemento nutricional deve ser feito com a finalidade de alcançar as necessidades nutricionais de acordo com a DRI. O uso excessivo de suplementos antioxidantes, principalmente doses elevadas de betacaroteno, vitamina E e vitamina A, foi associado com aumento da mortalidade por todas as causas em indivíduos saudáveis e com doenças crônicas. Portanto, não se recomenda o uso de suplementação de antioxidantes como medida de prevenção primária (Ministério da Saúde 2015).

Além disso, os antioxidantes estão contraindicados em doses acima das recomendadas pela DRI, visto que alguns podem se transformar em pró-oxidantes, favorecendo o estresse oxidativo e promovendo, ou até mesmo estimulando a carcinogênese (Ministério da Saúde 2015).

Diante do exposto existem algumas limitações da presente revisão sistemática e metanálise. Em primeiro lugar, devido a número pequeno de artigos, diferentes desenhos de estudos foram incluídos. Em segundo lugar, os métodos para medir o consumo de chá se diferiram entre os estudos. Em terceiro lugar, os estudos de coorte não foram suficientemente estratificados para o tempo de acompanhamento e o estágio metastático do câncer colorretal, o que poderia ter distorcido os resultados. Em quarto lugar, todos os estudos incluídos na análise foram conduzidos em populações asiáticas devido à popularidade do chá verde. Portanto, os resultados devem ser extrapolados com cautela para outras populações. Além disso, existe uma alta heterogeneidade dos estudos. Nenhum estudo abordou diferenças no desfecho conforme faixa etária. E os estudos de língua não inglesa, portuguesa e espanhola não puderam ser revisados devido à barreira do idioma.

7 CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou evidências limitadas na diminuição de adenomas colorretais com maiores níveis de consumo de chá verde, não há informações suficientes para concluir que pode estar relacionado à prevenção de colorretal câncer em humanos. Mais ensaios clínicos controlados por placebo e randomizados de alta qualidade e também grandes estudos de coorte prospectivos, com controle dos fatores de confusão, são necessários para chegar a uma conclusão mais definitiva sobre se o consumo rotineiro de chá verde pode proteger contra o câncer colorretal.

8 REFERÊNCIAS

Bedrood Z, Rameshrad M, Hosseinzadeh H. Toxicological effects of *Camellia sinensis* (green tea): a review. *Phytother Res*. 2018 Jul;32(7):1163-80.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.

Briguglio G, Costa C, Pollicino M, Giambò F, Catania S, Fenga C. Polyphenols in cancer prevention: new insights (Review). *Int J Funct Nutr*. 2020; 1:9.

Camargo LEA, Pedrosa LS, Vendrameb SC, Mainardesb RM, Khalilb NM. Antioxidant and antifungal activities of *Camellia sinensis* (L.) Kuntze leaves obtained by different forms of production. *Braz J Biol*. 2016;76(2):428-34.

Chen Y, Wu Y, Du M, Chu H, Zhu L, Tong N, et al. An inverse association between tea consumption and colorectal cancer risk. *Oncotarget*. 2017;8(23):37367-76.

Du GJ, Zhang Z, Wen XD, Yu C, Calway T, Yuan CS, et al. Epigallocatechin gallate (egcg) is the most effective cancer chemopreventive polyphenol in green tea. *Nutrients*. 2012; 4(11):1679-91.

Gopalakrishnan S, Ganeshkumar P. Systematic reviews and meta-analysis: understanding the best evidence in primary healthcare. *J Family Med Prim Care*. 2013;2(1):9–14.

Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2nd ed. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2019.

Jeong HW, Kim JK, Kim AY, Cho D, Lee JH, Choi JK, Park M, Kim W. Green Tea Encourages Growth of *Akkermansia muciniphila*. *J Med Food*. 2020 Aug;23(8):841-51.

Ji BT, Chow WH, Hsing AW, McLaughlin JK, Dai Q, Gao YT, et al. Green tea consumption and the risk of pancreatic and colorectal cancers. *Int J Cancer*. 1997;70(3):255-8.

Kim H, Lee J, Oh JH, Chang HJ, Sohn DK, Shin A, et al. Protective effect of green tea consumption on colorectal cancer varies by lifestyle factors. *Nutrients*. 2019;11(11):1-13.

Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Brasília: 2012. (Série A: Normas e Manuais Técnicos). Disponível em: <https://bit.ly/34cAw9K>. [2020 jun 14]

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação Geral de Gestão Assistencial. Hospital do Câncer I. Serviço de Nutrição e Dietética. Consenso Nacional de Nutrição Oncológica. 2ª ed. rev. ampl. atual. Rio de Janeiro: INCA, 2015. Disponível em: <https://bit.ly/3eUcTs0>. [2020 jun 12]

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa/2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2020.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6(7): e1000097.

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

Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. A estratégia pico para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Rev Latino Am Enferm*. 2007; 15(3):508-11.

Shimizu M, Fukutomi Y, Ninomiya M, Nagura K, Kato T, Araki H, et al. Green tea extracts for the prevention of metachronous colorectal adenomas: a pilot study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(11):3020-5.

Shin CM, Lee DH, Seo AY, Lee HJ, Kim SB, Son WC, et al. Green tea extracts for the prevention of metachronous colorectal polyps among patients who underwent endoscopic removal of Q7 colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2018;37(2):452-8.

Shirakami Y, Ohnishi M, Sakai H, Tanaka T, Shimizu M. Prevention of colorectal cancer by targeting obesity-related disorders and inflammation. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):1-13.

Soares CB, Yonekura T. Systematic review of theories: a tool to evaluate and analyze selected studies. *Rev Escola Enferm USP*. 2011; 45(6):1507-14.

Stingl JC, Ettrich T, Muche R, Wiedom M, Brockmöller J, Seeringer A, et al. Protocol for minimizing the risk of metachronous adenomas of the colorectum with green tea extract (MIRACLE): a randomized controlled trial of green tea extract versus placebo for nutripvention of metachronous colon adenomas in the elderly population. *BMC Cancer*. 2011;18(11):1-9.

Sun CL, Yuan JM, Koh WP, Lee HP, Yu MC. Green tea and black tea consumption in relation to colorectal cancer risk: the Singapore Chinese Health Study. *Carcinogenesis*. 2007;28(10):2143-8.

Sun CL, Yuan JM, Koh WP, Yu MC. Green tea, black tea and colorectal cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Carcinogenesis*. 2006;27(7):1301–9.

Volate SR, Muga SJ, Issa AY, Nitcheva D, Smith T, Wargovich MJ. Epigenetic modulation of the retinoid X receptor alpha by green tea in the azoxymethane-Apc Min/+ mouse model of intestinal cancer. *Mol Carcinog*. 2009;48(10):920-33.

Wada K, Oba S, Tsuji M, Goto Y, Mizuta F, Koda S, et al. Green tea intake and colorectal cancer risk in Japan: the Takayama study. *Jap J Clin Oncol*. 2019;9(6):515–20.

Wang XJ, Zeng XT, Duan XL, Zeng HC, Shen R, Zhou P. Association between green tea and colorectal cancer risk: a meta-analysis of 13 case-control studies. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(7):3123-7.

Wang ZH, Gao QY, Fang JY. Green tea and incidence of colorectal cancer: evidence from prospective cohort studies. *Nutr Cancer*. 2012;64(8):1143-52.

Yang G, Shu XO, Li H, Chow WH, Ji BT, Zhang X, et al. Prospective cohort study of green tea consumption and colorectal cancer risk in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(6):1219-23.

Yang G, Zheng W, Xiang YB, Gao J, Li HL, Zhang X, et al. Green tea consumption and colorectal cancer risk: a report from the Shanghai Men's Health Study. *Carcinogenesis*. 2011;32(11):1684-8.

Apêndice 1 – Check-list PRISMA

Seção/tópico	N.	Item do checklist	Relatado na página nº
TÍTULO			
Título	1	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise, ou ambos.	
RESUMO			
Resumo estruturado	2	Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática.	
INTRODUÇÃO			
Racional	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido	
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e delineamento dos estudos (PICOS)	
MÉTODOS			
Protocolo e registro	5	Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.	
Critérios de elegibilidade	6	Especifique características do estudo (ex.: PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, a situação da publicação) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa	
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação na busca (ex.: base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.	
Busca	8	Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.	
Seleção dos estudos	9	Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, rastreados, elegíveis, incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, incluídos na meta-análise).	
Processo de coleta de dados	10	Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex.: formulários piloto, de forma independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.	
Lista dos dados	11	Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex.: PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer suposições ou simplificações realizadas.	
Risco de viés em cada estudo	12	Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito no nível dos estudos ou dos resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados.	
Medidas de sumarização	13	Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex.: risco relativo, diferença média)	

Síntese dos resultados	14	Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I ²) para cada meta-análise.	
Risco de viés entre estudos	15	Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex.: viés de publicação, relato seletivo nos estudos).	
Análises adicionais	16	Descreva métodos de análise adicional (ex.: análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.	
RESULTADOS			
Seleção de estudos	17	Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.	
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex.: tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.	
Risco de viés em cada estudo	19	Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).	
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os desfechos considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.	
Síntese dos resultados	21	Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.	
Risco de viés entre estudos	22	Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).	
Análises adicionais	23	Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex.: análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16]).	
DISCUSSÃO			
Sumário da evidência	24	Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex.: profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).	
Limitações	25	Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex.: risco de viés) e no nível da revisão (ex.: obtenção incompleta de pesquisas identificadas, viés de relato).	
Conclusões	26	Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.	
FINANCIAMENTO			
Financiamento	27	Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex.: suprimento de dados); papel dos financiadores na revisão sistemática.	

Apêndice 2 – Formulário de elegibilidade

Formulário de elegibilidade	
RELAÇÃO DA SUPLEMENTAÇÃO DE EXTRATO DE CHÁ VERDE E PREVENÇÃO DO	
IDENTIFICAÇÃO DO ARTIGO	
Autores	
Revista	
Ano de publicação	
Volume	
Nº da primeira página do artigo	
CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	
Trata-se de estudo em humanos? (S ou N)	
Trata-se de adultos e/ou idosos? (S ou N)	
Trata-se de um estudos experimental, coorte, prospectivo, série prospectiva ou observacional? (S u N)	
No estudo é avaliado a associação entre consumo e dose do chá verde e risco de pólipos colorretais, adenomas colorretais ou CCR? (S ou N)	
CONFIRMAÇÃO DE ELEGIBILIDADE	
Considerando o desenho do estudo, a intervenção e a população envolvida, o estudo pode ser incluído? (S, N ou Não está claro)	
Razões para exclusão:	
Observações:	

Apêndice 3 – Ficha clínica

Ficha Clínica	
Métodos	
Objetivo	
Desenho	
Data de início	
Data de término	
Duração da participação	
Local	
Aprovado pelo comitê de ética	
Participantes	
Descrição da população	
Critérios de inclusão	
Critérios de exclusão	
Tamanho da amostra	
Grupos	
Randômização	
Idade	
Sexo	
Raça/etnia	
Desfechos	
Co-morbidades	
Intervenções	
Descrição da intervenção experimental e controle	
Duração do tratamento	
Dose	
Conflito de interesses	
Desfechos	
Definição de cada desfecho investigado com seu respectivo critério diagnóstico.	
Unidade de medida (se aplicável)	
Para escalas: limite superior e inferior; o quanto a pontuação alta ou baixa representa melhora clínica	
O resultado / ferramenta é validado?	
Análise estatística	
Resultados	
Para cada desfecho: coleta de variáveis categóricas e/ou numéricas	
Subgrupos a serem analisados: número de eventos sobre o total de pacientes em cada braço	
Vies	
Observações	