



**LIGA DE ENSINO DO RIO GRANDE DO NORTE
FACULDADE NATALENSE PARA O DESENVOLVIMENTO DO
RIO GRANDE DO NORTE - FARN
CURSO: ENFERMAGEM**

**POTENCIAL ANTIINFLAMATÓRIO DO CHÁ-VERDE EM MODELO
EXPERIMENTAL DE SEPSE**

DIEGO FILGUEIRA ALBUQUERQUE

NATAL/RN

2010

DIEGO FILGUEIRA ALBUQUERQUE

POTENCIAL ANTIINFLAMATÓRIO DO CHÁ-VERDE EM MODELO
EXPERIMENTAL DE SEPSE

Monografia apresentada ao Curso de
Enfermagem da Faculdade Natalense
para o Desenvolvimento do Rio Grande
do Norte (FARN), como requisito
parcial para obtenção de título de
Bacharel em Enfermagem.
Orientador: Prof. Msc. André Luiz Silva
Davim

NATAL
2010

Catálogo na Publicação – Biblioteca da FARN
Setor de Processos Técnicos

Albuquerque, Diego Filgueira

Potencial Anti-inflamatório do chá-verde em modelo experimental de sepse / Diego Filgueira Albuquerque. – Natal: FARN, 2010.

xxf.

Orientador: André Davim (Msc.)

Monografia (Bacharel em Enfermagem) – Faculdade Natalense para o Desenvolvimento do Rio Grande do Norte.

1. Chá-Verde – Monografia. 2. Sepse – Monografia. 3. Disfunção Renal – Monografia. I.Título.

RN/FARN/BC

CDU 61

DIEGO FILGUEIRA ALBUQUERQUE

Monografia apresentada a Faculdade Natalense para o Desenvolvimento do Rio Grande do Norte(FARN), para obtenção do título de Graduado de Enfermagem.

Orientador Professor Mc. André Luiz Silva Davim.

POTENCIAL ANTIINFLAMATÓRIO DO CHÁ-VERDE EM MODELO
EXPERIMENTAL DE SEPSE

Orientador (a): Prof^o. Msc. André Luiz Silva Davim

Examinador (a): _____

Examinador (a): _____

Natal ____ de _____ de 2010

DEDICATÓRIA

**Dedico este trabalho primeiramente a Deus.
Pois sem Ele, nada seria possível e não estaria aqui desfrutando deste
momento tão importante.**

.

**Em especial, aos meus pais Antônio Albuquerque (Milton Neto)
eminha mãe Maria Filgueira (Luciene) pelo esforço,
Dedicação e compreensão, em todos os momentos
Desta e de outras caminhadas.**

AGRADECIMENTO

Agradeço primeiramente a Deus por tudo que ele tem feito por mim e por mais este ideal alcançado.

Agradeço aos meus pais, pois são os grandes responsáveis pela pessoa que sou hoje, onde sempre me apoiaram e nunca desistiram de mim frente às adversidades do caminho. Obrigado por tudo,

A minha irmã Gilkelly, pelo incentivo e inestimável torcida para que eu nunca desista de lutar para alcançar meus objetivos. Obrigado pela força.

Ao meu orientador Prof. MSc. André Luiz Silva Davim, pelos ensinamentos, atenção e por toda dedicação no desenvolvimento deste trabalho. Me fez crescer pessoal e profissionalmente. Obrigado Pelos auxílios financeiros, por ter me dado a chance de conhecer e me apaixonar pela pesquisa.

Obrigado por tudo professor!

Aos componentes do meu eterno grupo: João, Luana Cláudia e Ana Paula. Aos amigos e companheiros de laboratório: Magnaldo, Tarcísio, Helder, João Faustino, Felipe, Eduarda, Amanda, e aos ex-companheiros, mais amigos de sempre: Andressa Mônica, Maria Helena, Cecília Dias, Tatiana Alves, Akemi e Ruy. Obrigado Pelo clima ótimo no trabalho, pela sintonia que não se encontra em nenhum outro laboratório do mundo. Vocês fazem parte da minha família!

.Aos meus amigos do “peito”, aqueles que caminham comigo e também aqueles que nem sempre podem estar perto, mas que nem por isso deixam de habitar, por vezes, os meus pensamentos, agradeço pela amizade, companheirismo, dedicação e sinceridade nas palavras.

Aos professores e funcionários da Faculdade Natalense para o Desenvolvimento do Rio Grande do Norte – FARN, que de diferentes formas contribuíram para minha formação e desenvolvimento deste trabalho. Com um agradecimento especial para “Seu Flávio”. Obrigado pelo apoio que sempre tive de vocês.

Enfim, a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

MUITO OBRIGADO E QUE DEUS ABENÇOE A TODOS VOCÊS!

***“A mente que se abre a uma nova idéia
jamais voltará ao seu tamanho original”***

Albert Einstein

RESUMO

O chá-verde é atualmente uma das bebidas mais consumidas em todo o mundo, sendo esse obtido a partir da infusão de folhas e brotos da planta *Camelliasinensis*, uma planta muito ramosa, originária da Ásia continental e cultivada em mais de 30 países. Estudos recentes apontam o chá-verde como sendo um alimento funcional devido alguns efeitos biológicos benéficos à saúde associados ao seu consumo diário, onde às catequinas, que são compostos polifenólicos encontrados abundantemente em sua composição, são apontadas como as principais responsáveis por esses efeitos. Dentre as propriedades biológicas, destacam-se as atividades anti-tumoral, anti-oxidativa, anti-proliferativa, anti-edematogênica e antiinflamatória. Das catequinas presentes no chá-verde, a epigallocatequina-3-galato, o flavonol mais abundante, algo em torno de 59%, é apontado como sendo o principal modulador da resposta inflamatória em ensaios de doenças auto-imunes. Acredita-se que as catequinas possam desempenhar um papel importante na atuação supressora de fatores inflamatórios, como o fator nuclear-kappa B (NF- κ B), o fator de necrose tumoral (TNF- α), e na inibição da HMGB1, que é um mediador final da endotoxemia letal e sepse. Dentre as doenças inflamatórias a sepse se destaca, por ser o principal problema de saúde pública em unidades de terapia intensiva (UTI) em todo o mundo, sendo no Brasil a maior causa de mortes em UTI não cardiológicas. Em função da estimativa de pacientes sépticos internados em UTI em todo o Brasil, e sendo o chá-verde um dos chás mais consumidos em todo o mundo, o presente trabalho tem como objetivo principal avaliar o potencial antiinflamatório do chá-verde, utilizando para isso a indução de sepse pela técnica de CLP (Cecal Ligation and Puncture). Para esse ensaio foi utilizado um total de 16 camundongos machos da linhagem Swiss, espécie *Mus musculus*, pesando entre 20 e 25g, todos provenientes do biotério da FARN. Os animais foram divididos em dois grupos, um grupo experimental onde foi administrado chá-verde com concentração de 5% de catequina em sua composição e um grupo controle negativo administrado solução salina a 0,9%. Em ambos os grupos foi feito um pré-tratamento durante dez dias consecutivos, sendo em seguida os animais submetidos à cirurgia de indução de sepse. Após o intervalo de 8 horas da indução da sepse, foi realizada a eutanásia dos animais e feitas lavagens peritoneal e bronco-alveolar, onde as células recolhidas nos lavados foram contadas em câmara de Neubauer, e posteriormente foi realizada a análise histológica dos tecidos pulmonar e renal. Para a análise estatística dos dados foi utilizado o teste *t* de Student com auxílio do programa Sigma Stat V. 3.10. Após a contagem de células dos lavados peritoneais e broncoalveolar, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos chá-verde ($p=0,37$) e grupo controle negativo ($p=0,25$). De acordo com os resultados obtidos na contagem de células nos lavados peritoneal e broncoalveolar. Na análise histológica não foram observadas grandes modificações entre os grupos controle negativo e Chá-verde, tanto em pulmão quanto nos rins. Sendo observados no geral pouca quantidade de infiltrado, injúria e alguns rompimentos de epitélios nos bronquíolos e alvéolos, em todas as lâminas. Então, podemos concluir que em modelo animal de sepse, o chá-verde com concentração de 5% de catequinas em sua composição, não foi capaz de reduzir o excesso de migração de leucócitos de forma significativa, o que não confere ao animal proteção quanto a possível indução de injúrias teciduais em órgãos intensamente vascularizados.

Unitermos: Chá-verde; Catequinas; Sepse.

ABSTRACT

Green tea is currently one of the most widely consumed beverages in the world, this being obtained from the infusion of leaves and shoots of the plant *Camellia sinensis*, a plant much *ramosa*, originally from mainland Asia and cultivated in over 30 countries. Recent studies indicate that green tea as a functional food because of some biological effects health benefits associated with their daily consumption, where the catechins, which are polyphenolic compounds found abundantly in their composition, are cited as the main responsible for these effects. Among the biological properties, there are the anti-tumor activity, anti-oxidative, anti-proliferative, anti-inflammatory and edematous. Of catechins present in green tea, the epigallocatechin 3-gallate, the most abundant flavonol, somewhere around 59%, is credited as the main modulator of the inflammatory response in trials of autoimmune diseases. It is thought that catechins may play an important role in suppressing inflammatory factors, such as nuclear factor-kappa B (NF- κ B), tumor necrosis factor (TNF- α), and inhibition of HMGB1, which is a final mediator of lethal endotoxemia and sepsis. Among the inflammatory diseases as sepsis, is highlighted by being the main public health problem in intensive care units (ICUs) worldwide, and in Brazil the leading cause of death in noncardiac ICUs. Depending on the estimate of septic patients in the ICU in Brazil, and the green tea being one of the most consumed tea in the world, this study aims at evaluating the potential anti-inflammatory green tea, making use induction of sepsis by the technique of CLP (Cecal Ligation and puncture). For this test was used a total of 16 male mice of Swiss strain, *Mus musculus*, weighing between 20 and 25g, all from the vivarium FARN. The animals were divided into two groups, an experimental group which was administered green tea with 5% concentration of catechin in its composition and a negative control group given saline solution at 0.9%. In both groups, was made a pre-treatment for ten consecutive days, and then the animals underwent surgery to induce sepsis. After the interval of 8 hours following sepsis induction was performed, euthanasia and peritoneal lavage performed and broncho-alveolar, where the cells collected in the washings were counted in a Neubauer chamber. For statistical analysis we used the Student t test with the aid of Sigma Stat V. 3.10. After the cell count of bronchoalveolar and peritoneal lavage, there were no statistically significant differences between groups green tea ($p = 0.37$) and negative control group ($p = 0.25$). According to the results obtained in cell counts in the washings and peritoneal lavage, we conclude that in an animal model of sepsis, green tea with 5% concentration of catechins in its composition, was not able to reduce excessive migration leukocytes significantly, which does not give the animal protection for possible induction of tissue injury in organs intensely vascularized.

Keywords: Green tea; Catechins; Sepsis.

FIG. 1 - Planta *Camelliasinensis*. 23

FIG. 2 - Estrutura química das Catequinas. 24

FIG. 3 – Esquema ilustrativo da migração de Leucócito através do Endotélio Vascular28

FIG.4 - Migração de células para a cavidade peritoneal induzida por sepse em camundongos tratados com chá-verde contendo 5% de catequinas em sua composição. 36

FIG. 5 - Migração de células para o pulmão após indução de sepse em camundongos tratados com chá-verde contendo 5% de catequinas em sua composição. 36

LISTA DE ABREVIATURAS

CV -	Chá-verde
EGC -	Epigallocatequina
EC -	Epicatequina
EGCG-	Epigallocatequina- 3 -galato
ECG -	Epicatequinagalato
EP -	Extrato polifenol
UTI -	Unidade de Terapia Intensiva
NF- Kb -	Fator NuclearKappa – b
TNF -	Fator de Necrose Tumoral
IPA -	Injúria Pulmonar Aguda
LBA -	Lavado Broncoalveolar
SIRS -	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
EUA -	Estados Unidos da América
CCIH -	Comissão de controle de infecção hospitalar
AINH -	Antiinflamatórios não hormonais
HE -	Hematoxilina-eosina
<i>IFIC</i> -	<i>InternationalFoodInformationCouncil</i>
ANVISA -	Agência Nacional de Vigilância Sanitária

SUMÁRIO

1.0-INTRODUÇÃO	12
1.1- JUSTIFICATIVA	15
1.2- OBJETIVOS	18
1.2.1- Objetivo Geral	18
1.2.2- Objetivos Específicos	18
1.3- METODOLOGIA	19
1.3.1- Tipo de Estudo	19
1.3.2- Local do Estudo	19
1.3.3- Materiais e Métodos	20
1.3.4- Cirurgia de Indução de Sepsis	20
1.3.5- Lavagens Peritoneal e Broncoalveolar	21
1.3.6- Análise Histológica	21
1.3.7- Análise Estatística dos Resultados	21
1.3.8- Declaração sobre o uso e destinação do material e/ou dados Coletados	22
2.0-REFERENCIAL TEÓRICO	22
2.1- O CHÁ-VERDE E SEUS BENEFÍCIOS A SAÚDE	22
2.2- INFLAMAÇÃO	25
2.3- SEPSIS.....	30
2.4-FISIOPATOLOGIA DA SEPSIS.....	32
2.5-INJÚRIA PULMONAR AGUDA.....	34
2.6- DISFUNÇÃO RENAL.....	35
3.0- RESULTADOS	36
4.0- DISCUSSÃO	38
5.0- CONCLUSÕES	39
6.0-REFERÊNCIAS	40

1 INTRODUÇÃO

Os chás verde, preto e oolong, são apresentações comerciais de uma bebida de sabor agradável, amplamente consumida em todo o mundo. Obtido a partir da infusão de folhas e brotos da planta *Camellia sinensis*, pertencente à família *Theaceae*. Sua coloração varia de acordo com a fermentação que é dada durante o seu processo de fabricação, sendo verde quando não fermentada e preta quando fermentada.

Atualmente o chá-verde se destaca como sendo uma das bebidas mais consumidas em todo o mundo (MATSUBARA & RODRIGUEZ, 2006), Sendo oriunda de uma espécie de planta muito ramosa, originária da ásia continental e Indonésia, sendo atualmente cultivada em mais de 30 países, entre eles Índia, Sri Lanka, nos países do leste europeu e Japão (SIMÕES et al., 2004). Estudos recentes apontam que o consumo diário do chá-verde promove alguns benefícios à saúde devido à presença de compostos polifenólicos em sua composição (LAMARÃO, 2009); (COUTINHO, 2009) e (PANZA, 2007). As catequinas são alguns desses compostos que podem ser encontradas abundantemente no chá-verde, e atualmente vêm despertando o interesse da comunidade científica, uma vez que apresenta uma diversidade de atividades biológicas, tais como atividade anti-tumoral, anti-oxidativa, antiinflamatória, imunoestimulatória e redutor de risco cardiovascular (Tab. 1).

Componente chave	Benefícios à saúde	Alimento funcional	Evidências científicas	Referência
Catequinas	Atividade antioxidante, redução do risco de doença cardiovascular	Uva, vinho tinto, morango, chás verde e preto, cacau	Estudos epidemiológicos; Ensaio Clínicos; Estudos em animais	Fagundes & Costa, 2003
Polifenóis	Reduz risco de doença coronariana, cânceres gástricos, esofágicos e de pele. Capacidade antiinflamatória, imunoestimulatória	Chá-verde ou preto	Estudos epidemiológicos; Ensaio clínicos; Estudos em animais	ADA Report, 1999 Duloo et. al., 1999 Sato e Miyata, 2000

Tabela 1 - Composto ativo, efeitos fisiológicos e principais fontes de alimentos funcionais. Adaptado de Fagundes & Costa, 2003, retirado de Anjo, 2004.

Estudos em animais e em seres humanos revelaram que, após o consumo do chá-verde, as principais catequinas detectadas no plasma incluem a epigallocatequina (EGC), a epicatequina (EC), a epigallocatequina-3-galato (EGCG), a epicatequina-galato (ECG), além de seus metabólitos. O tempo necessário para que as formas livres de catequinas atinjam a concentração máxima no plasma varia de 1 – 2 h (CHEN, 1997; LEE et al., 2002). Embora a EGCG seja o flavanol mais abundante no chá-verde (59%) e apontada como sendo a principal moduladora de resposta inflamatória em ensaios de doenças auto-imune, a sua taxa de absorção e a concentração máxima no plasma, após a ingestão da bebida, são inferiores às da EGC e da EC (CABRERA et al., 2006). Por outro lado, a meia-vida de eliminação da EGCG é maior do que a da EGC e da EC (3h, 1h e 2h, respectivamente) (CHEN et al., 1997; LEE et al., 2002), e diferentemente das demais catequinas, a EGCG circula principalmente na forma livre (LEE et al., 2002).

Acredita-se que as catequinas possam desempenhar um papel importante na patogênese de várias doenças crônicas relacionadas com a inflamação, devido a uma possível atuação supressora de fatores inflamatórios, como o fator nuclear-kappa B (NF- κ B) (GUPTA et al., 2004; BASTOS, 2009). Segundo BIONDO-SIMÕES (2003) o extrato polifenol (EP) reduz a produção do fator de necrose tumoral (TNF- α), diminuindo assim a letalidade em ratos nos ensaios de inflamação induzido por endotoxinas. E ainda possui uma importante atuação na inibição da HMGB1, que é um mediador final da endotoxemia letal e sepse.

Dentre as doenças inflamatórias agudas, a sepse destaca-se por ser uma síndrome complexa causada pela resposta inflamatória sistêmica descontrolada do indivíduo, sendo de origem infecciosa, com presença de microrganismos ou de suas toxinas na corrente sanguínea e caracterizada por manifestações múltiplas (VICENT, 2008), levando a um processo prejudicial progressivo associado à disfunção orgânica (LEVY et al 2003)

No choque séptico ou síndrome do choque séptico, por sua vez, há o desenvolvimento de uma resposta sistêmica associada a disfunções hemodinâmicas e distúrbios na microvasculatura, o que leva a um aumento na permeabilidade e alterações celulares, desencadeando uma disfunção múltipla

de diversos órgãos, sendo responsável pela forma agressiva da doença e por vezes eminentemente fatal (ZANON, et al., 2008).

A Sepsé tem representado um pesado fardo tanto economicamente como socialmente para todo o mundo no tocante aos sistemas de saúde. De acordo com estudo epidemiológico realizados nos Estados Unidos (EUA), nos últimos 20 anos a incidência de Sepsé aumentou de 82,7 para 240,4/100 mil habitantes, bem como as mortes relacionadas a ela, ainda que a taxa de mortalidade geral entre os pacientes tenha sido reduzida nesse período (CARVALHO et al., 2003). BRUN-BUISSON (2000), afirma que a prevalência de Sepsé é muito alta, e que um terço de todos os pacientes em hospitais é afetado, sendo mais de 50% desses pacientes em UTI. Dentre os pacientes sépticos internados em UTI, os maiores alvos são os casos cirúrgicos, com um maior potencial para os grupos vulneráveis e pacientes com idade mais avançada.

ANGUS e colaboradores (2006) mostraram que o Brasil e o Reino Unido são os países que apresentam maior taxa de ocorrência de sepsé em unidades de terapia intensiva e que possuem semelhantes políticas de admissão e alta nestas unidades. SILVA e colaboradores (2001) evidenciam que a morbidade e a mortalidade mostram muitas vezes números irrealistas e bem abaixo da realidade (subestimativa), visto que a sepsé é uma doença de difícil notificação, uma vez que pode ser compreendida como uma complicação decorrente de outra doença primariamente diagnosticada. Além disso, quando notificada, serve de base para críticas à comissão de controle de infecção hospitalar (CCIH), denegrindo por vezes a imagem do centro hospitalar e de seus profissionais envolvidos. Porém, o crescente interesse pelo tema tem modificado o perfil de atuação de pesquisadores, profissionais, gestores de saúde e órgãos governamentais, o que faz da sepsé não ser mais encarada como uma complicação eventual, direcionando as atenções destes profissionais no sentido de reduzir sua incidência e taxa de morbimortalidade.

1.1 - JUSTIFICATIVA

Os medicamentos analgésicos, antitérmicos e anti-inflamatórios não hormonais estão entre os medicamentos mais utilizados entre a população em geral, com ou sem prescrição médica. Apesar de não serem constatados efeitos adversos em indivíduos saudáveis que se submetem utilizar estes medicamentos por curto período de tempo, sabe-se que qualquer fármaco pode ocasionar efeitos indesejáveis quando ministrados sem um devido controle, podendo ainda ocasionar a morte quando utilizados em altas doses (BRICKS & SILVA, 2005).

Diversos estudos específicos sobre o assunto vêm demonstrando que estes medicamentos estão sendo associados a efeitos causadores de morbidades leves ou graves, devido à toxicidade gastrointestinal e renal, reações de hipersensibilidade cutânea e brônquica, bem como a síndrome de Reye, a fascitenecrosante, toxicidade cardiovascular e a síndrome de ativação macrofágica (BRICKS & SILVA, 2005). À medida que esses fatos vêm sendo evidenciados na comunidade científica e conseqüentemente mais pesquisas em torno dos fitoterápicos são realizados, numerosos ensaios farmacológicos com o chá-verde têm comprovado atividades biológicas importantes, como a antioxidante (FIORINI et al., 2005; KALRA et al., 2005), antiinflamatória (NAG-CHAUDHURI et al., 2005), hepatoprotetora (FIORINI et al., 2005), antimicrobiana (YAM et al., 1997; TURCHETTI et al., 2005), hipoglicemiante (BARBOSA-FILHO et al., 2005), inibidora da enzima conversora de angiotensina (inibidor da ECA) (BARBOSA-FILHO et al., 2006) e antimutagênica (SANTHOSH et al., 2005).

Diante disso a avaliação do efeito anti-inflamatório do chá-verde se torna relevante, pois além da diminuição dos efeitos adversos, apresenta vantagens como o fácil acesso e o baixo custo, melhorando a qualidade de vida das pessoas que precisam de tratamento, sem que haja complicações em seu quadro clínico. Estudos não evidenciam efeitos colaterais associados ao consumo diário do chá-verde, desde que seja utilizada da forma correta, respeitando a dosagem das partes vegetais e a sua forma de administração (LORENZI e MATOS, 2002).

Apesar de todo o avanço da tecnologia aplicada à saúde, principalmente nos campos da cirurgia e farmacologia, e como consequência, a melhoria na qualidade de atendimento de pacientes em unidades de terapias intensivas (UTI), a morbimortalidade por sepse e choque séptico ainda continua sendo um assunto altamente preocupante. Ambos são as causas mais importantes de hospitalização e as principais causas de morte em unidades de terapia intensiva em todo o mundo (ALBERTI et al., 2003; ENGEL et al., 2006; ZANON et al., 2008), sem que sua incidência tenha diminuído de forma considerável nessa última década (HOLMES et al., 2003; SILVA 2006; SALES JR et al., 2006; ZANON et al., 2008). O aumento da incidência de sepse deve-se principalmente ao envelhecimento da população, bem como a procedimentos mais invasivos, como por exemplo, uso de cateteres, de fármacos imunossupressores e a maior prevalência de infecção por síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), com uma tendência de aumento para os próximos anos (ANGUS et al., 2001; MARTIN et al., 2003).

No Brasil, SALES e colaboradores (2006) analisaram dados de 75 UTI em diferentes regiões e encontraram taxas de mortalidade de 16,7% para pacientes com sepse, sendo em média 35% para sepse grave e de 65% para pacientes com choque séptico. Dados recentes indicam que a sepse apresenta uma incidência de aproximadamente 1 a cada 100 pacientes hospitalizados, sendo que de 10 a 20% destes morrem em decorrência de sepse e de 60 a 80% morrem de choque séptico (LUCE et al., 2006). O quadro clínico da sepse segundo Robbins et al (2000), refere a hipotensão, hipertermia ou hipotermia, alteração na perfusão orgânica, anormalidades metabólicas, que podem seguir em evolução para uma falência múltipla dos órgãos, podendo ser agravada por diversos outros fatores como desnutrição, imunossupressão, contaminação hospitalar, especificidade dos patógenos envolvidos, obstruções venosas que dificultam a resposta imunológica ao agente agressor, podendo culminar na piora do estado geral do paciente. As consequências do quadro de sepse na maioria dos pacientes vão desde efeitos cardiovasculares e pulmonares (síndrome da angústia respiratória aguda), até efeitos sistêmicos generalizados. Somado a isso, a falta de incentivo a pesquisas na busca por novas condutas no combate a sepse, determinante para o surgimento e/ou agravamento da doença, favorecendo o aumento dos casos da doença em

todo mundo, com isso tende-se a um aumento na ocupação de leitos nas unidades de saúde e consequentemente nos custos de manutenção de pacientes em hospitais da rede pública. Diante disso, a intensificação de estudos de novas condutas terapêuticas para a prevenção e/ou tratamento da sepse se torna relevante uma vez que, diante de conhecimentos prévios da atuação desses compostos na patogênese da doença tem-se uma ferramenta importante nas estratégias de cuidados a esses pacientes.

Como um agravante do desenvolvimento da sepse, se tem a Injúria Pulmonar Aguda (IPA), uma resposta local a estímulos sistêmicos múltiplos no tecido pulmonar, cuja patogênese não está totalmente esclarecida. Nesses casos é observado que a ação dos macrófagos alveolares ocorre a partir da liberação de citocinas que ativarão os sistemas de coagulação e complemento, e viabilizarão o metabolismo do ácido araquidônico, de proteases plasmáticas e de agentes oxidantes que, por sua vez, causarão danos histológicos ao parênquima tecidual, levando a um comprometimento do órgão (REVERÓN 2000). Dada à ação continuada do estímulo e não a sua gravidade e alterações fisiopatológicas, essas Lesões Pulmonares Agudas (LPA) podem ser classificadas em três fases: A forma leve, chamada não-cardiogênica, está presente o edema pulmonar, que responde à hipoxemia terapia de oxigênio, e distúrbios da complacência pulmonar. O traço mais característico desta fase é o distúrbio de permeabilidade com a produção de certo grau de edema pulmonar; A forma moderada que representa a fase inicial da síndrome da angústia respiratória aguda tem um maior grau de hipoxemia e diminuição da complacência pulmonar. Ambas as condições para responder a ventilação com Pressão fisiopatológica com pressão expiratória final positiva (PEEP); E a forma grave, é aquela onde o edema pulmonar é mais intenso e há disfunção metabólica de células endoteliais vasculares do pulmão. As alterações funcionais que ocorrem durante a IPA permitem o início e o desenvolvimento da síndrome de disfunção multiorgânica (REVERÓN, 2000).

O estudo de CLARK (2006) relata que nas últimas décadas, vários pesquisadores responsabilizaram os vários agentes mediadores da inflamação, como as citocinas, quimiocinas e leucócitos, por tal disfunção. Dessa forma, a ação profilática deve ser vista como uma alternativa para diminuição da incidência de sepse e as sequelas deixadas por essa patologia.

1.2- OBJETIVOS

1.2.1 - Objetivo Geral

Analisar o potencial anti-inflamatório do Chá-verde, contendo uma concentração de 5% de catequinas em sua composição, em modelo experimental de Sepses.

1.2.2 - Objetivos Específicos

- Avaliar, através da contagem de células em câmara de Neubauer, os níveis de migração de leucócitos para as cavidades peritoneais, utilizando os lavados Peritoneais (LP), após indução de Sepses .

- Avaliar, através da contagem de células em câmara de Neubauer, os níveis de migração de leucócitos para os pulmões, utilizando os lavados bronco alveolares (LBA), após indução de Sepses.

- Avaliar histologicamente indícios de injúria tecidual em órgãos intensamente vascularizados, como pulmões e rins, após a indução de sepsis.

1.3- METODOLOGIA

O presente trabalho é parte integrante de uma base de pesquisa onde se avalia a interferência de substâncias na resposta inflamatória em modelo experimental de sepse, submetido e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA-UFRN), sob o número de protocolo (036/2009).

1.3.1- Tipo de Estudo

Essa pesquisa é do tipo experimental quantitativa, em que segundo Lakatos e Marconi (2001 apud Tripodiet al. 1975, p.42-71), consiste em demonstrar o porquê e como determinado fenômeno é produzido de maneira que o pesquisador procura reconstruir condições do fato a ser estudado, para observá-lo sob controle. Para tal, se utiliza local apropriado, aparelhos e instrumentos de precisão, para demonstrar o modo ou as causas pelas quais o fenômeno é produzido, proporcionando, assim, o estudo de suas causas e efeitos. Ela faz uso de números e informações para classificá-las e analisá-las, requerendo o uso de recursos e de técnicas estatísticas (percentagem, média, moda, mediana, desvio-padrão, coeficiente de correlação, análise de regressão, etc.). Caracteriza-se pela precisão e controle estatísticos, com o intuito de fornecer dados para a verificação de hipóteses.

1.3.2- Local do Estudo

A pesquisa foi desenvolvida nos laboratórios de Nutrição Experimental e de Biologia celular e Histologia da Faculdade Natalense para o desenvolvimento do Rio Grande do Norte (FARN).

1.3.3- Material e Métodos

1.3.3.1 – Material

Foram utilizados como modelo experimental camundongos da linhagem *Swiss* obtidos do biotério da FARN, os animais foram mantidos em condições ideais de temperatura e umidade, com luminosidade controlada em regime de 12 horas claro/escuro, com ingestão de água e ração (Labina, Purina®) controladas.

1.3.3.2 – Método

Um total de 16 camundongos machos da linhagem *Swiss*, espécie *Mus musculus*, pesando entre 20 e 25g. Foram separados aleatoriamente e divididos em dois grupos; sendo um grupo controle negativo, onde foi administrado 0,5 ml de solução salina 0,9%, através da técnica de gavagem, e um grupo catequina (controle positivo), sendo administrado o mesmo de uma solução contendo 5% de catequina. Em ambos os grupos os animais receberam um pré-tratamento durante o período de 10 dias consecutivos. Em seguida foram submetidos à cirurgia de indução de sepse, através da técnica de CLP.

1.3.4 - Cirurgia de Indução de Sepse

A sepse foi induzida como descrito por Benjamim (2002) com algumas modificações. Os camundongos foram anestesiados com o anestésico Propofol endovenoso e, em seguida, foi realizada incisão no abdome atingindo-se a cavidade peritoneal. O ceco foi exposto, amarrado logo abaixo à junção íleo-cecal, tomando-se o cuidado de não obstruir a luz intestinal. O apêndice cecal foi perfurado, atravessando-o sucessivas vezes com uma agulha 21G, para que ocorresse o extravasamento de fezes para a cavidade abdominal induzindo o quadro séptico. O peritônio e a pele foram suturados e os animais

expostos à luz por determinado período para evitar hipotermia. Após o intervalo de 8 horas, os animais foram eutanasiados e realizado as lavagens peritoneal e broncoalveolar.

1.3.5- Lavagem peritoneal e broncoalveolar

Para a lavagem peritoneal foi utilizado um volume de 5ml de solução salina estéril à 0,9%, para posterior recolhimento e contagem de células em câmara de Neubauer. Para realização do lavado broncoalveolar (LBA) foi feita uma abertura na traquéia e introduzida uma cânula com um volume de 1,0 ml de solução salina estéril à 0,9%, sendo injetado um volume suficiente até a insuflação dos pulmões. Em seguida os aspirados foram depositados em tubos falcons de 15 ml para a centrifugação e contagem das células em câmara de Neubauer. Realizado o procedimento de lavagens peritoneal e broncoalveolar, foram retirados os pulmões e os rins, dos animais para análise histológica de seus parênquimas, obtidas através da técnica da hematoxilina-eosina (HE).

1.3.6- Análise Histológica

Os órgãos retirados foram fixados em solução de formol à 10% para análise histopatológica dos parênquimas pela técnica da hematoxilina-eosina (HE). Ao final do processo as lâminas foram fotografadas com câmera digital e as imagens processadas por um *software* para a visualização detalhada do parênquima pulmonar e renal.

1.3.7 - Análise Estatística dos Resultados

Os dados obtidos a partir da contagem de células dos Lavados peritoneais e dos lavados broncoalveolares, foram analisados através do teste de *t-student* com auxílio do programa *Sigma Stat V 3.10*.

1.3.8 - Declaração sobre o uso e destinação do material e/ou dados coletados

Os animais utilizados nessa pesquisa foram, após a eutanásia, congelados para posterior recolhimento pela empresa SERQUIP, que é a empresa de incineração que regularmente exerce esta atividade na instituição. Todos os demais instrumentos utilizados nos experimentos foram autoclavados e aqueles descartáveis, também foram destinados à incineração.

2.0- REFERÊNCIAL TEÓRICO

2.1 - O CHÁ-VERDE E SEUS BENEFÍCIOS A SAÚDE

Ao longo da história Humana as plantas têm sido utilizadas como produtos terapêuticos, em todo o mundo, milhares de produtos de origem vegetal são utilizados nas mais variadas formas: cataplasmas, infusão, macerado filtrado, tinturas, unguentos, pomadas, xaropes, cápsulas e na sua forma in natura (SCHMITZ et al., 2005).

A Fitoterapia tem sido usada como base de remédios populares para várias doenças inflamatórias (YANG et al., 2000). A Aspirina, um derivado da salicina, obtida originalmente das cascas do tronco do salgueiro, é o mais antigo Antiinflamatório não esteroide (AINE) de acordo com Viegas Jr. et al. (2006) e Yang et al. (2000). Sendo documentada essa utilização do extrato de salgueiro para reduzir a dor e a febre, por um médico grego (Hipócrates) no século 5 a.C. Dando posterior origem ao primeiro anti-inflamatório sintético, nascendo assim a Indústria farmacêutica (YANG et al., 2000).

Diversos estudos já demonstraram atividades biológicas relacionadas à composição fenólica de espécies vegetais que são utilizadas para o preparo de infusões de chás, demonstrando que são fontes de potenciais de compostos bioativos (PANZA, 2007). “Chá é o produto constituído de uma ou mais partes de espécie (s) vegetal (is) inteira (s), fragmentada (s) ou moída (s), com ou sem fermentação, tostada (s) ou não, constante de Regulamento Técnico de

Espécies Vegetais para o preparo de Chás” (ANVISA, 2007). Fabricado a partir das folhas da planta *Camellia sinensis* (Figura 1), o chá-verde tem sido uma das bebidas mais populares de quase cinquenta séculos. Seu consumo diário (~ 120 ml / pessoa) só perde para a água (YANG et al., 2000) e tem sido associada a muitos benefícios de saúde importantes, como a redução do risco de estresse oxidativo e dano (FREI et al., 2003), a aterosclerose (FREI et al., 2003), câncer (CRESPY et al., 2004), e as doenças cardiovasculares (VITA, 2003).



Figura 1. Planta *Camellia sinensis*. Fonte: <http://www.brasilescola.com/saude/cha-branco.htm>

Segundo LAMARÃO (2009), o chá-verde (CV) é considerado um alimento funcional, pois de acordo com o *International Food Information Council (IFIC)* é definido como aquele que provêm benefícios adicionais à saúde aos já atribuídos nutrientes que contêm. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de acordo com a resolução nº 18, de 30 de abril de 1999, alega que, propriedade funcional é aquela relativa ao papel metabólico ou fisiológico que o nutriente ou não nutriente tem no crescimento, no desenvolvimento, na manutenção e em outras funções normais do organismo humano.

Estas propriedades curativas do chá verde são atribuíveis à sua abundante compostos polifenólicos conhecidos como catequinas, tais como epigallocatequina- 3 - galato (EGCG), epicatequina – 3 - galato (EG), epigallocatequina (EGC) e epicatequina (EC) (Figura 2). Segundo GRAHAM (1992), dentre esses compostos, EGCG é responsável por 50-80% do total de catequinas, representando cerca de 50 mg em um único copo (100 ml) de chá verde . E sendo apontada como sendo a principal moduladora da resposta inflamatória em ensaios de doenças auto-imune.

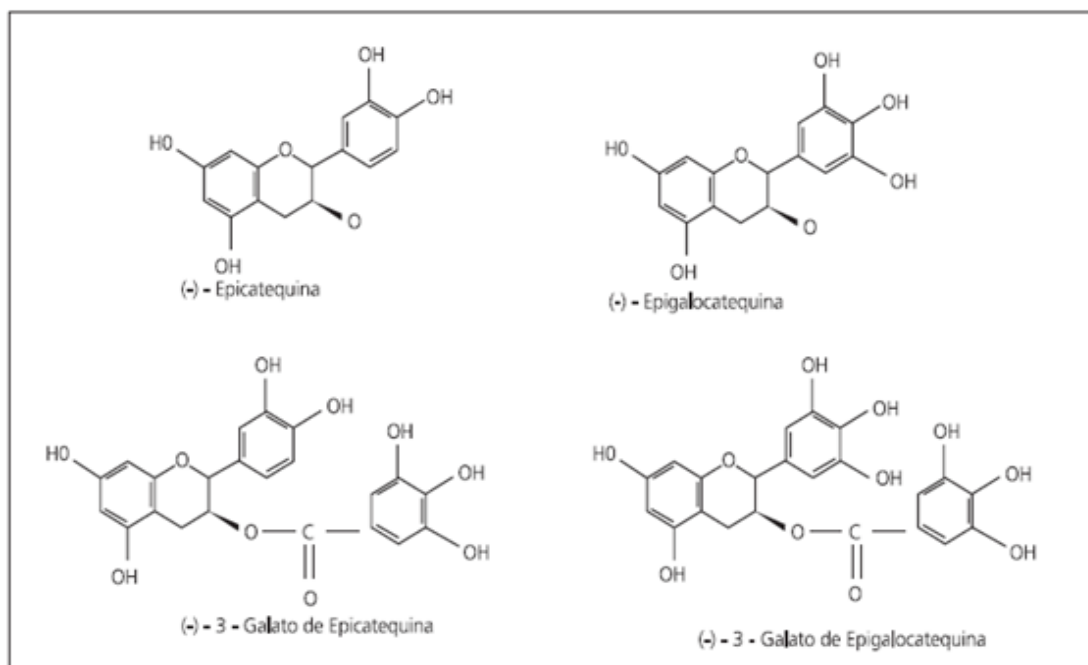


Figura 2. Estrutura química das Catequinas. Fonte: LAMARÃO (2009)

Os alimentos funcionais contêm substâncias classificadas como nutrientes ou não-nutrientes capazes de atuar na promoção de efeitos benéficos à saúde. Sgarbieri e Pacheco (1999) classificam como nutrientes com funções fisiológico-funcionais os macronutrientes: ácidos graxos,; as fibras alimentares, proteínas, aminoácidos e outros; além dos micronutrientes como: cálcio, zinco, betacaroteno, vitaminas B, C, D e E, que atuam de forma protetora no sistema imunológico além de prevenir vários tipos de câncer.

O CV é bastante utilizado como auxiliar em regimes dietéticos, pela sua ação lipolítica e diurética e, ainda, como antipruriginoso e emoliente em afecções dermatológicas (CARVALHO et al., 2003). Além disso, acredita-se também que as catequinas, presentes no chá-verde, possam desempenhar um papel importante na patogênese de várias doenças relacionadas com a inflamação, devido a uma possível atuação supressora de fatores inflamatórios, como o fator nuclear-kappa B (NF-κB) (GUPTA et al., 2004; BASTOS, 2009). Segundo Wei Li et al. (2007) o chá verde fermentado a partir das folhas da planta *Camellia sinensis*, é eficaz na inibição da liberação da HMGB1, em camundongos sépticos, induzidos por endotoxinas. Sendo a HMGB1 uma citocina pró-inflamatória e considerada um mediador tardio na Sepsis letal.

De acordo com BIONDO-SIMÕES (2003) o extrato polifenol (EP) reduz a produção do fator de necrose tumoral (TNF- α) diminuindo assim a letalidade em ratos em ensaios de inflamação induzido por endotoxinas. No estudo desenvolvido por Wei Li et al. (2007) Um chá contendo EGCG, principais catequinas presentes no Chá-verde, em uso dose-dependente, inibiu a liberação da HMGB1, induzida por endotoxinas, em culturas de macrófagos e monócitos. E utilizando as mesmas concentrações de EGCG, o Chá apenas atenuou a secreção de TNF induzida por LPS.

Wei Li et al. (2007) ainda afirma que o chá de EGCG não inibiu a liberação de óxido nítrico induzida por endotoxinas em modelo de Sepsis. O autor relata que a inibição da HMGB1 foi alcançada de forma significativa quando a EGCG foi adm. de 2-6 h após a LPS. Onde EGCG protegeu os ratos contra endotoxemia letal. O chá-verde melhora a taxa de sobrevivência em 24 horas após o início da endotoxemia. (YANG, 1998). Ao tratar os animais com três doses de EGCG a -0,5, 24 e 48 horas após a administração intraperitoneal de dose LD50 de LPS, observou-se uma melhora significativa na taxa de sobrevivência dos animais (de 50% para 76%, $P < 0,05$) de acordo com Wei Li et al. (2007).

A EGCG atenua a sepsis induzida por acumulação sistêmica de IL-6, KC e HMGB1. Embora a administração tardia da EGCG não tenha atenuado os níveis circulantes de TNF- α , 52 horas após o início da sepsis (Wei Li et al., 2007). Enfim, várias pesquisas, relacionadas ao consumo do Chá-verde, sugerem que este apresenta diversos efeitos benéficos sobre a saúde humana. Entretanto, como ainda há controvérsias, são necessárias mais investigações para elucidar as propriedades e os mecanismos de ação desta bebida apreciada pelo mundo inteiro. Diante disso, este trabalho torna-se relevante à medida que investigou e avaliou a possível ação Antiinflamatória do Chá-verde, com concentração de 5 % de catequinas em sua composição, em modelo experimental de Sepsis

2.2 - INFLAMAÇÃO

A inflamação é um processo fisiológico onde tecidos ricos em vasos sanguíneos respondem a lesões nos tecidos, em que uma grande quantidade

de mediadores atuam na contenção e/ou eliminação dos agentes agressores, ressalta Robbins et al., (2000). Esses agentes podem ser microrganismos ou partes deles, corpos estranhos exógenos ou endógenos, bem como agentes físicos (fogo), ou químicos (substâncias cáusticas) causadores de queimaduras (ABBAS e LICHTMAN, 2008). Estando assim, envolvido em diversas patologias, tais como contusões, tendinites, infecções respiratórias, asma e doenças autoimunes (ROBBINS et al, 2000).

A resposta inflamatória inicial é inespecífica. Porém, os eventos que se seguem após essa reação inicial dependem de fatores associados ao agente agressor e ao próprio tecido agredido. Essa reação pode ser mediada por duas frentes denominadas imunidade humoral e imunidade celular, afirma Robbins (2000). As reações inatas ocorrem localmente, podendo se dividir em eventos vasculares e em eventos celulares. Os fenômenos vasculares caracterizam-se por alterações no calibre vascular, que provocam um aumento no fluxo sanguíneo (calor) e por alterações na permeabilidade vascular, afirma Coutinho (2009). Sendo essa vasodilatação e o aumento da permeabilidade vascular, provocados por mediadores produzidos a partir do plasma e das células (ROBBINS et al., 2000). Isso conduz ao extravasamento de exsudato para o interstício, com consequente formação de edema, conforme Coutinho (2009) Tais mediadores, agindo isoladamente, em conjunto, ou em sequência, amplificam a resposta inflamatória e influenciam sua evolução (ROBBINS et al, 2000). Abbas et al., (2008) afirma que nos eventos celulares, as células envolvidas estão normalmente presentes nos tecidos (como células endoteliais e macrófagos) ou têm acesso ao local a partir da circulação (por exemplo, plaquetas e leucócitos). Os macrófagos exercem intensa atividade endocítica, secretam enzimas, proteínas plasmáticas, espécies reativas de oxigênio (EROS), prostaglandinas e citocinas, afirma Pereira (1996).

Conforme Abbas et al. (2008) A resposta imunológica específica ou adaptativa auxilia a resposta inata, visto que é específica contra um determinado patógeno invasor. Os anticorpos produzidos pelos linfócitos durante este tipo de resposta imunológica melhoram acentuadamente a resposta do organismo hospedeiro. Entretanto, como os anticorpos não podem alcançar os patógenos quando estes se encontram no interior das células, foram desenvolvidos mecanismos imunes mediados por células. Desta forma,

os linfócitos envolvidos migram para a área inflamada através de sua interação com as moléculas de adesão e as células endoteliais.

Assim, o processo inflamatório ocorre como uma resposta do tecido à injúria celular e caracteriza-se por um fenômeno complexo, dinâmico e multimediado segundo Carvalho et al., (1998). Apresentando-se como um mecanismo de defesa do organismo, cujo objetivo é a eliminação da causa inicial da lesão celular, provocada por patógenos ou por ação de agentes físicos (ROBBINS et al, 2000). Esse processo envolve uma cascata de eventos como: extravasamento de fluídos, ativação enzimática, migração celular, liberação de mediadores, sensibilização e ativação de receptores, lise e reparo tecidual, segundo Carvalho et al., (1998). O dano tecidual causado por esses agentes inicia uma série de eventos moleculares, resultando na produção desses mediadores pró-inflamatórios que promovem os sinais clássicos da inflamação (ROBBINS et al., 2000)

De acordo com Robbins (2000) a resposta imunológica a uma inflamação é um importante mecanismo adaptativo, que permite a reação do hospedeiro evitando assim lesões teciduais. A exposição das células aos patógenos e a lesão tecidual resultam na produção e na liberação de diversos mediadores químicos, responsáveis pelas características da área inflamada (ROBBINS et al, 2000) e (RANG et al., 2007).

Havendo uma inflamação, ocorre um aumento da drenagem linfática de líquidos e materiais pelos vasos linfáticos o que resulta no deslocamento desses em direção aos gânglios linfáticos regionais ricos em macrófagos, afirma Robbins et al. (2000). A ativação dos macrófagos, estimulada pela exposição às linfocinas liberadas por linfócitos estimulados, apresentam produção elevada de EROs possibilitando a destruição dos microrganismos (PEREIRA, 1996). Os neutrófilos, também denominados leucócitos Polimorfo nucleares (PMN), respondem rapidamente aos estímulos quimiotáticos, realizam funções fagocitárias e representam a população celular principal na resposta inflamatória. (ABBAS e LICHTMAN, 2008).

O recrutamento de Neutrófilos para o local da inflamação apresenta uma sequência de eventos multi-passos, que vai desde a ativação, rolagem, adesão até a transmigração (diapedese), coordenada por moléculas de adesão

expressas na superfície dos leucócitos e das células endoteliais, envolvidas na interação leucócito-endotélio (ROBBINS et al., 2000). (Figura 3)

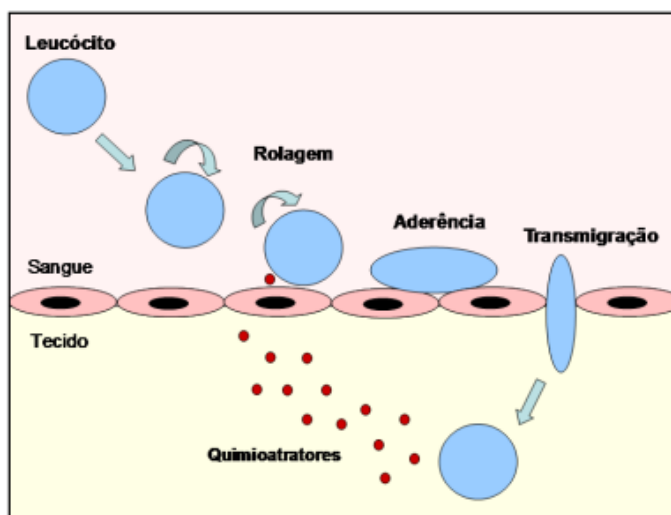


Figura 3: Esquema ilustrativo da migração de Leucócito através do Endotélio Vascular.
Retirado de Coutinho, 2009.

Essa transmigração dos leucócitos circulantes em direção ao local da lesão é realizada sob a sinalização de agentes quimiotáticos. Em seguida, os leucócitos fagocitam o agente agressor e degradam o tecido necrótico (ABBAS et al, 2008) e (ROBBINS et al, 2000). A maioria desses agentes quimiotáticos, IL- 8, fMLP, LTB4 e C5a, ligam-se aos neutrófilos por receptores transmembrana específico. Estes receptores ativam as proteínas G triméricas, nos neutrófilos, iniciando, deste modo, a sinalização que permitirá a essas células migrar para os sítios inflamatórios, ressalta Robbins et al. (2000) e Abbas e Lichtman (2008).

Com a liberação dos mediadores pró-inflamatórios as mudanças são rápidas e severas nas propriedades de adesão das células, causando um aumento da adesão entre os leucócitos e o endotélio, afirma Carvalho e Trota (2003). Esses agentes mediadores incluem sistemas de proteases plasmáticas, tais como sistema complemento, mediadores lipídicos, citocinas peptídeos pró-inflamatórios, tais como o fator de necrose tumoral (TNF), interleucinas -1 (IL-1) e quimiocinas (ABBAS e LICHTMAN, 2008). Dentre os mediadores da inflamação, encontram-se histamina, metabólitos do ácido araquidônico (prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos), fator de ativação plaquetária, bradicinina, óxido nítrico, neuropeptídeos e citocinas (ROBBINS et al, 2000;

RANG et al., 2007). Sendo que esse processo inflamatório pode ser prolongado quando mais mediadores forem liberados pelos leucócitos ativados no sítio de inflamação, afirma Abbas e Lichtman (2008).

Essa migração celular representa um evento chave na resposta inflamatória de qualquer etiologia (ROBBINS et al., 2000). Os leucócitos são encaminhados do sangue para os tecidos por meios de sinalização célula a célula, entre as moléculas específicas de adesão presentes nos leucócitos com as células endoteliais, segundo Carvalho e Trota (2003).

Devido à expressão de glicoproteínas na superfície dos leucócitos, denominadas integrinas, ocorre o reconhecimento das moléculas de adesão endoteliais, havendo uma ligação de alta afinidade entre os leucócitos e o endotélio (ABBAS e LICHTMAN, 2008). Essa adesão entre os neutrófilos e o endotélio é mediada pela beta 2 – integrina e a adesina mais importante desse é o receptor 3 do complemento (CR3 ou CD 11b/ CD 18), afirma Mussi-Pinhata (2005). Algumas dessas moléculas são as integrinas (principalmente b1 e b2), moléculas de adesão intercelular (ICAM- 1, 2,3), de adesão celular vascular (VCAM- 1) e de adesão celular plaqueta-epitélio (PECAM-1), afirma Carvalho e Trota (2003). Após aderir efetivamente ao endotélio vascular, os neutrófilos precisam deformar-se para passar através das junções entre as células endoteliais, ressalta Mussi-Pinhata (2005).

Mussi-Pinhata (2005) relata que no sítio de invasão microbiana, faz-se o contato entre o microrganismo e o fagócito através da ligação de opsoninas (Imunoglobulina (Ig) G e C3b/ ic3b), ligadas ao microrganismo com receptores específicos de superfície celular. A interação entre opsoninas e receptores, junto com a ativação dos elementos contráteis, resulta na formação de pseudópodos que engolfam o microrganismo, formando um vacúolo fagocítico que é internalizado e sofre ação seqüencial das proteínas antimicrobianas e enzimas hidrolíticas liberadas pelos grânulos dos neutrófilos, afirma Mussi-Pinhata (2005).

A inflamação tem como característica importante o recrutamento dos leucócitos para o tecido lesado, entretanto com um acúmulo exacerbado dessas células no tecido pode ocasionar diversos problemas em uma variedade de doenças inflamatórias, tais como Meningite e Sepses, induzindo a uma injúria pulmonar aguda, visto que alguns estudos relatam um aumento da

permeabilidade microvascular do pulmão em animais com quadro patológico de Septicemia, segundo Xie et al., (2000).

2.3 - FISIOPATOLOGIA DA SEPSE

A sepsé é definida como uma síndrome de resposta inflamatória (SIRS), motivada por um agente agressor, associado à infecção sistêmica (VICENTE, 2008), (LEVY et al., 2003) e (HOTCHKISS, 2003). Sendo caracterizadas pela produção excessiva de mediadores inflamatórios e pela excessiva ativação de células inflamatórias (LEVY et al., 2003). O que têm como principal consequência, desta resposta inflamatória, o comprometimento de muitos órgãos e o quadro de choque com evolução para a síndrome da insuficiência de múltiplos órgãos (HOTCHKISS, 2003).

Assim, o paciente séptico é um paciente com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) de origem infecciosa, embora a SIRS possa estar presentes sem Sepsé, como após trauma, queimaduras, rabdomiólise, pancreatite e pós-operatório de cirurgia cardíaca (AKAMINE et al., 1994; QUENZER et al., 1994). Durante a última década vários estudos trouxeram inúmeros avanços no entendimento da fisiopatologia desta síndrome, que resultaram na sugestão de alguns marcadores de diagnóstico e no benefício potencial de inúmeros tratamentos alternativos (HOTCHKISS, 2003).

Quando a infecção ou bacteremia ocorre, a primeira linha de defesa do hospedeiro é realizada por células fagocitárias (macrófagos, monócitos e granulócitos polimorfo nucleares) e pela via alternativa do complemento, agindo de maneira não específica. Logo após, as imunoglobulinas e as células imuno competentes iniciam uma resposta imune específica (MONTENEGRO, 2006). Sendo que os principais ativadores desta resposta do hospedeiro são os componentes da parede bacteriana. Estes componentes desencadeiam uma cascata inflamatória, sendo, inicialmente, liberados o Fator de Necrose Tumoral alfa ($TNF\alpha$) e a Interleucina-1 (IL-1), onde estes estimulam uma intensa resposta celular, com liberação de mediadores secundários, quimiotaxia e ativação de granulócitos (RÉA NETO A, 1996), (CARVALHO E TROTTA, 2003). Os mediadores secundários são responsáveis pela reativação das células fagocitárias e da cascata inflamatória, formando um ciclo vicioso

inflamatório. Resultando numa anarquia metabólica, na qual “o próprio organismo não consegue controlar o que ele próprio criou” (PEREIRA, 1998).

A quebra de barreiras anatômicas, injúria orgânica ou a simples redução da competência imunológica de um indivíduo possibilita a invasão microbiana de tecidos (CARVALHO E TROTTA, 2003). O desenvolvimento de sepse após injúria orgânica ou infecção é determinado não só pelo agente agressor, virulência do patógeno, mas sobre tudo por caracteres genéticos do indivíduo. O somatório destes fatores combinados desencadeia uma série de eventos. A principal consequência desta resposta inflamatória é o comprometimento de muitos órgãos e o quadro de choque com evolução para a síndrome da insuficiência de múltiplos órgãos, que é acompanhada de alta mortalidade. Para ser efetiva, a terapia farmacológica na sepse e SIRS deve mimetizar e compensar a defesa natural do organismo, com o objetivo de bloquear a resposta inflamatória tão logo quanto possível (RÉA NETO A, 1996).

De acordo com Rott et al. (2003) o tratamento para a sepse visa melhorar a imunidade inata. Uma tentativa é aumentar a eficácia dos antibióticos, aumentando a imunidade inata, pelo aumento do número de leucócitos. Ainda em seu estudo, Rott et al. (2003) relata o uso precoce de Filgrastim em pacientes adultos, que apesar de atingir o efeito esperado (aumento do número de leucócitos até 75×10^9 Células / l), não alterou a mortalidade dos pacientes.

A maioria dos pesquisadores concorda que melhores taxas de sobrevivência de sepse grave só podem ser alcançadas com as terapias complementares, bem como tratamentos convencionais com fármacos antimicrobianos. Quanto mais a complexidade e interdependência dos mecanismos fisiopatológicos da sepse são compreendidas, mais as estratégias terapêuticas à base de substâncias que modulam ou interromper os efeitos dos mediadores da sepse endógena e exógena são procurados (CARVALHO E TROTTA, 2003).

Como possível consequência da septicemia, visto que essa trata de uma espécie de infecção que desencadeia uma inflamação generalizada, temos a injúria pulmonar aguda, uma resposta local a estímulos sistêmicos múltiplos no pulmão, cuja patogênese não está totalmente esclarecida (BRODY, 2006).

2.4 - INJÚRIA PULMONAR AGUDA (IPA)

O termo Injúria Pulmonar aguda (IPA), para Reverón (2000), abrange o conceito de edema não cardiogênico e de síndrome da angustia respiratória aguda (SIRS). Os efeitos deletéricos de uma injúria tissular serão potencializados por diversas características dos órgãos como maior exposição a agentes exógenos, presença de macrófagos teciduais, do trajeto circulatório sanguíneo, da microvasculatura e a grande perfusão tecidual, afirma Wheeler (1999). Sendo a IPA uma resposta de origem inflamatória pulmonar a diferentes estímulos, sendo alguns locais e outros sistêmicos (REVERÓN, 2000).

De acordo com Wheeler (1999) o foco primário de uma Sepses gram-negativa são os tratos geniturinários e gastrintestinais, e os pulmões. Reverón (2000) observa que na IPA a ação dos macrófagos alveolares no pulmão ocorre a partir da liberação de citocinas que ativam os sistemas de coagulação e complemento, viabilizando o metabolismo do ácido araquidônico, de proteases plasmáticas e oxidantes que causarão danos histológicos ao parênquima tecidual. Por isso, a injúria pulmonar aguda (IPA) induzida por sepses permanece o maior problema clínico com significativa morbimortalidade (WHEELER, 1999).

Recentemente, foi considerado que macrófagos alveolares iniciam a resposta inflamatória com a produção e liberação de TNF, IL – 1, ativando o sistema de coagulação e citocinas que atuam como agentes quimiotáticos de neutrófilos que são capturados na corrente sanguínea e encaminhados ao pulmão. Enquanto isso, os macrófagos alveolares produzem substâncias proteolíticas radicais livres e citocinas que amplificam a resposta inflamatória local e conseqüentemente os danos histológicos ao parênquima pulmonar, edema, fibrose e diminuição de complacência pulmonar, afirma Reverón (2000). Porém segundo Carvalho e Trotta (2003), A patogênese da IPA ainda não está completamente elucidada apesar dos intensos esforços para compreender o seu mecanismo.

2.5 - DISFUNÇÃO RENAL

Com o quadro de Sepses, a hipoperfusão tecidual (com ou sem hipotensão) e a lesão inflamatória resultam em um dano isquêmico e disfunção tubular renal. Ocorrendo oligúria progressiva com queda da taxa de filtração glomerular e elevação da creatinina. A ressuscitação clínica inicial, com restauração da volemia e uso de drogas vasoativas, pode reverter o processo e evitar a necrose tubular aguda. A instalação do quadro de insuficiência renal aumenta muito a morbimortalidade, apesar da terapia renal substitutiva precoce, segundo Borges (1996). A insuficiência renal aguda, associada a sepse, determina um prognóstico extremamente reservado, com taxas de mortalidade de até 80%, afirma Akemine et al. (1994).

2.6- SEPSE

Sepses é a principal causa de mortalidade em unidades de terapia intensiva não-cardiológicas em todo mundo, especialmente em decorrência de disfunção de múltiplos órgãos (SILVA, 2006). Tendo os seguintes fatores contribuintes para o seu surgimento: a crescente população de idosos (maior que sessenta e cinco (65) anos); a maior sobrevida de diversas doenças debilitantes; o emprego mais freqüente de técnicas invasivas (cateteres vesicais, tubos endotraqueais, cateteres intravasculares etc); o cuidado de maior número de pacientes imunossuprimidos e as infecções hospitalares (PEREIRA, 1998). Cerca de 10% dos leitos de UTI são, atualmente, ocupados por pacientes sépticos. Onde cerca de 18 milhões de novos casos de sepse grave serão diagnosticados a cada ano em todo mundo (SILVA, 2006).

A mortalidade da Sepses ultrapassa 40% e estima-se que 35 a 40% dos pacientes sépticos evoluem para o estado de choque (PEREIRA, 1998). Do ponto de vista populacional, cerca de 18 milhões de novos casos de sepse grave serão diagnosticados a cada ano em todo mundo (SILVA, 2006), Com crescimento estimado de 1% ao ano de novos casos. Só nos Estados Unidos, poderemos ter, em poucos anos, cerca de um milhão de novos casos de Sepses grave a cada ano (SILVA, 2006).

O aumento da incidência e da morbi-mortalidade por sepse nas últimas décadas está intimamente relacionado aos avanços médico-hospitalares obtidos nesse período, onde cada vez mais pacientes gravemente doente e imunologicamente comprometidos são alvos da Sepse secundária, seja pela exposição ou pelas condutas e procedimentos médicos imputados aos mesmos durante sua permanência nas UTI e hospitais (ANGUS et al., 2001). Porém não se pode negar que os avanços em relação ao diagnóstico mais precoce e rastreamento microbiano mais eficaz, possibilitam o rápido início do tratamento, o uso mais otimizado das variáveis hemodinâmicas e das técnicas de suporte orgânico. Avança-se também para um controle metabólico mais eficaz, compreendendo a importância do controle glicêmico (BERGHE et. al., 2001).

Apesar do avanço da medicina, a taxa de mortalidade de pacientes com Sepse varia entre 20 e 80% (FRIEDMAN et al., 1998). Segundo Proulx (1996), nos EUA e Europa a Sepse é responsável em média por 2-11% das internações em UTI. Os mesmos autores afirmam que das 1.058 admissões na UTI do hospital universitário canadense, foram identificados 82% de casos de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), sendo 23% de etiologia infecciosa (Sepse) das quais 2% culminaram em choque séptico. LOBO (2008) em seu estudo encontrou uma incidência de 24,7% de pacientes com infecção sendo que 23% deles desenvolveram Sepse, uma taxa um pouco mais elevada do que aquela observada no estudo europeu de Vicent et al. (1995) onde incluíram mais de 4.500 pacientes e registraram um total de 20,6% deles com Sepse adquirida em UTI.

No Brasil a Sepse é a principal causa de morte em unidades de terapia intensiva, não cardiológica (SALES JR et al., 2006), e segundo LOBO (2008) é o maior problema de saúde pública das UTI brasileiras, onde as taxas de mortalidade variam de 47 a 52%. No estudo de SILVA (2006), estima-se uma taxa de mortalidade por sepse de 40%, onde cerca de 10% dos leitos das unidades de terapia intensiva foram ocupados por pacientes sépticos. O país também apresenta taxa de ocorrência superior a muitos estudos epidemiológicos realizados em outros países (LINDE-ZWIRBLE et al., 2004).

Angus e col. (2001) mostraram que o Brasil e o Reino Unido são os países que apresentam maior taxa de ocorrência de sepse em unidades de terapia intensiva e possuem semelhantes políticas de admissão e alta nestas

unidades. SILVA, E. (2006) ressalta a importância da infecção respiratória como origem do quadro séptico e o predomínio de bactérias gram- negativas em culturas positivas, independentemente da origem da infecção. Porém em estudos populacionais apontam para um predomínio de gram-positivos nos últimos anos quando se considera pacientes admitidos com Sepse em instituições hospitalares (MARTIN et al, 2003).

Dados do Instituto Latino Americano de Estudos da Sepse (ILAS) indicam que no Brasil são gastos em média 17,34 bilhões de reais por ano com pacientes séptico na rede pública de saúde. Esse alto custo pode ser drasticamente reduzido e mais vidas preservadas caso se tenham implantação de políticas públicas que visem uma melhor capacitação de profissionais da saúde na identificação e tratamento precoce da Sepse. Dentre as diversas iniciativas, a mais ambiciosa é a *Surviving Sepsis Campaign* (Campanha Sobrevivendo à Sepse), que foi lançada em 2000 na Espanha, cujo objetivo era reduzir a mortalidade por Sepse em 25% em 5 anos no mundo inteiro (SILVA, 2006). Curiosamente, até o ano de 2006 essa campanha só havia sido adotada em 16 hospitais brasileiros, dos quais nenhum pertencente ao estado do Rio Grande do Norte. Segundo a Sociedade norte-rio-grandense de Terapia Intensiva (SONORTI), somente no ano de 2006, metade dos pacientes em unidades de terapia intensiva de todo o estado apresentaram Sepse ou choque séptico. Muito disso reflete a falta de informações por parte dos profissionais da saúde sobre a doença, conforme comprova um levantamento feito pela SONORTI no ano de 2004.

1.0 RESULTADOS

Na avaliação do possível potencial antiinflamatório do Chá-verde, com concentração de 5 % de catequinas em sua composição, após a indução da Sepse Por CLP e posterior contagem de células, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo chá-verde e controle negativo ($p= 0,34$ e $p=0,25$), nos Lavados Peritoneais e Broncoalveolares (Figuras 4 e 5), respectivamente.

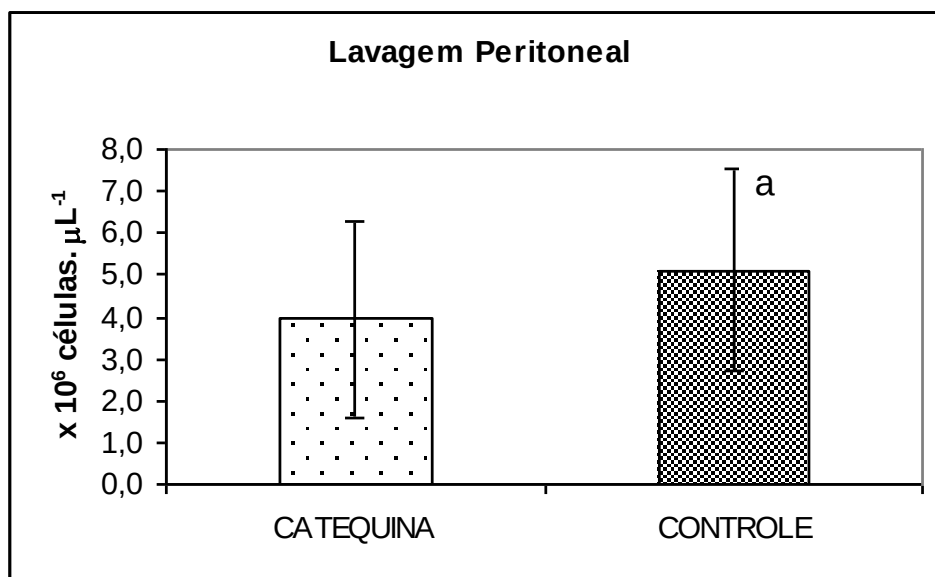


Figura 4 – Migração de células para a cavidade peritoneal induzida por sepse em camundongos tratados com chá-verde contendo 5% de catequinas em sua composição.

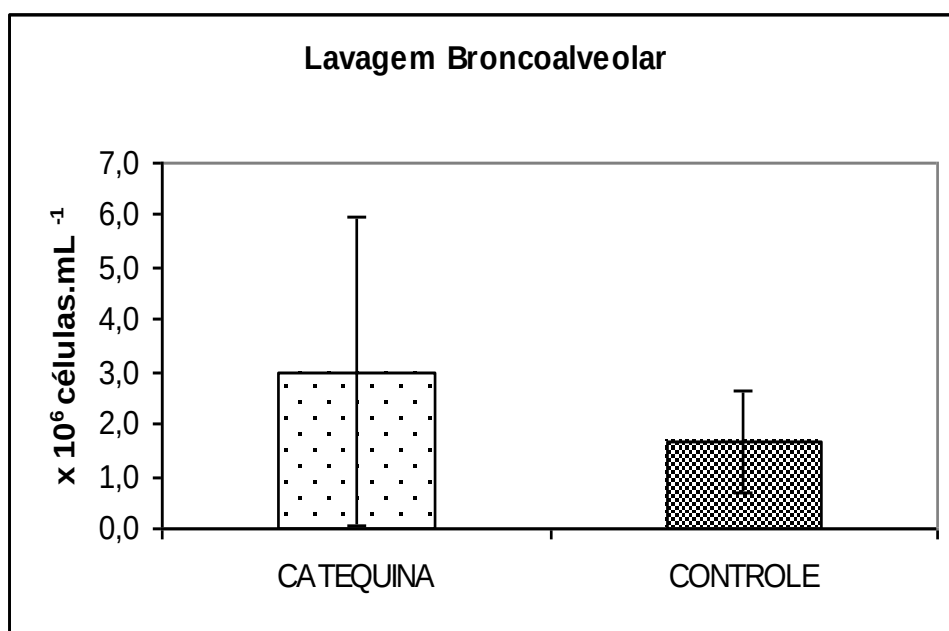


Figura 5 - Migração de células para o pulmão após indução de sepse em camundongos tratados com chá-verde contendo 5% de catequinas em sua composição.

Vários estudos a respeito da Sepsé abdominal mostram que normalmente esta patologia induz a uma injúria pulmonar aguda (ALI), devido a um aumento da permeabilidade microvascular do pulmão. Assim, comparamos as análises histológicas do parênquima pulmonar dos grupos pré-tratados com chá-verde e o grupo controle negativo. Não sendo observadas grandes modificações histológicas entre o grupo controle e o chá-verde, observando no geral pouco infiltrado, injúria e rompimentos de epitélio em alguns bronquíolos e alvéolos em todas as lâminas (Figura 6).

Figura 6 - Análise histológica do parênquima pulmonar do grupo controle positivo (Chá-verde) e do grupo controle negativo.

Relatos encontrados na literatura mostram que a sepse pode induzir também quadros de injúrias teciduais no tecido renal. Diante disso comparamos as análises histológicas entre os grupos controle positivo (Chá-verde) e controle negativo. Nesta análise, também não foi observada grandes modificações entre o grupo chá-verde e o grupo controle. Com presença de pouco infiltrado e injúria tecidual nos dois grupos (Figura 7).

Figura 7 - Análise histológica do tecido renal dos grupos controle negativo e controle positivo

4.0 - DISCUSSÃO

Diante de vários estudos a respeito dos efeitos antiinflamatórios do Chá-verde e dos resultados encontrados nesta pesquisa, observou-se a importância de se avaliar o potencial antiinflamatório do Chá-verde, pois essa modulação da resposta inflamatória pode ser de suma importância em quadros de injúria tecidual aguda em órgãos intensamente vascularizados. Isso porque a literatura mostra uma possível ação antiinflamatória das catequinas presentes no Chá-verde. Porém os resultados desta pesquisa mostraram que em modelo experimental de Sepsis, após dez dias de um pré- tratamento com Chá-verde, contendo 5% de catequinas em sua composição, não foi capaz de reduzir o excesso de migração de leucócitos de forma estatisticamente significantes, o que não confere ao animal proteção quanto a indução de injúrias teciduais em órgãos intensamente vascularizados. Porém Ao tratar os animais com três doses de EGCG a -0,5, 24 e 48 horas após a administração intraperitoneal de dose LD50 de LPS, O estudo de Wei Li et al. (2007), observou uma melhora significativa na taxa de sobrevivência dos animais (de 50% para 76%, $P < 0,05$), O chá-verde ainda melhorou a taxa de sobrevivência em 24 horas após o início da endotoxemia segundo estudos de Yang et al. (1998). Contudo Segundo Wei Li et al. (2007), O chá de EGCG não inibiu a liberação de óxido nítrico induzida por endotoxinas em modelo de Sepsis. O autor ainda afirma que a inibição da HMGB1 foi alcançada de forma significativa quando a EGCG foi adm. De 2-6 h após a LPS. Onde EGCG protegeu os ratos contra endotoxemia letal. Portanto, fica evidente a preocupação em intensificar estudos como esse, podendo avaliar melhor os efeitos antiinflamatórios de alguns fitoterápicos, como o chá-verde, buscando assim identificar terapias alternativas para o tratamento de patologias inflamatórias como a Sepsis, e conseqüentemente diminuindo a incidência de Injúrias teciduais em órgão hiperperfundidos.

5.0 CONCLUSÕES

De acordo com os resultados alcançados neste estudo e com a análise dos resultados obtidos após a contagem de células dos lavados peritoneal e broncoalveolar, e da posterior análise histológica dos tecidos renais e pulmonares. Podemos concluir que em modelo animal de sepse, o pré-tratamento de dez dias antes da indução da sepse, com chá-verde contendo 5% de catequinas em sua composição, não foi capaz de reduzir o excesso de migração de leucócitos de forma significativa, e o que não confere ao animal proteção quanto a indução de injúrias teciduais em órgãos intensamente vascularizados. Pois também não foram observadas modificações entre os grupos Chá-verde e controle negativo, em relação a análise histológica dos tecidos.

6.0 REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. (Trad. Farias, A. S.); **Imunologia Celular e Molecular**, 6ª ed., Elsevier: Rio de Janeiro, 2008.

ANGUS,D.C.; PEREIRA, C.A.P.; SILVA, E. Epidemiology of severe sepsis around the world. **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets**, v.6, p.7-16, 2006.

ANJO, DFC, **Alimentos funcionais em angiologia e cirurgia vascular**. Jornal Vascular Brasileiro, 2004.

ANGUS, D.C.; LINDE-ZWIRBLE, W.T.; LIDICKER, J.; CLERMONT, G.; CARCILLO, J.; PINSKY, M.R. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. **Crit Care Med**, v.29, p.1303-10, 2001.

AKAMINE N et al. Choque séptico. In: KNOBEL E. **Condutas no paciente grave**, Atheneu, São Paulo, cap. 15, p. 175-210,1994.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), <http://www.anvisa.gov.br> (02 de Novembro, 2010) LEM Software http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/519_98.htm.

ARONS, M. M.; WHEELER, A. P; BERNARD, G.R.; CHRISTMAN, B.W.; RUSSELL, J.A.; SCHEIN, R. et al. **Effects of ibuprofen on the physiology and survival of hypothermic sepsis**. Crit Care Med 1999; 27:699-707

BARBOSA-FILHO, José M. et al . Natural products inhibitor softhe angiotensin converting enzyme (ACE): a review between 1980 - 2000.**Rev. bras. farmacogn.**, João Pessoa, v. 16, n. 3, Sept. 2006 .

BASTOS DHM; ROGERO MM; ÁREAS JAG. **Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade.** Arq Bras Endocrinol Metab vol. 53 no.5 São Paulo, Julho 2009.

BIONDO-SIMÕES MLP, MANDELLI KK, PEREIRA MAC, FATURI JL. **Opções terapêuticas para as doenças inflamatórias intestinais: revisão.** Revbras Coloproct, 2003;23(3):172-182.

BRICKS, LF, SILVA, CAA, **Toxicidade dos antiinflamatórios não-hormonais,** Pediatria (São Paulo) 2005;27(3):181-93.

BRUN-BUISSON, C. **The epidemiology of the systemic inflammatory response.** *Intensive Care Med*, p.64-74, Jan. 2000.

BERGHE G., V.L.; WOUTERS P.; WEEKERS F. et al.; Intensive insulin therapy in critically ill patients. *n Engl J Med*, 2001;345:1359-1367.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. (Trad. Barbosa, J. B.; De Vasconcelos, M. M.; Voeux, P. J.); Robbins – **Patologia Estrutural e Funcional**, 6ª ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2000.

BORGES, L.A.A.; Choque séptico. **Clín Bras Med Intensiva** 1: 101-107, 1996.

CARVALHO, W.A.; LEMONICA, L. Mecanismos Celulares e Moleculares da Dor Inflamatória. Modulação Periférica e Avanços Terapêuticos. *Ver Bras. Anesthesiol.* 1998; 48: 2: 137-158.

COUTINHO, M.A.S.; MUZITANO, M. F.; COSTA, S. S. Flavonóides: Potenciais agentes terapêuticos para o processo inflamatório. *Rev. Virtual Quim.*, 2009, 1 (3), 241-256. Data de publicação na Web: 26 de Junho de 2009 <http://www.uff.br/rvq>

CRESPY, V. WILLIAMSON, G. A review of the health effects of green tea catechins in in vivo animal models. *J Nutr.* 2004; 134:3431S–3440S.

CARVALHO, Paulo; TROTTA, R.A. Eliana de A. Avanços no diagnóstico e tratamento da Sepse. **Jornal de Pediatria**, v.79, S.2, 2003.

CHEN L, LEE MJ, WANG ZY, LI H, SUN Y, GOBBO S, et al. **Analysis of plasma and urinary tea polyphenols in human subjects.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*1995; 4(4):393-9.

CLARK, Stephen C. Injúria Pulmonar Pós Circulação Extracorpórea. **Perfusion**, n.2, p. 225-228, 2006.

FREI, B.; HIGDON, J.V.- Antioxidant activity of tea polyphenols in vivo: evidence from animal studies. *J Nutr.* 2003;133:3275S–3284S.

FRIEDMAN, G.; SILVA E.; VICENT, J.L.; Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med*, 1998; 26: 2078-2086.

FIORINI, R.N.; DONOVAN, J.L.; RODWELL, D.; EVANS, Z.; CHENG, G.; MAY, H.D.; MILIKEN, C.E.; MARKOWITZ, J.S.; CAMPBELL, C.; HAINES, J.K.; SCHMIDT, M.G.; CHAVIN, K.D.; **Short-term administration of (-)-epigallocatechingallate reduces hepatic steatosis and protects against warm hepatic ischemia/reperfusion injury in steatotic mice.** *Liver Transpl* 11: 298-308. 2005.

GUPTA, S.; HASTAK, K.; AFAQ, F.; AHMAD, N.; MUKHTAR, H. **Essential role of caspases in epigallocatechin-3-gallate-mediated inhibition of nuclear factor kappa B and induction of apoptosis.** *Oncogene*, Basingstoke, v.23, n.14, p.2507-2522, Apr. 2004.

HOTCHKISS, R.S., KARL, I.E.; The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Eng J Med* 2003;348:138-50.

LINDE-ZWIRBLE, W. T.; ANGUS D.C. **Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society.** *CritCare*, 2004;8:222-226.

LEVY, M. M. et al. International sepsis definitions conference. *Intensive Care Med.*: 2003; 29:530-538.

LAMARÃO, RENATA DA COSTA AND FIALHO, ELIANE **Aspectos funcionais das catequinas do chá verde no metabolismo celular e sua relação com a redução da gordura corporal.** *Rev. Nutr.*, Abr 2009, vol.22, no.2, p.257-269. ISSN 1415-5273.

LEE, M. J.; MALIAKAL, P.; CHEN, L. S.; MENG, X. F; BONDOC, F. Y.; PRABHU, S.; LAMBERT, G.; MOHR, S.; YANG, C. S. **Pharmacokinetics of tea catechins after ingestion of green tea and (-)-epigallocatechin-3-gallate by humans: formation of different metabolites and individual variability.** *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, Philadelphia,v.11, n.10, p. 1025-1032, Oct. 2002.

LOBO, S.M.; REZENDE, E.; KNIBEL, M.F.; SILVA, N.B.; PÁRAMO, J.A.M.; NÁCUL, F. et al. Epidemiologia e desfecho de pacientes cirúrgicos não cardíacos. **RevBras Ter Intensiva**, p.376-384, 2008.

LORENZI, H.; MATOS, F. J.A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas.** Nova Odessa Plantarum, 2002, p. 33-512.

KARLA, N.; PRASAD, S.; SHUKLA, Y. **Antioxidant potential of black tea against 7,12-dimethylbenz(a) anthraceneinduced oxidative stress in Swiss albino mice.** *J EnvironPatholToxicolOncol*2005;24(2):105-14.

MARTIN, G.S.;MANNINO, D.M.;EATON S. et al.; The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*, 2003;348:1546-1554.

MONTENEGRO, R. M., FRANCO, M.; **Patologia: Processos Gerais.** 4ª Edição, Atheneu: São Paulo, 2006.

MATSUBARA, S, RODRIGUEZ-AMAYA, D. **Teores de catequinas e teaflavinas em chás comercializados no Brasil.** Cienc. Tecnol. Aliment. Campinas, 2006.

PROULX, F.; FAYON, M.; FARRELL, C.A.; LACROIX, J.; GAUTHIER, M. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. **Chest**, v.109, p.1033-7, 1996.

PEREIRA J, G. A., **Fisiopatologia da Sepse e suas complicações terapêuticas.** Simpósio: MEDICINA INTENSIVA: I. INFECÇÃO E CHOQUE Capítulo II; Ribeirão Preto, 31: 349-362, jul./set. 1998.

PEREIRA, Benedito; Radicais livres de oxigênio e sua importância para a funcionalidade imunológica. **Motriz**, V.2, n.1, Dez, 1996.

PARRILO, J.E.; Pathogenetic mechanisms of septic shock. N Eng J Med 328: 1471-1477, 1993.

PANZA, V. S. P.; Efeito do Consumo de Chá-verde no estresse oxidativo em praticantes de Exercício resistido. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-graduação em Nutrição, Universidade Federal de Santa Catarina: Florianópolis-SC, 2007, 143 pp.

QUENZER R et al. Infections in the critically ill. In: BONGARD FS & SUE DY. **Current critical care diagnosis & treatment.** Appleton & Lange, Connecticut, cap. 6, p. 131-155,1994.

REVERÓN, Fernando Fernández. Injuria pulmonar aguda. **Rev Cubana MedMilit**, v.29, n.2, p.118-26, 2000.

RÉA NETO A. Fisiopatologia e manifestações clínicas da sepse. *ClínBrasMed Intensiva* 1: 1-9, 1996.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J. (Trad. Do Nascimento, A. P.); **Farmacologia**, 6ª ed., Elsevier: Rio de Janeiro, 2007.

ROOT, R. K.; LODATO, R. F.; PATRICK, W.; CADE, J. F.; FOTHERINGHAM, N.; MILWEE, S.; et al. Pneumonia Sepsis Study Group Multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the use of filgrastim in patients hospitalized with pneumonia and severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 367-73.

SANTHOSH, K.T., SWARNAM, J., RAMADASAN, K.; Potent suppressive effect of green tea polyphenols on tobacco-induced mutagenicity. **Phytomedicine**. 2005 Mar;12(3):216-20.

SGARBIERI, V. C. and PACHECO, M.T.B.; Physiologically Functional Foods. **Rewiew. Brazilian Journal of Food Technology** 2:7 – 19.

SALES, J.A.L.; DAVID, C.M.N. et al. Sepse Brasil: Estudo Epidemiológico da Sepse em Unidades de Terapia Intensiva Brasileiras. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v.18, janeiro/março 2006.

SILVA, E.; PEDRO, Mde. A.; SOGAYAR, A.C.; MOHOVIC, T.; SILVA, C.L.; JANISZEWSKI M.; CAL, R.G.; DE SOUSA, E.F.; ABE, T.P.; DE ANDRADE, J.; DE MATOS, J.D.; REZENDE E.; ASSUNÇÃO M.; AVEZUM, A.; ROCHA P.C.; DE MATOS, G.F.; BENTO, A.M.; CORRÊA, A.D.; VIEIRA, P.C.; KNOBEL, E. Brazilian Sepsis Epidemiological Study. **CritCare**, v.8, n.4, p.251-60, 2004

SILVA, Eliézer. Sepse, um problema do tamanho do Brasil. **Rev. bras. ter. intensiva**, v.18, n.1, p.5-6, 2006.

SIMÕES CMO, SCHENKEL EP, GOSMANN G, MELLO JCP, MENTZ LA & PETROVICK PR (Org) (2004) **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. ed. Santa Catarina: Editora UFRGS.

VINCENT, J.L.; BIHARI D.J.; SUTER, P.M.; BRUINING, H.A.; WHITE, J.; NICOLAS-CHANOIN M.H. et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. In: EPIC International Advisory Committee. **JAMA**, v.274, n.8, p.639-44, 1995.

VICENT, J. L., Clinical sepsis and septic shock – definition, diagnosis and management principles. *Langenbecks. Arch Surg.* 2008; 393:817-824.

VITA J.A.; Tea consumption and cardiovascular disease: effects on endothelial function. *J Nutr.* 2003;133:3293S–3297S.

VIEGAS, C, Jr.; BOLZANI, V.S.; BARREIRA, E. J. *Quim. Nova* 2006, 29, 326.
SCHMITZ, W. et al.; Green tea as a Chemoprotector. *Seminário de Ciências Biológicas e da Saúde*, 2005, Londrina – PR, 26: 119-130.

WEI, L.; MALA, A.; JIANHUA, L. et al.; A Major Ingredient of Green Tea Rescues Mice from Lethal Sepsis Partly by Inhibiting HMGB. Published online 2007 November 7. doi: PLoS ONE. 2007; 2 (11): e1153.

YANG, F.; VILLIERS, W.J.; MCCLAIN, C.J.; VARILEK, G.W.; Green tea polyphenols block endotoxin-induced tumor necrosis factor-production and lethality in a murine model. **J Nutr.** 1998;128:2334–2340

YANG, C. S.; LANDAU J.M.; Effects of tea consumption on nutrition and health. **J Nutr.** 2000; 130: 2409– 2412.

