

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE BIOTECNOLOGIA - GRADUAÇÃO
EM BIOTECNOLOGIA

POTENCIAL ANTIOXIDANTE E ANTIGLIFICAÇÃO DO CHÁ VERDE (*CAMELLIA
SINENSIS*) NA ATEROSCLEROSE

Monografia apresentada à Coordenação do
Curso de Biotecnologia, da Universidade
Federal de Uberlândia, para obtenção do
grau de bacharel em Biotecnologia.

UBERLÂNDIA– MG

AGOSTO – 2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE BIOTECNOLOGIA - GRADUAÇÃO
EM BIOTECNOLOGIA

POTENCIAL ANTIOXIDANTE E ANTIGLIFICAÇÃO DO CHÁ VERDE (*CAMELLIA
SINENSIS*) NA ATEROSCLEROSE

DHARA ISABELLY ALVES

DRA. FRANÇOISE VASCONCELOS BOTELHO

Monografia apresentada à Coordenação do
Curso de Biotecnologia, da Universidade
Federal de Uberlândia, para obtenção do
grau de bacharel em Biotecnologia.

UBERLÂNDIA– MG

AGOSTO – 2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE BIOTECNOLOGIA - GRADUAÇÃO
EM BIOTECNOLOGIA

POTENCIAL ANTIOXIDANTE E ANTIGLIFICAÇÃO DO CHÁ VERDE (*CAMELLIA
SINENSIS*) NA ATEROSCLEROSE

DHARA ISABELLY ALVES

DRA. FRANÇOISE VASCONCELOS BOTELHO
INSTITUTO DE BIOTECNOLOGIA

Membros da banca examinadora
Françoise Vasconcelos Botelho
Alisson Benatti Justino
Alexis Fonseca Welker

DR. NILSON NICOLAU JÚNIOR

UBERLÂNDIA– MG

AGOSTO – 2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE BIOTECNOLOGIA - GRADUAÇÃO
EM BIOTECNOLOGIA

POTENCIAL ANTIOXIDANTE E ANTIGLIFICAÇÃO DO CHÁ VERDE (*CAMELLIA
SINENSIS*) NA ATEROSCLEROSE

DHARA ISABELLY ALVES

DRA. FRANÇOISE VASCONCELOS BOTELHO
INSTITUTO DE BIOTECNOLOGIA

Homologado pela coordenação do Curso
de Biotecnologia em ____/____/____.

DR. NILSON NICOLAU JÚNIOR

UBERLÂNDIA– MG

AGOSTO – 2022

RESUMO

A dislipidemia está presente no aparecimento da aterosclerose, uma doença das artérias de médio a grande calibre. A aterosclerose é a principal causa dos eventos cardiovasculares que contribuem para o número de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Fatores como senescência celular, genética, hematopoiese clonal, obesidade induzida por estilo de vida sedentário ou diabetes mellitus aumentam a tendência da aterosclerose. O acúmulo de lipoproteínas de baixa densidade (LDLs) na túnica íntima desencadeia o aparecimento desta doença. No período posterior de progressão, as placas acumuladas se rompem, resultando em trombose, um bloqueio completo do fluxo sanguíneo, causando infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral/encefálico e ataque cardíaco. A lipoproteína de baixa densidade oxidada (OxLDL) contribui para a formação e progressão das placas ateroscleróticas, envolvendo vários mecanismos, incluindo a indução de ativação e disfunção de células endoteliais e formação de *foam cells* (células espumosas), marca da lesão aterosclerótica. Além disso, o diabetes se relaciona com doença através da glicação da LDL; essas modificações oxidativas e glicativas, alteram a estrutura da LDL, progredindo a doença. O mecanismo principal está bem elucidado na literatura, mas as medidas terapêuticas ainda precisam ser estudadas e desenvolvidas. Pesquisas sugerem que a redução do LDL, o tratamento mediado por antioxidantes e o controle do perfil lipídico são de grande interesse, interesse para retardar as mortes induzidas pela aterosclerose. O chá verde é uma das bebidas terapêuticas mais antigas e populares consumidas em todo o mundo. Este chá é feito das folhas da planta *Camellia Sinensis*, detentora de diversos compostos bioativos, principalmente os polifenóis e catequinas, que desempenham um papel fundamental na prevenção e tratamento de muitas doenças. Diversos estudos têm sido realizados com a *Camellia Sinensis*, e seus resultados indicam efeito dos compostos do chá verde na remoção de espécies reativas de oxigênio, bem como na inibição de radicais livres, porém não se sabe ao certo os efeitos em humanos. O objetivo desta revisão foi abordar o mecanismo aterogênico induzido por Ox-LDL e o tratamento com *Camellia Sinensis* para prevenir o desenvolvimento e progressão da aterosclerose.

Palavras-chave: LDL oxidada, aterosclerose, *Camellia Sinensis*.

SUMÁRIO

RESUMO	5
1. INTRODUÇÃO	7
2. METODOLOGIA.....	8
3. LIPOPROTEÍNAS, DISLIPIDEMIAS E ATHEROSCLEROSE	8
4. MODIFICAÇÃO OXIDATIVA DA LDL E ATHEROSCLEROSE.....	12
5. HIPERGLICEMIA NO DESENVOLVIMENTO DA ATHEROSCLEROSE	14
6. MODIFICAÇÃO POR GLICAÇÃO DA LDL E ATHEROSCLEROSE	15
7. <i>CAMELLIA SINENSIS</i> E ATHEROGÊNESE	18
8. CONCLUSÃO	22
9. BIBLIOGRAFIA	22

1. INTRODUÇÃO

A aterosclerose ou doença arterial coronariana (DAC) é a forma mais comum de doença cardiovascular (DCV) onde o principal componente é o acúmulo de lipídios e a inflamação das artérias, o que eventualmente pode levar às suas complicações clínicas, infarto do miocárdio (IM) e acidente vascular cerebral/encefálico (BJÖRKEGREN e LUSIS, 2022). No Brasil o número de óbitos por doenças cardiovasculares corresponde a 154.638 casos com taxa de mortalidade de 3,00%, sendo 3,12% do sexo masculino e 2,83% do feminino, com predominância superior a 80 anos (OLIVEIRA, et al., 2021). Como doença de progressão lenta, a aterosclerose acomete principalmente indivíduos mais velhos e, apesar do declínio da incidência em alguns países, continua sendo a principal causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo.

As lesões ateroscleróticas são caracterizadas por um acúmulo e oxidação dos lipídios, envolvimento de células inflamatórias, células musculares lisas, e restos de células necróticas na parede interna dos vasos sanguíneos (LIBBY, 2021). As lesões podem se tornar instáveis e romperem-se, principalmente se tiverem composição gordurosa e inflamatória. Se isso ocorrer nas artérias coronárias, pode resultar em um coágulo local que pode obstruir completamente o fluxo sanguíneo e causar um infarto do miocárdio (WOLF e LEY, 2019).

Estudos epidemiológicos implicam que o nível elevado de lipoproteína de baixa densidade (LDL) é o principal contribuinte para a aterosclerose (BJÖRKEGREN e LUSIS, 2022), isso porque a LDL circulante torna-se mais susceptível ao ataque de radicais livres, à oxidação e ao aumento substancial e prematuro da aterosclerose (ISHIGAKI et al., 2009). Além disso, a aterosclerose é a causa do espessamento da íntima, desenvolvimento de placas e bloqueio final do lúmen da artéria (KHATANA et al., 2020a).

Inúmeras evidências sugerem que a oxidação de lipídios em lipoproteínas da parede do vaso produz espécies pró-inflamatórias, levando ao recrutamento de leucócitos e inflamação do tecido (BJÖRKEGREN e LUSIS, 2022). Um outro fator importante para o desenvolvimento da aterosclerose é a hiperglicemia. A hiperglicemia induz um grande número de alterações no nível celular do tecido vascular que potencialmente aceleram o processo aterosclerótico (ARONSON e RAYFIELD, 2002). Algumas modificações das lipoproteínas como a glicação não enzimática podem ser demonstradas em tecidos e

proteínas circulantes nos diabéticos (Gkogkolou; Böhm, 2012). A glicação é um processo não enzimático que ocorre entre açúcares e grupos nucleofílicos de biomoléculas, proteínas, lipídios e ácidos nucleicos, o que gera os produtos de glicação avançada (AGEs), esses produtos podem causar modificações químicas em diferentes estruturas biológicas, através da geração de radicais livres (BARBOSA et al., 2016;OTT et al., 2014).

Estudos realizados têm explorado potenciais propriedades terapêuticas de moléculas antioxidantes, que têm a capacidade de inibir a oxidação de outras moléculas, o que é realizado através da eliminação de oxidantes ou diminuição da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS, do inglês *reactive oxygen species*) (MALEKMOHAMMAD et al., 2019 BOGDANSKI et al., 2012). Essas moléculas são capazes de reduzir as espécies reativas; entretanto, os resultados desses estudos permanecem controversos. Uma outra abordagem é inibir a atividade de enzimas pró-oxidantes e, retardar a progressão da aterosclerose (BJÖRKEGREN e LUSIS, 2022). Além disso, a busca por agentes antiglicação de diversas fontes naturais está ganhando muita evidência; compostos com propriedades antiglicação e antioxidante combinadas podem oferecer melhor potencial terapêutico (A. CHINCHANSURE et al., 2015). Dessa forma, a inibição da glicação por compostos naturais, possivelmente ajudaria a minimizar a patogênese das complicações secundárias do diabetes (CHOI, Soo-Youn et al., 2008).

Esta revisão abordará sobre os processos de oxidação e glicação da LDL, além das atividades antiglicação e antioxidantes de compostos presentes em plantas, que auxiliarão na minimização dos impactos causados pela doença.

2. METODOLOGIA

Para o desenvolvimento da revisão foi realizado todo o levantamento de dados para a revisão da literatura. O levantamento de dados foi realizado através da plataforma google acadêmico e PubMed, com artigos de revisões e originais, em língua portuguesa e inglesa. A busca foi realizada por palavras baseadas no título da monografia, como: “aterosclerose”, “antioxidantes”, “antiglicação” e “*Camellia Sinensis*”, os artigos que não continham uma relação com o tema de interesse foram descartados”. Centenas de artigos foram localizados e filtrados através da leitura pelo tema de interesse. Ao todo foram utilizadas 96 referências para a confecção do trabalho.

3. LIPOPROTEÍNAS, DISLIPIDEMIAS E ATEROSCLEROSE

As lipoproteínas são responsáveis pelo transporte de colesterol no plasma sanguíneo. As partículas de lipoproteínas podem ser classificadas em cinco classes, com base no tamanho, composição lipídica e apolipoproteínas: quilomícrons, lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), partículas de lipoproteína de densidade intermediária (IDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de alta densidade (HDL) (LINTON et al., 2019).

As lipoproteínas são partículas complexas com um núcleo central contendo ésteres de colesterol e triglicerídeos cercados por colesterol livre, fosfolipídios e apolipoproteínas em diferentes concentrações (**Figura 1**), que facilitam a formação e a função das lipoproteínas (FEINGOLD, 2000).

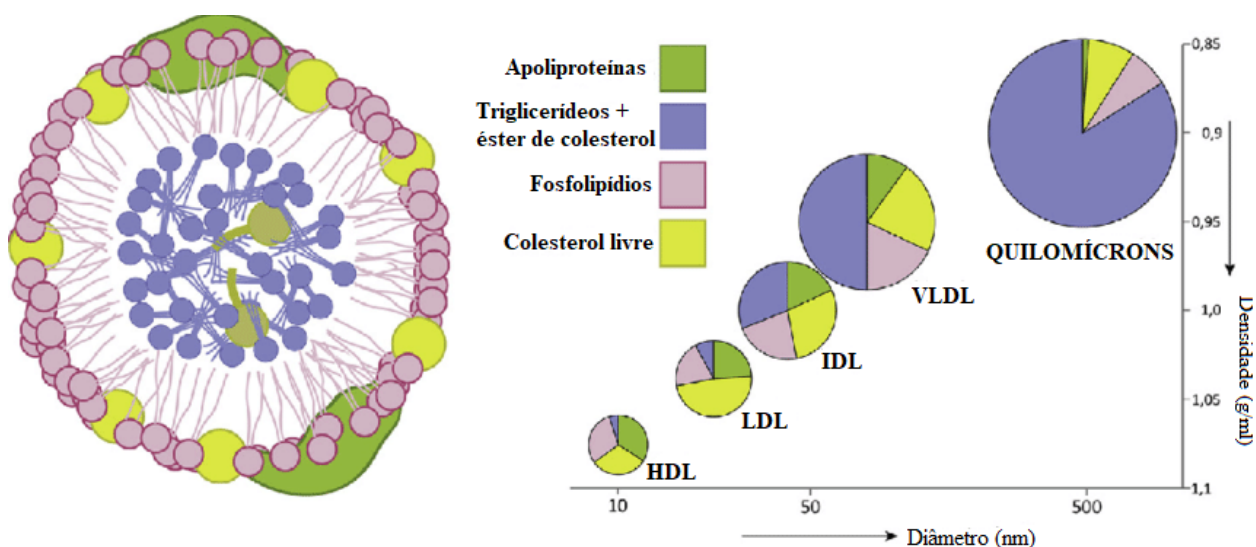


Figura 1. Composição das lipoproteínas Adaptado de (LEEUVEN et al., 2018).

Os quilomícrons são sintetizados pelas células intestinais e são responsáveis pelo transporte de lipídeos da dieta absorvidos pelo intestino. A principal apolipoproteína presente é a ApoB-48 (ALVES et al., 2004). A VLDL é sintetizada no fígado e sua principal função é o transporte para o plasma sanguíneo dos triglicerídeos produzidos

no fígado. Possui as apolipoproteínas: ApoB-100, apoE e apoC. Quando estão em contato com a enzima lipase lipoproteica, as VLDL dão origem as IDL (SILVA, 2008). A IDL é um produto intermediário na formação da LDL (THEMES, 2016). A HDL é sintetizada no intestino e no fígado, é a menor das lipoproteínas e a mais densa. As apolipoproteínas A (A-I, A-II e A-IV) são as principais constituintes da HDL (CASTELLI et al., 1977). O metabolismo das lipoproteínas pode ser melhor visualizado na **Figura 2**.

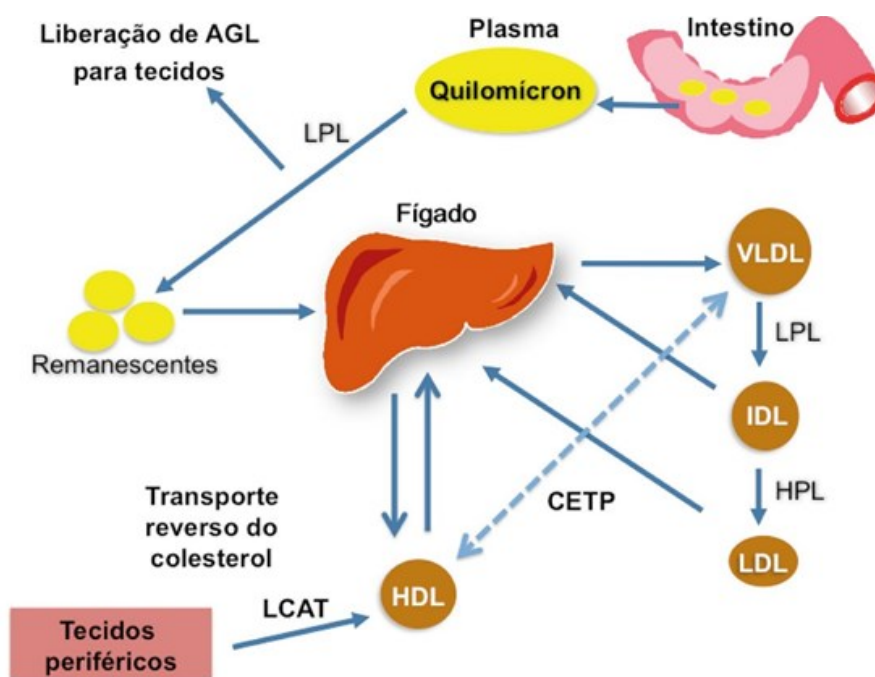


Figura 2. Metabolismo das lipoproteínas. Imagem de FALUDI et al., 2017. Lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL); Lipase lipoproteica (LPL); Lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL); Lipoproteína de densidade intermediária (IDL), Lipoproteínas de baixa densidade (LDL); Lipoproteínas de alta densidade (HDL); a lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT); Ácidos graxos livres (AGL); Lipase hepática. (HPL); Proteína de Transferência de Ésteres de Colesterol (CETP).

As duas classes de lipoproteínas aterogênicas são as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e as lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) (STEINBERG e WITZTUM, 1990).

A LDL (**Figura 3**) é a principal lipoproteína transportadora de colesterol no plasma sanguíneo para os tecidos periféricos. Ela apresenta uma camada externa composta por

uma monocamada de fosfolipídios contendo colesteróis não-esterificados livres, e uma única molécula de proteína, a apolipoproteína-B (apoB-100) que transporta colesterol hidrofóbico pelo sangue (HEVONOJA et al, 2000; KHATANA et al., 2020). Sua parte interna é formada por um núcleo apolar composto basicamente por ésteres de colesterol e, em menor quantidade triglicerídeos e alguns colesteróis não-esterificados. Essa partícula apresenta forma esférica com um diâmetro médio de 22 nm (PRASSL e LAGGNER, 2009).

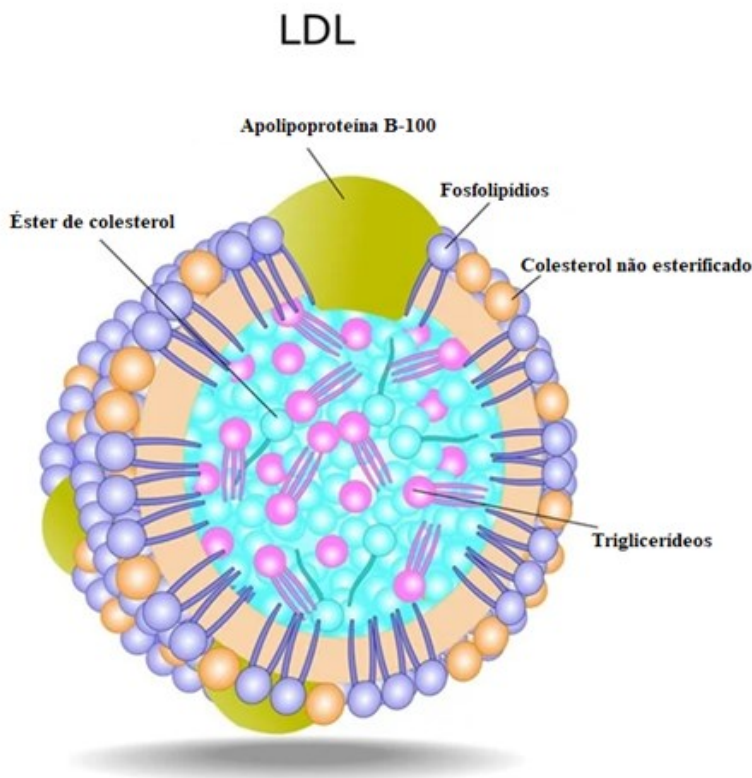


Figura 3. Composição da partícula de Lipoproteína de baixa densidade (LDL). Adaptado de National Library of Medicine, 2020.

O aumento nas concentrações sanguíneas do colesterol da fração LDL (C-LDL), diminuição do colesterol da fração HDL (C-HDL) e aumento de triglicerídeos, estão associados à dislipidemia aterogênica. Tais eventos podem ocorrer na obesidade, síndrome metabólica, resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2, sendo, dislipidemia aterogênica um importante fator de risco para infarto do miocárdio e doença cardiovascular. Vários genes, como CETP, *LDLR*, *LPL* e *MTP* já foram associados a esse padrão de alterações nas lipoproteínas (MUSUNURU, 2010). As causas da dislipidemia podem ser primárias ou secundárias. A causa primária tem

origem genética e a secundária pode ser causada por outras doenças, como diabetes, uso de medicamentos diuréticos e corticoides e até mesmo pelo consumo de alimentos com alto teor de gordura e estilo de vida sedentário (LIU e LI, 2015).

4. MODIFICAÇÃO OXIDATIVA DA LDL E ATEROSCLEROSE

O aumento dos níveis plasmáticos de LDL está geralmente associado à aterosclerose (MARVENTANO et al., 2015). Sob estresse oxidativo, ocorre a oxidação da LDL, derivada do processo de peroxidação lipídica, envolvendo principalmente as moléculas fosfolipídicas (KRUTH et al., 2002). A oxidação é um processo bioquímico de perda de elétrons, essencial para a vida devido ao seu envolvimento na produção de energia celular. O estresse oxidativo aparece quando há um desbalanço nos níveis das espécies reativas. Este é um processo complexo em todos os níveis biológicos (LEIVA et al., 2015). O processo de oxidação de lipídios e proteínas é resultado de um excesso de radicais livres e outras espécies oxidantes derivadas de oxigênio, nitrogênio e outros elementos químicos no organismo. Quimicamente, o estresse oxidativo está associado a um aumento na produção de espécies oxidantes ou a uma diminuição significativa na eficácia das defesas antioxidantes como glutathiona reduzida, catalase, peroxidases e outras (CIRCU e AW, 2010).

No processo aterosclerótico, demonstrando na **Figura 4**, a disfunção endotelial é uma condição patológica na qual o endotélio apresenta um comprometimento das propriedades anti-inflamatórias, anticoagulantes e reguladoras vasculares, considerado um evento chave no desenvolvimento da aterosclerose (POZNYAK et al., 2021). As lipoproteínas contendo ApoB no plasma penetram através do endotélio danificado na íntima subendotelial vascular, sendo oxidadas por ROS (HARRISON et al., 2003). A Ox-LDL formado e retida no espaço subendotelial, ativa as células endoteliais (ECs) através da indução das moléculas de adesão da superfície celular que, por sua vez, induzem o rolamento e a adesão de monócitos e células T (CARR et al., 2000). É relatado que Ox-LDL induz a expressão da molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e molécula de adesão vascular-célula-1 (VCAM-1), aumentando as propriedades adesivas do endotélio (FROSTEGÅRD et al., 1991).

Uma vez dentro da matriz extracelular (MEC) sub-endotelial, os monócitos diferenciam-se em macrófagos que expressam vários receptores *scavenger* (SRs), como SR-AI/II, SR-BI, cluster de diferenciação 36 (CD36) e LOX-1, e receptores toll-like

(TLR) (LEIVA et al., 2015a). Os receptores *scavengers* têm alta afinidade para OxLDL e não são regulados negativamente, levando a um acúmulo de lipídios intracelulares (BARBIERI et al., 2004), o que resulta na formação de células espumosas (*foam cells*) (HANSSON et al., 2006). Essa diferenciação em macrófagos, promove um meio pró-inflamatório, causando um círculo vicioso que envolve retenção celular, oxidação de novas LDL e recrutamento de mais monócitos (PARK, 2014). Além disso, a ativação de macrófagos induz a liberação de citocinas pró-inflamatórias (interleucina 1- β , fator de necrose tumoral), espécies reativas de oxigênio (ROS) e metaloproteases, que estão associadas à progressão da inflamação (MIETUS-SNYDER et al., 1997).

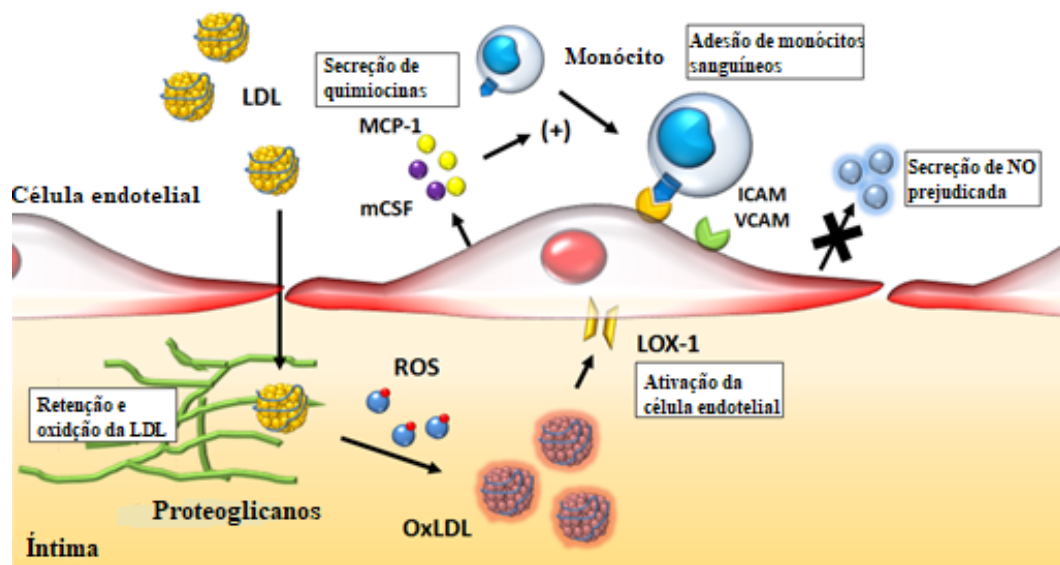


Figura 4. Formação de Ox-LDL. Adaptado de LEIVA et al., 2015.

Observações experimentais identificaram explicitamente lipoproteína de baixa densidade oxidada (Ox-LDL), disfunção do endotélio e estresse oxidativo como os fatores de risco mais proeminentes na aterosclerose (MATSUMOTO et al., 2004). Em condições fisiológicas normais, as células como, macrófagos, linfócitos T e células musculares lisas, mantêm a homeostase redox que desempenha um papel significativo na sinalização e, qualquer desequilíbrio nesta homeostase pode instigar uma cadeia de reações gerando radicais livres, espécies reativas de oxigênio (ROS) ou espécies nitrosativas reativas (RNS) (WINTERBOURN, 2008; D'AUTRÉAUX e TOLEDANO, 2007). O desequilíbrio redox ou o desequilíbrio entre as espécies reativas e o sistema

antioxidante leva ao estresse oxidativo que danifica biomoléculas como proteínas, ácidos nucleicos e lipídios (HALLIWELL, 2012).

5. HIPERGLICEMIA NO DESENVOLVIMENTO DA ATEROSCLEROSE

Tanto o diabetes tipo I quanto o tipo II são fatores de risco importantes e independentes para doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral/encefálico e doença arterial periférica (STAMLER et al., 1993). A doença cardiovascular (DCV), é a causa número um de morte em pessoas que vivem com diabetes, resultando em 2/3 das mortes em pessoas com diabetes tipo 2. Além disso, as pessoas com diabetes têm duas vezes mais chances de ter doenças cardíacas ou derrame do que pessoas sem diabetes.(AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022). Mais de 75% de todas as hospitalizações por complicações diabéticas são atribuíveis a doenças cardiovasculares (ARONSON e RAYFIELD, 2002).

A exposição prolongada à hiperglicemia (níveis elevados de glicose no sangue) é reconhecida como o principal fator na patogênese das complicações diabéticas (LAAKSO, 1999). Os níveis elevados de glicose no sangue são medidos através da hemoglobina glicada, esse exame serve para controlar o diabetes já existente. Hemoglobina glicada é um conjunto de substâncias formadas entre a hemoglobina A (HbA) e alguns açúcares. HbA1c é encontrada em adultos não diabéticos na proporção de 1% a 4%, os valores normais de referência vão de 4% a 6%. HbA1c > 7% estão associada a risco maior de complicações (ALVES et al, 2020). A hiperglicemia induz muitas alterações no tecido vascular que potencialmente promovem uma aterosclerose acelerada (BROWNLEE, Michael, 2001). Foi relatado no UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) e nos ensaios clínicos do Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) que o controle glicêmico rigoroso poderia reduzir a progressão da DCV no diabetes, embora tenham surgido várias divergências sobre esse tópico em relação à frequência de eventos hipoglicêmicos (DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP et al., 1993). Um estudo transversal de Avaliação de Risco de Aterosclerose Chinesa (CARE-II) de indivíduos com ou sem diabetes, com sintomas pré-existent, como sintomas isquêmicos cerebrais de circulação anterior e placas de aterosclerose carotídea, mostrou que pessoas com diabetes são mais propensas ter placa carotídea com calcificação e núcleos necróticos

ricos em lipídios do que pessoas sem diabetes, sugerindo que o diabetes pode levar ao desenvolvimento de lesões ateroscleróticas mais graves (NAMBI et al., 2010).

A maioria dos dados clínicos e experimentais sobre o aparecimento de complicações do diabetes estão associados à aterosclerose, sugerindo que o impacto da hiperglicemia crônica pode induzir danos na homeostase vascular, principalmente atribuíveis à função do endotélio (LA SALA et al., 2019). Diversos estudos observacionais encontraram níveis aumentados de mediadores da inflamação, como proteína C-reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6), inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1), como principais achados entre diabetes e aterosclerose (WAGENKNECHT et al., 2003). Além disso, os resultados mostraram que as pessoas com diabetes têm uma alta incidência de desenvolver doença de dois ou mais vasos sanguíneos em comparação com indivíduos sem diabetes (NATALI et al., 2000). No *Insulin Resistance Atherosclerosis Study* (IRAS) foi relatado que existe uma associação de aumento da aterosclerose na artéria carótida interna com diabetes, e que o grau de aterosclerose em diabetes recém-diagnosticado é maior em relação a indivíduos normoglicêmicos (LANZER et al., 2014).

Muitas das vias de sinalização induzidas pela glicose são mediadas por lipídios bioativos (KANTER et al., 2007). A glicose elevada regula o metabolismo do ácido araquidônico, induzindo a expressão da ciclooxigenase-2 (COX2) com maior liberação de tromboxano-B2 e prostaglandina-E2, por outro lado, a glicose elevada pode induzir a expressão de lipoxigenase e aumentar os níveis do produto da lipoxigenase em células endoteliais aórticas (ECs), que estimula a adesão de monócitos a ECs et al., 2001; PATRICIA et al., 1999). Nesse contexto, a Ox-LDL e os fosfolipídios oxidados também mediam seus efeitos nas CEs por meio do aumento da liberação de ácido araquidônico e subsequente estimulação da via da lipoxigenase (SULISTYOWATI et al., 2017). Além disso, a glicose elevada pode causar oxidação de LDL e, as espécies reativas de carbonila, produtos finais de glicação avançada (AGEs) e produtos finais de lipoxidação avançada (ALEs) também podem contribuir para modificar os lipídios nas lipoproteínas (SORO-PAAVONEN et al., 2008).

6. MODIFICAÇÃO POR GLICAÇÃO DA LDL E ATEROSCLEROSE

A glicação não enzimática da LDL é uma modificação química que ocorre naturalmente dos resíduos de lisina da apolipoproteína (apoB100) pela glicose (**Figura**

5). Dessa forma, quanto maior os níveis de glicose maior a glicação de LDL (ALIQUE et al., 2015; HIRANO, 2018). Uma vez glicada, a LDL é pouco reconhecida pelos receptores de lipoproteínas, incluindo o receptor de LDL (LDL-R), a proteína relacionada ao LDL-R (LRP) e os receptores de eliminação. A LDL glicada (gLDL) é um alvo preferencial para modificações oxidativas (ZIMMERMANN et al., 2001). Além disso, sua presença inicia diferentes processos que podem ser considerados pró-aterogênicos. Assim, a glicação de LDL pode contribuir para o aumento do risco aterosclerótico de pacientes com diabetes e hipercolesterolemia (BROWNLEE, M. et al., 1988).

Além da redução do reconhecimento pelos receptores clássicos de LDL outras anormalidades da glicação são; aumento da ligação covalente de LDL nas paredes dos vasos; aumento da captação de LDL pelos macrófagos, estimulando a formação de células espumosas; aumento da agregação plaquetária; formação de complexos imunes a LDL; e geração de radicais livres de oxigênio, resultando em dano oxidativo aos componentes lipídicos e proteicos da LDL e a quaisquer macromoléculas próximas (LYONS, 1993).

Estudos clínicos demonstraram níveis elevados de produtos de glicação avançada (AGEs) em LDL de diabéticos em comparação com indivíduos não diabéticos (BUCALA et al., 1993). Os AGEs acumulam-se continuamente nas proteínas da parede dos vasos com o envelhecimento e em taxas mais altas no diabetes (PERRONE et al., 2020). O grau de glicação não enzimática é determinado principalmente pelas concentrações de glicose e pelo tempo de exposição (SINGH et al., 2014). Embora a glicação não enzimática de LDL ocorra em todos os indivíduos, ela tem mais efeitos adversos em pessoas com diabetes *mellitus* (ALIQUE et al., 2015).

Os produtos finais de glicação avançada (AGEs) são uma classe heterogênea de proteínas e lipoproteínas glicadas produzidas endogenamente ou derivadas exogenamente (SINGH et al., 2014). A produção endógena de AGE ocorre por meio da complexa reação de Maillard, na qual os açúcares redutores sofrem uma série de reações não enzimáticas que levam ao desenvolvimento de compostos carbonílicos reativos e à subsequente glicooxidação de proteínas, lipídios e ácidos nucleicos. Sob condições de estresse oxidativo, açúcares redutores, aminoácidos e lipídios sofrem autooxidação para gerar compostos carbonílicos reativos adicionais e aumentar a produção de AGEs levando ao acúmulo de tecido (OTT et al., 2014).

No entanto, outro fator crítico para a formação de AGEs é o potencial redox do microambiente tecidual. Assim, situações em que o potencial redox local foi deslocado para favorecer o estresse oxidativo, a formação de AGEs aumenta substancialmente (STERN et al., 2002). Os AGEs induzem principalmente danos arteriais e agravam o desenvolvimento de placas ateroscleróticas ao desencadear dois tipos de sinalização, os quais podem ser classificados como não dependentes de receptores e mediados por receptores (WOODHAMS et al., 2021; FISHMAN et al., 2018).

No processo não dependente de receptor, a glicação de proteínas e lipoproteínas pode interferir na função normal por romper a conformação molecular, alterar a atividade enzimática, reduzir a capacidade de degradação e interferir no reconhecimento do receptor (CHOI, Yeong-Gon e LIM, 2009). Dessa forma, as alterações na fisiologia normal de proteínas relevantes para a aterogênese podem promover aterosclerose em indivíduos diabéticos.

Já o processo mediado por receptores as interações celulares de AGEs são mediadas através de um receptor específico para determinar AGEs nas superfícies celulares (GHAREGHOMI et al., 2021). A presença do receptor AGE (RAGE), foi demonstrada em todas as células relevantes para o processo aterosclerótico, incluindo macrófagos derivados de monócitos, células endoteliais e células musculares lisas et al., 2020).

A interação de AGEs com o receptor de AGE (RAGE), um receptor de sinalização transmembranar presente em todas as células importantes para a aterosclerose, altera a atividade celular, aumenta a expressão de genes e aumenta a saída de compostos inflamatórios, resultando em lesão da parede arterial e formação de placas (BASTA et al., 2004). Nas células endoteliais e musculares lisas, bem como nas plaquetas, a interação dos AGEs com seu receptor celular transmembranar, RAGE, desencadeia a sinalização intracelular, resultando em dano endotelial, modificação da função das células musculares lisas vasculares e atividade plaquetária alterada (SINGH, Sanjiv et al., 2022).

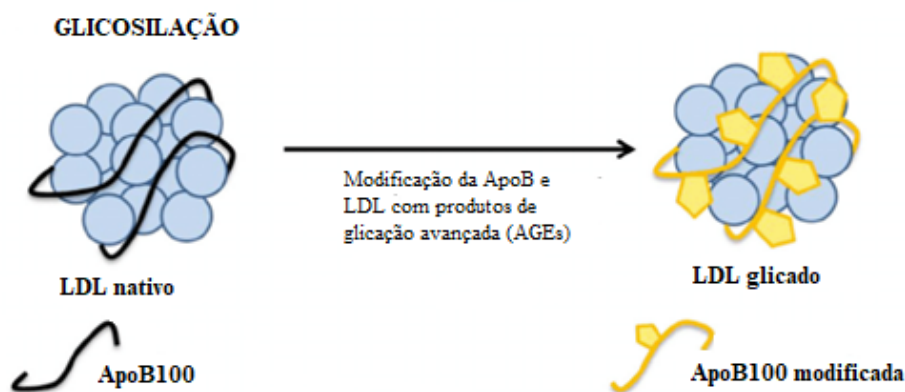


Figura 5. Modificação da LDL por glicação. Adaptado de (ALIQUE et al., 2015).

7. CHÁ VERDE (*CAMELLIA SINENSIS*) E ATEROGÊNESE

O chá é uma das bebidas mais consumidas em todo o mundo, e está disponível em várias formas. O chá verde é mais rico em antioxidantes em comparação com outras formas de chá. O chá é composto de polifenóis, cafeína, minerais e pequenas quantidades de vitaminas, aminoácidos e carboidratos, variando sua composição de acordo com o processo de fermentação empregado para produzi-lo (GRAHAM, 1992). Os fitoquímicos presentes no chá verde são conhecidos por estimular o sistema nervoso central e manter a saúde geral em humanos (PRASANTH et al., 2019).

O chá foi considerado um medicamento eficaz para o tratamento de diferentes doenças na medicina popular asiática e é conhecido por sua abundância de antioxidantes (WIERZEJSKA, 2014). Atualmente, inúmeras descobertas de pesquisas sugerem o papel do chá na mediação do bom funcionamento do sistema cardiovascular, redução da massa corporal e até mesmo na diminuição do risco de câncer e doenças neurodegenerativas (YANG, Chung S. e HONG, 2013). Sua propriedade antioxidante o torna um regulador predominante na mediação de radicais livres, tendo uso significativo na área da saúde (HAYAT et al., 2015).

A *Camellia Sinensis* é nativa da China continental, sul e sudeste da Ásia, mas hoje é cultivada em todo o mundo em regiões tropicais e subtropicais. Pertencente à família Theaceae, é um arbusto perene ou pequena árvore que apresenta folhas simples, alternas, inteiras, com margem serreada e textura coriácea (U et al., 2012). Conhecida popularmente como chá verde, é produzido a partir das folhas da planta e é utilizado de

forma medicinal há milhares de anos na China. Na medicina tradicional é utilizada como estimulante, diurético, adstringente, dentre diversos outros usos (NISHIYAMA et al., 2010).

O chá verde consiste principalmente em polifenóis (~ 90%), aminoácidos (~ 7%), teanina, proantocianidinas e cafeína (~ 3%). Entre os diferentes polifenóis, as catequinas e os flavonóis são os principais constituintes. O chá verde contém quatro catequinas principais (**Figura 6**): epicatequina (EC), epigalocatequina (EGC), epicatequina-3-galato (ECG) e epigalocatequina-3-galato (EGCG) (LIN et al., 1996; CHEN et al., 2003).

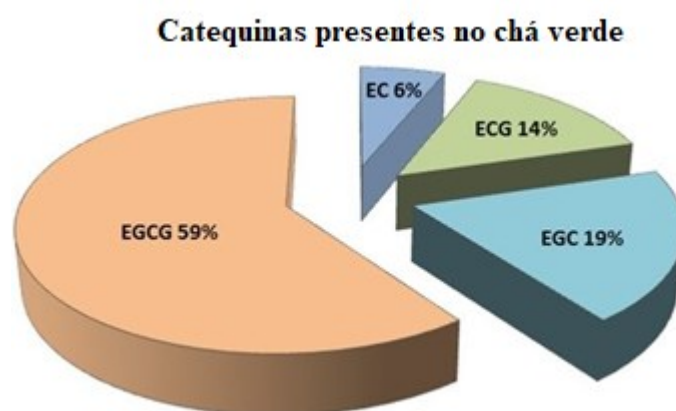


Figura 6. Principais catequinas presentes no chá verde. Epicatequina (EC); Epigalocatequina (EGC); Epicatequina-3-galato (ECG); Epigalocatequina-3-galato (EGCG). Adaptado de REYGAERT, 2017.

O estresse oxidativo no corpo está intimamente ligado à inflamação e às doenças cardiovasculares, e é o resultado dos efeitos prejudiciais das espécies reativas de oxigênio (ROS). Em geral, descobriu-se que as catequinas do chá verde têm atividade antioxidante através de: inibição de fatores de transcrição sensíveis à sinalização redox e enzimas pró-oxidantes, eliminação de ROS e indução de enzimas antioxidantes (BABU e LIU, 2008). Estudos para determinar as capacidades antioxidantes do chá verde podem medir uma variedade de substâncias. Os testes podem medir a presença de ROS conhecidos ou seus metabólitos, como radical hidroxila, peróxidos e superóxido. Outras medidas podem ser para substâncias antioxidantes conhecidas, como superóxido dismutase (SOD) e glutathiona peroxidase, ou substâncias que indicam inflamação, como proteína C reativa de alta sensibilidade (hs-CRP) e TNF- α . Outro tipo de teste avalia a

capacidade antioxidante total, que mede a quantidade de oxidantes que são neutralizados no organismo (YUN et al., 2008).

O chá verde é capaz de melhorar os fatores de risco para doenças cardíacas, pois reduz significativamente o colesterol total, o colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e a pressão arterial (WASILEWSKI et al., 2016). Seu consumo, juntamente com suas frações ricas em catequinas, reduz o risco de doenças coronarianas por retardar a aterogênese, prevenindo significativamente a oxidação de LDL induzida por células endoteliais e a formação de *foam cells* (HARTLEY et al., 2013). Pesquisas realizadas por UP SONG et al. (2002), constatou a inibição da formação de produtos finais de glicação avançada no colágeno como um outro mecanismo importante para os efeitos protetores das catequinas do chá verde contra doenças cardiovasculares (UP SONG et al, 2002).

Os flavonóides que existem no chá exercem seu efeito cardioprotetor melhorando a reserva na velocidade do fluxo coronariano (CHENG, 2006). A epigallocatequina-3-galato (EGCG) é capaz de reduzir a cardiotoxicidade, reduzir a inflamação e preservar a função cardíaca, com menor taxa de mortalidade (OYAMA et al., 2017). Já a epicatequina (EC), pode estar envolvida no tratamento de arritmias, com efeito cardioprotetor sem alterar a pressão arterial, a rigidez arterial ou o perfil lipídico do sangue (ALE-AGHA et al., 2002).

Além disso, o chá verde pode ser usado como agente anti-hipercolesterolêmico por atuar de várias maneiras, como aumentar a excreção hepática de colesterol ou inibir a absorção de colesterol no trato alimentar (UP SONG et al., 2002) . Isso é acompanhado da excreção de colesterol, resultando na redução do colesterol plasmático e na diminuição da oxidação do LDL, aumentando os antioxidante celulares ou inibindo as atividades das enzimas oxidantes na parede arterial (YANG, Teddy T. C. e KOO, 1999). ALI e pesquisadores (1990), apresentou a relação da atividade antitrombótica do chá verde, verificaram que os extratos de chá não processados podem reduzir significativamente os níveis de tromboxano-B2 e, em seguida, eliminar a agregação de plaquetas para produzir microtrombos, enquanto os processados são incapazes de formar qualquer inibição, significativamente devido à presença de um composto termolábil (ALI et al., 1990).

Estudos realizados com a *Camellia Sinensis* indicam efeito dos compostos do chá verde na remoção de espécies reativas de oxigênio, bem como na inibição de radicais livres. Em pesquisas realizadas por CARLONI e pesquisadores (2013), os polifenóis da *Camellia Sinensis* demonstraram minimizar a formação de placas e a oxidação lipídica, sugerindo um efeito anti-aterosclerótico. Além disso, resultados mostraram que as catequinas do chá verde podem afetar os níveis de ROS (TAO et al., 2014), aumentar os níveis de antioxidantes (SUGITA et al., 2016) e diminuir os níveis de substâncias inflamatórias (BOGDANSKI et al., 2012). Além de que, trabalhos feitos por SIRICHAIWETCHAKOON et al. (2020) e ABDULAALI AZEEZ et al. (2021), mostram atividades sequestradoras de radicais livres e efeitos antioxidantes de LDL do chá de *Camellia Sinensis*.

Uma pesquisa randomizada, duplo-cego, controlado por placebo foi realizada em 111 voluntários adultos saudáveis de 21 a 70 anos. Foi administrada por via oral uma cápsula padronizada de compostos de *Camellia sinensis* (CSC) duas vezes ao dia. Antes e depois de 3 semanas, pressão arterial, lipídios séricos, amiloide- α sérico (um marcador de inflamação crônica) e malondialdeído sérico (um marcador de estresse oxidativo) foram medidos. O CSC foi eficaz para diminuir, em até 3 semanas, pressão arterial, colesterol LDL, estresse oxidativo e um marcador de inflamação crônica, todos fatores de risco cardiovascular independentes (NANTZ et al., 2009).

A atividade anti-hiperlipidêmica do extrato aquoso de folhas da *Camellia Sinensis* contra hiperlipidemia induzida por Triton (um detergente não iônico) em ratos também apresentou bons efeitos. O extrato foi administrado em uma dose de 200 μ g/kg a ratos hiperlipidêmicos induzidos por Triton. O estudo teve como resultado uma diminuição significativa nos níveis séricos de colesterol, fosfolipídios, triglicerídeos, LDL, VLDL e aumento significativo do nível de HDL sérico na dose de 200 μ g/kg (KUMAR e MAZUMDER, 2008).

Um outro estudo, avaliou-se a influência protetora do chá verde (GT) contra o estresse oxidativo causado pelo peróxido de hidrogênio (H_2O_2) em ratos. O grupo de pesquisa incluiu um grupo controle e cinco grupos suplementados com diferentes quantidades de GT e H_2O_2 . Os parâmetros bioquímicos séricos, como perfil lipídico, malondialdeído (MDA) e lipoproteína de baixa densidade oxidada (Ox-LDL) foram analisadas. Os resultados revelaram que o uso de GT reduziu o nível de colesterol, triglicerídeos, LDL, MDA, Ox-LDL e índice de risco coronariano. Além disso, foi

observado aumento da lipoproteína de alta densidade e da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) nos indivíduos que receberam GT, em comparação aos ratos do grupo controle (ABDULAALI AZEEZ et al., 2021).

Dessa forma, os estudos comprovam que o consumo de chá verde pode diminuir o risco de infarto do miocárdio (IM) de forma dose-dependente até ≥ 4 xícaras por dia, pois reduz a hipertrofia cardíaca, melhora a disfunção sistólica e diastólica, restaura a atividade da enzima antioxidante e estimula a via da glicose e a função mitocondrial com apoptose reduzida após infarto do miocárdio (LUSTOSA et al., 2016).

8. CONCLUSÃO

O estresse oxidativo é um processo mais complicado do que o simples dano induzido pelos radicais livres. Uma variedade de sistemas enzimáticos, tanto pró-oxidantes quanto antioxidantes, estão envolvidos no desenvolvimento do estresse oxidativo, com algumas das principais enzimas bem caracterizadas. Contribuinte a isso, a LDL glicada é um alvo preferencial para as modificações oxidativas, iniciando diferentes processos pró-aterogênicos, e contribuindo para o aumento do risco aterosclerótico. O chá verde é bastante conhecido por seus benefícios à saúde, incluindo atividades anticancerígenas, antioxidantes, antimicrobianas, eficácia na redução do peso corporal e posse de diferentes classes de constituintes ativos, representados por polifenóis e catequinas. Os efeitos benéficos do chá verde para a saúde, levam ao seu consumo massivo, respaldado por numerosos estudos.

Esta revisão demonstra por estudos documentados os benefícios do chá verde, por seu efeito anti-inflamatório e potencial antioxidante. A maioria são estudos epidemiológicos bem controlados, que visam alterar a processo oxidativo e glicativo. Embora os dados clínicos humanos ainda sejam limitados, a revisão mostra grandes potenciais envolvidos em seu consumo.

9. BIBLIOGRAFIA

ABDULAALI AZEEZ, A. e MOHAMMED MUSTAFA, E. e MAHROUF ALI SHOSHIN, O. **Effect of Camellia sinensis on Fat Peroxidation and Ox-LDL in Rats**. Archives of Razi Institute, v. 76, n. 4, p. 949–955, 1 Out 2021a.

- A. CHINCHANSURE, Ashish et al. **Recent development of plant products with anti-glycation activity: a review.** RSC Advances, v. 5, n. 39, p. 31113–31138, 2015.
- ALE-AGHA, Niloofar e STAHL, Wilhelm e SIES, Helmut. **(-)-Epicatechin effects in rat liver epithelial cells: stimulation of gap junctional communication and counteraction of its loss due to the tumor promoter 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate.** Biochemical Pharmacology, v. 63, n. 12, p. 2145–2149, 15 Jun 2002.
- ALI, M. et al. **A potent thromboxane formation inhibitor in green tea leaves.** Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, v. 40, n. 4, p. 281–283, 1 Ago 1990.
- ALIQUE, Matilde et al. **LDL biochemical modifications: A link between atherosclerosis and aging.** Food & Nutrition Research, v. 59, 3 Dez 2015.
- ALVES, Renato J. et al. **Ausência de efeito do captopril no metabolismo de uma emulsão lipídica artificial semelhante aos quilomícrons em pacientes hipertensos e hipercolesterolêmicos.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 83, p. 508–511, Dez 2004.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Role of Cardiovascular Risk Factors in Prevention and Treatment of Macrovascular Disease in Diabetes.** Diabetes Care, v. 12, n. 8, p. 573–579, 1 Set 1989.
- ARONSON, Doron e RAYFIELD, Elliot J. **How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms.** Cardiovascular Diabetology, v. 1, n. 1, p. 1, 8 Abr 2002.
- BABU, Pon Velayutham Anandh e LIU, Dongmin. **Green tea catechins and cardiovascular health: an update.** Current Medicinal Chemistry, v. 15, n. 18, p. 1840–1850, 2008.
- BARBIERI, Silvia S. et al. **Apocynin prevents cyclooxygenase 2 expression in human monocytes through NADPH oxidase and glutathione redox-dependent mechanisms.** Free Radical Biology & Medicine, v. 37, n. 2, p. 156–165, 15 Jul 2004.
- BARBOSA, Júnia H. Porto et al. **A DETERMINAÇÃO DOS PRODUTOS AVANÇADOS DE GLICAÇÃO (AGES) E DE LIPOXIDAÇÃO (ALES) EM ALIMENTOS E EM SISTEMAS BIOLÓGICOS: AVANÇOS, DESAFIOS E PERSPECTIVAS.** Química Nova, v. 39, p. 608–620, Jun 2016.
- BJÖRKEGREN, Johan L. M. e LUSIS, Aldons J. **Atherosclerosis: Recent developments.** Cell, v. 185, n. 10, p. 1630–1645, 12 Maio 2022a.
- BOGDANSKI, Pawel et al. **Green tea extract reduces blood pressure, inflammatory biomarkers, and oxidative stress and improves parameters associated with insulin resistance in obese, hypertensive patients.** Nutrition Research (New York, N.Y.), v. 32, n. 6, p. 421–427, Jun 2012.
- BROWNLEE, M. e CERAMI, A. e VLASSARA, H. **Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications.** The New England Journal of Medicine, v. 318, n. 20, p. 1315–1321, 19 Maio 1988.
- BROWNLEE, Michael. **Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications.** Nature, v. 414, n. 6865, p. 813–820, Dez 2001.
- BUCALA, R et al. **Lipid advanced glycosylation: pathway for lipid oxidation in vivo.** Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v. 90, n. 14, p. 6434–6438, 15 Jul 1993.

CARLONI, Patricia et al. **Antioxidant activity of white, green and black tea obtained from the same tea cultivar.** Food Research International, v. 53, p. 900–908, 1 Out 2013.

CARR, Anitra C. e MCCALL, Mark R. e FREI, Balz. **Oxidation of LDL by Myeloperoxidase and Reactive Nitrogen Species.** Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, v. 20, n. 7, p. 1716–1723, Jul 2000.

CASTELLI, W. P. et al. **HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study.** Circulation, v. 55, n. 5, p. 767–772, Maio 1977.

CHEN, Chia-Nan et al. **Capillary electrophoretic determination of theanine, caffeine, and catechins in fresh tea leaves and oolong tea and their effects on rat neurosphere adhesion and migration.** Journal of Agricultural and Food Chemistry, v. 51, n. 25, p. 7495–7503, 3 Dez 2003.

CHENG, Tsung O. **All teas are not created equal: the Chinese green tea and cardiovascular health.** International Journal of Cardiology, v. 108, n. 3, p. 301–308, 14 Abr 2006.

CHOI, Soo-Youn et al. **Glycation inhibitory activity and the identification of an active compound in Plantago asiatica extract.** Phytotherapy Research, v. 22, n. 3, p. 323–329, 2008.

CHOI, Yeong-Gon e LIM, Sabina. **Characterization of anti-advanced glycation end product antibodies to nonenzymatically lysine-derived and arginine-derived glycated products.** Journal of Immunoassay & Immunochemistry, v. 30, n. 4, p. 386–399, 2009.

CIRCU, Magdalena L. e AW, Tak Yee. **Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis.** Free Radical Biology & Medicine, v. 48, n. 6, p. 749–762, 15 Mar 2010.

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP et al. **The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.** The New England Journal of Medicine, v. 329, n. 14, p. 977–986, 30 Set 1993.

FALUDI, André Arpad et al. **Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 109, p. 1–76, Ago 2017.

FEINGOLD, Kenneth R. **Introduction to Lipids and Lipoproteins.** [S.l.]: MDText.com, Inc., South Dartmouth (MA), 2000. Disponível em: <<http://europepmc.org/books/NBK305896>>.

FROSTEGÅRD, J. et al. **Biologically modified LDL increases the adhesive properties of endothelial cells.** Atherosclerosis, v. 90, n. 2–3, p. 119–126, Out 1991.

GHAREGHOMI, Somayyeh et al

. **The Potential Role of Curcumin in Modulating the Master Antioxidant Pathway in Diabetic Hypoxia-Induced Complications.** Molecules (Basel, Switzerland), v. 26, n. 24, p. 7658, 17 Dez 2021.

GRAHAM, Harold N. **Green tea composition, consumption, and polyphenol chemistry.** Preventive Medicine, v. 21, n. 3, p. 334–350, 1 Maio 1992.

HANSSON, Göran K. e ROBERTSON, Anna-Karin L. e SÖDERBERG-NAUCLÉR, Cecilia. **Inflammation and atherosclerosis.** Annual Review of Pathology, v. 1, p. 297–329, 2006.

HARRISON, David et al. **Role of oxidative stress in atherosclerosis**. American Journal of Cardiology, v. 91, n. 3, p. 7–11, 6 Feb 2003.

HARTLEY, Louise et al. **Green and black tea for the primary prevention of cardiovascular disease**. Cochrane Database of Systematic Reviews, n. 6, 2013. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009934.pub2/full>>. Acesso em: 11 ago 2022.

HAYAT, Khizar et al. **Tea and its consumption: benefits and risks**. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, v. 55, n. 7, p. 939–954, 2015.

HEVONOJA, T. et al. **Structure of low density lipoprotein (LDL) particles: basis for understanding molecular changes in modified LDL**. Biochimica Et Biophysica Acta, v. 1488, n. 3, p. 189–210, 15 Nov 2000.

HIRANO, Tsutomu. **Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia**. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, v. 25, n. 9, p. 771–782, 1 Set 2018.

ISHIGAKI, Yasushi e OKA, Yoshitomo e KATAGIRI, Hideki. **Circulating oxidized LDL: a biomarker and a pathogenic factor**. Current Opinion in Lipidology, v. 20, n. 5, p. 363–369, Out 2009.

KANTER, Jenny E. et al. **Do glucose and lipids exert independent effects on atherosclerotic lesion initiation or progression to advanced plaques?** Circulation Research, v. 100, n. 6, p. 769–781, 30 Mar 2007.

KHATANA, Chainika et al. **Mechanistic Insights into the Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Atherosclerosis**. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, v. 2020, p. e5245308, 15 Set 2020.

KRUTH, Howard S. et al. **Macrophage Foam Cell Formation with Native Low Density Lipoprotein ***. Journal of Biological Chemistry, v. 277, n. 37, p. 34573–34580, 13 Set 2002.

KUMAR, Saravana e MAZUMDER, Avijit. **Antihyperlipidemic activity of Camellia sinensis leaves in Triton WR-1339 induced albino rats**. Pharmacognosy Magazine, v. 13, 10 Jan 2008.

LA SALA, Lucia e PRATTICHIZZO, Francesco e CERIELLO, Antonio. **The link between diabetes and atherosclerosis**. European Journal of Preventive Cardiology, v. 26, n. 2_suppl, p. 15–24, 1 Dez 2019.

LAAKSO, M. **Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes**. Diabetes, v. 48, n. 5, p. 937–942, Maio 1999.

LANZER, Peter et al. **Medial vascular calcification revisited: review and perspectives**. European Heart Journal, v. 35, n. 23, p. 1515–1525, 14 Jun 2014.

LEEUWEN, Elisabeth et al. **A new perspective on lipid research in age-related macular degeneration**. Progress in Retinal and Eye Research, v. 67, 1 Maio 2018.

LEIVA, E. et al. **Role of Oxidized LDL in Atherosclerosis**. [S.l.]: IntechOpen, 2015a. Disponível em: <<https://www.intechopen.com/chapters/undefined/state.item.id>>. Acesso em: 8 ago 2022.

LIBBY, Peter. **Inflammation in Atherosclerosis—No Longer a Theory**. Clinical Chemistry, v. 67, n. 1, p. 131–142, 8 Jan 2021.

LIN, Yu-Li et al. **Composition of Polyphenols in Fresh Tea Leaves and Associations of Their Oxygen-Radical-Absorbing Capacity with Antiproliferative Actions in Fibroblast Cells.** *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 44, n. 6, p. 1387–1394, 1 Jan 1996.

LINTON, MacRae F. et al. **The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis.** [S.l.]: MDText.com, Inc., 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK343489/>>. Acesso em: 2 ago 2022.

LIU, Hui-Hui e LI, Jian-Jun. **Aging and dyslipidemia: A review of potential mechanisms.** *Ageing Research Reviews*, v. 19, p. 43–52, 1 Jan 2015.

LUSTOSA, Beatriz B. et al. **Green tea (*Camellia sinensis*) attenuates ventricular remodeling after experimental myocardial infarction.** *International Journal of Cardiology*, v. 225, p. 147–153, 15 Dez 2016.

LYONS, Timothy J. **Glycation and oxidation: A role in the pathogenesis of atherosclerosis.** *The American Journal of Cardiology, A Symposium: Antioxidants and Lipid Metabolism*. v. 71, n. 6, p. B26–B31, 25 Fev 1993.

MALEKMOHAMMAD, Khojasteh e SEWELL, Robert D. E. e RAFIEIAN-KOPAEI, Mahmoud. **Antioxidants and Atherosclerosis: Mechanistic Aspects.** *Biomolecules*, v. 9, n. 8, p. 301, Ago 2019.

MARVENTANO, Stefano et al. **A review of recent evidence in human studies of n-3 and n-6 PUFA intake on cardiovascular disease, cancer, and depressive disorders: does the ratio really matter?** *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, v. 66, n. 6, p. 611–622, 18 Ago 2015.

MIETUS-SNYDER, M. et al. **Regulation of scavenger receptor expression in smooth muscle cells by protein kinase C: a role for oxidative stress.** *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, v. 17, n. 5, p. 969–978, Maio 1997.

MUSUNURU, Kiran. **Atherogenic Dyslipidemia: Cardiovascular Risk and Dietary Intervention.** *Lipids*, v. 45, n. 10, p. 907–914, 1 Out 2010.

NAMBI, Vijay et al. **Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study.** *Journal of the American College of Cardiology*, v. 55, n. 15, p. 1600–1607, 13 Abr 2010.

NANTZ, Meri P. et al. **Standardized capsule of *Camellia sinensis* lowers cardiovascular risk factors in a randomized, double-blind, placebo-controlled study.** *Nutrition*, v. 25, n. 2, p. 147–154, 1 Fev 2009.

NATALI, A. et al. **Coronary atherosclerosis in Type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome.** *Diabetologia*, v. 43, n. 5, p. 632–641, Maio 2000.

NISHIYAMA, Márcia Fernandes et al. **Chá verde brasileiro (*Camellia sinensis* var *assamica*): efeitos do tempo de infusão, acondicionamento da erva e forma de preparo sobre a eficiência de extração dos bioativos e sobre a estabilidade da bebida.** *Food Science and Technology*, v. 30, p. 191–196, Maio 2010.

OTT, Christiane et al. **Role of advanced glycation end products in cellular signaling.** *Redox Biology*, v. 2, p. 411–429, 2014.

OYAMA, Jun-ichi et al. **EGCG, a green tea catechin, attenuates the progression of heart failure induced by the heart/muscle-specific deletion of MnSOD in mice.** *Journal of Cardiology*, v. 69, n. 2, p. 417–427, 1 Feb 2017.

PARK, Young Mi. **CD36, a scavenger receptor implicated in atherosclerosis.** *Experimental & Molecular Medicine*, v. 46, p. e99, 6 Jun 2014.

PATRICIA, M. K. et al. **Adenoviral delivery of a leukocyte-type 12 lipoxygenase ribozyme inhibits effects of glucose and platelet-derived growth factor in vascular endothelial and smooth muscle cells.** *Circulation Research*, v. 88, n. 7, p. 659–665, 13 Abr 2001.

PATRICIA, M. K. et al. **Lipoxygenase products increase monocyte adhesion to human aortic endothelial cells.** *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, v. 19, n. 11, p. 2615–2622, Nov 1999.

PERRONE, Anna et al. **Advanced Glycation End Products (AGEs): Biochemistry, Signaling, Analytical Methods, and Epigenetic Effects.** *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2020, p. e3818196, 18 Mar 2020.

POZNYAK, Anastasia V. et al. **Overview of OxLDL and Its Impact on Cardiovascular Health: Focus on Atherosclerosis.** *Frontiers in Pharmacology*, v. 11, 2021. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.613780>>. Acesso em: 8 ago 2022.

PRASANTH, Mani Iyer et al. **A Review of the Role of Green Tea (Camellia sinensis) in Antiphotaging, Stress Resistance, Neuroprotection, and Autophagy.** *Nutrients*, v. 11, n. 2, p. 474, Feb 2019.

PRASSL, Ruth e LAGGNER, Peter. **Molecular structure of low density lipoprotein: current status and future challenges.** *European biophysics journal: EBJ*, v. 38, n. 2, p. 145–158, Feb 2009.

REYGAERT, Wanda C. **An Update on the Health Benefits of Green Tea.** *Beverages*, v. 3, n. 1, p. 6, Mar 2017.

SILVA, Antônio Neves Da. **Quantificação de lipoproteínas por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN).** 2008. text – Universidade de São Paulo, 2008. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/43/43134/tde-09102008-130633/>>. Acesso em: 30 jul 2022.

SINGH, Varun Parkash et al. **Advanced glycation end products and diabetic complications.** *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology: Official Journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*, v. 18, n. 1, p. 1–14, Feb 2014.

SIRICHAIWETCHAKOON, Kittipot e LOWE, Gordon Matthew e EUMKEB, Griangsak. **The Free Radical Scavenging and Anti-Isolated Human LDL Oxidation Activities of Pluchea indica (L.) Less. Tea Compared to Green Tea (Camellia sinensis).** *BioMed Research International*, v. 2020, p. e4183643, 25 Set 2020.

SORO-PAAVONEN, Aino et al. **Receptor for advanced glycation end products (RAGE) deficiency attenuates the development of atherosclerosis in diabetes.** *Diabetes*, v. 57, n. 9, p. 2461–2469, Set 2008.

STAMLER, J. et al. **Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial.** *Diabetes Care*, v. 16, n. 2, p. 434–444, Feb 1993.

STEINBERG, Daniel e WITZTUM, Joseph L. **Lipoproteins and Atherogenesis: Current Concepts**. JAMA, v. 264, n. 23, p. 3047–3052, 19 Dez 1990.

STERN, David M. et al. **Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and the complications of diabetes**. Ageing Research Reviews, v. 1, n. 1, p. 1–15, Fev 2002.

SUGITA, Masaaki et al. **Influence of green tea catechins on oxidative stress metabolites at rest and during exercise in healthy humans**. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.), v. 32, n. 3, p. 321–331, Mar 2016.

SULISTYOWATI, Erna e PERMATASARI, Nur e ARIS WIDODO, M. **Combined effects of shear stress and glucose on the morphology, actin filaments, and VE-cadherin of endothelial cells in vitro**. International Journal of Cardiology. Heart & Vasculature, v. 15, p. 31–35, Jun 2017.

TAO, Ling e FORESTER, Sarah C. e LAMBERT, Joshua D. **The role of the mitochondrial oxidative stress in the cytotoxic effects of the green tea catechin, (-)-epigallocatechin-3-gallate, in oral cells**. Molecular Nutrition & Food Research, v. 58, n. 4, p. 665–676, Abr 2014.

THEMES, U. F. O. **Disorders of Lipoprotein Metabolism**. Thoracic Key. [S.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://thoracickey.com/disorders-of-lipoprotein-metabolism/>>. Acesso em: 30 jul 2022. , 25 Dez 2016

U, Agarwal et al. **Review on Camellia sinensis –Nature’s Gift**. International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research, v. 9, n. 08, [S.d.]. Disponível em: <https://www.academia.edu/37614892/Review_on_Camellia_sinensis_Natures_Gift>. Acesso em: 2 ago 2022.

UP SONG, Dong et al. **Effect of Drinking Green Tea on Age-Associated Accumulation of Maillard-Type Fluorescence and Carbonyl Groups in Rat Aortic and Skin Collagen**. Archives of Biochemistry and Biophysics, v. 397, n. 2, p. 424–429, 15 Jan 2002.

WAGENKNECHT, Lynne E. et al. **Diabetes and progression of carotid atherosclerosis: the insulin resistance atherosclerosis study**. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, v. 23, n. 6, p. 1035–1041, 1 Jun 2003.

WASILEWSKI, Rebecca e UBARA, Emmanuel O. e KLONIZAKIS, Markos. **Assessing the effects of a short-term green tea intervention in skin microvascular function and oxygen tension in older and younger adults**. Microvascular Research, v. 107, p. 65–71, 1 Set 2016.

WIERZEJSKA, Regina. **Tea and health—a review of the current state of knowledge**. Przegląd epidemiologiczny, v. 68, n. 3, p. 501–6, 595–9, 1 Jan 2014.

WOLF, Dennis e LEY, Klaus. **Immunity and Inflammation in Atherosclerosis**. Circulation Research, v. 124, n. 2, p. 315–327, 18 Jan 2019.

WOODHAMS, Louise et al. **Diabetic kidney disease in type 2 diabetes: a review of pathogenic mechanisms, patient-related factors and therapeutic options**. PeerJ, v. 9, p. e11070, 2021.

YANG, Chung S. e HONG, Jungil. **Prevention of chronic diseases by tea: possible mechanisms and human relevance**. Annual Review of Nutrition, v. 33, p. 161–181, 2013.

YANG, Teddy T. C. e KOO, Marcel W. L. **Chinese green tea lowers cholesterol level through an increase in fecal lipid excretion.** Life Sciences, v. 66, n. 5, p. 411–423, 17 Dez 1999.

YUN, Hee-Jin et al. **Epigallocatechin-3-gallate suppresses TNF-alpha -induced production of MMP-1 and -3 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts.** Rheumatology International, v. 29, n. 1, p. 23–29, Nov 2008.

ZIMMERMANN, Robert et al. **Lipoprotein Lipase Mediates the Uptake of Glycated LDL in Fibroblasts, Endothelial Cells, and Macrophages.** Diabetes, v. 50, n. 7, p. 1643–1653, 1 Jul 2001.