

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO

ANA CAROLINA PEREIRA SANTOS
TALITA DA CRUZ SILVA

**CONSUMO DE CHÁ VERDE (*CAMELLIA SINENSIS*) E OS
SEUS BENEFÍCIOS SOBRE A DENSIDADE MINERAL
ÓSSEA**

Goiânia
2017

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS MONOGRAFIAS ELETRÔNICAS NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DE MONOGRAFIAS DA UFG – RIUFG

1. Identificação do material bibliográfico: monografia de GRADUAÇÃO

2. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso

Autor (a):	Ana Carolina Pereira Santos e Talita da Cruz Silva
E-mail:	ana.carolinaps.28@gmail.com ; talitanutri7@gmail.com
Seu e-mail pode ser disponibilizado na página? <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Título:	Consumo de chá verde (Camellia sinensis) e os seus benefícios sobre a densidade mineral óssea
Palavras-chave:	Chá verde, epicatequina-3-galato, DMO, osteoporose
Título em outra língua:	Consumption of green tea (Camellia sinensis) and its benefits over the bone mineral density
Palavras-chave em outra língua:	Green tea, epicatechin-3- gallato, BMD, osteoporosis
Data defesa: (dd/mm/aaaa)	08/12/2017
Graduação: Nutrição	
Orientador (a)*:	Dr ^a Juliana da Cunha
Co-orientador (a):	Marcela Moraes Mendes

*Necessita do CPF quando não constar no SisPG

DECLARAÇÃO DE DISTRIBUIÇÃO NÃO-EXCLUSIVA

O referido autor: Ana Carolina Pereira Santos e Talita da Cruz Silva

a) Declara que o documento em questão é seu trabalho original, e que detém prerrogativa de conceder os direitos contidos nesta licença. Declara também que a entrega do documento não infringe, tanto quanto lhe é possível saber, os direitos de qualquer outra pessoa ou entidade.

b) Se o documento em questão contém material do qual não detém os direitos de autor, declara que obteve autorização do detentor dos direitos de autor para conceder à Universidade Federal de Goiás os direitos requeridos por esta licença, e que esse material cujos direitos são de terceiros está claramente identificado e reconhecido no texto ou conteúdo do documento em questão.

Termo de autorização

Na qualidade de titular dos direitos do autor do conteúdo supracitado, autorizo a Biblioteca Central da Universidade Federal de Goiás a disponibilizar a obra, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional de Monografias da UFG (RIUFG), sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data, sob as seguintes condições:

Permitir uso comercial de sua obra? (x) Sim () Não

Permitir modificações em sua obra?

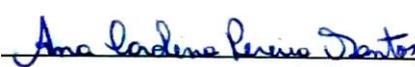
() Sim

() Sim, contando que outros compartilhem pela mesma licença .

(x) Não

A obra continua protegida por Direito Autoral e/ou por outras leis aplicáveis. Qualquer uso da obra que não o autorizado sob esta licença ou pela legislação autoral é proibido.

Local e Data: Goiânia, 11 de dezembro de 2017



 Assinatura do Autor e/ou Detentor dos Direitos Autorais

ANA CAROLINA PEREIRA SANTOS
TALITA DA CRUZ SILVA

**CONSUMO DE CHÁ VERDE (*CAMELLIA SINENSIS*) E OS
SEUS BENEFÍCIOS SOBRE A DENSIDADE MINERAL
ÓSSEA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à coordenação do curso de Nutrição da Universidade Federal de Goiás, como requisito para obtenção do título de bacharel em Nutrição.

Orientadora: Prof^a Dr^a Juliana da Cunha

Co-orientadora: Marcela Moraes Mendes

Goiânia
2017

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Santos, Ana Carolina Pereira

Consumo de chá verde (*Camellia sinensis*) e os seus benefícios sobre a densidade mineral óssea [manuscrito] / Ana Carolina Pereira Santos, Talita da Cruz Silva. - 2017.

43 f.: il.

Orientador: Profa. Dra. Juliana da Cunha; co-orientadora Marcela Moraes Mendes.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Nutrição (Fanut), Nutrição, Goiânia, 2017.

Bibliografia.

Inclui siglas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Chá verde. 2. epicatequina-3-galato. 3. DMO. 4. osteoporose.
I. Silva, Talita da Cruz . II. Cunha, Juliana da, orient. III. Mendes, Marcela Moraes, co-orient. IV. Título.

CDU 612.39

ANA CAROLINA PEREIRA SANTOS
TALITA DA CRUZ SILVA

CONSUMO DE CHÁ VERDE (*CAMELLIA SINENSIS*) E SEUS BENEFÍCIOS SOBRE DENSIDADE MINERAL ÓSSEA

Trabalho de conclusão de curso apresentado à coordenação do curso de Nutrição da Universidade Federal de Goiás, como requisito para obtenção do título de bacharel em Nutrição.

Orientadora: Prof^a Dr^a Juliana da Cunha

Co-orientadora: Marcela Moraes Mendes

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Juliana da Cunha (**ORIENTADORA**)

Prof^a Dr^a Andréa Sugai Mortoza (BANCA)

Prof^a Dr^a Flávia Campos Corgosinho (BANCA)

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente à Deus por tudo que têm nos proporcionado em nossas vidas, e por tudo que tem nos possibilitado em nossa formação. Aos familiares e amigos, por compreenderem nossa ausência em determinadas ocasiões, causada pela execução deste e de outros trabalhos durante nossa graduação. A eles também agradecemos pelo carinho, afeto e apoio que nos têm oferecido. Agradecemos a professora Dr^a Patrícia Borges Botelho, por ter nos apresentado nossa co-orientadora e por ter nos conduzido nas etapas deste estudo. Agradecemos a nossa co-orientadora Marcela Moraes Mendes que nos ajudou em todas as etapas do trabalho e sempre esteve pronta para tirar dúvidas e nos dar soluções. Por fim, agradecemos a todos que, direta ou indiretamente, nos auxiliaram em todo processo.

EPÍGRAFE

“As palavras agradáveis são como favo de mel, doces para alma e trazem cura para os ossos”.

Provérbios 16:24

RESUMO

Este trabalho teve como objetivo apresentar uma descrição das evidências científicas existentes na literatura quanto a associação entre o consumo de chá verde e a densidade mineral óssea (DMO). Para a realização da revisão narrativa, a busca foi realizada por meio das seguintes bases de dados eletrônicas: *Science Direct*, *Web of Science*, *PubMed*, *Cochrane*, *Google Acadêmico* e *Embase*. Os descritores foram utilizados na língua inglesa, sem restrição quanto ao ano de publicação. Para obtenção dos artigos que relacionam o chá verde com a DMO foram selecionados, inicialmente, os resumos e, em seguida, foi realizada a leitura completa dos artigos que apresentaram os critérios de inclusão pré-estabelecidos. Dois revisores, de forma independente, realizaram a busca, a seleção e a extração de dados. Foram encontrados 49 estudos que se encaixavam nos critérios iniciais de busca; destes, 10 foram selecionados (2 epidemiológicos, 3 ensaios clínicos randomizados e 5 estudos em animais). Os estudos avaliaram a DMO de forma direta (sendo o DEXA mais utilizado) e/ou de forma indireta (avaliação de biomarcadores da formação e remodelação óssea). Embora os estudos observacionais e experimentais apresentados tenham mostrado um efeito benéfico do chá verde em relação à DMO, poucos foram realizados em humanos, e destes nenhum mostrou associação positiva. Também não foi estabelecida uma dose efetiva de suplementação em humanos, e nem uma dose segura. Assim, são necessários mais estudos para afirmar que a suplementação de chá verde ou de seus compostos fenólicos é eficiente no tratamento ou prevenção da osteoporose.

Palavras chave: Chá verde, epicatequina-3-galato, DMO, osteoporose.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Esquema simplificado da remodelação óssea (LUCIO, 2008).....	18
Figura 2.	Regulação da osteogênese pela sinalização Wnt / β -cateninatravés de múltiplos mecanismos (KRISHANAN; BRYANT; MACDOUGALD, 2006).....	19
Figura 3.	Efeitos das espécies reativas de oxigênio (ROS) em diferentes células ósseas. Adaptado (ABDOLLAHI, et al., 2005).....	20
Figura 4.	Classificação de polifenóis, com ênfase na classe à qual pertence as catequinas e galatocatequinas (HARDMAN, 2014).....	21
Figura 5.	Reação das Catequinas na captura dos Radicais Livres e conseqüente formação do radical flavínico. Imagem de Catequina (Autor: Edgar181).....	22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Estudos em animais, avaliando o efeito do chá verde sobre a densidade mineral óssea	27
Tabela 2.	Estudos transversais avaliando o efeito do chá verde sobre a densidade mineral óssea	32
Tabela 3.	Estudos clínicos randomizados avaliando o efeito do chá verde sobre a densidade mineral óssea	35

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

8- OHdG: 8-hidroxideoxiguanosina

AMPK: proteína quinase ativada por adenosina monofosfato

BAP: *bone-specific alkaline phosphatase* (fosfatase alcalina específica do osso)

BMD: *Bone Mineral Density* (Densidade Mineral Óssea)

BMC: *Bone Mineral Content* (Conteúdo Mineral Ósseo)

Cd: Cádmio

CV: Chá Verde

DeCS: Descritores em Ciência da Saúde (DeCS)

DEXA: *dual X-ray absorptiometry* (Densitometria por dupla emissão de raio-x)

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

DMO: Densidade Mineral Óssea

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

DP: Desvio Padrão

DPA: Absorciometria por Fóton Duplo

EMBASE: *Excerpta Medica Database* (Banco de Dados Excerpta Médica)

EC: (-)-epicatequina

ECV: Extrato de Chá Verde

EGC: (-)-epigallocatequina

EGCG: epigallocatequina 3-galato

EO: Estresse Oxidativo

ERK: Quinases reguladas por sinal extracelular

GEC: (-)-3-galato de epicatequina

GSK3 β : Glicogênio sintase quinase 3-beta

GTE: *caffeine-free green tea extract* (extrato de chá verde isento de cafeína)

GTP: *Green Tea Polyphenols* (polifenóis de chá verde)

HbA1c: Hemoglobina Glicada

HF: *High Fat* (Dieta com alto teor de gordura)

HSF: Fator de choque térmico

IGF: Fator de crescimento semelhante à insulina

IL: Interleucina

IMC: Índice de Massa Corporal

LF: *Low Fat* (Dieta com baixo teor de gordura)

LPS: Lipopolissacarídeo

MAPSKs: Proteínas quinases ativadas por mitogênio

MeSH: *Medical Subject Headings* (Títulos de Assuntos Médicos)

NF: Fator nuclear

O^{2•}: Radical superóxido

OC: Osteocalcina

OMS: Organização Mundial da Saúde

OPG: Osteoprotegerina

OVX: Ovariectomia/ Ovariectomizadas

PGs: Prostaglandinas

PTH: Hormônio da Paratireóide

QCT: Tomografia Computadorizada Quantitativa

RANKL: Ativador do receptor do fator nuclear kappa-B ligando

RL: Radicais Livres

ROS: Espécies Reativas de Oxigênio

SPA: Absorciometria por Fóton Único

SH: *Sham* (falso procedimento cirúrgico)

TC: *Tai Chi exercise* (exercício de Tai Chi)

TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa

TGF – β : Fator de transformação do crescimento beta

TRAP: *tartrate-resistant acid phosphatase* (fosfatase ácida resistente ao tartarato)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1	DENSIDADE MINERAL ÓSSEA.....	15
2.1.1	Osteopenia e Osteoporose	16
2.1.1.1	Extresse Oxidativo e DMO	18
2.2	CHÁ VERDE.....	20
3	METODOLOGIA	23
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
4.1	ESTUDOS EM ANIMAIS.....	24
4.2	ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	31
4.3	ESTUDOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS.....	33
4	CONCLUSÃO	39
	REFERÊNCIAS	40

1 INTRODUÇÃO

A densidade mineral óssea (DMO) é definida como a concentração de tecido ósseo em um determinado volume de osso, resultante de um processo dinâmico entre osteoclastos e osteoblastos, células responsáveis pela remodelação da matriz óssea. É um dos marcadores mais importantes para a avaliação da saúde óssea, uma vez que ossos frágeis e quebradiços estão diretamente relacionados com baixa DMO. Além disso, baixos níveis de DMO se caracterizam como osteopenia ou osteoporose, dependendo do grau de agravamento (CLARKE, 2008).

A osteoporose é uma doença osteometabólica caracterizada pela deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, com consequente suscetibilidade à fratura (KANIS, 2002). Essa patologia possui um impacto significativo na saúde pública. A prevalência de osteoporose em mulheres acima de 50 anos é de aproximadamente 21% em países da Europa, e há previsão de que 45% das mulheres acima de 50 anos apresentarão fraturas ósseas nos próximos 10 anos (KANIS, et al., 2013). As complicações clínicas incluem também dor crônica, depressão, deformidade e aumento da mortalidade (VARACALLO; FOX, 2014). A osteoporose possui um alto custo para os sistemas de saúde. No Sistema de Saúde Suplementar, a doença teve um custo médio de R\$ 24.000,00 por paciente e no Sistema Único de Saúde os custos mais elevados relacionados à osteoporose foram os referentes a fraturas vertebrais, seguido de fraturas de quadris, ombros e punho, totalizando um valor que pode variar de R\$ 25.464,26 a R\$ 72.131,43 (ARAÚJO; OLIVEIRA; BRACCO, 2005; BRANDÃO et al., 2014).

Dessa forma, buscam-se alternativas economicamente viáveis à prevenção e tratamento da diminuição da DMO. Como o Estresse Oxidativo (EO) é um dos principais fatores envolvidos na perda da DMO (BASU et al., 2001; SHARMA et al., 2015), reduzi-lo por meio de mecanismos antioxidantes pode ser uma estratégia importante para mitigar ou suprimir a perda óssea relacionada à osteoporose. O chá, feito a partir de folhas secas da planta *Camellia sinensis*, é uma bebida popular consumida em todo o mundo; em 2010 a produção foi de 4,52 milhões de toneladas. É uma fonte importante de flavonóides dietéticos, especialmente flavanóis, e tem sido associado à proteção contra a perda óssea e a redução do risco de fraturas (WELCH et al., 2012; SHEN; CHYU; WANG, 2013; ZHANG et al., 2014).

Embora estudos anteriores tenham sugerido que a associação entre o chá verde e a saúde óssea é uma hipótese plausível (WU, et al., 2002; MURAKI, et al., 2007; QUIAN, et al., 2012), nenhuma revisão de literatura neste campo foi conduzida para apresentar uma descrição dos estudos existentes ou apoiar o planejamento de futuros protocolos. Portanto, esta revisão de literatura visa sintetizar as evidências disponíveis sobre o efeito do chá verde na saúde óssea.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 DENSIDADE MINERAL ÓSSEA (DMO)

A composição óssea consiste em 70% de matéria mineral – hidroxiapatita $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ –, 20% de matriz orgânica (90% de colágeno tipo I, 5% de proteínas não colágenas, 2% de lipídios) e 10% de água (BOSKEY, 2013). O osso é um tecido constituído por diferentes células, em diferentes estágios de diferenciação celular como: osteoblastos, osteócitos, osteoclastos, células endoteliais e células hematopoiéticas, entre outras. Os osteoblastos são responsáveis pela calcificação da matriz óssea, eles secretam colágeno do tipo 1 e proteínas da matriz óssea – proteínas de ligação do cálcio (osteocalcina e osteoctina); glicoproteínas multiadesivas (sialoproteínas I e II, osteopontina e trombospondina ósseas); proteoglicanas e fosfatase alcalina. Os osteócitos são responsáveis pela manutenção da matriz óssea. Eles podem participar tanto da formação quanto da degradação da matriz óssea mantendo a homeostase do cálcio. Além disso, eles respondem às forças mecânicas aplicadas ao osso por meio da mecanotransdução. Já os osteoclastos são responsáveis pela reabsorção óssea por meio da ação da enzima fosfatase ácida tartarato-resistente (TRAP), que é utilizada como marcador de diferenciação e de atividade osteoclástica (CLARKE, 2008; ROSS; PAWLINA, 2012).

Essas células interagem com diversos hormônios calciotrópicos sistêmicos, como o hormônio da paratireóide (PTH), calcitonina, $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$, e com uma variedade de reguladores biológicos que controlam o metabolismo ósseo, incluindo citocinas, prostaglandinas (PGs) e fatores de crescimento, os quais atuam, em conjunto, regulando as atividades celulares de remodelamento do osso (CLARKE, 2008). O PTH é secretado pela glândula paratireoide e é responsável por aumentar os níveis plasmáticos de cálcio, agindo de forma direta por meio do estímulo da ação dos osteoclastos e da reabsorção de cálcio pelos túbulos renais, e de forma indireta estimulando a síntese renal de vitamina D ($1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$). O PTH também inibe a reabsorção plasmática de fosfato, diminuindo sua concentração sérica. Ao contrário do PTH, a calcitonina, hormônio secretado pelas células parafoliculares, é responsável por diminuir os níveis séricos de cálcio, por meio da inibição dos

osteoclastos, e conseqüente redução da reabsorção óssea. A 1,25-(OH)₂-D tem como função principal estimular a absorção de cálcio e também tem papel importante tanto na reabsorção óssea, agindo juntamente com o PTH, quanto na formação óssea, por meio do estímulo dos osteoblastos para o aumento da produção de osteocalcina (BERNE et al., 2004; ROSS; PAWLINA, 2012). Portanto, todos esses hormônios e células agem em conjunto na tentativa de manter a homeostase dos ossos e, conseqüentemente, a DMO.

A aferição da DMO pode ser realizada por diferentes métodos densitométricos como: tomografia computadorizada quantitativa (QCT), absorciometria por fóton único (SPA), a absorciometria por fóton duplo (DPA), a absorciometria por raios-X de dupla energia (DEXA) e a ultra-sonometria óssea (MEIRELLES, 1999). O mais utilizado na prática clínica são os baseados em raio-X, que dependem da absorção de radiação pelo esqueleto, provendo medidas quantitativas da massa óssea (g/cm², g/cm³). A absorciometria de energia dupla de raios X (DEXA) tem alta acurácia diagnóstica (coeficiente de variação: 3-10%) e baixa dose de radiação, quando comparadas aos outros métodos. Essa técnica está inclusa na tabela do SUS e atualmente é a mais empregada em todo o mundo (SILVA, 2003).

Por meio dessa técnica, é possível verificar o risco de osteopenia e osteoporose entre os pacientes, de forma a prevenir e/ou tratar essas comorbidades que estão em crescente ascensão no Brasil e no mundo (JOHNELL; KANIS, 2006; MARINHO et al., 2014).

2.1.1 Osteopenia e osteoporose

A osteopenia e a osteoporose são determinadas por meio da classificação densitométrica preconizada por Kanis (1994) e recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em que é considerada: normal quando DMO estiver até 1 desvio-padrão (DP) abaixo do pico da massa óssea; osteopenia quando a DMO estiver entre 1 e 2,5 DP e osteoporose quando DMO estiver acima de 2,5 DP abaixo do pico de massa óssea. Sendo assim, a OMS define osteoporose como uma “doença esquelética sistêmica, com diminuição da massa óssea e deterioração microarquitetural do tecido ósseo, tendo como consequência a fragilidade óssea e o risco de fratura” (WHO, 2003).

Segundo estudos brasileiros sobre prevalência de osteopenia e osteoporose, resumidos em documento da Fundação Internacional de Osteoporose,

aproximadamente 22% das mulheres brasileiras na pré-menopausa apresentam osteopenia e 33% osteoporose. A prevalência de osteopenia em homens (44,6%) é maior do que a de osteoporose (15,4%) (TANAKA et al., 2001; MARTINI et al., 2009; IOF, 2012). Essa doença possui etiologia multifatorial, que depende 70% de fatores genéticos e 30% de fatores ambientais (DOMICIANO; PINHEIRO, 2011).

A osteoporose é responsável por cerca de 8,9 milhões de fraturas por ano, resultando em uma fratura osteoporótica a cada 3 segundos (JOHNELL; KANIS, 2006). Estima-se que no Brasil há 121.000 fraturas de quadril por ano (CLARK et al., 2009). Lane (2006) refere em seu estudo que, de forma alarmante, os gastos por fraturas osteoporóticas aumentam mais rapidamente do que a taxa geral de inflação em quase todos os países. Apenas nos Estados Unidos da América (EUA), as fraturas decorrentes da osteoporose custam anualmente U\$ 17 bilhões. Além disso, o custo indireto, como os que estão associados à morbidade e mortalidade relacionadas à fratura, são exorbitantes. O estudo conclui que há a necessidade e importância de avaliar pacientes em risco, a fim de permitir a prevenção e intervenção precoce e diminuir os custos decorrentes das consequências clínicas e econômicas da osteoporose.

Durante a infância e adolescência, a formação óssea excede à reabsorção. A quantidade de massa óssea adquirida nesta fase irá influenciar no nível de resistência contra fraturas no envelhecimento (ANDERSON, 2011). Sendo assim, a prevenção primária visa contribuir para a formação, o crescimento e a consolidação óssea, a fim de atingir a maior quantidade de massa óssea possível. Na prevenção primária orienta-se: Alimentação rica em cálcio e vitamina D e a prática de atividades físicas. A prevenção secundária acontece quando a doença já está instalada.

Nesse caso, orienta-se algumas medidas para diminuir a possibilidade do avanço da doença e também da ocorrência de fraturas. A prevenção secundária inclui: 1. Exposição ao sol; 7-deidrocolesterol está presente na pele e sob ação dos raios ultravioletas se converte em vitamina D, importante na homeostase do cálcio (BRINGEL et al., 2014). 2. Controle da ingestão de cafeína; essa substância interfere negativamente na biodisponibilidade do cálcio (FERNANDES et al., 2008) 3. Combate ao fumo, 4. Exercícios adequados e 5. Orientações gerais sobre prevenção às quedas (ANDRADE, 2015).

Logo, a ingestão inadequada de cálcio, de baixos níveis de vitamina D, de baixo peso corporal, do consumo excessivo de fósforo, do sedentarismo e de baixos

níveis de estrogênio, principalmente após o climatério, estão relacionados com menor densidade óssea (LANE, 2006; ANDERSON, 2011). Outro fator que tem sido comumente associado à redução da DMO é o estresse oxidativo, o qual é caracterizado por um desbalanço redox, decorrente da formação excessiva de radicais livres (RL) e pela diminuição da atuação dos sistemas de defesa antioxidante, que culmina com a oxidação de biomoléculas (BARBOSA et al., 2010), incluindo aquelas envolvidas no processo de remodelação óssea (SHEN; CHYU; WANG, 2013).

2.1.1.1 Estresse oxidativo e DMO

A remodelação óssea é um processo fisiológico essencial, pois mesmo em pessoas saudáveis, os ossos sofrem microtraumas frequentes que aumentam a sua fragilidade. A remodelação começa pela fase de reabsorção com a migração de células precursoras de osteoclastos, que estão na medula óssea, para a superfície óssea e que, ao se fundirem, formam os osteoclastos. Essas células secretam enzimas ácidas e hidrolíticas formando uma cavidade de reabsorção, seguida de uma breve fase de reversão. Em seguida, os osteoclastos sofrem apoptose, e na fase de formação, os osteoblastos secretam a matriz óssea na cavidade, formando um novo tecido. A remodelação óssea em indivíduos saudáveis é caracterizada pelo equilíbrio das atividades dos osteoclastos e osteoblastos (AMADEI, et al., 2006; REGGATT; PARTRIDGE, 2010) (FIGURA 1).

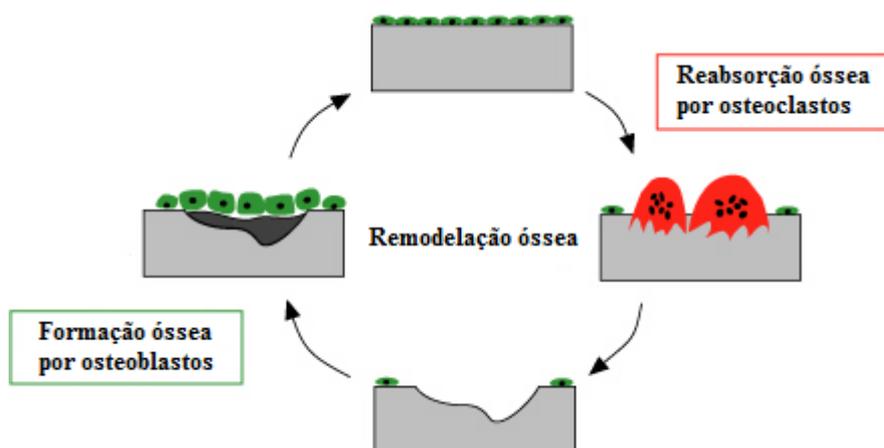


Figura 1. Esquema simplificado da remodelação óssea (LUCIO, 2008).

Os osteoclastos são estimulados por calcitriol, PTH, TNF- α , prostaglandina E₂, além das IL-1, 11 e 6, e são inibidos pela IL-4 e 13. Já fatores de crescimento como TGF- β , IGF1,2 e fator de crescimento fibroblásticos estimulam a proliferação dos osteoblastos (AMADEI et al., 2006). No entanto, essa sinalização recorrente hormonal e de citocinas pode ser prejudicada com o EO (LEE et al., 2006). O EO relaciona-se com a perda óssea, uma vez que pode levar ao aumento da apoptose de osteoblastos e osteócitos, e a redução da taxa de formação óssea por meio da inibição da sinalização Wnt / β -catenin (MANOLAGAS, 2008). Em conjunto com a glicogênio sintase quinase 3- β (GSK3 β) e a proteína β -catenina, a Wnt é uma importante via de sinalização celular capaz de regular a transcrição de diversos genes associados a proliferação celular (TORTI, 2013). Na figura 2, observa-se que a sinalização Wnt / β -catenin estimula a diferenciação, proliferação e mineralização de osteoblastos, bloqueando a apoptose osteoblástica. Ao aumentar a proporção de osteoprotegerina (OPG) para RANKL, a β -catenin reprime a osteoclastogênese. Os sinais (+) verdes indicam efeitos positivos da sinalização Wnt / β -catenin; sinais vermelhos (-) indicam efeitos inibitórios da sinalização Wnt / β -catenin (KRISHANAN; BRYANT; MACDOUGALD, 2006). Logo, a inibição deste processo pelo estresse oxidativo, pode favorecer a perda de massa óssea.

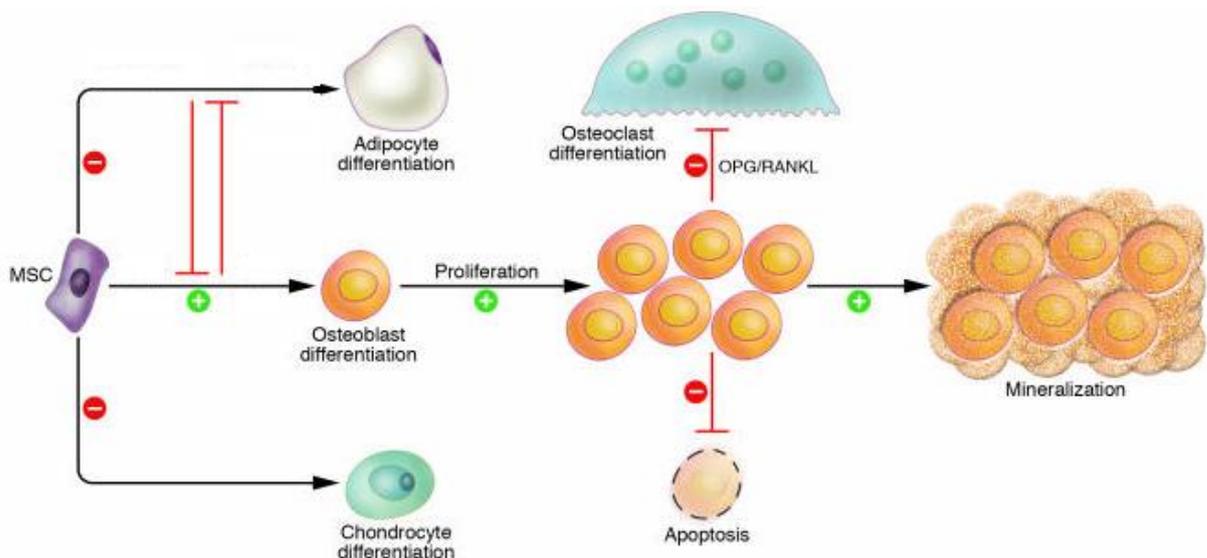


Figura 2. Regulação da osteogênese pela sinalização Wnt / β -catenin por meio de múltiplos mecanismos. Adaptado (KRISHANAN; BRYANT; MACDOUGALD, 2006).

Outras vias que podem ser ativadas pelo estresse oxidativo e promover, desde a proliferação até o impedimento do crescimento ou diferenciação ou até a senescência e morte celular (AMADEI, et. al., 2006), são a via do fator nuclear NF-

kB, das proteínas quinases ativadas por mitogênio (MAPKs), do P 53 e do fator de choque térmico (HSF) (BAI et al., 2004). A base bioquímica e citológica exata desses eventos responsáveis pela reabsorção óssea é desconhecida. Contudo, sugere-se que há aumento da atividade dos osteoclastos, que por sua vez podem aumentar a produção de superóxidos e/ou inibir a ação da superóxido dismutase e glutathiona peroxidase, potencializando o EO e a sua ação sobre a perda da massa óssea (SHEN et. al, 2009). Na figura 3, observa-se outras consequências do EO no metabolismo ósseo. Considerando a contribuição do EO para a perda da DMO, é importante elucidar a ação protetora dos compostos bioativos presentes nos alimentos na atenuação da perda óssea. Entre esses alimentos, destaca-se o chá verde.

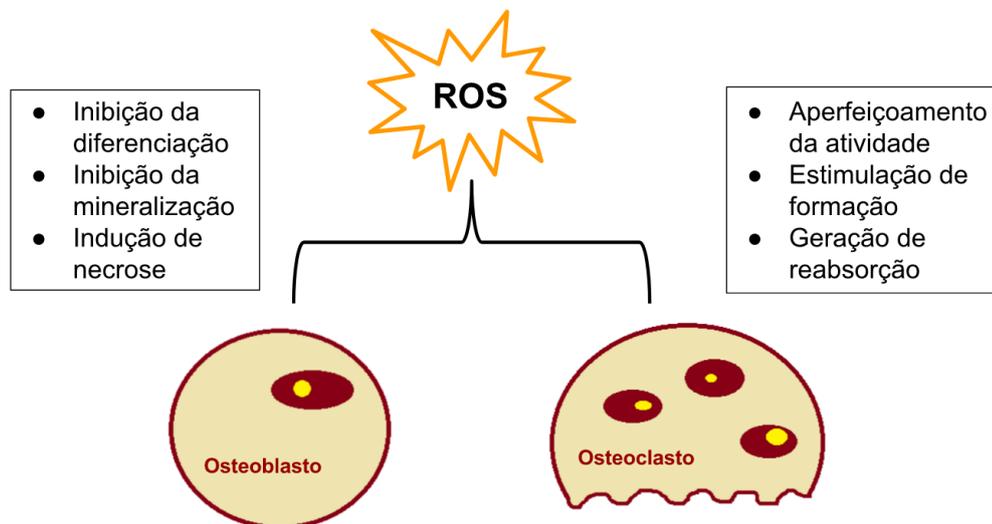


Figura 3. Efeitos das espécies reativas de oxigênio (ROS) em diferentes células ósseas. Adaptado (ABDOLLAHI et al., 2005).

2.2 CHÁ VERDE

A *Camellia sinensis* é uma árvore originária da China de até 15 metros de altura que, a partir de suas folhas, produz-se o chá preto, verde e oolong, diferenciando-se pelo beneficiamento das folhas. O chá preto é fermentado, o oolong passa por uma fermentação mais branda e o chá verde preserva a cor porque as folhas são apenas escaldadas. Dentre os três, o chá verde é o mais rico em compostos com atividades funcionais e antioxidantes (CHENG, 2006; NISHIYAMA et al., 2010). A bebida proveniente da *Camellia sinensis* é a segunda

mais consumida no mundo, ficando atrás apenas pelo consumo de água (LAMARÃO; FIALHO, 2009).

A composição química do chá depende de inúmeros fatores relacionados ao cultivo e ao processamento das folhas (tipos de solo, origem geográfica, clima, presença de vetores) (LEE et al. 2014). Saito et al. (2007) demonstraram que o chá brasileiro apresenta maior quantidade de compostos fenólicos quando comparado com chás de outros países e, tal fato, é atribuído às características do clima e do solo. Suas propriedades antioxidantes são decorrentes do seu alto conteúdo de polifenóis, que totalizam 30% do peso seco das folhas, incluindo flavanóis, flavandióis, flavonóides e ácidos fenólicos. Dos compostos bioativos presentes no chá verde, as catequinas são predominantes. Elas fazem parte do grupo dos flavonóis que, por sua vez, pertencem ao grupo dos polifenóis (Figura 4) (ANGELO; JORGE, 2007).

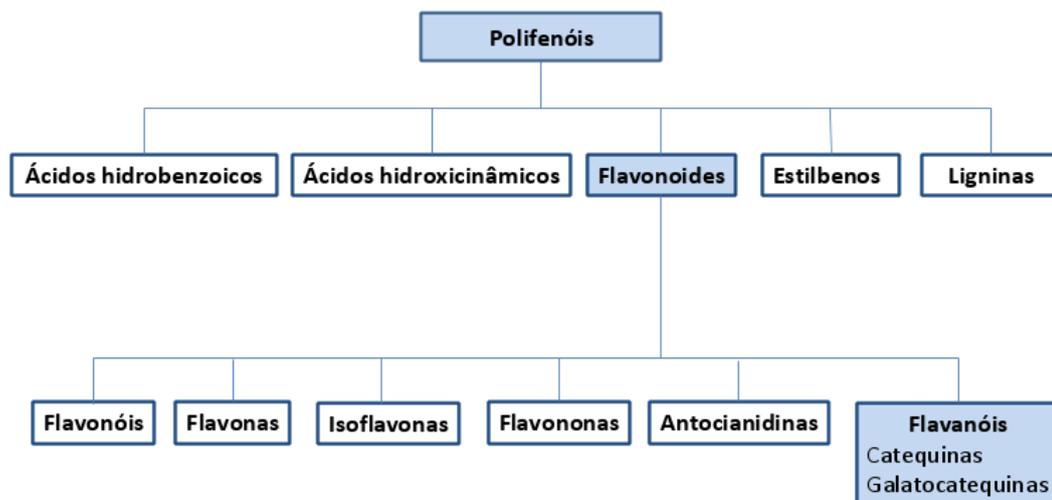


Figura 4. Classificação de polifenóis, com ênfase na classe à qual pertence as catequinas e galatocatequinas (HARDMAN, 2014).

Uma bebida típica preparada como infusão em água quente por 3 minutos de um grama de erva para 100 ml de água, contém geralmente entre 250-350 mg de sólidos solúveis do chá, sendo 30-42% do peso em catequinas e 3-6% em cafeína. As quatro principais catequinas do chá verde são (-)-epicatequina (EC), (-)-3-galato de epicatequina (GEC), (-)-epigalocatequina (EGC) e epigalocatequina 3-galato (EGCG) (LAMARÃO; FIALHO, 2009; NISHIYAMA et al., 2010).

A estrutura química das catequinas permite a estabilização de radicais livres, como, por exemplo, o radical superóxido (O_2^-) e o radical hidroxila (OH^-), considerados extremamente danosos aos lipídios, proteínas e DNA (Figura 5).

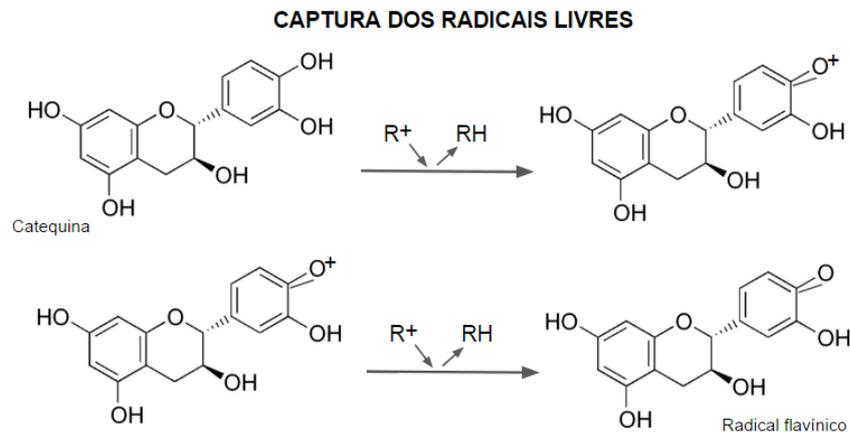


Figura 5. Reação das Catequinas na captura dos Radicais Livres e consequente formação do radical flavínico. Imagem de Catequina (Autor: Edgar181).

Ao transferir elétrons para as espécies reativas, ocorre a estabilização das mesmas e a formação de radicais flavínicos, que são bem menos reativos (SENGER; SCHWANKE; GOTTLIEB, 2010). Dentre as catequinas, a EGCG é absorvida mais rapidamente, distribui-se por todos os tecidos, inclusive o ósseo, e possui um maior tempo de vida (SCHMITZ, 2005).

As possíveis hipóteses de como o consumo de chá verde pode atuar foram características observadas entre indivíduos que consumiram o chá verde, o qual pareceu beneficiar a saúde óssea mais do que outros tipos de chá. Apresentou-se entre os consumidores diminuição do EO, o aumento da atividade de enzimas antioxidantes e a diminuição da expressão de mediadores pró-inflamatórios (SHEN et al., 2009).

Portanto, o objetivo desse trabalho é apresentar uma descrição das evidências científicas existentes na literatura quanto à associação entre o consumo de chá verde e a densidade mineral óssea.

3 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de agosto a novembro de 2017. A busca foi feita por pares, utilizando os bancos de dados *Science Direct*, *Web of Science*, *PubMed*, *Cochrane*, *Google Acadêmico* e *Embase*, nos quais para a escolha dos descritores foram utilizados os *Medical Subject Headings* (MeSH) e os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS).

Os descritores encontrados pelo MeSH foram: *Green Tea* OR *Camellia sinenses* OR *Theasinensis* OR *Epicatechin* AND *Bone Density* OR *Bone Mineral Density* OR *Bone Mineral Content* OR *Bone Mineral Contents*. Já os descritores encontrados por meio dos DeCS foram: *Green Tea*; *Green Teas*; *Tea, Green*; *Teas, Green*; *Camellia sinenses*; *Thea sinenses*; *sinensis, Camellia*; *sinensis, Thea*; *Thea sinensis* AND *Bone Densities, Bone Mineral Contents*; *Bone Mineral Densities*; *Density, Bone*; *Density, Bone Mineral*; *Bone Mineral Content*; *Bone Mineral Density*. Além disso, foi realizada uma busca por meio de referências de artigos de revisão para identificar estudos relevantes adicionais.

A escolha dos artigos foi feita a partir da análise dos resumos dos artigos contidos nas bases de dados pesquisadas, por meio dos seguintes critérios de inclusão: estudos observacionais, clínicos e experimentais em animais e humanos; que tenham o consumo de chá verde como exposição e a densidade mineral óssea e/ou marcadores do metabolismo ósseo como desfecho. Foram excluídas publicações repetidas ou sobrepostas; estudos que incluem crianças e adolescentes; estudos com dados indisponíveis ou ausentes; revisões, cartas, resumos de conferências, opiniões pessoais, livros, relatos de caso e estudos *in vitro* e estudos que não foram publicados em inglês.

Pelo título foram selecionados 49 artigos. Após a leitura do resumo, foram selecionados 15 artigos, dos quais apenas 10 possuíam os critérios de elegibilidade exigidos nessa revisão e constatados após a leitura completa.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 ESTUDOS EM ANIMAIS

Existem duas abordagens validadas para monitorar a biodisponibilidade dos polifenóis do chá verde (GTP) em administração *in vivo*. Uma abordagem é avaliar a concentração urinária do GTP (LUO et al., 2005), e a outra é avaliar concentração de GTP no soro / plasma (WANG et al., 2007). A concentração urinária de GTP foi monitorada no estudo de Shen et al. (2008), que investigaram o efeito da suplementação de GTP em ratas, ovariectomizadas ou não. Os resultados demonstraram aumento das concentrações de epigallocatequina urinária e epicatequina, atividade da glutathione peroxidase do fígado e densidade mineral do osso do fêmur, diminuição da quantidade de cálcio urinário e 8-OHdG urinária. Os pesquisadores concluíram que como o GTP é capaz de aumentar a capacidade antioxidante e reduzir o estresse oxidativo, o mesmo acaba possuindo um papel protetor ósseo / ou uma diminuição do dano ao estresse oxidativo em ratos.

O estudo de Shen et al. (2012) foi projetado para investigar os efeitos da suplementação de GTP na DMO. Os ratos foram divididos quanto a dieta hiperlipídica ou hipolipídica, e dentro da dieta hiperlipídica foram subdivididos com ou sem suplementação de GTP. Após oito meses, observou-se um aumento no percentual de massa livre de gordura, na densidade mineral óssea e na força entre os animais que receberam o chá verde. Este estudo mostra que a suplementação de GTP beneficiou a composição corporal e as propriedades ósseas em ratos obesos. Os autores sugerem que tal resultado decorre, possivelmente, do aumento da capacidade antioxidante e da supressão da inflamação.

Shen et al. (2010) avaliaram o efeito do GTP sobre a remodelação óssea em ratos fêmeas com inflamação induzida com lipopolissacarídeo (LPS). Os ratos foram divididos em quatro grupos: placebo (não passaram por indução de inflamação); LPS (passaram por indução de inflamação); placebo + GTP (não passaram por indução de inflamação mas receberam GTP) e LPS + GTP (passaram por indução de inflamação e receberam GTP). Foi utilizada a cromatografia líquida para a análise de concentrações urinárias de GTP e 8-OHdG. A eficácia foi avaliada por meio de alterações do conteúdo mineral ósseo (BMC) femoral e densidade mineral óssea

(BMD), utilizando DEXA e biomarcadores de *turnover* ósseo - Osteocalcina (OC) e fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP). Os resultados indicaram que nem a administração de LPS nem a suplementação com GTP afetaram o peso corporal e a área do osso femoral ao longo do período de estudo. Somente a suplementação de GTP resultou em aumento das concentrações de epigallocatequina urinária e epicatequina. A administração de LPS levou a uma diminuição no BMC femoral e DMO, e níveis séricos de OC, mas um aumento na TRAP sérica, 8-OHdG urinária. A suplementação de GTP resultou em valores mais elevados para BMC femoral, BMD e OC sérica, e valores mais baixos para TRAP sérico e 8-OHdG urinário. Assim, sugere-se que o GTP atenua a perda óssea, neste modelo de indução de inflamação em ratos.

Outro estudo foi realizado com ratos do sexo feminino, mas utilizando a ovariectomia como indutor da perda de massa óssea. Os animais eram ovariectomizados na nona semana de vida e receberam injeções de placebo e EGCG durante oito semanas. Após esse período, as ratas passaram por procedimento de eutanásia e os ossos da tíbia e fêmur foram dissecados para análise. Os resultados indicaram que o EGCG, um ativador de AMPK, pode diminuir a perda óssea induzida por ovariectomia, por meio da supressão da reabsorção óssea *in vivo*, apesar do possível efeito inibitório sobre a função osteoblástica (LEE et al., 2012).

Há também um estudo que utilizou a indução de fatores de risco para a ocorrência de osteoporose, para avaliar o efeito do chá verde sobre a perda óssea. Choi et al. (2003) avaliaram os efeitos da catequina do CV sobre os distúrbios metabólicos ósseos em ratos intoxicados por cádmio (Cd). Para isso, os ratos foram divididos em 4 grupos: Controle, que não recebeu a intoxicação por cádmio, placebo (Cd-0C) que foram aqueles que receberam cádmio + água, e grupo tratado 1 (Cd-0,25C) que recebeu cádmio como indutor da perda óssea + 0,25% de catequina na dieta e grupo tratado 2 (Cd-0,5C) que recebeu a indução por cádmio + 0,5% de catequina na dieta. As alterações no metabolismo ósseo foram analisadas por meio das concentrações urinárias de deoxipiridinolina, creatinina e reticulação (proporção de deoxipiridinolina na creatinina), os quais indicam o índice de Reabsorção Óssea. A deoxipiridinolina na urina do grupo Cd-0C ($3512 \pm 65,8$) foi significativamente maior do que o grupo placebo, enquanto o grupo Cd-0,5C teve, aproximadamente, o mesmo valor de deoxipiridinolina que no grupo controle. A creatinina urinária não foi

afetada pela exposição ao Cd. Os valores de reticulação dos grupos Cd-0C e Cd-0.25C aumentaram em comparação com o grupo controle. No grupo Cd-0.5C, os valores de reticulação não diferiram significativamente do grupo controle. Isto indica que a reabsorção óssea foi inibida por uma maior suplementação de catequinas. O estudo também avaliou a DMO por meio do DEXA. A DMO mostrou uma tendência crescente até a 20^a semana. O grupo Cd-0C teve uma DMO total significativamente menor do que o grupo controle a partir da 5^a semana. No grupo controle, a DMO aumentou 133% durante o experimento. O aumento no grupo Cd-0C foi cerca de 10% menor do que o grupo controle. Nos grupos suplementados com catequina (Cd-0.25C e Cd-0.5C), o aumento da DMO total foi semelhante ao grupo controle.

Portanto, todos os estudos selecionados realizados com amostra de animais obtiveram associação positiva entre o chá verde e DMO. No entanto, os resultados obtidos não podem levar a uma afirmação de que os benefícios encontrados serão aplicáveis em humanos. Uma visão geral dos estudos em animais que abordam o chá verde e seus efeitos sobre a DMO está apresentada na Tabela 1.

Tabela 1. Estudos, em animais, avaliando o efeito do chá verde sobre a densidade mineral óssea.

Citação	Tipo de estudo	População	Dosagem/grupos	Tempo de estudo	Resultados	Associação
Shen et al., (2012)	Randomizado	36 ratos fêmeas virgens <i>Sprague Dawley</i> (3 meses de idade)	Dieta com baixo teor de gordura (LF) Dieta com alto teor de Gordura com ou sem 0,5% GTP (HF+GTP e HF respectivamente)	32 semanas	<p>Massa óssea:</p> <p>Área total do osso (cm²): LF = 1,848 ± 0,017; HF = 1,892 ± 0,014; HF+GTP = 1,905 ± 0,017 p = 0,056</p> <p>BMC (mg): LF = 435.6 ± 5.4; HF = 449.5 ± 5.0; HF+GTP = 476.6 ± 4.7 p < 0,001</p> <p>BMD (mg/cm²): LF = 236,7 ± 1.3; HF = 236,4 ± 1,1; HF+GTP = 248.9 ± 0.9 p < 0,001</p>	Sim
Shen et al., (2008)	Randomizado	60 Ratos do sexo feminino de meia idade. 30 ovariectomizadas (OVX) 30 que não passaram por operação (SH)	<p>Grupo controle OVX Grupo OVX + 0,1% GTP Grupo OVX + 0,5% GTP</p> <p>Grupo controle SH Grupo SH + 0,01% GTP Grupo SH + 0,5% GTP</p> <p>Os ratos receberam 0,1% ou 0,5% de concentração de GTP em água potável diariamente para imita o consumo humano de chá verde de 1 ou 4 xícaras por dia, respectivamente</p>	16 semanas	<p>Massa óssea:</p> <p>BMC (mg): Controle SH = 382 ± 9 SH + 0,1%GTP = 403 ± 6 SH + 0,5%GTP = 417 ± 9 Controle OVX = 339 ± 4 OVX + 0,1%GTP = 347 ± 5 OVX + 0,5%GTP = 352 ± 7 Valores de p (ANOVA): Ovariectomia (p < 0,001) Dose de GTP (p=0,005) Ovariectomia x GTP (p=0,315)</p> <p>BMD (mg/cm²):</p>	Sim

					<p>Controle SH = 228 ± 3 SH + 0,1%GTP = 259 ± 10 SH + 0,5%GTP = 242 ± 2 Controle OVX = 219 ± 7 OVX + 0,1%GTP = 217 ± 10 OVX + 0,5%GTP = 251 ± 10 Valores de <i>p</i> (ANOVA): Ovariectomia ($p < 0,001$) Dose de GTP ($p < 0,001$) Ovariectomia x GTP ($p = 0,340$)</p>	
Lee, et al., 2012	Randomizado	Ratos do sexo feminino	<p>SHAM = falsa cirurgia injetadas com soro tamponado com fosfato OVX = ovariectomizadas injetadas com soro tamponado com fosfato EGCG = ovariectomizadas injetadas com EGCG (50 mg/kg)</p> <p>As injeções foram realizadas cinco vezes por semana, a partir da 1ª semana pós operação.</p>	8 semanas	<p>Os valores de DMO no grupo EGCG aumentaram significativamente no final experimento ($0,047 \pm 0,001 \text{ g/cm}^2$), em comparação com o nível basal ($0,043 \pm 0,001 \text{ g/cm}^2$) ($P = 0,001$).</p> <p>O grupo SHAM apresentou uma taxa de formação óssea marginalmente maior (BFR / BS, 23,1%, $P = 0,089$) e taxa de aposição mineral (MAR) (14,7%, $P = 0,099$) do que o controle OVX. Comparado ao OVX, o grupo EGCG mostrou supressão significativa de taxa de aposição mineral (17,9%, $P = 0,026$), mas não houve diferença de BFR / BS.</p>	Sim
Choi, et al., 2003	Randomizado	Ratos do sexo masculino	<p>Controle: 0% de catequina na dieta e utilização de cádmio negativo</p> <p>Cd-0C: 0% de catequina na dieta e utilização de cádmio</p>	20 semanas	<p>Deoxipiridinolina (nM): Controle = $3176 \pm 18,5$ Cd-0C = $13512 \pm 65,8$ Cd-0.25C = $3380 \pm 24,8$ Cd-0.5C = $3215 \pm 31,9$ ($p < 0,05$)</p>	Sim

			<p>positiva</p> <p>Cd-0,25C: 0,25% de catequina na dieta e utilização cádmio positiva</p> <p>Cd- 0,5C: 0,5% de catequina na dieta e utilização de cádmio positiva</p> <p>A utilização de Cádmio foi na dose de 50 ppm na água de ingestão.</p>		<p>DMO (g/cm²):</p> <p>Controle \approx 0,29^a</p> <p>Cd-0C \approx 0,27^b</p> <p>Cd-0.25C \approx 0,28^a</p> <p>Cd-0.5C \approx 0,29^a</p> <p>(p<0,05)</p> <p>*Não teve diferença entre Cd-0.25C, Cd-0.5C e controle.</p>	
Shen, et al., 2010	Randomizado	Ratos do sexo feminino com inflamação crônica	<p>Placebo</p> <p>Placebo +LPS = implantação de lipopolissacarídeos</p> <p>GTP = 0,5% de GTP em água potável</p> <p>LPS+GTP</p>	12 semanas	<p>Massa óssea por DEXA:</p> <p>Área do fêmur (cm²):</p> <p>Placebo = 1,938\pm0,031</p> <p>GTP = 1,931\pm0,036</p> <p>Placebo + LPS = 1,916\pm0,035</p> <p>LPS+GTP = 1.899\pm0.029</p> <p>P-valores:</p> <p>LPS (p=0,804); GTP (p=0,536); LPSxGTP (p=0,818).</p> <p>BMC femoral (mg):</p> <p>Placebo = 505\pm13^{a,b}</p> <p>GTP = 533\pm9^a</p> <p>Placebo + LPS = 488\pm11^b</p> <p>LPS+GTP = 506\pm6^{a,b}</p> <p>P-valores:</p> <p>LPS (p=0,044); GTP (p=0,034); LPSxGTP (p=0,596).</p> <p>BMD femoral (mg/cm²):</p> <p>Placebo = 265\pm3^{a,b}</p> <p>GTP = 270\pm2^a</p> <p>Placebo + LPS = 258\pm2^b</p>	Sim

					<p>LPS+GTP = $265 \pm 2^{a,b}$ P-valores: LPS (p=0,039); GTP (p=0,036); LPSxGTP (p=0,606).</p> <p>EGC urinária (ug/mgcretinina): Placebo + GTP = 5000 LPS+GTP \approx 4000 Placebo = 0 (p>0,05)</p> <p>EC urinária (ug/mgcretinina): Placebo + GTP \approx 1000 LPS+GTP \approx 1500 Placebo = 0 (p>0,05)</p>	
--	--	--	--	--	---	--

3.2 ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

Dos dez estudos selecionados para esta revisão, dois eram estudos observacionais. Ambos os estudos encontraram associação positiva entre o consumo de CV e a DMO. Wu et al. (2002) realizaram um estudo epidemiológico transversal em que analisaram a relação entre o consumo habitual de chá e a DMO. O estudo contou com uma amostra de 1.037 indivíduos, dos quais 48,4% ingeriram CV pelo menos uma vez ou mais por semana durante, no mínimo, 6 meses. Entre os indivíduos que ingeriram o CV, chá preto ou *oolong* por mais de 10 anos foi possível prever um variação de DMO de 0,5% a 5,1% nas 4 regiões avaliadas (corpo total, coluna lombar e regiões do quadril) em comparação com os indivíduos que não ingeriram o chá habitualmente. Entretanto, este estudo não diferenciou em sua análise os tipos de chá, apesar de 91% da amostra relatar consumir CV ou *oolong*. A associação observada pode ser potencialmente extrapolada para a população geral saudável, por incluir em sua amostra homens e mulheres, e considerar importantes potenciais confundidores e modificadores do efeito tais como idade, sexo, obesidade, atividade física, consumo de álcool, hábito de fumar, ingestão habitual de café, leite e suplemento de cálcio. Porém, outros fatores não considerados no estudo podem influenciar a densidade mineral óssea, como os fatores genéticos e precisam ser investigados em futuros estudos.

Outro estudo transversal buscou avaliar a associação da dieta e do estilo de vida com o aumento da DMO de 632 idosas japonesas com osteoporose, limitando os resultados para uma população mais específica. O consumo de chá foi determinado por meio de questionário alimentar e classificado em dois grupos: consumo cinco ou mais vezes por semana e consumo menos de cinco vezes por semana, não fornecendo por exemplos informações acerca da duração e quantidade do consumo. Os resultados mostraram que pacientes com o hábito de beber CV (91,8%) apresentaram DMO significativamente maior do que os pacientes sem o hábito (8,2%). O número reduzido de não consumidores pode ser considerado um viés do estudo, pois estes seriam considerados controle para a exposição estudada. (MURAKI, et al., 2007). Uma visão geral destes estudos epidemiológicos está apresentada na Tabela 2.

Tabela 2. Estudos transversais avaliando o efeito do chá verde sobre a densidade mineral óssea.

Citação	Tipo de estudo	Crítérios de Inclusão e Exclusão	População	Análise realizada/Grupos	Resultados	Associação
Wu et al. (2002)	Estudo prospectivo epidemiológico	<p>Crítérios de inclusão:</p> <p>1- > 30 anos ou mais</p> <p>Crítério de exclusão:</p> <p>1- Ter doenças que afetam o remodelamento ósseo</p> <p>2- Ter recebido recentemente medicamentos que agem no remodelamento ósseo</p>	1.037 (497 homens e 540 mulheres)	<p>Consumo de chá: questionário de avaliação do consumo</p> <p>Grupos:</p> <p>1- Não consome</p> <p>2- Consumiu por 1 a 5 anos</p> <p>3- Consumiu por 6 a 10 anos</p> <p>4- Consumiu por mais de 10 anos</p>	A DMO total do corpo no grupo que tinha o hábito de consumir chá por mais de 10 anos foi maior que nos outros grupos ($1,174 \pm 0,009$, $p=0,006$). O hábito de consumir chá pode prever uma variação de 0,5% a 5,1% na DMO nas 4 diferentes regiões do corpo.	Sim
Muraki et al. (2007)	Estudo Transversal	<p>Crítérios de inclusão:</p> <p>1- Mulheres com idade ≥ 60 anos atendidas na Clínica ambulatorial de osteoporose em Tóquio</p> <p>Crítérios de exclusão:</p> <p>1- Mulheres com complicações associadas com DMO,</p> <p>2- História de histerectomia ou ovariectomia antes da menopausa,</p> <p>3- Gastrectomia ou colectomia</p> <p>4- Doença da tireoide</p> <p>5- Doença paratireoide</p> <p>6- Diabetes mellitus grave</p> <p>7- Uso de esteróide e/ou bisfosfonato</p>	632 mulheres	<p>Fatores de estilo de vida associados à densidade mineral óssea:</p> <p>Questionário de avaliação do consumo de nove itens alimentares (leite, queijo, iogurte, peixe, vegetais, tofu, natto, café e chá verde...), consumo de álcool e tabaco e prática de atividade física.</p> <p>Grupos:</p> <p>- consomem o item alimentar ≥ 5 dias por semana</p> <p>- consomem <5 dias por semana.</p>	A DMO foi de $0,807 \pm 0,187$ g/cm ² (T score: $-1,59 \pm 2,70$) no indivíduos que consumiam chá verde enquanto que os indivíduos que não consumiam tiveram DMO de $0,733 \pm 0,182$ g/cm ² (T score: $-2,17 \pm 2,08$). $P < 0,05$.	Sim

3.3 ESTUDOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Dos dez estudos selecionados, três foram estudos clínicos randomizados. Com o intuito de investigar o efeito do extrato de chá verde (ECV) sobre o *turnover* ósseo em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), Mirzaei et al. (2010) realizaram um estudo clínico randomizado duplo-cego, com 72 pacientes DM2, de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 40 anos. O tempo de estudo foi de 8 semanas. Os indivíduos foram divididos aleatoriamente em dois grupos: suplementado três vezes por dia com cápsula contendo 500 mg de ECV (50 mg de cafeína, 80 mg de polifenóis) ou placebo (contendo celulose). Os pesquisadores observaram que não houve diferença na concentração de osteocalcina e *crosslaps* antes e depois da intervenção no grupo ECV ($p=0,78$ e $p = 0,285$, respectivamente). No entanto, os resultados também mostraram que entre aqueles pacientes que apresentaram um melhor *turnover* ósseo (controle), foi observado um melhor controle glicêmico avaliado pela glicemia de jejum e HbA1c (hemoglobina glicada) (MIRZAEI et al., 2010).

Marcadores do *turnover* ósseo (fosfatase alcalina específica do osso, BAP e fosfatase ácida resistente ao tartarato, TRAP) também foram avaliados no estudo de Shen et al. (2012) em que investigaram o efeito da suplementação de GTP e da atividade de Tai Chi (TC) em mulheres na pós-menopausa que apresentavam osteoporose. O estudo foi do tipo randomizado, no qual as participantes foram divididas em quatro grupos; placebo, placebo + TC, GTP e GTP +TC. Após um mês de intervenção, observou-se aumento significativo no nível BAP (indicador da formação óssea) ($p=0,03$). No entanto, tal diferença não foi significativa ao final dos 6 meses. Além disso, os valores de T-score de DMO não foram significativos em nenhuma das áreas analisadas (pescoço femoral, espinha total, trocânter e espinha lombar de L1- L4).

Um estudo realizado por Dostal et al. (2015), investigou o efeito do extrato de chá verde descafeinado (GTE) sob a DMO, a composição corporal e hormônios relacionados à obesidade. Foi realizado com 121 mulheres na pós-menopausa, de 50 a 70 anos e com sobrepeso ou obesidade. Em relação à DMO, não houve diferença significativa entre o grupo suplementado e o placebo. Os autores sugerem que os valores altos de T-scores e Z-scores de DMO da amostra no início do estudo, quando relacionado aos valores de referência para a respectiva população, podem

indicar que os benefícios do extrato na DMO sejam melhor avaliados em amostras que contenham baixa densidade mineral óssea.

Portanto, dos três estudos clínicos selecionados, nenhum apresentou resultados significativos. Uma das hipóteses pode ser o tempo de intervenção, visto que para se observar mudanças na DMO é necessário longo período de suplementação. Além disso, nenhum dos estudos analisou diferentes doses para estabelecer qual seria a mais indicada e qual seria considerada segura. Mais detalhes dos estudos, clínicos randomizados citados acima, estão presentes na Tabela 3.

Tabela 3. Estudos clínicos randomizados avaliando o efeito do chá verde sobre a densidade mineral óssea.

Citação	Tipo de estudo	Crítérios de Inclusão e Exclusão	População	Dosagem/Grupos	Tempo de estudo	Resultados	Associação
Mirzaei et al. (2010)	Estudo clínico randomizado controlado por placebo duplo cego	<p>Crítérios de inclusão:</p> <p>1- Idade \geq 40 anos, 2- IMC (índice de massa corporal) \geq 25 3-Pelo menos 2 anos de diagnóstico de diabetes tipo 2.</p> <p>Crítérios de exclusão:</p> <p>1- História de diabetes tipo 1 2- Qualquer doença crônica diferente de DM2 e suas complicações 3-Terapia com insulina 4- Usuários de drogas que induzem perda óssea como corticosteróides.</p>	72 pacientes	<p>Cápsula contendo 500 mg de extrato de chá verde (ECV) (50 mg de cafeína, 80 mg de polifenóis) ou celulose três vezes por dia. A cápsula foi tomada após cada grande refeição.</p> <p>Grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ECV - Placebo 	8 semanas	<p>Grupo ECV:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Cross laps</i> (ng/ml): antes = $1,12 \pm 0,44$; depois = $1,01 \pm 0,50$; p = 0,285. -Osteocalcina(ng/ml): antes = $12,67 \pm 10,04$ depois = $15,40 \pm 9,37$ p = 0,78 <p>Grupo placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Crosslaps</i> (ng/ml): antes = $0,97 \pm 0,38$ depois = $0,96 \pm 0,49$ p = 0,42 -Osteocalcina(ng/ml): antes = $15,00 \pm 10,41$ depois = $15,10 \pm 10,22$ p = 0,60 	Não
Shen et al. (2012)	Estudo clínico randomizado controlado por placebo	<p>Inclusão::</p> <p>1- mulheres pós-menopáusicas (pelo menos 2 anos após a menopausa) com osteopenia (pontuação T da BMD lombar e / ou quadril entre 1 e 2. 5 desvio padrão (SD) abaixo do sexo normal jovem BMD regional do banco de dados de referência) 2- função normal</p>	150 mulheres	<p>Placebo; placebo + TC; GTP; GTP + TC.</p> <p>TC: Participação em 3 aulas de Tai Chi por semana durante 6 meses. GTP: Uma cápsula por dia</p>	6 meses	<p>BAP (U/L) após 1 mês:</p> <ul style="list-style-type: none"> Placebo= $31,1 \pm 1,6$ GTP= $33,0 \pm 1,5$ Placebo+TC = $31,7 \pm 1,6$ GTP+TC= $36,6 \pm 1,6$ p = 0,03 <p>BAP (U/L) após 3 meses:</p>	Não

		<p>da tireóide, fígado e rim; 3-fosfatase alcalino sérico, Ca e Pi dentro de intervalos normais; 4. 25-hidroxi-vitamina D do soro [25 (OH) D] \geq 20 ng / mL.</p> <p>Exclusão: 1- Condição de doença ou estavam em medicamentos conhecidos por afetar o metabolismo ósseo; 2- Histórico de câncer, exceto tratamento superficial carcinoma basal ou escamoso da pele; 3- Doença intercorrente descontrolada ou condição física que seria uma contra-indicação para o exercício; 4-Depressão, comprometimento cognitivo; ou 5- não estavam dispostos a aceitar randomização.</p>		<p>de 500 mg de GTP.</p> <p>Durante a intervenção todos os participantes foram suplementados com Ca e vit D.</p>		<p>Placebo= $30,5 \pm 1,6$ GTP= $32,0 \pm 1,5$ Placebo+TC= $32,7 \pm 1,6$ GTP+TC= $36,3 \pm 1,6$ $p=0,04$</p> <p>DMO (T-score):</p> <p>Pescoço femoral: Placebo= $-1,50 \pm 0,62$ GTP= $-1,51 \pm 0,64$ Placebo+GTP= $-1,64 \pm 0,56$ GTP+TC= $-1,69 \pm 0,59$ $p= >0,05$</p> <p>Trocâter Placebo= $-1,05 \pm 0,81$ GTP= $-1,10 \pm 0,70$ Placebo+GTP= $-1,27 \pm 0,62$ GTP+TC= $-1,29 \pm 0,71$ $p= >0,05$</p> <p>Espinha total Placebo= $-0,74 \pm 0,56$ GTP= $-0,75 \pm 0,67$ Placebo+GTP= $-0,95 \pm 0,65$ GTP+TC= $-0,97 \pm 0,51$ $p= >0,05$</p>	
--	--	---	--	--	--	---	--

						<p>Espinha lombar (L1–L4)</p> <p>Placebo= -0.60 ± 0.85</p> <p>GTP= -0.53 ± 1.09</p> <p>Placebo+GTP= -0.65 ± 0.76</p> <p>GTP+TC= -0.75 ± 0.83</p> <p>$p = >0.05$</p>	
Dostal et al., 2015	Estudo clínico randomizado controlado por placebo	<p>Critérios de inclusão:</p> <ol style="list-style-type: none"> Mulheres de 50 a 70 anos, na pós-menopausa, atendidas em centros clínicos de Minneapolis - St. Alta densidade mamária (fator de risco para câncer de mama) <p>Critérios de exclusão:</p> <ol style="list-style-type: none"> Quaisquer história de câncer de mama, doença de mama proliferativa, câncer de ovário ou qualquer diagnóstico de câncer dentro de 5 anos; Diagnóstico prévio de diabetes tipo 1 ou 2, Consumo de álcool maior que 7 bebidas alcoólicas/semana, Consumo maior que 240 mL de chá verde/semana IMC menor que 25 e maior que 40 kg/m^2 Alteração de peso maior que 4,6 kg durante o ano anterior 	121 mulheres	<p>Grupo placebo: 4 cápsulas de placebo (816 mg de maltodextrina, 808 mg de celulose e 8 mg de estearato de magnésio)</p> <p>Grupo GTE: 4 cápsulas de extrato de chá verde isento de cafeína/ dia (equivalente a $843 \pm 44 \text{ mg}$ de EGCG/dia). Equivalente a 5 porções de 240 mL de chá verde.</p>	12 meses	<p>DMO (g/cm^2):</p> <p>GTE = $1,17 \pm 0,01$</p> <p>Placebo = $1,14 \pm 0,01$</p> <p>$p = 0,07$</p> <p>T-score:</p> <p>GTE = $0,95 \pm 0,12$</p> <p>Placebo = $0,62 \pm 0,12$</p> <p>$p = 0,06$</p> <p>Z-score:</p> <p>GTE = $1,37 \pm 0,12$</p> <p>Placebo = $1,10 \pm 0,12$</p> <p>$p = 0,11$</p>	Não

		<p>7- Uso atual de terapia hormonal da menopausa ou uso nos últimos 6 meses, uso de metotrexato ou <i>Enbrel</i> (etanercept, Amgen Inc., Thousand Oaks, Califórnia)</p> <p>8- Tabagismo atual</p> <p>9- História de aumento anormal da mama</p> <p>10- Sorologia positiva para anticorpos contra hepatite B ou C, ou alanina aminotransferase > 1,5 vezes o limite superior do normal.</p>					
--	--	--	--	--	--	--	--

4 CONCLUSÃO

A maioria dos estudos analisados que mostraram relação positiva entre chá verde e densidade mineral óssea foi em animais, seguida dos observacionais. Todos os estudos em animais mostraram associação positiva, no entanto, não é possível assegurar que esses mesmos resultados benéficos seriam encontrados em humanos, pois são organismos diferentes e possuem especificidades diversas. Os estudos observacionais indicam possível associação, que só pode ser confirmada também após os estudos clínicos controlados. Entre os estudos clínicos selecionados nesta revisão, nenhum apresentou efeito significativo do chá verde sobre a DMO. Isso impossibilita a afirmação de que a suplementação de chá verde, ou de seus compostos é benéfica para prevenção e/ou tratamento de doenças como osteopenia e osteoporose, sendo necessária a realização de mais estudos que avaliem a ação desse composto em diferentes doses e tempo de suplementação.

REFERÊNCIAS

- ABDOLLAHI, M.; LARIJANI, B.; RABIMI, B.; SALARI, P. Role of oxidative stress in osteoporosis. **Therapy**, Tehran, v. 2, n.5, p. 787-796, 2005.
- ANDRADE, S. A. F. Osteoporose: um problema de saúde pública. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, Santos, v. 12, n. 28, 2015.
- ANGELO, P. M.; JORGE, N. Compostos fenólicos em alimentos: uma breve revisão. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, São Paulo, v. 6, n. 1, p. 1 - 9, 2007.
- AMADEI, S. U.; SILVEIRA, V. A. S.; PEREIRA, A. C.; CARVALHO, Y. R.; ROCHA, R. F. A influência da deficiência estrogênica no processo de remodelação e reparação óssea. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 42, n. 1, p. 5-12, 2006.
- ANDERSON, J. J. B. Nutrição e Saúde Óssea. In: MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S. Krause **Alimentos, Nutrição e Dietoterapia**. 12 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. cap. 24, p. 627.
- ARAÚJO, D. V.; OLIVEIRA, J. H. A.; BRACCO, O. L. Cost of osteoporotic hip fracture in the Brazilian private health care system. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 49, n.6, p. 897-901, 2005.
- BAI, X. C.; LU, D.; BAI, J.; ZHENG, H.; KE, Z. Y.; LI, X. M.; LUO, S. Q. Oxidative stress inhibits osteoblastic differentiation of bone cells by ERK and NF-kappaB. **Biochemical and biophysical research communications**, New York, v. 314, n. 1, p. 197-207, 2004.
- BARBOSA, K. B. F.; COSTA, N. M. B.; ALFENAS, R. C. G.; DE PAULA, S. O.; MINIM, V. P. R.; BRESSAN, J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 23, n. 4, p.629-643, 2010.
- BASU, S.; MICHAELSSON, K.; OLOFSSON, H.; JOHANSSON, S.; MELHUS, H. Association between Oxidative Stress and Bone Mineral Density. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, New York, v. 288, n. 1, p. 275-279, 2001.
- BERNE, R. M.; LEVY, M. N.; KOEPPEN, B. M.; STANTON, B. A. Regulação endócrina do metabolismo do cálcio e do fósforo. In: _____. **Fisiologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. Cap 42, p. 845 – 870.
- BOSKEY, A. L. Bone composition: relationship to bone fragility and anti osteoporotic drug effects. **Bonekey reports**, New York, v. 2 , n. 447 , p. 181 , 2013.
- BRANDÃO, C. M. R.; MACHADO, G. P. M.; MASCARENHAS, M. A.; DRUMOND, H. A.; ACURCIO, F. A. Custos de fraturas relacionadas à osteoporose no Sistema único de Saúde. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, São Paulo, v. 6, n. 1, p. 2-8, 2014.

BRINGEL, A. L.; ANDRADE, K. F. S.; JÚNIOR, N. D. S.; SANTOS, G. G. Suplementação Nutricional de Cálcio e Vitamina D para a Saúde Óssea e Prevenção de Fraturas Osteoporóticas. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, Santa Maria, v. 18, n. 4, p. 353-358, 2014.

CHENG, T. O. All teas are not created equal: the chinese green tea and cardiovascular health. **International Journal of Cardiology**, Amsterdam, v. 108, n. 3, p. 301-308, 2006.

CHOI, J-H.; RHEE, I-K.; PARK, K-Y.; KIM, J-K.; RHEE, S-J. Action of green tea catechin on bone metabolic disorder in chronic cadmium-poisoned rats. **Life Sciences**, Oxford, v. 73, p. 1479-1489, 2003.

CLARK, P.; CONS-MOLINA, F.; DELEZE, M.; RAGI, S.; HADDOCK, L.; ZANCHETTA, J. R.; JALLER, J. J.; PALERMO, L.; SALMERON, J.; NAVARRETE, A.; SUAREZ, E.; PÉREZ, C. M.; CUMMINGS, S. R. The prevalence of radiographic vertebral in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). **Osteoporosis International**, London, v.20, p. 275-282, 2009.

CLARKE, B. Normal bone anatomy and physiology. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, Washington, v. 3, n. 3, p. 131-139, 2008.

DOMICIANO, D. S.; PINHEIRO, M. M. Osteoporose. **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v. 68, n. 5, p. 141-149, 2011.

DOSTAL, A. M.; ARIKAWA, A.; ESPEJO, L.; KURZER, M. Long-term supplementation of green tea extract does not modify adiposity or bone mineral density in a randomized trial of overweight and obese postmenopausal women. **The Journal of Nutrition**, Rockville, p. 256-264, 2015.

FERNANDES, E. S.; FACCO, F.S.; BRONDANI, J. E.; FLORES, M. D.; MATTOS, K. M. O consumo de cafeína e de cálcio por idosas institucionalizadas. **Ciências da Saúde**, Santa Maria, v. 9, n.1, p. 89-99, 2008.

GALI, J. C. Osteoporose. **Acta Ortopédica Brasileira**, São Paulo, v. 9, n. 2. p. 53-62, 2001.

HARDMAN, W. E. Diet components can suppress inflammation and reduce cancer risk. **Nutrition Research and Practice**, Seoul, v. 8, n. 3, p. 233-240, 2014.

HORST, M. A. Compostos bioativos de alimentos. In: COZZOLINO, S. M. F. **Bases Bioquímicas e Fisiológicas da Nutrição**: nas diferentes fases da vida, na saúde e na doença. 1. ed. Barueri: Manole, 2013. cap 32, p. 593-617.

IOF - International Osteoporosis Foundation. **Brasil**, 2012. Disponível em: <https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/media/PDFs/Regional%20Audits/2012-Latin_America_Audit-Brazil-PT_0_0_0.pdf> Acesso em: 01 nov. 2017

IOF - International Osteoporosis Foundation. **Osteoporosis - Incidence and burden**.

Disponível em: <<https://www.iofbonehealth.org/facts-statistics#category-14>> Acesso em: 01 nov. 2017

JOHNELL, O.; KANIS, J. A. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. **Osteoporosis International**, London, v. 17, n. 12, p. 1726-1733, 2006.

KANIS, J. A. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. **The Lancet**, London, v. 359, n. 9321, p. 1929-1936, 2002.

KANIS, J. A. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. **Osteoporosis International**, London, v. 21, n.1, p. 23-57, 2013.

KANIS, J. A.; MELTON, L. J.; Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. **Journal of Bone and Mineral Research**, New York, v.9, n.11, p. 37-41, 1994.

KRISHANAN, V.; BRYANT, H. U.; MACDOUGALD, O. A. Regulation of bone mass by Wnt signaling. **The Journal of clinical investigation**, New Haven, v. 116, n. 5, p. 1202-1209, 2006.

LAMARÃO, R. C.; FIALHO, E. Aspectos Funcionais das catequinas do chá verde no metabolismo celular e sua relação com a redução da gordura corporal. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 22, n. 2, p. 257-269, 2009.

LANE, N. E. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. **American Journal of Obstetrics e Gynecology**, Sacramento, v. 194, n. 2, p. 3-11, 2006.

LEE, D. H.; LIM, B. S.; LEE, Y. K.; YANG, H. C. Effects of hydrogen peroxide (H₂O₂) on alkaline phosphatase activity and matrix mineralization of odontoblast and osteoblast cells in vitro. **Cell biology and toxicology**, Princeton, v. 22, n. 1, p. 39-46, 2006.

LEE, J-E. et al. Metabolomic unveiling of a diverse range of green tea (*Camellia sinensis*) metabolites dependent on geography. **Food Chemistry**, New York, v.174, n.11, p. 452-459, 2014.

LEE, S. H.; KIM, B-J.; CHOI, H. J.; CHO, S. W.; SHIN, C. S.; PARK, S-Y.; LEE, Y-S; LEE, S-Y; KIM, H-H; KIM, C. S.; KOH, J. M. (-)-Epigallocatechin-3-gallate, an AMPK activator, decreases ovariectomy-induced bone loss by suppression of bone resorption. **Calcified Tissue International**, Berlin, v. 90, p. 404-410, 2012.

LUCIO, M. A. M. **Efeito da osteoporose e da osteoartrose nas propriedades mecânicas e estruturais do osso trabecular**. 2008. 87 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) - Instituto Superior Técnico, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, 2008.

LUO, H.; TANG L.; TANG M; BILLAM, M.; HUANG, T.; YU, J.; WEI, J.; LIANG, Y.; WANG, K.; ZHANG, Z. Q.; ZHANG, L.; WANG, J. S. Phase IIa chemoprevention trial of green tea polyphenols in high-risk individuals of liver cancer: modulation of urinary

excretion of green tea polyphenols and 8-hydroxydeoxyguanosine. **Carcinogenesis**, New York, v. 27, n. 2, p. 262-268, 2005.

MANOLAGAS, S. C. De-fense! De-fense! De-fense: scavenging H₂O₂ while making cholesterol. **Endocrinology**, Los Angeles, v. 149, n. 7, p. 3264–6, 2008.

MARINHO, B. C. G.; GUERRA, L. P.; DRUMMOND, J. B.; SILVA, B. C.; SOARES, M. M. S. O ônus da osteoporose no Brasil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo v. 58, n. 5., p. 434-443, 2014.

MARTINI, L. A.; MOURA, E.C.; SANTOS, L. C.; MALTA, D. C.; PINHEIRO, M. M. Prevalência de diagnóstico auto-referido de osteoporose, 2006. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 43, n. 2, p.107-16, 2009.

MEIRELLES, E. S. Diagnóstico por imagem na osteoporose. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 43, n. 6, p. 423-427, 1999.

MIRZAEI, K.; HOSSEIN-NEZHAD, A.; KARIMI, M.; HOSSEINZADEH-ATTAR M. J.; JAFARI. N.; NAJMAFESHAR, A.; LARIJANI, B. Effect of green tea extract on bone turnover markers in type 2 diabetic patients; A double- blind, placebo-controlled clinical trial study. **DARU Journal of Pharmaceutical Sciences**, Tehran, v. 0 n. 1, p. 38-44, 2010.

MURAKI, S; YAMAMOTO, S.; ISHIBASHI, H.; OKA, H.; YOSHIMURA, N.; KAWAGUCHI, H.; NAKAMURA, K. Diet and lifestyle associated with increased bone mineral density: cross-sectional study of Japanese elderly women at an osteoporosis outpatient clinic. **Journal of Orthopaedic Science**, Tokyo, v. 12, p. 317-320, 2007.

NAKAGAWA, H. et al. Fenton Reaction is Primarily involved in a mechanism of (-) Epigallocatechin-3-gallate to induce Osteoclasts Cell Death. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, New York, v. 292, p. 94-101, 2002.

NISHIYAMA et al., Chá verde brasileiro (*Camelliasinensis var assamica*): efeito do tempo de infusão, acondicionamento da erva e forma de preparo sobre a eficiência de extração dos bioativos e sobre a estabilidade da bebida. **Ciência e tecnologia de alimentos**, Campinas, v. 30, n. 1, p. 191-196, 2010.

QIAN, G.; XUE, K.; TANG, L.; WANG, F.; SONG, X.; CHYU, M.-C.; PENCE, B. C.; SHEN, C.-L.; WANG, J.-S. Mitigation of oxidative damage by green tea polyphenols and tai chi exercise in postmenopausal women with osteopenia. **Plos One**, São Francisco, v. 7, n. 10, p. 1-9, 2012.

REGGATT, L. J.; PARTRIDGE, N. C. Cellular and Molecular Mechanisms of bone remodeling. **Journal of Biological Chemistry**, Rockville, v. 285, n. 33, p. 25103-25108, 2010.

ROSS, M. H.; PAWLINA, W. Osso. In:_____. **Histologia: texto e atlas**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. cap 8, p. 224 – 261.

SAITO, S. T. et al. Characterization of the constituents and antioxidant activity of Brazilian green tea (*Camellia sinensis* var. *assamica* IAC-259 cultivar) extracts. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Washington, v. 55, n. 23, p. 9409-9414, 2007

SENGER, A. E. V.; SCHWANKE, C. H. A.; GOTTLIEB, M. G. V. Chá verde (*Camelliasinensis*) e suas propriedades funcionais nas doenças crônicas não transmissíveis. **Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 20, n. 4, p. 292-300.

SHARMA, T.; ISLAM, N.; AHMAD, J.; AKHTAR, N.; BEG, M. Correlation between bone mineral density and oxidative stress in postmenopausal women. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, Mumbai, v. 19, n. 4, p. 491-497, 2015.

SHEN, C.-L.; CAO, J. J.; DAGDA, R. Y.; CHANJAPLAMMOOTIL, S.; CHUANWEN, L.; CHYU, M. C.; GAO, W.; WANG, J.-S.; YEH, J. K. Green tea polyphenols benefits body composition and improves bone quality in long-term high-fat diet-induced obese rats. **Nutrition Research**, London, v. 32, p. 448-457, 2012.

SHEN, C.-L.; CHYU, M.-C.; YEH, J. K.; ZHANG, Y.; PENCE, B. C.; FELTON, C. K.; BRISMÉE, J.-M.; ARJMANDI, B. H.; DOCTORO, S.; WANG, J.-S. Effect of green tea and tai chi on bone health in postmenopausal osteopenic women: a 6-month randomized placebo-controlled trial. **Osteoporosis International**, Londres, v. 23, p. 1541-1552, 2012.

SHEN, C.-L.; CHYU, M.-C.; WANG, J.-S. Tea and bone health: steps forward in translational nutrition. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Rockville, v. 98, n. 6, p. 1694 - 1699, 2013.

SHEN, C.-L.; YEH, J. K.; CAO, J. J.; TATUM, O. L.; DAGDA, R. Y.; WANG, J.-S. Green tea polyphenols mitigate bone loss of female rats in a chronic inflammation-induced bone loss model. **Journal of Nutritional Biochemistry**, New York, v. 21, p. 968-974, 2010.

SHEN, C.-L.; YEH, J. K.; CAO, J. J.; WANG, J.-S. Green tea and bone metabolism. **Nutrition Research**, London, v. 29, n. 7, p. 437-456, 2009.

SHEN, C.-L.; WANG, P.; GUERRIERI, J.; YEH, J. K.; WANG, J. S. Protective effect of green tea polyphenols on bone loss in middle-aged female rats. **Osteoporosis International**, Londres, v. 19, p. 979-990, 2008.

SCHMITZ, W.; SAITO, A. Y.; ESTEVÃO, D.; SARIDAKIS, H. O. O chá verde e sua ação como quimioprotetor. **Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v.26, n.2, p. 119-130, 2005.

SILVA, L. K. Avaliação tecnológica em saúde: densitometria óssea e terapêuticas alternativas na osteoporose pós-menopausa. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 4, p. 987-1003, 2003.

STANDRING, S. Musculoskeletal system. In: _____. **Gray's Anatomy**. 39. ed. New York: Elsevier, 2004. cap. ,p. 83-135.

TAICHMAN, R. S. Blood and bone: two tissues whose fates are intertwined to create the hematopoietic stem-cell niche. **Blood**, Washington, v. 105, n. 7, p. 2631-9, 2005

TANAKA, T.; LATORRE, M. R. O.; JAIME, P.C.; FLORINDO, A.A.; PIPPA, M. G. B.; ZERBINI, C. A. F. RiskFactors for Proximal FemurOsteoporosis in MenAged50 YearsorOlder. **OsteoporosisInternatinal**, London, v. 12, p. 942 – 949, 2001.

TORTI, S. V.; TORTI, F. M. Iron andcancer: more ore tobemined. **Nature Reviews Cancer**, London, v. 13, n. 5, p. 342-355, 2013.

VARACALLO, M. A.; FOX, E. J. Osteoporosis and Its Complications. **Medical Clinicsof North America**, Hershey, v. 98, n. 4, p. 817-831, 2014.

WHO - World Health Organization. **Prevention and Management of Osteoporosis**. Geneva, 2003. 206p. (WHO Technical Report Series, 916).

WANG J. S.; LUO H.; WANG P.; TANG L.; YU, J.; HUANG T.; COX, S.; GAO, W. Validation of green tea polyphenol biomarkers in a phase II human intervention trial. **Food and chemical toxicology**,Oxford, v. 46, n. 1, p. 232-240, 2008.

WELCH, A.; MACGREGOR, A.; A, JENNINGS, A. FAIRWEATHER-TAI, S.; SPECTOR, T.; CASSIDY, A. Habitual flavonoid intakes are positively associated with bone mineral density in women. **Journal of bone and mineral research**, Washington, v. 27, n. 9, p. 1872-1878, 2012.

WU, C.-H.; YANG, Y.-C.; YAO, W.-J.; LU, H.-F.; WU, J.-S.; CHANG, C.-J. Epidemiological evidence of increased bone mineral density in habitual tea drinkers. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 162, p. 1001-1006, 2002.

ZHANG, Z. Q.; HE, L. P.; LIU Y. H.; LIU J.; SU, Y. X.; CHEN, Y. M. Association between dietary intake of flavonoid and bone mineral density in middle aged and elderly Chinese women and men. **Osteoporosis international**, London, v. 25, n. 10, p. 2417-2425, 2014.