

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MARIA EDUARDA SOARES MARTINS

**PERSPECTIVAS ACERCA DO USO DE SUPLEMENTOS ALIMENTARES E
COMPOSTOS BIOATIVOS SOBRE OS AGENTES DE GLICAÇÃO AVANÇADA
(AGES) NA MANUTENÇÃO DA SAÚDE DA PELE HUMANA**

Recife - PE - Brasil

2022

MARIA EDUARDA SOARES MARTINS

**PERSPECTIVAS ACERCA DO USO DE SUPLEMENTOS ALIMENTARES E
COMPOSTOS BIOATIVOS SOBRE OS AGENTES DE GLICAÇÃO AVANÇADA
(AGES) NA MANUTENÇÃO DA SAÚDE DA PELE HUMANA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à disciplina de Trabalho de
Conclusão de Curso II, como parte dos
requisitos para conclusão do Curso de
Graduação em Farmácia do Centro de
Ciências da Saúde da Universidade
Federal de Pernambuco.

Orientadora: Prof.^a M.^a Marina Maria Barbosa de Oliveira

Recife - PE - Brasil

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Martins, Maria Eduarda Soares.

Perspectivas acerca do uso de suplementos alimentares e compostos bioativos sobre os agentes de glicação avançada (AGES) na manutenção da saúde da pele humana / Maria Eduarda Soares Martins. - Recife, 2022. 50p

Orientador(a): Marina Maria Barbosa de Oliveira

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2022.

1. Suplementos alimentares. 2. Agentes de glicação. 3. Saúde da pele humana. I. Oliveira, Marina Maria Barbosa de. (Orientação). II. Título.

540 CDD (22.ed.)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

Aprovada em: 22/12/2022.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 **MARINA MARIA BARBOSA DE OLIVEIRA**
Data: 27/12/2022 13:12:13-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Profa. Ma. Marina Maria Barbosa de Oliveira
(Presidente e Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
 **CAMILLA DE ANDRADE TENORIO CAVALCAN**
Data: 22/12/2022 15:15:24-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Ma. Camilla de Andrade Tenorio Cavalcanti
(Examinadora)
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
 **DANIELLE CRISTINE ALMEIDA SILVA DE SANTANA**
Data: 23/12/2022 09:41:43-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Profa. Dra. Danielle Cristine Almeida de Santana
(Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Francisco Henrique Santana da Silva
(Suplente) Universidade de São Paulo

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente à Deus por me permitir chegar a lugares que eu jamais imaginaria, por me apresentar pessoas que seriam pontes para que eu chegasse até aqui, por renovar a minha fé nos momentos mais difíceis e mostrar-me sempre que tudo é possível e que ele esteve, está e estará ao meu lado a todo momento.

Agradeço também aos meus pais, a minha avó e a minha tia por todo apoio emocional e suporte financeiro para que eu pudesse concluir o meu curso. Aos meus amigos, em especial Rennaly e Geliane pelo apoio psicológico, a Nathália e Calumby que se mostraram grandes amigas neste fim de ciclo, a Kaio, Beatriz e Emanuelle que me ajudaram a passar pelas químicas e matemáticas, a todos aqueles que disponibilizaram os seus resumos para estudo e também a minha amiga e psicóloga Ana Maria, que assim como eu teve seu coração dividido pela confeitaria e que compartilhou comigo essa dupla jornada.

E por fim, mas não menos importante a minha orientadora Marina que me acolheu no laboratório no meio da graduação e que eu tive o prazer de retornar para que pudéssemos dar andamento ao presente trabalho. Agradeço por toda paciência e apoio mesmo que cansada e com muitas obrigações sempre se mostrou disponível, para que eu pudesse assim, encerrar este ciclo de uma maneira mais tranquila.

Gratidão por todos os momentos vividos, por todas as amizades feitas, por todos os docentes que despertaram o meu amor por determinadas áreas e repassaram com prazer e responsabilidade os seus conhecimentos, por todos os profissionais éticos e empenhados que encontrei nos estágios, que me mostraram a importância, o bem-estar e a beleza de realizar um trabalho bem feito, com honestidade e compromisso. Gratidão também pela evolução pessoal e profissional conquistada. Hoje saio desta instituição completamente mudada pelo prazer do conhecimento.

EPÍGRAFE

“Que seu remédio seja seu alimento, e que seu alimento seja seu remédio.”

-Hipócrates

RESUMO

Os agentes de glicação avançada (AGE) são um grupo heterogêneo de glicotoxinas formados por uma interação aminocarbonila. Os AGEs podem ser formados pela reação de Maillard (RM), oxidação de lipídios, carboidratos ou proteínas, e até de forma endógena pela glicólise ou pelo processo de inflamação. A RM ocorre durante o cozimento/assamento dos alimentos provocando a formação de AGEs que, ao serem ingeridos e absorvidos, podem se ligar a proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos. A interação entre essas moléculas, AGEs e compostos biológicos, pode provocar alterações estruturais, perda de função, formação de radicais livres e indução de resposta inflamatória. No organismo, a proteína mais abundante é o colágeno, por isso ela está mais propensa a essas interações. Uma vez ligado aos AGEs, o colágeno pode perder a sua elasticidade, provocando envelhecimento precoce através do aparecimento de rugas e flacidez da pele. O organismo possui mecanismos de prevenção, como enzimas antioxidantes, que evitam a interação entre essas moléculas, mas que ao passar dos anos, sofrem declínio. O presente estudo visou reunir evidências, através de uma revisão integrativa da literatura, sobre propriedades antiglicantes de diferentes compostos naturais e analisar os possíveis mecanismos de ação e repercussões a nível da pele responsáveis pelos resultados encontrados, visando entendimento para o potencial desenvolvimento de suplementos que visem a prevenção ou tratamento dos danos causados por AGEs. Foi observado através dos 18 artigos selecionados que os materiais de estudo concentram-se em extratos de vegetais, cianobactérias e algas, que a concentração de compostos fenólicos está intimamente ligada com a propriedade antioxidante, e que possivelmente explicaria boa parte das atividades antiglicantes encontradas. A modulação da expressão gênica de receptores de AGEs (RAGEs) é um caminho para atenuação dos danos e que estudos *in vivo* com animais e ensaios clínicos iniciais em humanos foram conduzidos e mostraram resultados promissores. A perspectiva do desenvolvimento de suplementos que impactem sobre a inibição da formação de AGEs ou a sua ligação com compostos biológicos traria benefícios a nível sistêmico, evitando assim o desenvolvimento de doenças crônicas relacionadas e sob aspectos alterados da pele.

Palavras-chave: antiglicação; envelhecimento precoce; suplemento alimentar.

ABSTRACT

Advanced glycation agents (AGE) are a heterogeneous group of glycotoxins formed by an aminocarbonyl interaction. AGEs can be formed by the occurrence of Maillard (RM), oxidation of lipids, carbohydrates or proteins, and even endogenously by glycolysis or the inflammation process. MR occurs during the cooking/roasting of food, causing the formation of AGEs which, when ingested and absorbed, can bind to proteins, lipids and nucleic acids. The interaction between these molecules, AGEs and biological compounds can cause structural changes, loss of function, formation of free radicals and induction of an inflammatory response. In the body, the most abundant protein is collagen, which is why it is more prone to these interactions. Once linked to AGEs, collagen can lose its elasticity, causing premature aging through the appearance of wrinkles and sagging skin. The body has prevention mechanisms, such as antioxidant enzymes, which prevent the interaction between these molecules, but which decline over the years. The present study aims to gather evidence, through an integrative review of the literature, on anti-glycating properties of different natural compounds and analyze the possible mechanisms of action and repercussions at the skin level responsible for the results found, understanding plans for the potential development of supplements aimed at preventing or treating damage caused by AGEs. It was presented through 18 selected articles that the study materials focus on extracts from vegetables, cyanobacteria and algae, that the concentration of phenolic compounds is closely linked to the antioxidant property, and that it would possibly explain a good part of the anti-glycating activities found. Modulation of gene expression of AGEs receptors (RAGEs) is a path to attenuating damage and in vivo animal studies and initial clinical trials in humans have been conducted and demonstrated promising results. The prospect of developing supplements that impact the prevention of the formation of AGEs or their connection with biological compounds would bring benefits at a systemic level, thus preventing the development of related chronic diseases and altered aspects of the skin.

Keywords: antiglycation; premature aging; food supplement.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Precursores na formação de AGEs e ALEs.

Figura 2 - Esquema adaptado de Hodge da reação de Maillard.

Figura 3 - As 3 camadas da pele: epiderme, derme e hipoderme.

Figura 4 - Estrutura molecular de colágenos fibrilares com os vários subdomínios, bem como os locais de clivagem para N- e C-procolagenases.

Figura 5 - Importância do equilíbrio entre estresse oxidativo e efeitos antioxidantes.

Figura 6 - Fluxograma da inclusão e exclusão de artigos.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Mecanismos relacionados à atividade antiglicação de compostos naturais na forma de suplementos alimentares.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTS	Ensaio de captura de radicais
AES	Solução de extrato aquoso
AGE	Agentes de glicação avançada
ALE	Agentes de lipoxidação avançada
BSA	Soro albumina bovina
CAT	Catalase
CFT	Conteúdo fenólico total
CoQ10	Coenzima Q10
DCF-DA	Diacetato de fluorescina de 2',7'-dicloro
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DPPH	2,2-difenil-1-picrilhidrazi
ELISA	Imunoquímica baseada em ensaio imunoenzimático
ERO	Espécies reativas de oxigênio
F-AGEs	Produtos finais de glicação avançada fluorescente
FRAP	Capacidade de redução férrica
HaCat	Linha celular de queratinócitos humanos
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
Hs68	Células dos fibroblastos da pele humana
IC50	Concentração inibitória média
LK-ME	<i>Larix kaempferi</i>
MDA	Malonaldeído
MGO	Metilglioxa
MKs	Menaquinonas
MMP-1	Metaloproteinase da matriz 1
MMP-9	Metaloproteinase da matriz 9

NAC	N-acetil-cisteína
NBT	Redução do tetrazólio nitroazul
ORAC	Capacidade de absorção de radicais de oxigênio
PA	Produtos de Amadori
RAGE	Receptores dos agentes de glicação avançada
RM	Reação de Maillard
RNS	Espécies reativas de nitrogênio
SDP	Polissacarídeos de <i>Scenedesmus dimorphus</i>
SOD	Superóxido dismutase
TBARS	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
TFT	Teor de flavonoides totais
UV	Radiação ultravioleta
UVB	Radiação ultravioleta B

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	15
2.1 OBJETIVO GERAL	15
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
3 REFERENCIAL TEÓRICO	16
3.1 PRODUTOS DE GLICAÇÃO AVANÇADA (ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS - AGES) - CARACTERIZAÇÃO, REAÇÕES ENVOLVIDAS E METABOLISMO	16
3.2 FISIOLOGIA PELE E PAPEL DO COLÁGENO	20
3.3 IMPLICAÇÕES DOS AGES SOBRE O ENVELHECIMENTO PRECOCE DA PELE	23
4 METODOLOGIA	27
4.1 TIPO DE ESTUDO	27
4.2 PERGUNTA NORTEADORA.....	27
4.3 CRITÉRIOS PARA BUSCA ELETRÔNICA EM BASES DE DADOS	27
4.4 SELEÇÃO ELETRÔNICA E COLETA DE DADOS	28
4.5 ANÁLISE CRÍTICA DOS ESTUDOS INCLUSOS	29
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	29
6 CONCLUSÕES	42
REFERÊNCIAS	43

1 INTRODUÇÃO

Os agentes de glicação avançada (AGEs) são formados previamente nos alimentos através de reações não enzimáticas, que resultam na formação de glicotoxinas. Nas últimas décadas a formação desses AGEs tem aumentado como reflexo de uma mudança de vida e de estilo alimentar. Os AGEs também podem ser formados naturalmente de forma endógena, sendo um processo mais lento que pode ser acelerado de acordo com os hábitos alimentares inadequados do indivíduo (SOUZA *et al.*, 2012).

Estudos sobre as consequências da má alimentação vêm sendo realizados nos últimos anos, investigando quais evidências mais recentes e que mecanismos estariam ligados com a atenuação desses efeitos. Hábitos alimentares não saudáveis geram efeitos internos como distúrbios metabólicos e externos como desordens estéticas, este último podendo ser perceptível principalmente na pele (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

O organismo humano é composto por diversas proteínas, cada uma com uma função específica, elas estão espalhadas e presentes nos tecidos realizando as suas funções. Os AGEs possuem como alvo as proteínas, isso implica dizer que as consequências de uma glicação são diversas, e vai variar de acordo com a proteína atacada em relação às consequências e o grau do dano causado (GILL, 2019).

Podem ser observados danos expressivos sobre a pele devido a afinidade dos AGEs com as proteínas, sendo a pele abundante em colágeno. A ligação dos AGEs com o colágeno provoca a formação de ligações cruzadas que interferem na manutenção dessa molécula, resultando na perda de elasticidade do colágeno, provocando o aumento de características relacionadas ao envelhecimento, como rugas e flacidez na pele (BARBOSA; OLIVEIRA; SEARA, 2008).

Porém, suplementos de nutrientes e bioativos podem reduzir esses efeitos através de propriedades antiglicantes e antioxidantes, impedindo a formação ou ligação de AGEs com moléculas endógenas e impedindo a formação de radicais livres, respectivamente. A maior capacidade de prevenção está associada a maior ingestão de vegetais, frutas, cereais não refinados, chá e peixes oleosos e menor ingestão de carne vermelha e refrigerantes (HUGHES *et al.*, 2021).

O corpo humano é normalmente protegido por sistemas antioxidantes endógenos, como por exemplos as enzimas antioxidantes, que sofrem um declínio com o avançar dos anos. Por isso, faz-se necessária a complementação desses sistemas através da utilização de suplementos exógenos para manutenção dos sistemas antioxidantes naturais, aumentando assim a capacidade de retardar o desenvolvimento e efeitos dos AGEs (PETRUK, 2018).

Atualmente têm-se buscado alternativas de ativos que possam reduzir os danos causados pelos AGEs. Os possíveis mecanismos estão relacionados ao impedimento da formação ou ligação dos AGEs, sejam eles de maneira direta ou indireta. Investigar isso na literatura pode trazer uma perspectiva na produção de suplementos alimentares e nutricosméticos. Essas suplementações podem ser eficazes na melhoria da qualidade da pele, reduzindo os efeitos prejudiciais dos AGEs. Portanto, aumentar a capacidade antioxidante corporal através de antioxidantes exógenos e fazer uso de substâncias antiglicantes pode ser uma estratégia valiosa para prevenção e tratamento dos danos induzidos pelos AGEs, além de prevenir o aparecimento de diversas outras doenças associadas e entender os possíveis mecanismos e efeitos, abrindo espaço para investimentos em novas tecnologias.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Relacionar evidências sobre ativos naturais na forma de suplementos que possam ter atividade anti-AGEs e possíveis efeitos sobre alterações da pele (envelhecimento precoce).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar na literatura recente artigos de pesquisa que buscam substâncias com propriedades antiglicação e ou antioxidantes que possam diminuir o efeito dos AGEs;

Elucidar o possível mecanismo de ação das substâncias protetoras;

Evidenciar trabalhos que relacionem consumo dietético, níveis de AGEs e saúde da pele.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

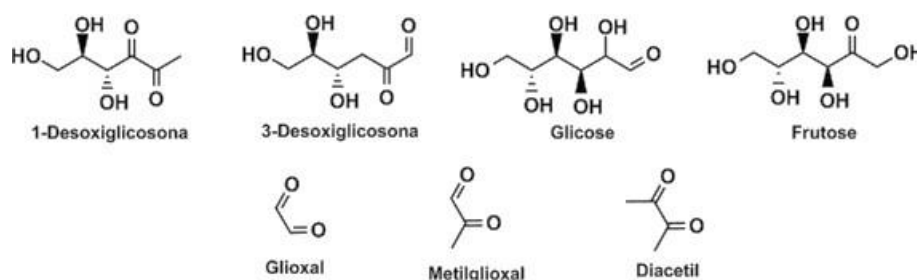
3.1 PRODUTOS DE GLICAÇÃO AVANÇADA (ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS - AGES) - CARACTERIZAÇÃO, REAÇÕES ENVOLVIDAS E METABOLISMO

Ao serem submetidos a processos de altas temperaturas, os alimentos sofrem reações gerando produtos derivados do estresse térmico. De acordo com a sua composição, podem ser denominados como agentes de glicação avançada (AGEs), em alimentos ricos em carboidratos, e agentes de lipoxidação avançada (ALEs), em alimentos ricos em lipídeos (VISTOLI *et al.*, 2013).

Os AGEs são formados através da condensação de um grupo amino ($\text{NH}_2\text{-R}$) a um grupo carbonílico (-CO) de um açúcar redutor. Essa condensação, nada mais é do que a condensação de duas moléculas, nesse caso o grupo amino que é formado por um nitrogênio e dois hidrogênios e o grupo carbonílico do açúcar redutor que é formado por um átomo de carbono e outro de oxigênio. O açúcar redutor é caracterizado por possuir um grupamento livre de aldeído, tornando-o capaz de ligar-se a outro átomo ou molécula, atuando como um agente oxidante (VISTOLI *et al.*, 2013).

Já os ALEs são formados através da condensação de um grupo amino a um grupo carbonílico presente em produtos da oxidação de lipídeos, aminoácidos ou do ácido ascórbico (BARBOSA *et al.*, 2016). Os AGEs e ALEs assemelham-se em sua formação e produtos finais, mas diferenciam-se nas origens dos grupamentos carbonílicos, mesmo assim conseguem culminar na Reação de Maillard (RM), produzindo substâncias de mesma estrutura química ou semelhantes (VISTOLI *et al.*, 2013).

Figura 1- Precursores na formação de AGEs e ALEs em alimentos.



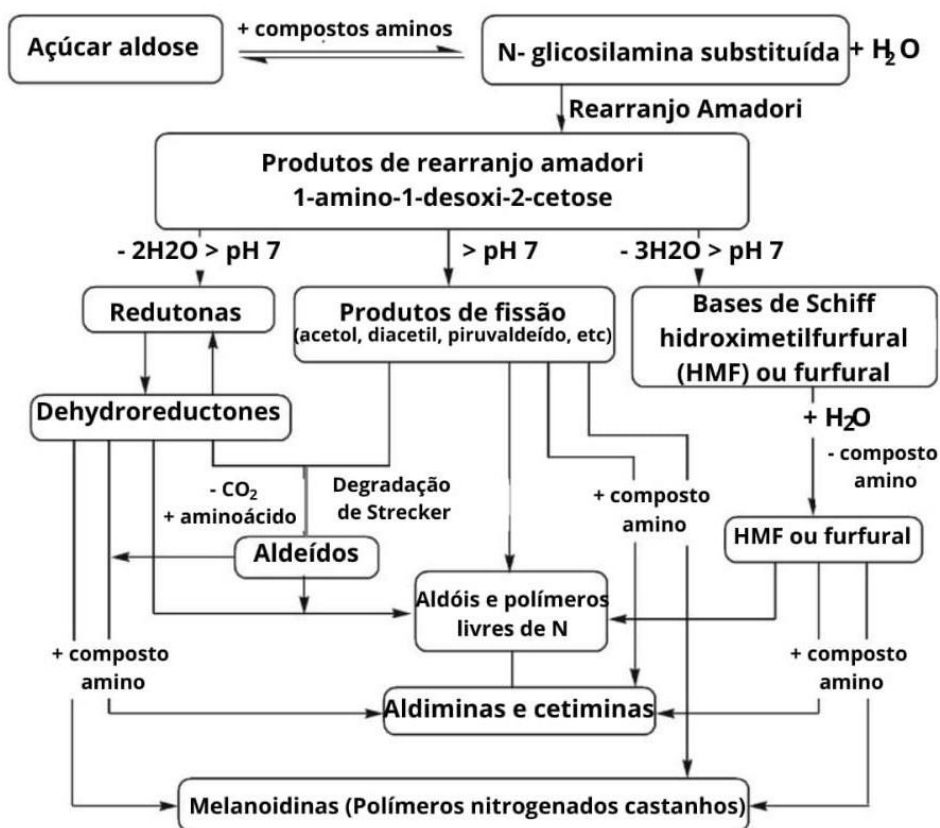
Fonte: Barbosa *et al.*, (2016, p.4).

Uma das reações mais comuns de se ocorrer quando os alimentos são submetidos a altas temperaturas é a RM, ou também chamada de escurecimento não-enzimático. A RM é responsável por alterar sabores, odores e a cor dos alimentos, tornando-os mais atraentes e saborosos para o consumo (REN *et al.*, 2015). Essa reação pode ser dividida em três etapas: iniciação, propagação e finalização, e ao final do processo, os alimentos adquirem uma

coloração escura, sabor e um cheiro característico em consequência dos produtos formados (SHIBAO e BASTOS; WU *et al.*, 2011).

A RM forma inicialmente produtos intermediários como bases de Schiff, que ao sofrer rearranjos químicos podem formar produtos Amadori (PA) (GILL, 2019). Na fase da propagação, ocorrem mudanças conformacionais nessas moléculas que irão depender do pH do meio, onde o pH mais neutro vai induzir a formação de furfural ou hidroximetilfurfural por enolização no carbono 1 e 2. O pH mais ácido associado a baixa temperatura vai induzir a formação dessas duas substâncias, porém com enolização no carbono 2 e 3, podendo também haver degradação de Strecker. E o pH mais ácido associado a altas temperaturas vai favorecer a formação de alguns ativos, como por exemplo o glicoxal. Na finalização podem ocorrer isomerização, condensação, desidrogenação, rearranjo, epimerização ou ligações de hidrogênio que irão gerar polímeros nitrogenados marrons de baixo ou alto peso molecular, transformar os PA em moléculas irreversíveis conhecidas como AGEs e ALEs (GILL, 2019; WU *et al.*, 2011).

Figura 2 - Esquema adaptado de Hodge da reação de Maillard.



Fonte: Adaptado de Ren *et al.*, (2015, p.2).

A quantidade de AGEs e ALEs formados vai depender da composição do alimento, do tempo de exposição a altas temperaturas, que é proporcional a quantidade formada, do pH elevado ajudando a direcionar a reação e também da atividade da água mais próxima a 0, fazendo com que os compostos presentes fiquem mais concentrados. Todos esses fatores

contribuem para o desencadeamento e o sucesso da reação de Maillard (BARBOSA *et al.*, 2016).

Alimentos que possuem etapas de tratamento térmico envolvendo altas temperaturas durante o processamento industrial como cerveja, leite, café, e os que precisam de uma etapa térmica para serem consumidos como grelhados, frituras e forneados são os que possuem maiores índices de AGEs e ALEs. Eles estão presentes na dieta ocidental que é composta predominantemente por alimentos processados e ultraprocessados, refinados e/ou açucarados (BARBOSA *et al.*, 2016). Alimentos ricos em lipídios e proteínas conseguem produzir de 12 a 30 vezes mais AGEs/ALEs que os ricos apenas em carboidratos (URIBARRI *et al.*, 2005).

Em contrapartida, alimentos preparados por métodos que se utilizam de alta umidade, possuem temperatura e tempo de exposição menores, fazem uso de ingredientes ácidos e conseguem reduzir a formação dos AGEs (SHARMA *et al.*, 2015). Os AGEs podem ser formados tanto durante processamentos industriais, como a pasteurização, mas também em uma simples ação caseira de reaquecer o alimento (ZHANG; WANG; FU, 2020).

A quantidade mínima para consumo de AGEs/ALEs ainda não foi estabelecida, mas estudos apontam para um valor de 15.000 kU/dia de AGEs/ALEs encontrados em uma dieta saudável que pode ser tomada como base para classificar uma dieta em baixa ou alta em relação ao consumo desses agentes. A redução de 50% do consumo excessivo já traz bons resultados em relação ao desencadeamento de doenças provocadas pelos AGEs/ALEs (URIBARRI *et al.*, 2010).

Para acompanhar níveis de absorção e excreção de AGEs são utilizados alguns métodos de detecção como a imunquímica baseada em ensaio imunoenzimático (ELISA); Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC); Detecção de fluorescência, pois alguns AGEs emitem fluorescência característica; Espectrometria de massa; Cromatografia gasosa com espectrometria de massa; Espectrometria de massa MALDI-TOF e Ensaio Western ou dot-blot (TORRES *et al.*, 2018).

Além da reação de Maillard, os AGEs e ALEs podem ser formados por outras rotas. No organismo humano podem ser formados através da reação de glicólise ou pela oxidação de açúcares, de lipídios e de aminoácidos, nas reações de glicoxidação, lipoxidação e nos processos inflamatórios (TORRES *et al.*, 2018). Altas concentrações de glicose no interior das células também podem ser um incentivador para a formação dos AGEs e ALEs (BARBOSA; OLIVEIRA; SEARA, 2008). A possibilidade de formação desses agentes em todos os tecidos corporais permite que eles se liguem a proteínas abundantes, como o colágeno, acelerando o processo natural de envelhecimento por alterar a estrutura proteica através da formação de ligações cruzadas e impedir a reconstrução da molécula (BARBOSA *et al.*, 2016).

Em relação aos níveis corporais dos AGEs/ALEs, a fonte alimentar é a que mais contribui para a elevação, mesmo tendo de 10% a 30% de absorção, o efeito deletério é bastante significativo (GILL, 2019). A taxa de absorção varia de acordo com a estrutura química do AGE/ALE (DELGADO-ANDRADE; FLOGLIANO, 2018). A ingestão dos

AGEs pré-formados afeta a digestão e absorção proteica, sendo assim, após a digestão, os AGEs se ligam a pequenos peptídeos tornando-se disponíveis para absorção (GILL, 2019).

O percentual de AGEs/ALEs absorvidos vai depender da integridade da mucosa intestinal, assim como o percentual de excreção que depende das condições renais. Da fração absorvida estima-se que, em condições normais, $\frac{1}{3}$ seja excretado pelos rins e os outros $\frac{2}{3}$ sejam absorvidos. Pacientes com disfunções renais possuem uma falha na remoção e não conseguem fazer a eliminação adequada, com isso os níveis de AGEs/ALEs se elevam causando um desequilíbrio (BARBOSA; OLIVEIRA; SEARA, 2008).

Devido a afinidade por proteínas, as ligações dos AGEs/ALEs podem causar degradação, destruição de aminoácidos essenciais ou a redução da sua disponibilidade e perda da estrutura proteica. Uma vez que a estrutura proteica é modificada o seu receptor não consegue ser reconhecido e isso dificulta a sua excreção, aumenta a concentração e favorece a ligação com as proteínas endógenas (SILVA, 2016).

No organismo humano, substâncias são responsáveis pelo impedimento da ligação dos AGEs/ALEs com outras moléculas, mecanismo esse que pode ser chamado de antiglicação. A antiglicação, nada mais é do que um mecanismo de impedimento ou atraso do processo de glicação, impedindo a formação dos AGEs. Esse processo pode ocorrer pela formação de radicais livres, pelo bloqueio dos produtos iniciais, impedindo a continuação da reação, pela quelatação de íons metálicos que estão envolvidos no processo, pela inibição da formação dos produtos de Amadori, pela quebra da estrutura dos AGEs e pelo próprio bloqueio de AGEs que tem como resposta a diminuição da inflamação e estresse oxidativo, evitando o aumento da sua formação (WU; HUANG; LIN; YEN, 2011).

A excreção dos AGEs é um processo lento, que diminui de acordo com o avanço da idade, favorecendo o seu acúmulo e induzindo o estresse oxidativo e as respostas pró-inflamatórias que irão provocar alterações estruturais e funcionais. A reticulação dos AGEs com as proteínas provoca um aprisionamento que impede a quebra destas. Esse acúmulo tem sido associado ao desenvolvimento de nefropatia, retinopatia, doença arterial coronariana e comorbidades em pacientes com diabetes (FERNANDO *et al.*, 2019).

Devido ao acúmulo de AGEs e ALEs nos tecidos, estes podem provocar doenças nos rins pela alteração da filtração, no coração pelo aumento da rigidez do músculo causando alteração de função, na vasculatura podendo acarretar a aterosclerose e tantas outras que também podem ser desencadeadas pelo acúmulo excessivo de AGEs e ALEs (PEDROSA, 2018).

Entre os fatores relacionados com a formação dos AGEs, o perfil glicêmico do paciente, e quadros relacionados com o diabetes podem levar os pacientes com dificuldade de metabolização dos açúcares a estarem mais susceptíveis às doenças envolvidas com os altos níveis de AGEs/ALEs. A glicação de proteínas é intensificada por níveis de açúcar elevados no sangue, o que pode desencadear complicações na diabetes ou até outros distúrbios à saúde.

Esses fatores ressaltam a importância da mudança de hábitos alimentares objetivando a redução da absorção e acúmulo dos AGEs (WU; HUANG; LIN; YEN, 2011).

Entre os fatores ligados ao acúmulo dos AGEs, também podemos citar as alterações da pele causadas pela sua interação. A afinidade dos AGEs pelo colágeno traz consequências importantes pelo fato da molécula possuir uma longa vida no organismo e acumular alterações que interferem na sua função. Sendo assim, altas concentrações dos AGEs comprometem funções regulatórias da pele provocando o seu envelhecimento precoce (NGUYEN; KATTA, 2015).

3.2 FISIOLOGIA DA PELE E O PAPEL DO COLÁGENO

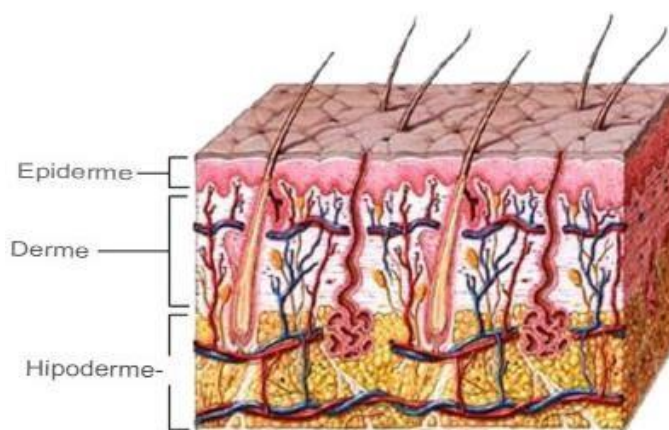
Após a fecundação do óvulo pelo espermatozoide, inúmeras divisões ocorrem para a viabilização e evolução do embrião. A partir da terceira semana de gestação ocorre a diferenciação das camadas germinativas ectoderma, mesoderma e endoderma, que são responsáveis pela formação de todos os tecidos e órgãos. Essas três camadas foram formadas na gastrulação, é a partir dessa etapa que o embrião começa a tomar o formato corporal (MOORE; PERSAUD, 2000).

A partir da quarta semana de gestação o embrião já possui uma camada fina de ectoderma que o envolve, camada essa que dará origem a epiderme. Já a derme e a hipoderme originam-se do mesoderma, camada que fica logo abaixo do ectoderma do embrião. Após seis semanas de gestação o ectoderma e o endoderma começam a proliferação e diferenciação, de modo que, no terceiro mês de gestação, feixes de colágenos já estão presentes na derme (KHAVKIN; ELLIS, 2011).

O corpo humano é formado por quatro tipos de tecidos: epitelial, nervoso, conjuntivo e muscular. É da junção de alguns tecidos que os órgãos são formados e conseguem desempenhar as suas funções (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013). A pele é o maior órgão do corpo humano, ela é responsável por formar uma barreira protetora, controlar a absorção e penetração do meio externo para o interno, evitar perdas do meio interior para o exterior, além de revestir internamente e externamente o corpo humano (ARDA; GÖKSÜGÜR; TÜZÜN, 2014).

A pele está organizada em três camadas: epiderme que é a camada mais superficial e isenta de irrigação, derme que é a camada mais interna, irrigada por nervos, vasos sanguíneos e feixes de colágenos e a hipoderme camada adiposa que une a pele aos demais órgãos (WONG *et al.* 2015). A epiderme é formada por queratinócitos, melanócitos, células de Langerhans e as células ou discos de Merkel. A derme é composta por tecido conjuntivo, fibras de colágeno e elastina. E a hipoderme, última camada, é composta por adipócitos (KHAVKIN; ELLIS, 2011).

Figura 3 - As 3 camadas da pele: epiderme, derme e hipoderme.



Fonte: Adaptado de Khavkin; Ellis (2011, p.2).

A derme, camada responsável pela produção de colágeno, é dividida em duas subcamadas: a derme papilar superior e a derme reticular inferior. A derme papilar superior localiza-se abaixo da junção dermo-epidérmica, uma membrana que une a epiderme a derme, e é formada por feixes de colágeno, fibrócitos, fibras elásticas, terminações nervosas e vasos sanguíneos. Enquanto a derme reticular inferior é composta por fibras colágenas compactas, fibras elásticas mais espessas e redes vasculares e nervosas (KHAVKIN; ELLIS, 2011).

A pele é formada majoritariamente pelos tipos de colágenos (I, II, III, VI, XII e XIV), queratina, proteínas celulares e extracelulares. No envelhecimento normal da pele ocorre a diminuição do diâmetro e dos feixes de colágeno, com o passar do tempo a pele acaba perdendo a sua firmeza e tornando-se mais fina (WONG *et al.*, 2015). Dentre os componentes citados, o maior constituinte da pele é o colágeno. Os tipos de colágeno mais encontrados na pele são o tipo I e o III, eles são responsáveis pela resistência da pele (KHAVKIN; ELLIS, 2011).

O termo colágeno é utilizado para denominar uma família de 27 proteínas corporais que podem ser encontradas nos tecidos conjuntivos como: ossos, tendões, cartilagens, veias, pele, dentes, músculos e na camada córnea dos olhos (SILVA; PENNA, 2012). Os tipos de colágeno diferem em diversos aspectos, dentre eles: organização molecular, estabilidade e elasticidade. Além desses aspectos eles também podem ser divididos em formadores de fibrilas, associados a fibrilas, formadores de rede e de ancoragem. Os colágenos do tipo I, II, III, V e XI são classificados como formadores de fibrilas por possuírem a capacidade de formar longas fibrilas. Os colágenos do tipo IX, XII e XIV são classificados como associados a fibrilas por fazerem ligações entre as fibras de colágeno. O colágeno do tipo IV é classificado como formador de rede por organizar-se criando uma espécie de rede. O colágeno do tipo VII é classificado como ancorador por ser encontrado nas fibrilas que ancoram o colágeno tipo I à lâmina basal (OLIVEIRA, 2017).

O colágeno tipo I é o principal colágeno de muitos tecidos conjuntivos intersticiais como: pele, córnea, tendões e ligamentos. Na maioria dos órgãos nos quais está presente, o colágeno possui a função de proporcionar tração e rigidez. No osso, permite o suporte de

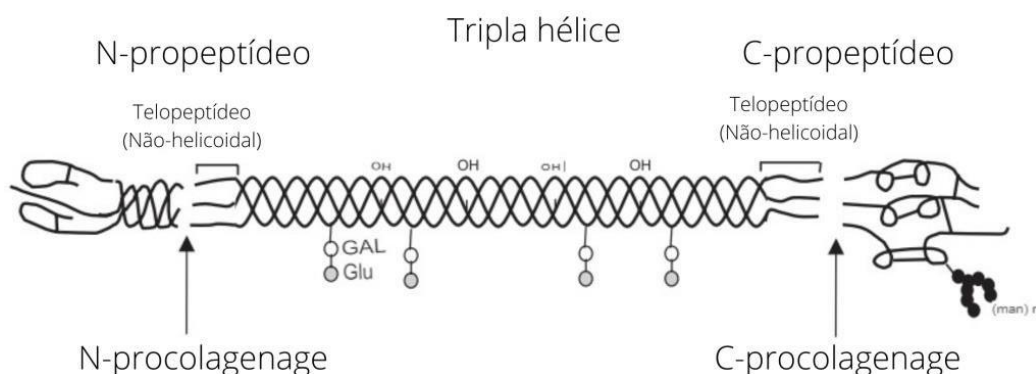
carga e evita a torção após a calcificação. O colágeno tipo III é bastante presente em tecidos elásticos e um importante componente para as fibras reticulares no tecido intersticial dos pulmões, fígado, derme, baço e vasos. Enquanto o colágeno tipo V forma boa parte da matriz óssea orgânica e pode funcionar como uma estrutura central das fibrilas com colágenos tipos I e III (GELSE; PÖSCHL; AIGNER, 2003).

A sua formação ocorre principalmente durante o desenvolvimento embrionário, os fibroblastos secretam o colágeno na forma de protocolágeno insolúvel, as laterais dessa molécula são formadas por peptídeos em formatos globulares contendo nitrogênio e carbonos terminais. Para que haja a produção do colágeno é necessário que haja a clivagem das extremidades do protocolágeno, esse processo ocorre na matriz celular após a liberação do protocolágeno em vesículas formadas pelo complexo de Golgi e é realizado pelas enzimas N e C peptidases (SILVA; PENNA, 2012).

A clivagem é uma etapa importante para a eliminação das extremidades volumosas da molécula, após essa etapa o protocolágeno passa a ser tropocolágeno e eles começam a se unir uns aos outros formando fibrinas. A molécula de colágeno é estabilizada por pontes de hidrogênio e ligações intermoleculares e a sua estrutura é formada por cadeias tripeptídicas. Uma vez formada, as cadeias de colágenos vão interagir entre si através de ligações cruzadas covalentes e intermoleculares para que haja a formação dos feixes, a junção das cadeias também vai permitir a interação entre grupos de aldeídos e aminos livres. A ligação cruzada oferece força e estabilidade para manter a robustez da estrutura (SILVA; PENNA, 2012).

Figura 4 - Estrutura molecular de colágenos fibrilares com os vários subdomínios, bem como os locais de clivagem para N- e C-procolagenases (Na imagem podemos ver a molécula de colágeno tipo I). Enquanto eles estão dispostos em tendões de maneira paralela, eles mostram uma estrutura supramolecular semelhante a uma rede disposta na cartilagem articular.

Figura 4 - Estrutura molecular de colágenos fibrilares com os vários subdomínios, bem como os locais de clivagem para N- e C-procolagenases.



Fonte: Adaptado de Gelse; Pöschl; Aigner (2003, p.4).

O colágeno é uma das proteínas mais abundantes no corpo humano, sendo assim, é a proteína mais disponível para interações e é responsável pela flexibilidade da pele. A sua conformação padrão permite que ele seja reparado assim que necessário, mas a glicação adiciona ligações cruzadas que interferem nesse mecanismo. Sendo assim, o colágeno é uma molécula vulnerável aos ataques dos AGEs e essa interação é um dos fatores responsável pelo envelhecimento precoce da pele (BARBOSA; OLIVEIRA; SEARA, 2008).

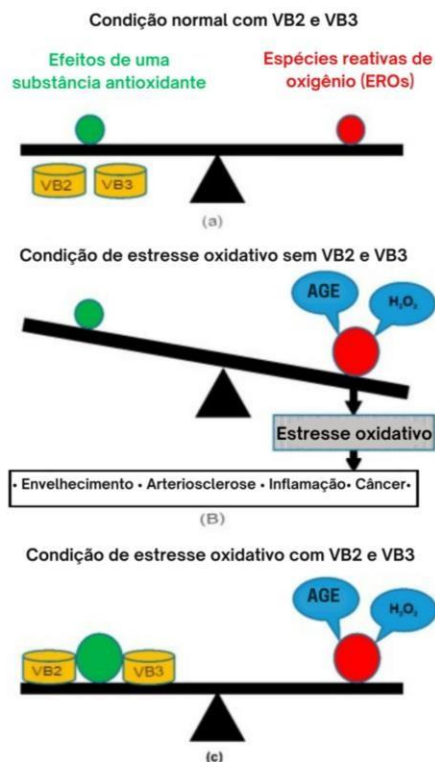
Alguns colágenos possuem o seu tempo de meia-vida bem estendido, o que resulta na acumulação de ligações cruzadas e alteração da molécula (NASH *et al.*, 2020). Posteriormente, essas alterações irão provocar mudanças estruturais e perda de função do colágeno, acarretando na diminuição da elasticidade dos tecidos e rigidez (GAUTIERI, 2016). Uma vez instauradas, a reparação das ligações cruzadas é quase impossível, por isso o melhor a ser feito é a prevenção (DANBY, 2010).

3.3 IMPLICAÇÕES DOS AGES SOBRE O ENVELHECIMENTO PRECOCE DA PELE

Os AGEs ligam-se a moléculas que possuem um grupamento amino livre, isso implica dizer que não só as proteínas serão afetadas pela glicação, como também as lipoproteínas e o DNA. Essas ligações afetam a estrutura molecular e, conseqüentemente, a sua funcionalidade (ASHRAF *et al.*, 2014). Devido a essa disponibilidade de ligação, os AGEs estão relacionados com diversas doenças como: diabetes, Alzheimer, doenças cardiovasculares, renais e cerebrovasculares e também, de maneira visível, à pele (WU *et al.*, 2021).

O envelhecimento da pele ocorre por fatores intrínsecos e extrínsecos. Os fatores intrínsecos são os mais importantes e estão relacionados com fatores genéticos, étnicos e com o gênero. Já os extrínsecos envolvem estilo de vida, como nutrição, alcoolismo e tabagismo, doenças associadas e, o de maior expressão, poluição e exposição à radiação UV. O alcoolismo e o tabagismo podem maximizar a agressão causada pela exposição ou causar danos em lugares não expostos (UMBAYEV, 2020).

Figura 5 - Importância do equilíbrio entre estresse oxidativo e efeitos antioxidantes.



(a) Há pouco efeito nas células quando os VBs são aplicados em uma condição livre de estresse. (b) Por outro lado, sob AGEs e H₂O₂ (Condições de estresse induzidas), a produção intracelular de EROS é aumentada. Tal estresse oxidativo pode levar ao envelhecimento, aterosclerose, inflamação e câncer. (c) No entanto, em um ambiente tão estressante, os VBs induzem a expressão de moléculas que exercem efeitos citoprotetores e suprimem a produção de EROS.

Fonte: Adaptado de Fujinami *et al.*, (2021, p.14)

Os maus hábitos alimentares, como fatores extrínsecos, estão relacionados intimamente com o envelhecimento precoce da pele, uma vez que, a ingestão exacerbada de carboidratos pode acarretar a formação de AGEs que irão afetar moléculas de construção e sustentação da mesma. Além disso, os hábitos alimentares de um indivíduo podem desencadear doenças e provocar estresse oxidativo que também afetarão a pele (ARGYROPOULOS, 2016; SCHAGEN, 2014).

O estresse oxidativo produz espécies reativas de oxigênio (EROs), estas podem ser induzidas também por poluição, exposição à radiação UV, drogas específicas e metais pesados. Os EROS são produzidos em condições normais no organismo e possuem funções regulatórias, mas são neutralizados pelos antioxidantes endógenos. Quando ocorre uma produção exacerbada perde-se o equilíbrio, os EROS provocam estresse oxidativo e vão ocorrer assim danos moleculares (VISTOLI *et al.*, 2013).

O estresse oxidativo pode ser causado por diversos fatores, sendo um deles a formação de EROS que é capaz de induzir a síntese de metaloproteinases da matriz (MMPs), uma enzima responsável pela degradação de macromoléculas incluindo o colágeno (NAVARRO *et*

al., 2006). Além de mediar processos inflamatórios e induzir a reação de Fenton que são capazes de provocar ainda mais a degradação do colágeno (SIES, 2015).

Os radicais livres são moléculas que possuem um par de elétrons livres permitindo que ela se aproxime de outras moléculas para capturar elétrons e completar seu orbital. Dentre os radicais livres o mais potente é o radical hidroxil ($\text{OH}\cdot$), ele inicia a reação de formação dos peróxidos lipídicos e radicais orgânicos. Esse radical pode ser formado também por intermédio dos metais de transição como o Cu^+ ou o Fe^{2+} , a partir do peróxido de hidrogênio na reação de Fenton (VASQUES, 2011).

Os AGEs são citados como provocadores da formação dos EROs, mas os EROs também podem desencadear a formação dos AGEs. Essas duas vias de formação merecem bastante atenção pelo fato da produção de EROs e o desencadeamento de inflamações propiciarem o desenvolvimento de diversas doenças relacionadas com esse ciclo de retroalimentação, e principalmente porque os hábitos alimentares atuais só contribuem cada vez mais para esta formação (VLASSARA; URIBARRI, 2014).

Como consequência da glicação, podemos citar a progressão do Alzheimer devido a glicação de proteínas presentes no tecido neuronal que estimula a agregação e diminui a habilidade cognitiva (KO *et al.*, 2015), a progressão da aterosclerose por facilitar a agregação dos degenerados basofílicos na parede miocárdica (NAKAMURA *et al.*, 1993), desenvolvimento de doenças autoimunes pela ativação de citocinas (SMITH *et al.*, 2017) e envelhecimento precoce pela glicação do colágeno.

O envelhecimento cutâneo causado está ligado com os ataques à proteína majoritária da pele e que possui aminoácidos mais reativos ao processo de glicação, o colágeno (ALMEIDA, 2015). Esse colágeno é responsável não somente por processos celulares como também pela estrutura mecânica e funcional do tecido epitelial. A reticulação dessa molécula provoca rigidez e torna a pele vulnerável a estímulos mecânicos (AVERY; BAILEY, 2006; HAITOGLOU *et al.*, 1992).

Como os AGEs também podem ser produzidos por rotas endógenas, o organismo dispõe de formas para mantê-los em equilíbrio. Para combater a glicação existem alguns processos como: desvios da rota de formação, para que haja um produto menos tóxico, como o D-lactato, por exemplo, e enzimas que promovem a quebra dos produtos de Amadori (GKOGKOLOU; BÖHM, 2012).

Além disso, como a formação de AGEs e EROs é uma via de mão dupla, os antioxidantes endógenos contribuem para esse equilíbrio pela neutralização do estresse oxidativo através da doação de elétrons. O fato é que, após a neutralização, esses antioxidantes precisam ser regenerados e repostos através da alimentação, e se o indivíduo não possuir bons hábitos alimentares ocorrerá o desequilíbrio e as consequências do excesso de AGEs se sobressaem (CARLSEN *et al.*, 2010).

Estudos de abordagens que diminuam os efeitos dos AGEs são necessários para garantir níveis sistêmicos controláveis e para que ocorra a diminuição de danos que poderiam ser causados. Como os níveis de antioxidantes endógenos caem de acordo com a idade, torna-se necessário atenção ao consumo dietético e/ou ainda é provável que o consumo de suplementos possa contribuir com a redução desses danos.

E, embora os AGEs e ALEs sejam responsáveis pelo desencadeamento de diversas doenças, abordar as consequências da glicação do colágeno e as suas repercussões no aspecto da pele são relevantes pois podem evidenciar processo de envelhecimento precoce como consequência da ação desses compostos. A busca por substâncias com propriedades antioxidantes não se dá apenas por questões estéticas, uma vez que as repercussões externas dão-se quando o desbalanceamento interno está bem exacerbados.

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura do tipo integrativa que tem como função sintetizar os dados dos trabalhos já publicados facilitando a aplicabilidade dos resultados na prática (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

4.2 PERGUNTA NORTEADORA

Em decorrência do envelhecimento precoce causado pela glicação da proteína de colágeno faz-se necessário a aplicação da seguinte pergunta norteadora: “A utilização de suplementos alimentares para amenizar os danos causados pelo excesso de AGEs (dietéticos e endógenos) sob a pele têm resultados relevantes?”

4.3 CRITÉRIOS PARA BUSCA ELETRÔNICA EM BASES DE DADOS

Após a escolha do tema e a formulação da pergunta norteadora, foram designadas as palavras chaves para a realização da pesquisa eletrônica dos artigos em bases de dados internacionais. Estas foram obtidas através dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS - BVS) que atenderam aos idiomas inglês, português e espanhol.

Foram utilizados, para busca dos artigos, os seguintes descritores e suas combinações: “*Advanced glycation end products*”, “*skin*”, “*nutrition*”, “*nutritional supplementation*”, “*food supplement*”, e palavra-chave “*nutraceuticals*” combinados com o operador booleano AND entre eles.

A pesquisa bibliográfica foi realizada no mês de outubro de 2022, baseada em artigos de estudos científicos publicados nos últimos cinco anos (2017-2022). A busca foi realizada nas seguintes bases de dados: *PubMed*, *Science Direct*, *Scopus* e *Springer Link* através da plataforma Periódicos Capes. Seguiu-se esquema baseado no Fluxograma PRISMA para revisões sistemáticas (PAGE *et al.*, 2021).

Como critérios de inclusão foram usados:

- a) Estudos de caráter experimental, disponíveis na íntegra;
- b) Nos idiomas português, inglês ou espanhol;
- c) Publicados no período de janeiro de 2017 a outubro de 2022;
- d) Estudos que tratassem de efeitos metabólicos dos AGEs sobre a pele especialmente sobre o colágeno;
- e) Estudos que relacionassem implementação de suplementos alimentares para redução do impacto dos AGEs sobre o envelhecimento cutâneo;

f) Os títulos deveriam se remeter aos descritores selecionados.

Foram excluídos da pesquisa:

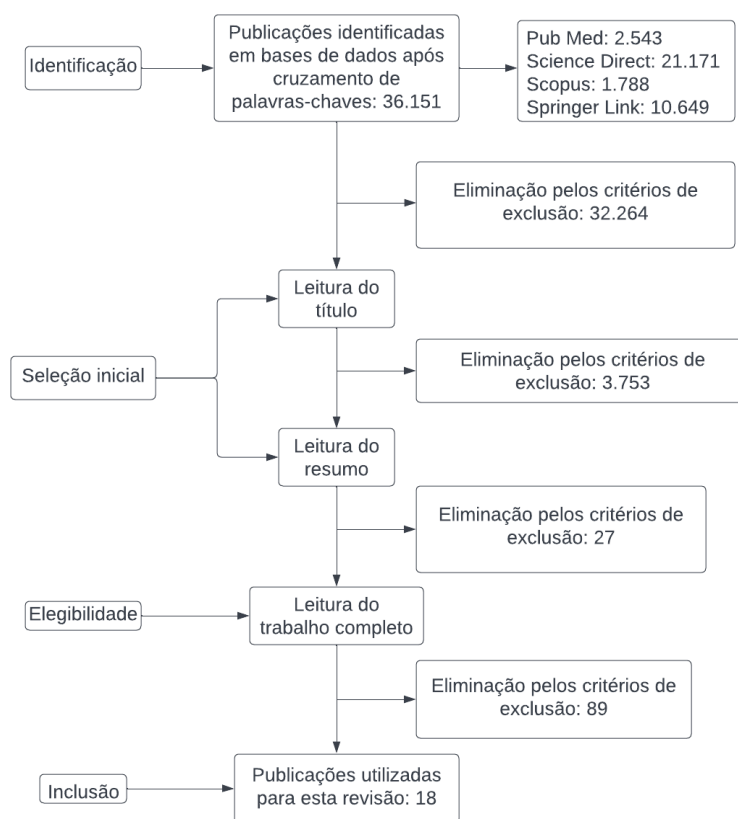
- a) Artigos de revisão, *short communications*, capítulos de livros e enciclopédias;
- b) Títulos/resumos que não atendessem os objetivos da revisão;
- c) Repetições dos estudos em mais de uma base de dados, excluindo-se as duplicatas, sendo computados uma única vez;
- d) Publicações que não se enquadram na temática dos AGEs com repercussões endógenas ou estudos em alimentos;
- e) Publicações que tratavam da relação dos AGEs com outras doenças e não abordaram sobre as consequências a nível cutâneo.

4.4 SELEÇÃO ELETRÔNICA E COLETA DE DADOS

A etapa inicial para seleção de artigos foi a leitura de títulos e resumos. A partir daí, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão a fim de descartar trabalhos não relacionados aos objetivos determinados (Figura 6).

Após esta etapa, os trabalhos selecionados foram lidos na íntegra para nova filtragem, os que não atenderam a nenhum objetivo da pesquisa eram excluídos e eleitos os trabalhos que atendessem aos critérios de inclusão pré-estabelecidos.

Figura 6 - Fluxograma da inclusão e exclusão de artigos baseado no fluxograma PRISMA (PAGE *et al.*, 2021).



Fonte: Elaborado pela autora, 2022.

4.5 ANÁLISE CRÍTICA DOS ESTUDOS INCLUSOS

Após a leitura final, foram coletadas informações quanto a: composto natural ou suplemento alimentar utilizado, tipo de estudo, método empregado, tratamento e mecanismo de ação anti-AGE e possíveis repercussões sobre a pele.

Como resultado foram considerados os possíveis mecanismos envolvidos que possam explicar os efeitos diretos na pele e como proposta de antienvelhecimento precoce, consequentemente quais ativos envolvidos e rotas metabólicas resultados trarão repercussões sobre o acúmulo dos AGEs e atuação deletéria.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Para a elaboração dessa revisão de literatura foram obtidos 18 estudos ao final do processo de busca eletrônica em bases de dados. Os materiais de estudo concentraram-se em extratos obtidos de vegetais, algas e cianobactérias, em sua maioria em nível de estudos *in vitro*. Os resultados obtidos nesta revisão estão expostos no quadro 1 apresentando o material e tipo de estudo, metodologia empregada e condições de tratamento e indicações sobre mecanismo de ação.

Quadro 1 – Mecanismos relacionados à atividade anti-glicação de compostos naturais na forma de suplementos alimentares.

(continua)

Material de estudo	Tipo de estudo	Método	Tratamento	Mecanismo de ação proposto	Referência
Suplementação de Coenzima Q10 associada ou não a dieta do mediterrâneo (Med)	<i>In vivo</i> com 20 pacientes	Design de estudo para determinar se a dieta Med + CoQ tem efeito favorável sobre o estresse oxidativo; Determinações bioquímicas; Medição de AGEs modificando os níveis de AGEs e a expressão de genes relacionados ao metabolismo de AGEs em idosos saudáveis.	Design de estudo: pacientes acima de 65 anos, 10 homens e 10 mulheres, não fumantes e sem condições clínicas subjacentes ou uso de suplementos. Dieta mediterrânea suplementada com CoQ10 (Dieta Med + CoQ; ubiquinona: 200 mg/d em cápsulas), dieta mediterrânea não suplementada com CoQ e dieta ocidental rica em gordura saturada; Determinações bioquímicas: amostras de soro em jejum e 4 horas depois da refeição. Avaliação do conteúdo de dAGEs e medição de soro de N-carboximetilisina (sML) e metilglioxal (sMG). Medição de AGEs com isolamento de células mononucleares e extração de RNA com PCR para expressão gênica.	A dieta com CoQ reduziu os níveis pós-prandiais de soro MG (sMG) e soro N-carboximetilisina (sML) e levou ao aumento de receptor 1 de AGE (AGER1) e glioxalase 1 (GloxI) de mRNA, é provável que esse resultado seja pelo aumento da expressão gênica relacionada ao metabolismo de AGEs, AGER1 e GlxI. As propriedades antioxidantes de AGER1 se devem ao fato de reduzir AGE nos espaços intra e extracelular.	Lopez-Moreno <i>et al.</i> , 2016
N-acetil-L-cisteína (NAC)	<i>In vivo</i> com 8 pacientes e <i>In vitro</i> com células HaCaT derivadas de queratinóticos	Medição dos níveis de AGEs no soro dos pacientes; ELISA e Western blot para expressão de RAGE e MMP-9;	Medição dos níveis de AGEs: células HaCaT com ausência ou presença de N-acetil-L-cisteína e detecção de AGEs por ELISA; Western blot: células HaCaT e	O estudo mostrou uma possível reação química entre MGO e NAC, assim, NAC deve reduzir o conteúdo de MGO, inibir a geração de AGEs e consequente lesão celular. Prova disso também foi que depois que as	Yang <i>et al.</i> , 2017

	humanos		anticorpo primário contra MMP-9 (1:2000), RAGE (1:1000) ou GAPDH.	células HaCaT da pele humana foram expostas ao MGO, a produção de AGEs aumentou significativamente no meio celular. No entanto, a geração de AGEs induzida por MGO foi marcadamente inibida pelo pré-tratamento com NAC.	
Extrato de folha de erva-cidreira.	<i>In vitro</i> na preparação do extrato folhas de erva-cidreira (<i>Melissa officinalis</i> ; LB) e atividade antiglicação e <i>in vivo</i> com 28 pacientes japoneses	Atividade antiglicação; Identificação e quantificação dos componentes ativos; Avaliação das alterações induzidas pela glicação na estrutura fibrosa de folhas de fibras de elastina; Avaliação da coloração induzida por glicação de folhas de fibras de colágeno; Ensaio clínico.	Extrato de LB (LBE) em água deionizada e componentes ativos de LBE identificados por HPLC. Atividade antiglicação com albumina de soro bovino e inibidor de AGEs (aminoguanidina) juntamente folhas de LB em diferentes concentrações e medida de fluorescência. Avaliação da coloração e glicação com folhas de fibra de colágeno e elastina incubadas com ribose. <i>In vivo</i>: pacientes entre 35 e 65 anos, sem doenças adjacentes ou uso de fármacos e/ou chás e suplementos de ervas. Grupos com chá LB ou chá de cevada (grupo controle) e estudo no período de pré-ingestão e pós-ingestão. Velocidade da onda de pulso braquial-tornozelo (baPWV), pressão arterial, elasticidade da pele, cor da pele e parâmetros hematológicos e bioquímicos no período pré-ingestão e no fim do estudo foram medidos	Componente ativo do extrato de LB (LBE) suprimiu reações associadas à glicação dependentes da dose, como aumento da fluorescência, amarelecimento das folhas de fibras de colágeno e degeneração da estrutura fibrosa das folhas de fibras de elastina. O estudo clínico confirmou o mecanismo visto que o grupo que fez uso do chá de LB teve melhor elasticidade da pele da bochecha em comparação com o grupo de controle	Yui <i>et al.</i> , 2017
Menaquinona de <i>Rhodococcus sp.</i>	<i>In vitro</i> com menaquinonas (MKs) extraídas de <i>Rhodococcus</i> s	Determinação do efeito antioxidante de MKs e CoQ10 (DPPH) e capacidade antiglicação com albumina sérica do soro bovino, metilglioxal,	Efeito antioxidante em diferentes concentrações com MKs e Q10 medidas por espectrofotômetro de fluorescência.;	O estudo mostrou efeito inibitório de MK8(H2) contra a formação de AGEs em modo dose-dependente. O ensaio de arginina-MGO demonstrou	Chen <i>et al.</i> , 2018

	p. B7740 verificando a atividade antiglicação e efeito antioxidante.	frutose e arginina. Todos os experimentos foram feitos em triplicata.	Ensaio antiglicação com albumina sérica bovina (60 mg/mL) com Q10 e MKs em diferentes concentrações com leitura em espectrofotômetro de fluorescência.	processo irreversível de glicação da proteína com efeito de inibição de AGEs mais significativo.	
Derivados de ácido elágico (EA) e kaempferol de xícaras de carvalho da Mongólia.	<i>In vitro</i> com o extrato bruto etanólico (ECE) e suas quatro frações (Frs I-IV) do pó de extrato da Mongólia	Análise da composição fenólica; Quantificação de EA e GA; Determinações das atividades inibitórias de a-amilase e a-glicosidase; Determinações da atividade inibitória de AGEs.	Análise UPLC-QTOF-MS/MS da composição fenólica; Quantificação de EA e GA por HPLC com extrato bruto etanólico (ECE); Determinação da atividade inibitória de a-amilase e a-glicosidase: amilase (3,185 unidades/mL) EA, ECE ou Frs I-IV em diferentes concentrações com leitura da absorbância; Determinações da atividade inibitória de AGEs: albumina sérica com detector de fluorescência.	A inibição de AGEs se deu devido a atividade antioxidante dos compostos fenólicos. Prova disso é que no estudo ECE e Frs II-III apresentou teor mais elevado de compostos fenólicos e consequentemente maior percentual de atividade inibitória.	Yin <i>et al.</i> , 2018
Extrato de <i>Larix kaempferi</i> (L K-ME)	<i>In vitro</i> usando extrato de metanol de pó de serra de <i>L. kaempferi</i> como LK-ME	Quantificação das concentrações de taxifolina em LK-ME; Monitoramento da produção de produtos finais de glicação avançada (AGEs)	Extração com metanol do pó de serra de <i>L. kaempferi</i> .; HPLC para quantificação; Monitoramento da produção de produtos finais de glicação: variadas concentrações de LK-ME, albumina sérica humana e proteínas de matriz (elastina e colágeno) com medida de fluorescência.	O extrato metanólico do larício japonês, <i>Larix kaempfer</i> (LK-ME) inibiu a glicação pela atenuação do estresse causado pela indução de TNF- γ e IL-8 de uma maneira dependente da dose. Sugere-se que a concentração real de taxifolina em LK-ME seja menor do que a estimada pelos valores de IC50 com base nos cálculos de ensaios de glicação, sugerindo que outros compostos contidos em LK-ME estão envolvidos na atividade antiglicação.	Muramatsu <i>et al.</i> , 2019
<i>Salvia</i>	<i>In vitro</i> visando avaliar a atividade	Ensaio antiglicação com albumina sérica do soro bovino e determinação	Atividade antiglicação (10 mg/mL) em albumina sérica bovina com	Considera-se que a aminoguanidina previne a formação de AGEs por	Ben Khedher <i>et al.</i> , 2020

<i>officinalis L.</i>	antioxidante e antiglicação da sálvia	do conteúdo do grupo carbonila e tiol; Determinação de atividade antioxidante (DPPH, TBARS e capacidade de quelação de íons ferrosos); Análise de substâncias antioxidantes CFT, TFT, ortodifenol, antocioninas de extrato metanólico de sálvia.	inibidor de AGEs aminoguanidina. Para a determinação da atividade antioxidante usou-se quatro concentrações diferentes de extrato metanólico de sálvia (SME) em curva espectrofotométrica. CFT, TFT, ortodifenol e antocioninas feitos com o extrato de SME;	reagir com intermediários e precursores da glicação de AGEs (como glioxal e metioglioxal) e por bloquear o rearranjo das porções de base de Schiff para formas finais de AGEs.	
<i>Stevia rebaudiana</i>	<i>In vitro</i> para investigar as propriedades antiglicação de <i>S. rebaudiana</i>	Determinação de CFT e TFT de extrato aquoso, metanólico e etanólico. Ensaio de atividade antioxidante (DPPH, ABTS, FRAP e RNS). Ensaio antiglicação (albumina); estimativa do teor de proteína carbonilada; Estimativa de frutossamina e do total de AGEs (fluorimetria); e Glicação <i>in vitro</i> do DNA plasmidial (pBR322).	O CFT e TFT realizado de todos os extratos; Teste de atividade antioxidante usou diferentes concentrações de todos os extratos em curva espectrofotométrica. Ensaio de albumina com extrato aquoso; Estimativa do teor de proteína carbonilada foram usados os três extratos; Glicação <i>in vitro</i> do DNA plasmidial com extrato etanólico.	Atividade antiglicação observada com redução de teor de frutossamina, carbonila e agregação de proteínas além do teor total de AGEs. Atividade antioxidante de compostos fenólicos totais devido a capacidade doadora de hidrogênio (antioxidante primário inibidor de radicais livres) e proteção contra os danos ao DNA (danos por oxidação) especialmente para o extrato aquoso.	Ali <i>et al.</i> , 2021
<i>Centella cordifolia</i> .	<i>In vitro</i> utilizando linhagens celulares do endotélio vascular humano e extrato metanólico de 3 espécies (<i>C. asiatica</i> , <i>C. cordifolia</i> e <i>C. erecta</i>)	Três espécies diferentes de <i>C. cordifolia</i> foram avaliadas com relação à inibição da fluorescência de AGEs mediada por glicação e dosagem de CFT e teste DPPH para capacidade antioxidante. Teste <i>in vitro</i> : Albumina de soro bovino (ASB) e proteínas de matriz (colágeno e fibronectina) queratinócitos humanos (HaCat); Detecção de fluorescência de AGEs e	Extratos com 332 µg/mL de concentração final. A atividade de eliminação do radical DPPH (10mg/ml). Atividade antiglicação <i>in vitro</i> (1mM) em albumina sérica bovina e proteínas de matriz (colágeno e fibronectina) com inibidores de AGEs (aminoguanidina e ácido clorogênico).	Associação entre CFT, atividade antioxidante e antiglicação, o que sugere que a inibição da formação de AGEs pode ser através da potência antioxidante dos compostos fenólicos.	Alqahtani <i>et al.</i> , 2021

		avaliação da atividade antiglicação; Ensaio de adesão celular em proteína de matriz glicada (EA.hy926, NIH3t3 e HaCat).			
Polissacarídeo de <i>Scenedesmus dimorphus</i> .	<i>In vivo</i> e <i>In vitro</i> , para analisar efeito protetor dos polissacarídeos <i>Scenedesmus dimorphus</i> (SDPs) como antioxidantes e agentes antienvhecimento em modelos de ratos envelhecidos	Extração e purificação de <i>S. dimorphus</i> ; Design experimental com modelo de envelhecimento induzido por D-galactose (D-gal) e coleta de sangue de ratos para teste de atividade antioxidante enzimática <i>in vivo</i> usando MDA (superóxido dismutase, catalase e peroxidase lipídica); Determinação de Produtos finais de glicação avançada fluorescentes (F-AGEs); Determinação da atividade sequestradora de radicais superóxido; Procedimento histopatológico de tecido de pele de rato.	Extração e purificação de <i>S. dimorphus</i> por método ultrassônico. O design experimental com seis grupos tendo oito ratos cada, tendo grupo controle e alguns tratados com D-gal (0,25 mg /g de peso corporal/dias) e SDP. Atividade antioxidante determinada pelo método colorimétrico e F-AGEs com o método de espectrofluorometria. Determinação da atividade sequestradora de radicais superóxido com leitura da absorbância.	A administração de SDP a ratos Wistar idosos pode reduzir os EROS, uma vez que o SDP como antioxidante pode eliminar OH• e O2•, inibindo assim a formação de AGE e peroxidação de lipídeos, isso reduz os níveis de MDA.	Armainia; Imelda, 2021
Componentes bioativos em algas	<i>In vitro</i> pesquisando a propriedade antiglicação na inibição de AGEs de componentes bioativos contidos em algas marinhas.	Determinação de CFT, TFT e taninos condensados; Atividade inibitória da formação de AGEs; Efeito de quebra de ligação cruzada e inibitório de colágeno.	CFT, TFT e taninos condensados com 38 extratos de algas marinhas (SWEs) em diferentes colorações e leitura da absorbância em diferentes concentrações. Teste de inibição da formação de AGEs com albumina de soro bovino e SWEs. Efeito inibitório: determinação por ELISA 1 mg/mL, colágeno, SWEs, albumina de soro bovino e inibidor de AGs (aminoguanidina). Efeito de quebra: ELISA 1 mg/mL, albumina de soro bovino e SWEs.	As algas marrons contêm alto teor de taninos condensados que sequestram os radicais formil (•CHO), hidroxila (•OH) e alcoxi (RO•), e também inibem efetivamente os AGEs ao capturar o dicarbonil compostos.	Cho <i>et al.</i> , 2021

Romã (<i>Punica granatum</i>).	<i>In vitro</i> com cultura de células HaCaT de queratinócitos humanos e extrato de romã (PE), e seus fenólicos ácido elágico (EA) e urolitina A (UA)	Efeito protetor de DNA contra danos ao DNA; Efeito protetor da pele contra citotoxicidade induzida por MGO, EROS e disfunções celulares em células HaCaT de queratinócitos humanos por ensaio de cicatrização.	Síntese de oligonucleotídeos de DNA e detecção de danos ao DNA por glicação de oligonucleotídeos e metioglioxal por HPLC e espectrometria de massa. Ensaio de EROS induzida por MGO em células HaCaT usando sonda fluorescente DCF-DA. Efeito protetor da pele com células HcCaT tratadas com PE e compostos fenólicos EA e UA;	A exposição ao MGO em diferentes concentrações prejudicou a integridade estrutural do DNA das células HaCaT e aumentou o nível de DNA com cauda. O tratamento de PE e PA protegeu o DNA celular HaCaT de danos induzidos por MGO reduzindo o DNA com cauda.	Guo <i>et al.</i> , 2021
Cianobactérias e microalgas.	<i>In vitro</i> com 12 amostras de extrato aquoso (AESs) de 10 espécies de cianobactérias e microalgas	AESs de cianobactérias e microalgas comestíveis; Determinação de CFT e propriedade antioxidante (poder de redução férrico e atividade de eliminação de radicais do ânion superóxido ($O_2^{\cdot -}$)); Propriedade antiglicação com albumina sérica do soro bovino, frutose e metilglioxal; Fermentação LAB na capacidade antioxidante e antiglicação.	AESs continha diferentes espécies cultivadas e centrifugadas, e o sobrenadante foi denominado AES; Poder de redução férrico; Atividade de eliminação de superóxido pelo método não enzimático NBT e em diferentes concentrações com espectrofotometria; Ensaio de albumina (30 mg/mL, 0,5 mL) com AES com leitura em fluorescência; Estirpes de subsp. lactis Uruma-SU1 e L. plantarum Uruma-SU4 foram usadas para testar o efeito da fermentação LAB em suspensões de 10 % (p/v) com contagem das bactérias em diferentes tempos.	Entre as espécies estudadas a <i>Dunaliella tertiolecta</i> apresentou o maior poder redutor de Fe. A atividade de eliminação de radicais $O_2^{\cdot -}$ foi alta em <i>P. carterae</i> . A atividade antiglicação nas seis amostras de cianobactérias e nas quatro amostras restantes de microalgas foi baixa. A atividade antiglicação no sistema de albumina não apresentou correlação com o efeito antioxidante.	Kaga <i>et al.</i> , 2021
Extrato aquoso de <i>P. nameko</i>	<i>In vitro</i> a partir do extrato de <i>P. nameko</i> preparados	Atividade antiglicação dos PNPs com albumina sérica do soro bovino e inibição dos Produtos Amadori; Danos oxidativos celulares com a	Extração de <i>P. nameko</i> em solução etanólica; Atividade antiglicação e inibição na formação de produtos amadori com	No estágio inicial da glicação tem-se a formação de uma base de Schiff, que ao se rearranjar forma Produtos Amadori, que é um isômero da base	Lin <i>et al.</i> , 2021

	polissacarídeos Pholiota nameko (PNPs)	linha celular de fibroblastos dérmicos humanos (Hs68) induzidos por metioglioxal.	albumina sérica (5 mg/mL). Células de Hs68 foram tratadas com PNPs e metioglioxal. Para avaliar a geração de EROS utilizou diferentes concentrações de PNPs e células Hs68 avaliadas em fluorescência.	de Schiff. O tratamento com PNPs reduziu a produção de produtos Amadori. O pré-tratamento de células Hs68 com PNPs aumentou a taxa de sobrevivência celular e protegeu contra danos celulares induzidos por MG. Isso ocorreu devido à diminuição do conteúdo intracelular de EROS. Os PNPs, portanto, atenuam os danos às células da pele e o estresse oxidativo resultante do estresse da glicação,	
Extratos de espinheiro marítimo	<i>In vitro</i> com extratos de espinheiro marítimo (<i>Hippophae rhamnoides</i> L.; HR), folha de espinheiro marítimo (HRL) e bagas de HR (HRB)	Preparação de extratos de RH; Determinação da formação de AGEs; Efeito inibitório na reticulação de AGEs; Determinação de CFT e teste DPPH e ABTS para atividade antioxidante.	HRL e HRB extraídos em etanol a 70% em diferentes concentrações; Formação de AGE em albumina sérica bovina (2 mg/mL) na presença ou ausência de extratos de HRL e HRB em diferentes concentrações com posterior leitura em fluorescência; Efeito inibitório com albumina sérica bovina marcadas com peroxidases na presença ou ausência de HRL e HRB e inibidor de AGEs (aminoguanidina); CFT com extratos misturados e leitura da absorbância; Atividade de eliminação do radical ABTS (7,4 mmol/L) e DPPH (0,1 mmol/L).	A incubação de BSA com os extratos hidroetanólicos inibiu a formação de AGEs, comprovados pelo cálculo de efeito inibitório, feitos de maneira dependente da concentração. O teste de reticulação comprovou que o colágeno permite o acúmulo de reações não enzimáticas entre a lisina de hélice tripla e a glicose para formar os Produtos Amadori na Reação de Maillard, sendo uma característica do processo de envelhecimento e esses produtos são posteriormente oxidados a AGEs.	Lee <i>et al.</i> , 2022
Extrato de Djulis (<i>Chenopodium formosanum</i>)	<i>In vitro</i> com o extrato de <i>Chenopodium formosanum</i> (CF)	Medição da capacidade antioxidante (ensaio de poder redutor e ensaio de eliminação de radicais livres DPPH, radical de ânion superóxido, peróxido de hidrogênio, radical hidroxila e	Capacidade antioxidante com extrato de CF em diluições seriadas e concentração seriada para o ensaio de poder redutor com	Os EROS e o estresse oxidativo resultam em pele danificada por meio da ativação da sinalização AP-1 e	Lyu <i>et al.</i> , 2022

).	e células Hs68	quelação de íons ferrosos); Exposição UV e Tratamento de AGEs e determinação do conteúdo total de colágeno com células Hs68; Expressão de Proteína por Análise de Western Blot,	determinação da absorbância; Exposição UV e tratamento de AGEs: células Hs68 de fibroblastos e N^o- (1-Carboximetil)-L-lisina (CML) irradiadas com UVB (80 mJ/cm²) e CF em diferentes concentrações; Expressão de Proteína por Análise de Western Blot: anti-imunoglobulina G-peroxidase de rábano foi usada como anticorpo secundário.	elevação de múltiplas MMPs. A radiação UV induz três MMPs diferentes, collagenase (MMP-1), estromelisina (MMP-3) e gelatinase (MMP-9) que quebram o colágeno e as fibras elásticas, resultando em fragmentação e desorganização. O extrato de CF inibiu a AP-1 induzida por UVB. Além disso, o tratamento com extrato de CF bloqueou a degradação do colágeno induzida por UVB inibindo a expressão de MMP-1, -3 e -9 em fibroblastos da pele humana e induzindo a expressão de TIMP-1 contra a atividade de MMPs.	
<i>Sideritis scardica</i> .	<i>In vitro</i> usando o extrato de <i>Sideritis scardica</i> (SSE) com posterior isolamento dos flavonoides e collagenase derivada de <i>C. histolyticum</i>	Os flavonoides isolados do SSE foram analisados quanto a inibição da collagenase A, inibição da formação de AGE e determinação da atividade antioxidante e antialérgica A. Immunoblotting	Isolamento de flavonoides do extrato de <i>Sideritis scardica</i> (SSE) em EtOH 50% para obtenção de EtOAc; Determinação da atividade de inibição com collagenase derivada de <i>C. histolyticum</i> (Wako) e EtOAc e leitura da absorbância; Inibição da formação de AGE com inibidor de AGEs (aminoguanidina); Atividade antioxidante A em comparação com ORAC; Atividade alérgica com células de leucemia basofílica de rato RBL-2H3; Immunoblotting com anticorpo	Os flavonoides de SSE numerados de 1 a 3 no estudo apresentaram atividades de inibição da collagenase, formação de AGE, antioxidante e antialérgica. O mecanismo proposto é de que 1-3 pode inibir a via de sinalização celular, levando à expressão de metaloproteinase-1 da matriz MMP-1 induzida por UVB e atenuar a reação alérgica causada pela ligação de AGE aos receptores presentes em células imunitárias evitando a liberação de quimiocinas como a histamina.	Sato <i>et al.</i> , 2022

			anti-MMP-1.		
Extrato de Flor de <i>Cirsium japonicum</i> .	<i>In vitro</i> e <i>in vivo</i> usando o extrato de flor de <i>C. japonicum</i> (CFE), bastante utilizado como fitoterápico e cultura de células 3D e <i>in vivo</i> por meio de um estudo clínico	Ensaio de glicação de elastina-A e albumina de soro bovino glicado A; Detecção de ligações cruzadas de colágeno-AGE; Estudo clínico; Ensaio de contração de gel de colágeno;	Ensaio de glicação: glicose, albumina de soro bovino e elastina com inibidor de glicação (aminoguanidina) em diferentes concentrações de CFE com avaliação da intensidade de fluorescência; Detecção de ligações cruzadas de colágeno-AGE: AGE-BSA modificado com aminoguanidina e CFE com apigenina e ácido clorogênico. Estudo clínico: 23 mulheres que aplicaram loção a 0,025% de CFE. Ensaio de contração: células de fibroblastos humano e gel de colágeno consistindo em 5 mg/ml de matriz de cultura 3-D colágeno.	Conforme a análise da fluorescência pode-se entender que o CFE inibiu a formação de AGEs. Também foi observado que o CFE quebrou ligações cruzadas de colágeno-AGEs e inibiu o aumento da expressão do gene da metaloproteinase-1 da matriz (MMP-1) por AGEs. Na condição de cultura 3D, o CFE restaurou a redução da contração do gel de colágeno. Somado a isso, a apigenina foi detectada como o principal constituinte ativo do CFE que possui efeitos antiglicação. No estudo clínico, mostrou-se que o CFE tem efeitos sobre as rugas e a elasticidade da pele.	Yoon <i>et al.</i> , 2022

Legenda: ABTS: ensaio de captura de radicais; AES: solução de extrato aquoso; BSA: soro albumina bovina; CFT: conteúdo fenólico total; CoQ10: coenzima Q10; DCF-DA: diacetato de fluoresceína de 2',7'-dicloro; DNA: ácido desoxirribonucleico; DPPH: 2,2-difenil-1-picrilhidrazil; ELISA: imunológica baseada em ensaio imunoenzimático; EROS: espécie reativa de oxigênio; FRAP: capacidade de redução férrica; F-AGEs: produtos finais de glicação avançada fluorescente; HaCat: linha celular de queratinócitos humanos; HPLC: cromatografia líquida de alta eficiência; Hs68: células dos fibroblastos da pele humana; IC50: concentração inibitória média; LK-ME: *Larix kaempferi*; MDA: malonaldeído; MGO: metilglioxa; MKs: menaquinonas; MMP-9: metaloproteinase da matriz **9**; MMP-1: metaloproteinase da matriz **1**; NAC: N-acetil-cisteína; NBT: redução do tetrazólio nitroazul; ORAC: capacidade de absorção de radicais de oxigênio; RNS: espécies reativas de nitrogênio; SDP: polissacarídeos de *Scenedesmus dimorphus*; TBARS: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; TFT: teor de flavonoides totais; UV: radiação ultravioleta; UVB: radiação ultravioleta B.

Fonte: Autoria própria (2022).

Atualmente os poucos compostos antiglicantes existentes possuem origem sintética e pouca eficácia e segurança comprovada. De maneira geral, eles atuam por competição nucleofílica impedindo a reação de glicação (EXYMOL, 2020). A comprovação do resultado de extratos naturais por estudos *in vitro* é de suma importância para o avanço de mais uma etapa até que o composto tenha a sua comercialização aprovada. Compostos bioativos derivados de alimentos e plantas podem modular a expressão gênica de receptores de AGES (RAGEs) e com isso reduzir o estresse oxidativo que induz a degradação de colágeno e antecipa as rugas.

Pôde-se observar, durante as pesquisas, que os artigos selecionados possuíam resumidamente dois tipos de atuação: atividade antioxidante, sendo ela envolvida com o sequestro de radicais livres e redução do estresse oxidativo, e atividade antiglicante, sendo esta envolvida com o impedimento da formação e ligação de AGEs, quebra das ligações cruzadas formadas e quelação de metais de transição.

No mecanismo de ação envolvendo a atividade antioxidante podemos citar os estudos desenvolvidos por Ali *et al.*, (2021), Alqahtani *et al.*, (2021), Cho *et al.*, (2021), Kaga *et al.*, (2021), Lee *et al.*, (2022) e Yin *et al.*, (2018) onde foram observados que a presença de compostos fenólicos, flavonoides e taninos condensados possuíam teor diretamente proporcionais a atividade antioxidante. Também foi observado capacidade de redução da oxidação das proteínas e redução de radicais livres.

Pode-se observar que boa parte dos artigos apresentaram a sua atividade antioxidante relacionada a presença de compostos polifenólicos, isso pode ser explicado pela abundância desses fitoquímicos no reino vegetal, como também na dieta humana. Dentro desse grupo, os flavonoides são os mais conhecidos e estudados e possuem atividade eliminadora de radicais hidroxila e peroxila, e do ânion superóxido, além de poderem apresentar também capacidade de quelantes de íons metálicos (ZENG *et al.*, 2013).

Armaini; Imelda, (2021) mostraram o aumento da atividade dos antioxidantes endógenos SOD e CAT após a utilização de *Cenadesmus*, contribuindo assim para o equilíbrio entre os antioxidantes e os AGEs. Também foi observado a diminuição da peroxidase lipídica e um alto poder de redução de radicais hidroxilas e superóxido, bem como nos estudos de Ben Khedher *et al.*, (2020) que ainda puderam observar a capacidade quelante ferrosa do extrato de *Sálvia officinalis*. Já em Chen *et al.*, (2018), Lin *et al.*, (2021), Lyu *et al.*, (2022) e Sato *et al.*, (2022) foram relatadas atividade antioxidante relacionada ao sequestro de radicais livres e redução do estresse oxidativo.

SOD e CAT são duas das principais enzimas endógenas responsáveis por converter radicais ânions em peróxidos de hidrogênio e oxigênio, e que possuem a sua atividade diminuída com o avanço da idade, excesso de EROs e estresse oxidativo por serem a primeira linha de defesa contra eles (ARMAINI; IMELDA, 2021). O estresse oxidativo ocorre quando

os sistemas de defesa antioxidante estão em desequilíbrio com os oxidantes desencadeando processos inflamatórios (BARREIROS *et al.*, 2003).

No mecanismo de ação envolvendo a atividade antiglicante podemos citar os estudos desenvolvidos por Ali *et al.*, (2021) onde observou-se a inibição da formação de AGEs, quebra das ligações cruzadas formadas e impedimento da interação pelo bloqueio do grupo carbonila do açúcar redutor. Em Muramatsu *et al.*, (2019) pode-se observar atividade apenas relacionada ao impedimento da formação de AGEs e em Cho *et al.*, (2021) e Lee *et al.*, (2022) observou-se a inibição da formação de AGEs e quebra das ligações cruzadas formadas. No entanto, em Yin *et al.*, (2018) e Yui *et al.*, (2017) observou-se também a inibição da formação de AGEs, mas apenas na fase inicial da glicação.

Em Alqahtani *et al.*, (2021), Chen *et al.*, (2018), Guo *et al.*, (2021), Kaga *et al.*, (2021) e Yang *et al.*, (2017) também pode-se observar a inibição da formação de AGEs e atenuação da glicação induzida por metilglioxal, um dos precursores de AGEs. Ben Khedher *et al.*, (2020) trouxe resultados relacionados a reação com intermediários e precursores de glicação de AGEs além do bloqueio do rearranjo das bases de Schiff em formas finais de AGEs.

Até que haja a glicação dos AGEs com os compostos biológicos, esse mecanismo pode ser amenizado ou inibido pela utilização de compostos que se ligem aos AGEs, que evitem a formação de seus precursores e que provoquem a quebra das ligações já formadas. As ligações cruzadas realizadas pelos AGEs reduzem a elasticidade e flexibilidade do tecido. Sendo assim, o desenvolvimento de compostos que possuem a capacidade de quebra de ligações cruzadas de glicação são uma ótima estratégia para manter um bom aspecto à pele (ALI *et al.*, 2021); (CHO *et al.*, 2021) e (MURAMATSU *et al.*, 2019).

Em Armaini; Imelda, (2021) e Lyu *et al.*, (2022) observou-se a diminuição da degradação da matriz extracelular que leva ao aumento das enzimas metaloproteinase de matriz (MMPs). Em Sato *et al.*, (2022) também foi relatado inibição da expressão das MMPs, além da inibição da atividade enzimática da collagenase responsável pela decomposição da molécula de colágeno. Yoon *et al.*, (2022) obteve resultados relacionados a inibição da expressão das MMPs, prevenção da glicação da elastina e quebra das ligações cruzadas formadas pelos AGEs.

As MMPs causam degradação do tecido da derme e são responsáveis pela quebra de vários tipos de colágeno e elastina, transformando-os em pequenos fragmentos. Essa degradação traz danificações à pele podendo serem vistas pelo aparecimento de rugas, perda de elasticidade, manchas e firmeza da pele. Compostos que promovem a inibição das MMPs e indução da síntese de colágeno possuem estudos promissores (ARMAINI; IMELDA, 2021).

Em relação aos componentes de dieta, verificou-se em Lopez-Moreno *et al.*, (2016) que a dieta do tipo mediterrânea suplementada com CoQ10 favoreceu a diminuição do estresse oxidativo no estado pós-prandial, que é o estado que os humanos passam em seu maior tempo. Além disso, a suplementação possui a atividade antioxidante como foco do trabalho e consegue atuar reduzindo a expressão gênica do receptor dos AGEs.

Existem diversos tipos de estresse oxidativo que são eles: estresse oxidativo nutricional, estresse oxidativo dietético estresse oxidativo pós-prandial, estresse oxidativo fisiológico, estresse fotooxidativo, envolvendo radiação ultravioleta (UV-A, UV-B) e infravermelho-A, estresse nitrosativo e estresse redutor (SIES, 2015).

O controle desses danos obedece 4 classes: primária, auxiliar, quelantes e proteínas ligantes de metal e sistema de reparo. A primária inclui sistemas enzimáticos, não enzimáticos e alguns antioxidantes dietéticos que atuam destoxificando radicais. (HERMES-LIMA, 2004). O auxiliar inclui a glutathione redutase e a glicose-6-fosfato desidrogenase como enzimáticos e como não enzimáticos inclui o ascorbato, estes auxiliam o sistema primário. O de quelantes inclui citrato, flavonóides e polifenóis, enquanto o proteico inclui ferritina, transferrina e ceruloplasmina, estes impedem a participação da reação de geração de radicais livres. (HALLIWEL e GUTTERIDGE, 2000). E por fim o sistema de reparo em lipídeos que inclui o carbonil redutase e em DNA a glicosidase que são responsáveis por manter o equilíbrio evitando o acúmulo de danos.

Estudos *in vivo* com animais e ensaios clínicos iniciais em humanos foram conduzidos, Lopez-Moreno *et al.*, (2016) mostrou que os níveis dos AGEs estão diretamente ligados com a dieta e que a suplementação de CoQ10 trouxe benefícios associados para a redução de AGEs. A CoQ10 é biosintetizada e bastante presente na membrana mitocondrial interna, membrana do complexo de Golgi e membrana dos lisossomos. A partir dos trinta anos, a sua produção endógena é pausada e os seus níveis sofrem um declínio, por isso a sua suplementação torna-se necessária. O ciclo redox da ubiquinona é capaz de doar dois elétrons, por isso ela possui um grande poder antioxidante (BARREIROS *et al.*, 2003).

6. CONCLUSÃO

Foi possível neste trabalho identificar possíveis ativos que podem atenuar o estresse oxidativo e a ação dos AGEs sobre a pele. Além disso, pode-se verificar quais os principais mecanismos de ação envolvidos, sendo destacado a atividades antioxidantes como a principal responsável e que se correlaciona com as atividades antiglicantes.

Os compostos fenólicos foram os mais relevantes neste processo, testados na forma de extratos únicos e com isolados, e ainda na forma de suplementos. Esses novos compostos podem ser promissores quando usados como instrumento valioso para o combate aos danos oxidativos dos AGEs associados a dietas e nutrientes específicos.

A busca por substâncias naturais pode ser explicada pela existência de substâncias sintéticas, mas que possuem reações adversas e por isso não são bem aceitas. Essas informações conduzirão novos caminhos para o desenvolvimento de suplementos, dermocosméticos e nutricosméticos.

Ainda assim, as informações presentes na literatura são difíceis de fazer comparações, por isso faz-se necessário que as revisões sejam direcionadas a pontos mais específicos para que as lacunas possam ser preenchidas.

REFERÊNCIAS

- ALI, A. *et al.* Antioxidation and Antiglycation Properties of a Natural Sweetener: Stevia rebaudiana. **Sugar Tech**, v. 24, p. 563-575, 2022. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s12355-021-01023-0>>. Acesso em: 12 de set. 2022.
- ALMEIDA, M. **Papel da glicação do colágeno I e da alta concentração de glicose sobre a migração de fibroblastos**. Tese (Doutorado em Biologia Celular e Tecidual) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015. Disponível em: <<https://teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42134/tde-25022016-120911/pt-br.php>>. Acesso em: 06 de out. 2022.
- ALQAHTANI, A. S. *et al.* Attenuation of methylglyoxal-induced glycation and cellular dysfunction in wound healing by Centella cordifolia. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 28, n. 1, p. 813–824, jan. 2021. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319562X20305787>>. Acesso em: 12 de nov. 2022.
- ANWAR, S. *et al.* A review on mechanism of inhibition of advanced glycation end products formation by plant derived polyphenolic compounds. **Molecular Biology Reports**, v. 48, n. 1, p. 787–805, jan. 2021. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s11033-020-06084-0>>. Acesso em: 06 de out. 2022.
- ARDA, O.; GÖKSÜĞÜR, N.; TÜZÜN, Y. Basic histological structure and functions of facial skin. **Clinics in Dermatology**, v. 32, n. 1, p. 3–13, 1 jan./fev. 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24314373/>>. Acesso em: 09 de nov. 2022.
- ARGYROPOULOS, A. *et al.* Alterations of Dermal Connective Tissue Collagen in Diabetes: Molecular Basis of Aged-Appearing Skin. **PLoS One**, v. 11, n. 4, p. 1-17, abr. 2016. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0153806>>. Acesso em: 12 de out. 2022.
- ARMAINI, A.; IMELDA, I. The protective effect of Scenedesmus dimorphus polysaccharide as an antioxidant and antiaging agent on aging rat model induced by D-galactose. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 11, n. 5, maio 2021. Disponível em: <https://japsonline.com/abstract.php?article_id=3364&sts=2>. Acesso em: 12 de out. 2022.
- ASHRAF, J. *et al.* Physicochemical analysis of structural alteration and advanced glycation end products generation during glycation of H2A histone by 3-deoxyglucosone. **IUBMB Life**, v. 66, n. 10, p. 686–693, out. 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25380060/>>. Acesso em: 06 de out. 2022.
- AVERY, N.; BAILEY, A. The effects of the Maillard reaction on the physical properties and cell interactions of collagen. **Pathologie Biologie**, v. 54, n. 7, p. 387–395, set. 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16962252/>>. Acesso em: 09 de set. 2022.
- BARBOSA, J.; OLIVEIRA, S.; SEARA, L. O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, p. 940–950, ago. 2008. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abem/a/tYzW8XKJFvn5GTb638YY68R/>>. Acesso em: 12 de out. 2022.

BARBOSA, J. *et al.* Determination of advanced glycation (ages) and lipoxidation (ales) end products in foods and biological systems: advances, challenges and perspectives. **Química Nova**, v. 39, n. 5, p. 608-620, 2016. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/qn/a/Zm3xXqVPwnDG6SZqZ8C7LqL/abstract/?lang=en>>. Acesso em: 06 de out. 2022.

BARREIROS, A. *et al.* Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 4, p. 629-643, jul./ago. 2010. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/rn/a/Fvg4wkYjZPgFs95f4chVjx/#:~:text=O%20estresse%20oxidativo%20decorre%20de,resultante%20do%20metabolismo%20de%20oxig%C3%AAnio.>>. Acesso em: 12 de set. 2022.

BEN KHEDHER, M. *et al.* Inhibition of Protein Glycation by Combined Antioxidant and Antiglycation Constituents from a Phenolic Fraction of Sage (*Salvia officinalis* L.). **Plant Foods for Human Nutrition**, v. 75, n. 4, p. 505–511, ago. 2020. Disponível em:

<<https://link.springer.com/article/10.1007/s11130-020-00838-8>>. Acesso em: 06 de out. 2022.

BROWNLEE, M. Advanced Protein Glycosilation in Diabetes and Aging. **Annual Review of Medicine**, v. 46, p. 223-234, fev. 1995. Disponível em:

<https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.med.46.1.223?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed>. Acesso em: 12 de set. 2022.

CARLSEN, M. *et al.* The total antioxidant content of more than 3100 foods, beverages, spices, herbs and supplements used worldwide. **Nutrition Journal**, v. 9, n. 3, p. 1-11, jan. 2010. Disponível em: <<https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2891-9-3>>. Acesso em: 12 de set. 2022.

CHEN, Y. *et al.* Characterization of MK8(H2) from *Rhodococcus* sp. B7740 and Its Potential Antiglycation Capacity Measurements. **Marine Drugs**, v. 16, n. 10, p. 1-13, set./out. 2018.

Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1660-3397/16/10/391>>. Acesso em: 06 de out. 2022.

CHO, C. *et al.* Evaluation of the Relationship Between Bioactive Components in Seaweeds and Advanced Glycation End-Products Inhibitory Activities Using Principal Component Analysis. **Plant Foods for Human Nutrition**, v. 76, n. 3, p. 326–333, set. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34279786/>>. Acesso em: 06 de out. 2022.

DANBY, F. Nutrition and aging skin: sugar and glycation. **Clinics in Dermatology**, v. 28, n. 4, p. 409–411, jul./ago. 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20620757/>>. Acesso em: 12 de nov. 2022.

DELGADO-ANDRADE, C.; FOGLIANO, V. Dietary Advanced Glycosylation End-Products (dAGEs) and Melanoidins Formed through the Maillard Reaction: Physiological Consequences of their Intake. **Annual Review of Food Science and Technology**, v. 9, n. 1, p. 271–291, mar. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29350563/>>. Acesso em: 06 de nov. 2022.

EXSYMOL. **Literatura Técnica Glycoxil®**. Disponível em:

<<https://www.biotecdermo.com.br/wp-content/uploads/2019/01/Glycoxil.pdf>>. Acesso em: 12 de out. 2022.

FERNANDO, D. *et al.* Development and Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Role of Advanced Glycation End Products. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 20, p. 1-19, 2019. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/20/20/5037>>. Acesso em: 09 de set. 2022.

FUJINAMI, K. *et al.* Anti-Aging Effects of Polyoxometalates on Skin. **Applied Sciences**, v. 11, n. 24, p. 1-16, 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2076-3417/11/24/11948>>. Acesso em: 12 de out. 2022.

GAUTIERI, A. *et al.* Advanced glycation end-products: Mechanics of aged collagen from molecule to tissue. **Matrix Biology**, v. 59, p. 95–108, maio 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0945053X16301688>>. Acesso em: 12 de out. 2022.

GELSE, K. Collagens—structure, function, and biosynthesis. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 55, n. 12, p. 1531–1546, nov. 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14623400/>>. Acesso em: 11 de out. 2022.

GILL, V. *et al.* Advanced Glycation End Products (AGEs) May Be a Striking Link Between Modern Diet and Health. **Biomolecules**, v. 9, n. 12, p. 1-21, 2019. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2218-273X/9/12/888>>. Acesso em: 12 de out. 2022.

GKOGKOLOU, P.; BÖHM, M. Advanced glycation end products: Key players in skin aging? **Dermato-Endocrinology**, v. 4, n. 3, p. 259–270, jul./dez. 2012. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/derm.22028>>. Acesso em: 11 de nov. 2022.

GUO, H. *et al.* Pomegranate (*Punica granatum*) extract and its polyphenols reduce the formation of methylglyoxal-DNA adducts and protect human keratinocytes against methylglyoxal-induced oxidative stress. **Journal of Functional Foods**, v. 83, p. 1-11, 2021. Disponível em: <https://digitalcommons.uri.edu/bps_facpubs/323/>. Acesso em: 12 de out. 2022.

HAITOGLOU, C. *et al.* Altered cellular interactions between endothelial cells and nonenzymatically glucosylated laminin/type IV collagen. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 267, n. 18, p. 12404–12407, jun. 1992. Disponível em: <[https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(18\)42287-9/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(18)42287-9/pdf)>. Acesso em: 11 de nov. 2022.

HALLIWEL, I.; GUTTERIDGE, J. **Free radicals in biology and medicine**. 3 ed. London: Oxford University Press, 2015. Disponível em: <<https://academic.oup.com/book/40045/login-purchase>>. Acesso em: 12 de nov. 2022.

HERMES-LIMA, M. Oxydative stress and medical sciences (chapter 12 and 13). In: STOREY, K. **Functional Metabolism Regulation and Adaptation**. New Jersey: Wiley-Iiss, Inc., 2004. p. 319-368. Disponível em: <<https://download.e-booksshelf.de/download/0000/5844/16/L-G-0000584416-0002361372.pdf>>. Acesso em: 13 de out. 2022.

HOFMANN, M. *et al.* Rage mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. **50 Cell**, v. 97, n. 7, p. 889-901, jun. 1999. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80801-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80801-6)>. Acesso em: 12 de out. 2022.

HUDSON, B. *et al.* Effects of novel polymorphisms in the RAGE gene on transcriptional regulation and their association with diabetic retinopathy. **Diabetes**, v. 50, n. 6, p. 1505–1511, jun. 2001. Disponível em:

<<https://diabetesjournals.org/diabetes/article/50/6/1505/11189/Effects-of-Novel-Polymorphisms-in-the-RAGE-Gene-on>>. Acesso em: 12 de nov. 2022.

HUGHES, M. *et al.* Dietary Antioxidant Capacity and Skin Photoaging: A 15-Year Longitudinal Study. **Journal Of Investigative Dermatology**, v. 141, n. 4, p. 1111-1118. abr. 2021. Disponível em: <[https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(20\)31840-6/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(20)31840-6/fulltext)>. Acesso em: 12 de out. 2022.

JJEZEK, P.; HLAVATA, L. Mitochondria in homeostasis of reactive oxygen species in cell, tissues, and organism. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 37, n. 12, p. 2478- 2503, dez. 2005. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1357272505001998?via%3Dihub>>. Acesso em: 13 de nov. 2022.

JUNQUEIRA, L.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 12 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

KAGA, Y. *et al.* The effects of fermentation with lactic acid bacteria on the antioxidant and anti-glycation properties of edible cyanobacteria and microalgae. **LWT**, v. 135, jan. 2021. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0023643820310185>>. Acesso em: 12 de set. 2022.

KHAVKIN, J.; ELLIS, A. Aging Skin: Histology, Physiology, and Pathology. **Facial Plastic Surgery Clinics of North America**, v. 19, n. 2, p. 229–234, maio 2011. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21763983/>>. Acesso em: 12 de out. 2022.

KO, S. *et al.* The Possible Mechanism of Advanced Glycation End Products (AGEs) for Alzheimer's Disease. **PLoS ONE**, v. 10, n. 11, p. 1-16, nov. 2015. Disponível em:

<<https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0143345&type=printable>>. Acesso em: 12 de out. 2022.

LEE, B. RAGE ligands induce apoptotic cell death of pancreatic β -cells via oxidative stress. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 26, n. 6, p. 813-818, dez. 2010. Disponível em: <<https://www.spandidos-publications.com/ijmm/26/6/813#>>. Acesso em: 12 de out. 2022.

LEE, H. *et al.* Inhibitory effect of sea buckthorn extracts on advanced glycation endproduct formation. **Food Chemistry**, v. 373, mar. 2022. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814621023700?via%3Dihub>>. Acesso em: 12 de nov. 2022.

LIN, H. *et al.* Effect of Pholiota nameko Polysaccharides Inhibiting Methylglyoxal-Induced Glycation Damage In Vitro. **Antioxidants**, v. 10, n. 10, p. 1-15, set./out. 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2076-3921/10/10/1589>>. Acesso em: 09 de out. 2022.

LOPEZ-MORENO, J. *et al.* Mediterranean Diet Supplemented With Coenzyme Q₁₀ Modulates the Postprandial Metabolism of Advanced Glycation End Products in Elderly Men

and Women. **The Journals of Gerontology Series A**, v. 73, n. 3, p. 340-346, mar. 2018. Disponível em: <<https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/73/3/340/2328602?login=false>>. Acesso em: 16 de nov. 2022.

LYU, J. *et al.* Protective Effect of Djulis (*Chenopodium formosanum*) Extract against UV- and AGEs-Induced Skin Aging via Alleviating Oxidative Stress and Collagen Degradation. **Molecules**, v. 27, n. 7, p. 1-20, abr. 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1420-3049/27/7/2332>>. Acesso em: 12 de out. 2022.

MURAMATSU, D. *et al.* Cell cytotoxicity and anti-glycation activity of taxifolin-rich extract from Japanese larch, *Larix kaempferi*. **Heliyon**, v. 5, n. 7, p. 1-7, jul. 2019. Disponível em: <[https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440\(19\)35707-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS240584401935707X%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440(19)35707-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS240584401935707X%3Fshowall%3Dtrue)>. Acesso em: 12 de set. 2022.

NAKAMURA, Y. *et al.* Immunohistochemical localization of advanced glycosylation end products in coronary atheroma and cardiac tissue in diabetes mellitus. **The American Journal of Pathology**, v. 143, n. 6, p. 1649–1656, dez. 1993. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1887270/>>. Acesso em: 12 de out. 2022.

NASH, A. *et al.* Lysine–arginine advanced glycation end-product cross-links and the effect on collagen structure: A molecular dynamics study. **Proteins**, v. 89, n. 5, p. 521–530, maio 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8048459/>>. Acesso em: 02 de nov. 2022.

NAVARRO, V. *et al.* A participação das metaloproteinases da matriz nos processos fisiopatológicos da cavidade bucal. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 35, n. 4, p. 233-238, 2006. Disponível em: <<https://www.revodontolunesp.com.br/article/588017de7f8c9d0a098b4951/pdf/rou-35-4-233.pdf>>. Acesso em: 12 de nov. 2022.

NGUYEN, H.; KATTA, R. Sugar Sag: Glycation and the Role of Diet in Aging Skin. **Skin Therapy Letter**, v. 20, n. 6, p. 1–5, nov. 2015. Disponível em: <<https://www.skintherapyletter.com/aging-skin/glycation/>>. Acesso em: 02 de nov. 2022.

OLIVEIRA, O. *et al.* A influência da alimentação no envelhecimento e nas desordens estéticas: uma revisão integrativa. **Research, Society And Development**, v. 10, n. 12, p. 1-10, 2021. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/20333/18153>>. Acesso em: 12 de set. 2022.

OLIVEIRA, V. *et al.* Colágeno: características gerais e produção de peptídeos bioativos -uma revisão com ênfase nos subprodutos do pescado. **Acta of Fisheries and Aquatic Resources**, v. 5, n. 2, p. 56–68, 2017. Disponível em: <<https://periodicos.ufs.br/ActaFish/article/download/5833/5614>>. Acesso em: 12 de out. 2022.

PAGE, M. *et al.* PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **Thebmj**, v. 372, n. 160, 2021. Disponível em: <<https://www.bmj.com/content/bmj/372/bmj.n160.full.pdf>>. Acesso em: 12 de out. 2022.

PEDROSA, M. **Modulação dietoterápica da microbiota na disbiose intestinal**. 2018. 17 f. Monografia (Bacharelado em Nutrição) - Centro Universitário de Brasília, Faculdade de Ciências da Educação, Brasília, 2018. Disponível em: <<https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/235/12688/1/21507093.pdf>>. Acesso em: 23 de out. 2022.

PERSAUD, T.; MOORE, K. **Embriologia básica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

PETRUK, G. *et al.* Antioxidants from Plants Protect against Skin Photoaging. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2018, p. 1-12, ago. 2018. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/omcl/2018/1454936/>>. Acesso em: 12 de nov. 2022.

REN, G. *et al.* Explore the reaction mechanism of the Maillard reaction: a density functional theory study. **Journal of Molecular Modeling**, v. 21, n. 132, maio 2015. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00894-015-2674-5>>. Acesso em: 12 de out. 2022.

SATO, F. *et al.* Anti-skin Aging Activities of *Sideritis scardica* and 3 Flavonoids With an Uncommon 8-Hydroxyl Moiety. **Natural Product Communications**, v. 17, n. 5, p. 1-10, 2022. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1934578X221094910?icid=int.sj-full-text.similar-articles.6>>. Acesso em: 23 de out. 2022.

SCHAGEN, S. *et al.* Discovering the link between nutrition and skin aging. **Dermato-Endocrinology**, v. 4, n. 3, p. 298–307, jul. 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.4161/derm.22876>>. Acesso em: 12 de out. 2022.

SHARMA, C. *et al.* Advanced glycation End-products (AGEs): an emerging concern for processed food industries. **Journal of Food Science and Technology**, v. 52, n. 12, p. 7561–7576, dez. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26604334/>>. Acesso em: 12 de set. 2022.

SHIBAO, J.; BASTOS, D. Produtos da reação de Maillard em alimentos: implicações para a saúde. **Revista de Nutrição**, v. 24, n. 6, p. 895–904, dez. 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1415-52732011000600010>>. Acesso em: 23 de out. 2022.

SIES, H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. **Redox Biology**, v. 4, p. 180–183, abr. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25588755/>>. Acesso em: 23 de out. 2022.

SILVA, E.; SEARA, L; SILVA, R. Produtos de glicação avançada e desenvolvimento da aterosclerose. **Nutrição Brasil**, v. 15, n. 4, p. 219–228, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.33233/nb.v15i4.452>>. Acesso em: 12 de nov. 2022.

SILVA, T.; PENNA, B. Chemical characteristics and functional properties of collagen. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, São Paulo, v. 71, n. 3, p. 530-539, 2012. Disponível em: <<https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/122273/ISSN0073-9855-2012-71-03-530-539.pdf>>. Acesso em: 12 de out. 2022.

SMITH, P. *et al.* The false alarm hypothesis: Food allergy is associated with high dietary advanced glycation end-products and proglycating dietary sugars that mimic alarmins.

Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 139, n. 2, p. 429–437, fev. 2017.
Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27544741/>>. Acesso em: 16 de set. 2022.

SOUZA, M.; SILVA, M.; CARVALHO, R. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102–106, mar. 2010. Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26761761/>>. Acesso em: 16 de out. 2022.

SOUZA, S. *et al.* Revisão de literatura sobre o envelhecimento da pele através da glicação. **Anais... XVI Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e XII Encontro Latino Americano de Pós-Graduação**, São Paulo, 2012. Disponível em:
<http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC_2012/anais/arquivos/RE_0256_0843_01.pdf>. Acesso em: 12 de nov. 2022.

SUCUPIRA, N. *et al.* Métodos Para Determinação da Atividade Antioxidante de Frutos. **Journal of Health Sciences**, v. 14, n. 4, p. 263-269, 2012. Disponível em:
<<https://journalhealthscience.pgsskroton.com.br/article/view/885>>. Acesso em: 12 de out. 2022.

TORRES, N. *et al.* A química dos produtos finais de glicação avançada. **Revista Virtual de Química**, v. 10, n. 2, abr. 2018. Disponível em: <<https://s3.sa-east-1.amazonaws.com/static.sites.s bq.org.br/rvq.s bq.org.br/pdf/v10n2a13.pdf>>. Acesso em: 12 de out. 2022.

UMBAYEV, B. *et al.* Galactose-Induced Skin Aging: The Role of Oxidative Stress. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2020, p. 1–15, jun. 2020. Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32655772/>>. Acesso em: 12 de out. 2022.

URIBARRI, J. *et al.* Diet-Derived Advanced Glycation End Products Are Major Contributors to the Body's AGE Pool and Induce Inflammation in Healthy Subjects. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1043, n. 1, p. 461–466, jun. 2005. Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16037267/>>. Acesso em: 15 de out. 2022.

URIBARRI, J. *et al.* Advanced Glycation End Products in Foods and a Practical Guide to Their Reduction in the Diet. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 110, n. 6, p. 911-916, jun. 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20497781/>>. Acesso em: 12 de nov. 2022.

VASQUES, L. **Regulação de receptores para produtos finais de glicação avançada (RAGE) por vitamina A**. 2011. 37 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Educação Física) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011. Disponível em:
<<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/39179/000825109.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 15 de nov. 2022.

VISTOLI, G. *et al.* Advanced glycoxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): an overview of their mechanisms of formation. **Free radical research**, v. 47, p. 3–27, 2013. Disponível em:
<<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10715762.2013.815348?scroll=top&needAccess=true>>. Acesso em: 12 de out. 2022.

VLASSARA, H.; URIBARRI, J. Advanced Glycation End Products (AGE) and Diabetes: Cause, Effect, or Both? **Current Diabetes Reports**, v. 14, n. 453, nov. 2013. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s11892-013-0453-1>>. Acesso em: 12 de out. 2022.

WONG, R. *et al.* The dynamic anatomy and patterning of skin. **Experimental Dermatology**, v. 25, n. 2, p. 92–98, fev. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26284579/>>. Acesso em: 12 de out. 2022.

WU, C. *et al.* Inhibition of advanced glycation end product formation by foodstuffs. **Food & Function**, v. 2, n. 5, p. 224–234, maio 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21779560/>>. Acesso em: 15 de out. 2022.

WU, Y. *et al.* Effect of methylglyoxal on the alteration in structure and digestibility of α -lactalbumin, and the formation of advanced glycation end products under simulated thermal processing. **Food Science & Nutrition**, v. 9, n. 4, p. 2299–2307, fev. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33841846/>>. Acesso em: 12 de set. 2022.

YANG, C. *et al.* Inhibition of Methylglyoxal-Induced AGEs/RAGE Expression Contributes to Dermal Protection by N-Acetyl-L-Cysteine. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 41, n. 2, p. 742–754, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28214842/>>. Acesso em: 12 de out. 2022.

YIN, P. *et al.* Identification and inhibitory activities of ellagic acid- and kaempferol-derivatives from Mongolian oak cups against α -glucosidase, α -amylase and protein glycation linked to type II diabetes and its complications and their influence on HepG2 cells' viability. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 11, n. 8, p. 1247–1259, dez. 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878535217301867>>. Acesso em: 15 de out. 2022.

YOON, S. *et al.* Effect of Cirsium japonicum Flower Extract on Skin Aging Induced by Glycation. **Molecules**, v. 27, n. 7, p. 1–14, mar. 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1420-3049/27/7/2093>>. Acesso em: 12 de out. 2022.

YUI, S. *et al.* Beneficial Effects of Lemon Balm Leaf Extract on In Vitro Glycation of Proteins, Arterial Stiffness, and Skin Elasticity in Healthy Adults. **Journal of Nutritional Science and Vitaminology (Tokyo)**, v. 63, n. 1, p. 59–68, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28367927/>>. Acesso em: 15 de nov. 2022.

ZENG, J. *et al.* Antioxidant abilities, phenolics and flavonoids contents in the ethanolic extracts of the stems and leaves of different Stevia rebaudiana Bert lines. **Sugar tech**, v. 15, n. 2, p. 209–213, 2013. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s12355-013-0210-4>>. Acesso em: 12 de out. 2022.

ZHANG, Q.; WANG, Y.; FU, L. Dietary advanced glycation end-products: Perspectives linking food processing with health implications. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 19, n. 5, p. 2559–2587, set. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33336972/>>. Acesso em: 15 de out. 2022.