

Roberta Caetano

**EFEITO DO CONSUMO DE CHÁ MATE (*Ilex paraguariensis*) NA
MODULAÇÃO DE ADIPOCINAS EM ADOLESCENTES COM
EXCESSO DE PESO: ENSAIO CLÍNICO DUPLO-CEGO,
RANDOMIZADO E CONTROLADO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Doutor em Nutrição, área de concentração Nutrição Clínica, linha de pesquisa Bioquímica da Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Edson Luiz da Silva.

**Florianópolis
2018**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Caetano, Roberta
EFEITO DO CONSUMO DE CHÁ MATE (*Ilex*
paraguariensis) NA MODULAÇÃO DE ADIPOCINAS EM
ADOLESCENTES COM EXCESSO DE PESO: ENSAIO CLÍNICO
DUPLO-CEGO, RANDOMIZADO E CONTROLADO / Roberta
Caetano ; orientador, Edson Luiz da Silva, 2018.
152 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, , Programa de Pós-Graduação em ,
Florianópolis, 2018.

Inclui referências.

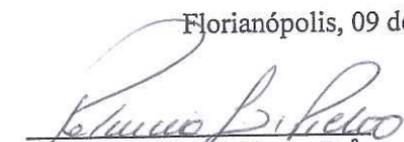
1. . 2. Nutrição. 3. Adolescentes obesos. 4. Chá
mate (*Ilex paraguariensis*). 5. Adipocinas. I. da
Silva, Edson Luiz. II. Universidade Federal de
Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em . III.
Título.

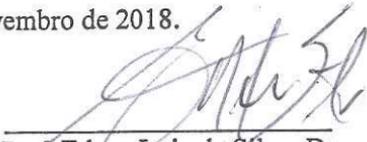
ROBERTA CAETANO

**EFEITO DO CONSUMO DE CHÁ MATE (*Ilex paraguariensis*) NA
MODULAÇÃO DE ADIPOCINAS EM ADOLESCENTES COM
EXCESSO DE PESO: ENSAIO CLÍNICO DUPLO-CEGO,
RANDOMIZADO E CONTROLADO**

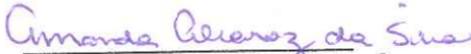
Esta Tese foi julgada adequada para obtenção do Título de Doutor em Nutrição, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina.

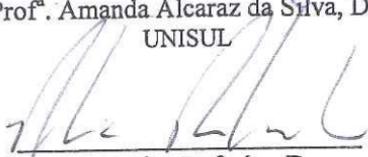
Florianópolis, 09 de novembro de 2018.

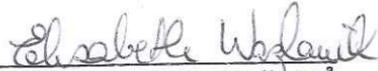

Prof. Patricia Di Pietro, Dr^a
Coordenadora do Curso


Prof. Edson Luiz da Silva, Dr
Orientador e Presidente da banca
Universidade Federal de Santa Catarina

Banca Examinadora:


Prof.^a Amanda Alcaraz da Silva, Dr^a
UNISUL


Prof. Alex Rafacho, Dr
Universidade Federal de Santa Catarina


Prof.^a Elisabeth Wazlawik, Dr^a
Universidade Federal de Santa Catarina

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Edson Luiz da Silva, muito obrigada por ter a oportunidade de trabalhar sob sua orientação. Seu exemplo, ensinamentos e dedicação são inspirações constantes para o meu crescimento profissional como educadora ao longo destes anos. Minha sincera admiração e gratidão.

À UFSC e professores do Programa de Pós-Graduação em Nutrição, pelo acolhimento e contribuição para minha formação.

À FAPESC pelo apoio financeiro que viabilizou a realização desse estudo.

À Matte Leão, pelo fornecimento do chá mate.

A todos os adolescentes que participaram do estudo, obrigada pela dedicação e coragem.

Ao Colégio Melão, à Diretora Rosângela, à coordenadora Alzira, e aos professores, obrigada pela confiança e por todo auxílio tornando possível cada etapa de coleta.

Às colegas e amigas Helô e Marina que não mediram esforços para me ensinar cada técnica necessária às minhas análises bioquímicas. Obrigada pela parceria e amizade! Marina, incontáveis foram os dias que zelou por minha filha, meu carinho eterno.

Às demais colegas do laboratório Fe, Taís, Tati, Camila, Ivana e Cris, pela parceria e convivência.

Aos colegas doutorandos, Andreia, Maiara, Carol e Michel e demais colegas pela parceria e amizade ao longo dessa jornada.

Ao colega Fabrício, pelos sensatos conselhos ao longo dessa jornada.

Aos amigos, que entenderam minha ausência em muitos momentos.

Aos meus pais Ciríaco e Sirlei, por me ensinarem a importância do estudo e acreditarem que esse é o melhor caminho de transformação. À minha mãe, por todas as orações.

Aos meus irmãos Cynthia e Roger, por serem um exemplo pra mim e pela sua amizade.

Ao meu marido Rafael, por seu amor e por apoiar meus sonhos e tornar possível a realização do doutorado, cuidando de nossos filhos ainda tão pequenos. Sem você, não teria sido possível, obrigada meu amor.

Aos meus filhos Marcela e Arthur, por fazerem tudo valer a pena, por seus sorrisos, seu amor, sua leveza.

À Deus, pela vida e por me dar forças e coragem para encarar cada desafio...

A menos que modifiquemos a nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo

Albert Einstein

RESUMO

Introdução: As comorbidades da obesidade infanto-juvenil têm sido consideradas graves problemas de saúde pública no mundo. Além do ambiente obesogênico (maus hábitos alimentares e inatividade física), a obesidade está associada à inflamação subclínica e desequilíbrio na secreção de adipocinas que regulam a homeostase energética. **Objetivo:** Avaliar o efeito do consumo de chá de mate solúvel (*Ilex paraguariensis*) nas concentrações séricas de adipocinas e parâmetros glicêmicos e na composição corporal e consumo alimentar de adolescentes com excesso de peso durante dois meses. **Método:** Adolescentes com sobrepeso ou obesidade (n=61) participaram deste ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado. Os adolescentes foram aleatoriamente designados para receber 3,0 g/dia de chá de mate solúvel (grupo MT, n = 41) ou 0,3 g/dia como controle (grupo C, n = 20), durante 60 dias. Quantificações das adipocinas (adiponectina, leptina, fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6)) e parâmetros glicêmicos (glicemia, insulina e sensibilidade à insulina (SI) pelo índice de resistência insulínica (HOMA-IR)), peso corporal e circunferência da cintura (CC) foram realizadas após sete dias, adicionadas da avaliação da gordura corporal (%), consumo alimentar e hemoglobina glicada (HbA1c) após 30 e 60 dias. **Resultados:** Identificou-se aumento significativo nas concentrações séricas de adiponectina e diminuição na insulina de jejum e aumento da SI após sete dias de intervenção com chá mate (p<0,05). O aumento nas concentrações séricas de adiponectina se manteve após 30 e 60 dias. Além disto, o consumo diário de 3,0 g de chá mate esteve associado à diminuição nas concentrações de HbA1c, TNF- α e IL-6, associado ao menor consumo de energia, carboidratos e gorduras, e conseqüentemente, menor massa corporal e CC. **Conclusão:** O consumo regular de chá mate aumentou a concentração de adiponectina, uma adipocina com papel anorexígeno e anti-inflamatório, e diminuiu as concentrações das citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-6, promovendo menor ingestão calórica, diminuição da massa corporal e CC. Esses achados sugerem que o chá mate pode exercer um efeito anti-obesidade em adolescentes com excesso de peso e ser indicado no tratamento nutricional desses indivíduos.

Palavras-chave: Chá mate; *Ilex paraguariensis*; Adolescentes; Excesso de peso; Adipocinas; Citocinas.

ABSTRACT

Background: Comorbidities of childhood and juvenile obesity have been considered serious public health problems in the world. In addition to the obesogenic environment (poor eating habits and physical inactivity), obesity is associated with subclinical inflammation and imbalance in the secretion of adipokines that regulate energy homeostasis. **Objective:** To evaluate the effect of soluble mate tea (*Ilex paraguariensis*) consumption on serum adipokine levels and glycaemic parameters, on body composition and dietary intake of overweight adolescents for two months. **Methods:** Overweight or obese adolescents (n = 61) participated in this randomized, double-blind, controlled clinical trial. Adolescents were randomly assigned to receive 3.0 g / day of soluble mate tea (MT group, n = 41) or 0.3 g / day as control (group C, n = 20), during sixty days. Adipokine (adiponectin, leptin, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6)) and glycaemic parameters (glycaemia, insulin and insulin sensitivity (IS) by insulin resistance index (HOMA-IR) and waist circumference (WC) were performed after 7 days, adding body fat (%), food intake and glycated hemoglobin (HbA1c) after 30 and 60 days. **Results:** Significant increase in adiponectin concentrations and decrease in fasting insulin and improvement of IS were identified after seven days of mate tea consumption. The increase in serum concentrations of adiponectin was maintained after 30 and 60 days. In addition, the daily consumption of 3.0 g of mate tea was associated with a decrease in the concentrations of HbA1c, TNF- α and IL-6, associated with lower consumption of energy, carbohydrates and fats, and, consequently, lower body mass and WC. **CONCLUSION:** Regular consumption of mate tea increased the concentration of adiponectin, an adipokine with anorectic and anti-inflammatory role, and decreased the concentrations of pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-6, promoting lower caloric intake, decreased body mass and WC. These findings suggest that mate tea may exert an anti-obesity effect on overweight adolescents.

Key-words: Mate tea; *Ilex paraguariensis*; Adolescents; Overweight; Adipokines; Cytokines.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|-----|
| Figura 1 – Influência das adipocinas em diferentes órgãos..... | 30 |
| Figura 2 – Efeito das adipocinas em diferentes órgãos e sua relação com a gênese e processo inflamatório subclínico da obesidade..... | 31 |
| Figura 3 – Planta de erva-mate (<i>Ilex Paraguariensis</i>)..... | 40 |
| Figura 4 – Organograma do processamento simplificado da erva-mate..... | 41 |
| Figura 5 – Efeito anti-inflamatório e antiadipogênico dos polifenóis no tecido adiposo..... | 44 |
| Figura 6 – Fluxograma do Ensaio Clínico Randomizado..... | 60 |
| Figura 1 – (Manuscrito 2) Fluxograma de recrutamento dos participantes e as perdas dos grupos MT e C..... | 94 |
| Figura 2 – (Manuscrito 2) Percentual de variação nos parâmetros de adipocina de adolescentes com excesso de peso após 60 dias de consumo de chá mate em relação aos seus valores basais..... | 101 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|---|----|
| Quadro 1 – Variáveis de exposição, desfechos e de caracterização da amostra e respectiva classificação teórica que foi adotada para as análises estatísticas..... | 68 |
|---|----|

LISTA DE TABELAS

| | | |
|------------|--|-----|
| Tabela 1 – | Principais características metodológicas dos ensaios clínicos sobre o efeito da erva mate na adipogênese em seres humanos..... | 49 |
| Tabela 2 – | Características dos protocolos e resultados obtidos nos ensaios clínicos sobre o efeito da erva mate em variáveis relacionadas à adipogênese em seres humanos..... | 50 |
| Tabela 3 – | Informações utilizadas no cálculo do tamanho da amostra e seus respectivos tamanhos amostrais..... | 56 |
| Tabela 4 – | Concentração de fenólicos totais, ácidos fenólicos, saponinas e cafeína do chá mate solúvel..... | 62 |
| Tabela 1 – | (Manuscrito 1) Características clínicas e biodemográficas dos participantes no início do estudo..... | 77 |
| Tabela 2 – | (Manuscrito 1) Concentrações séricas de adipocinas no início e após 7 dias de intervenção..... | 78 |
| Tabela 3 – | (Manuscrito 1) Parâmetros glicêmicos no início e após 7 dias de intervenção..... | 79 |
| Tabela 1 – | (Manuscrito 2) Características dos participantes no basal..... | 96 |
| Tabela 2 – | (Manuscrito 2) Consumo de energia e nutrientes no início e após 60 dias, dos participantes do grupo MT ou C..... | 97 |
| Tabela 3 – | (Manuscrito 2) Efeitos nos parâmetros antropométricos durante o tratamento com chá mate. | 98 |
| Tabela 4 – | (Manuscrito 2) Adipocinas em participantes que receberam chá mate ou controle..... | 100 |
| Tabela 5 – | (Manuscrito 2) Parâmetros glicêmicos dos participantes do estudo..... | 103 |
| Tabela 6 – | (Manuscrito 2) Perfil lipídico dos adolescentes após ingestão de chá mate..... | 105 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AdipoR: Receptor de Adiponectina
AGES: Produto Final de Glicação Avançada
AGL: Ácidos Graxos Livres
Akt/PKB: Proteína Cinase B
AMPK: Proteína Cinase Dependente de AMP
AP1: Fator de Transcrição do Ativador de Proteína 1
AVC: Acidente Vascular Cerebral
CD4+: *Cluster of Differentiation 4*
C/EBP- α : Proteína α Ligante Prolongadora
db/db: Nocaute para o Gene do Receptor de Leptina
DCVs: Doenças Cardiovasculares
DM2: Diabetes *Mellitus* Tipo 2
DNA: Ácido Desoxirribonucleico
ECA: Estatuto da Criança e do Adolescente
ELISA: *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*
FR: Fator de Risco
FVE: Fração Vascular Estromal
HDL: Lipoproteína de Alta Densidade
HDL-c: HDL-colesterol; Fração do colesterol associada à HDL
HIF-1 α : Fator induzido por Hipóxia 1
HOMAi: *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*
IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICAM: Molécula de Adesão Intracelular
IFN: Interferon
IKB-k: Inibidor do Fator Nuclear *kappa* B
IKKB: Quinase Inibidora do Fator Nuclear
NF- κ B: Fator de Transcrição Nuclear B
IL-1: Interleucina-1
IL-1 β : Interleucina 1 *beta*
IL-6: Interleucina-6
IL-10: Interleucina 10
IMC: Índice de Massa Corporal
IRS-1: Substrato 1 do Receptor de Insulina
JNK-1: *c-Jun N-Terminal Protein Kinase 1*
LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade
LDL-c: LDL-colesterol; Fração do colesterol associada à LDL
LHS: Lipase Hormônio Sensível
LPL: Lipoproteína Lipase

M: Molar (mol/L)
Macrófagos M1: Macrófagos Classicamente Ativados (Pró-Inflamatórios)
Macrófagos M2: Macrófagos Alternativamente Ativados (Anti-Inflamatórios)
MAPK/ERK: Proteína Quinase Ativada por Mitógeno/Quinase Regulada por Sinal Extracelular
MCP-1: Proteína Quimiotática de Monócitos
NF-κB: Fator Nuclear kappa B
NO: Óxido Nítrico
ob: Gene *obese* (Gene da Obesidade)
ob/ob: Nocaute para o Gene da Leptina
Ob-R: Receptor de Leptina
Ob-RL: Receptor Longo de Leptina
OMS: Organização Mundial da Saúde
PAI-1: Inibidor de Ativação do Plasminogênio
PCR – Proteína C Reativa
PPARγ: Receptor gama ativado por Peroxissomo Proliferativo
PPGN: Programa de Pós-Graduação em Nutrição
RNA: Ácido Ribonucleico
SREBP-1c: Elemento Regulatório de Ligação da Proteína 1c
TAB – Tecido Adiposo Branco
TAM - Tecido Adiposo Marrom
TG: Triglicerídeos
Th: Linfócitos T *helpers* (Auxiliares)
TNF-α: Fator de Necrose Tumoral Alfa
VCAM: Molécula de Adesão Celular Vascular
VEGF: Fator de Crescimento Vascular Endotelial
VLDL: Lipoproteína de Densidade Muito Baixa
WHO – *World Health Organization* (Organização Mundial da Saúde)

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 15 |
| 2 REVISÃO DA LITERATURA | 17 |
| 2.1 DEFINIÇÕES ADOTADAS..... | 17 |
| 2.1.1 Sobrepeso, obesidade e excesso de peso..... | 17 |
| 2.1.2 Composição corporal..... | 18 |
| 2.1.3 Estado nutricional | 18 |
| 2.1.4 Adolescência..... | 18 |
| 2.1.5 Puberdade..... | 19 |
| 2.1.6 Inflamação..... | 19 |
| 2.1.7 Citocinas..... | 19 |
| 2.1.8 Resistência à Insulina..... | 20 |
| 2.2 EPIDEMIOLOGIA DA OBESIDADE | 20 |
| 2.3 FISIOPATOLOGIA DA OBESIDADE..... | 22 |
| 2.4 OBESIDADE E ESTADO INFLAMATÓRIO | 24 |
| 2.5 ADIPOCINAS..... | 29 |
| 2.5.1 Leptina..... | 32 |
| 2.5.2 Adiponectina..... | 34 |
| 2.5.3 Interleucina-6..... | 36 |
| 2.5.4 Fator de necrose tumoral alfa..... | 37 |
| 2.6 TRATAMENTO DA OBESIDADE NA ADOLESCÊNCIA..... | 38 |
| 2.7 ERVA-MATE (<i>Ilex paraguariensis</i>)..... | 39 |
| 2.7.1 Origem e consumo da erva-mate | 39 |
| 2.7.2 Compostos bioativos da erva-mate..... | 41 |
| 2.7.3 Potencial efeito antiobesidade da erva-mate..... | 42 |
| 2.7.4 Evidências geradas a partir de ensaios clínicos realizados com humanos..... | 48 |
| 3 JUSTIFICATIVA | 53 |
| 4 OBJETIVOS | 55 |
| 4.1 OBJETIVO GERAL | 55 |
| 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 55 |
| 5 MATERIAIS E MÉTODOS | 56 |
| 5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO..... | 56 |
| 5.2 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA..... | 56 |
| 5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO..... | 57 |
| 5.4 DESENHO DO ESTUDO..... | 58 |
| 5.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS..... | 61 |
| 5.6 ERVA-MATE (<i>Ilex paraguariensis</i>) | 61 |
| 5.6.1 Chá mate solúvel..... | 61 |

| | |
|--|------------|
| 5.6.2 Características químicas do chá mate solúvel..... | 61 |
| 5.7 VARIÁVEIS DO ESTUDO (DESFECHOS)..... | 62 |
| 5.7.1 Medidas antropométricas..... | 62 |
| 5.7.2 Determinação da composição corporal..... | 63 |
| 5.7.3 Recordatório de 24 horas..... | 64 |
| 5.7.4 Análises laboratoriais..... | 64 |
| 5.7.4.1 Adipocinas..... | 65 |
| 5.7.4.2 Parâmetros glicêmicos..... | 65 |
| 5.7.4.3 Perfil lipídico sérico..... | 66 |
| 5.7.4.4 Demais ensaios bioquímicos de rotina..... | 67 |
| 5.8 TRATAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS..... | 67 |
| 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 69 |
| 6.1 MANUSCRITO 1..... | 70 |
| 6.2 MANUSCRITO 2..... | 86 |
| 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 114 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 117 |
| APÊNDICE A..... | 140 |
| APÊNDICE B..... | 141 |
| APÊNDICE C..... | 143 |
| APÊNDICE D..... | 146 |
| APÊNDICE E..... | 148 |
| ANEXO A..... | 149 |
| ANEXO B..... | 150 |
| ANEXO C..... | 151 |
| ANEXO D..... | 152 |

1 INTRODUÇÃO

As comorbidades da obesidade têm sido uma grande preocupação em saúde pública e incluem as doenças cardiovasculares (DCVs), resistência insulínica (RI) e diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), esteatose hepática, alguns tipos de câncer, dentre outras (BERG; SCHERER, 2005; HASLAM; JAMES, 2005; LEE, 2009; REILLY et al., 2005; WHO, 2016), as quais resultam em significativa morbidade e mortalidade, além de redução da qualidade de vida (BERG; SCHERER, 2005).

No Brasil, o excesso de peso na população de adolescentes aumentou de forma alarmante nas últimas três décadas, passando de 4,1% para 27,6% no sexo masculino e de 8,3 para 23,4% no sexo feminino (IBGE, 2010). De acordo com Aiello et al. (2015), em metanálise realizada a respeito da prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes de diferentes regiões do Brasil, são necessárias medidas urgentes para controlar esses índices e reduzir o impacto do excesso de peso infantil na obesidade adulta e nas inúmeras doenças associadas.

Há alguns anos, a partir do conhecimento da função biológica do tecido adiposo como órgão endócrino produtor e secretor de inúmeras substâncias ativas relacionadas ao metabolismo energético, esse tem sido um importante foco das pesquisas em obesidade (TRAYHURN; WOOD, 2004). Os adipócitos são metabolicamente ativos, respondendo a estímulos hormonais em interação metabólica com diferentes órgãos. Além de sua função no armazenamento de energia, liberação de ácidos graxos como substrato de energia, proteção mecânica e contribuição para a regulação da temperatura corporal, o tecido adiposo está fortemente envolvido em processos metabólicos e fisiológicos, tais como a regulação da ingestão alimentar através de inúmeras substâncias, conhecidas como adipocinas (KLAUS, 2004; RONTI; LUPATTELLI; MANNARINO, 2006). A hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos do tecido adiposo visceral, podem desencadear o estado inflamatório subclínico e sua associação com essas substâncias denominadas adipocinas são de grande importância no conhecimento da fisiopatologia da obesidade (HAVEL, 2004).

A erva mate (*Ilex paraguariensis*) tem sido estudada por seus inúmeros efeitos à saúde, dentre eles o seu efeito anti-obesogênico, por meio de mecanismos como a inibição da lipase pancreática (LP) e, conseqüentemente, da ingestão calórica, modulação das concentrações

de adipocinas e modulação da expressão de inúmeros genes relacionados à obesidade, conforme demonstrado em estudos *in vitro* e em animais (ARÇARI et al., 2009, 2013a; GOSMANN et al., 2012; HUSSEIN et al., 2011a; PANG; CHOI; PARK, 2008). Nesse contexto, o conhecimento dos efeitos da ingestão do consumo de chá mate (*Ilex paraguariensis*) na modulação de adipocinas envolvidas na obesidade em adolescentes com excesso de peso pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias de controle e tratamento do excesso de peso na adolescência e para a prevenção da obesidade e suas comorbidades para a vida adulta.

Desta forma, executamos este estudo baseado na seguinte problemática: *quais são os efeitos do consumo de chá mate na concentração de adipocinas, ingestão alimentar, composição corporal e parâmetros glicêmicos de adolescentes com excesso de peso?*

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DEFINIÇÕES ADOTADAS

Para melhor entendimento deste estudo adotamos as definições apresentadas a seguir para corresponder aos respectivos termos principais:

2.1.1 Sobrepeso, obesidade e excesso de peso

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica o *status* nutricional de acordo com o Índice de Massa Corporal (IMC), considerando com sobrepeso os indivíduos adultos com IMC entre 25 e 29,9 kg/m² e com obesidade os indivíduos com IMC ≥ 30 kg/m². Excesso de peso é a nomenclatura usada para qualquer indivíduo que tenha IMC ≥ 25 kg/m² (WHO, 2000).

Embora existam vários indicadores para definir sobrepeso e obesidade, o IMC tem sido recomendado há duas décadas pela OMS para avaliação do estado nutricional de crianças e adolescentes (WHO, 1995). A facilidade e o baixo custo de sua mensuração (MEI et al., 2002) estão entre os fatores que fazem com que seja amplamente utilizado em estudos epidemiológicos (EATON et al., 2010; NEUTZLING et al., 2000).

Em crianças e adolescentes, a classificação segundo o IMC não se associa com morbidade e mortalidade da forma como se define obesidade em adultos (BARLOW; DIETZ, 1998). Entretanto, em adolescentes, o IMC associa-se de modo significativo à adiposidade e, em razão da variação da composição corporal durante o crescimento, a interpretação difere de acordo com o sexo e a faixa etária (PIETROBELLI et al., 1998). Por essas razões, o limite de normalidade para adolescentes é estabelecido por curvas de percentis do IMC, atualizadas em 2006/2007, que incluem curvas de IMC para a idade. No presente estudo, serão adotados os pontos de corte propostos pela OMS em que a classificação do estado nutricional é feita a partir das curvas e percentis em que são adotados os conceitos de sobrepeso: Percentil 85 < IMC \leq Percentil 97 (+1DP < IMC \leq +2DP); obesidade: IMC > Percentil 97 (IMC > +2DP); excesso de peso será termo considerado para os adolescentes que estiverem com IMC > Percentil 85 (IMC > +1DP) (ROLLAND-CACHERA, 2011; WHO, 2007).

2.1.2 Composição corporal

A composição corporal é definida como a proporção dos compartimentos ósseo, muscular, visceral, hídrico e gorduroso do corpo humano. A análise da composição corporal comumente é dividida em dois compartimentos: “tecido gordo” e “tecido livre de gordura” ou “tecido magro”, dependendo da capacidade do método de avaliação em identificar cada um desses compartimentos corporais (WANG Z, PIERSON R, 1992).

2.1.3 Estado nutricional

O estado nutricional representa o estado de saúde e metabólico de um indivíduo decorrente da ingestão dietética de nutrientes. Um estado nutricional adequado existe quando a ingestão dietética for suficiente para cobrir as necessidades nutricionais do indivíduo, sem excedê-las. O contrário, isto é, estado nutricional inadequado é caracterizado pela ingestão dietética insuficiente ou excessiva. Estas deficiências ou excessos geram inicialmente alterações metabólicas na utilização de nutrientes, as quais, por sua vez, resultam em alterações nos tecidos corporais (JEEJEEBHOY; DETSKY; BAKER, 1990).

2.1.4 Adolescência

A adolescência é definida pelo período de transição entre a infância e a vida adulta, caracterizado pelos impulsos do desenvolvimento físico, mental, emocional, sexual e social. Essa fase se inicia com as mudanças corporais da puberdade e termina quando o indivíduo consolida seu crescimento e sua personalidade, a caminho da independência econômica e integração social (EISENSTEIN, 2005; TANNER, 1986). A OMS define os limites cronológicos da adolescência como período entre 10 e 19 anos. No Brasil, o Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA), Lei 8.069, de 1990, considera a adolescência como a faixa etária de 12 a 18 anos de idade (artigo 2º). Entretanto, devido às características de variabilidade e diversidade dos parâmetros biológicos e psicossociais que ocorrem nesta época, denominada *assincronia de maturação*, a idade cronológica, apesar de ser o quesito mais usado, muitas vezes não é o melhor critério descritivo em estudos clínicos, antropológicos e comunitários ou populacionais (EISENSTEIN, 1999).

2.1.5 Puberdade

A puberdade é o fenômeno biológico que se refere às mudanças morfológicas e fisiológicas resultantes da reativação dos mecanismos neuro-hormonais do eixo hipotalâmico- hipofisário-adrenal-gonadal. As mudanças corporais conhecidas como os fenômenos da pubarca são parte de um processo contínuo e dinâmico que se inicia durante a vida fetal e termina com o completo crescimento e fusão total das epífises ósseas, com o desenvolvimento das características sexuais secundárias e com a completa maturação da mulher e do homem relacionadas à sua capacidade de fecundação (TANNER, 1986).

2.1.6 Inflamação

A inflamação representa um mecanismo inespecífico de defesa do organismo. Trata-se de uma reação complexa a vários agentes nocivos que consiste de respostas vasculares, migração e ativação de leucócitos, além de reações sistêmicas. As moléculas que participam deste processo são consideradas mediadores/marcadores inflamatórios, direcionando o processo inflamatório, ou sendo um produto desta reação (ROBBINS, S. L.; KUMAR, V.; COTRAN, 2010)

2.1.7 Citocinas

As citocinas são pequenas proteínas liberadas pelas células, especialmente leucócitos, com função de interação e comunicação entre as células. Podem atuar sobre as células que as produzem e secretam (ação autócrina), nas células próximas (ação parácrina) ou, em alguns casos, em células distantes (ação endócrina). As citocinas são redundantes em sua atividade, o que significa que funções similares podem ser estimuladas por diferentes citocinas e, muitas vezes, são produzidas em cascata, uma vez que estimulam suas células alvo para produzir citocinas adicionais, sendo que podem atuar de forma sinérgica ou antagonista. Fazem parte desta categoria as quimiocinas (citocinas com atividades quimiotáticas) e as interleucinas (ANDERSON et al., 2006).

2.1.8 Resistência à insulina

A resistência à insulina (RI) é definida como resposta inadequada por parte de tecidos-avos, como músculos, fígado e tecido adiposo, aos efeitos fisiológicos da insulina. Normalmente, a insulina exerce sua ação de abastecer os tecidos insulino-dependentes, como o músculo e o tecido adiposo, com energia, promovendo maior captação da glicose ao ativar uma via de transdução de sinais. A ligação da insulina ao seu receptor leva à ativação do substrato do receptor da insulina (IRS) e da fosfoinositídeo 3-cinase (PI3K), que resulta na translocação do transportador de glicose GLUT4 do meio intracelular até a membrana plasmática da célula, nos tecidos muscular e adiposo, que então transporta glicose da corrente sanguínea para seu interior (PAULI et al., 2009). No fígado, a insulina inibe a glicogenólise e gliconeogênese, assim diminuindo a secreção de glicose pelo fígado (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002). No tecido adiposo, a insulina promove oxidação de glicose, sendo anti-lipolítica, por diminuir a ação de lipases. Assim, o que caracteriza o estado de reduzida sensibilidade à insulina (SI) é a menor captação de glicose para o músculo, menor inibição da produção de glicose no fígado e menor capacidade de inibir a lipólise no tecido adiposo.

2.2 EPIDEMIOLOGIA DA OBESIDADE

A prevalência da obesidade em todo o mundo dobrou no período entre 1980 e 2008 e, atualmente, estima-se que aproximadamente 2,8 milhões de mortes anuais nas mais variadas faixas etárias estão relacionadas com os efeitos nocivos do excesso de peso (WHO, 2013a, 2013b, 2013c), promovendo, inclusive, aumento global dos gastos públicos (APOVIAN, 2013).

Mundialmente, em 2016, cerca de 40% dos homens e mulheres acima de 18 anos encontravam-se em sobrepeso e 11% dos homens e 15% das mulheres em obesidade. No Brasil, esses dados são ainda mais alarmantes, sendo 56,5% dos adultos acima do peso, incluindo 22,1% obeso (WHO, 2017). O excesso de peso está aumentando em todas as classes econômicas e em todas as regiões, sendo mais comum em áreas urbanas do que em áreas rurais (IBGE, 2010).

Outra característica importante do crescimento epidêmico do excesso de peso é o aumento desse agravo em idades cada vez mais precoces (IBGE, 2010). Dados epidemiológicos bastante preocupantes surgem já nas populações infantis, demonstrando que a prevalência de

sobrepeso e obesidade entre crianças e adolescentes (5-19 anos) aumentou drasticamente de 4% em 1975 para aproximadamente 18% em 2016, sendo esse aumento superior nos meninos (19%). Em relação à obesidade, em 1975, apenas 1% das crianças e adolescentes eram obesos, comparados a aproximadamente 7% em 2016, e esse aumento foi mais acentuado entre os meninos (8%) comparados aos 6% das meninas obesas em 2016. Portanto, o número de jovens (5-19 anos) obesos em todo o mundo aumentou cerca de dez vezes nas últimas quatro décadas, de acordo com esse estudo que analisou as medidas de peso e altura de cerca de 31,5 milhões de crianças e adolescentes, de 200 países. Segundo os autores, se as tendências atuais continuarem, haverá mais crianças e adolescentes com obesidade do que com desnutrição moderada e grave até 2022 (WHO, 2017).

Em crianças e adolescentes brasileiras, esses dados são ainda mais expressivos, com 28% apresentando sobrepeso e 10,8% obesidade (WHO, 2017). Indicadores semelhantes são vistos em estudos realizados especificamente com adolescentes, demonstrando aumento alarmante do excesso de peso na adolescência nas últimas três décadas no Brasil, passando de 4,1% para 27,6% no sexo masculino e de 8,3 para 23,4% no sexo feminino (IBGE, 2010).

Estudos realizados em outros países também têm demonstrado altos índices, como na Arábia Saudita, com prevalência de sobrepeso de 19,5% e 20,8% nos adolescentes do sexo masculino e feminino, respectivamente (AL-HAZZAA et al., 2014) e na Grécia, com prevalência de sobrepeso de 27,9% e 19,4% nos adolescentes do sexo masculino e feminino, respectivamente, e prevalência de obesidade de 8,9% e 6,0% nos adolescentes do sexo masculino e feminino, respectivamente (GRAMMATIKOPOULOU et al., 2014). Valores ainda mais robustos são vistos em países como os EUA, onde a obesidade em adolescentes atingiu 20,6% em adolescentes de 12 a 19 anos em 2016 (CENTER FOR HEALTH STATISTICS, 2017).

Segundo revisão sistemática com meta-análise realizada recentemente sobre a prevalência de obesidade em crianças e adolescentes brasileiros, onde foram avaliados dezessete estudos com uma amostra de 16.116 crianças e adolescentes de diferentes regiões do país, verificou-se que a prevalência de sobrepeso e obesidade na região sul foi de aproximadamente 25,7 e 10,4%, respectivamente, em indivíduos com idades entre seis e 18 anos, enquanto na região sudeste, a taxa de sobrepeso foi de 13,7 % e obesidade de 15,4% em indivíduos com idades entre dois e 19 anos. Os autores destacam que, apesar de os

estudos de prevalência no serem Brasil ainda escassos, é possível verificar que a região sul está dentre as regiões com maior prevalência de sobrepeso e obesidade no país (AIELLO et al., 2015).

Em Florianópolis, em estudo retrospectivo com aproximadamente 2700 crianças e adolescentes, 21% dos adolescentes encontravam-se acima do peso e 6% obesos (ROSSI; VASCONCELOS, 2014). Ainda em Santa Catarina, porém em cidades do interior do estado, foram verificadas prevalências de 17,6% em estudantes com sobrepeso, enquanto 6,5% com obesidade (ROSINI et al., 2013) e sendo que os adolescentes também apresentaram maiores prevalências de dislipidemias bem como de pressão arterial alterada e síndrome metabólica (CUNHA, 2014).

2.3 FISIOPATOLOGIA DA OBESIDADE

A obesidade é uma doença crônica, complexa, de etiologia multifatorial e resulta de balanço energético positivo. A OMS caracteriza a obesidade como acúmulo de gordura corporal, sendo que tal acúmulo está associado a diferentes fatores que interagem, na maioria dos casos, pela associação de fatores genéticos (interação de diversos genes), ambientais e comportamentais ou de estilo de vida (HAWKES, 2004; WHO, 2016).

A mudança no consumo alimentar e a inatividade física têm sido consideradas as duas variáveis mais importantes relacionadas ao estilo de vida no desenvolvimento da obesidade e aumento nas taxas de sua prevalência nas últimas décadas. Essas mudanças no estilo de vida são decorrentes da industrialização, urbanização, desenvolvimento econômico e globalização dos mercados. Tais fatores têm levado ao aumento da ingestão energética aliada à diminuição do gasto energético como consequência de estilo de vida sedentário (HAWKES, 2004; WHO, 2014, 2016). As mudanças no padrão de alimentação e de atividade física contribuem para o aumento excessivo de peso desde as idades mais precoces (POPKIN, 2001). Ressalta-se ainda, que os determinantes do excesso de peso compõem um complexo conjunto de fatores biológicos, comportamentais e ambientais que se inter-relacionam e se potencializam mutuamente. Na adolescência, são exemplos desses fatores as condições e situações presentes nos ambientes escolar, familiar e na vizinhança, além das características presentes na gestação e no início da vida, como o estado nutricional materno prévio à gestação, o tabagismo durante a gestação e o estado

nutricional na infância (AL MAMUN et al., 2006; NELSON et al., 2006; NEUTZLING; CARRAZEDO TADDEI; GIGANTE, 2003).

No caso das crianças e adolescentes, além do aumento das atividades sedentárias, o aumento do consumo de alimentos de elevada densidade energética, ricos em gorduras e açúcares, e a popularidade dos estabelecimentos de *fast-food* tenham contribuído para o aumento na prevalência de obesidade (LOBSTEIN; BAUR; UAUY, 2004; MISTRY; PUTHUSSERY, 2015; WHO, 2016). Além disto, o tempo gasto em frente à televisão tem sido apontado como um dos fatores preditivos do aumento de peso devido a maior ingestão energética total sob influência da exposição às propagandas e marketing de alimentos direcionados ao público infanto-juvenil (MISTRY; PUTHUSSERY, 2015; UTTER; SCRAGG; SCHAAF, 2006).

A obesidade na infância, assim como no adulto, tem sido uma grande preocupação em saúde pública devido a sua relação com várias complicações metabólicas e inúmeras doenças. O aumento dos fatores de risco (FR) para as doenças cardiovasculares (DCVs), diminuição da sensibilidade à insulina, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), esteatose hepática, hipertensão pulmonar, apnéia obstrutiva do sono, alguns tipos de câncer e, especialmente, obesidade futura são algumas das consequências desse excesso de peso (BERG; SCHERER, 2005; LEE, 2009; REILLY et al., 2003) e que resultam em significativa morbidade e mortalidade além de redução da qualidade de vida (BERG; SCHERER, 2005).

Para 50 a 65% dos adultos obesos, a obesidade teve origem na infância (BERENSON et al., 1998). Estudos longitudinais já demonstraram que a obesidade, particularmente durante a segunda década da vida, é importante preditor da obesidade na vida adulta, especialmente para crianças extremamente obesas e que possuam pais obesos (FREEDMAN et al., 2001; PARSONS et al., 1997). Além disto, adultos obesos que tiveram excesso de peso na infância apresentam menor resposta terapêutica em comparação aos que se tornaram obesos na fase adulta (GIUGLIANO; CARNEIRO, 2004).

Adolescentes obesos também apresentam maior probabilidade de desenvolver síndrome metabólica, caracterizada por agregação de fatores de risco cardiovasculares tais como hipertensão arterial, dislipidemia, resistência à insulina e obesidade abdominal (EBBELING; PAWLAK; LUDWIG, 2002; WRIGHT et al., 2001), bem como chance significativamente maior de desenvolvimento de DM2, cânceres de colo, mama, próstata e endométrio (NELSON; COX, 2014) além de

complicações respiratórias e musculoesqueléticas. Além disto, vale destacar também como consequências da obesidade, importantes repercussões psicossociais (WRIGHT et al., 2001).

Os gastos em saúde pública com o tratamento da obesidade e as doenças associadas vêm aumentando ao longo dos últimos anos. Esse achado acompanha e é consequência do aumento da prevalência de excesso de peso nos indivíduos de diferentes faixas etárias nas diversas regiões do país. Nesse contexto, destaca-se a região sul que está entre as regiões com os custos mais elevados, por ser das mais populosas e apresentar índices elevados de indivíduos com excesso de peso (MAZZOCCANTE; DE MORAES; CAMPBELL, 2012). Em 2011, os custos atribuíveis à obesidade no Brasil totalizaram R\$ 487,98 milhões representando 1,9% dos gastos com assistência à saúde de média e alta complexidade (OLIVEIRA, 2013).

Recentemente, Friedemann *et al.* descreveram que, em crianças com sobrepeso, a influência dos FR para DCVs é ainda maior do que em adultos obesos, com implicações futuras na saúde dessas crianças, confirmando, assim a necessidade de identificação precoce dos FR bem como a adoção de medidas preventivas para o seu controle (FRIEDEMANN et al., 2012).

2.4 OBESIDADE E ESTADO INFLAMATÓRIO

O tecido adiposo tem sido um dos principais focos das pesquisas em obesidade, especialmente na última década, a partir do entendimento da função biológica desse tecido (TRAYHURN; WOOD, 2004). Como resultados dessas inúmeras pesquisas, percebe-se que as diferentes respostas aos diversos tratamentos da obesidade podem estar relacionadas com as características celulares do tecido adiposo (HAUSMAN et al., 2001).

Existem dois tipos distintos de tecido adiposo, o branco e o marrom, os quais apresentam funções diferentes. O tecido adiposo branco (TAB) é amorfo e amplamente distribuído pelo corpo: sob a pele, ao redor dos vasos sanguíneos e na cavidade abdominal. No TAB, os adipócitos são células de tamanho grande, esféricas, totalmente preenchidas com uma única e grande gota lipídica de triglicerídeos, a qual constitui 65% da massa celular e comprime as mitocôndrias e o núcleo em uma fina camada contra a membrana plasmática, sendo que em adultos compõe cerca de 15% da massa corporal. Por outro lado, o tecido adiposo marrom (TAM) é constituído por adipócitos menores, com formatos poligonais, que também armazenam TG, entretanto, em

várias gotículas de lipídeos de menor tamanho. As células do TAM possuem maior número de mitocôndrias e suprimento mais rico de capilares do que aquelas do TAB, sendo que sua coloração marrom (que originou o nome) é conferida pelos citocromos das mitocôndrias e pela hemoglobina dos capilares. Adultos e idosos com sobrepeso e obesidade exibem menor atividade de TAM quando comparados com jovens (GILSANZ et al., 2011).

De forma geral, o TAM é utilizado para geração de calor (OTTAVIANI; MALAGOLI; FRANCESCHI, 2011), através da alta expressão do gene UCPI nos adipócitos marrons que codifica a proteína desacopladora mitocondrial termogenina, responsável pela termogênese, através de via alternativa para a entrada de prótons na matriz mitocondrial, fazendo com que a energia seja, indiretamente, dissipada na forma de calor (NELSON; COX, 2014). Em contrapartida, o TAB é utilizado para armazenamento de energia (OTTAVIANI; MALAGOLI; FRANCESCHI, 2011). Além dos adipócitos, o tecido adiposo branco é composto por uma fração estromavascular de leucócitos, fibroblastos, células endoteliais e estromais e pré-adipócitos, sendo observada a presença dos macrófagos e linfócitos T auxiliares (CD4+) (KALUPAHANA; MOUSTAID-MOUSSA; CLAYCOMBE, 2012; O'ROURKE, 2009). Ao contrário do que se acreditava, os adipócitos são metabolicamente ativos, respondendo rapidamente a estímulos hormonais relacionados ao fígado, músculo esquelético e coração (NELSON; COX, 2014). Além de sua função central de armazenamento energético, da liberação de ácidos graxos a serem utilizados como substrato de energia, da proteção mecânica e contribuição para a regulação da temperatura corporal, o tecido adiposo também está fortemente envolvido em inúmeros processos metabólicos e fisiológicos, tais como a regulação entre o consumo e o gasto energético (KLAUS, 2004; RONTI; LUPATTELLI; MANNARINO, 2006).

O TAB é o responsável pela secreção de peptídeos bioativos (adipocinas) que modulam várias vias metabólicas por meio da circulação sanguínea. Essas substâncias são produzidas em pequenas quantidades, pelo tecido adiposo, entretanto, devido à grande extensão desse tecido – sendo considerado por alguns autores como o maior órgão do corpo –, a *pool* desses fatores é capaz de produzir grande impacto em diversas funções corporais (RONTI; LUPATTELLI; MANNARINO, 2006). Podem agir localmente (ação autócrina e parácrina) ou sistemicamente (ação endócrina) levando informações para outros

tecidos e para o cérebro sobre a adequação das reservas de energias na forma de triglicerídeos (TG) armazenadas no tecido adiposo.

As adipocinas atuam de modo isolado ou associado promovendo inúmeros processos fisiológicos como regulação da pressão arterial sistêmica, coagulação sanguínea, angiogênese, modulação imunológica, integridade vascular, homeostase energética, apetite e sensibilidade insulínica. Portanto, alterações na produção e secreção dessas substâncias, como consequência da hipertrofia (aumento do acúmulo de TG) e/ou hiperplasia (aumento do número) dos adipócitos, poderiam ser consideradas consequências iniciais da obesidade (GUALILLO; GONZÁLEZ-JUANATEY; LAGO, 2007; GUIMARÃES et al., 2007).

Portanto, a origem do conceito de que a obesidade é uma doença inflamatória de baixo grau, também chamada inflamação subclínica, inflamação metabólica ou metainflamação (OUCHI et al., 2003), apoia-se no fato de que, na obesidade há concentrações circulantes elevadas de inúmeras citocinas pró-inflamatórias, proteínas de fase aguda e hormônios associados à inflamação (BULLO et al., 2003; DAS, 2001; KENNEDY et al., 2008). Os adipócitos hipertrofiados promovem recrutamento de macrófagos que, em grande quantidade acabam por intensificar o recrutamento de outros macrófagos presentes em diversos tecidos que por sua vez secretam fatores pró-inflamatórios e, dessa forma, desencadeiam a inflamação subclínica descrita na obesidade. Esse estado inflamatório promove recrutamento de células imunes, gerando resistência à insulina no tecido adiposo (ODEGAARD; CHAWLA, 2012). Esses achados estabeleceram uma relação molecular entre o aumento da massa de tecido adiposo durante a gênese da obesidade e o desenvolvimento da resistência insulínica (CINTRA; ROPELLE; PAULI, 2011).

O mecanismo exato pelo qual o tecido adiposo desenvolve inflamação na obesidade não está totalmente compreendido. Os mediadores e mecanismos envolvidos são complexos e multifatoriais. O tecido adiposo, além dos adipócitos, possui também precursores de adipócitos, terminações nervosas, vasos sanguíneos e células imunes, chamados coletivamente de Fração Vascular Estromal (FVE). Em 2003, foi descrito que, aproximadamente, 40% das células da FVE de tecido adiposo visceral em ratos obesos são macrófagos, em comparação com apenas 10% em animais controles magros (WEISBERG; LEIBEL; FERRANTE, 2003).

Esse tecido adiposo disfuncional apresenta mudanças na sua composição celular como o aumento da quantidade de células

inflamatórias. O recrutamento dessas células, em especial macrófagos, ocorre por atividade das citocinas quimiotáticas, como a proteína quimio atraiante de monócito (MCP-1) e a interleucina 8 (IL-8), liberadas pelos adipócitos (SUGANAMI; OGAWA, 2010). Diversos fatores podem desencadear a resposta inflamatória no tecido adiposo disfuncional, dentre eles a microhipóxia, estresse do retículo endoplasmático (QATANANI; LAZAR, 2007) e, ácidos graxos saturados, num mecanismo dependente da ativação de receptor toll-like 4 (TLR4) (POULAIN-GODEFROY et al., 2010). A ativação de TLR4 por ácidos graxos saturados presentes na dieta é um dos mecanismos envolvidos na gênese da resistência insulínica e da inflamação subclínica presente em animais com obesidade induzida por dieta hiperlipídica.

Na microhipóxia, a hipótese é de que a hipertrofia do tecido adiposo levaria a prejuízo na difusão de oxigênio, desencadeando a hipóxia e consequentemente, resultaria em inflamação local. A hipóxia e a regulação de genes ativados por hipoxia levam à transcrição do fator de indução de hipóxia-1 (HIF-1 α) e factor de crescimento endotelial vascular (VEGF) que são descritos em tecido adiposo de animais e seres humanos obesos. De acordo com essa teoria, em resposta à hipoxia ou lipotoxicidade inicia-se o recrutamento de outros macrófagos, principalmente através da liberação de MCP-1, resultando no aumento da produção de mediadores pró-inflamatórias através dos macrófagos tais como TNF- α , IL-6 e IL-1 β (FUJISAKA et al., 2013).

Além disto, macrófagos infiltrados no tecido adiposo de ratos magros são diferentes daqueles no tecido adiposo de ratos obesos. A obesidade induz não só a infiltração de macrófagos, mas também alterações no fenótipo dos macrófagos (LUMENG et al., 2008). Os macrófagos são classificados em M1 e M2, sendo que os macrófagos M1 apresentam importante papel na produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- α , interleucina 1 β (IL-1 β) e IL-6, e tem funções fagocíticas e bactericidas (KAMINSKI; RANDALL, 2010; LUMENG et al., 2008). Os macrófagos M2 produzem citocinas anti-inflamatórias, tais como a IL-10, e têm funções importantes na reparação e remodelação. Em ratos obesos, parece haver menor razão M2:M1 do que em seus controles (LUMENG et al., 2008).

De forma geral, ocorre alteração do perfil imunológico no tecido adiposo de indivíduos obesos (KALUPAHANA; MOUSTAID-MOUSSA; CLAYCOMBE, 2012), com influxo de linfócitos T citotóxicos CD8+ e linfócitos Th1 que, por sua vez, produzem citocinas e quimiocinas que atraem macrófagos do tipo M1, levando ao influxo

desses para o tecido adiposo (KAMINSKI; RANDALL, 2010). O aumento na secreção de TNF- α estimula a atração de mais macrófagos para o tecido adiposo e dessa forma se estabelece um ciclo vicioso inflamatório com a produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias na circulação sanguínea (HOTAMISLIGIL; SHARGILL; SPIEGELMAN, 1993). Essas citocinas aumentam a expressão e ativação de genes das proteínas serinas-cinases I κ B e JNK, integrantes das principais vias inflamatórias do organismo e envolvidas no mecanismo de inibição da sinalização de insulina (GAO et al., 2002; HIROSUMI et al., 2002).

A IKKB altera a sinalização de insulina através da direta fosforilação do substrato-1 do receptor de insulina (IRS-1) em resíduos de serina ou por fosforilação do fator de inibição nuclear-kB (I κ B), que se dissocia do fator de transcrição nuclear-kB (NF-kB), permitindo a esse fator se translocar para o núcleo e ativar genes inflamatórios, tais como TNF- α , IL-6 e MCP-1 (ARKAN et al., 2005; GAO et al., 2002; HIROSUMI et al., 2002).

O TNF- α e os ácidos graxos livres provenientes do consumo elevado de gorduras, por sua vez, também são capazes de ativar essas proteínas inflamatórias JNK, I κ B e NF-kB e assim alterar ainda mais a sinalização da insulina em diferentes tecidos, tais como o fígado, músculo e hipotálamo (CNOP; FOUFELLE; VELLOSO, 2012) cuja alteração da sinalização hormonal neste tecido pode levar ao desequilíbrio da homeostase energética (MILANSKI et al., 2009).

O fator de transcrição NF-kB é a chave que coordena a inflamação e sua atividade é regulada por outros fatores de transcrição tais como receptores ativados por proliferadores de peroxissomas (PPAR- γ). Quase todos os produtos de genes ligados à inflamação são regulados pela ativação de NF-kB (por exemplo TNF- α , IL-1, IL-6 e quimiocinas), que é ativado em resposta à obesidade, compostos alimentares tais como excesso de glicose, ácidos graxos saturados e poli-insaturados da família ômega 6, entre outros (ARKAN et al., 2005).

A adipogênese envolve uma série de eventos sequenciais, tais como diferenciação e expansão clonal, sendo que uma das etapas é a ativação do PPAR γ que são fatores de transcrição pertencentes à família de receptores nucleares que regulam a expressão de numerosos genes envolvidos na homeostase da glicose, metabolismo lipídico e inflamação (MANDRUP; LANE, 1997). O PPAR γ 2 é expresso principalmente no tecido adiposo e promove a diferenciação e proliferação de adipócitos, resultando no aumento de adiposidade (FAJAS; FRUCHART; AUWERX, 1998). Por outro lado, a ativação do PPAR γ parece induzir o

aumento do clearance de ácidos graxos pelo tecido adiposo, com conseqüente diminuição na concentração plasmática e transporte para o músculo. Essa diminuição de ácidos graxos no músculo aumenta a sensibilidade à insulina (FAJAS; FRUCHART; AUWERX, 1998). De qualquer forma, a importância da fisiopatologia do PPAR γ nos tecidos e células não adiposas ainda não está clara (SEMPLE et al., 2006). Os mediadores inflamatórios produzidos no tecido adiposo parecem ter efeito na diminuição da capacidade de diferenciação dos pré-adipócitos através da inibição na expressão dos genes da proteína PPAR- γ e da proteína de ligação de intensificador (C/EBP) (LACASA et al., 2007).

2.5 ADIPOCINAS

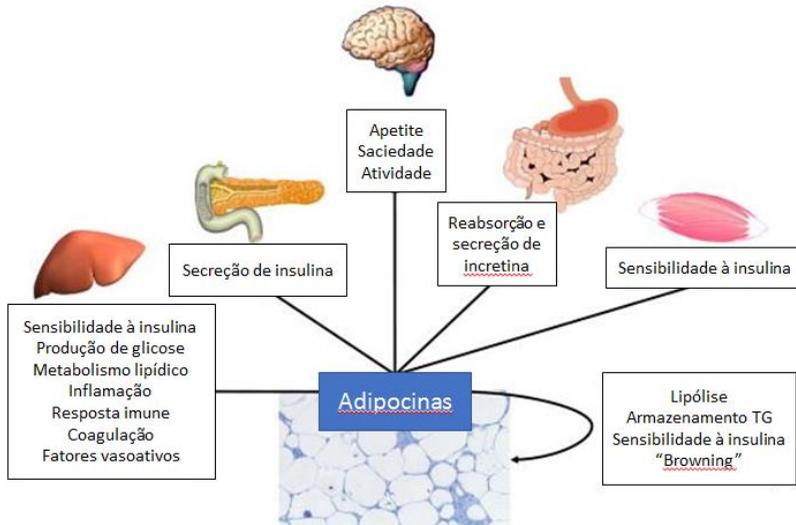
Com o conhecimento de um número cada vez maior de sinalizadores proteicos secretados pelo tecido adiposo, se fez necessário o surgimento de um termo coletivo para identificá-los. O termo inicialmente empregado foi proposto por Funahashi *et al.*, em 1999, que nomeava tais substâncias como adipocitocinas, termo este ainda usado. Entretanto, essa nomenclatura foi sendo substituída pelo fato de induzir a ideia de que todas essas proteínas seriam citocinas, ou citocinas-*like*, sendo que o termo mais aceito e que parece ser mais adequado atualmente é adipocina (TACANI et al., 2006). Em geral, o termo adipocina se refere às proteínas sintetizadas e secretadas pelo tecido adiposo (TRAYHURN; WOOD, 2004). Porém, em 2005 foi proposto que esse termo fosse aplicado a substâncias biologicamente ativas encontradas nos adipócitos do TAB, mesmo que esses fatores sejam sintetizados também em outros locais e participem de funções relacionadas com outros órgãos além do tecido adiposo (FANTUZZI, 2005).

As adipocinas são altamente diversificadas em termos de estrutura proteica e função fisiológica. Nesse grupo, fazem parte algumas citocinas, proteínas de fase aguda e fatores inflamatórios, proteínas envolvidas na regulação da pressão arterial, homeostase vascular, metabolismo lipídico, glicídico e angiogênese (TRAYHURN; WOOD, 2004). Foram identificadas e catalogadas mais de 50 diferentes adipocinas, sendo a enzima lipase lipoprotéica a primeira proteína identificada, seguida pela adiposina, ambas na década de 1980. Entretanto, dois importantes achados contribuíram para uma mudança no ponto de vista do entendimento do tecido adiposo como órgão secretor, primeiramente em 1994, com a descoberta da leptina (ZHANG

et al., 1994), considerada importante sinal de saciedade hipotalâmico e com ação pró-inflamatória (LOFFREDA et al., 1998), e o segundo achado foi a descrição da síntese e liberação do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) nos adipócitos, também com ação pró-inflamatória, já bem elucidada na literatura (HOTAMISLIGIL; SHARGILL; SPIEGELMAN, 1993).

Assim, as adipocinas estão envolvidas em mecanismos de ação de uma série de processos fisiológicos (Figura 1), tais como controle da ingestão alimentar, homeostase energética, sensibilidade à insulina, angiogênese, proteção vascular, regulação da pressão arterial e coagulação sanguínea, participando da fisiopatologia de inúmeras doenças (OTERO et al., 2005). A partir do conjunto desses mecanismos, as adipocinas têm apresentado papel fundamental na gênese da obesidade, em que ocorrem alterações nas concentrações de adipocinas, como consequência da hipertrofia e, inclusive hiperplasia, dos adipócitos (HAVEL, 2004).

Figura 1. Influência das adipocinas em diferentes órgãos.

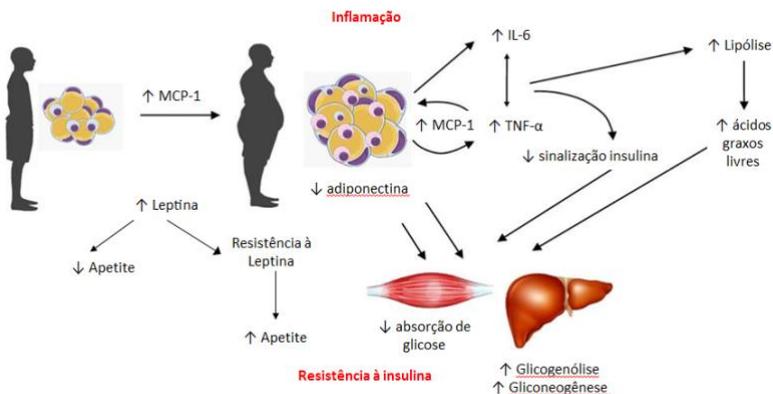


Fonte: Adaptado de Fasshauer & Bluher (2015).

Dentre as adipocinas, as mais citadas pelo seu envolvimento na fisiopatologia da obesidade são leptina, adiponectina, resistina, vaspina, PAI-1 (inibidor da ativação do plasminogênio), IL-6 e TNF- α (AHIMA; OSEI, 2008; CALLE; KAKS, 2004; HAVEL, 2004; HIDA et al.,

2005). O PAI-1 é uma proteína de fase aguda que favorece a formação de trombos (LAU et al., 2005), enquanto a IL-6 parece estimular a expressão de PAI-1, aumentando o risco cardiovascular em indivíduos obesos (REGA et al., 2005). A resistina, adipocina envolvida no processo inflamatório, apresenta forte associação com a promoção da resistência insulínica, disfunção endotelial e com marcadores inflamatórios, parâmetros metabólicos mais associados à aterosclerose (FANTUZZI; MAZZONE, 2007; REILLY et al., 2005). A vaspina também tem sido investigada pela sua relação com sensibilidade insulínica. A administração de vaspina em ratos obesos reduziu a RI, diminuindo a intolerância à glicose e a ingestão alimentar. Apesar de ser uma adipocina envolvida na ingestão alimentar, as informações ainda são limitadas, seus mecanismos de ação permanecem por serem caracterizados (BLUHER et al., 2012) e estudos realizados em seres humanos, inclusive adolescentes, têm apresentado resultados contraditórios, tanto em relação ao IMC e metabolismo de carboidratos, quanto à RI (VON LOEFFELHOLZ et al., 2010).

Figura 2: Efeito das adipocinas em diferentes órgãos e sua relação com a gênese e processo inflamatório subclínico da obesidade.



Fonte: Adaptado de Lima et al. (2015).

Portanto, no presente estudo, destacaremos dentre as adipocinas, aquelas que apresentam relação com a gênese e o processo inflamatório subclínico da obesidade e que se tenha conhecimento dos mecanismos de ação envolvidos, bem como vias metabólicas na fisiopatologia da obesidade, ou seja, a leptina, adiponectina, IL-6 e

TNF- α (Figura 2). De forma geral, a leptina sinaliza o SNC sobre os estoques corporais de energia; a adiponectina aumenta a sensibilidade à insulina, com ação anti-inflamatória; o TNF- α apresenta ação lipolítica, aumenta o consumo energético e reduz a sensibilidade à insulina, enquanto a IL-6 apresenta ação pró-inflamatória, lipolítica e reduz a sensibilidade à insulina (AHIMA; OSEI, 2008). Além disto, a adiponectina e a leptina são as adipocinas mais abundantes no tecido adiposo (WEISBERG; LEIBEL; FERRANTE, 2003).

2.5.1 Leptina

A leptina (do grego *Leptos* = magro), também conhecida como “hormônio da saciedade” é uma proteína de 167 aminoácidos, produto do gene *Ob*, localizado no cromossoma 7, que foi inicialmente clonado e sequenciado em camundongos e que se expressa especialmente no TAB. Esse gene está presente em diversas espécies de vertebrados, incluindo o rato e o homem (ZHANG et al., 1994). A leptina é uma adipocina produzida exclusivamente no tecido adiposo branco (RESELAND et al., 2001) que, ao alcançar o cérebro, age nos receptores hipotalâmicos e reduz o apetite, sendo considerada, portanto, um marco no conhecimento fisiológico do controle da ingestão alimentar, balanço energético (metabolismo da glicose e de lipídeos), regulação do peso corporal (FRIEDMAN; HALAAS, 1998; ZHANG et al., 1994) e fisiopatologia da obesidade (NELSON; COX, 2014). A teoria de que o TAB poderia ser um contribuinte ativo para a homeostase corporal e não apenas um órgão armazenador de gordura se tornou mais evidente e concreta com a descoberta da leptina em 1994 (ZHANG et al., 1994).

Outro gene designado DB (diabético) também apresenta papel na regulação do apetite, sendo que camundongos com defeito nesse gene são obesos e diabéticos. O gene DB codifica o receptor de leptina logo, a função sinalizadora da leptina é perdida quando o receptor é defeituoso. O receptor de leptina é expresso principalmente em neurônios do núcleo arqueado do hipotálamo, região do cérebro que regula o comportamento alimentar. Sendo, dessa forma transmitida a mensagem de que as reservas de gordura são suficientes, e promove redução na captação de energia, bem como aumento no gasto energético através de estímulo ao sistema nervoso simpático, aumentando a pressão sanguínea, a frequência cardíaca e a termogênese, pelo desacoplamento das mitocôndrias dos adipócitos marrons. A expressão da leptina é controlada pela insulina, glicocorticoides e citocinas pró-inflamatórias, dentre outros. Por outro lado, a testosterona, a exposição ao frio e as

catecolaminas reduzem a síntese de leptina pelos adipócitos sob ação do sistema nervoso central (FRÜHBECK, 2006).

Pertencente à classe I da superfamília das citocinas, as concentrações circulantes de leptina estão diretamente relacionadas com a massa de TAB, bem como tamanho dos adipócitos (MARGETIC et al., 2002; OTERO et al., 2006), o que a caracteriza como um hormônio intimamente ligado à adiposidade. A leptina é o sinal aferente em um ciclo de feedback negativo que mantém o controle homeostático do tecido adiposo branco e atua no cérebro regulando a ingestão de alimentos. Quando a massa de tecido adiposo aumenta, as concentrações de leptina também aumentam, suprimindo o apetite até que se reduza o peso corporal. Por outro lado, quando a massa de tecido adiposo encontra-se reduzida, as concentrações de leptina diminuem, aumentando o apetite e, conseqüentemente, o tamanho do tecido adiposo e do peso corporal (FRIEDMAN; HALAAS, 1998). Este sistema mantém o controle homeostático do tecido adiposo e permite que o organismo dos mamíferos se mantenha em níveis ótimos de armazenamento de energia, através dos estoques de tecido adiposo, sob diferentes condições ambientais.

Em 2012, foi identificado estado de hiperleptinemia e hipoadiponectinemia em crianças e adolescentes com obesidade grave e os autores destacaram ainda que, especialmente devido à elevação da leptina, esses jovens obesos se apresentam em risco particularmente elevado de continuar a ganhar peso e, principalmente, apresentar reduzida resposta à perda de peso em possíveis intervenções (KELLY et al., 2012). Porém, a concentração sérica de leptina não é dependente somente da massa do tecido adiposo branco, sendo que diminuição de 10% do peso corporal promoveu diminuição de cerca de 50% de leptina plasmática, sugerindo que há outros fatores envolvidos na regulação de sua produção, além da adiposidade tecidual (ADAMI et al., 2002).

A leptina reduz o apetite através do aumento da expressão de neuropeptídeos anorexígenos (FRIEDMAN; HALAAS, 1998) e da inibição da formação de neuropeptídeos relacionados ao apetite, como o neuropeptídeo Y (OTERO et al., 2006). Na década de 1990, a administração de leptina em camundongos obesos deficientes de leptina promoveu eficiente redução da hiperfagia e obesidade (HALAAS et al., 1995). Em seres humanos, o uso de terapia com leptina exógena para tratamento de crianças portadoras de deficiência congênita de leptina reverteu o quadro de obesidade (FAROOQI et al., 2002), fornecendo

evidências de que essa adipocina seria um importante regulador do balanço energético na espécie humana.

No entanto, com base nos resultados de inúmeros estudos, a maioria dos seres humanos obesos apresentam concentrações plasmáticas elevadas de leptina e essa elevação não suprime o apetite (ANUBHUTI; ARORA, 2008; BANKS; DIPALMA; FARRELL, 1999; MÜNZBERG et al., 2005). Esse fato ocorre possivelmente devido ao estado de resistência à leptina e aos seus efeitos anorexígenos e metabólicos. As concentrações de leptina estão associadas positivamente com a quantidade de gordura corporal e redução no peso corporal pode levar à diminuição das concentrações de leptina (KOESTER-WEBER et al., 2014).

A hiperleptinemia encontrada em obesos tem sido atribuída a alterações no receptor de leptina ou a defeito no transporte da leptina pela barreira hematoencefálica, caracterizando a resistência à leptina (CONSIDINE et al., 1996). Nesse sentido, estudos de intervenção com leptina em indivíduos obesos são controversos, pois alguns autores só encontraram redução do peso corporal e do tecido adiposo nos indivíduos que não apresentavam hiperleptinemia.

Em indivíduos com resistência à leptina, a administração de leptina exógena não provocou qualquer alteração no peso corporal (FRIEDMAN; HALAAS, 1998; LEE et al., 2002). Além disso, a leptina possui efeitos específicos na função dos linfócitos T, por meio da regulação da proliferação e memória de células envolvidas na resposta imunológica inata e adquirida. Assim, a leptina aumenta a produção de linfocinas pró-inflamatórias, estimulando a síntese de citocinas Th1 e suprimindo Th2 (OTERO et al., 2006). Dessa forma, a administração de leptina parece exacerbar a vulnerabilidade a doenças (MATARESE et al., 2001).

A leptina estimula também a secreção de outras citocinas, tais como IL-6 e TNF- α , as quais também estão envolvidas nos mecanismos fisiopatológicos da obesidade (MORTON; SCHWARTZ, 2011). Dessa maneira, essa adipocina parece ser o elo entre o estado nutricional e a função imunológica celular.

2.5.2 Adiponectina

A adiponectina foi descrita como uma proteína do tecido adiposo em 1995, e a sua descoberta é atribuída a Maeda *et al.* (1996). Também conhecida como proteína complementar relacionada com o adipócito, a adiponectina é a mais abundante das adipocinas produzidas

pelo TAB. Embora tenha sido descoberta na mesma década que a leptina, somente há poucos anos foi conhecido o seu papel na proteção de distúrbios como obesidade e desordens relacionadas. A adiponectina está envolvida na resposta inflamatória e regulação do balanço energético, desenvolvendo papel anorexígeno e anti-inflamatório (MATSUZAWA, 2006).

Na circulação, a adiponectina existe em duas isoformas, como hexômero de baixo peso molecular ou como hexômero de alto peso molecular (PAJVANI et al., 2003). A isoforma de alto peso molecular está presente principalmente no meio intracelular enquanto na circulação predomina a isoforma de baixo peso molecular. A adiponectina possui ações específicas em cada tecido e tais diferenças parecem ser mediadas pela isoforma da molécula bem como pelos receptores específicos (YAMAUCHI et al., 2003). A adiponectina atua por meio de dois receptores, AdipoR1 e AdipoR2, encontrados predominantemente no músculo esquelético e no fígado, respectivamente. A transdução de sinal de adiponectina por AdipoR1 e AdipoR2 envolve a ativação de proteína cinase ativada por mitógenos (MAPK), os receptores de ativação de proliferação de peroxissoma PPAR- α e PPAR- γ e outras moléculas sinalizadoras. Além disto, a adiponectina está envolvida no metabolismo celular e inflamação por meio do NF- κ B e da MAPK, considerados elementos-chave da comunicação entre adiponectina e leptina (KADOWAKI; YAMAUCHI, 2005).

A adiponectina apresenta efeito no aumento da sensibilidade à insulina e na inibição da inflamação vascular (RONTI; LUPATELLI; MANNARINO, 2006). Ao contrário da maioria das adipocinas, a sua expressão diminui à medida que o tecido adiposo aumenta e sua concentração no soro encontra-se reduzida em animais e indivíduos obesos ou resistentes à insulina (ADAMI et al., 2002). Há correlação negativa entre adiponectina e massa corporal, tanto em seres humanos quanto em animais (OUCHI et al., 2003), sendo que a sua expressão gênica e as concentrações aumentam com a perda de peso e com uso de medicamentos que melhoram a sensibilidade à insulina (KADOWAKI; YAMAUCHI, 2005). Ao contrário, o TNF- α e a IL-6 agem como potentes inibidores da expressão e secreção da adiponectina. Em modelos animais (ratos obesos) e em indivíduos com diabetes mellitus, a administração de adiponectina levou à redução da glicemia e da resistência à insulina (YAMAUCHI et al., 2003). De fato, indivíduos com concentrações circulantes elevadas de adiponectina têm menor predisposição ao desenvolvimento de DM2 e a inúmeras disfunções

metabólicas associadas, como hipertensão, dislipidemia e aterosclerose, quando comparados àqueles com concentrações reduzidas, sugerindo, assim, a existência de associação entre hipoadiponectinemia e o estabelecimento da síndrome metabólica (FUNAHASHI; MATSUZAWA; KIHARA, 2004).

O efeito da adiponectina no aumento da sensibilidade à insulina é mediado, pelo menos em parte, pelo aumento da oxidação de ácidos graxos por ativação da enzima adenina monofosfato cinase (AMPK) no músculo esquelético, semelhante à ação sinalizada pela própria insulina. Além disso, adiponectina também ativa a AMPK no fígado, resultando na diminuição da síntese de glicose hepática (YAMAUCHI et al., 2003).

A adiponectina também exerce ações relevantes na imunidade inata e adquirida, interferindo com a função dos macrófagos através da inibição da atividade fagocítica e produção de IL-6 e TNF- α , reduzindo a produção de linfócitos B, diminuindo a resposta das células T e induzindo a produção de importantes mediadores anti-inflamatórios como IL-10 e IL-1RA pelos monócitos, macrófagos e células dendríticas (TILG; MOSCHEN, 2006). A adiponectina possui efeitos ambíguos, isso porque a isoforma de alto peso molecular pode exercer efeito pró-inflamatório através da indução da síntese de IL-6, enquanto a isoforma de baixo peso molecular atenua esse efeito e potencializa a síntese de IL-1RA, favorecendo a ação anti-inflamatória (NEUMEIER, 2006).

2.5.3 Interleucina-6 (IL-6)

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória secretada pelo tecido adiposo branco e por células endoteliais, musculares lisas, monócitos e macrófagos, com papel no desenvolvimento da hiperinsulinemia e resistência à insulina, alterando a sinalização insulínica em hepatócitos através da inibição do receptor de insulina dependente de autofosforilação (REXRODE et al., 2003). Essa adipocina, assim como a leptina, está positivamente relacionada com a massa de tecido adiposo e com a resistência à insulina, sendo que o tecido adiposo visceral produz quantidade superior de IL-6 do que o subcutâneo e os principais moduladores da expressão de IL-6 pelos adipócitos são o TNF- α , glicocorticóides e catecolaminas (GUIMARÃES et al., 2007).

O impacto metabólico do aumento da expressão de IL-6 envolve redução da lipase lipoprotéica e estímulo à síntese de TG pelo fígado, levando à diminuição dos AGL e, conseqüentemente, à hipertrigliceridemia associada à obesidade, especialmente obesidade visceral que, conseqüentemente, produzirá mais IL-6, formando um

ciclo vicioso. Também há evidências de relação inversa entre IL-6 e HDL-c e direta com TNF- α e moléculas de adesão ICAM-1, demonstrando a relação dessa adipocina com o processo inflamatório. Além de estimular a liberação de AGL, a IL-6 também estimula a produção hepática da PCR (FANTUZZI; MAZZONE, 2007). Sugere-se que o aumento da concentração da IL-6 provoque supressão da leptina e redução da expressão de IRS-1 e do transportador GLUT-4 no fígado e músculo (HERMSDORFF; MONTEIRO, 2004).

Diferentes medidas de adiposidade podem prever concentrações de IL-6 e PCR, tanto para medidas de adiposidade total quanto abdominal, sendo o IMC um forte preditor da elevação desses marcadores inflamatórios em mulheres (REXRODE et al., 2003). A PCR é uma proteína de fase aguda que indica inflamação sistêmica e é produzida no fígado, sua expressão é regulada por muitas citocinas inflamatórias, principalmente pela IL-6. Em adolescentes obesos, também foi observada a associação entre PCR e IMC, sendo as concentrações de PCR significativamente maiores nos indivíduos obesos em relação aos indivíduos controles (BRASIL et al., 2007).

2.5.4 Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)

O TNF- α é uma citocina com diversas funções imunológicas. O TNF- α , inicialmente identificado como um polipeptídeo produzido por macrófagos em respostas imunológicas, reações inflamatórias e neovascularização, é uma citocina pró-inflamatória com capacidade de inibir a proliferação de células tumorais (de onde advém sua nomenclatura) e promover apoptose celular (GRUSS, 1996; ROSE; KOMNINOU; STEPHENSON, 2004). É uma adipocina pró-inflamatória cuja secreção é diretamente proporcional ao tamanho dos adipócitos (HERMSDORFF; MONTEIRO, 2004; LAU et al., 2005). As primeiras informações acerca das ações biológicas associadas ao TNF- α se relacionavam com o seu envolvimento na resistência à insulina, perda de peso corporal e anorexia, devido ao aumento na lipólise que decorreria do estímulo proporcionado pelo TNF- α na expressão da enzima lipase hormônio sensível (LHS), e na diminuição da atividade da lipase lipoprotéica (LPL) com efeito na regulação dos estoques de energia. Entretanto, outras investigações mais recentes têm também verificado que a expressão de TNF- α está aumentada na obesidade (BULLO et al., 2003; HOTAMISLIGIL; SHARGILL; SPIEGELMAN, 1993).

O papel do TNF- α na resistência à insulina ocorre através da ativação da transdução de sinal do NF- κ B, que também é responsável por aumentar a migração de monócitos, a conversão em macrófagos e ao consequente aumento da secreção de outras adipocinas, como leptina (BULLO et al., 2003), PAI-1 e IL-6, bem como PCR (HERMSDORFF; MONTEIRO, 2004; LAU et al., 2005), além de contribuir com a redução do óxido nítrico (NO), potente vasodilatador, favorecendo, dessa forma, a disfunção endotelial (LAU et al., 2005).

Tem sido relatado que em modelos animais e em seres humanos obesos as concentrações de TNF- α e IL-6 estão persistentemente elevadas, e a redução do tecido adiposo leva à diminuição dessas concentrações (KERN et al., 2001).

2.6 TRATAMENTO DA OBESIDADE NA ADOLESCÊNCIA

O aumento da prevalência de obesidade na adolescência e das complicações associadas a curto e longo prazo enfatiza a necessidade de tratamento efetivo nesses faixas etárias. Além disto, as taxas de remissão espontânea da obesidade para um peso saudável são extremamente baixas, sendo que aproximadamente 90% dos adolescentes com obesidade terão excesso de peso na idade adulta (NELSON et al., 2006; PATTON et al., 2011).

A abordagem preferencial de tratamento da obesidade na adolescência inclui o manejo de complicações associadas à obesidade, a avaliação e acompanhamento do desenvolvimento, foco em mudança comportamental em longo prazo, estratégias de manutenção do peso em longo prazo, além da associação com outras terapias individuais ou em grupo. No entanto, nenhuma intervenção dietética demonstrou ser ótima, e a adesão aos protocolos alimentares é o mais efetivo preditor de perda de peso (STEINBECK et al., 2018).

As estratégias de manejo da obesidade na adolescência dependem mais da participação ativa dos envolvidos, ou seja, do adolescente, do que na infância e devem levar em consideração a autonomia do paciente. Os desafios da obesidade na adolescência relacionam-se principalmente com as demandas muitas vezes concorrentes de desenvolver a autonomia sem que tenham atingido maturidade neurocognitiva (STEINBECK et al., 2018).

Em vez disso, deveria haver um reconhecimento do conceito de adolescência da OMS como “uma década fundamental no curso da vida”, onde há “uma segunda chance na segunda década” para melhorar

os resultados de saúde e fornecer serviços clínicos de alta qualidade (WHO, 2014).

Inúmeras estratégias globais de combate à obesidade têm focado em modificações dietéticas e de estilo de vida para inibir o desenvolvimento dessa doença e suas comorbidades. Atualmente, investigações a respeito do potencial de alimentos e de seus compostos bioativos têm despertado grande interesse para a composição de estratégias nutricionais que auxiliem no combate à obesidade. Recentes estudos têm identificado a erva-mate (*Ilex paraguariensis*) como um desses alimentos, rico em diversos compostos bioativos que apresentam propriedades que possam atuar na modulação de substâncias e vias metabólicas envolvidas na fisiopatologia da obesidade.

2.7 ERVA-MATE (*Ilex paraguariensis*)

2.7.1 Origem e consumo da erva-mate

A erva-mate (*Ilex paraguariensis* A. St.-Hil., Aquifoliaceae) (Figura 3) é uma planta nativa das regiões subtropicais da América do Sul. Está presente no Brasil, principalmente nos estados da região Sul e no Mato Grosso do Sul, na Argentina, no Paraguai e no Uruguai (USDA, ARS, National Genetic Resources Program, 2009).

As partes aéreas da planta são utilizadas para o preparo de bebidas com sabor amargo peculiar e propriedades estimulantes. A infusão de erva-mate já era consumida pelos nativos da América do Sul quando o novo mundo foi descoberto pelos europeus. Nos dias de hoje, a infusão de erva-mate é consumida em quantidades expressivas, cerca de um a dois litros por dia, por milhões de pessoas e constitui importante alternativa para o café e o chá preto. Utilizada há séculos como bebida estimulante, a erva-mate vem ganhando rápida aceitação nos mercados de vários países fora da América do Sul, incluindo EUA e países Europeus, tanto na forma de chá, como ingrediente na formulação de alimentos, suplementos dietéticos e até cosméticos (BASTOS et al., 2007; HECK; DE MEJIA, 2007). Nos EUA, a erva-mate pode ser encontrada em supermercados na forma de bebidas energéticas, enquanto na Europa, é vendida em combinação com outras ervas como chá energético ou como auxiliar na redução do peso corpóreo (BRACESCO et al., 2011).

As bebidas à base de erva-mate são conhecidas como *chimarrão*, *mate cozido* (*cocido*, em espanhol), *tererê* e *chá mate*. O

chimarrão e o *tererê* são preparados com folhas verdes, secas e moídas de erva-mate, utilizando água quente e água fria, respectivamente. O *chimarrão* é consumido no sul do Brasil, Uruguai, Argentina e Paraguai, enquanto o *tererê* é mais consumido no centro-oeste do Brasil e no Paraguai. O *mate cozido* refere-se ao mate de folhas secas e moídas preparado na forma de infusão de ervas, usualmente comercializado em sachês, semelhante a muitos outros chás, sendo consumido principalmente na Argentina e no Uruguai. Por fim, o chá *mate* é preparado com folhas secas e moídas de erva-mate tostada e consumido especialmente no Brasil e Argentina (MAZZAFERA, 1997).

Figura 3. Planta de erva-mate (*Ilex Paraguariensis*)

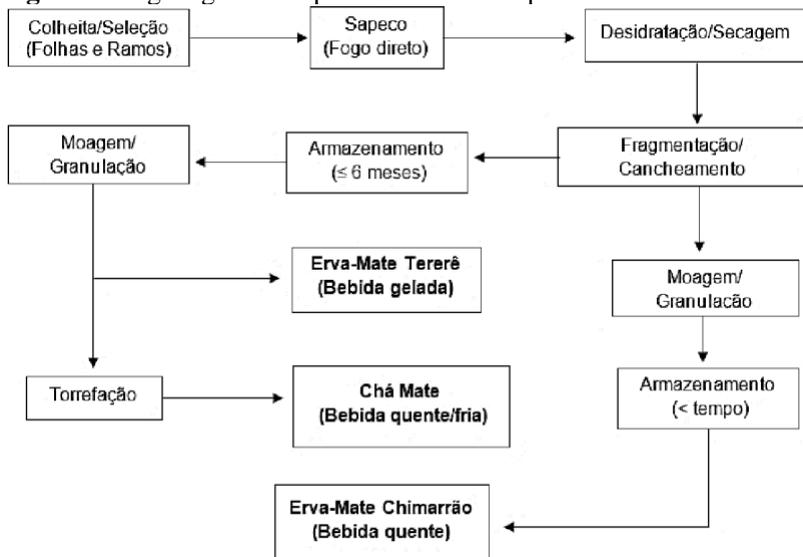


Fonte: Heck & Mejia (2007).

O processamento da erva-mate é iniciado após a colheita com o ciclo do cancheamento que compreende as etapas de sapeco, desidratação e fragmentação. Em seguida, a erva-mate é beneficiada, gerando produtos de maior valor agregado (bebidas, cosméticos, óleo essencial). Durante o sapeco, as folhas e ramos entram rapidamente em contato com as chamas de um sapecador para promover a inativação de enzimas responsáveis pelo escurecimento da folha e remover parcialmente a umidade evitando a fermentação das folhas e a perda da erva-mate colhida. Em seguida, é completada a desidratação, geralmente por sistema de desidratador rotativo (a 300°C durante aproximadamente 5 minutos) e, por fim, a planta é fragmentada e denominada erva-mate

cancheada. Após o cancheamento, ocorre o armazenamento, separação de folhas e palitos e processamento industrialmente até obter granulometria específica, conforme o produto desejado (PAGLIOSA, 2009). O processamento simplificado da erva-mate é ilustrado na Figura 4.

Figura 4. Organograma do processamento simplificado da erva-mate.



Fonte: Adaptado de Heck & Mejia (2007); Omar (2009).

2.7.2 Compostos bioativos da erva-mate (*Ilex paraguariensis*)

Vários componentes fitoquímicos têm sido identificados no extrato aquoso de erva-mate, sendo que os principais componentes pertencem à classe dos ácidos fenólicos – particularmente da família do ácido clorogênico (ácido 5-cafeoilquínico, ácido 3,4-dicafeoilquínico, ácido 3,5-dicafeoilquínico) –, das metilxantinas, ou alcalóides purínicos (cafeína e teobromina) e das saponinas triterpênicas (SCHENKEL; GOSMANN; ATHAYDE, 2000; SOUZA *et al.*, 2011). O consumo de cafeína através do chimarrão (500 mL; 35-355 mg de cafeína), tererê (500 mL; 55-100 mg de cafeína) e chá mate (182 mL; 7-20 mg de cafeína) varia consideravelmente, uma vez que a ingestão diária dessas bebidas também difere na população (BASTOS *et al.*, 2007). A erva-

mate apresenta, ainda, pequena quantidade de flavonóides (quercetina, kaempferol e rutina) (DE MORAIS et al., 2009; PEREIRA et al., 2012)

O extrato aquoso de erva-mate contém ainda outros componentes não voláteis bioativos como vitaminas (A, E, C e do complexo B), minerais e taninos (BRACESCO et al., 2011). Dentre os minerais já foram identificados cálcio, cromo, cobre, ferro, fósforo, manganês, níquel, potássio e zinco, além de 15 diferentes aminoácidos (BASTOS et al., 2007; HECK; DE MEJIA, 2007). Mais recentemente, a luteína foi identificada pela primeira vez no tererê e no chimarrão, sendo que os autores sugeriram que a erva-mate tem, portanto, potencial para ser considerada fonte desse carotenoide (DA SILVEIRA et al., 2016). Taninos em conjunto com as saponinas são responsáveis pelo sabor amargo da bebida (GNOATTO; SCHENKEL; BASSANI, 2005; HECK; DE MEJIA, 2007).

A presença desses componentes bioativos têm conferido à erva-mate diversas propriedades à saúde já relatadas na literatura: elevada atividade antioxidante, capacidade de reduzir o colesterol sanguíneo, vasorrelaxante (BOAVENTURA et al., 2012, 2013; BRACESCO et al., 2011; DE MORAIS et al., 2009; PRZYGODDA et al., 2010) e de redução do peso corporal (HUSSEIN et al., 2011a). Além disto, existem relatos de ação hepatoprotetora, antiviral, estimulante do sistema nervoso central, diurética, efeito colerético e de propulsão intestinal, hipoglicêmico e inibidor das reações de glicação *in vitro* (BASTOS et al., 2007; BRACESCO et al., 2011; HECK; DE MEJIA, 2007; KLEIN et al., 2011).

2.7.3 Potencial efeito antiobesidade da erva-mate (*Ilex paraguariensis*)

Nos últimos anos, vários trabalhos têm investigado o efeito antiobesogênico da erva-mate em estudos *in vitro* e *in vivo* em animais e em seres humanos. Ao avaliar o efeito da erva-mate juntamente com guaraná e damiana, em mulheres eutróficas e com sobrepeso leve, houve efeito agudo (1 h) na redução da ingestão alimentar e energética, (HARROLD et al., 2013). A administração da mesma composição de erva-mate, guaraná e damiana, após 10 dias observaram aumento do tempo de esvaziamento gástrico em relação ao placebo e, após 45 dias de intervenção, relataram maior perda de peso corporal ($5,1 \pm 0,5$ kg) em indivíduos com sobrepeso quando comparados ao grupo placebo ($0,3 \pm 0,08$ kg) (ANDERSEN; FOGH, 2001). O efeito da erva-mate já foi também comparado a outras formulações, comumente usadas para fins

de emagrecimento, em estudo realizado com homens e mulheres jovens e com IMC até 28 kg/m², sendo que, dentre todas as formulações analisadas, o extrato de mate foi o único que promoveu diminuição do quociente respiratório, o que indica maior proporção de gordura oxidada, efeito favorável para diminuição de gordura corporal (MARTINET; HOSTETTMANN; SCHUTZ, 1999). Apesar de haver alguns dados clínicos de eficácia na atenuação da obesidade através da erva-mate (*Ilex paraguariensis*), ou que indiquem um papel potencial no controle de certas condições associadas à obesidade, como a hiperlipidemia, os dados científicos encontrados são ainda insuficientes para garantir a eficácia e segurança dessas plantas no tratamento da obesidade (DICKEL; RATES; RITTER, 2007).

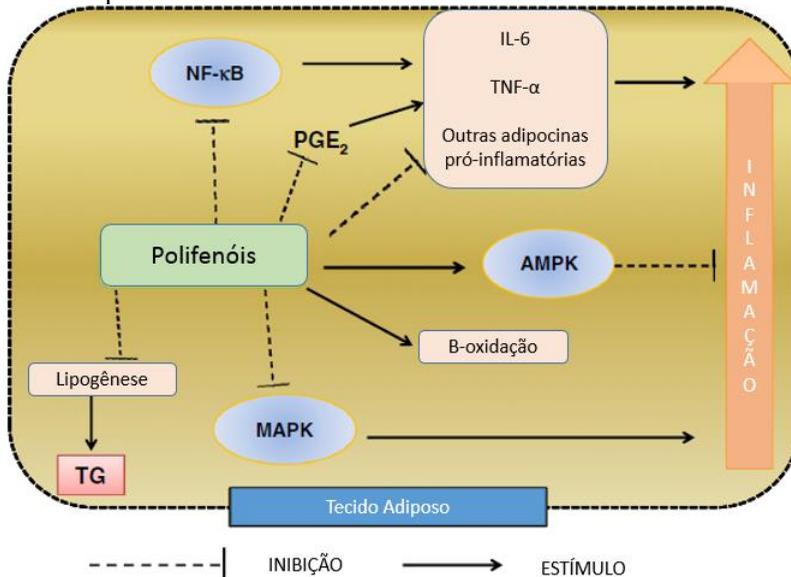
Dentre os principais mecanismos bioquímicos destacam-se a inibição da lipase lipopancreática com provável diminuição da absorção de gorduras e, conseqüentemente, da ingestão calórica (MARTINS et al., 2010; SUGIMOTO et al., 2009) modulação das concentrações de adipocinas, como diminuição de TNF- α , IL-6, leptina e aumento de adiponectina (ARÇARI et al., 2009; GOSMANN et al., 2012; HUSSEIN et al., 2011b), e modulação da expressão dos genes para essas adipocinas, relacionados com a obesidade (ARÇARI et al., 2011; MATSUMOTO et al., 2009; OLIVEIRA et al., 2008; PANG; CHOI; PARK, 2008).

A administração de extrato aquoso de erva-mate verde promoveu redução do peso corporal e do tecido adiposo em camundongos alimentados com dieta hiperlipídica, reduziu a ingestão alimentar e o peso corporal, além de melhorar o perfil lipídico (redução de TG hepáticos) e diminuir a massa de tecido adiposo branco (HUSSEIN et al., 2011a). Ainda em modelos animais de obesidade, um número maior de pesquisadores investigou os efeitos da ingestão de erva-mate nos parâmetros de peso corporal, tecido adiposo e adipocinas. Diminuição da adipogênese, peso corporal, razão AMP/AMPK, inibição da inflamação no tecido adiposo modulando inúmeros genes pró e anti-inflamatórios, além de redução da infiltração de macrófagos, melhora da resistência insulínica, diminuição de IL-6, TNF- α , leptina, aumento de adiponectina e indução da saciedade, estão entre os principais achados (ARÇARI et al., 2011; BORGES et al., 2013; HUSSEIN et al., 2011a; PANG; CHOI; PARK, 2008).

Além disto, o extrato de erva-mate pode ter efeito protetor na obesidade induzida por dieta hiperlipídica em ratos por meio do aumento da expressão de proteínas desacopladoras e ativação da

proteína cinase ativada por AMPK no tecido adiposo visceral (Figura 5) (PANG; CHOI; PARK, 2008). A AMPK atua na regulação do metabolismo, desativando vias metabólicas, como as vias anabólicas de síntese de ácidos graxos e colesterol. A AMPK também atua no fígado reduzindo a síntese de lipídeos, aumenta a oxidação de ácidos graxos nas mitocôndrias, principalmente no fígado e no músculo esquelético, bloqueia a produção de glicose e aumenta a sensibilidade à insulina, bem como a captação de glicose nos tecidos dependentes de insulina. Dessa forma, a ativação da AMPK é benéfica para a obesidade, SM e DM2 (HARDIE, 2003; ZANG et al., 2004; ZHOU et al., 2001).

Figura 5: Efeito anti-inflamatório e antiadipogênico dos polifenóis no tecido adiposo.



Efeito anti-inflamatório dos polifenóis no tecido adiposo de obesos. A obesidade leva à ativação das vias de sinalização de NF-κB e MAPK e à supressão da via de sinalização de AMPK no tecido adiposo e os polifenóis suprimem os mediadores pró-inflamatórios associados às vias NF-κB, MAPK e AMPK. Além disso, os polifenóis aumentam a oxidação lipídica e inibem a lipogênese, que podem levar a redução na adiposidade.

Fonte: Adaptado de Siriwardhana et al. (2013).

Pang; Choi & Park (2008) também verificaram redução dos valores de leptina e insulina, menor ganho de peso e ingestão alimentar,

além de menores concentrações de gordura visceral nos ratos alimentados com extrato de erva-mate. Os PPAR γ e C/EBP- α são fatores de transcrição, expressos seletivamente no tecido adiposo e promovem a diferenciação e proliferação dos fibroblastos a adipócitos, levando à adipogênese em animais alimentados com dieta hiperlipídica. Os animais que receberam a dieta hiperlipídica tiveram aumento da expressão de PPAR γ , dentre outros, e aumento da expressão do gene *TNF- α* , enquanto os animais alimentados com dieta contendo extrato de erva-mate tiveram inativação desses genes, o que implica diminuição da adipogênese e síntese de colesterol.

Recentemente, foram verificados os efeitos antiadipogênicos da erva-mate, do ácido clorogênico, da quercetina e da rutina em adipócitos 3T3-L1 *in vitro* e *in vivo* em camundongos obesos por dieta hiperlipídica, usando ensaio de reação em cadeia da polimerase que determina a expressão de 84 genes envolvidos na adipogênese. Foi demonstrado que o extrato de erva-mate tostada e seus compostos bioativos regularam a expressão de genes envolvidos na adipogênese através da via de sinalização Wnt que inibe o PPAR γ (*in vitro*) e o C/EBP- α (*in vitro* e *in vivo*) (ARÇARI et al., 2013a).

Também em modelo animal, após administração de extrato de erva-mate por 12 semanas, foi verificado efeito na atenuação do ganho de peso, adiposidade e restauração das concentrações séricas de colesterol, triglicerídeos, LDL-c e glicose, demonstrando potente atividade no controle da obesidade *in vivo* com efeito modulador na expressão de inúmeros genes relacionados à obesidade como leptina, TNF- α , adiponectina, IL-6, entre outros (ARÇARI et al., 2009). Posteriormente, os mesmos autores reafirmaram o poder de regulação dos níveis de expressão de genes associados à obesidade fazendo com que retornassem aos valores basais anteriores à intervenção com dieta hiperlipídica. Os autores apontaram que esses resultados podem ser secundários à perda de peso observada nos animais durante a intervenção com erva-mate (ARÇARI et al., 2011).

A erva-mate tostada também foi capaz de reverter a obesidade visceral, resistência à leptina e a hipertrigliceridemia em ratos obesos e com alterações favoráveis em relação à leptina e insulina em modelo de desmame precoce (LIMA et al., 2014).

A redução na gordura visceral e o aumento na oxidação da glicose hepática e do tecido adiposo em ratos alimentados com dieta padrão foram atribuídos à fração purificada de saponina. Esses achados concordam com estudos anteriores realizados com extratos brutos e

também sugerem o seu uso potencial como preparação com efeito antiobesogênico (RESENDE et al., 2012).

Gosmann et al. (2012), com o objetivo de identificar os compostos bioativos responsáveis pelo efeito antiobesogênico, verificaram que o extrato de polifenóis das folhas secas foi o mais eficaz na inibição da acumulação de TG em adipócitos, sendo a rotina provavelmente responsável por uma grande parte desta atividade. Além disto, os autores verificaram que os extratos de mate apresentaram efeito modulatório na expressão de genes relacionados à adipogênese tais como leptina e TNF- α , entre outros.

A ingestão de extrato de erva-mate inibiu os efeitos pró-inflamatórios da obesidade induzida pela dieta hiperlipídica e rica em ácidos graxos saturados em ratos através da redução da fosforilação de IKK e expressão NF- $\kappa\beta$ e aumentando a expressão do receptor de adiponectina 1 e, conseqüentemente, a quantidade de IRS-1, via importante para a sinalização de insulina melhorando o metabolismo da glicose. Além disto, houve diminuição das concentrações de IL-6 no fígado e músculo e aumento da proporção de IL-10/TNF- α nos grupos que receberam extrato de erva-mate, sugerindo que sua utilização pode ser útil para reduzir a inflamação associada à obesidade de baixo grau, apesar de não terem apresentado redução da ingestão alimentar, tecido adiposo e concentrações de leptina (PIMENTEL et al., 2013).

Vários compostos da erva-mate têm sido apontados como responsáveis por seus efeitos antiobesogênicos. O ácido clorogênico, principal polifenol de erva-mate, está envolvido no metabolismo da glicose, através da modulação da atividade da glicose-6-fosfato (HEMMERLE et al., 1997). Em estudo realizado por Pang; Choi & Park (2008) o tratamento com erva-mate melhorou a tolerância à glicose em animais obesos. Além do ácido clorogênico, as metilxantinas também parecem ser responsáveis por alguns dos efeitos farmacológicos de erva-mate (RODRIGUEZ DE SOTILLO; HADLEY, 2002). Entretanto, Han et al. (2002) atribuíram às saponinas e ao sinergismo entre os compostos bioativos encontrados na erva-mate a redução nas concentrações de colesterol, TG, LDL-c, glicose, controle do peso corporal e redução da gordura visceral em camundongos.

A ingestão de infusão de erva-mate verde ou tostada por seres humanos reduziu significativamente o LDL-c e aumentou o HDL-c em indivíduos normolipêmicos e hipercolesterolêmicos, particularmente naqueles sob terapia com estatinas durante 40 e 90 dias de ingestão (DE MORAIS et al., 2009; STEFANUTO, 2010) e promoveu diminuição da

glicemia de jejum e da HbA1c em pacientes com DM2 (KLEIN et al., 2011).

O provável mecanismo hipocolesterolêmico da erva-mate é a inibição da absorção intestinal de colesterol e/ou diminuição da síntese hepática de colesterol, os quais podem ser atribuídos à presença de saponinas, compostos fenólicos e cafeína nas infusões de erva-mate. As saponinas apresentam comportamento anfifílico e capacidade de formar complexos com esteróides, proteínas e fosfolipídeos, possuindo, assim, propriedades de diminuir a concentração plasmática de colesterol, conforme demonstrado pela adição de saponinas de várias espécies vegetais à dieta de animais de experimentação revisado por Simões et al. (2003). Particularmente, as saponinas isoladas de *Ilex paraguariensis*, bem como o extrato aquoso da planta, inibiram *in vitro* a difusão passiva de ácido cólico através de membrana de celulose (FERREIRA et al., 1997), mimetizando a inibição da absorção de ácidos biliares pelas células intestinais, a qual tem efeito na diminuição do colesterol plasmático. A quercetina, um típico flavonoide, aumentou a excreção de colesterol nas fezes de ratos alimentados com colesterol (BOK et al., 2002). A cafeína também inibiu a absorção intestinal de colesterol em ratos (WANG; NOH; KOO, 2006). Além disto, o efeito inibitório dos flavonoides e ácidos fenólicos na síntese de colesterol no fígado também tem sido descrito. A atividade da HMG-CoA redutase no fígado de ratos hipercolesterolêmicos foi diminuída pela ingestão de quercetina (MURASE et al., 2002) e ácido cafeico (YEH et al., 2009). Gebhardt (1998) descreveu que a luteolina e, em menor extensão, o ácido clorogênico, modularam indiretamente a atividade da HMG-CoA redutase em hepatócitos de ratos *in vitro*, resultando na inibição da biossíntese de colesterol. Além disto, Yeh et al. (2009) também relataram que o ácido cafeico inibiu a atividade da acil-CoA:colesterol aciltransferase, enzima responsável pela formação de ésteres de colesterol, no fígado de ratos alimentados com colesterol. Dessa forma, considerando que a erva-mate contém todos esses compostos, pode-se supor que um efeito sinérgico entre os constituintes pode ocorrer, bem como um mecanismo duplo levando ao resultado final de redução do colesterol.

O potencial efeito antidiabético da erva-mate tem sido sugerido com base em estudos realizados em seres humanos, em animais ou *in vitro*. Foi relatado que o extrato aquoso de erva-mate melhorou a tolerância à glicose e reduziu a concentração de glicose plasmática e de insulina em ratos obesos (ARÇARI et al., 2009; PANG; CHOI; PARK,

2008; RODRIGUEZ DE SOTILLO; HADLEY, 2002). Além dos efeitos da erva-mate no metabolismo da glicose, Lunceford & Gugliucci (2005) demonstraram que o extrato aquoso de *Ilex paraguariensis* inibiu a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs) *in vitro* e os ácidos clorogênico e cafeico são os prováveis responsáveis por esta inibição. Em ratos, foi evidenciado que os extratos aquosos de erva-mate verde ou tostada melhoraram significativamente a tolerância oral à glicose, aumentaram a secreção de insulina e glicogênio hepático, inibiram a atividade de dissacaridases e inibiram a glicação da albumina e a formação de AGEs *in vitro* (PEREIRA et al., 2012). Além disto, em estudo clínico piloto com pacientes diabéticos também verificou-se que, além da redução de LDL-c, a ingestão de chá mate tostado diminuiu significativamente a concentração da glicemia de jejum (-25 mg/dL) e da HbA1c (-11%) (KLEIN et al., 2011), indicando, assim, melhora do estado diabético.

2.7.4 Evidências geradas a partir de ensaios clínicos realizados com humanos

Não foram encontrados, até o momento, estudos que tenham avaliado os efeitos do consumo de erva-mate na modulação de adipocinas em seres humanos para que se possa entender seus efeitos no controle do peso e alteração na composição corporal. Existe diferença no controle de peso corporal entre animais e seres humanos; os humanos apresentam grande variação na atividade física e balanço energético (LEIBEL, 2008). Além disto, existe a limitação relativa à complexidade de extrapolar estudos em células e animais para humanos, pela dificuldade de determinar a biodisponibilidade dos compostos bioativos. Também é importante salientar que a dose de polifenóis para exercer efeito significativo na obesidade em células, como inibição da adipogênese (EJAZ et al., 2009; MIN et al., 2013) pode ser superior aos níveis fisiológicos.

A Tabela 1 apresenta as principais características metodológicas dos estudos que investigaram em seres humanos os efeitos da ingestão de erva-mate em desfechos relacionados à adipogênese como peso, circunferência da cintura, percentual de gordura, ingestão alimentar, perfil glicêmico e lipídico (TG) e os detalhes dos protocolos de ingestão da erva mate, bem como os desfechos avaliados e os resultados obtidos, na Tabela 2.

Tabela 1: Principais características dos ensaios clínicos sobre o efeito da erva mate na adipogênese em humanos.

| Estudo (ano) | País | Desenho do estudo | Fórmula Erva mate | Fórmula Controle | Amostra |
|--------------------------|---------------|--------------------------|---|-------------------------|--|
| Andersen & Fogh (2001) | Dinamarca | ECR duplo-cego | Cápsulas de erva mate, guaraná e damiana | Placebo | Sobrepeso (n=47) |
| De Moraes et al. (2009) | Brasil | ECR | Infusão de erva mate verde e tostada | - | Normolipidêmicos (n=15) Dislipidêmicos (n=57) |
| Klein et al. (2011) | Brasil | ECR | Infusão de chá mate + AN | - | DMT2 (n=29) Pré-diabéticos (n=29) |
| Boaventura et al. (2012) | Brasil | ECR | Infusão chá mate | - | Dislipidêmicos (n=74) |
| Boaventura et al. (2013) | Brasil | ECR | Infusão chá mate | - | DMT2 (n=11) Pré-diabéticos (n=11) |
| Harrold et al. (2013) | Inglaterra | ECR duplo-cego | Cápsulas de erva mate, guaraná, damiana e inulina | Placebo | Mulheres saudáveis (IMC 18,5 – 29,9 kg/m ²) (n=58) |
| Kim et al. (2015) | Coreia do Sul | ECR duplo-cego | Cápsulas de erva mate | Placebo | Indivíduos IMC 25-35 kg/m ² (n=15/15) |

ECR – Ensaio clínico randomizado; AN – Aconselhamento nutricional; DMT2 – Diabetes mellitus tipo 2. Fonte: Dos autor.

Tabela 2: Características dos protocolos e resultados obtidos nos ensaios clínicos sobre o efeito da erva mate em variáveis relacionadas à adipogênese em seres humanos.

| Ensaio (ano) | Dose | Duração / período de intervenção | Via de administração | Resultados |
|-------------------------|---|--|----------------------|--|
| Andersen & Fogh (2001) | 3 cápsulas com 112 mg erva mate + 95 mg guaraná + 36 mg de extrato de damiana | 10 e 45 dias e manutenção de peso ao longo de 12 meses | Oral | ↓ peso corporal Melhor manutenção de peso (12 meses) ↑ tempo esvaziamento gástrico |
| De Moraes et al. (2009) | 330 mL infusão de erva mate verde e tostada, 3 vezes ao dia | 40 dias | Oral | ↔ TG, ↔ ingestão energética ↔ ingestão de lipídeos Dislipidêmicos: ↓ peso |
| Klein et al. (2011) | MT (330 mL infusão de chá mate, 3 vezes ao dia) ou AN+MT (330 mL infusão de chá mate tostado, 3 vezes ao dia) | 60 dias | Oral | <u>Pré-diabéticos (AN+MT):</u> ↔ glicemia, ↓ HbA1c, ↓ TG, ↓ ingestão lipídeos, CHO, SFA, MUFA, ↑ fibras <u>Pré-diabéticos (MT):</u> ↓ peso, IMC <u>DMT2 (AN+MT):</u> ↔ peso, IMC, CC, ↓ glicemia e HbA1c, ↔ TG, ↓ ingestão energética, lipídeos, PUFA <u>DMT2 (MT):</u> ↓ ingestão CHO, lipídeos, SFA, MUFA |

Tabela 2: Continuação.

| Ensaio (ano) | Dose | Duração da intervenção | Via de administração | Resultados |
|--------------------------|--|------------------------|----------------------|--|
| Boaventura et al. (2012) | MT (330 mL infusão chá mate, 3 vezes/dia) ou AN+MT (330 mL infusão chá mate tostado, 3 vezes/dia) | 90 dias | Oral | ↔ TG, ingestão de lipídeos, ingestão energética |
| Boaventura et al. (2013) | 330 mL infusão de chá mate, 3 vezes/dia | 60 dias | Oral | <u>DMT2</u> : ↓ glicemia jejum, ↓ HbA1c <u>Pré-diabéticos</u> : ↔ Glicemia jejum, ↓ HbA1c (40 dias) |
| Harrold et al. (2013) | 3 cápsulas com 112 mg erva mate + 95 mg guaraná + 36 mg de extrato de Damiana + 5g inulina (2 vezes/dia) | 1 dia | Oral | ↓ ingestão alimentar, ↓ ingestão energética |
| Kim (2015) | 333 mg erva mate | 12 semanas | Oral | ↔ peso, IMC, ↓ % gordura, ↓ RCQ |

Abreviações: ↔, sem significância estatística antes e após intervenção com erva mate; ↓, valores significativamente menores ($P < 0,05$) no grupo intervenção ao final do estudo; ↑, valores significativamente maiores ($P < 0,05$) no grupo intervenção ao final do estudo; AN, Aconselhamento nutricional; MT, Chá mate; IMC, Índice de Massa Corporal; CC, Circunferência da cintura; RCQ, Relação cintura quadril; HbA1c, Hemoglobina glicada; DMT2, Diabetes mellitus tipo 2; TG, Triglicerídeos; CHO, Carboidratos; SFA, Ácidos graxos saturados; MUFA, Ácidos graxos mono-insaturados Fonte: Dos autores.

Quanto aos desfechos analisados, todos eles avaliaram pelo menos um marcador relacionado direta ou indiretamente à adipogênese. Apenas um estudo avaliou o efeito da erva mate na composição corporal de adultos com sobrepeso e obesidade grau I (KIM et al., 2015). Um estudo foi realizado com pacientes pré-diabéticos e com DM2 e avaliou-se o perfil glicêmico (KLEIN et al., 2011). Quatro avaliaram o consumo alimentar e de nutrientes (BOAVENTURA et al., 2012; DE MORAIS et al., 2009; HARROLD et al., 2013; KLEIN et al., 2011) e um estudo avaliou o tempo de esvaziamento gástrico e alterações no peso corporal de adultos com sobrepeso, entretanto, após o consumo de erva-mate associado a guaraná e Damiana (ANDERSEN; FOGH, 2001).

Os resultados para os desfechos antropométricos demonstraram que a ingestão de erva mate, na dose de 336 mg erva mate ao dia, durante 45 dias, proporcionou diminuição do peso corporal em indivíduos com sobrepeso (ANDERSEN; FOGH, 2001), dislipidêmicos (DE MORAIS et al., 2009) e pré-diabéticos (KLEIN et al., 2011). Por outro lado, administração de cápsulas de erva-mate, com dose semelhante a do estudo de Andersen & Fogh (2001), durante 12 semanas, não diminuiu o peso corporal de adultos com sobrepeso e obesidade grau I, apesar de ter verificado diminuição do percentual de gordura corporal e melhor relação cintura quadril (KIM et al., 2015).

Como mencionado, apenas um estudo avaliou o perfil glicêmico em indivíduos com DM2 ou pré-diabéticos. Nesse estudo, foi identificada diminuição significativa na glicemia de jejum e HbA1c em adultos com DM2, e diminuição nos percentuais de HbA1c, sem alterações na glicemia de jejum em pré-diabéticos (KLEIN et al., 2011).

Em relação ao perfil lipídico, os TG parecem não sofrer alterações pelo consumo de erva-mate em indivíduos normolipidêmicos, dislipidêmicos ou com DM2 (BOAVENTURA et al., 2012; DE MORAIS et al., 2009; KLEIN et al., 2011), com exceção dos indivíduos pré-diabéticos que receberam chá mate juntamente com aconselhamento nutricional (KLEIN et al., 2011).

O consumo de erva-mate por seres humanos também promoveu menor ingestão alimentar (HARROLD et al., 2013) entretanto, esse estudo foi de 1 dia de intervenção. Em relação à ingestão energética e de nutrientes os dados são também bastante escassos e contraditórios, alguns demonstrando menor ingestão energética e de macronutrientes como carboidratos e gorduras (KLEIN et al., 2011) e outros demonstrando inalteração no consumo (BOAVENTURA et al., 2012; DE MORAIS et al., 2009).

3 JUSTIFICATIVA

Fenômenos sistêmicos ao redor do mundo, como a industrialização e a urbanização, têm influenciado mudanças profundas no estilo de vida de grande parte da população mundial (WHO, 2016). Tais fatores têm contribuído para os altos índices de excesso de peso em pessoas com idades cada vez mais precoces, assumindo proporções epidêmicas mundiais na infância e na adolescência, idade em que a obesidade está associada à alta morbidade tendendo a se perpetuar na idade adulta em até 80% dos casos (KREBS; JACOBSON, 2006). Portanto, torna-se de fundamental importância empregar amplos esforços no sentido de se buscar formas de controle do peso corporal com o objetivo de ampliar as ações de prevenção da obesidade e doenças associadas na vida adulta.

A obesidade é uma complexa condição envolvendo aspectos sociais, biológicos e psicológicos e está associada a inúmeras doenças como aterosclerose, diabetes, alguns tipos de câncer, dentre outras doenças e que resultam em significativa morbidade e mortalidade além de redução da qualidade de vida (BERG; SCHERER, 2005; OGDEN et al., 2007). Além disto, a obesidade é considerada uma doença inflamatória subclínica, devido à ação dos leucócitos e secreção de moléculas pró-inflamatórias no tecido adiposo (KALUPAHANA; MOUSTAID-MOUSSA; CLAYCOMBE, 2012; LUMENG et al., 2008; YUDKIN et al., 1999).

O tecido adiposo, por sua vez, tem recebido destaque no estudo da obesidade, a partir do entendimento da função biológica desse tecido (TRAYHURN; WOOD, 2004) que passou a ser considerado um importante órgão endócrino que produz e secreta hormônios peptídicos, conhecidos como adipocinas, que sinalizam o estado de reservas de energia essenciais ao metabolismo (NELSON; COX, 2014).

Adipocinas como a leptina, a adiponectina e citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF- α , são substâncias circulantes no tecido adiposo que atuam promovendo inúmeros processos fisiológicos como homeostase energética, controle do apetite, ação na sensibilidade insulínica, regulação da pressão arterial sistêmica, coagulação sanguínea, angiogênese, modulação imunológica e integridade vascular (GNACIŃSKA et al., 2009; GUALILLO; GONZÁLEZ-JUANATEY; LAGO, 2007; GUIMARÃES et al., 2007) e têm sido identificadas alterações em suas concentrações em indivíduos com excesso de peso,

de modo a apresentarem papel fundamental na fisiopatologia da obesidade (KOESTER-WEBER et al., 2014).

A erva mate vem sendo recentemente investigada devido às suas inúmeras propriedades à saúde, dentre elas seu efeito na saciedade, ingestão alimentar, composição e redução do peso corporal. Seus inúmeros compostos bioativos podem agir em diferentes vias metabólicas, modulando substâncias importantes na fisiopatologia da obesidade, como as adipocinas (GAMBERO; RIBEIRO, 2015). Entretanto, as evidências existentes na literatura dos possíveis efeitos do chá mate na modulação de adipocinas e em biomarcadores de obesidade são escassas, sendo a maioria desses estudos realizados *in vitro* e em animais.

Nesse sentido, a compreensão dos efeitos do tratamento com mate solúvel (*Ilex paraguariensis*) na modulação hormonal e de citocinas envolvidas na obesidade em seres humanos, particularmente em indivíduos jovens, é um passo importante para o desenvolvimento de terapias mais eficientes no controle do peso corporal. A adolescência é um período crítico para a hiperplasia e hipertrofia do tecido adiposo com consequências no estado nutricional e no desenvolvimento da obesidade e inúmeras doenças associadas.

Desta forma, a elaboração do presente estudo tem na sua justificativa quatro pontos principais: em primeiro lugar, a importância de se buscar meios de controle do peso corporal com o objetivo de prevenir a obesidade e doenças associadas na vida adulta; No segundo ponto, evidências, especialmente em estudos *in vitro* e em animais, dos efeitos de compostos bioativos da erva mate na modulação de substâncias, como as adipocinas, envolvidas na fisiopatologia da obesidade; o terceiro ponto diz respeito à necessidade e busca por terapias não farmacológicas, de baixo custo e fácil acesso, moduladoras da inflamação que podem servir como tratamento adjuvante da obesidade; por fim, o quarto ponto diz respeito à compreensão dos efeitos do tratamento com mate solúvel (*Ilex paraguariensis*) na modulação das adipocinas, em seres humanos, particularmente em indivíduos jovens, como um passo importante para o desenvolvimento de terapias mais eficientes no seu controle.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Verificar o efeito da ingestão regular de chá mate (*Ilex paraguariensis*), durante 60 dias, nas concentrações de adipocinas e potencial antiobesidade em adolescentes com excesso de peso.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Verificar o efeito da ingestão de chá mate (*Ilex paraguariensis*) em adolescentes com excesso de peso, durante sete dias, na concentração de adiponectina, leptina, IL-6 e TNF- α ;

Verificar o efeito da ingestão de chá mate (*Ilex paraguariensis*) durante 30 e 60 dias por adolescentes com excesso de peso, nas seguintes variáveis:

- Concentração das adipocinas adiponectina, leptina, IL-6 e TNF- α ;
- Consumo alimentar;
- Peso, IMC, circunferência da cintura e percentual de gordura;
- Perfil glicêmico sérico (glicose e insulina de jejum, hemoglobina glicada e resistência insulínica);
- Perfil lipídico sérico (colesterol total, triglicerídeos, LDL-colesterol, HDL-colesterol e fração pequena e densa de LDL (mais aterogênica)).

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado (HOCHMAN et al., 2005).

5.2 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA

Como não há na literatura trabalhos que tenham avaliado os mesmos desfechos numa mesma população com a mesma intervenção, a realização de um projeto piloto foi necessária também para calcular o número mínimo de indivíduos a serem investigados.

Tabela 3: Informações utilizadas no cálculo do tamanho da amostra e seus respectivos tamanhos amostrais.

| Desfecho | Diferença de média (GC – GM)* | Desvio padrão médio* | n/grupo | n total |
|---------------|-------------------------------|----------------------|---------|---------|
| Adiponectina | 0.190 [¥] | 0,12 | 14 | 31 |
| Leptina | 13,00 | 31,75 | 96 | 211 |
| TNF- α | -0,057 [¥] | 0,064 | 9 | 20 |
| IL-6 | -0,073 [¥] | 0,08 | 20 | 44 |
| Hba1c | -0,082 [¥] | 0,050 | 7 | 16 |

GC: Grupo controle; GM: Grupo Mate; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; IL-6: Interleucina 6. * Dados referentes aos estudos piloto. [¥] Valor final no grupo intervenção estatisticamente menor ($p < 0,05$) que no grupo controle. Fonte: Dos autores.

Portanto, para o cálculo do tamanho da amostra considerou-se:

a) Os resultados obtidos em estudos piloto que avaliaram o efeito do consumo de chá mate (*Ilex paraguariensis*) na modulação de adipocinas em adolescentes com excesso de peso (incluindo obesidade), resultados ainda não publicados, com mesmo desenho metodológico;

- b) Utilizou-se os valores de IL-6 (adipocina que teve efeito significativo no estudo piloto);
- c) Poder do estudo de 80%;
- d) Intervalo de confiança de 95%;
- e) Acréscimo de 10% para as possíveis perdas de seguimento;
- f) Cálculos executados no software online OpenEpi®.

Os resultados obtidos indicaram um tamanho amostral mínimo de 16 indivíduos (7 por grupo de tratamento + 10% de perdas) de acordo com a variável Hba1c e, o maior tamanho (n=211), de acordo com a variável leptina (tabela 2). Destaca-se que os desfechos com diferença significativa entre os grupos ao final do tratamento foram adiponectina, TNF- α , IL-6 e Hba1c. Por este motivo, considerou-se o tamanho de amostra mínimo de 44 indivíduos (20 por grupo de tratamento + 10% de perdas) calculado pela variável IL-6, cujo tamanho amostral foi o maior das quatro variáveis com significância.

A amostra foi composta por adolescentes voluntários com excesso de peso (IMC > Percentil 85) de ambos os sexos, estudantes da rede pública do município de São José - SC.

5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos no estudo adolescentes com idade entre 10 e 19 anos, estágio mínimo de maturação sexual 3 na escala de Tanner e IMC maior que Percentil 85.

A análise puberal dos adolescentes foi realizada através do método de auto avaliação por meio de gravuras conforme os estágios maturacionais, em que as meninas são avaliadas quanto ao desenvolvimento mamário e pilificação pubiana e os meninos mensurados quanto à pilificação pubiana (ANEXOS 1 e 2) (MARSHALL; TANNER, 1969, 1970). Esse método apresentou boa consistência para a auto avaliação de adolescentes com excesso de peso (MARTIN et al., 2001). Os adolescentes realizaram a avaliação em salas isoladas para evitar interferência por parte dos demais adolescentes.

Foram excluídos do estudo adolescentes que relataram no questionário clínico nutricional condição pré-existente de doenças crônicas como diabetes, doenças hepáticas, renais, gastrointestinais, neoplasias, hipo e hipertireoidismo, doenças autoimunes e infecções, bem como se tabagistas ou atletas. Também foram excluídos todos aqueles indivíduos em uso de medicamentos antilipidêmicos ou que

consumam habitualmente erva-mate ou outro suplemento contendo erva-mate, além de suplementos antioxidantes. Os critérios de inclusão e exclusão foram avaliados em triagem no recrutamento dos adolescentes através de questionário clínico (Apêndice A).

Durante o estudo, foram excluídos todos os participantes que introduzissem medicamentos ou suplementos que afetam quaisquer dos marcadores para os desfechos avaliados, que apresentassem intolerância ao chá mate ou que interrompessem o consumo por três dias consecutivos identificados através do questionário de acompanhamento (Apêndice B) ou que apresentassem resultados alterados dos exames bioquímicos e hematológicos de rotina.

5.4 DESENHO DO ESTUDO

O presente estudo foi conduzido em duas etapas: *i*) Estudo Piloto e; *ii*) Estudo de Intervenção, sendo que ambos seguiram o mesmo protocolo experimental, sendo avaliados os mesmos desfechos e mesmo tempo de intervenção, porém o estudo piloto foi conduzido com uma amostra de 15 indivíduos por grupo. Para a análise estatística final, os dados dos indivíduos do estudo piloto foram somados ao estudo de intervenção.

Antes do início do estudo piloto e intervenção, foi aplicado um questionário clínico para verificação dos critérios de inclusão e exclusão, uso de medicamentos e suplementos nutricionais, bem como realizada avaliação antropométrica para determinação do estado nutricional e auto aplicação da Escala de Tanner para identificação do estágio de maturação sexual.

Usando o software Excel®, os adolescentes selecionados foram randomizados considerando-se as variáveis sexo, estado nutricional e idade e alocados em dois grupos, sendo 1) grupo mate (MT) e 2) grupo controle (C). A lista de randomização foi acessada apenas ao final do estudo para análises dos resultados finais.

A entrega do chá aos participantes foi realizada com auxílio de estudantes de Nutrição para garantir o cegamento desta etapa do estudo. Os participantes do MT consumiram o chá mate solúvel comercial, que é o extrato solúvel da erva mate tostada, na dose total diária de 3 g, dose equivalente em compostos bioativos da erva-mate já avaliada em estudos com seres humanos e com resultados positivos no perfil glicêmico e lipídêmico (BOAVENTURA et al., 2012; DE MORAIS et al., 2009; KLEIN et al., 2011), distribuídos antes das três principais refeições, durante 60 dias. Devido à inexistência de formulações placebo

para o chá mate, os indivíduos do C consumiram o chá mate, na dose total diária de 300 mg (10% da dose teste), igualmente distribuídos antes das três principais refeições, durante o mesmo período de tempo. O chá mate foi fornecido aos voluntários em embalagens próprias em quantidades adequadas a cada grupo de estudo.

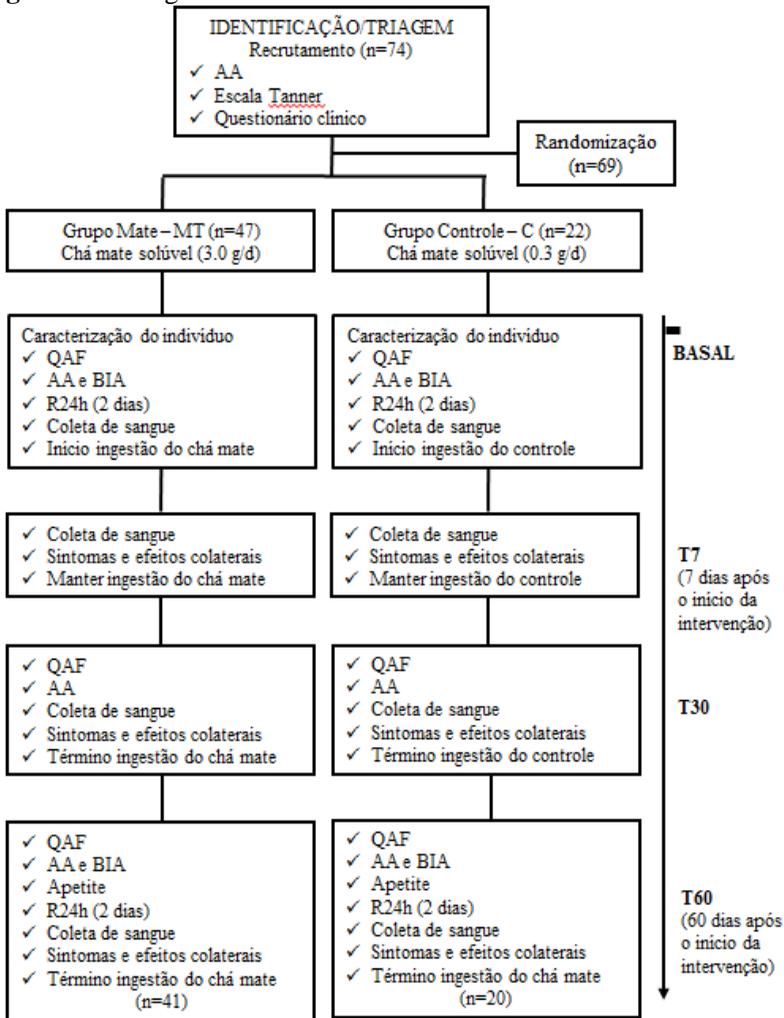
Foram realizadas as avaliações antropométricas e bioquímicas no período basal (T0) e após sete (T7), 30 (T30) e 60 dias (T60) do início da intervenção. A prática de atividade física, bioimpedância e avaliação dietética foram realizadas no T0 e T60.

A avaliação de sintomas e possíveis efeitos colaterais do consumo do chá mate foi realizada nos quatro tempos e semanalmente, na entrega do chá mate.

As análises no T7 tiveram como justificativa a verificação do efeito do consumo do chá mate nas análises laboratoriais em curto prazo.

Os participantes foram orientados a preparar o chá mate dissolvendo o conteúdo de cada medidor em 200 mL de água fria ou quente, e ingerir a bebida até 30 minutos antes ou junto às principais refeições (café da manhã, almoço e jantar). Os adolescentes que não tinham hábito de ingerir café da manhã foram instruídos a consumir essa dose matinal do chá mate juntamente com outra refeição do dia, por exemplo, lanche da tarde. Durante todo o período do estudo, os participantes foram instruídos a manter seus hábitos regulares de vida, como a prática de exercícios físicos e a alimentação de costume. Foi recomendado aos adolescentes que tivessem hábito de ingerir café, chá preto ou chá verde em alguma das três refeições principais, que substituíssem essas bebidas pelo chá mate na dose recomendada no estudo.

Considerando a desistência de um número expressivo de indivíduos do MT no estudo piloto, optou-se em incluir mais estudantes nesse grupo no estudo de intervenção do que no C, de forma randômica e na proporção de 2:1 voluntários nos grupos MT e C, respectivamente. Curiosamente, na segunda fase do estudo, não houve desistências de adolescentes no MT, proporcionando a diferença no tamanho amostral dos dois grupos observada na Figura 6.

Figura 6: Fluxograma do Ensaio Clínico Randomizado.

Abreviaturas: MT – Grupo mate; C – grupo controle; AA – avaliação antropométrica; QAF – Questionário de atividade física; BIA – Bioimpedância; R24h – Recordatório de 24 horas.

5.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da UFSC (número CAAE: 16561813.0.0000.0121) e está de acordo com as normas para pesquisas com seres humanos (Resolução 466/2012 e Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde). A participação dos adolescentes foi condicionada ao seu aceite (Termo de Assentimento Livre e Esclarecido) (Apêndice D) e à autorização prévia dos pais ou responsáveis legais, bem como da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice C). Esses documentos foram entregues aos adolescentes em reunião prévia com os mesmos e seus familiares, em que foi apresentado o estudo (objetivos, protocolo e os compromissos de cada parte envolvida) e realizado o convite para participação. Os adolescentes puderam entregar os Termos de Consentimento e de Assentimento assinados até o dia da primeira entrevista em que foi feito o recrutamento.

5.6 ERVA MATE (*Ilex paraguariensis*)

5.6.1 Chá mate solúvel

O mate solúvel foi fornecido pela empresa Matte Leão de Curitiba-PR, e foi utilizado conforme indicação do fabricante, sendo que os indivíduos do GM e do GC receberam 3 doses de 1,0 g e 0,1 g/cada, respectivamente, de mate solúvel, totalizando 3 g e 0,3 g diários, respectivamente, para os grupos mate e controle. O mate solúvel foi preparado com 200 mL de água quente ou fria, bem como consumido quente ou frio.

5.6.2 Características químicas do chá mate solúvel

A caracterização química do chá mate solúvel utilizada no presente estudo (Tabela 4) foi determinada previamente por nosso grupo, em material de mesmo lote, os resultados encontram-se publicados (PANZA et al., 2016).

Tabela 4. Concentração de fenólicos totais, ácidos fenólicos, saponinas e cafeína do chá mate solúvel.

| Compostos do chá mate | mg/g | Grupo C mg/0,3 g | Grupo MT mg/3 g |
|-----------------------------|--------|---------------------|--------------------|
| Fenólicos totais | 296,30 | 88,89 | 888,90 |
| Ácidos clorogênicos: | | | |
| Ácido 5- cafeoilquínico | 22,50 | 6,75 | 67,50 |
| Ácido 3,5- dicafeoilquínico | 21,30 | 6,39 | 63,90 |
| Ácido 4- cafeoilquínico | 20,10 | 6,03 | 60,30 |
| Ácido 3,4- cafeoilquínico | 13,50 | 4,05 | 40,50 |
| Ácido 3-cafeoilquínico | 12,80 | 3,84 | 38,40 |
| Ácido 4,5-cafeoilquínico | 0,90 | 0,27 | 2,70 |
| Ácido gálico | 3,20 | 0,96 | 9,60 |
| Ácido caféico | 0,50 | 0,15 | 1,50 |
| Saponinas totais | 47,30 | 13,29 | 132,90 |
| Cafeína | 17,10 | 5,13 | 51,30 |

Abreviações: C, Controle; MT, Chá mate.

Fonte: Adaptado de Panza et al. (2016).

5.7 VARIÁVEIS DO ESTUDO (DESFECHOS)

5.7.1 Medidas antropométricas

Foram aferidos os parâmetros antropométricos peso, altura nos tempos T0, T7, T30 e T60 e a circunferência da cintura nos tempos T0, T30 e T60. Para a aferição do peso corporal, os indivíduos estavam descalços ou usando meias finas e vestindo roupas leves, permanecendo de pé sobre a balança, com os pés unidos, o peso igualmente distribuído em ambos os pés e os braços pendentes ao lado do corpo. Para a aferição da altura, os participantes permaneceram em pé, com os braços pendentes ao lado do corpo, colocando as superfícies posteriores dos

calcanhares, as nádegas e a região occipital em contato com a parede. A cabeça posicionada de modo que a linha da visão fique perpendicular ao corpo. A régua foi posicionada até o ponto mais alto da cabeça com uma pressão suficiente para comprimir o cabelo (WHO, 1995). O IMC foi calculado através da razão peso (kg) e altura (m) ao quadrado (Índice de Quetelet) e classificado de acordo com os critérios definidos pela OMS, para sobrepeso e obesidade (Percentil > 85) conforme sexo e idade (WHO, 2007).

A circunferência da cintura (CC) foi mensurada com fita métrica não extensível, com comprimento máximo de 2 m e escala de 0,1 m. Os indivíduos permaneceram em posição ortostática, posicionados de perfil, com abdômen relaxado, braços descontraídos ao longo do corpo. A medida da CC foi obtida através do posicionamento firme, sem comprimir os tecidos, da fita métrica no ponto médio entre a última costela ou arco costal e a crista ilíaca, no final do movimento expiratório. Para a classificação de CC elevada, foram utilizados os pontos de corte descritos por Taylor et al. (2000) e estratificados por sexo e idade.

5.7.2 Determinação da composição corporal

A avaliação de adiposidade através das medidas de dobras cutâneas é pouco reprodutível na adolescência e sua utilidade na prática clínica é limitada. Outros exames para avaliação de quantificação de gordura corporal, como bioimpedância, apesar de não serem utilizados rotineiramente (CALLIARI; KOCHI, 2010), demonstraram associação com risco cardiovascular em adolescentes, especialmente em relação à TG e índice HOMA-IR, e os fatores de risco cardiovasculares (especialmente aqueles relacionados à síndrome metabólica) associados ao excesso de adiposidade (FARIA et al., 2013). Assim, a avaliação da composição corporal (percentual de gordura) foi feita, nos tempos T0 e T60, com o aparelho de bioimpedância elétrica (Biodynamics tetrapolarR) modelo 310e (Biodynamics Corporation – Seattle, Washington USA) que aplica uma corrente elétrica de intensidade de 800 μ A com frequência simples de 50 kHz, do lado direito do corpo. É considerado método complementar de avaliação indicado pela Sociedade Brasileira de Pediatria (2012). Foram executados os procedimentos nos indivíduos em jejum alimentar e de grande quantidade de líquidos por pelo menos 2 horas, no período da manhã, em decúbito dorsal, em maca de material não condutor de energia,

relaxado e confortável, com braços e pernas afastados e mãos abertas. Os adolescentes foram orientados a retirar qualquer objeto ou adorno metálico. Dois eletrodos foram posicionados no membro superior direito: um centralizado diretamente abaixo da terceira articulação do dedo do meio, e outro, no começo do punho. Igual número de eletrodos, também foram posicionados no membro inferior direito: um, onde o segundo e terceiro dedo encontram o pé, e o segundo, no começo do tornozelo. Após, dados de sexo, idade, peso, etnia e altura foram inseridos no equipamento para a realização da estimativa dos parâmetros em questão¹. Os valores de percentagem e quilos/litros de gordura corporal, massa livre de gordura e água eram mostrados no visor do aparelho, sendo então registrados. Visando maior sensibilidade do resultado, os participantes foram orientados a não praticar exercício físico intenso nas últimas 12 horas e não ingerir bebidas alcoólicas nas últimas 24 horas precedentes a avaliação.

As medidas antropométricas e de avaliação da composição corporal foram realizadas por nutricionista e dois estudantes de nutrição devidamente treinados para tal avaliação.

5.7.3 Recordatório de 24h

Foi verificado o consumo alimentar dos adolescentes através da aplicação de 2 recordatórios de 24 horas (R24h) (SLATER et al., 2003) antes do início do tratamento e durante a última semana de intervenção, sendo 1 dia de final de semana e 1 dia de semana. Os recordatórios foram aplicados por nutricionista e estudantes de nutrição devidamente capacitados, e teve auxílio de medidas caseiras e um registro fotográfico para inquéritos dietéticos (ZABOTTO; VIANNA; GIL, 1996).

5.7.4 Análises laboratoriais

Para a realização dos exames bioquímicos, foram coletadas amostras sanguíneas (8 mL) através de punção da veia intermédia do antebraço, por enfermeiro. As amostras de sangue foram coletadas em sistema a vácuo em tubos secos ou com fluoreto de sódio e ácido etileno diaminoacético (Na₂F-EDTA). Após centrifugação do sangue

¹ Os dados de peso e altura informados no equipamento foram aqueles aferidos previamente pelos pesquisadores.

(1000 x g, 15 min), o soro foi utilizado para a imediata análise do perfil lipídico, enquanto alíquotas de soro e plasma foram armazenadas a -80 °C para posterior análise dos demais analitos bioquímicos. Os ensaios laboratoriais foram realizados no Laboratório de Pesquisa em Lipídeos, Antioxidantes e Aterosclerose da Universidade Federal de Santa Catarina.

5.7.4.1 Adipocinas

As concentrações de leptina e adiponectina foram quantificadas no soro dos participantes por meio de ensaios com base na técnica de enzimaímunoensaio (ELISA) de acordo com as descrições dos fabricantes. Foram utilizados os kits Leptina (humana) e Adiponectina (humana) (Millipore Merck).

A análise de TNF- α foi determinada pela técnica de enzimaímunoensaio (ELISA) utilizando conjuntos de reagentes BD OptEIA™ Set (*BD Biosciences – San Diego, CA -USA*) específicos para essa citocina. Nesse ensaio, são utilizadas microplacas revestidas com anticorpos específicos para cada citocina, que são incubados com a amostra de soro. Após a incubação, é adicionado um anticorpo de detecção e a enzima streptoavidina hidrolisa o substrato cromogênico, formando coloração de intensidade proporcional à quantidade de citocina na amostra. A quantificação foi feita baseando-se em uma curva de calibração com concentrações conhecidas.

A IL-6 foi determinada pela técnica de enzimaímunoensaio (ELISA) utilizando conjuntos de reagentes BD OptEIA™ Set (*BD Biosciences – San Diego, CA -USA*) específicos para essa interleucina. A quantificação foi feita baseando-se em curva de calibração com concentrações conhecidas.

5.7.4.2 Parâmetros glicêmicos

Os ensaios laboratoriais de glicose foram realizados no Laboratório de Pesquisa em Lipídeos, Antioxidantes e Aterosclerose da Universidade Federal de Santa Catarina e de insulina em parceria com o Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina. A concentração de glicose em soro foi determinada pelo método enzimático, colorimétrico e de ponto final da glicose-oxidase/peroxidase (reação de Trinder) (KADISH, A.; CHRISTIAN, 1975) segundo as instruções do fabricante (Labtest, Lagoa Santa-MG), em equipamento automatizado Cobas-Mira Plus (F. Hoffmann - La Roche, Basel, BS, Suíça).

A quantificação da insulina foi realizada por meio de método imunométrico por quimiluminescência com enzima marcada. Neste método, a fase sólida é revestida com anticorpo monoclonal murino anti-insulina e a fase líquida é constituída pela enzima fosfatase alcalina conjugada com anticorpo policlonal de ovelha anti-insulina (MARSCHNER et al., 1974). O procedimento operacional foi realizado em equipamento automatizado *Immulite 2000* (Siemens Healthcare Diagnostic Inc - Deerfield- Flórida - EUA).

Para o cálculo da sensibilidade à insulina foi utilizado o índice *Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance* (HOMA-IR). A sensibilidade à insulina foi estimada utilizando-se a equação (HOMA-IR = insulina sérica de jejum ($\mu\text{UI/mL}$) x glicose sérica de jejum (mg/dL)/405) (MATTHEWS et al., 1985).

Em relação à glicose, foram utilizados os valores de referência universais para crianças e adolescentes (Manual de Orientação do Departamento de Nutrologia, 2012); para insulina plasmática de jejum e ponto de corte para o índice HOMA-IR foram utilizados os valores de referência segundo Giuliano et al. (2005).

5.7.4.3 Perfil lipídico sérico

Todas as análises de lipídeos e lipoproteínas foram realizadas no equipamento automatizado Cobas-Mira Plus (F. Hoffmann - La Roche, Basel, BS, Suíça). As concentrações séricas de colesterol total e de triglicerídeos foram determinadas por método enzimático, automatizado e colorimétrico (reação de Trinder; Labtest, Diagnóstica S.A., Lagoa Santa-MG). O HDL-c determinado por método homogêneo, de acordo com as instruções do fabricante (Labtest, Lagoa Santa-MG). O LDL-c foi estimado pela equação $\text{LDL-c} = \text{CT} - (\text{HDL-c} + \text{TG}/\text{fator X})$, onde o fator X é ajustável pela razão $\text{TG}:\text{não-HDL-c}$ (MARTIN et al., 2013). A fração pequena e densa da LDL (sd-LDL-c) foi quantificada usando-se o reagente de LDL-c homogêneo (Labtest, Lagoa Santa-MG) após a precipitação seletiva das demais lipoproteínas com heparina e magnésio, conforme procedimento descrito previamente por Hirano et al. (2003) e modificado por Cavalcante & Da Silva (2012). A LDL pequena e densa foi também avaliada pela estimativa do tamanho da LDL por meio da equação: $[\text{LDL-c (nm)} = 26,262 - 0,776 (\text{TG mmol/L}/\text{HDL-c mmol/L})]$ (MARUYAMA; IMAMURA; TERAMOTO, 2003).

5.7.4.4 Demais ensaios bioquímicos de rotina

Os demais parâmetros bioquímicos de rotina, como enzimas hepáticas e musculares, ureia e creatinina, eletrólitos (sódio e potássio), cálcio, fósforo e magnésio, e parâmetros hematológicos (hemograma completo) foram quantificados pelos métodos de rotina do laboratório (Labtest Diagnóstica S.A.), como indicadores de eventuais efeitos adversos do consumo do chá mate.

5.8 TRATAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

O quadro 1 mostra as variáveis de exposição, desfechos e de caracterização da amostra e respectiva classificação teórica que foi adotada para as análises estatísticas. Primeiramente, para tratamento dos dados foi empregada a estatística descritiva, com medidas de tendência central e variabilidade (média, desvio padrão e percentuais), para a caracterização dos participantes do estudo.

Os dados quantitativos foram apresentados na forma de média e desvio padrão ou mediana (valor mínimo e valor máximo), enquanto os dados categóricos apresentados na forma de frequência absoluta e relativa. Inicialmente, a normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para os dados que não apresentaram distribuição normal, foi aplicada a transformação logarítmica e repetida a análise de normalidade. Para as variáveis que apresentaram distribuição gaussiana (direta ou após transformação logarítmica), as eventuais diferenças promovidas pela ingestão do chá mate (análise intra-grupos) e diferenças entre os grupos (análise inter-grupos: chá mate *vs.* controle) foram detectadas pelo teste estatístico ANOVA mista, com análise do efeito do tempo, do tratamento e da interação tempo *vs* tratamento oferecido. Para as variáveis analisadas apenas em dois momentos (T0 e T7 ou T0 e T60), análise intra-grupo foi realizada através do teste *t* de Student dependente ou por meio do teste de Wilcoxon, para dados paramétricos ou não paramétricos, respectivamente, e análise inter-grupos através do teste *t* de Student para variáveis independentes ou Mann-Whitney para distribuição normal ou assimétrica, respectivamente (SOKAL; ROHLF, 1982). Foi considerado um nível de significância menor que 5% ($p < 0,05$) e as análises foram realizadas com auxílio do programa Stata versão 13.0 para Windows (Stata Corporation, College Station, TX, EUA).

Quadro 1. Variáveis de exposição, desfechos e de caracterização da amostra e respectiva classificação teórica que foi adotada para as análises estatísticas.

| Categoria | Variáveis | Categorização |
|----------------------------------|---|--|
| Exposição | Chá mate solúvel ou controle | Nominal, dicotômica |
| Desfechos | <p>Medidas antropométricas: Peso (kg), IMC (kg/m^2), CC (cm). Composição corporal: Percentual de gordura (%) Adipocinas: Adiponectina, leptina, IL-6 e TNF-α. Parâmetros glicêmicos: Glicemia, insulina, HOMA-IR, Hba1c. Perfil lipídico: Colesterol total, HDL-c, LDL-c, sd-LDL-c, TG. Consumo alimentar: Energia, carboidratos, lipídeos, proteínas, fibras.</p> <p>Sinais e sintomas referentes ao consumo do chá mate</p> | <p>Dependente, numérica, contínua</p> <p>Dependente, numérica, discreta</p> |
| Caracterização da amostra | <p>Idade (anos).</p> <p>Gênero (Masc/Fem); Sobrepeso e/ou obesidade (Sim/Não); Outra doença (Sim/Não); Uso de medicamentos (Sim/Não); Fumo (Sim/Não); Tanner igual ou maior a 3 (Sim/Não)</p> | <p>Independente, numérica, discreta</p> <p>Independente, nominal, dicotômica</p> |

Fonte: Dos autores.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão desta tese serão apresentados na forma de artigos científicos, em língua portuguesa, conforme normas regimentais do Programa de Pós-Graduação em Nutrição – PPGN. Informamos que os artigos foram colocados na íntegra para leitura da banca examinadora e que estão sob avaliação dos periódicos aos quais foram submetidos para publicação.

Sendo assim, compõe esta seção dois artigos científicos:

Manuscrito 1: O primeiro artigo original do ensaio clínico, submetido ao periódico *Plant Foods for Human Nutrition* (fator de impacto 2.465, Qualis Capes B1), onde são apresentados os resultados do consumo agudo (7 dias) de chá mate (*Ilex paraguariensis*) nas concentrações de adipocinas e perfil glicêmico de adolescentes com excesso de peso. O manuscrito está formatado segundo regras de submissão do periódico.

Manuscrito 2: O segundo artigo original do ensaio clínico, submetido ao periódico *Journal of Functional Foods* (fator de impacto 3.144, Qualis Capes A1) onde são apresentados os resultados do consumo prolongado de chá mate (*Ilex paraguariensis*), durante 60 dias, sobre as concentrações de adipocinas, composição corporal, parâmetros glicêmicos e perfil lipídico de adolescentes com excesso de peso. O manuscrito está formatado segundo regras de submissão do periódico.

6.1 MANUSCRITO 1

Efeito da ingestão do chá mate (*Ilex paraguariensis*) na adiponectina sérica de adolescentes com excesso de peso: Um estudo piloto

Roberta Caetano^a, Ivana F. Moreira^a, Heloisa P. Cunha^b, Marina V. de Oliveira^c, Edson L. da Silva.^{a,b,d*}

^aPrograma de Pós-Graduação em Nutrição, ^bPrograma de Pós-Graduação em Farmácia, ^cCurso de Graduação em Farmácia, ^dDepartamento de Análises Clínicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

* Autor correspondente: Departamento de Análises Clínicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Rua Delfino Conti s/n, Trindade, 88.040-370, Florianópolis-SC, Brasil. Tel.: +55 (48) 3721-27.78

E-mails: edson.silva@ufsc.br; dasilvail@hotmail.com

Resumo

Adipocinas, como adiponectina e leptina, e as citocinas pró-inflamatórias interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α) desempenham um papel na fisiopatologia e desenvolvimento da obesidade. Portanto, o objetivo deste estudo foi investigar se o consumo, em curto prazo, de chá de mate solúvel (*Ilex paraguariensis*), bebida rica em compostos fenólicos e saponinas, poderia modular as concentrações séricas de adipocinas e biomarcadores pró-inflamatórios em adolescentes com excesso de peso (incluindo obesidade). Métodos: Quarenta e três adolescentes com excesso de peso de uma escola pública de São José-SC participaram deste ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado. Os adolescentes foram aleatoriamente designados para receber 3,0 g/dia (grupo mate (MT)) ou 0,3 g/dia (grupo controle (C)) de chá de mate solúvel durante sete dias. Foram coletadas amostras de sangue (12-14 horas de jejum) para determinação das concentrações séricas de adiponectina, leptina, IL-6, TNF- α , glicose e insulina, e os parâmetros antropométricos foram avaliados no início e após sete dias de intervenção. A sensibilidade à insulina (SI) foi calculada pelo índice HOMA-IR. Resultados: A ingestão diária de 3,0 g de chá de mate aumentou (3,6%) as concentrações séricas de adiponectina, diminuiu a insulina de jejum (7,2%) e, conseqüentemente aumentou a SI em comparação com os valores basais ($P < 0,05$), bem como atenuou concentrações de IL-6 e TNF- α comparada aos adolescentes controles. No entanto, o chá mate não afetou as concentrações de leptina ou parâmetros antropométricos. Conclusão: Com base nesses resultados, sugere-se que a ingestão de chá mate, em curto prazo, é capaz de modular positivamente as concentrações de adiponectina sérica, o que pode melhorar o estado inflamatório e a sensibilidade à insulina em adolescentes com excesso de peso.

Palavras-chave: Chá Mate; *Ilex paraguariensis*; Adolescentes; Excesso de peso; Adipocinas; Citocinas.

Abstract

Adipokines, such as adiponectin and leptin, and the proinflammatory cytokines interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) play a role in the pathophysiology and development of obesity. Therefore, the aim of this study was to investigate whether short-term consumption of soluble mate tea (*Ilex paraguariensis*), a beverage rich in phenolic compounds and saponins, could modulate serum adipokine concentrations and pro-inflammatory biomarkers in overweight (including obese) adolescents. *Methods:* Forty-three overweight adolescents from a public school in São José - SC participated in this randomized, double-blind, controlled clinical trial. Adolescents were randomly assigned to receive daily 3.0 g (mate tea group (MT)) or 0.3 g (control group (C)) of soluble mate tea for seven days. Blood samples (12-14 hours fasting) were withdrawn and the serum concentrations of adiponectin, leptin, IL-6, TNF- α , glucose and insulin, and anthropometric parameters were assessed at baseline and after seven days of intervention. Insulin sensitivity (IS) was identified by the homeostasis model assessment for IR (HOMA-IR) index. *Results:* The daily intake of 3.0 g of soluble mate tea increased serum adiponectin concentration (3.6%), decreased fasting insulin (7.2%) and, consequently, increased IS compared to baseline ($P < 0.05$), as well as attenuated concentrations of IL-6 and TNF- α compared to controls. However, mate tea did not affect leptin concentrations or anthropometric parameters. *Conclusion:* Based on these results, it is suggested that short-term ingestion of mate tea is able to positively modulate serum adiponectin concentrations, which may improve inflammatory status and insulin sensitivity in overweight adolescents .

Keywords Mate tea; *Ilex paraguariensis*; Adolescents; Overweight; Adipokines; Cytokines.

Abreviações

| | |
|---------------|---------------------------------|
| AMPK | Adenina monofosfato quinase |
| IMC | Índice de massa corporal |
| HDL | Lipoproteína de alta densidade |
| IL-6 | Interleucina-6 |
| IR | Resistência insulínica |
| LDL | Lipoproteína de baixa densidade |
| DM2 | Diabetes mellitus tipo 2 |
| SI | Sensibilidade à insulina |
| TNF- α | Fator de necrose tumoral alpha |

Introdução

A prevalência de obesidade juvenil aumentou nas últimas décadas e tem sido considerada uma das maiores preocupações em saúde pública em todo o mundo [1]. Adipocinas, proteínas sintetizadas ou circulantes no tecido adiposo, como leptina e adiponectina, e as citocinas pró-inflamatórias interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α), contribuem para a manutenção da homeostasia energética e desempenham um papel na fisiopatologia e desenvolvimento da obesidade [2-4]. Portanto, há crescente interesse em tratamentos alternativos para prevenir a obesidade juvenil e modular positivamente as adipocinas e citocinas inflamatórias, particularmente através de mudanças no estilo de vida e aumento no consumo de alimentos com propriedades anti-obesidade.

A erva-mate (*Ilex paraguariensis*, Aquifoleacea, St.-Hill.) É uma espécie vegetal rica em compostos fenólicos, saponinas e cafeína, com potenciais propriedades de perda de peso [5-8]. Folhas secas e moídas de erva-mate são comumente usadas para preparar diferentes bebidas, incluindo o chá mate, que é elaborado com as folhas tostadas de erva-mate. Tem sido relatado que o consumo de erva-mate diminuiu a massa gorda e o percentual de gordura corporal em indivíduos obesos, aumentou o tempo de esvaziamento gástrico e reduziu o peso corporal e gordura abdominal em adultos com sobrepeso; inibiu a oxidação de lipoproteínas de baixa densidade em indivíduos saudáveis [9,10]; melhorou o perfil lipídico sérico e o potencial antioxidante em indivíduos normolipêmicos e hipercolesterolêmicos [11-13]; e diminuiu as concentrações séricas de glicose e colesterol e marcadores do estresse oxidativo em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) [14, 15]. No entanto, em seres humanos, o efeito da erva-mate nas adipocinas ainda não foi avaliado. Em animais, a erva-mate reduziu os biomarcadores inflamatórios e a leptina [16-18] e aumentou as concentrações de adiponectina [19]. O efeito de perda de peso e diminuição do tempo de esvaziamento gástrico foi identificado já nos primeiros 10 dias de ingestão da erva-mate [8]. Portanto, o presente estudo teve como objetivo investigar os efeitos em curto prazo da ingestão de chá mate solúvel nas concentrações séricas de adipocinas e biomarcadores inflamatórios em adolescentes com excesso de peso (incluindo obesos).

Materiais e Métodos

Participantes

Adolescentes (13-18 anos) foram recrutados em uma escola pública da cidade de São José, Santa Catarina, sul do Brasil (Fig. 1). Um total de 53 voluntários concordou em participar desse estudo, que incluiu apenas indivíduos com excesso de peso (índice de massa corporal (IMC) ≥ 25 kg/m²). Os participantes completaram uma entrevista clínica, passaram por um exame físico e realizaram a primeira coleta de sangue para as análises bioquímicas. Os critérios de exclusão foram consumo regular de erva-mate; uso de suplemento antioxidante; estágio pré-puberal (segundo escala de Tanner); diabetes, doenças crônicas, doenças autoimunes ou infecções; gravidez; uso de tabaco ou álcool; e atletas. Além disto, indivíduos que apresentaram intolerância ao chá mate ou descontinuaram o consumo por três ou mais vezes consecutivas durante o tratamento foram também excluídos. Os participantes foram aconselhados a manter seu estilo de vida regular, especialmente em relação à atividade física e dieta.

Desenho do estudo

Este estudo controlado, randomizado e duplo-cego consistiu em duas coletas de dados, uma no início do estudo e outra após sete dias de consumo do chá mate. Os adolescentes foram aleatoriamente designados por idade, sexo e peso (software Excel Random Number Generator) em dois grupos: *i*) chá mate (MT; n = 27) e *ii*) controle (C; n = 22). Os participantes dos grupos MT e C consumiram, respectivamente, 3,0 e 0,3 g/d de chá de mate comercial solúvel (Leão Alimentos e Bebidas, Curitiba-PR, Brasil). Os adolescentes foram instruídos a preparar as bebidas diariamente, dissolvendo cada dose de 1,0 ou 0,1 g de mate em 200 mL de água fria ou quente, representando o consumo normal da população, sem adição de açúcares ou adoçantes, e beber o chá mate imediatamente antes ou durante o café da manhã, almoço e jantar. A dose de 3 g de chá mate é equivalente à quantidade de compostos bioativos encontrados nas infusões de erva-mate usadas em estudos anteriores com humanos [11,13-15]. Considerando a inexistência de placebo para o chá de mate, 10% da dose do grupo MT foi usada como controle.

Medidas antropométricas e análises bioquímicas

O peso corporal e a estatura foram aferidos e o índice de massa corporal (IMC ou Índice de Quetelet) foi calculado e classificado de

acordo com os critérios da OMS. Em seguida, amostras de sangue em jejum (12-14 horas) foram coletadas em tubos sem anticoagulantes. As concentrações séricas de leptina, adiponectina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA), IL-6 e TNF- α (BD Biosciences, San Diego, CA, USA) foram quantificadas usando-se ensaios imunoenzimáticos (BioTek Instruments, Winooski-VT, EUA). Os analitos glicose e perfil lipídico foram determinados por meio de testes colorimétricos e enzimáticos (Labtest Diagnóstica, Lagoa Santa-MG, Brasil) em equipamento automatizado (Cobas Mira-Plus, Roche Diagnostics, Basileia, Suíça). A insulina foi determinada usando método de quimiluminescência (Immulite 2000 Siemens Healthcare Diagnostic Inc., Erlangen, Baviera, Alemanha) e a resistência à insulina (RI) foi estimada a partir do Modelo de Avaliação da Homeostase de RI (HOMA-IR) [20]. Os minerais e o hemograma completo foram quantificados por métodos laboratoriais de rotina (Labtest Diagnóstica, Lagoa Santa-MG, Brasil).

Análise estatística

O teste de Shapiro-Wilk foi usado para avaliar a normalidade. Quando necessário, a transformação logarítmica foi realizada. Diferenças promovidas pela ingestão do chá mate foram detectadas pelo teste *t* de Student pareado (análise intragrupo) ou teste *t* de Student para variáveis independentes (análise intergrupos). Para as variáveis com distribuição não gaussiana, foram utilizados os testes de Wilcoxon e Mann-Whitney, respectivamente. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste do qui-quadrado. $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Características dos indivíduos estudados

Quarenta e três adolescentes completaram o estudo (grupo C: 21; grupo MT: 22; Fig. 1). As características antropométricas e parâmetros bioquímicos no início do estudo são mostrados na Tabela 1. Não houve diferenças entre os grupos analisados.

Tabela 1. Características clínicas e biodemográficas dos participantes no início do estudo^a

| | Grupos | |
|---------------------------|-------------------|-------------------|
| | Controle (n = 21) | Chá mate (n = 22) |
| Idade (anos) | 14.4 ± 0.7 | 14.5 ± 0.8 |
| Meninas n (%) | 15 (65.2) | 16 (66.7) |
| Peso (kg) | 62.5 (52.5; 67.3) | 62.2 (55.6; 83.4) |
| IMC (kg/m ²) | 25.7 ± 4.42 | 26.3 ± 5.15 |
| Colesterol total (mmol/L) | 4.06 ± 0.76 | 4.14 ± 0.90 |
| Triglicerídeos (mmol/L) | 0.77 ± 0.26 | 0.71 ± 0.34 |
| LDL-colesterol (mmol/L) | 2.66 ± 0.76 | 2.74 ± 0.82 |
| HDL-colesterol (mmol/L) | 1.06 ± 0.21 | 1.06 ± 0.25 |
| Magnésio (mmol/L) | 0.83 (0.79; 0.86) | 0.82 (0.81; 0.86) |
| Fósforo (mmol/L) | 1.28 ± 0.24 | 1.26 ± 0.21 |
| Cálcio (mmol/L) | 3.22 (2.85; 3.32) | 3.12 (2.87; 3.30) |
| Ferro (µmol/L) | 27.3 ± 9.18 | 31.4 ± 10.7 |
| Creatinina (µmol/L) | 6.80 ± 1.43 | 6.64 ± 1.43 |
| Ácido úrico (mmol/L) | 0.28 (0.20; 0.40) | 0.30 (0.18; 0.35) |

IMC, índice de massa corporal. ^a Os resultados são expressos em média ± DP ou mediana (intervalo interquartil).

Chá mate aumenta concentrações séricas de adiponectina

A concentração de adipocinas dos grupos MT e C é mostrada na Tabela 2. A ingestão diária de 3,0 g de chá mate solúvel aumentou as concentrações de adiponectina (3,6%) em adolescentes com excesso de peso (P = 0,013), sem alterar as concentrações de leptina, TNF- α e IL-6. Por outro lado, adolescentes do grupo C apresentaram elevação das

concentrações de TNF- α (11,8%) e IL-6 (7,2%) em comparação aos respectivos valores basais (Tabela 2).

Tabela 2. Concentrações séricas de adipocinas no início e após 7 dias de intervenção.

| | Controle (n=21) | | Chá Mate (n=22) | |
|--|-----------------|-------------------|-----------------|------------------|
| | Basal | Dia 7 | Basal | Dia 7 |
| Adiponectina ($\mu\text{g/mL}$) ^a | 6.40 \pm 0.12 | 6.37 \pm 0.13 | 6.33 \pm 0.14 | 6.56 \pm 0.11* |
| Leptina (ng/mL) | 59.1 \pm 46.8 | 50.2 \pm 27.4 | 62.5 \pm 39.3 | 63.2 \pm 36.1 |
| TNF- α (pg/mL) ^a | 3.04 \pm 0.09 | 3.40 \pm 0.11* | 3.07 \pm 0.10 | 3.25 \pm 0.10 |
| IL-6 (pg/mL) ^a | 2.90 \pm 0.07 | 3.11 \pm 0.07 * | 2.96 \pm 0.09 | 3.00 \pm 0.05 |

Os resultados estão expressos como média \pm desvio padrão. ^a As análises estatísticas foram baseadas em dados transformados em log. * $P < 0.05$ em comparação com os respectivos valores basais.

Glicose e resposta insulínica

O consumo de chá mate diminuiu significativamente a insulina plasmática em jejum e HOMA-IR quando comparado aos valores basais e controle, respectivamente, embora não tenha alterado as concentrações de glicose em jejum (Tabela 3).

Tabela 3. Parâmetros glicêmicos no início e após 7 dias de intervenção

| | Controle (n=21) | | | Chá mate (n=22) | | |
|-------------------------------|-----------------|-------------|--------------|-----------------|---------------|---------------|
| | Basal | Dia 7 | Δ (%) | Basal | Dia 7 | Δ (%) |
| Glicose (mmol/L) | 4.32 ± 0.41 | 4.28 ± 0.24 | -0.76 (-1.0) | 4.27 ± 0.53 | 4.19 ± 0.27 | 1.43 (-1.9) |
| Insulina (μU/mL) ^a | 2.59 ± 0.53 | 2.79 ± 0.40 | 0.20 (7.7) | 2.63 ± 0.30 | 2.44 ± 0.44 * | -0.19 (-7.2) |
| HOMA-IR ^a | 0.94 ± 0.54 | 1.13 ± 0.41 | 0.19 (20.2) | 0.96 ± 0.28 | 0.75 ± 0.41 † | -0.21 (-21.9) |

Os resultados estão expressos como média ± desvio padrão. HOMA-IR, homeostatic model assessment. ^a As análises estatísticas foram baseadas em dados transformados em log. * $P < 0.05$ em comparação com o basal. † $P < 0.05$ em comparação ao grupo controle (dia 7).

Não foram encontradas diferenças nos outros parâmetros de monitoramento bioquímico e hematológico estudados, como ácido úrico, creatinina, ferro, cálcio, fósforo, magnésio e hemograma completo (resultados não mostrados).

Discussão

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a verificar o efeito, em curto prazo, da ingestão de chá mate nas concentrações de adipocinas e citocinas séricas em adolescentes com excesso de peso. Os resultados demonstraram que a ingestão diária de 3,0 g de chá mate solúvel (dose comumente consumida pela população) por 7 dias melhorou o perfil anti-inflamatório dos adolescentes, como demonstrado pelo aumento das concentrações de adiponectina e manutenção de IL-6 e TNF- α séricos, enquanto os adolescentes do grupo controle experimentaram uma elevação desses biomarcadores pró-inflamatórios.

O excesso de peso e a gordura corporal estão associados à inflamação crônica de baixo grau caracterizada pela produção anormal de citocinas e ativação de vias de sinalização inflamatórias no tecido adiposo [2]. Portanto, soluções alternativas, incluindo intervenções dietéticas, são importantes para a prevenção e tratamento da obesidade. Neste contexto, foi demonstrado que o extrato de erva-mate administrado a modelos animais de obesidade modulou favoravelmente a expressão de genes relacionados às adipocinas e biomarcadores inflamatórios, como adiponectina, leptina, IL-6 e TNF- α [17-19, 21, 22].

Semelhante aos nossos resultados, a intervenção alimentar com extrato de batata-doce e suplementação de curcumina aumentou as concentrações de adiponectina em indivíduos com DM2 ou com síndrome metabólica, respectivamente [23,24]. Além disto, o tratamento com salba-chia seguido por uma dieta com restrição calórica durante seis meses também aumentou a adiponectina em 6,5% em indivíduos com sobrepeso ou obesidade associado ao DM2 [25].

Os prováveis mecanismos pelos quais a adiponectina promove a sensibilidade à insulina são a ativação da proteína adenina monofosfato cinase (AMPK) - semelhante ao papel da insulina na AMPK hepática - e a diminuição da síntese de glicose no fígado. Nesse sentido, a erva-mate melhorou a oxidação de ácidos graxos via fosforilação de AMPK em tecido adiposo visceral de ratos, que estava inibido por uma dieta rica em gordura [21], mostrando um grande potencial de erva-mate para ativar a AMPK.

Nossos resultados também mostraram que o chá mate modulou positivamente os parâmetros glicêmicos dos adolescentes, diminuindo a insulina e RI dos adolescentes com excesso de peso. Nossos estudos anteriores mostraram que o chá mate reduziu a glicose e a hemoglobina glicada em pacientes adultos com DM2 após 60 dias de tratamento [14] e promoveu melhora da tolerância à glicose em modelo de ratos diabéticos [29]. Além disto, a erva-mate restaurou a sinalização hepática de insulina em camundongos com obesidade induzida por dieta rica em gordura [19]. Esses resultados indicam a influência da erva-mate na homeostase e metabolismo glicêmico, que podem ter papel importante no processo inflamatório e no excesso de peso.

A leptina é um hormônio derivado de adipócitos essencial para a regulação do peso corporal. Indivíduos obesos comumente apresentam concentrações elevadas de leptina associadas à gordura corporal elevada, indicando resistência à leptina e consequente dificuldade em controlar o apetite e o peso corporal [30]. No presente ensaio clínico, o consumo diário de 3 g de chá mate durante sete dias não alterou as concentrações séricas de leptina, o que pode estar relacionado à ausência de variação de peso corporal nos adolescentes estudados. Em camundongos obesos alimentados com dieta rica em gordura e extrato de mate por quatro semanas, a redução da leptina foi acompanhada de diminuição do peso corporal [18]. Além disto, a administração de erva-mate aumentou os valores de leptina em modelo de diabetes e síndrome metabólica em camundongos, promovendo efeitos anoréxicos pela indução da saciedade [31].

A concentração sérica das citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-6 estão persistentemente altas em indivíduos obesos, e a redução do tecido adiposo, especialmente da gordura visceral, promoveu diminuição nas concentrações dessas citocinas [4]. O extrato de erva-mate administrado em ratos alimentados com uma dieta rica em gordura, durante quatro semanas, reduziu o peso e a adiposidade corporal, bem como os valores de IL-6 e TNF- α [32]. O consumo de chá mate pelos adolescentes do presente estudo não mostrou alterações nas concentrações dessas citocinas, o que pode ser entendido pelo peso corporal inalterado e, possivelmente, manutenção do tecido adiposo corporal. No entanto, é interessante notar que os adolescentes do grupo controle apresentaram elevação dos valores de IL-6 e TNF- α , que foi inibida no grupo chá mate.

Conclusões

O consumo de chá mate, durante sete dias, aumentou as concentrações séricas de adiponectina nos adolescentes com excesso de peso, bem como promoveu redução da insulina de jejum e resistência à insulina, o que pode ter um papel importante na diminuição da adipogênese nessa população. Além disto, o chá mate inibiu a elevação das citocinas pró-inflamatórias IL-6 e TNF- α . Portanto, sugere-se que estudos prolongados devam ser conduzidos para avaliar os efeitos da ingestão de chá mate em longo prazo em adolescentes com sobrepeso e obesidade.

Conformidade com os Padrões Éticos

Apoio Este estudo foi financiado pela FAPESC - Fundação de Apoio à Pesquisa Científica e Tecnológica do Estado de Santa Catarina. Nº 07/2013 PROGRAMA MS-DECIT / CNPq / SES-SC: Gestão Compartilhada de Saúde - PPSUS.

Conflito de Interesse Os autores declaram não ter conflito de interesses.

Direitos Humanos e Consentimento Livre e Esclarecido Esta pesquisa envolveu seres humanos e foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (CAAE: 24302213.3.000.0121). O consentimento informado foi obtido de todos os participantes individuais incluídos no estudo e seus responsáveis legais.

Referências

- [1] Lobstein T, Baur L, Uauy R (2004) Obesity in children and young people: A crisis in public health. *Obes Rev* (Suppl 5):4–104
- [2] Das UN (2015) Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* 17:953–66
- [3] Friedman JM, Halaas JL (1998) Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 395:763–770
- [4] Kern PA, Ranganathan S, Li C et al (2001) Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 272:745–751
- [5] Bastos DHM, Oliveira DM, Matsumoto RLT et al (2007) Yerba maté: Pharmacological properties, research and biotechnology. *Med Aromat Plant Sci Biotechnol* 1:37–46
- [6] Bracesco N, Sanchez AG, Contreras V et al (2011) Recent advances on *Ilex paraguariensis* research: Minireview. *J*

- Ethnopharmacol (Suppl 3) 136:378–384
- [7] Kim S-Y, Oh M-R, Kim M-G et al (2015) Anti-obesity effects of yerba mate (*Ilex paraguariensis*): A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *BMC Complement Altern Med* 15:338-346
- [8] Andersen T, Fogh J (2001) Weight loss and delayed gastric emptying following a South American herbal preparation in overweight patients. *J Hum Nutr Diet* 14:243–250
- [9] Gugliucci A (1996) Antioxidant effects of *Ilex paraguariensis*: Induction of decreased oxidability of human LDL in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* (Suppl 2) 224:338–344.
- [10] Silva EL, Neiva TJC, Shirai M et al (2008) Acute ingestion of yerba mate infusion (*Ilex paraguariensis*) inhibits plasma and lipoprotein oxidation. *Food Res Int* 41:973-979
- [11] De Moraes EC, Stefanuto A, Klein GA et al (2009) Consumption of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) improves serum lipid parameters in healthy dyslipidemic subjects and provides an additional LDL-cholesterol reduction in individuals on statin therapy. *J Agric Food Chem* 57:8316–8324
- [12] Matsumoto RLT, Bastos DHM, Mendonça S et al (2009) Effects of mate tea (*Ilex paraguariensis*) ingestion on mRNA expression of antioxidant enzymes, lipid peroxidation, and total antioxidant status in healthy young women. *J Agric Food Chem* 57:1775-1780
- [13] Boaventura BCB, Di Pietro PF, Stefanuto A et al (2012) Association of mate tea (*Ilex paraguariensis*) intake and dietary intervention and effects on oxidative stress biomarkers of dyslipidemic subjects. *Nutrition* 28:657–664
- [14] Klein GA, Stefanuto A, Boaventura BCB et al (2011) Mate tea (*Ilex paraguariensis*) improves glycemic and lipid profiles of type 2 diabetes and pre-diabetes individuals: a pilot study. *J Am Coll Nutr* 30:320–332
- [15] Boaventura BCB, Di Pietro PF, Klein GA et al (2013) Antioxidant potential of mate tea (*Ilex paraguariensis*) in type 2 diabetic mellitus and pre-diabetic individuals. *J Funct Food* 5:1057-1064
- [16] Lanzetti MRD, Bezerra FS, Romana-Souza B et al (2008) Mate tea reduced acute lung inflammation in mice exposed to cigarette smoke. *Nutrition* 24:375–381
- [17] Pimentel GD, Lira FS, Rosa JC et al (2013) Yerba mate extract

- (*Ilex paraguariensis*) attenuates both central and peripheral inflammatory effects of diet-induced obesity in rats. *J Nutr Biochem* 24:809–818
- [18] Kang Y-R, Lee H-Y, Kim J-H et al (2012) Anti-obesity and anti-diabetic effects of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) in C57BL/6J mice fed a high-fat diet. *Lab Anim Res* 28:23–29
- [19] Hussein GME, Matsuda H, Nakamura S et al (2011) Protective and ameliorative effects of maté (*Ilex paraguariensis*) on metabolic syndrome in TSOD mice. *Phytomedicine* 19:88–97
- [20] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412–419
- [21] Pang J, Choi Y, Park T (2008) *Ilex paraguariensis* extract ameliorates obesity induced by high-fat diet: potential role of AMPK in the visceral adipose tissue. *Arch Biochem Biophys* 476:178–185
- [22] Borges MC, Vinolo MAR, Nakajima K et al (2013) The effect of mate tea (*Ilex paraguariensis*) on metabolic and inflammatory parameters in high-fat diet-fed wistar rats. *Int J Food Sci Nutr* 64:561–569
- [23] Ludvik B, Hanefeld M, Pacini G (2008) Improved metabolic control by *Ipomoea batatas* (Caiapo) is associated with increased adiponectin and decreased fibrinogen levels in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Obes Metab* 10:586–592
- [24] Panahi Y, Hosseini MS, Khalili N et al (2016) Effects of supplementation with curcumin on serum adipokine concentrations: A randomized controlled trial. *Nutrition* 32:1116–1122
- [25] Vuksan V, Jenkins AL, Brissette C et al (2017) Salba-chia (*Salvia hispanica* L.) in the treatment of overweight and obese patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 27:138–146
- [26] Spranger J, Kroke A, Möhlig M et al (2003) Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 361:226–228
- [27] Ouchi N, Kihara S, Funahashi T et al (2003) Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol* 14:561–566
- [28] Jung UJ, Choi MS: Obesity and its metabolic complications: The role of adipokines and the relationship between obesity,

- inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* 2014;15:6184–6223.
- [29] Pereira DF, Kappel VD, Cazarolli LH et al (2012) Influence of the traditional Brazilian drink *Ilex paraguariensis* tea on glucose homeostasis. *Phytomedicine* 19:868–877
- [30] Considine R V, Sinha MK, Heiman ML et al (1996) Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 334:292–295
- [31] Hussein GME, Matsuda H, Nakamura S et al (2011) Mate tea (*Ilex paraguariensis*) promotes satiety and body weight lowering in mice: Involvement of glucagon-like peptide-1. *Biol Pharm Bull* 34:1849–1855
- [32] Carmo LS, Rogero MM, Cortez M et al (2013) The effects of yerba maté (*Ilex paraguariensis*) consumption on IL-1, IL-6, TNF- α and IL-10 production by bone marrow cells in wistar rats fed a high-fat diet. *Int J Vitam Nutr Res* 83:26–35

6.2 MANUSCRITO 2

Efeito anti-obesidade do chá mate (*Ilex paraguariensis*) em adolescentes com sobrepeso e obesidade: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado

Roberta Caetano^a, Heloisa Pamplona Cunha^b, Marina V. de Oliveira^c, Edson L. da Silva.^{a,b,d*}

^aPrograma de Pós-Graduação em Nutrição, ^bPrograma de Pós-Graduação em Farmácia, ^cCurso de Graduação em Farmácia, ^dDepartamento de Análises Clínicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

* Autor correspondente: Departamento de Análises Clínicas, Centro de Ciências da

Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Rua Delfino Conti s/n, Trindade, 88.040-370, Florianópolis-SC, Brasil. Tel.: +55 (48) 3721-27.78

E-mails: edson.silva@ufsc.br; dasilvael@hotmail.com

Apoio: FAPESC - Fundação de Apoio à Pesquisa Científica e Tecnológica do Estado de Santa Catarina. Nº 07/2013 PROGRAMA MS-DECIT / CNPq / SES-SC: Gestão Compartilhada de Saúde - PPSUS.

RESUMO

Os efeitos do consumo de chá de mate solúvel na composição corporal, consumo alimentar, adipocinas e parâmetros glicêmicos de adolescentes com excesso de peso foram investigados. Sessenta e um adolescentes com sobrepeso ou obesidade foram analisados em um estudo duplo-cego, randomizado e controlado. Os adolescentes foram aleatoriamente designados para receber 3,0 g/dia de chá de mate solúvel (grupo MT, n = 41) ou 0,3 g/dia como controle (grupo C, n = 20), durante 60 dias. Peso corporal, circunferência da cintura (CC), percentual de gordura corporal, consumo alimentar, adipocinas séricas (adiponectina, leptina, interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)) e parâmetros glicêmicos (glicose, insulina, sensibilidade à insulina (SI) e hemoglobina glicada (HbA1c)) foram avaliadas no início (T0), na metade (T30) e ao final do estudo (T60). Após 60 dias, foi observado aumento significativo na concentração de adiponectina e diminuição nos valores de IL-6 e TNF- α , bem como redução no peso corporal e CC e consumo de energia, carboidratos e gorduras na dieta dos adolescentes do grupo MT. Além disto, observou-se diminuição no colesterol total, LDL-c e sd-LDL-c, nos primeiros 30 dias de estudo. Esses achados indicam que o chá de mate teve impacto positivo na obesidade e adipocinas em adolescentes com excesso de peso.

Palavras-chave: Adolescentes; Sobrepeso; Obesidade; *Ilex paraguariensis*; Chá mate; Adipocinas

1. Introdução

A obesidade tem sido considerada um dos problemas mais graves de saúde pública no mundo, e tem surgido em idades cada vez mais precoces. Além disto, em jovens, é fator de risco para inúmeras doenças como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), esteatose hepática, dislipidemia, aterosclerose, depressão e distúrbios alimentares, além de diminuição da qualidade de vida e perpetuação da obesidade e comorbidades associadas na idade adulta (HAN; LAWLOR; KIMM, 2010; WHO, 2016).

O ambiente obesogênico atual, incluindo hábitos alimentares inadequados e falta de exercícios físicos, é fator que contribui para o ganho de peso na infância e adolescência. No entanto, apesar da forte influência de um ambiente obesogênico, há evidências do importante papel da genética no desenvolvimento da obesidade infantil (HUANG et al., 2013), e variações na adiposidade parecem estar associadas a características de variabilidade individual, como baixa capacidade de resposta de saciedade e alta responsividade alimentar (DALTON et al., 2013). Essas são características individuais importantes no desequilíbrio da ingestão alimentar e, conseqüentemente, contribuem com a obesidade e associação com a inflamação crônica de baixo grau. O tecido adiposo desempenha importante função na homeostase energética, regulando funções endócrinas por meio da secreção e ação de adipocinas, incluindo citocinas pró-inflamatórias (HOPKINS et al., 2016) além de promover resistência à insulina (RI) (KERN et al., 2001).

Sabe-se que a obesidade na adolescência prediz a obesidade na idade adulta. Portanto, ter um peso corporal adequado durante a infância deve ser uma das prioridades em termos de estratégias que visem reduzir e/ou reverter esse processo. Os tratamentos clássicos para controlar a obesidade durante a idade adulta geralmente incluem dietas restritivas, que reduzem a ingestão calórica e/ou alteram drasticamente a ingestão de macronutrientes. No entanto, tais abordagens não se mostraram eficazes em crianças e podem promover ganho de peso por meio da compulsão alimentar, aumento do desejo por alimentos restritos e diminuição da qualidade alimentar (DWYER et al., 2015). Portanto, essa realidade instiga e estimula a busca por alternativas dietéticas, como alimentos contendo compostos bioativos capazes de modular tais determinantes metabólicos, a fim de contribuir para o controle do peso corporal em adolescentes.

Nesse contexto, a erva-mate (*Ilex paraguariensis*, Aquifoleacea, St.-Hil) – espécie vegetal rica em ácidos fenólicos (principalmente da

família dos ácidos clorogênicos, saponina e cafeína, tem sido estudada devido aos seus potenciais efeitos sobre a saúde (BASTOS et al., 2007; BRACESCO et al., 2011), incluindo a associação com perda de peso encontrada em alguns estudos com adultos (ANDERSEN; FOGH, 2001; HARROLD et al., 2013; KIM et al., 2015). Em adultos com IMC entre 25 e 30 kg/m², a administração de 333 mg de erva-mate, em cápsula, durante 12 semanas, reduziu o percentual de gordura corporal, a gordura abdominal e o índice de massa corporal (IMC) (KIM et al., 2015) e reduziu o peso corporal e aumentou o tempo de esvaziamento gástrico (ANDERSEN; FOGH, 2001). Além disto, o chá mate (preparado com folhas de erva mate tostadas) melhorou o perfil glicêmico de indivíduos com DM2 e pré-diabetes (KLEIN et al., 2011) e o perfil lipídico em indivíduos dislipidêmicos (DE MORAIS et al., 2009). Em animais, a erva-mate reduziu a gordura e o peso corporal (ARÇARI et al., 2013a; BORGES et al., 2013; KANG et al., 2012; MARTINS et al., 2010; PANG; CHOI; PARK, 2008), biomarcadores inflamatórios e leptina (KANG et al., 2012; LANZETTI et al., 2008; PIMENTEL et al., 2013) e aumentou a concentração de adiponectina (HUSSEIN et al., 2011b). No entanto, ainda não está claro se o chá mate pode modular favoravelmente as adipocinas, marcadores inflamatórios e variáveis glicêmicas e antropométricas em adolescentes com excesso de peso (incluindo obesidade).

2. Materiais e métodos

2.1. Consentimento informado

O estudo foi aprovado pela Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil (CAAE: 24302213.3.000.0121), e todos os procedimentos foram seguidos de acordo com os padrões éticos do comitê de revisão institucional e o estudo foi registrado no clinicaltrials.gov (NCT02125955). Todos os adolescentes e seus pais ou responsáveis foram informados sobre os objetivos do estudo, procedimentos e riscos e assinaram os termos de assentimento e consentimento livre e esclarecido.

2.2. Participantes

Este foi o primeiro estudo a avaliar os efeitos do chá mate nas concentrações de adipocinas em seres humanos. Por isso, realizamos um estudo piloto e utilizamos valores reais para as diferenças de média e desvios-padrão dos marcadores bioquímicos para a definição do

tamanho da amostra, o qual foi calculado considerando a citocina pró-inflamatória IL-6 que forneceu o maior valor amostral necessário. A diferença média entre o grupo controle e a intervenção para essa variável foi de 0,073 (DP 0,08) com significância estatística após o consumo de chá mate ($p < 0,05$). Para detectar esse efeito com poder de 80% ($\beta = 0,80$) e nível de significância ($\alpha = 0,05$), foi necessário um tamanho mínimo amostral de 20 indivíduos em cada grupo. Considerando eventual perda de 10%, resultou em tamanho amostral mínimo de 44 indivíduos, ou 22 por grupo a ser estudado.

Inicialmente, foram recrutados 74 participantes voluntários de ambos os sexos, com sobrepeso ou obesidade (índice de massa corporal (IMC) > Percentil 85) e com idade entre 10 e 18 anos, em uma escola pública da cidade de São José, Santa Catarina, sul do Brasil. Os voluntários foram aleatoriamente designados para os grupos chá mate (MT) ou controle (C) usando uma lista de randomização gerada por computador que foi formulada com estratificação por idade, sexo e IMC (Figura 1). Considerando que a puberdade demonstrou afetar a massa gordurosa, a digestão, o armazenamento e o gasto de energia, o estágio puberal foi avaliado antes da participação no estudo (TANNER, 1986). A elegibilidade foi determinada através dos seguintes critérios de inclusão: 1) faixa etária de 10 a 18 anos; e 2) sobrepeso ou obesidade (índice de massa corporal (IMC) > Percentil 85) e critérios de exclusão: 1) diagnóstico de diabetes, doenças cardiovasculares ou hepáticas; 2) uso de medicamentos que possam influenciar a regulação da ingestão alimentar, o apetite ou o metabolismo; 3) uso de suplementos de ervamate ou ervas; 4) diagnóstico clínico de transtorno alimentar; 5) perda de peso atual ou anterior (nos últimos 6 meses) ou uso de dieta especial; 6) tabagismo e; 7) ser gestante. Finalmente, os participantes que não conseguiram fornecer o consentimento dos pais ou responsáveis também foram excluídos do estudo. Sessenta e um participantes completaram o estudo (41 no grupo MT e 20 no grupo C) (Figura 1).

Os participantes foram aconselhados a manter seu estilo de vida regular, especialmente atividade física e alimentação usual, durante todo o estudo. Eles registraram a atividade física usando o Questionário Internacional de Atividade Física – IPAQ (MATSUDO et al., 2001) no início e no final do estudo.

2.3. Desenho do estudo

Este foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado durante 60 dias de consumo de chá mate solúvel. No período basal (T0) e após 30 (T30) e 60 dias de intervenção (T60), foram

realizadas avaliações da composição corporal, CC, adipocinas e marcadores inflamatórios (adiponectina, leptina, interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α)) e parâmetros glicêmicos (glicose de jejum, insulina, RI e HbA1c). Marcadores clínicos laboratoriais de rotina (ureia, creatinina, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicerídeos (TG), minerais e hemograma) foram também avaliados.

Dentre os 74 voluntários iniciais, 70 adolescentes preencheram os critérios de inclusão, um recusou-se a participar e 69 iniciaram a intervenção. Sessenta e um participantes completaram todos os procedimentos do estudo, sendo que dentre os que não completaram, seis foram excluídos por não seguirem o protocolo do estudo relacionado ao consumo de chá mate com a mínima regularidade necessária e dois descontinuaram por efeitos adversos (Figura 1).

2.4. Consumo de chá mate solúvel

Os participantes foram aleatoriamente designados para consumir um total de 3,0 ou 0,3 g/d de chá mate comercial solúvel (Leão Alimentos e Bebidas, Curitiba-PR, Brasil). Os adolescentes foram instruídos a preparar as bebidas diariamente, dissolvendo cada dose de mate, 1,0 ou 0,1 g, em 200 mL de água fria ou quente, representando o consumo usual da população, sem açúcar ou adoçantes, e beber o chá mate três vezes ao dia, imediatamente antes ou durante o café da manhã, almoço e jantar. A dose de 3 g de chá mate é equivalente à quantidade de compostos bioativos encontrados nas infusões de erva-mate usadas em estudos anteriores em seres humanos (BOAVENTURA et al., 2013; DE MORAIS et al., 2009; KLEIN et al., 2011). Considerando a inexistência de placebo para o chá mate, 10% da dose do grupo MT foi usada como controle. Todos os participantes foram solicitados a devolver todos os pacotes usados (vazios) ou não utilizados (completos) de chá mate para avaliar a conformidade e registrar o consumo.

2.5. Caracterização do chá mate solúvel

O teor de fenóis totais e saponinas foram medidos por ensaios colorimétricos, enquanto a cafeína e os ácidos fenólicos foram determinados por cromatografia líquida de alta eficiência, como descrito anteriormente (PANZA et al., 2016).

2.6. *Ingestão alimentar*

O consumo de alimentos e bebidas foram avaliados pelo nutricionista do estudo ou estudantes de nutrição devidamente treinados, com o uso de dois questionários recordatórios de 24 horas. Uma tabela ilustrada de medidas caseiras foi usada para auxiliar os adolescentes a identificar as quantidades de alimentos e bebidas consumidos em um dia de semana e um dia de fim de semana no período basal e após 60 dias. A ingestão alimentar foi analisada por meio do software de cálculo de dietas (Dietbox, Porto Alegre, Brasil).

2.7. *Amostras de sangue*

Uma enfermeira registrada ou estudantes de enfermagem treinados coletaram aproximadamente 8 mL de sangue em jejum (12-14 h) de cada participante nos tempos T0, T30 e T60. Para a obtenção do soro, as amostras de sangue foram coletadas em tubos sem anticoagulantes, centrifugadas e armazenadas sob congelamento a -80 °C até a análise das adipocinas, parâmetros glicêmicos e lipídicos, no prazo máximo de 30 dias.

2.8. *Análises bioquímicas: adipocinas, perfil lipídico e parâmetros glicêmicos*

As concentrações séricas de leptina, adiponectina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA), IL-6 e TNF- α (BD Biosciences, San Diego, CA, USA) foram quantificadas usando-se ensaio imunoenzimático (BioTek Instruments, Winooski-VT, EUA). A glicose e o perfil lipídico foram determinados por meio de testes colorimétricos e enzimáticos (Labtest Diagnóstica, Lagoa Santa-MG, Brasil) em equipamento automatizado (Cobas Mira-Plus, Roche Diagnostics, Basileia, Suíça). O LDL-c foi estimado pela equação [LDL-c = (não-HDL-c) - (TG/fator ajustável)] (MARTIN et al., 2013). O colesterol da fração pequena e densa da LDL (sd-LDL-c) foi determinado pelo reagente homogêneo para LDL-c (Labtest, Lagoa Santa-MG) após precipitação seletiva das demais lipoproteínas com heparina e magnésio, descritas por Hirano e colaboradores em 2003 e modificado por Cavalcante e Silva em 2012 (CAVALCANTE; DA SILVA, 2012; HIRANO et al., 2003). A insulina foi medida usando método de quimiluminescência (Immulite 2000 Siemens Healthcare Diagnostic Inc. Erlangen, Baviera, Alemanha) e a RI foi estimada a partir do modelo de homeostase para RI (HOMA-IR) (MATTHEWS et al., 1985). Os minerais, hemograma completo, AST, ALT, ureia e creatinina foram

quantificados por métodos laboratoriais de rotina (Labtest Diagnóstica, Lagoa Santa-MG, Brasil).

2.9. Parâmetros antropométricos e Composição corporal

As medidas antropométricas foram realizadas no início e após 30 e 60 dias de estudo. O peso corporal e a estatura foram mensurados com uma balança antropométrica (Toledo®) e o IMC foi calculado (Índice de Quetelet) e classificado de acordo com os critérios da OMS (WHO, 2007). A CC foi medida no ponto médio entre a margem lateral da costela inferior e a crista íliaca com o participante na posição em pé. Para a classificação da obesidade abdominal, foram utilizados os pontos de corte descritos por Taylor e colaboradores e estratificados por sexo e idade (TAYLOR et al., 2000). A avaliação da composição corporal foi feita com o equipamento de bioimpedância elétrica (Biodynamics tetrapolarR - Modelo 310e, Biodynamics Corporation - Seattle, Washington, EUA), seguindo do protocolo de preparação e classificação sugerido por Houtkooper e colaboradores (HOUTKOOPER et al., 1992).

2.10. Análise estatística

O teste de Shapiro-Wilk foi usado para avaliar a normalidade e, quando necessário, a transformação logarítmica foi realizada. Os dados foram apresentados em média \pm desvio-padrão. As análises estatísticas primárias foram realizadas com base na intenção de tratar (ITT), na qual os valores omissos foram imputados por regressão múltipla. Os dados foram analisados no programa Stata versão 13.0 para Windows (Stata Corporation, College Station, TX, EUA) e o $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Diferenças potenciais causadas pelos tratamentos (grupos MT ou C) e os tempos de análise (T30 e T60) foram detectados usando um modelo misto de análise de variância (ANOVA mista), com idade, sexo e IMC incluídos como covariáveis, levando-se em consideração os resultados dos efeitos do tratamento, do tempo e da interação entre o tratamento e o tempo. Para a análise das variáveis contínuas, as diferenças entre os grupos (MT vs C) no início do estudo foram determinadas usando-se o teste t de Student para variáveis independentes ou teste de Mann Whitney, se a distribuição foi simétrica ou assimétrica, respectivamente. Diferenças intragrupo (T0 vs. T60) foram detectadas pelo teste t de Student pareado ou pelo teste de Wilcoxon, para variáveis com distribuição Gaussiana ou não-Gaussiana, respectivamente.

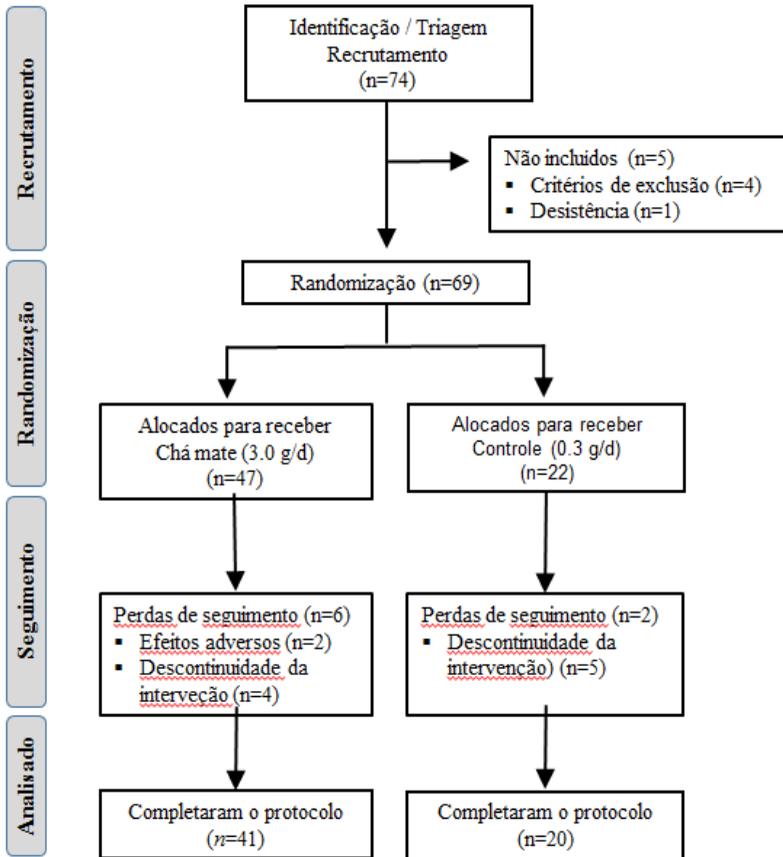


Fig. 1 Fluxograma de recrutamento dos participantes e as perdas dos grupos MT e C.

3. Resultados e discussão

3.1. Características químicas do chá mate solúvel

O teor médio de compostos fenólicos e saponinas no chá mate utilizados no presente estudo foi de 296,3 mg/g e 47,3 mg/g, respectivamente. Além disto, o chá mate solúvel conteve 17,1 mg/g de cafeína. Portanto, o consumo diário de chá mate pelos participantes do grupo MT foi de aproximadamente 889 mg de compostos fenólicos, 142 mg de saponinas e 51,3 mg de cafeína, e 10% dessas concentrações no

grupo C. Os principais compostos fenólicos presentes no chá mate solúvel foram os ácidos clorogênicos (43,8 mg/g), seguidos de ácido gálico (3,2 mg/g) e ácido cafeico (0,5 mg/g), conforme medido anteriormente em amostras do mesmo lote de chá mate utilizado no presente estudo (PANZA et al., 2016).

3.2. Participantes, randomização e características

As características antropométricas e os parâmetros bioquímicos basais são mostrados na Tabela 1. Não houve diferenças significativas entre os grupos em termos de sexo, características antropométricas e parâmetros bioquímicos séricos, exceto menor concentração de cálcio e maior valor de creatinina nos adolescentes do grupo MT. A taxa de retenção foi de 82,4%.

3.3. Ingestão alimentar

Com base nos dois recordatórios alimentares de 24 horas, os adolescentes do grupo MT relataram diminuição no consumo calórico (-15,8%; $P = 0,014$), carboidratos (-14,3%; $P = 0,027$), gorduras totais (-22,6%; $P = 0,013$) e ácidos graxos saturados (-23,9%; $P = 0,002$) após 60 dias de tratamento em comparação ao grupo C (Tabela 2). No grupo MT, a diminuição do consumo de gordura, especialmente dos ácidos graxos saturados, foi responsável por reduzir significativamente a ingestão calórica em 292,4 kcal/dia, enquanto o consumo calórico aumentou em 11,2 kcal/dia no grupo C. A suplementação de erva-mate associada ao guaraná e damiana aumentou o tempo de esvaziamento gástrico e a saciedade em adultos com excesso de peso (ANDERSEN; FOGH, 2001), o que pode estar associado à escolha de produtos com menor teor de gordura, além de diminuição da ingestão calórica total (HARROLD et al., 2013). Esses efeitos de saciedade também foram observados em camundongos em modelo experimental de indução de obesidade, no qual os camundongos receberam extrato de mate e tiveram aumento na concentração sérica de substâncias como o peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e a leptina, com efeito anorético por induzir diretamente a saciedade (HUSSEIN et al., 2011a).

Tabela 1. Características dos participantes no basal

| | Grupos de estudo | |
|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Controle (n = 20) | Chá mate (n = 41) |
| Idade (anos) | 14,5 ± 0,8 ^a | 14,0 ± 0,9 ^a |
| Meninas n (%) | 13 (65,0) ^a | 24 (58,5) ^a |
| Peso (kg) | 69,4 ± 14,9 ^a | 67,8 ± 14,3 ^a |
| IMC (kg/m ²) | 25,9 ± 4,2 ^a | 25,8 ± 4,4 ^a |
| CC (cm) | 82,9 ± 9,6 ^a | 80,5 ± 9,3 ^a |
| Percentual de gordura (%) | 29,3 ± 4,2 ^a | 29,5 ± 5,1 ^a |
| Colesterol total (mg/dL) | 159,3 ± 7,3 ^a | 161,6 ± 5,1 ^a |
| Triglicerídeos (mg/dL) | 73,2 ± 6,1 ^a | 68,2 ± 4,2 ^a |
| LDL-colesterol (mg/dL) | 104,9 ± 7,0 ^a | 105,1 ± 4,9 ^a |
| HDL-colesterol (mg/dL) | 39,7 ± 2,1 ^a | 42,9 ± 1,4 ^a |
| sd-LDL-cholesterol (mg/dL) | 28,6 ± 2,8 ^a | 27,4 ± 2,0 ^a |
| Magnésio (mg/dL) | 2,03 (1,18; 2,31) ^a | 2,04 (1,26; 2,38) ^a |
| Fósforo (mg/dL) | 4,0 ± 0,7 ^a | 4,2 ± 0,7 ^a |
| Cálcio (mg/dL) | 12,4 ± 1,3 ^a | 10,5 ± 1,9 ^b |
| Ferro (µg/dL) | 156,6 ± 54,6 ^a | 139,8 ± 61,5 ^a |
| Creatinina (mg/dL) | 0,73 (0,61; 0,92) ^a | 0,82 (0,76; 1,07) ^b |
| Ácido úrico (mg/dL) | 5,2 ± 2,2 ^a | 5,1 ± 2,4 ^a |
| Hemácias (milhões/mm ³) | 4,50 ± 0,31 ^a | 4,54 ± 0,40 ^a |
| Hemograma (g%) | 12,93 ± 0,79 ^a | 13,09 ± 1,10 ^a |
| Hematócrito (%) | 39,44 ± 2,04 ^a | 39,97 ± 3,21 ^a |
| VCM (u ³) | 87,72 ± 2,19 ^a | 88,09 ± 3,36 ^a |

IMC, índice de massa corporal; CC, circunferência da cintura; sd-LDL-colesterol, fração pequena e densa da lipoproteína de baixa densidade; VCM, volume corpuscular médio. Resultados expressos em média ± DP, mediana (Intervalo interquartil) ou número absoluto (percentual). Valores na mesma linha seguidos por letras diferentes são significativamente diferentes.

Tabela 2. Consumo de energia e nutrientes no início e após 60 dias, dos participantes do grupo MT ou C.

| | Tempo | | P |
|------------------------------|---------------------|---------------------|-------|
| | Basal | T60 | |
| Energia, kcal/d | | | |
| Controle | 1618,0 ± 762,9 | 1629,2 ± 608,4 | 0,946 |
| Chá mate | 1854,9 ± 735,2 | 1562,5 ± 570,7 | 0,014 |
| Carboidrato, g/d | | | |
| Controle | 212,8 ± 81,4 | 197,9 ± 79,1 | 0,592 |
| Chá mate | 250,3 ± 109,0 | 214,5 ± 102,3 | 0,027 |
| Proteína, g/d | | | |
| Controle | 54,9 (20,0 – 153,3) | 68,9 (42,9 – 162,1) | 0,393 |
| Chá mate | 65,3 (35,9 – 181,9) | 58,2 (23,5 – 139,6) | 0,311 |
| Gordura total, g/d* | | | |
| Controle | 56,0 ± 37,2 | 60,0 ± 41,3 | 0,550 |
| Chá mate | 62,3 ± 29,8 | 48,2 ± 22,3 | 0,013 |
| Fibra dietética, g/d* | | | |
| Controle | 14,6 ± 7,0 | 13,6 ± 4,7 | 0,867 |
| Chá mate | 16,1 ± 8,3 | 14,8 ± 10,2 | 0,205 |
| Gordura saturada, g/d | | | |
| Controle | 19,1 ± 13,7 | 20,6 ± 15,2 | 0,650 |
| Chá mate | 18,8 ± 6,5 | 14,3 ± 6,0 | 0,002 |
| Gordura monoinsaturada, g/d | | | |
| Controle | 11,2 (1,7 – 39,8) | 11,56 (3,0 – 61,8) | 0,875 |
| Chá mate | 11,7 (1,4 – 32,5) | 10,4 (1,4 – 17,7) | 0,054 |
| Gordura poli-insaturada, g/d | | | |
| Controle | 5,1 (0,8 – 43,1) | 4,3 (1,3 – 20,5) | 0,470 |
| Chá mate | 4,2 (0,2 – 35,6) | 4,1 (0,1 – 17,7) | 0,861 |

MT, grupo mate; C, grupo controle; T60, 60 dias de intervenção. Resultados expressos em média ± DP ou mediana (Intervalo interquartil). * As análises estatísticas foram realizadas com dados transformados em log.

3.4. Composição corporal

O tratamento com chá mate promoveu resultados positivos na composição corporal dos adolescentes. Houve interação entre tempo e tratamento para peso ($P < 0,001$) e CC ($P < 0,001$), além do efeito significativo do tempo na CC (Tabela 3). Adolescentes do grupo MT tiveram redução total de 2,25 kg no peso corporal e 2,91 cm na CC. Resultados semelhantes foram encontrados em estudo duplo cego com suplementação com erva-mate em cápsulas, em que adultos com excesso de peso tiveram diminuição do peso corporal e CC (KIM et al., 2015). A

cafeína, encontrada na erva-mate e em outros alimentos, tem sido associada às propriedades termogênicas responsáveis pelo aumento das taxas metabólicas basais, refletindo na redução do peso corporal (OUTLAW et al., 2013).

Tabela 3. Efeitos nos parâmetros antropométricos durante o tratamento com chá mate.

| | Basal | T30 | T60 |
|------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Peso (kg) ‡ | | | |
| Controle | 69,41 ± 3,24 ^a | 68,94 ± 3,27 ^a | 71,61 ± 3,08 ^b |
| Chá mate | 67,84 ± 2,26 ^a | 66,69 ± 2,28 ^b | 65,59 ± 2,15 ^b |
| IMC (kg/m ²) † | | | |
| Controle | 25,91 ± 0,98 ^a | 25,57 ± 1,06 ^a | 26,48 ± 1,01 ^a |
| Chá mate | 25,84 ± 0,68 ^a | 25,75 ± 0,74 ^a | 25,42 ± 0,70 ^a |
| Circunferência da cintura (cm) * ‡ | | | |
| Controle | 82,90 ± 2,10 ^a | 80,85 ± 2,00 ^b | 83,20 ± 1,95 ^a |
| Chá mate | 80,47 ± 1,46 ^a | 78,64 ± 1,39 ^b | 77,56 ± 1,36 ^b |

IMC, índice de massa corporal; T30, 30 dias de intervenção; T60, 60 dias de intervenção. Resultados expressos em média ± DP. Valores na mesma linha seguidos por letras diferentes são significativamente diferentes. * *P* tempo (< 0.001); † *P* interação tempo e tratamento (< 0.05); ‡ *P* interação tempo e tratamento (< 0.001).

Não houve diferença estatística entre os dois grupos estudados quanto ao percentual de gordura corporal. Apesar de não reduzir a gordura corporal total dos adolescentes, a diminuição da CC promovida pelo chá mate, como verificado em nosso estudo, indica que ocorreu mobilização do tecido adiposo visceral, fortemente associado ao risco cardiometabólico em adolescentes (LEE et al., 2008). Em estudo agudo que avaliou o efeito da ingestão oral de preparações vegetais comercialmente disponíveis, o extrato de erva-mate alterou o quociente respiratório, indicando aumento na proporção de oxidação dos ácidos graxos e, conseqüentemente, diminuição na gordura corporal (MARTINET; HOSTETTMANN; SCHUTZ, 1999). A diminuição do peso corporal e da adiposidade, com a diminuição do tamanho dos adipócitos, também tem sido associada à diminuição da liberação de leptina pelo tecido adiposo. Entretanto, tais achados ocorreram em estudos com animais alimentados com erva-mate (KANG et al., 2012).

3.5. Adipocinas

Neste estudo, observamos que a ingestão de chá mate levou ao aumento da concentração sérica da adiponectina (8,5%) nos adolescentes, mostrando interação significativa entre o tratamento e o tempo ao longo dos 60 dias de intervenção, bem como, em comparação ao controle ($P < 0,001$; Tabela 3; Figura 2). A modulação das concentrações circulantes de adiponectina também foi observada com a ingestão oral de extrato de mate durante sete semanas em camundongos obesos e diabéticos (HUSSEIN et al., 2011b). No entanto, estudos com seres humanos, particularmente com população pediátrica com excesso de peso, são limitados. Até onde sabemos, este é o primeiro ensaio clínico randomizado e controlado a investigar a modulação de biomarcadores de obesidade, como as adipocinas, em adolescentes com excesso de peso em resposta à ingestão contínua de chá mate.

A adiponectina foi descoberta na década de 1990, e alguns anos depois ficou conhecido seu papel na obesidade, assim como seu envolvimento na resposta inflamatória e na regulação do balanço energético, promovendo efeitos anoréxicos e anti-inflamatórios (BULLO et al., 2003; CAMPFIELD; SMITH; BURN, 1996; OTERO et al., 2005). Nos mamíferos, o balanço energético é regulado pelo controle da ingestão alimentar e do gasto energético por meio da interação entre nutrientes periféricos e hormônios com diferentes subpopulações de neurônios (FRIEDMAN; HALAAS, 1998). Estes resultados apoiam o papel da erva-mate na sinalização do apetite e na regulação dos hormônios relacionados à ingestão alimentar, e ajudam a entender a redução na ingestão energética verificada em nosso estudo.

Além disto, a adiponectina promove aumento da sensibilidade à insulina e inibição da inflamação vascular (RONTI; LUPATTELLI; MANNARINO, 2006). Ao contrário da maioria das adipocinas, a adiponectina apresenta associação negativa com a massa corporal e a sua expressão gênica e concentrações séricas aumentam com a perda de peso, como observado no presente estudo, e com o uso de medicamentos que melhoram a sensibilidade à insulina (KADOWAKI; YAMAUCHI, 2005).

Tabela 4. Adipocinas em participantes que receberam chá mate ou controle.

| Grupo | Basal | T30 | T60 |
|--|--------------------|----------------------|--------------------|
| Adiponectina, $\mu\text{g/mL}^{\dagger}$ | | | |
| Controle | $2,58 \pm 0,06^a$ | $2,51 \pm 0,07^a$ | $2,20 \pm 0,07^b$ |
| Chá mate | $2,35 \pm 0,04^a$ | $2,47 \pm 0,05^{ab}$ | $2,55 \pm 0,05^b$ |
| Leptina, ng/mL | | | |
| Controle | $66,25 \pm 9,28^a$ | $66,22 \pm 7,65^a$ | $66,55 \pm 7,68^a$ |
| Chá mate | $69,12 \pm 6,48^a$ | $66,48 \pm 5,34^a$ | $63,58 \pm 5,37^a$ |
| TNF- α , pg/mL ^{1*} | | | |
| Controle | $1,38 \pm 0,05^a$ | $1,35 \pm 0,04^a$ | $1,45 \pm 0,08^a$ |
| Chá mate | $1,32 \pm 0,03^a$ | $1,30 \pm 0,03^a$ | $1,24 \pm 0,05^b$ |
| IL-6, pg/mL | | | |
| Controle | $1,26 \pm 0,04^a$ | $1,33 \pm 0,04^a$ | $1,30 \pm 0,06^a$ |
| Chá mate | $1,30 \pm 0,03^a$ | $1,25 \pm 0,02^{ab}$ | $1,18 \pm 0,04^b$ |

TNF- α , fator de necrose tumoral alfa; IL-6, interleucina-6. T30, 30 dias de intervenção; T60, 60 dias de intervenção. Resultados expressos em média \pm DP. ¹As análises estatísticas foram baseadas em dados transformados em log. Valores na mesma linha seguidos por letras diferentes são significativamente diferentes. * *P* tratamento ($< 0,05$); \dagger *P* interação tempo e tratamento ($< 0,001$).

Nesse sentido, o consumo de chá mate também alterou positivamente a citocina pró-inflamatória TNF- α (6,1%), demonstrada pelo efeito do tratamento nessa adipocina com diminuindo de suas concentrações ($P = 0,023$) (Tabela 4; Figura 2). Tem sido relatado que, em seres humanos com excesso de peso, as concentrações de TNF- α estão persistentemente elevadas, e a redução do tecido adiposo leva à diminuição de suas concentrações (KERN et al., 2001). Nossos resultados reforçam essa afirmação e demonstram que a diminuição do TNF- α (entre T30 e T60) ocorreu após a circunferência da cintura e reduções de peso (entre T0 e T30). O TNF- α parece ter papel importante na ativação do fator nuclear- κB (NF- κB), responsável pelo aumento da migração de monócitos, pela conversão em macrófagos e, consequentemente, pelo aumento da secreção de outras adipocinas, como a IL-6 (LAU et al., 2005) e a leptina (MIRANDA et al., 2008). De fato, neste estudo, os valores de IL-6 declinaram significativamente no grupo MT (9,2%), no entanto, a leptina permaneceu inalterada (Tabela 4; Figura 2), apesar da redução não significativa de 8,0%. Mais estudos são necessários para esclarecer a regulação da leptina por compostos dietéticos em seres humanos, particularmente em adolescentes. O efeito

anti-inflamatório direto da erva mate reduzindo as concentrações de TNF- α e IL-6, por meio da ação das saponinas e ácidos fenólicos, não pode ser desconsiderado, conforme demonstrado por estudos anteriores de nosso laboratório e de outros grupos de pesquisa (BORGES et al., 2013; PANZA et al., 2016; PANZA; DIEFENTHAELER; DA SILVA, 2015).

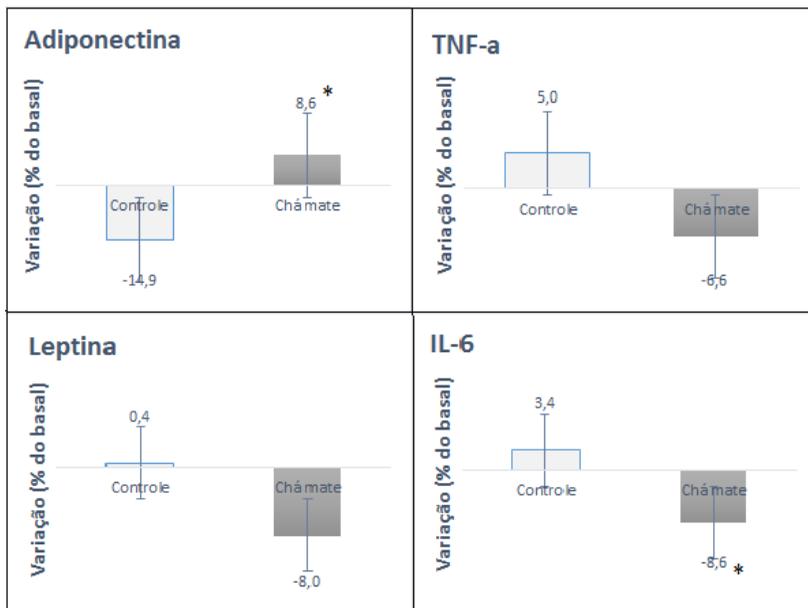


Figura 2. Percentual de variação nos parâmetros de adipocina de adolescentes com excesso de peso após 60 dias de consumo de chá mate em relação aos seus valores basais. Os resultados são expressos como média \pm SEM. C, grupo controle; MT, grupo mate; TNF- α , fator de necrose tumoral alfa; IL-6, Interleucina-6. *Diferença significativa quando comparado ao basal (teste *t* de Student).

A origem do conceito de que a obesidade é caracterizada por uma doença inflamatória de baixo grau é apoiada pelo fato de que, na obesidade, há concentrações circulantes elevadas de inúmeras substâncias pró-inflamatórias como TNF- α , secretadas por adipócitos hipertróficos presentes na obesidade (HASLAM; JAMES, 2005). Foi demonstrado que a erva-mate reduziu a fosforilação da expressão hipotalâmica de IKK e NF κ B e aumentou significativamente o receptor-

1 da adiponectina, inibindo a inflamação hipotalâmica induzida pela obesidade em camundongos (PIMENTEL et al., 2013) que parece explicar os mecanismos pelos quais a erva-mate tem ação anti-inflamatória.

3.6. Parâmetros glicêmicos

Neste estudo, observamos efeito do tratamento com chá mate na variável HbA1c ($P = 0,044$), com diminuição na sua concentração após 60 dias de intervenção. Não houve diferença estatística entre os grupos para as demais variáveis de controle glicêmico, observando-se apenas efeito do tempo na HbA1c ($P = 0,001$), insulina ($P = 0,003$) e índice HOMA-IR ($P = 0,009$) para ambos os grupos MT e C (Tabela 5).

Apesar da ausência de diminuição da glicose de jejum, o efeito redutor do chá mate na concentração de HbA1c é importante, pois a mesma representa os valores médios de glicemia de até 90 dias, mais especialmente, dos últimos 60 dias (CHANDALIA; KRISHNASWAMY, 2002). Resultados semelhantes foram descritos em estudo de nosso grupo com indivíduos adultos com pré-diabetes (KLEIN et al., 2011). No presente estudo, identificamos quatro adolescentes (9,8%) do grupo MT com valores de HbA1c acima do valor de referência de 5,6% no início do estudo e, ao final da intervenção, todos estavam abaixo desse valor. Além disto, sabe-se que há aumento nos valores de HbA1c com o aumento da idade (ADA, 2017) portanto, a detecção de altos valores de HbA1c na adolescência pode ser preocupante e um sinal de alerta para o aumento do risco de desenvolvimento de diabetes.

Além da contribuição para o diabetes, a hiperglicemia tem sido considerada um importante marcador de risco para o desenvolvimento de DCV na população geral. Diante dessas informações, a HbA1c passou a ser vista como uma ferramenta valiosa para avaliar a hiperglicemia. Com o tempo, episódios repetidos de hiperglicemia em indivíduos não diabéticos parecem produzir danos fisiológicos semelhantes aos observados no diabetes. Os valores entre 5,6% e 6% representam alto risco para o desenvolvimento de diabetes (EDELMAN et al., 2004) e DCVs (SYED; KHAN, 2011). Em adultos, para cada aumento de 1% na HbA1c, houve aumento de 20% a 30% no risco de eventos cardiovasculares e mortalidade, respectivamente, independentemente da presença de diabetes (KHAW, 2004).

Tabela 5. Parâmetros glicêmicos dos participantes do estudo

| Grupo | Basal | T30 | T60 |
|------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Glicose, mg/dL [†] | | | |
| Controle | 79,35 ± 1,77 ^a | 79,11 ± 2,36 ^a | 75,74 ± 1,29 ^a |
| Chá mate | 76,43 ± 1,23 ^a | 75,49 ± 1,65 ^a | 75,45 ± 0,90 ^a |
| Insulina, µU/mL [†] | | | |
| Controle | 1,21 ± 0,05 ^a | 1,27 ± 0,05 ^a | 1,40 ± 0,07 ^a |
| Chá mate | 1,22 ± 0,03 ^a | 1,32 ± 0,04 ^a | 1,35 ± 0,05 ^a |
| HOMA-IR ^{1†} | | | |
| Controle | 0,50 ± 0,05 ^a | 0,56 ± 0,05 ^a | 0,66 ± 0,07 ^a |
| Chá mate | 0,49 ± 0,03 ^a | 0,58 ± 0,04 ^a | 0,62 ± 0,05 ^a |
| HbA1c, % ^{*†} | | | |
| Controle | 5,25 ± 0,06 ^a | 5,28 ± 0,07 ^a | 5,12 ± 0,04 ^a |
| Chá mate | 5,17 ± 0,04 ^a | 5,20 ± 0,05 ^a | 5,00 ± 0,03 ^b |

HOMA-IR, modelo de homeostase para resistência à insulina; HbA1c, hemoglobina glicada. T30, 30 dias de intervenção; T60, 60 dias de intervenção. Resultados expressos em média ± DP. ¹As análises estatísticas foram baseadas em dados transformados em log. * *P* tratamento (< 0.05); † *P* tempo (< 0.05).

A cafeína parece ser o componente associado à melhora da sensibilidade à insulina, resultando em melhores níveis glicêmicos em seres humanos (KEIJZERS et al., 2002). Assim sendo, é importante notar que o chá mate utilizado no presente estudo tem pequenas concentrações de cafeína e há poucos estudos que tenham avaliado os efeitos da erva-mate nos parâmetros glicêmicos em seres humanos. Em animais, esses efeitos positivos da erva mate têm sido associados à presença do ácido clorogênico, principal constituinte fenólico do chá mate, responsável pela modulação dos genes envolvidos na adipogênese ou termogênese e diminuição das concentrações séricas de glicose em ratos obesos (PANG; CHOI; PARK, 2008). O aumento da sensibilidade periférica à insulina (ARÇARI et al., 2013b; PEREIRA et al., 2012) com captação eficiente de glicose e modulação da adiponectina (HUSSEIN et al., 2011b) parecem ser os mecanismos responsáveis pela melhora dos parâmetros glicêmicos promovidos pela erva mate em animais. Entretanto, em nosso estudo, é importante destacar que a menor ingestão de carboidratos e gorduras na dieta podem ter influenciado a diminuição dos percentuais de HbA1c.

Uma limitação do presente estudo pode ser o uso de 10% da dose de intervenção como controle, tendo em vista a inexistência de placebo para a erva mate. Embora não haja dados na literatura que

indiquem algum efeito na saúde com dose tão baixa, o “efeito placebo” no grupo controle poderia explicar a ausência de resultados significativos entre os grupos de estudo para alguns resultados. Entretanto, para minimizar esse efeito e garantir o verdadeiro cegamento dos participantes, todos os adolescentes foram informados sobre as diferentes doses de erva mate que estavam sendo usadas no estudo e que o objetivo do estudo era justamente avaliar o efeito delas. Outras limitações são que o consumo de alimentos contendo compostos bioativos, o qual não foi avaliado durante o estudo e a adesão ao consumo do chá mate ter sido verificada apenas pelo relato do participante e pelo retorno do chá mate não consumido aos pesquisadores semanalmente.

3.7. Perfil lipídico

Neste estudo, observamos que a ingestão de chá mate promoveu significativa redução de LDL-c (27,2 mg/dL ou 25,3%, em média; $P = 0,003$) e de sd-LDL-c (10,0 mg/dL ou 36,8%, em média; $P < 0,001$), porém discreta redução do CT (18,0 mg/dL ou 11,1%, em média; $P < 0,001$) dos adolescentes nos primeiros 30 dias de intervenção em comparação aos valores basais (Tabela 6). No entanto, essa diminuição não se manteve até o final do estudo. Além disto, ao final do estudo, houve diminuição desfavorável nos valores de HDL-c (5,9 mg/dL ou 13,8%; $P = 0,002$). Com base nos resultados de estudos anteriores do laboratório, o chá mate reduziu os valores de CT e LDL-c e aumentou HDL-c em indivíduos hiperlipidêmicos (DE MORAIS et al., 2009) e em indivíduos com DM2 ou pré-diabetes (KLEIN et al., 2011), enquanto apenas o LDL-c demonstrou diminuição significativa nos indivíduos normolipidêmicos (DE MORAIS et al., 2009). A diminuição sérica de colesterol pela erva-mate deve-se, provavelmente, à ação quelante dos ácidos biliares e colesterol no intestino pelas saponinas (FERREIRA et al., 1997) e/ou pela ação conjunta dos ácidos fenólicos na inibição da absorção intestinal de colesterol e diminuição da síntese endógena de colesterol (GEBHARDT, 1998; YEH et al., 2009).

Tabela 6 – Perfil lipídico dos adolescentes após ingestão de chá mate

| | Controle | Chá mate | <i>P</i> ¹ | <i>P</i> ² | <i>P</i> ³ |
|-------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| CT | | | | | |
| T0 | 159,30 ± 7,31 ^a | 161,59 ± 5,11 ^a | | | |
| T30 | 145,55 ± 5,39 ^a | 143,58 ± 3,77 ^{bc} | 0,595 | 0,011 | 0,525 |
| T60 | 161,10 ± 6,80 ^a | 152,26 ± 4,75 ^{ac} | | | |
| LDL-c | | | | | |
| T0 | 104,96 ± 6,97 ^{ab} | 107,440 ± 4,87 ^a | 0,437 | <0,001 | 0,550 |
| T30 | 87,16 ± 5,82 ^a | 80,275 ± 4,06 ^b | | | |
| T60 | 113,52 ± 6,63 ^b | 105,748 ± 4,63 ^a | | | |
| HDL-c | | | | | |
| T0 | 39,71 ± 2,05 ^{ab} | 42,861 ± 1,43 ^a | 0,413 | <0,001 | 0,468 |
| T30 | 47,27 ± 2,54 ^a | 46,369 ± 1,78 ^a | | | |
| T60 | 35,60 ± 1,14 ^b | 36,932 ± 0,80 ^b | | | |
| TG | | | | | |
| T0 | 73,15 ± 6,06 ^a | 68,146 ± 4,23 ^a | 0,469 | 0,008 | 0,249 |
| T30 | 76,79 ± 7,21 ^a | 83,763 ± 5,04 ^a | | | |
| T60 | 95,30 ± 6,95 ^a | 82,930 ± 4,85 ^a | | | |
| Sd- | | | | | |
| LDL-c | 28,61 ± 2,82 ^a | 27,389 ± 1,97 ^a | 0,408 | <0,001 | 0,557 |
| T0 | 21,72 ± 2,31 ^a | 17,303 ± 1,62 ^b | | | |
| T30 | 25,01 ± 2,96 ^a | 24,737 ± 2,07 ^a | | | |
| T60 | | | | | |

CT, colesterol total; LDL-c, lipoproteína de baixa densidade; HDL-c, lipoproteína de alta densidade; TG, triglicérides; Sd-LDL-colesterol, fração pequena e densa da lipoproteína de baixa densidade; T0, basal; T30, 30 dias de intervenção; T60, 60 dias de intervenção. Resultados expressos em média ± DP. Valores na mesma coluna seguidos por letras diferentes são significativamente diferentes. ¹Valor de *P* tratamento, ²valor de *P* tempo, ³valor de *P* interação tempo vs tratamento.

É importante destacar que os adolescentes apresentaram, no início do estudo, valores de colesterol total, LDL-c, sd-LDL-c e triglicerídeos dentro dos parâmetros de referência para a idade, o que pode ajudar a entender o comportamento dessas lipoproteínas ao longo de nossa intervenção com chá mate. Entretanto, a ausência de manutenção dos baixos valores de CT e lipoproteínas após 60 dias de tratamento pode indicar uma rápida adaptação metabólica pelos adolescentes.

Vale mencionar que os adolescentes do presente estudo apresentavam HDL-c com valores abaixo da referência para a idade, mesmo no período basal. De fato, pesquisadores têm mostrado HDL-c baixo em adolescentes, com prevalências superiores a 50% nessas populações, e associação com o excesso de peso (RAMOS et al., 2011; SILVA; LIMA, 2015), que justificam o presente achado. Assim, em conjunto, serão necessários outros estudos que avaliem o efeito da erva mate no comportamento do perfil lipídico de adolescentes com sobrepeso e obesidade.

4. Conclusão

O uso do chá mate em adolescentes com sobrepeso e obesidade modulou positivamente as concentrações de adiponectina e TNF- α , melhorando o estado anti-inflamatório, reduzindo o consumo de energia, o peso corporal e a circunferência da cintura. Além disto, o chá mate melhorou o controle glicêmico, identificado pela diminuição da HbA1c. Esses resultados sugerem que o chá mate pode exercer efeito anti-obesidade sem efeitos colaterais notáveis em adolescentes com sobrepeso e obesidade. Com base nos resultados apresentados no presente ensaio clínico, sugere-se que estudos prospectivos de longo prazo sejam realizados para investigar as propriedades antiobesidade do chá mate e/ou outras bebidas contendo *Ilex paraguariensis* em adolescentes com excesso de peso.

Referências

- ADA. (2017). Introduction. *Diabetes Care*, 40(supplement 1), S1–S2.
<https://doi.org/10.2337/dc17-S001>
- Andersen, T., & Fogh, J. (2001). Weight loss and delayed gastric emptying following a South American herbal preparation in overweight patients. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 14, 243–250.
- Arçari, D. P., Santos, J. C., Gambero, A., Ferraz, L. F. C., & Ribeiro, M. L. (2013). Modulatory effects of yerba maté (*Ilex paraguariensis*) on the PI3K-AKT signaling pathway. *Molecular Nutrition and Food Research*, 57(10), 1882–1885.
<https://doi.org/10.1002/mnfr.201200834>
- Arçari, D. P., Santos, J. C., Gambero, A., & Ribeiro, M. L. (2013). The in vitro and in vivo effects of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) extract on adipogenesis. *Food Chemistry*, 141, 809–815.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.04.062>
- Bastos, D. H. M., De Oliveira, D. M., Matsumoto, R. L. T., Carvalho, P. de O., & Ribeiro, M. L. (2007). Yerba maté: Pharmacological Properties, Research and Biotechnology. *Medicinal and Aromatic Plant Science and Biotechnology*, 1(1), 37–46.
- Boaventura, B. C. B., Di Pietro, P. F., Klein, G. A., Stefanuto, A., De Moraes, E. C., De Andrade, F., ... Da Silva, E. L. (2013). Antioxidant potential of mate tea (*Ilex paraguariensis*) in type 2 diabetic mellitus and pre-diabetic individuals. *Journal of Functional Foods*, 5(3), 1057–1064.
<https://doi.org/10.1016/j.jff.2013.03.001>
- Borges, M. C., Vinolo, M. A. R., Nakajima, K., De Castro, I. A., Bastos, D. H. M., Borelli, P., ... Rogero, M. M. (2013). The effect of mate tea (*Ilex paraguariensis*) on metabolic and inflammatory parameters in high-fat diet-fed Wistar rats. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 64(5), 561–569.
<https://doi.org/10.3109/09637486.2012.759188>
- Bracesco, N., Sanchez, A. G., Contreras, V., Menini, T., & Gugliucci, A. (2011). Recent advances on *Ilex paraguariensis* research: Minireview. *Journal of Ethnopharmacology*, 136(3), 378–384.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.06.032>
- Bullo, M., Garcí a-Lorda, P., Megias, I., & Salas-Salvado, J. (2003). Systemic Inflammation , Adipose Tissue Tumor Necrosis Factor , and Leptin Expression. *Obesity Research*, 11(4), 525–531.
<https://doi.org/10.1038/oby.2003.74>

- Campfield, L., Smith, F., & Burn, P. (1996). The OB Protein (Leptin) Pathway - A Link Between Adipose Tissue Mass and Central Neural Networks. *Hormone and Metabolic Research*, 28(12), 619–632. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979867>
- Cavalcante, L. S., & Da Silva, E. L. (2012). Application of a modified precipitation method for the measurement of small dense LDL-cholesterol (sd-LDL-C) in a population in southern Brazil. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 50(9), 1649–1656. <https://doi.org/10.1515/cclm-2011-0797>
- Chandalia, H. B., & Krishnaswamy, P. R. (2002). Glycated hemoglobin. *Current Science*, 83(12), 1522–1532.
- Dalton, M., Finlayson, G., Esdaile, E., & King, N. (2013). Appetite, Satiety, and Food Reward in Obese Individuals: A Behavioral Phenotype Approach. *Current Nutrition Reports*, 2(4), 207–215. <https://doi.org/10.1007/s13668-013-0060-4>
- De Moraes, E. C., Stefanuto, A., Klein, G. A., Boaventura, B. C. B., De Andrade, F., Wazlawik, E., ... Da Silva, E. L. (2009). Consumption of yerba mate (*Ilexparaguariensis*) improves serum lipid parameters in healthy dyslipidemic subjects and provides an additional LDL-cholesterol reduction in individuals on statin therapy. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(18), 8316–8324. <https://doi.org/10.1021/jf901660g>
- Dwyer, J. T., Melanson, K. J., Sriprachy-anunt, U., Cross, P., & Wilson, M. (2015). *Dietary Treatment of Obesity*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278991/>. South Dartmouth (MA).
- Edelman, D., Olsen, M. K., Dudley, T. K., Harris, A. C., & Oddone, E. Z. (2004). Utility of hemoglobin A1c in predicting diabetes risk. *Journal of General Internal Medicine*, 19(12), 1175–1180. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2004.40178.x>
- Ferreira, F., Vázquez, A., Güntner, C., & Moyna, P. (1997). Inhibition of the passive diffusion of cholic acid by the *Ilex paraguariensis* St. Hil. saponins. *Phytotherapy Research*, 11(1), 79–81. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1573\(199702\)11:1<79::AID-PTR34>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1573(199702)11:1<79::AID-PTR34>3.0.CO;2-R)
- Friedman, J. M., & Halaas, J. L. (1998). Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395(6704), 763–770. <https://doi.org/10.1038/27376>
- Gebhardt, R. (1998). Inhibition of cholesterol biosynthesis in primary cultured rat hepatocytes by artichoke (*Cynara scolymus* L.) extracts. *The Journal of Pharmacology and Experimental*

- Therapeutics*, 286(3), 1122–1128. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732368>
- Han, J. C., Lawlor, D. a, & Kimm, S. Y. S. (2010). Childhood Obesity – 2010 : Progress and Challenges. *Lancet*, 375(9727), 1737–1748. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60171-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60171-7). Childhood
- Harrold, J. A., Hughes, G. M., O’Shiel, K., Quinn, E., Boyland, E. J., Williams, N. J., & Halford, J. C. G. (2013). Acute effects of a herb extract formulation and inulin fibre on appetite, energy intake and food choice. *Appetite*, 62, 84–90. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2012.11.018>
- Haslam, D. W., & James, W. P. T. (2005). Obesity. *Lancet*, 366(9492), 1197–1209. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67483-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67483-1)
- Hirano, T., Ito, Y., Saegusa, H., & Yoshino, G. (2003). A novel and simple method for quantification of small, dense LDL. *Journal of Lipid Research*, 44(11), 2193–2201. <https://doi.org/10.1194/jlr.D300007-JLR200>
- Hopkins, M., Blundell, J., Halford, J., King, N., & Finlayson, G. (2016). *The Regulation of Food Intake in Humans*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278931/>. South Dartmouth (MA).
- Houtkooper, L. B., Going, S. B., Lohman, T. G., Roche, a F., & Van Loan, M. (1992). Bioelectrical impedance estimation of fat-free body mass in children and youth: a cross-validation study. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 72(1), 366–373. <https://doi.org/10.1152/jappl.1992.72.1.366>
- Huang, J. S., Barlow, S. E., Quiros-Tejeira, R. E., Scheimann, A., Skelton, J., Suskind, D., ... Xanthakos, S. A. (2013). Childhood obesity for pediatric gastroenterologists. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 56(1), 99–109. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31826d3c62>
- Hussein, G. M. E., Matsuda, H., Nakamura, S., Akiyama, T., Tamura, K., & Yoshikawa, M. (2011). Protective and ameliorative effects of maté (*Ilex paraguariensis*) on metabolic syndrome in TSOD mice. *Phytomedicine*, 19(1), 88–97. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2011.06.036>
- Hussein, G. M. E., Matsuda, H., Nakamura, S., Hamao, M., Akiyama, T., Tamura, K., & Yoshikawa, M. (2011). Mate Tea (*Ilex paraguariensis*) Promotes Satiety and Body Weight Lowering in Mice: Involvement of Glucagon-Like Peptide-1. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 34(12), 1849–1855.

- <https://doi.org/10.1248/bpb.34.1849>
- Kadowaki, T., & Yamauchi, T. (2005). Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine Reviews*, 26(3), 439–451.
<https://doi.org/10.1210/er.2005-0005>
- Kang, Y.-R., Lee, H.-Y., Kim, J.-H., Moon, D.-I., Seo, M.-Y., Park, S.-H., ... Oh, H.-G. (2012). Anti-obesity and anti-diabetic effects of Yerba Mate (*Ilex paraguariensis*) in C57BL/6J mice fed a high-fat diet. *Laboratory Animal Research*, 28(1), 23–29.
<https://doi.org/10.5625/lar.2012.28.1.23>
- Keijzers, G. B., De Galan, B. E., Tack, C. J., & Smits, P. (2002). Caffeine can decrease insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care*, 25(2), 364–369. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.2.364>
- Kern, P., Ranganathan, S., Li, C., Wood, L., & Ranganathan, G. (2001). Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 280, E745–E751.
- Khaw, K.-T. (2004). Association of Hemoglobin A_{1c} with Cardiovascular Disease and Mortality in Adults: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. *Annals of Internal Medicine*, 141(6), 413. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-6-200409210-00006>
- Kim, S. Y., Oh, M. R., Kim, M. G., Chae, H. J., & Chae, S. W. (2015). Anti-obesity effects of Yerba Mate (*Ilex Paraguariensis*): A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15(1), 1–8.
<https://doi.org/10.1186/s12906-015-0859-1>
- Klein, G. A., Stefanuto, A., Boaventura, B. C. B., De Morais, E. C., Da Cavalcante, L. S., De Andrade, F., ... Da Silva, E. L. (2011). Mate Tea (*Ilex paraguariensis*) Improves Glycemic and Lipid Profiles of Type 2 Diabetes and Pre-Diabetes Individuals: A Pilot Study. *Journal of the American College of Nutrition*, 30(5), 320–332.
<https://doi.org/10.1080/07315724.2011.10719975>
- Lanzetti, M., D, R., Bezerra, F. S., Sc, M., Romana-souza, B., Sc, M., ... Ph, D. (2008). Mate tea reduced acute lung inflammation in mice exposed to cigarette smoke. *Nutrition*, 24, 375–381.
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2008.01.002>
- Lau, D. C. W., Dhillon, B., Yan, H., Szmítko, P. E., Verma, S., David, C. W., ... Szmítko, P. E. (2005). Adipokines : molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ*

- Physiol*, 288, H2031–H2041.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.01058.2004>.
- Lee, C. M. Y., Huxley, R. R., Wildman, R. P., & Woodward, M. (2008). Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 61(7), 646–653.
<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.08.012>
- Martin, S. S., Blaha, M. J., Elshazly, M. B., Toth, P. P., Kwiterovich, P. O., Blumenthal, R. S., & Jones, S. R. (2013). Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 310(19), 2061–2068.
- Martinet, A., Hostettmann, K., & Schutz, Y. (1999). Thermogenic effects of commercially available plant preparations aimed at treating human obesity. *Phytomedicine*, 6(4), 231–238.
[https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(99\)80014-2](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(99)80014-2)
- Martins, F., Noso, T. M., Porto, V. B., Curiel, A., Gambero, A., Bastos, D. H. M., ... Carvalho, P. D. O. (2010). Maté tea inhibits in vitro pancreatic lipase activity and has hypolipidemic effect on high-fat diet-induced obese mice. *Obesity*, 18(1), 42–47.
<https://doi.org/10.1038/oby.2009.189>
- Matsudo, S., Araújo, T., Matsudo, V., Andrade, D., Andrade, E., Oliveira, L. C., & Braggion, G. (2001). Questionário Internacional De Atividade Física (Ipaq): Estupo De Validade E Reprodutibilidade No Brasil. *Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde*, 6(2), 5–18. <https://doi.org/10.12820/rbafs.v.6n2p5-18>
- Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, a S., Naylor, B. a, Treacher, D. F., & Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7), 412–419. <https://doi.org/10.1007/BF00280883>
- Miranda, D. D. C., Arçari, D. P., Pedrazzoli, J., Carvalho, P. D. O., Cerutti, S. M., Bastos, D. H. M., & Ribeiro, M. L. (2008). Protective effects of mate tea (*Ilex paraguariensis*) on H₂O₂-induced DNA damage and DNA repair in mice. *Mutagenesis*, 23(4), 261–265. <https://doi.org/10.1093/mutage/gen011>
- Otero, M., Lago, R., Lago, F., Casanueva, F. F., Dieguez, C., Gómez-Reino, J. J., & Gualillo, O. (2005). Leptin, from fat to inflammation: Old questions and new insights. *FEBS Letters*,

- 579(2), 295–301. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2004.11.024>
- Outlaw, J., Wilborn, C., Smith, A., Urbina, S., Hayward, S., Foster, C., ... Taylor, L. (2013). Effects of ingestion of a commercially available thermogenic dietary supplement on resting energy expenditure, mood state and cardiovascular measures. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 10, 1–8.
- Pang, J., Choi, Y., & Park, T. (2008). Ilex paraguariensis extract ameliorates obesity induced by high-fat diet: potential role of AMPK in the visceral adipose tissue. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 476(2), 178–185.
<https://doi.org/10.1016/j.abb.2008.02.019>
- Panza, V. P., Diefenthaler, F., Tamborindeguy, A. C., Camargo, C. D. Q., De Moura, B. M., Brunetta, H. S., ... Da Silva, E. L. (2016). Effects of mate tea consumption on muscle strength and oxidative stress markers after eccentric exercise. *British Journal of Nutrition*, 115(8), 1370–1378. <https://doi.org/10.1017/S000711451600043X>
- Panza, V. S. P., Diefenthaler, F., & Da Silva, E. L. (2015). Benefits of dietary phytochemical supplementation on eccentric exercise-induced muscle damage: Is including antioxidants enough? *Nutrition*, 31, 1072–1082.
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.02.014>
- Pereira, D. F., Kappel, V. D., Cazarolli, L. H., Boligon, A. A., Athayde, M. L., Guesser, S. M., ... Silva, F. R. M. B. (2012). Influence of the traditional Brazilian drink Ilex paraguariensis tea on glucose homeostasis. *Phytomedicine*, 19(10), 868–877.
- Pimentel, G. D., Lira, F. S., Rosa, J. C., Caris, A. V., Pinheiro, F., Ribeiro, E. B., ... Oyama, L. M. (2013). Yerba mate extract (Ilex paraguariensis) attenuates both central and peripheral inflammatory effects of diet-induced obesity in rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 24(5), 809–818.
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.04.016>
- Ramos, A., Carvalho, D., Carvalha, N., Cardoso, A., Noronha, J., & MA, C. (2011). Perfil lipídico em crianças e adolescentes em excesso de peso. *Crescimento Desenvolvimento Humano*, 21(3), 780–788.
- Ronti, T., Lupattelli, G., & Mannarino, E. (2006). The endocrine function of adipose tissue: An update. *Clinical Endocrinology*, 64(4), 355–365. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02474.x>
- Silva, I. P., & Lima, H. M. (2015). Perfil lipídico de adolescentes em uma escola de Barras-PI. *Revista Interdisciplinar UNINOVAFAPI. Revista Interdisciplinar UNINOVAFAPI*, 8(1), 157–166.

- Syed, I. A. A., & Khan, W. A. (2011). Glycated haemoglobin--a marker and predictor of cardiovascular disease. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 61(7), 690–695. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204248>
- Tanner, J. M. (1986). Normal growth and techniques of growth assessment. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 15(3), 411–451.
- Taylor, R. W., Jones, I. E., Williams, S. M., & Goulding, A. (2000). Evaluation of Waist Circumference, Waist To Hip Ratio, and the Conicity Index As Screening Tools for High Trunk Fat Mass, As Measured By Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Children Aged 3-19Y. *American Journal of Clinical Nutrition*, 72(2), 490–495.
- WHO. (2007). National Center for Health Statistics (NCHS). Growth reference data for 5-19 years. <https://doi.org/10.2471/BLT>.
- WHO. (2016). Consideration of the evidence on childhood obesity for the Commission on Ending Childhood Obesity. *World Health Organization*, 1–219. [https://doi.org/ISBN 978 92 4 151006 6](https://doi.org/ISBN%20978%2092%204%20151006%206)
- Yeh, Y. H., Lee, Y. T., Hsieh, H. S., & Hwang, D. F. (2009). Dietary caffeic acid, ferulic acid and coumaric acid supplements on cholesterol metabolism and antioxidant activity in rats. *Journal of Food and Drug Analysis*, 17(2), 123–132.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Concluímos que o consumo de chá mate (1g, 3 vezes por dia) durante sete dias promoveu aumento nas concentrações séricas de adiponectina em comparação ao basal. Observou-se também que o chá mate, apesar de não diminuir as demais adipocinas avaliadas, foi capaz de inibir a elevação de IL-6 e TNF- α verificadas nos adolescentes do grupo controle;
- A ingestão do chá mate por sete dias também promoveu diminuição na insulina de jejum comparado ao basal e diminuição da RI medida pelo índice HOMA-IR, quando comparada ao grupo controle, que pode ter importante papel na diminuição da adipogênese em longo prazo;
- Aumento significativo na concentração de adiponectina também foi verificado após 60 dias de tratamento com chá mate. Além disto, identificamos diminuição nas concentrações de citocinas pró-inflamatórias, IL-6 e TNF- α , em comparação ao basal. Essas alterações demonstraram o efeito anti-inflamatório do chá mate;
- Os adolescentes do grupo MT, ao final do tratamento, apresentaram menor consumo energético, através da diminuição da ingestão de carboidratos e gorduras. Esse efeito no apetite e na alteração da composição da dieta pode ser, pelo menos em parte, justificado pelo aumento nas concentrações de adiponectina, adipocina com papel fundamental na modulação do apetite;
- O consumo de chá mate promoveu diminuição da concentração de HbA1c, entretanto, o efeito observado na diminuição da RI no primeiro período de avaliação (sete dias) não se manteve até o final dos 60 dias de tratamento com chá mate. A HbA1c é considerada ferramenta valiosa para avaliar a hiperglicemia que tem sido considerada importante marcador de risco para o desenvolvimento de DCVs na população em geral;
- O consumo de chá mate promoveu diminuição de colesterol total, LDL-c e sd-LDL após 30 dias de intervenção. Porém, esse efeito benéfico não se manteve até o final do estudo. Além disto, promoveu diminuição dos valores de HDL-c. Vale destacar que os adolescentes avaliados não são hiperlipidêmicos, entretanto, apresentavam HDL-c abaixo dos valores de referência antes do início do estudo.

- Após 60 dias de tratamento com chá mate, verificou-se diminuição no peso corporal e gordura abdominal dos adolescentes do grupo MT, a qual pode estar associada à modulação positiva na concentração de adiponectina e, conseqüentemente, diminuição do consumo alimentar pela inibição do apetite;
- O consumo do chá mate mostrou-se seguro por não promover alterações em marcadores bioquímicos de controle e ausência de efeitos colaterais importantes;
- A utilização de 10% da dose administrada no tratamento como controle foi uma decisão baseada em diversas leituras e discussão entre os pesquisadores. Ao nosso entendimento, o material “controle” deveria ser semelhante em se tratando de características sensoriais, porém com dose sem efeito relatado na literatura. Esclarecemos que nossa intenção foi de oferecer o chá mate na sua forma habitual de consumo;
- A adesão ao protocolo do estudo é sempre uma questão importante a ser avaliada em ensaios clínicos em ambiente não controlado. Em nosso estudo, baseamos essa análise nos relatos feitos pelos próprios adolescentes, além do recolhimento semanal do chá mate não ingerido por cada participante. Entretanto, entendemos que essa análise pode ser falha e que a adesão ao protocolo pode ser superestimada pelo auto relato de ingestão. Além disto, o fato de o participante não estar em ambiente controlado durante o período de participação no estudo o torna susceptível a práticas e hábitos que podem influenciar os desfechos finais;
- Por esse motivo, acreditamos que futuros estudos que avaliem as concentrações dos principais compostos bioativos (polifenóis) no sangue dos adolescentes podem ser de grande importância para o conhecimento de suas concentrações séricas após ingestão (biodisponibilidade), bem como podem servir de controle aos próximos estudos nessa população. Investigar potenciais mecanismos moleculares envolvidos aos efeitos do chá mate na modulação desses parâmetros avaliados, poderia contribuir para o entendimento das respostas observadas;
- Os achados do presente estudo demonstraram que o chá mate pode apresentar efeito antiobesidade em adolescentes com excesso de peso. Desse modo, acreditamos que possa ser uma alternativa dietética, auxiliando no tratamento da obesidade

nessa população, associado ao desenvolvimento de hábitos de vida e alimentares mais saudáveis. Porém, estudos futuros com maior número de participantes deverão confirmar os resultados aqui apresentados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADA. Introduction. **Diabetes Care**, v. 40, n. supplement 1, p. S1–S2, 2017.

ADAMI, G. F. et al. Relationships of serum leptin to clinical and anthropometric findings in obese patients. **Obesity Surgery**, v. 12, n. 5, p. 623–627, 2002.

AHIMA, R. S.; OSEI, S. Y. Adipokines in obesity. **Frontiers of Hormone Research**, v. 36, p. 182–197, 2008.

AIELLO, A. M. et al. Prevalence of Obesity in Children and Adolescents in Brazil: A Meta-analysis of Cross-sectional Studies. **Current Pediatric Reviews**, v. 11, n. 1, p. 36–42, 2015.

AL-HAZZAA, H. M. et al. Association of dietary habits with levels of physical activity and screen time among adolescents living in Saudi Arabia. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 27, n. SUPPL2, p. 204–213, 2014.

AL MAMUN, A. et al. Does maternal smoking during pregnancy have a direct effect on future offspring obesity? Evidence from a prospective birth cohort study. **American Journal of Epidemiology**, v. 164, n. 4, p. 317–325, 2006.

ANDERSEN, T.; FOGH, J. Weight loss and delayed gastric emptying following a South American herbal preparation in overweight patients. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 14, p. 243–250, 2001.

ANDERSON, P. M. et al. Childhood Obesity: Trends and Potential Causes. **Childhood Obesity**, v. 16, n. 1, p. 19–45, 2006.

ANUBHUTI, V.; ARORA, S. Leptin and its metabolic interactions - An update. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 10, n. 11, p. 973–993, 2008.

APOVIAN, C. M. The clinical and economic consequences of obesity. **The American Journal of Managed Care**, v. 19, n. 10 Suppl, p. s219–28, 2013.

- ARÇARI, D. P. et al. Antiobesity effects of yerba maté extract (*Ilex paraguariensis*) in high-fat diet-induced obese mice. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v. 17, n. 12, p. 2127–2133, 2009.
- ARÇARI, D. P. et al. Anti-inflammatory effects of yerba maté extract (*Ilex paraguariensis*) ameliorate insulin resistance in mice with high fat diet-induced obesity. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 335, n. 2, p. 110–115, 2011.
- ARÇARI, D. P. et al. The in vitro and in vivo effects of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) extract on adipogenesis. **Food Chemistry**, v. 141, p. 809–815, 2013a.
- ARÇARI, D. P. et al. Modulatory effects of yerba maté (*Ilex paraguariensis*) on the PI3K-AKT signaling pathway. **Molecular Nutrition and Food Research**, v. 57, n. 10, p. 1882–1885, 2013b.
- ARKAN, M. C. et al. IKK- β links inflammation to obesity-induced insulin resistance. **Nature Medicine**, v. 11, n. 2, p. 191–198, 2005.
- BANKS, W. A.; DIPALMA, C. R.; FARRELL, C. L. Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity. **Peptides**, v. 20, n. 11, p. 1341–1345, 1999.
- BARLOW, S. E.; DIETZ, W. H. Obesity Evaluation and Treatment: Expert Committee Recommendations. **Pediatrics**, v. 102, n. 3, p. e29–e29, 1998.
- BASTOS, D. H. M. et al. Yerba maté: Pharmacological Properties, Research and Biotechnology. **Medicinal and Aromatic Plant Science and Biotechnology**, v. 1, n. 1, p. 37–46, 2007.
- BERENSON, G. S. et al. Association Between Multiple Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Children and Young Adults. **The New England journal of medicine**, v. 338, p. 1650–6, 1998.
- BERG, A. H.; SCHERER, P. E. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. **Circulation Research**, v. 96, n. 9, p. 939–949, 2005.
- BLUHER, M. et al. Two Patterns of Adipokine and Other Biomarker

Dynamics in a Long-Term Weight Loss Intervention. **Diabetes Care**, v. 35, p. 342–349, 2012.

BOAVENTURA, B. C. B. et al. Association of mate tea (*Ilex paraguariensis*) intake and dietary intervention and effects on oxidative stress biomarkers of dyslipidemic subjects. **Nutrition**, v. 28, n. 6, p. 657–664, 2012.

BOAVENTURA, B. C. B. et al. Antioxidant potential of mate tea (*Ilex paraguariensis*) in type 2 diabetic mellitus and pre-diabetic individuals. **Journal of Functional Foods**, v. 5, n. 3, p. 1057–1064, 2013.

BOK, S. H. et al. Quercetin dihydrate and gallate supplements lower plasma and hepatic lipids and change activities of hepatic antioxidant enzymes in high cholesterol-fed rats. **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**, v. 72, n. 3, p. 161–169, 2002.

BORGES, M. C. et al. The effect of mate tea (*Ilex paraguariensis*) on metabolic and inflammatory parameters in high-fat diet-fed Wistar rats. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v. 64, n. 5, p. 561–569, 2013.

BRACESCO, N. et al. Recent advances on *Ilex paraguariensis* research: Minireview. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 136, n. 3, p. 378–384, 2011.

BRASIL, A. R. et al. C-reactive protein as an indicator of low intensity inflammation in children and adolescents with and without obesity. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 5, p. 477–480, 2007.

BULLO, M. et al. Systemic Inflammation , Adipose Tissue Tumor Necrosis Factor , and Leptin Expression. **Obesity Research**, v. 11, n. 4, p. 525–531, 2003.

CALLE, E. E.; KAAKS, R. Overweight, obesity and cancer: Epidemiological evidence and proposed mechanisms. **Nature Reviews Cancer**, v. 4, n. 8, p. 579–591, 2004.

CALLIARI, L. E.; KOCHI, C. **Tratado de Obesidade**. [s.l.] Itapevi: AC Farmacêutica, 2010.

- CAMPFIELD, L.; SMITH, F.; BURN, P. The OB Protein (Leptin) Pathway - A Link Between Adipose Tissue Mass and Central Neural Networks. **Hormone and Metabolic Research**, v. 28, n. 12, p. 619–632, 1996.
- CARVALHEIRA, J. B. C.; ZECCHIN, H. G.; SAAD, M. J. A. Vias de Sinalização da Insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n. 4, p. 419–425, 2002.
- CAVALCANTE, L. S.; DA SILVA, E. L. Application of a modified precipitation method for the measurement of small dense LDL-cholesterol (sd-LDL-C) in a population in southern Brazil. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 50, n. 9, p. 1649–1656, 2012.
- CENTER FOR HEALTH STATISTICS, N. **Selected health conditions and risk factors, by age**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/nchs/hus/contents2017.htm#053>>.
- CHANDALIA, H. B.; KRISHNASWAMY, P. R. Glycated hemoglobin. **Current Science**, v. 83, n. 12, p. 1522–1532, 2002.
- CINTRA, D. E.; ROPELLE, E.; PAULI, J. R. **Obesidade e diabetes: fisiopatologia e sinalização celular**. São Paulo: ed. [s.l.] SARVIER, São Paulo:, 2011.
- CNOP, M.; FOUFELLE, F.; VELLOSO, L. A. Endoplasmic reticulum stress, obesity and diabetes. **Trends in Molecular Medicine**, v. 18, n. 1, p. 59–68, 2012.
- CONSIDINE, R. V et al. Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans. **The New England journal of medicine**, v. 334, n. 5, p. 292–295, 1996.
- CUNHA, H. P. **Avaliação dos Fatores de Risco Cardiometabólicos e do Efeito da Atividade Física e Orientação Nutricional em Crianças e Adolescentes**. [s.l.] UFSC, 2014.
- DA SILVEIRA, T. F. F. et al. Content of lutein in aqueous extracts of yerba mate (*Ilex paraguariensis* St. Hil). **Food Research International**, v. 82, p. 165–171, 2016.

DALTON, M. et al. Appetite, Satiety, and Food Reward in Obese Individuals: A Behavioral Phenotype Approach. **Current Nutrition Reports**, v. 2, n. 4, p. 207–215, 2013.

DAS, U. N. Is obesity an inflammatory condition? **Nutrition**, v. 17, n. 11–12, p. 953–966, 2001.

DE MORAIS, E. C. et al. Consumption of yerba mate (*Ilexparaguariensis*) improves serum lipid parameters in healthy dyslipidemic subjects and provides an additional LDL-cholesterol reduction in individuals on statin therapy. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 57, n. 18, p. 8316–8324, 2009.

DICKEL, M. L.; RATES, S. M. K.; RITTER, M. R. Plants popularly used for losing weight purposes in Porto Alegre, South Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 109, n. 1, p. 60–71, 2007.

DWYER, J. T. et al. **Dietary Treatment of Obesity**. [s.l.] South Dartmouth (MA), 2015.

EATON, D. K. et al. Youth risk behavior surveillance. **Department Of Health And Human Services Centers for Disease Control and Prevention**, v. 59, n. 5, p. 1–142, 2010.

EBBELING, C. B.; PAWLAK, D. B.; LUDWIG, D. S. Childhood obesity: Public-health crisis, common sense cure. **Lancet**, v. 360, n. 9331, p. 473–482, 2002.

EDELMAN, D. et al. Utility of hemoglobin A1c in predicting diabetes risk. **Journal of General Internal Medicine**, v. 19, n. 12, p. 1175–1180, 2004.

EISENSTEIN, E. Chronic malnutrition and pubertal delay. **Journal of Adolescent Health**, v. 24, n. 2, p. 150–154, 1999.

EISENSTEIN, E. Adolescência: Definições, conceitos e critérios. **Adolescência e Saúde**, v. 2, n. 2, p. 1–2, 2005.

EJAZ, A. et al. Curcumin Inhibits Adipogenesis in 3T3-L1 Adipocytes and Angiogenesis and Obesity in C57/BL Mice. **Journal of Nutrition**,

v. 139, n. 5, p. 919–925, 2009.

FAJAS, L.; FRUCHART, J. C.; AUWERX, J. Transcriptional control of adipogenesis. **Current Opinion in Cell Biology**, v. 10, n. 2, p. 165–173, 1998.

FANTUZZI, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 115, n. 5, p. 911–920, 2005.

FANTUZZI, G.; MAZZONE, T. Adipose tissue and atherosclerosis: Exploring the connection. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 27, n. 5, p. 996–1003, 2007.

FARIA, F. R. et al. Body fat equations and electrical bioimpedance values in prediction of cardiovascular risk factors in eutrophic and overweight adolescents. **International Journal of Endocrinology**, v. 2013, 2013.

FAROOQI, I. S. et al. Beneficial effects of leptin on obesity. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 110, n. 8, p. 1093–1103, 2002.

FERREIRA, F. et al. Inhibition of the passive diffusion of cholic acid by the *Ilex paraguariensis* St. Hil. saponins. **Phytotherapy Research**, v. 11, n. 1, p. 79–81, 1997.

FREEDMAN, D. S. et al. Relationship of Childhood Obesity to Coronary Heart Disease Risk Factors in Adulthood: The Bogalusa Heart Study. **Pediatrics**, v. 108, n. 3, p. 712–718, 2001.

FRIEDEMANN, C. et al. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. **British Medical Journal**, v. 345, n. sep25 2, p. e4759–e4759, 2012.

FRIEDMAN, J. M.; HALAAS, J. L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. **Nature**, v. 395, n. 6704, p. 763–70, 22 out. 1998.

FRÜHBECK, G. Intracellular signalling pathways activated by leptin. **Biochemical Journal**, v. 393, n. 1, p. 7–20, 2006.

FUJISAKA, S. et al. Adipose tissue hypoxia induces inflammatory M1

polarity of macrophages in an HIF-1 α -dependent and HIF-1 α -independent manner in obese mice. **Diabetologia**, v. 56, n. 6, p. 1403–1412, 2013.

FUNAHASHI, T.; MATSUZAWA, Y.; KIHARA, S. Adiponectin as a potential key player in metabolic syndrome: Insights into atherosclerosis, diabetes and cancer. **International Congress Series**, v. 1262, n. C, p. 368–371, 2004.

GAMBERO, A.; RIBEIRO, M. L. The positive effects of yerba maté (*Ilex paraguariensis*) in obesity. **Nutrients**, v. 7, n. 2, p. 730–750, 2015.

GAO, Z. et al. Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by inhibitor κ B kinase complex. **Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 50, p. 48115–48121, 2002.

GEBHARDT, R. Inhibition of cholesterol biosynthesis in primary cultured rat hepatocytes by artichoke (*Cynara scolymus* L.) extracts. **The Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, v. 286, n. 3, p. 1122–8, 1998.

GILSANZ, V. et al. Functional brown adipose tissue is related to muscle volume in children and adolescents. **Journal of Pediatrics**, v. 158, n. 5, p. 722–726, 2011.

GIUGLIANO, R.; CARNEIRO, E. C. Factors associated with obesity in school children. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 1, p. 17–22, 2004.

GIULIANO, I. C. B. et al. I DIRETRIZ DE PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 85, n. Suplemento VI, p. 1–36, 2005.

GNACIŃSKA, M. et al. Role of adipokines in complications related to obesity. A review. **Advances in Medical Sciences**, v. 54, n. 2, p. 150–157, 2009.

GNOATTO, S. C. B.; SCHENKEL, E. P.; BASSANI, V. L. HPLC method to assay total saponins in *Ilex paraguariensis* aqueous extract. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 16, n. 4, p. 723–726,

2005.

GOSMANN, G. et al. Phenolic Compounds from Maté (*Ilex paraguariensis*) Inhibit Adipogenesis in 3T3-L1 Preadipocytes. **Plant Foods for Human Nutrition**, v. 67, n. 2, p. 156–161, 2012.

GRAMMATIKOPOULOU, M. G. et al. Prevalence of simple and abdominal obesity in Greek adolescents: the ADONUT study. **Clinical obesity**, v. 4, n. 6, p. 303–308, 2014.

GRUSS, H. J. Molecular, structural, and biological characteristics of the tumor necrosis factor ligand superfamily. **International journal of clinical & laboratory research**, v. 26, n. 3, p. 143–59, 1996.

GUALILLO, O.; GONZÁLEZ-JUANATEY, J. R.; LAGO, F. The Emerging Role of Adipokines as Mediators of Cardiovascular Function: Physiologic and Clinical Perspectives. **Trends in Cardiovascular Medicine**, v. 17, n. 8, p. 275–283, 2007.

GUIMARÃES, D. E. D. et al. Adipocitocinas: Uma nova visão do tecido adiposo. **Revista de Nutrição**, v. 20, n. 5, p. 549–559, 2007.

HALAAS, J. L. et al. Weight-Reducing Effects of the Plasma Protein Encoded by the Obese Gene. **American Association for the Advancement of Science**, v. 269, n. 5223, p. 543–546, 1995.

HAN, J. C.; LAWLOR, D. A; KIMM, S. Y. S. Childhood Obesity – 2010 : Progress and Challenges. **Lancet**, v. 375, n. 9727, p. 1737–1748, 2010.

HAN, L.-K. et al. Saponins from platycodi radix ameliorate high fat diet-induced obesity in mice. **The Journal of nutrition**, v. 132, n. 8, p. 2241–2245, 2002.

HARDIE, D. G. Minireview: The AMP-Activated Protein Kinase Cascade: The Key Sensor of Cellular Energy Status. **Endocrinology**, v. 144, n. 12, p. 5179–5183, 2003.

HARROLD, J. A. et al. Acute effects of a herb extract formulation and inulin fibre on appetite, energy intake and food choice. **Appetite**, v. 62,

p. 84–90, 2013.

HASLAM, D. W.; JAMES, W. P. T. Obesity. **Lancet**, v. 366, n. 9492, p. 1197–1209, 2005.

HAUSMAN, D. B. et al. The biology of white adipocyte proliferation. **Obesity Reviews**, v. 2, n. 4, p. 239–254, 2001.

HAVEL, P. J. Update on Adipocyte Hormones: Regulation of Energy Balance and Carbohydrate/Lipid Metabolism. **Diabetes**, v. 53, n. SUPPL. 1, p. 143–151, 2004.

HAWKES, C. Marketing Food to Children : the Global Regulatory Environment. **World Health Organization**, p. 1–88, 2004.

HECK, C. I.; DE MEJIA, E. G. Yerba mate tea (*Ilex paraguariensis*): A comprehensive review on chemistry, health implications, and technological considerations. **Journal of Food Science**, v. 72, n. 9, 2007.

HEMMERLE, H. et al. Chlorogenic Acid and Synthetic Chlorogenic Acid Derivatives: Novel Inhibitors of Hepatic Glucose-6-phosphate Translocase. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 40, n. 2, p. 137–145, 1997.

HERMSDORFF, H. H. M.; MONTEIRO, J. B. R. Gordura visceral, subcutânea ou intramuscular: onde está o problema? **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 48, n. 6, p. 803–811, 2004.

HIDA, K. et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: A unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 102, n. 30, p. 10610–10615, 2005.

HIRANO, T. et al. A novel and simple method for quantification of small, dense LDL. **Journal of Lipid Research**, v. 44, n. 11, p. 2193–2201, 2003.

HIROSUMI, J. et al. A central role for JNK in obesity and insulin

resistance. **Nature**, v. 420, n. 6913, p. 333–336, 2002.

HOCHMAN, B. et al. Desenhos de pesquisa. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 20, n. 2, p. 1–9, 2005.

HOPKINS, M. et al. **The Regulation of Food Intake in Humans**. [s.l.] South Dartmouth (MA), 2016.

HOTAMISLIGIL, G.; SHARGILL, N.; SPIEGELMAN, B. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. - PubMed - NCBI. **Science**, v. 259, n. 5091, p. 97–91, 1993.

HOUTKOOPER, L. B. et al. Bioelectrical impedance estimation of fat-free body mass in children and youth: a cross-validation study. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)**, v. 72, n. 1, p. 366–373, 1992.

HUANG, J. S. et al. Childhood obesity for pediatric gastroenterologists. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 56, n. 1, p. 99–109, 2013.

HUSSEIN, G. M. E. et al. Mate Tea (*Ilex paraguariensis*) Promotes Satiety and Body Weight Lowering in Mice: Involvement of Glucagon-Like Peptide-1. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 34, n. 12, p. 1849–1855, 2011a.

HUSSEIN, G. M. E. et al. Protective and ameliorative effects of maté (*Ilex paraguariensis*) on metabolic syndrome in TSOD mice. **Phytomedicine**, v. 19, n. 1, p. 88–97, 2011b.

IBGE. **Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. 2010**. Disponível em:
<<http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Pesquisa+de+Or?amentos+Familiares#0>>.

JEEJEEBHOY, K. N.; DETSKY, A. S.; BAKER, J. P. Assessment of Nutritional Status. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 14, n. 5, p. 193–196, 1990.

KADISH, A.; CHRISTIAN, G. D. Reação de Trinder. **Clin. Chem.**, v.

21, p. 325–330, 1975.

KADOWAKI, T.; YAMAUCHI, T. Adiponectin and adiponectin receptors. **Endocrine Reviews**, v. 26, n. 3, p. 439–451, 2005.

KALUPAHANA, N. S.; MOUSTAID-MOUSSA, N.; CLAYCOMBE, K. J. Immunity as a link between obesity and insulin resistance. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 33, n. 1, p. 26–34, 2012.

KAMINSKI, D. A.; RANDALL, T. D. Adaptive immunity and adipose tissue biology. **Trends in Immunology**, v. 31, n. 10, p. 384–390, 2010.

KANG, Y.-R. et al. Anti-obesity and anti-diabetic effects of Yerba Mate (*Ilex paraguariensis*) in C57BL/6J mice fed a high-fat diet. **Laboratory animal research**, v. 28, n. 1, p. 23–9, 2012.

KEIJZERS, G. B. et al. Caffeine can decrease insulin sensitivity in humans. **Diabetes Care**, v. 25, n. 2, p. 364–369, 2002.

KELLY, A. S. et al. Hyperleptinemia and Hypoadiponectinemia in Extreme Pediatric Obesity. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 10, n. 2, p. 123–127, 2012.

KENNEDY, A. et al. Saturated Fatty Acid-Mediated Inflammation and Insulin Resistance in Adipose Tissue: Mechanisms of Action and Implications. **Journal of Nutrition**, v. 139, n. 1, p. 1–4, 2008.

KERN, P. et al. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. **American Journal of Physiology and Endocrinology Metabolism**, v. 280, p. E745–E751, 2001.

KHAW, K.-T. Association of Hemoglobin A_{1c} with Cardiovascular Disease and Mortality in Adults: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. **Annals of Internal Medicine**, v. 141, n. 6, p. 413, 2004.

KIM, S. Y. et al. Anti-obesity effects of Yerba Mate (*Ilex Paraguariensis*): A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 15, n. 1, p.

1–8, 2015.

KLAUS, S. Adipose Tissue as a Regulator of Energy Balance. **Current Drug Targets**, v. 5, p. 241–250, 2004.

KLEIN, G. A. et al. Mate Tea (*Ilex paraguariensis*) Improves Glycemic and Lipid Profiles of Type 2 Diabetes and Pre-Diabetes Individuals: A Pilot Study. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 30, n. 5, p. 320–332, 2011.

KOESTER-WEBER, T. et al. Valores de referencia para leptina, Cortisol, Insulina y glucosa entre los adolescentes europeos y su asociación con adiposidad: Estudio helena. **Nutricion Hospitalaria**, v. 30, n. 5, p. 1181–1190, 2014.

KREBS, N. F.; JACOBSON, M. S. Prevention of pediatric overweight and obesity. **Pediatrics**, v. 112, n. 2, p. 424–430, 2006.

LACASA, D. et al. Macrophage-secreted factors impair human adipogenesis: Involvement of proinflammatory state in preadipocytes. **Endocrinology**, v. 148, n. 2, p. 868–877, 2007.

LANZETTI, M. et al. Mate tea reduced acute lung inflammation in mice exposed to cigarette smoke. **Nutrition**, v. 24, p. 375–381, 2008.

LAU, D. C. W. et al. Adipokines : molecular links between obesity and atherosclerosis. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 288, p. H2031–H2041, 2005.

LEE, C. M. Y. et al. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 61, n. 7, p. 646–653, 2008.

LEE, D. W. et al. Leptin and the treatment of obesity: Its current status. **European Journal of Pharmacology**, v. 440, n. 2–3, p. 129–139, 2002.

LEE, Y. S. Consequences of childhood obesity. **Annals of the Academy of Medicine Singapore**, v. 38, n. 1, p. 75–81, 2009.

LEIBEL, R. L. Molecular physiology of weight regulation in mice and humans RL. **International Journal of Obesity**, v. 32, n. 7, p. S98-108, 2008.

LIMA, N. D. S. et al. *Ilex paraguariensis* (yerba mate) improves endocrine and metabolic disorders in obese rats primed by early weaning. **European Journal of Nutrition**, v. 53, n. 1, p. 73–82, 2014.

LOBSTEIN, T.; BAUR, L.; UAUY, R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. **Obesity Reviews**, v. 5, n. s1, p. 4–85, 2004.

LOFFREDA, S. et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses tributes to several of the major complications of obe-. **The FASEB Journal**, v. 12, p. 57–65, 1998.

LUMENG, C. N. et al. Phenotypic switching of adipose tissue macrophages with obesity is generated by spatiotemporal differences in macrophage subtypes. **Diabetes**, v. 57, n. 12, p. 3239–3246, 2008.

LUNCEFORD, N.; GUGLIUCCI, A. *Ilex paraguariensis* extracts inhibit AGE formation more efficiently than green tea. **Fitoterapia**, v. 76, n. 5, p. 419–427, 2005.

MANDRUP, S.; LANE, M. D. Regulating adipogenesis. **Journal of Biological Chemistry**, v. 272, n. 9, p. 5367–5370, 1997.

Manual de Orientação do Departamento de Nutrologia. Terceira ed. Rio de Janeiro: RJ: SBP, 2012.

MARGETIC, S. et al. Leptin: A review of its peripheral actions and interactions. **International Journal of Obesity**, v. 26, n. 11, p. 1407–1433, 2002.

MARSCHNER, I. et al. Hormone Metabolism. **Hormone and Metabolic Research**, v. 6, p. 293–296, 1974.

MARSHALL, W. A.; TANNER, J. M. Variations in Pattern of Pubertal Changes in Girls. **Institute of Child Health, University of London**, n. 44, p. 291, 1969.

MARSHALL, W. A.; TANNER, J. M. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. **Archives of Disease in Childhood**, v. 45, n. 239, p. 13–23, 1970.

MARTIN, R. H. C. et al. Auto-avaliação da maturação sexual masculina por meio da utilização de desenhos e fotos. **Revista Paulista de Educação Física**, v. 15, n. 2, p. 212–222, 2001.

MARTIN, S. S. et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 310, n. 19, p. 2061–2068, 2013.

MARTINET, A.; HOSTETTMANN, K.; SCHUTZ, Y. Thermogenic effects of commercially available plant preparations aimed at treating human obesity. **Phytomedicine**, v. 6, n. 4, p. 231–238, 1999.

MARTINS, F. et al. Maté tea inhibits in vitro pancreatic lipase activity and has hypolipidemic effect on high-fat diet-induced obese mice. **Obesity**, v. 18, n. 1, p. 42–47, 2010.

MARUYAMA, C.; IMAMURA, K.; TERAMOTO, T. Assessment of LDL particle size by triglyceride/HDL-cholesterol ratio in non-diabetic, healthy subjects without prominent hyperlipidemia. **Journal of Atherosclerosis Thromb**, v. 10, n. 3, p. 186–191, 2003.

MATARESE, G. et al. Requirement for Leptin in the Induction and Progression of Autoimmune Encephalomyelitis. **The Journal of Immunology**, v. 166, n. 10, p. 5909–5916, 2001.

MATSUDO, S. et al. Questionário Internacional De Atividade Física (Ipaq): Estupo De Validade E Reprodutibilidade No Brasil. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, v. 6, n. 2, p. 5–18, 2001.

MATSUMOTO, R. L. T. et al. Effects of Maté tea (*Ilex paraguariensis*) ingestion on mRNA expression of antioxidant enzymes, lipid peroxidation, and total antioxidant status in healthy young women. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 57, n. 5, p. 1775–1780, 2009.

MATSUZAWA, Y. Therapy insight: Adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. **Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine**, v. 3, n. 1, p. 35–42, 2006.

MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin

resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412–419, 1985.

MAZZAFERA, P. Mate drinking: Caffeine and phenolic acid intake. **Food Chemistry**, v. 60, n. 1, p. 67–71, 1997.

MAZZOCCANTE, R. P.; DE MORAES, J. F. V. N.; CAMPBELL, C. S. G. Gastos públicos diretos com a obesidade e doenças associadas no Brasil Direct public spending on obesity and associated diseases in Brazil. **Revista de Ciências Médicas**, v. 21, n. 6, p. 25–34, 2012.

MEI, Z. et al. Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 75, n. 6, p. 978–985, 2002.

MILANSKI, M. et al. Saturated Fatty Acids Produce an Inflammatory Response Predominantly through the Activation of TLR4 Signaling in Hypothalamus: Implications for the Pathogenesis of Obesity. **Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 2, p. 359–370, 2009.

MIN, S. Y. et al. Cocoa polyphenols suppress adipogenesis in vitro and obesity in vivo by targeting insulin receptor. **International Journal of Obesity**, v. 37, n. 4, p. 584–592, 2013.

MIRANDA, D. D. C. et al. Protective effects of mate tea (*Ilex paraguariensis*) on H₂O₂-induced DNA damage and DNA repair in mice. **Mutagenesis**, v. 23, n. 4, p. 261–265, 2008.

MISTRY, S. K.; PUTHUSSERY, S. Risk factors of overweight and obesity in childhood and adolescence in South Asian countries: A systematic review of the evidence. **Public Health**, v. 129, n. 3, p. 200–209, 2015.

MORTON, G.; SCHWARTZ, M. Leptin and the central nervous system control of glucose metabolism. **Physiological reviews**, n. 8, p. 389–411, 2011.

MÜNZBERG, H. et al. Leptin receptor action and mechanisms of leptin resistance. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 62, n. 6, p. 642–

652, 2005.

MURASE, T. et al. Beneficial effects of tea catechins on diet-induced obesity: stimulation of lipid catabolism in the liver. **International journal of obesity and related metabolic disorders**, v. 26, n. 11, p. 1459–1464, 2002.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 6. ed. [s.l.] Artmed, 2014.

NELSON, M. C. et al. Built and Social Environments. Associations with Adolescent Overweight and Activity. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 31, n. 2, p. 109–117, 2006.

NEUMEIER, M. Different effects of adiponectin isoforms in human monocytic cells. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 79, n. 4, p. 803–808, 2006.

NEUTZLING, M. B. et al. Overweight and obesity in Brazilian adolescents. **International Journal of Obesity**, v. 24, n. 7, p. 869–874, 2000.

NEUTZLING, M. B.; CARRAZEDO TADDEI, J. A. A.; GIGANTE, D. P. Risk factors of obesity among Brazilian adolescents: A case-control study [2]. **Journal of Adolescent Health**, v. 33, n. 3, p. 143–144, 2003.

O’ROURKE, R. W. Inflammation in obesity-related disease. **Surgery**, v. 145, n. 3, p. 255–259, 2009.

ODEGAARD, J. I.; CHAWLA, A. Leukocyte set points in metabolic disease. **Biology Reports**, v. 4, n. 13, p. 13, 2012.

OGDEN, C. L. et al. The epidemiology of obesity. **Gastroenterology**, v. 132, n. 6, p. 2087–2102, 2007.

OLIVEIRA, D. M. et al. Yerba Maté (*Ilex paraguariensis*) aqueous extract decreases intestinal SGLT1 gene expression but does not affect other biochemical parameters in alloxan-diabetic wistar rats. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, n. 22, p. 10527–10532, 2008.

OLIVEIRA, M. L. DE. **Estimativa dos custos da obesidade para o Sistema Único de Saúde do Brasil**. [s.l.] Universidade de Brasília,

2013.

OTERO, M. et al. Leptin, from fat to inflammation: Old questions and new insights. **FEBS Letters**, v. 579, n. 2, p. 295–301, 2005.

OTERO, M. et al. Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin. **Rheumatology**, v. 45, n. 8, p. 944–950, 2006.

OTTAVIANI, E.; MALAGOLI, D.; FRANCESCHI, C. The evolution of the adipose tissue: A neglected enigma. **General and Comparative Endocrinology**, v. 174, n. 1, p. 1–4, 2011.

OUCHI, N. et al. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. **Current opinion in lipidology**, v. 14, n. 6, p. 561–6, dez. 2003.

OUTLAW, J. et al. Effects of ingestion of a commercially available thermogenic dietary supplement on resting energy expenditure, mood state and cardiovascular measures. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 10, p. 1–8, 2013.

PAGLIOSA, C. M. **CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA DO RESÍDUO DE ERVAIS E FOLHAS “IN NATURA” DE ERVA-MATE (Ilex paraguariensis A. St. Hil.)**. UFSC, 2009.

PAJVANI, U. B. et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin: Implications for metabolic regulation and bioactivity. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 11, p. 9073–9085, 2003.

PANG, J.; CHOI, Y.; PARK, T. *Ilex paraguariensis* extract ameliorates obesity induced by high-fat diet: potential role of AMPK in the visceral adipose tissue. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 476, n. 2, p. 178–85, 15 ago. 2008.

PANZA, V. P. et al. Effects of mate tea consumption on muscle strength and oxidative stress markers after eccentric exercise. **British Journal of Nutrition**, v. 115, n. 8, p. 1370–1378, 2016.

PANZA, V. S. P.; DIEFENTHAELER, F.; DA SILVA, E. L. Benefits of dietary phytochemical supplementation on eccentric exercise-induced

muscle damage: Is including antioxidants enough? **Nutrition**, v. 31, p. 1072–1082, 2015.

PARSONS, T. J. et al. Body mass index and height from childhood to adulthood in the 1958 British born cohort. **The American journal of clinical nutrition**, v. 66, n. 5, p. 1094–101, 1997.

PATTON, G. C. et al. A Prospective Study of the Effects of Optimism on Adolescent Health Risks. **Pediatrics**, v. 127, n. 2, p. 308–316, 2011.

PAULI, J. R. et al. Novos mecanismos pelos quais o exercicio e melhora a resistência à insulina no musculo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 4, p. 399–408, 2009.

PEREIRA, D. F. et al. Influence of the traditional Brazilian drink Ilex paraguariensis tea on glucose homeostasis. **Phytomedicine**, v. 19, n. 10, p. 868–877, 2012.

PIETROBELLI, A. et al. Original Articles. **J Pediatr**, v. 132, p. 204–10, 1998.

PIMENTEL, G. D. et al. Yerba mate extract (Ilex paraguariensis) attenuates both central and peripheral inflammatory effects of diet-induced obesity in rats. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 24, n. 5, p. 809–818, 2013.

POPKIN, B. M. Obesity in Developing Countries : Biological and Ecological Factors The Nutrition Transition and Obesity in the Developing World. **Journal of Nutrition**, p. 871–873, 2001.

POULAIN-GODEFROY, O. et al. Inflammatory role of toll-like receptors in human and murine adipose tissue. **Mediators of Inflammation**, v. 2010, 2010.

PRZYGODDA, F. et al. Efeito da erva-mate (Ilex paraguariensis A. St.-Hil., Aquifoliaceae) sobre o colesterol, triacilglicerídeos e glucose em ratos Wistar com dieta alimentar suplementada com lipídeos e glicídeos. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 20, n. 6, p. 956–961, 2010.

QATANANI, M.; LAZAR, M. A. Mechansims of obesity-associated insulin resistance : many choice on the menu. **Genes & Development**,

v. 21, p. 1443–1455, 2007.

RAMOS, A. et al. Perfil lipídico em crianças e adolescentes em excesso de peso. **Crescimento Desenvolvimento Humano**, v. 21, n. 3, p. 780–788, 2011.

REGA, G. et al. Inflammatory cytokines interleukin-6 and oncostatin M induce plasminogen activator inhibitor-1 in human adipose tissue. **Circulation**, v. 111, n. 15, p. 1938–1945, 2005.

REILLY, J. J. et al. Health consequences of obesity. **Arch Dis Child**, v. 88, n. 9, p. 748–52, 2003.

REILLY, M. P. et al. Resistin Is an Inflammatory Marker of Atherosclerosis. **Technology**, p. 932–939, 2005.

RESELAND, J. E. et al. Effect of long-term changes in diet and exercise on plasma leptin concentrations. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 73, n. 2, p. 240–245, 2001.

RESENDE, P. E. DE et al. The activity of mate saponins (*Ilex paraguariensis*) in intra-abdominal and epididymal fat, and glucose oxidation in male Wistar rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 144, n. 3, p. 735–740, 2012.

REXRODE, K. M. et al. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. **Annals of Epidemiology**, v. 13, n. 10, p. 674–682, 2003.

ROBBINS, S. L.; KUMAR, V.; COTRAN, R. S. (2010). **Pathologic basis of disease**. Philadelphia.

RODRIGUEZ DE SOTILLO, D. V.; HADLEY, M. Chlorogenic acid modifies plasma and liver concentrations of: Cholesterol, triacylglycerol, and minerals in (fa/fa) Zucker rats. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 13, n. 12, p. 717–726, 2002.

ROLLAND-CACHERA, M. F. Childhood obesity: Current definitions and recommendations for their use. **International Journal of Pediatric Obesity**, v. 6, n. 5–6, p. 325–331, 2011.

RONTI, T.; LUPATTELLI, G.; MANNARINO, E. The endocrine function of adipose tissue: An update. **Clinical Endocrinology**, v. 64, n. 4, p. 355–365, 2006.

ROSE, D. P.; KOMNINO, D.; STEPHENSON, G. D. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. **Obesity Reviews**, v. 5, n. 3, p. 153–165, 2004.

ROSINI, N. et al. Simultaneous prediction of hyperglycemia and dyslipidemia in school children in Santa Catarina State, Brazil based on waist circumference measurement. **Clinical Biochemistry**, v. 46, n. 18, p. 1837–1841, 2013.

ROSSI, C. E.; VASCONCELOS, F. DE A. G. DE. Relationship between birth weight and overweight/obesity among students in Florianópolis, Santa Catarina, Brazil: a retrospective cohort study. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 132, n. 5, p. 273–281, 2014.

SEMPLE, R. K. et al. Elevated plasma adiponectin in humans with genetically defective insulin receptors. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 91, n. 8, p. 3219–3223, 2006.

SILVA, I. P.; LIMA, H. M. Perfil lipídico de adolescentes em uma escola de Barras-PI. Revista Interdisciplinar UNINOVAFAPI. **Revista Interdisciplinar UNINOVAFAPI**, v. 8, n. 1, p. 157–166, 2015.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Tratado de Obesidade. Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. ed. ed. [s.l.] Porto Alegre/Florianópolis: UFRGS/UFSC, 2003.

SLATER, B. et al. Validation of a semi-quantitative adolescent food frequency questionnaire applied at a public school in São Paulo, Brazil. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 57, n. 5, p. 629–635, 2003.

SOKAL, R. R.; ROHLF, F. J. Biometry: The Principles and Practice of Statistics in Biological Research. **Journal of the American Statistical Association**, v. 77, n. 380, p. 946–947, 1982.

STEFANUTO, A. **Efeito hipocolesterolêmico da erva-mate (Ilex paraguariensis), associada ou não ao aconselhamento nutricional,**

em indivíduos dislipidêmicos em uso ou não de estatinas. UFSC, 2010.

STEINBECK, K. S. et al. Treatment of adolescent obesity. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 6, p. 331–344, 2018.

SUGANAMI, T.; OGAWA, Y. Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 88, n. 1, p. 33–39, 2010.

SUGIMOTO, S. et al. Brazilian Natural Medicines. III. Structures of Triterpene Oligoglycosides and Lipase Inhibitors from Mate, Leaves of *Ilex paraguariensis*. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 57, n. 3, p. 257–261, 2009.

SYED, I. A. A.; KHAN, W. A. Glycated haemoglobin--a marker and predictor of cardiovascular disease. **JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 61, n. 7, p. 690–5, 2011.

TACANI, P. M. et al. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 17, n. 2, p. 188–194, 2006.

TANNER, J. M. Normal growth and techniques of growth assessment. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 15, n. 3, p. 411–451, 1986.

TAYLOR, R. W. et al. Evaluation of Waist Circumference, Waist To Hip Ratio, and the Conicity Index As Screening Tools for High Trunk Fat Mass, As Measured By Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Children Aged 3-19Y. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 72, n. 2, p. 490–495, 2000.

TILG, H.; MOSCHEN, A. R. Adipocytokines: Mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. **Nature Reviews Immunology**, v. 6, n. 10, p. 772–783, 2006.

TRAYHURN, P.; WOOD, I. S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. **British Journal of Nutrition**, v. 92, n. 03, p. 347, 2004.

UTTER, J.; SCRAGG, R.; SCHAAF, D. Associations between television viewing and consumption of commonly advertised foods among New Zealand children and young adolescents. **Public Health Nutrition**, v. 9, n. 05, p. 606–612, 2006.

VON LOEFFELHOLZ, C. et al. Circulating vaspin is unrelated to insulin sensitivity in a cohort of nondiabetic humans. **European Journal of Endocrinology**, v. 162, n. 3, p. 507–513, 2010.

WANG, S.; NOH, S. K.; KOO, S. I. Epigallocatechin gallate and caffeine differentially inhibit the intestinal absorption of cholesterol and fat in ovariectomized rats. **The Journal of nutrition**, v. 136, n. 11, p. 2791–2796, 2006.

WANG Z, PIERSON R, H. S. The five-level model : a new approach to organizing. **The American journal of clinical nutrition**, v. 56, n. May, p. 19–28, 1992.

WEISBERG, S. P.; LEIBEL, R. L.; FERRANTE, A. W. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **AJ Clin Invest.**, v. 112, n. 12, p. 1796–1808, 2003.

WHO. **WHO_1995.pdf**, 1995.

WHO. **Obesity:preventing and managing the global epidemic.**, 2000.

WHO. **National Center for Health Statistics (NCHS). Growth reference data for 5-19 years.**, 2007.

WHO. **Obesity**, 2013a.

WHO. **Global strategy on diet, physical activity and health**, 2013b.

WHO. **10 facts on obesity**, 2013c.

WHO. **Controlling the global obesity pandemic**, 2014.

WHO. **Consideration of the evidence on childhood obesity for the Commission on Ending Childhood Obesity**, 2016.

WHO. **Obesity and overweight**, 2017.

WRIGHT, C. M. et al. Implications of childhood obesity for adult health: Findings from thousand families cohort study. **British Medical Journal**, v. 323, n. 7324, p. 1280–1284, 2001.

YAMAUCHI, T. et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 4, p. 2461–2468, 2003.

YEH, Y. H. et al. Dietary caffeic acid, ferulic acid and coumaric acid supplements on cholesterol metabolism and antioxidant activity in rats. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 17, n. 2, p. 123–132, 2009.

YUDKIN, J. S. et al. C-reactive protein in healthy subjects: Associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: A potential role for cytokines originating from adipose tissue? **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 19, n. 4, p. 972–978, 1999.

ZABOTTO, C. B.; VIANNA, R. P. T.; GIL, M. F. **Registro fotográfico para inquéritos dietéticos: utensílios e porções**. São Paulo: Metha Editora, 1996.

ZANG, M. et al. AMP-activated protein kinase is required for the lipid-lowering effect of metformin in insulin-resistant human HepG2 cells. **Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 46, p. 47898–47905, 2004.

ZHANG, Y. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, v. 372, p. 425–432, 1994.

ZHOU, G. et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. **Journal of Clinical Investigation**, v. 108, n. 8, p. 1167–1174, 2001.

APÊNDICES

APÊNDICE A

QUESTIONÁRIO CLÍNICO:

Código de Identificação: _____ Data: _____

Data de nascimento: ____/____/____

Endereço: _____

Cidade: _____ Telefone: _____

Histórico doenças:

- Diabetes Câncer Doença auto-imune
 Doenças do fígado Hipotireoidismo Hipertireoidismo
 Doenças renais Infecção

Você usa algum suplemento nutricional? Se sim, qual:

Você consome chimarrão, chá mate, tererê? Se sim, qual a frequência: _____

Uso de medicamentos:

| Medicamento: | Dose: | Horário: |
|--------------|-------|----------|
| | | |

Tabagismo Sim Não Quantidade ao dia: _____**Prática de Atividade Física:**

Qual exercício: _____ Frequência: _____

Avaliação Antropométrica

| | |
|-----------|------------|
| Peso: | Percentil: |
| Estatura: | CC: |
| IMC: | % gordura: |

Maturação Sexual

| | |
|----------------------------------|--|
| Maturação Sexual (TANNER, 1962): | |
|----------------------------------|--|

Avaliação de sintomas ou desconfortos:

APÊNDICE B

FORMULÁRIO CLÍNICO DE ACOMPANHAMENTO: MONITORAMENTO DO CONSUMO DIÁRIO DA ERVA MATE SOLÚVEL

“EFEITO DO CONSUMO DE CHÁ MATE (*Ilex paraguariensis*) NA MODULAÇÃO DE ADIPOCINAS EM ADOLESCENTES COM EXCESSO DE PESO: ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO E RANDOMIZADO” - Roberta Caetano

Nome: _____

Para o preparo do chá mate, você deverá utilizar o conteúdo de cada embalagem individual em 200 mL de água quente ou fria e mexa até dissolver todo o conteúdo da embalagem. Logo após, você deverá beber todo o volume. Repita este procedimento 3 vezes ao dia, junto às principais refeições (café da manhã, almoço e jantar), como segue o exemplo abaixo:

Data do início da intervenção: ___/___/___.

| Data | Manhã | Tarde | Noite | REAÇÃO/ OBSERVAÇÃO |
|------|-------|-------|-------|-----------------------|
| | X | X | - | |

Coloque um traço caso você não tenha tomado o chá e escreva o motivo nas “observações”.

IMPORTANTE: Não mude seus hábitos alimentares e físicos durante o estudo. Continue comendo os alimentos de costume, evite outros tipos de chá (principalmente chimarrão, tererê e chá verde) e permaneça praticando (ou não, caso não tenha costume) a mesma atividade física, com a mesma frequência. Estes fatores podem alterar os resultados do estudo. Por isso pedimos, por gentileza, a sua colaboração. Caso ocorra alguma destas mudanças, favor comunicar os pesquisadores.

Lembre-se: Faça o registro de todas as vezes que você bebeu o chá mate diariamente e registre qualquer reação que possivelmente apresente.

| Data do início da intervenção: ____ / ____ / 2015 | | | | |
|--|----------|----------|----------|--------------------------|
| Data | M | T | N | REAÇÃO/OBSERVAÇÃO |
| 1° __/__ | | | | |
| 2° __/__ | | | | |
| 3° __/__ | | | | |
| 4° __/__ | | | | |
| 5° __/__ | | | | |

APÊNDICE C

TCLE

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE -
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO
CEP: 88040-970 - FLORIANÓPOLIS – SC

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Seu filho(a) ou adolescente sob sua responsabilidade está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), da pesquisa intitulada “**Cuidado a adolescentes com excesso de peso e dislipidemias: Tratamento alternativo com tabletes comestíveis de erva mate (*Ilex paraguariensis*)**”, de responsabilidade do pesquisador Prof. Dr. Edson Luiz da Silva.

Neste estudo, pretende-se avaliar se a erva mate tostada (chá mate) apresenta algumas propriedades consideradas benéficas à saúde humana. Este estudo é necessário porque se acredita que algumas substâncias químicas que estão presentes na erva mate podem proteger os indivíduos contra a doença cardiovascular, particularmente pela diminuição dos fatores de risco, como colesterol alto, diabetes, excesso de peso e outros indicadores da doença cardiovascular, conforme já demonstrado em alguns estudos de laboratório utilizando-se animais e/ou tubos de ensaio.

A participação nessa pesquisa consistirá na ingestão de tabletes comestíveis de erva mate tostada (chá mate) pelos adolescentes participantes do grupo intervenção e ingestão de tabletes comestíveis de gelatina sem erva mate tostada (placebo) pelos participantes do grupo controle. A ingestão dos tabletes será diária, sendo 3 vezes ao dia, imediatamente antes ou depois das três principais refeições (independente do horário das mesmas). Os indivíduos serão distribuídos nos grupos de forma aleatória, através de sorteio, sendo que os participantes não saberão em que grupo se encontram. Ao término da pesquisa, caso seja verificado benefício do consumo dos tabletes de erva mate tostada sobre a saúde dos adolescentes, será disponibilizado o mesmo tratamento àqueles que estavam no grupo controle, para que possam usufruir dos mesmos benefícios. Sendo evidenciado benefício significativo do uso dos tabletes já na primeira etapa do estudo, se

extinguirá o grupo controle e todos os adolescentes passarão a receber o tratamento com erva mate tostada.

Serão verificadas medidas de peso e altura, circunferência abdominal e pressão arterial e serão aplicados questionários sobre alimentação. Além disso, serão realizados exames de sangue em jejum para verificação de colesterol, triglicerídeos, glicose e outros indicadores sanguíneos de risco cardiovascular. Serão realizadas 4 coletas de sangue, ao longo de seis meses de estudo, com intervalos de 30 à 60 dias cada, feitas em jejum de 10-12 horas, antes e após o período de intervenção. Os tabletes de erva mate tostada serão fornecidos pelos pesquisadores em embalagens individuais e prontos para o consumo.

É importante que o consumo dos tabletes de erva mate tostada não seja interrompido por mais de 3 dias seguidos. Além disso, durante a pesquisa, o adolescente deve manter os mesmos hábitos de vida anteriores ao estudo, como o mesmo tipo de alimentação, praticar ou não exercícios físicos e, caso seja necessário utilizar qualquer medicamento de uso crônico, comunicar aos responsáveis pela pesquisa.

O presente estudo trará apenas o desconforto das coletas de sangue, que serão realizadas por profissionais qualificados com procedimentos adequados à coleta em adolescentes, utilizando materiais descartáveis. Pessoas sensíveis à cafeína (um dos componentes da erva mate) poderão sentir irritação gástrica, tremores ou insônia. Caso ocorra algum desses efeitos colaterais, favor interromper o consumo dos tabletes e entrar em contato com os pesquisadores.

Esperamos que esse estudo traga benefícios, tais como a possibilidade de conhecimento das propriedades benéficas da erva mate tostada à saúde humana, como a redução dos fatores de risco cardiovasculares, possibilitando, assim, o desenvolvimento de estratégias alimentares para o tratamento e/ou prevenção da obesidade e dislipidemias (colesterol e/ou triglicerídeos elevados) na adolescência como forma de reduzir o risco cardiovascular na vida adulta.

Esta pesquisa não oferece riscos maiores do que os citados acima, não tem fins lucrativos, é confidencial e o nome do adolescente será usado apenas no primeiro momento de coleta das amostras de sangue. Em seguida, as amostras serão identificadas pelo número do seu cadastro. Os resultados do estudo poderão ser publicados em revistas científicas, apresentados em congressos ou eventos científicos ou às autoridades sanitárias, sem que o nome do adolescente seja mencionado em parte alguma. A participação de seu filho ou adolescente sob sua responsabilidade, não acarretará nenhum tipo de discriminação ou

preconceito. Além disso, a participação na pesquisa não gerará custos aos participantes.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC e está de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, para proteger os direitos dos seres humanos em pesquisas. O(A) Sr.(a) receberá os resultados obtidos no final do estudo. Havendo qualquer dúvida em relação ao estudo, entrar em contato pelos telefones 3721-8053 ou 8401-2501.

Assumo a participação de meu filho ou adolescente sob minha responsabilidade e compreendo que posso retirar meu consentimento e interrompê-lo a qualquer momento, sem penalidade ou perda de benefício.

Nome pai/mãe ou responsável: _____

Endereço: _____

RG: _____

Telefone: _____

Pesquisador Responsável: Prof. Dr Edson Luiz da Silva

Telefone de contato: (48) 3721-8053 ou 8401-2501

.....
Assinatura do pai/mãe/responsável

.....
**Assinatura do pesquisador
responsável**

Data ____/____/____

APÊNDICE D

TERMO DE ASSENTIMENTO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO
CEP: 88040-970 - FLORIANÓPOLIS – SC

Termo de Assentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), da pesquisa **“Cuidado a adolescentes com excesso de peso e dislipidemias: Tratamento alternativo com tabletes comestíveis de erva mate (*Ilex paraguariensis*)”**. Neste estudo, pretende-se avaliar se a erva mate tostada (chá mate) apresenta algumas propriedades consideradas benéficas à saúde humana, como redução de colesterol, peso e diabetes.

Sua participação nessa pesquisa consistirá no consumo de tabletes com ou sem erva mate tostada. A ingestão dos tabletes será 3 vezes ao dia, imediatamente antes ou depois das três principais refeições. Ao final do estudo, caso seja verificado benefício do consumo dos tabletes de erva mate tostada sobre a saúde, será disponibilizado o mesmo tratamento àqueles que estavam no grupo de tabletes sem erva mate, para que possam obter os mesmos benefícios. Sendo evidenciado benefício significativo do uso dos tabletes já na primeira etapa do estudo, todos os adolescentes passarão a receber o tratamento com erva mate tostada.

Serão verificadas medidas de peso e altura, circunferência abdominal e pressão arterial e serão aplicados questionários sobre alimentação. Serão realizados exames de sangue para verificação de colesterol, triglicérides, glicose e outros indicadores de risco cardiovascular. Serão realizadas 4 coletas de sangue, ao longo de seis meses, com intervalos de 30 à 60 dias, com jejum de 10-12 horas. Os tabletes serão fornecidos pelos pesquisadores prontos para o consumo. É importante que o consumo dos tabletes não seja interrompido por mais de 3 dias seguidos. Além disso, durante a pesquisa, você deve manter os mesmos hábitos de vida anteriores ao estudo, como o mesmo tipo de alimentação e praticar ou não exercícios físicos.

O presente estudo trará apenas o desconforto das coletas de sangue, que serão realizadas por profissionais qualificados para coleta

em adolescentes. Caso ocorra algum sintoma como irritação no estômago, tremores ou dificuldades para dormir, favor interromper o consumo dos tabletes e entrar em contato com os pesquisadores. Esperamos que esse estudo traga benefícios à saúde dos adolescentes e na sua vida adulta, através das propriedades da erva mate.

Esta pesquisa não oferece riscos maiores do que os citados acima, não tem fins lucrativos, é confidencial e seu nome será usado apenas no primeiro momento do estudo. Em seguida, será utilizado o número do seu cadastro. Os resultados do estudo poderão ser publicados em revistas científicas ou eventos científicos, sem que seu nome seja mencionado. A sua participação não acarretará nenhum tipo de discriminação ou preconceito e não gerará custos aos participantes.

Essa pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC e está de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, para proteger os direitos dos seres humanos em pesquisas. Você receberá os resultados obtidos no final do estudo. Havendo qualquer dúvida em relação ao estudo, entrar em contato com os pesquisadores.

Aceito participar da pesquisa e compreendo que posso desistir a qualquer momento.

Nome: _____

Endereço: _____

RG: _____ Telefone: _____

Pesquisador Responsável: Prof. Dr Edson Luiz da Silva

Telefone de contato: (48) 3721-8053 ou 8401-2501

.....

Assinatura do pai/mãe/responsável **Assinatura do pesquisador responsável**

Data _____ / _____ / _____

APÊNDICE E

NOTA DE IMPRENSA

A erva-mate (*Ilex paraguariensis*) é amplamente consumida na região sul do Brasil e América Latina, na forma de chimarrão e outras bebidas como chá mate e tererê. Tem sido bastante estudada devido às suas propriedades benéficas à saúde, entre elas efeito antioxidante, anti-inflamatório, no controle do colesterol e da glicose. Mais recentemente, têm sido investigados seus efeitos anti-obesidade e essas propriedades da erva-mate estão associadas à presença do compostos fenólicos da planta.

Apesar dos conhecimentos sobre essas propriedades à saúde humana, os estudos sobre os efeitos da erva-mate no peso corporal e em marcadores de obesidade foram, em sua maioria, realizados *in vitro* e em animais. Por isso, foi desenvolvido o estudo da doutoranda Roberta Caetano, sob orientação do Prof. Dr. Edson Luiz da Silva, junto ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina (PPGN-UFSC), com o objetivo de avaliar os efeitos do consumo de chá mate (*Ilex paraguariensis*) na modulação de adipocinas em adolescentes com excesso de peso.

Participaram deste estudo, 74 adolescentes, que consumiram chá mate, 3 x ao dia, durante 60 dias. Os resultados demonstraram efeito positivo do chá mate na adiponectina, substância associada ao controle do apetite, que pôde ser visto, na menor ingestão energética, de carboidratos e gorduras pelos adolescentes, e consequentemente, diminuição do peso e da circunferência da cintura ao final do estudo.

Esses achados sugerem que o chá mate pode exercer um efeito anti-obesidade em adolescentes com sobrepeso ou obesidade.

Mais informações podem ser solicitadas pelo e-mail robertacaetano.nut@gmail.com

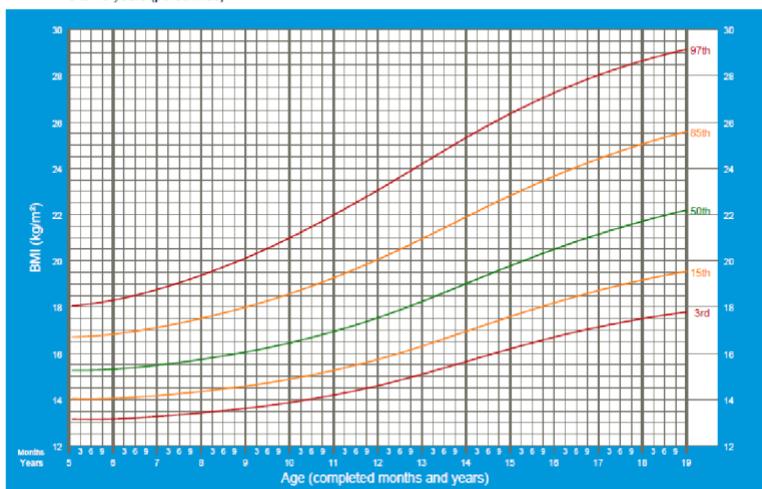
Financiamento: FAPESC - Fundação de Apoio à Pesquisa Científica e Tecnológica do Estado de Santa Catarina. Nº 07/2013
PROGRAMA MS-DECIT / CNPq / SES-SC: Gestão Compartilhada de Saúde - PPSUS.

ANEXOS

ANEXO A

PERCENTIL DO IMC PARA IDADE - MENINOS**BMI-for-age BOYS**

5 to 19 years (percentiles)



2007 WHO Reference

ANEXO B

PERCENTIL DO IMC PARA IDADE - MENINAS

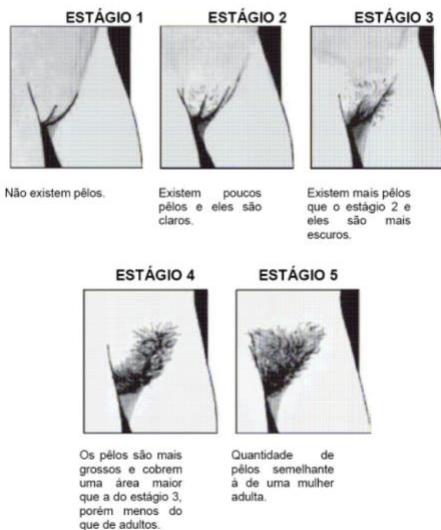
BMI-for-age GIRLS

5 to 19 years (percentiles)



2007 WHO Reference

ANEXO C

ESTÁGIO DE MATURAÇÃO SEXUAL, SEGUNDO ESCALA DE TANNER**MENINAS – PILIFICAÇÃO E MAMAS****Estágios de desenvolvimento das mamas**

Estágio 1
Mamas infantis (M1)



Estágio 2
O broto mamário forma-se com uma pequena saliência com elevação da mama e da papila e ocorre o aumento do diâmetro areolar. Melhor visualizar lateralmente. (M2)



Estágio 3
Maior aumento da areola e da papila sem separação do contorno da mama. (M3)



Estágio 4
Aumento continuado e projeção da areola e da papila formando uma segunda saliência acima do nível da mama. (M4)

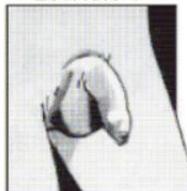


Estágio 5
Mama com aspecto adulto, com retração da areola para o contorno da mama e projeção da papila. (M5)

ANEXO D

ESTÁGIO DE MATURAÇÃO SEXUAL, SEGUNDO ESCALA DE TANNER**MENINOS – PILIFICAÇÃO**

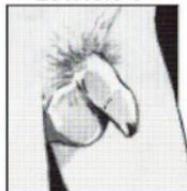
MATURAÇÃO SEXUAL MASCULINA (MALINA; BOUCHARD, 1991)

ESTÁGIO 1

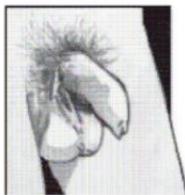
Não existem pêlos.

ESTÁGIO 2

Existem poucos pêlos e eles são claros.

ESTÁGIO 3

Existem mais pêlos que o estágio 2 e eles são mais escuros.

ESTÁGIO 4

Os pêlos são mais grossos e cobrem uma área maior que a do estágio 3, porém menos do que de adultos.

ESTÁGIO 5

Quantidade de pêlos semelhante à de um homem adulto.