



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Bruna Marinello

**POTENCIAL EMPREGO DE PREPARAÇÕES À BASE DE ERVA-MATE (*Ilex
paraguariensis* A. St. Hill.) NO TRATAMENTO DOS FATORES DE RISCO
ASSOCIADOS À SÍNDROME METABÓLICA**

Florianópolis

2020

Bruna Marinello

POTENCIAL EMPREGO DE PREPARAÇÕES À BASE DE ERVA-MATE (*Ilex paraguariensis* A. St. Hill.) NO TRATAMENTO E DOS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À SÍNDROME METABÓLICA

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Farmacêutica.

Orientador: Prof. Dr. Flávio Henrique Reginatto

Florianópolis

2020

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

Marinello, Bruna

Potencial emprego de preparações à base de erva-mate
(*Ilex paraguariensis* A. St. Hill.) no tratamento dos
fatores de risco associados à síndrome metabólica / Bruna
Marinello ; orientador, Flávio Henrique Reginatto, 2020.
55 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2020.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. *Ilex paraguariensis*. 3. Síndrome
Metabólica. 4. Antioxidante. 5. Anti-inflamatória. I.
Reginatto, Flávio Henrique . II. Universidade Federal de
Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, que não só me deram a vida como me deram os incentivos necessários para que eu pudesse estar onde estou hoje. Não apenas isso, vocês sempre estiveram disponíveis para me ajudar com absolutamente tudo e me confortar em momentos de incertezas. Palavras nunca serão suficientes para retribuir toda ajuda e paciência durante esses anos. Eu admiro muito vocês!

Agradeço também todos os professores e servidores da UFSC que cruzaram meu caminho. Agradeço especialmente meu orientador, professor Flávio Henrique Reginatto, uma pessoa que admiro muito profissionalmente e que me ajudou muito durante esse processo, especialmente na reta final deste trabalho. Além disso, agradeço a professora Angela Machado de Campos e o professor Eduardo Monguilhott Dalmarco por disponibilizarem seu tempo para compor a banca avaliadora.

Outro agradecimento especial para meus amigos de Florianópolis e Xanxerê. Obrigada por estarem disponíveis não só nos momentos de felicidade, porque são nos momentos de pindaíba que mais precisamos de um ombro amigo e felizmente isso nunca me faltou. Durante minha graduação fiz amizade com tantas pessoas diferentes de mim, isso me abriu muitos horizontes e com certeza contribuiu muito para que eu pudesse ser quem eu sou hoje. Espero que logo possamos comemorar esse círculo que está se fechando na minha vida e compensar um pouco os momentos que me fiz ausente durante essa jornada. Obrigada por tanto!

RESUMO

A Síndrome Metabólica (SM) é uma doença multifatorial de progressão lenta e composta por um conjunto de alterações metabólicas que incluem a resistência à insulina, obesidade, dislipidemia e hipertensão. Seu desenvolvimento está relacionado com fatores como o estilo de vida e a predisposição genética. Diversos mecanismos fisiopatológicos estão relacionados com o início da SM, porém os de maior relevância são a resistência à insulina, a ativação neuro-hormonal e a inflamação crônica. O tratamento da SM e dos fatores e risco associados a ela envolve o tratamento farmacológico e as mudanças no estilo de vida e tem como objetivo a não progressão para aterosclerose, doenças cardiovasculares e diabetes mellitus do tipo 2. O tratamento farmacológico envolve o uso de diversas classes terapêuticas (polifarmácia), as quais podem manifestar interações medicamentosas. Isso torna ainda mais necessária a pesquisa por alternativas que promovam menores danos ao paciente ou que possam até mesmo prevenir a SM. *Ilex paraguariensis* pode ser uma alternativa para auxiliar o tratamento dos fatores de risco associados a SM devido a sua composição química com elevado teor de compostos fenólicos, metixantinas e saponinas. Diversos estudos, desde ensaios *in vitro*, em modelo animal e até Ensaios Clínicos Randomizados, relacionam o consumo de erva-mate com efeitos hipocolesterolêmico, antiobesidade, hipoglicemiante, anti-inflamatório, antioxidante e antiaterogênico. Nesta revisão foi constatado através dos resultados analisado que *I. paraguariensis* pode ser uma alternativa com potencial para tratar e até mesmo prevenir a SM e os fatores de risco associados a ela.

Palavras-chaves: síndrome metabólica; *Ilex paraguariensis*; erva-mate; antioxidante; anti-inflamatório; antiobesidade.

ABSTRACT

Metabolic Syndrome (MetS) is a multifactorial disease of slow progression and composed of a set of metabolic alterations that includes insulin resistance, obesity, dyslipidemia and hypertension. Its development is related to factors such as lifestyle and genetic predisposition. Several pathophysiological mechanisms are related to the onset of MetS, but the most relevant ones are insulin resistance, neurohormonal activation and chronic inflammation. The treatment of MetS and the risk factors associated with it involves the pharmacological treatment and changes in lifestyle and it aims the non-progression to atherosclerosis, cardiovascular diseases and type 2 diabetes. Pharmacological treatment involves the use of several therapeutic classes (polypharmacy), which can manifest drug interactions. This makes it even more necessary to search for alternatives that promote less harm to the patient or that may even prevent MetS. *Ilex paraguariensis* can be an alternative to help treat the risk factors associated with MetS due to its chemical composition with a high content of phenolic compounds, metixanthins and saponins. Several studies, from *in vitro* assays, animal model trials and even Randomized Clinical Trials, relate the consumption of yerba mate with important effects such as hypocholesterolemic, anti-obesity, hypoglycemic, anti-inflammatory, antioxidant and anti-atherogenic effects. In this review it was found through the analyzed results that *I. paraguariensis* can be an alternative with the potential to treat and even prevent MetS and the risk factors associated with it

Keywords: metabolic syndrome; *Ilex paraguariensis*; yerba mate; antioxidant; anti-inflammatory; anti-obesity.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 OBJETIVOS	13
2.1 OBJETIVO GERAL.....	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
3 METODOLOGIA.....	14
4 REVISÃO DA LITERATURA.....	15
4.1 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DA SÍNDROME METABÓLICA.....	15
4.2 TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA.....	19
4.3 USO DE COMPOSTOS DE ORIGEM NATURAL	20
4.4 <i>Ilex paraguariensis</i>	21
4.4.1 Metilxantinas.....	24
4.4.2 Compostos fenólicos.....	25
4.4.3 Saponinas.....	26
4.5 EFEITO ANTI-OBESIDADE.....	27
4.6 EFEITO ANTIOXIDANTE.....	31
4.7 EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO.....	33
4.8 ENSAIOS CLÍNICOS.....	35
5 CONCLUSÃO.....	40
REFERÊNCIAS.....	41

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos da Síndrome Metabólica	17
Figura 2. Mecanismos envolvidos na disfunção endotelial induzida pelo estresse oxidativo	19
Figura 3. Ciclo biossintético dos metabólitos secundários.....	21
Figura 4. Aspectos morfológicos da erva-mate	22
Figura 5. Metilxantinas da erva-mate.....	24
Figura 6. Estrutura química dos principais flavonoides encontrados na erva-mate.	25
Figura 7. Estrutura química dos ácidos fenólicos majoritários detectados na erva-mate	26
Figura 8. Efeito do extrato aquoso da erva-mate no ganho de massa corporal de camundongos da linhagem Swiss.....	28
Figura 9. Efeito da administração do extrato aquoso da erva-mate em três concentrações diferentes na massa corporal e na glicose sanguínea dos camundongos.....	30
Figura 10. Efeito da cafeína na expressão gênica de <i>Fasn</i> (A) e <i>Lpl</i> (B) de adipócitos de cultura celular.....	31
Figura 11. Efeito da erva-mate sobre o colesterol aórtico e área de lesão aterosclerótica	33
Figura 12. Efeito do consumo de erva-mate nos níveis de LDL-C e HDL-C de voluntários em tratamento com estatinas.....	36
Figura 13. Comparação entre a morfologia capilar da dobra ungueal antes e depois do tratamento com extrato aquoso de erva-mate.....	37

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Parâmetros das definições para a Síndrome Metabólica.....	11
Quadro 2. Número de artigos identificados nas bases, sem exclusão de duplicatas.....	14
Quadro 3. Estrutura química das mate-saponinas detectadas na erva-mate.....	27
Quadro 4. Efeito do extrato aquoso da erva-mate em parâmetros relacionados ao ganho de peso em camundongos TSOD	29
Quadro 5. Efeito da cafeína sobre a ingestão diária de alimento e ganho de massa corporal de camundongos.....	31

1 INTRODUÇÃO

A definição de Síndrome Metabólica (SM) causou divergências por décadas e foi apresentada primeiramente em 1923 pelo médico sueco Kylin, o qual a descreveu como sendo o conjunto de diferentes distúrbios: hiperglicemia, hipertensão e gota. Mais de duas décadas depois, em 1947, Jean Vague chamou atenção para o fato de que a obesidade androide (depósito de gordura na parte superior do tronco) era o fenótipo que mais comumente se associava com anormalidades metabólicas que tinham como desfecho diabetes do tipo 2 e doenças cardiovasculares (ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005).

Para alcançar um consenso sobre a definição de SM a Organização Mundial de Saúde (ALBERTI; ZIMMET, 1998) formulou uma definição que não tinha como objetivo ser exata, mas que pudesse servir de esboço para o aprimoramento da mesma no futuro. No mesmo ano, o Grupo Europeu para o Estudo de Resistência à Insulina (EGIR - *European Group for the Study of Insulin Resistance*) propôs uma definição que colocava a resistência à insulina como o fator central para a SM e sugeriu que o nome mais apropriado seria Síndrome da Resistência à Insulina. Além disso, o EGIR alterou levemente os valores de ponto de corte para algumas das características metabólicas encontradas na síndrome (BALKAU; CHARLES, 1999). Em 2001 o Painel para Tratamento Adulto III (ATP III) publicou a sua definição de SM, a qual era mais simples de ser usada para diagnóstico pois necessitava apenas do valor da glicemia de jejum, diferente da OMS e do EGIR que preconizavam testes mais trabalhosos, como a tolerância oral de glicose e da resistência à insulina. Em 2005 o ATP III foi revisado e o ponto de corte da glicemia de jejum foi alterado de 110 mg/dL para 100 mg/dL (CLEEMAN, 2001).

Um ano mais tarde, o IDF (*International Diabetes Federation*) também publicou uma definição, a qual é igual ao ATP III exceto em relação à circunferência abdominal que teve seu valor reduzido de 102 cm para 94 cm (homens) e de 88 cm para 80 cm (mulheres). Apesar de algumas diferenças, os quatro critérios concordam nos componentes principais: intolerância à glicose, obesidade, hipertensão e dislipidemia (ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005; SAKLAYEN, 2018). A compilação destes critérios está apresentada no quadro a seguir.

Quadro 1. Parâmetros das definições para a Síndrome Metabólica.

OMS, 1999	EGIR, 1999	ATP III, 2005
Diabetes OU glicemia de jejum aumentada OU intolerância à glicose OU resistência à insulina, além de dois ou mais dos seguintes critérios: <ol style="list-style-type: none"> I. Obesidade: IMC > 30 kg/m² ou relação cintura:quadril > 0.9 (homens) e 0.85 (mulheres); II. Dislipidemia: triglicerídeos ≥ 1.7 mmol/L (150 mg/dL) ou HDL < 0,9 mmol/L para homens (35 mg/dL) e 1.0 mmol/L (40 mg/dL) para mulheres; III. Hipertensão: pressão arterial > 140/90 mm Hg; IV. Microalbuminúria: excreção de albumina > 20 µg/min. 	Resistência à insulina, além de dois ou mais dos seguintes critérios: <ol style="list-style-type: none"> I. Obesidade central: cintura com circunferência ≥ 94 cm para homens e 80 cm para mulheres; II. Dislipidemia: triglicerídeos > 2.0 mmol/L (177 mg/dL) ou HDL < 1.0 mmol/L (40 mg/dL); III. Hipertensão: pressão arterial ≥ 140/90 mm Hg e/ou em uso de medicação; IV. Glicose em jejum ≥ 6.1 mmol/L (110 mg/dL). 	3 ou mais dos seguintes critérios: <ol style="list-style-type: none"> I. Obesidade central: cintura com circunferência > 102 cm para homens e 88 cm para mulheres; II. Dislipidemia: triglicerídeos ≥ 1.7 mmol/L (150 mg/dL) e HDL < 1.0 mmol/L (40 mg/dL) para homens e 1.3 mmol/L (50 mg/dL) para mulheres ou fazendo uso de medicação; III. Hipertensão: pressão arterial ≥ 130/85 mm Hg ou fazendo uso de medicação IV. Glicose em jejum ≥ 5.6 mmol/L (100 mg/dL).

Fonte: Adaptado de ECKEL; GRUNDY; ZIMMET (2005).

A SM é considerada uma epidemia global devido ao crescente aumento de sua prevalência, tanto nos países desenvolvidos como nos subdesenvolvidos, e é uma das grandes causas de morbidade e mortalidade (SAKLAYEN, 2018). Um estudo realizado por Oliveira *et al.* (2020) analisou os dados publicados pela Pesquisa Nacional de Saúde, no Brasil. Segundo o estudo, é estimado que a cada três brasileiro um seja portador da SM, sendo que essa proporção é ainda maior entre as mulheres, os indivíduos com menor escolaridade e os com idade mais avançada.

A SM tem progressão lenta e causa multifatorial, ou seja, seu desenvolvimento está relacionado a fatores como o estilo de vida e a predisposição genética. Os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos com o início da SM são a resistência à insulina, a ativação neuro-hormonal e a inflamação crônica. As intervenções realizadas para tratar o paciente tem como objetivo controlar a SM em conjunto com os fatores de risco para que a mesma não evolua para um quadro de diabetes mellitus tipo 2 ou uma doença cardiovascular (ROCHLANI *et al.*, 2017).

O tratamento medicamentoso da SM faz com que seja necessário o uso de diversas classes terapêuticas. Desta forma, é comum observar a polifarmácia nos pacientes que podem vir a manifestar interações medicamentosas com as diversas classes farmacológicas usadas. Com isso, faz-se necessária a pesquisa por alternativas que promovam menores danos ao paciente ou que até possam prevenir a ocorrência da SM (ROCHLANI *et al.*, 2017).

As diferentes atividades farmacológicas descritas para a erva-mate estão relacionadas a capacidade dessa espécie vegetal em produzir certos metabólitos secundários. Os principais metabólitos já descritos para *Ilex paraguariensis* são os compostos fenólicos (majoritariamente os flavonoides e os ácidos fenólicos), as metilxantinas e as saponinas (FILIP *et al.*, 1983; OHEM; HÖLZL, 1988; RICCO *et al.*, 1991; REGINATTO *et al.*, 1999; FILIP *et al.* 2001, SOUZA *et al.*, 2011). Em decorrência da presença desses metabólitos nas folhas da erva-mate, já foram descritas atividades importantes como o potencial antioxidante (MOSIMANN; WILHELM-FILHO; SILVA, 2006), anti-inflamatório (ARÇARI *et al.* 2011; LUZ *et al.* 2016), hipocolesterolêmico (BRAVO *et al.*, 2014) e antiobesidade (ARÇARI *et al.*, 2009; HUSSEIN *et al.*, 2011; KANG *et al.*, 2012), atividades estas que podem auxiliar no tratamento da SM. Além disso, a prevenção da SM gera uma redução da incidência de doenças crônicas, eventos cardiovasculares e de alguns tipos de cânceres e, conseqüentemente, redução de gastos para o Sistema Único de Saúde (SUS).

Com base nos fatores acima descritos, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre os efeitos farmacológicos do uso de preparações a base de erva-mate na Síndrome Metabólica e nos fatores de risco associados a ela.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão da literatura sobre os efeitos farmacológicos da erva-mate, seu potencial emprego na prevenção da Síndrome Metabólica e dos fatores de risco associados a ela.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Definir o conceito da Síndrome Metabólica e quais são os fatores de riscos que estão associados a ela.
- Destacar os mecanismos fisiopatológicos envolvidos com o surgimento da SM.
- Discutir o potencial dos metabólitos secundários presentes em *I. paraguariensis* em auxiliar no tratamento da SM.

3 METODOLOGIA

Este trabalho refere-se a uma revisão da literatura do tipo narrativa. A coleta dos dados ocorreu por meio da consulta a publicações da área e posterior leitura dos trabalhos encontrados. As bases de dados utilizadas para esta revisão foram: Scopus, PubMed e SciELO.

As palavras-chaves usadas foram: *metabolic syndrome*, *Ilex paraguariensis*, *antioxidant*, *antiobesity* e *anti-inflammatory*. A estratégia de busca foi baseada na combinação das palavras-chaves citadas e por meio do operador booleano *AND* e *OR*.

Um dos critérios usados para a seleção dos artigos foi a data de publicação, sendo incluídos estudos dos últimos 30 anos. Além disso foram selecionados apenas artigos publicados nas línguas inglês, português e espanhol. Foram incluídos ainda artigos referenciados pelos estudos selecionados.

Quadro 2. Número de artigos identificados nas bases, sem exclusão de duplicatas

	Scopus (via periódicos CAPES)	PubMed	SciELO (via Web of Science)
Número de artigos encontrados	488	177	13

Fonte: AUTOR (2020).

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DA SÍNDROME METABÓLICA

De todos os mecanismos fisiopatológicos propostos para a SM, a **resistência à insulina**, a **ativação neuro-hormonal** e a **inflamação crônica** são os principais fatores relacionados com o início, a progressão e a transição da SM para uma doença crônica (ROCHLANI *et al.*, 2017). Além disso, o sedentarismo associado a uma dieta hipercalórica aumenta a adiposidade visceral, a qual está relacionada com o aumento na concentração sérica de ácidos graxos livres (AGL).

Os AGL contribuem com o desenvolvimento da resistência à insulina pois atuam inibindo a absorção de glicose pelos tecidos. Quando o fluxo de AGL para o citosol das células musculares excede a capacidade de beta-oxidação das enzimas ocorre a produção e acúmulo de metabólitos provenientes dos AGL. Esses metabólitos podem ativar as proteínas quinases como a IKK β (inibidor da subunidade beta do fator nuclear kappa-B cinase) e as PKCs (proteína cinase C), as quais prejudicam a sinalização da insulina através da fosforilação do substrato do receptor de insulina - ISR-1 - e, assim, diminuem a absorção de glicose pelas células (SAVAGE; PETERSEN; SHULMAN, 2007; KRAEGEN; COONEY, 2008). Desta maneira ocorre um estado de hiperinsulinemia para manter a glicemia em níveis normais, porém eventualmente, esse mecanismo de compensação falha e a secreção de insulina diminui.

Outro fato a ser destacado é que os AGL possuem efeito lipotóxico para as células beta-pancreáticas causando diminuição adicional da secreção de insulina (TOOKE; HANNEMANN, 2000; YUAN *et al.*, 2010). No fígado, os AGL aumentam a síntese de triglicerídeos e das apolipoproteínas B contendo VLDL. Além disso, a alteração metabólica que acontece no fígado decorrente da resistência à insulina leva ao aumento nas concentrações séricas de LDL e diminuição do HDL (LEWIS; STEINER, 1996; GERBER *et al.*, 2013; VERGÈS, 2015).

A resistência à insulina também contribui com o desenvolvimento de hipertensão através da hiperosmolaridade induzida pela hiperglicemia. Desta maneira ocorre deslocamento de água dos tecidos em direção à circulação sanguínea para reduzir a diferença de pressão osmótica entre os meios intra e extracelular. Assim, há aumento do volume de sangue circulante e,

consequentemente, aumento da pressão sanguínea (KAWASOE *et al.*, 2017). Como mecanismos adicionais é possível citar o aumento da reabsorção de sódio pelos rins e aumento da atividade do Sistema Nervoso Simpático, o qual estimula a liberação de adrenalina e noradrenalina (SERAVALLE; GRASSI, 2016; HALL *et al.*, 2019).

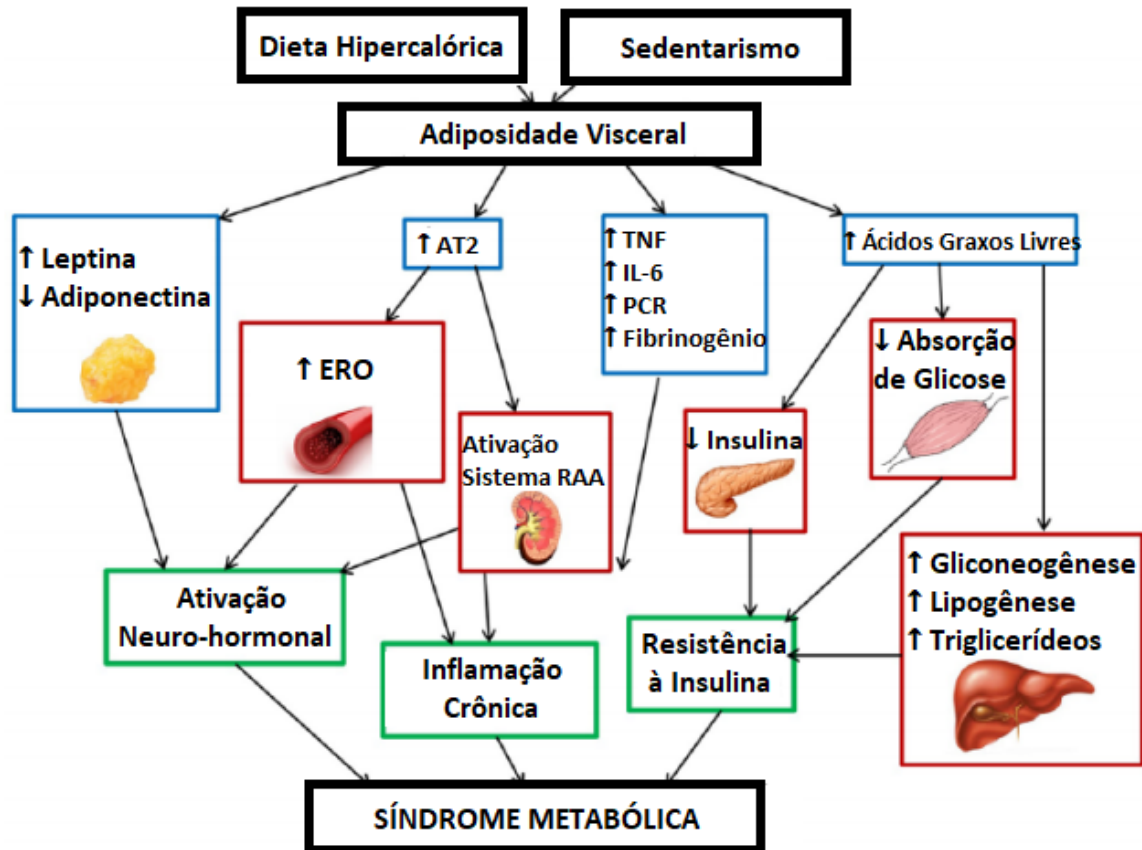
Com relação a via neuro-hormonal, foi observado que o tecido adiposo visceral libera adipocinas que estão relacionadas com o desenvolvimento da SM e DCV. Uma dessas adipocinas é a leptina (encontra-se aumentada em obesos) que tem como função controlar a homeostase energética mediada pelo hipotálamo e estimular as células do sistema imune a ativarem a via de diferenciação Th1, que ativará outras células do sistema imune (WALLACE *et al.*, 2001; PÉREZ-PÉREZ *et al.*, 2017; PROCACCINI *et al.*, 2017). Já a adiponectina é conhecida por regular a sensibilidade a insulina e tem sido considerada como um fator de proteção a DM2 e DCV pois sua ação é anti-inflamatória e antiaterogênica e sua concentração está diminuída em obesos (LINDSAY *et al.*, 2002; TABÁK *et al.*, 2009; LAU *et al.*, 2017).

A ativação do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona também contribui com o desenvolvimento da SM uma vez que a Angiotensina II também é produzida pelo tecido adiposo e ativa a produção de Espécies Reativas de Oxigênio (ERO) através do sistema NADPH-oxidase (MEHTA; GRIENGLING, 2007; MURDOCH *et al.*, 2011; HU *et al.*, 2017). As EROs causam múltiplos efeitos deletérios como a oxidação do LDL, dano endotelial, agregação plaquetária e também iniciam um ciclo de inflamação com proliferação de fibroblastos, os quais estão relacionados com o desenvolvimento de hipertensão, dislipidemia, DM2 e DCV (GOBAL *et al.*, 2011; DAI *et al.*, 2013; WANG *et al.*, 2018).

Vários marcadores inflamatórios se encontram aumentados nos portadores da síndrome metabólica, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina-6 (IL-6) e a proteína-C reativa (PCR). O TNF- α é secretado pelos macrófagos no tecido adiposo, sendo que sua produção aumenta com o aumento de massa do tecido. Tem como efeito a inativação dos receptores de insulina no tecido adiposo e no músculo liso e também diminuem a liberação de adiponectina (HOTAMISLIGIL *et al.*, 1994; PLOMGAARD *et al.*, 2005; NIETO-VAZQUEZ *et al.*, 2008; HE *et al.*, 2015). A IL-6 é uma citocina produzida pelos adipócitos e pelas células do sistema imune e também tem sua produção aumentada quando há um incremento do tecido adiposo. Esta IL age no fígado, medula óssea e endotélio estimulando a produção de proteínas de fase aguda, incluindo a PCR. Além disso, a

IL-6 também aumenta os níveis de fibrinogênio (estado pró-trombótico) e promove a expressão de moléculas de adesão pelas células endoteliais (WISSE, 2004).

Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos da Síndrome Metabólica.



Legenda: AT2 angiotensina II, TNF fator de necrose tumoral, IL-6 interleucina 6, PCR proteína c-reativa, RAA renina-angiotensina-aldosterona, ERO: espécies reativas de oxigênio. Fonte: adaptado de ROCHLANI *et al.* (2017).

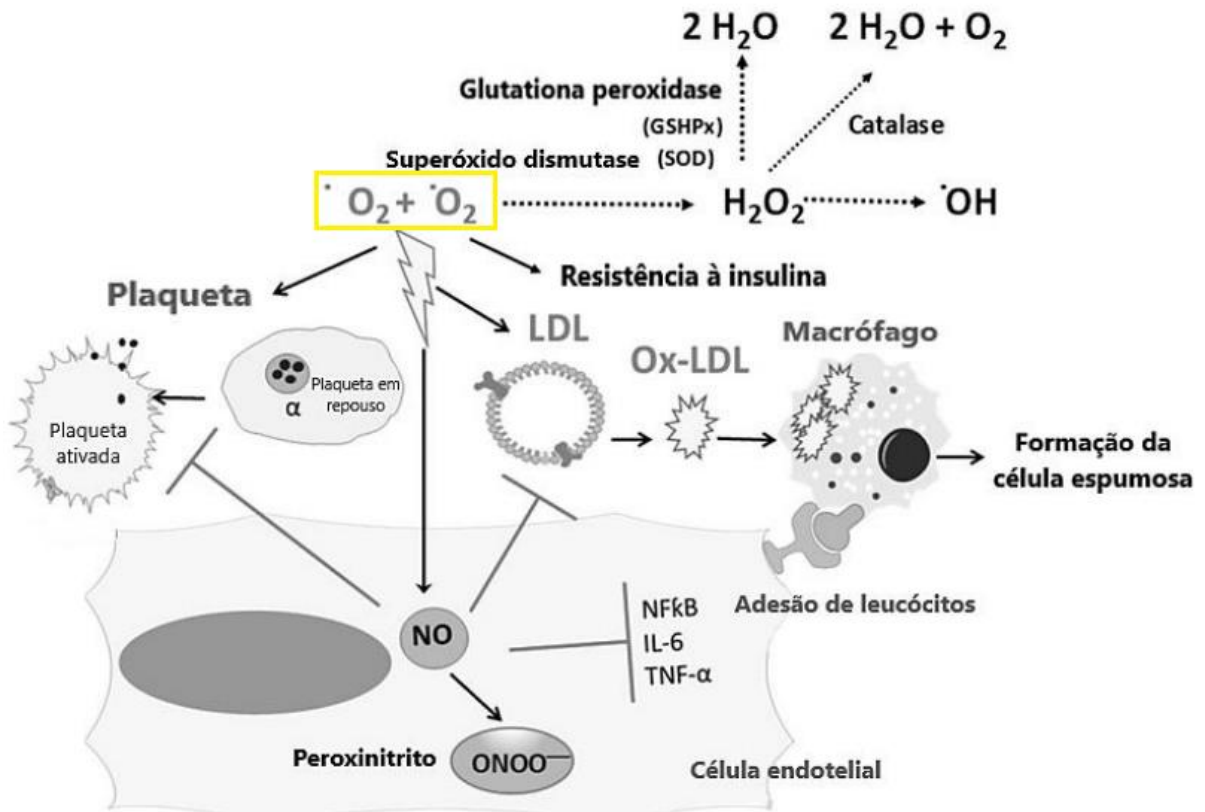
A aterosclerose é a principal causa de morte por DCV. A SM e seus múltiplos fatores de risco que incluem o estresse oxidativo, a resistência à insulina, a dislipidemia e a inflamação crônica são essenciais para que o processo de aterogênese se inicie ou se agrave nos pacientes. A disfunção endotelial é o primeiro passo para o desenvolvimento da placa aterosclerótica e ocorre em decorrência da resposta inflamatória local ao estresse oxidativo (DAVIGNON; GANZ, 2004; SITIA *et al.*, 2010; GIMBRONE; GARCÍA-CARDEÑA, 2016).

A dislipidemia resulta no aumento do LDL-C, o qual se infiltra nos vasos sanguíneos e isso gera uma resposta inflamatória no local. As moléculas infiltradas são então oxidadas ou sofrem ataque enzimático levando ao aumento da expressão de genes pró-inflamatórios e adesão dos leucócitos nas células endoteliais. Quando

a defesa antioxidante do organismo não é mais capaz de eliminar os radicais livres gerados, os produtos de oxidação do LDL causam danos às proteínas celulares, às camadas bilipídicas das células e aos ácidos nucleicos (QUINZII *et al.*, 2010). As partículas contendo o LDL modificado são absorvidas pelos macrófagos que, após, evoluem para células espumosas e dão início à formação da placa aterosclerótica (Figura 2).

Durante esse processo vários marcadores inflamatórios e citocinas tem sua produção aumentada, uma delas é PCR que aparece em decorrência da produção de citocinas como a IL-6, a qual está envolvida com a ativação do sistema imune. Adicionalmente, foi observado que o aumento dos níveis séricos de IL-6 e da PCR diminuem a produção de óxido nítrico através da inibição de óxido nítrico sintase endotelial (ABOONABI; MEYER; SINGH, 2019). O óxido nítrico, além de possuir efeito vasodilatador, também previne a adesão plaquetária na parede dos vasos sanguíneos e a possível formação de um trombo. Desta forma, o aumento nos marcadores inflamatórios promove um estado pró-trombótico no qual o pior cenário envolve os trombos se soltando do local de origem e obstruindo pequenos vasos sanguíneos com ocorrência de acidentes vasculares (FÖRSTERMANN; MÜNZEL, 2006; KESER, 2012).

Figura 2. Mecanismos envolvidos na disfunção endotelial induzida pelo estresse oxidativo.



Legenda: LDL lipoproteína de baixa densidade, Ox-LDL LDL oxidado, NFkB fator de transcrição nuclear kappa B, IL-6 interleucina-6, TNF- α fator de necrose tumoral alfa, NO óxido nítrico.
 Fonte: adaptado de ABOONABI; MEYER; SINGH (2019).

4.2 TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA

A SM, quando diagnosticada, prediz um aumento de aproximadamente duas vezes no risco de desenvolver Doença Cardiovascular (DCV) no decorrer de 5 a 10 anos. Além da DCV, os portadores da síndrome possuem, pelo menos, 5 vezes mais chances de desenvolver diabetes mellitus do tipo 2 (DM2). Também são encontrados outros problemas associados a SM, como a esteatose hepática e algumas formas de câncer (SAMSON; GARBER, 2014). O tratamento da SM irá depender dos fatores de risco relacionados a ela e inclui a parte farmacológica (agentes hipoglicemiantes, anti-hipertensivos, estatinas, agentes antiobesidade e antiagregantes plaquetários) e a parte não farmacológica que envolve a mudança nos hábitos alimentares e a prática de exercício físico.

Devido ao fato de não existir uma terapia medicamentosa única para tratar a SM é comum observar pacientes polimedicados, os quais podem vir a manifestar eventos de interações medicamentosas. Essa questão torna cada vez mais relevante a pesquisa de novos produtos, tanto para o tratamento como para a prevenção da SM (ROCHLANI *et al.*, 2017).

4.3 USO DE COMPOSTOS DE ORIGEM NATURAL

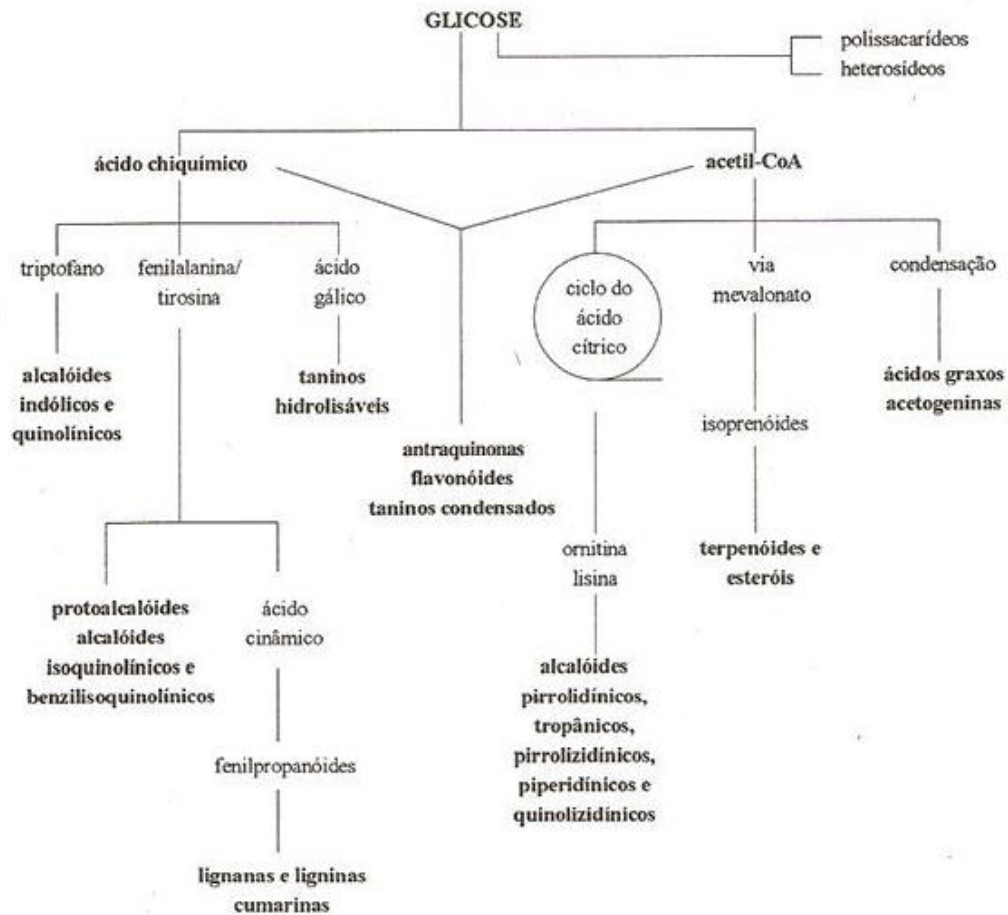
Os compostos de origem natural podem ser derivados de espécies vegetais e animais (ROCHLANI *et al.*, 2017). Destes, as plantas exercem seu efeito farmacológico em decorrência dos metabólitos secundários que produzem. Diferentemente do metabolismo primário, cuja principal função é suprir as necessidades básicas das plantas, os compostos derivados do metabolismo secundário não são essenciais. Porém, sua produção garante uma vantagem para a defesa e sobrevivência da espécie em seu ecossistema (SANTOS, 2010). Muitas funções já foram descritas para os metabólitos secundários, tal qual a defesa contra herbívoros e micro-organismos, a proteção contra raios UV, a atração de animais polinizadores e dispersores de sementes (HARTMANN, 2004; WINK, 2010; ZAYNAB *et al.*, 2018) e uso em alelopatias (HARBORNE, 1988; MIRÓ; FERREIRA; AQUILA, 1998; FERREIRA; AQUILA, 2000).

No esquema da figura 3 observa-se a origem dos metabólitos secundários, a qual pode ser resumida a partir do metabolismo da glicose via dois intermediários principais: o ácido chiquímico e acetil-CoA. O ácido chiquímico origina os aminoácidos aromáticos (triptofano, fenilalanina e tirosina), os quais precedem a maioria dos metabólitos secundários aromáticos. Há também os metabólitos que derivam da combinação de uma unidade de ácido chiquímico com uma ou mais unidades de acetil-CoA, como as antraquinonas, os flavonoides e os taninos condensados (SANTOS, 2010).

Já os compostos que derivam somente da rota da acetil-CoA são divididos conforme a via metabólica que seguem, originando classes diferentes. Existem três vias para os metabólitos que derivam da acetil-CoA, são elas: a via do ciclo do ácido cítrico, a via do mevalonato e a via de condensação do acetato. A via do ciclo do ácido cítrico origina os alcaloides pirrolidínicos, tropânicos, pirrolizidínicos, piperidínicos e quinolizidínicos. Já a via do mevalonato gera os terpenoides e os

esteróis e a via de condensação do acetato leva a formação dos ácidos graxos e das acetogeninas (SANTOS, 2010).

Figura 3. Ciclo biossintético dos metabólitos secundários.



Fonte: SANTOS (2010).

4.4 *Ilex paraguariensis*

Os primeiros registros do consumo de erva-mate (*Ilex paraguariensis*) datam do ano 1554, pelos índios Guaranis e Guaíra. Devido às suas propriedades nutritivas e medicinais o produto despertou, desde cedo, grande admiração tanto por parte dos povos nativos quanto dos colonizadores europeus que chegaram ao Brasil no século XVI. No entanto, foi apenas a partir do século XIX que o antigo costume guarani foi difundido através do impulso à produção voltada para o comércio (SCHUCHMANN, 2002; VASCONCELLOS, 2012).

Ilex paraguariensis pode ser considerada uma espécie vegetal que apresenta potencial para auxiliar no tratamento da SM e dos fatores de risco associados, visto que é conhecida popularmente por apresentar efeitos benéficos para o funcionamento do organismo, como propriedades diuréticas, digestivas e estimulantes do sistema nervoso central (PIO-CORRÊA, 1987; BLUMENTHAL; GOLDBERG; BRINCKMANN, 2000; DERMARDEROSIAN, 2001; WICHTL, 2003; RATES, 2010; MCLELLAN; CALDWELL; LIEBERMAN, 2016).

I. paraguariensis foi classificada em 1825 pelo francês August Saint Hilaire e é uma das mais de 500 espécies que formam a família Aquifoliaceae. A ocorrência destas espécies é conhecida em áreas tropicais e subtropicais, tal como as Américas, Ásia, Europa e Sul da África. O Brasil é o país que concentra o maior número de plantas do gênero *Ilex* com 68 espécies já relatadas (CARVALHO, 1994). Na figura 4 é possível observar o exemplar adulto da erva-mate (4A), as folhas e flores (4B) e os frutos e sementes (4C e 4D).

Figura 4. Aspectos morfológicos da erva-mate.



Legenda: A) exemplar adulto, B) folhas e flores, C) frutos e D) sementes. Fonte: LORENZI; MATOS (2008).

As folhas e ramos da erva-mate são matérias-primas para a produção de bebidas e chás, especialmente o chimarrão, o chá-mate e o tererê. Estima-se que aproximadamente 30% da população sul-americana consuma mais de um litro de bebidas preparadas a partir da erva-mate por dia (HECK; DE MEJIA, 2007; BRACESCO *et al.*, 2011; VASCONCELLOS, 2012).

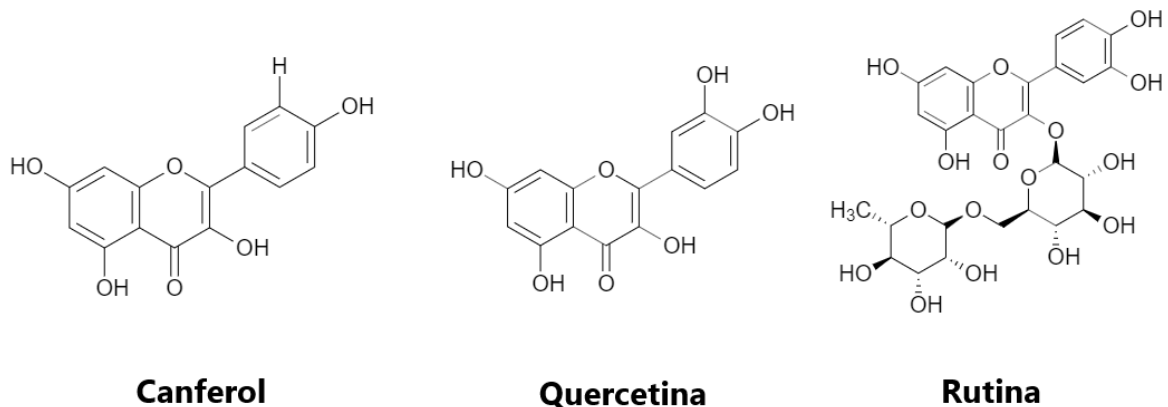
Os benefícios do consumo de preparações a base de erva-mate não se restringem apenas ao uso popular, uma vez que diversos estudos já investigaram e descreveram atividades farmacológicas importantes para *I. paraguariensis*, tais como potencial antioxidante (GUGLIUCCI; STAHL, 1995; FILIP *et al.*, 2000; SCHINELLA *et al.*, 2000; BRACESCO *et al.*, 2003; BIXBY *et al.*, 2005; SCHINELLA; FANTINELLI; MOSCA, 2005; BRAVO; GOYA; LECUMBERRI, 2007; FILIP *et al.*, 2007; RIVELLI *et al.*, 2007; MARTINS *et al.*, 2009; TURNER *et al.*, 2011; ANESINI; FERRARO; FILIP, 2012; VALERGA; RETA; LANARI, 2012; BOAVENTURA *et al.*, 2015; FERNANDES *et al.*, 2016; LIMA *et al.*, 2017; SANTOS *et al.*, 2017), hipocolesterolêmico (GAO *et al.*, 2013; BRAVO *et al.*, 2014), antiviral (MÜLLER *et al.*, 2007; LÜCKEMEYER *et al.*, 2011), anti-inflamatória (PIMENTEL *et al.*, 2013, LUZ *et al.*, 2016), antiedematogênica (MONTANHA, 1990), na prevenção de doenças como diabetes (OLIVEIRA *et al.*, 2008; GUGLIUCCI *et al.*, 2009; ROCHA *et al.*, 2018; HABTEMARIAM, 2019; FURMAN *et al.*, 2020), obesidade (MARTINET; HOSTETTMANN; SCHUTZ, 1999; DICKEL; RATES; RITTER, 2007; PANG; CHOI; PARK, 2008; GAMBERO; RIBEIRO, 2015; ZAPATA *et al.*, 2019), Parkinson (MILIOLI *et al.*, 2007; POSTUMA *et al.*, 2012), câncer (RAMIREZ-MARES; CHANDRA; DE MEJIA, 2004; ARBISER *et al.*, 2005; AMIGO-BENAVENT *et al.*, 2017) e proteção cardiovascular (SCHINELLA; FANTINELLI; MOSCA, 2005; CARDOZO-JUNIOR; MORAND, 2016; CAHUÊ *et al.*, 2019).

Em relação a sua composição química, já foram identificados diversos metabólitos secundários na erva-mate, os quais são responsáveis pelos efeitos farmacológicos descritos anteriormente. Dentre eles, encontram-se dois compostos da classe das metilxantinas: a cafeína e a teobromina (FILIP *et al.*, 1983, 1998; REGINATTO *et al.*, 1999). Os compostos fenólicos também estão presentes nas folhas da *I. paraguariensis*, compreendendo os ácidos fenólicos em altas concentrações (FILIP *et al.*, 2001; DE SOUZA *et al.*, 2011) e os flavonoides rutina, canferol, quercetina e os glicosídeos de quercetina (OHEM; HÖLZL, 1988; RICCO *et al.*, 1991; FILIP *et al.*, 2001; DE SOUZA *et al.*, 2011). Outra classe encontrada são as saponinas triterpênicas derivadas dos ácidos ursólico e oleanólico (GOSMANN; SCHENKEL; SELIGMANN, 1989; GOSMANN *et al.*, 1995; KRAEMER *et al.*, 1996; SCHENKEL *et al.*, 1997; SUGIMOTO *et al.*, 2009; DE SOUZA *et al.*, 2011).

4.4.2 Compostos fenólicos

Dentre os compostos fenólicos encontrados nas folhas da erva-mate estão os flavonoides e os ácidos fenólicos e ambos estão intimamente relacionados com a atividade farmacológica antioxidante descrita (RANILLA *et al.*, 2010; VALERGA; RETA; LANARI, 2012; ANESINI; FERRARO; FILIP, 2012; PERES *et al.*, 2013; BOADO; FRETES; BRUMOVSKY, 2015). Os flavonoides são um dos grupos mais importantes de metabólitos dentro dos compostos fenólicos. Este grupo compreende estruturas bastante diversificadas, que podem estar oxigenadas e conjugadas com açúcares - heterosídeos (ZUANAZZI; MONTANHA, 2007). Os principais flavonoides descritos para a *I. paraguariensis* são o canferol, a rutina e a quercetina, que podem estar na forma livre ou glicosilada (Figura 6) e se encontram em baixos teores (RICCO *et al.*, 1991; FILIP *et al.*, 2001).

Figura 6. Estrutura química dos principais flavonoides encontrados na erva-mate.

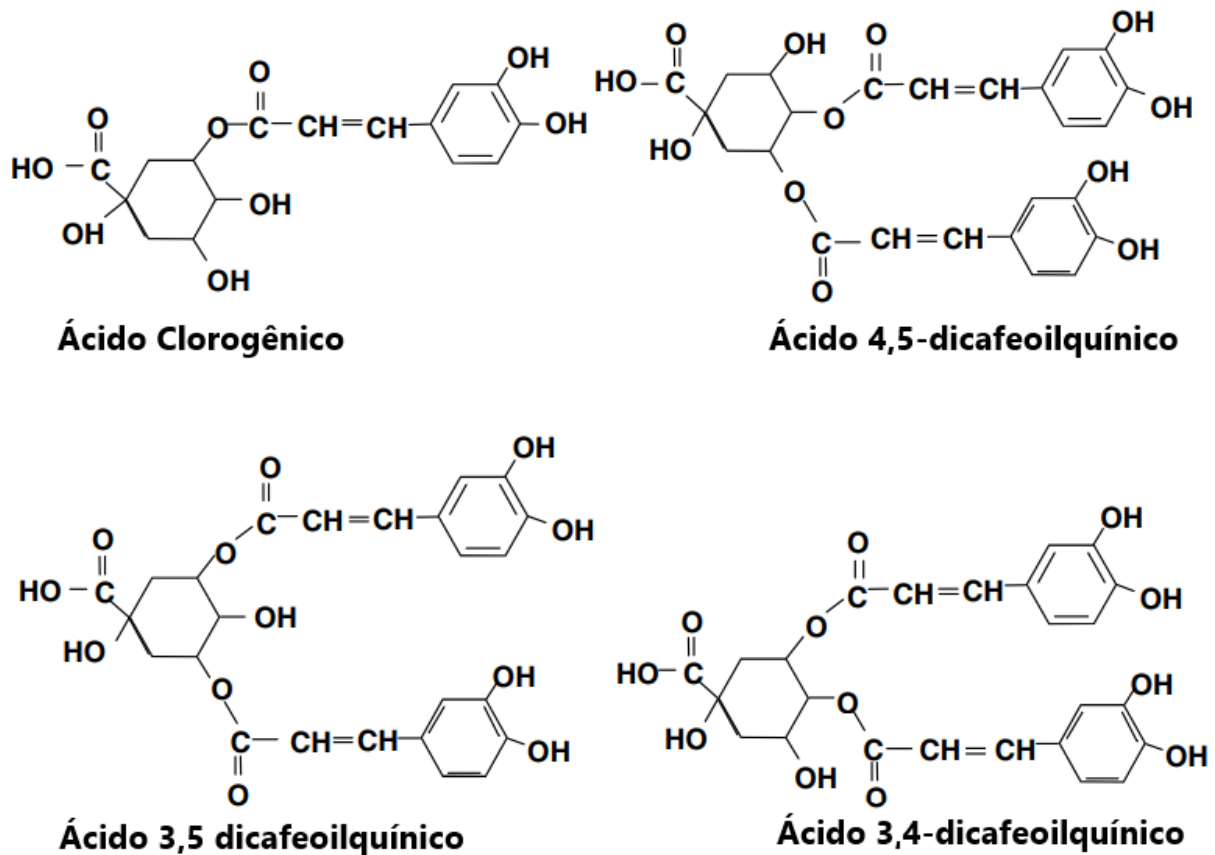


Fonte: Adaptadas de SILVA (2012).

Ainda no grupo dos compostos fenólicos são encontrados os ácidos fenólicos, os quais também apresentam grande diversidade estrutural e encontram-se amplamente distribuídos no reino vegetal. A presença de compostos fenólicos em macerados aquosos de *I. paraguariensis* e outras sete espécies sul-americanas (*I. Brevicuspis*; *I. theezans*; *I. microdonta*; *I. dumosa* var. *dumosa*; *I. taubertiana*; *I. pseudobuxus* e *I. argentina*) foi avaliado por Filip *et al.* (2001) com a intenção de identificar possíveis adulterações na erva-mate. Nas análises feitas por CLAE-DAD, os autores encontraram teores de compostos fenólicos em maior quantidade em

folhas de *Ilex paraguariensis*, com uma concentração de 9,6% de derivados cafeoilquínicos no extrato seco, sendo a presença de ácido clorogênico, ácido cafeico, ácido 3,4-dicafeoilquínico, ácido 3,5 dicafeoilquínico e ácido 4,5-dicafeoilquínico (Figura 7) os reportados em maior quantidade.

Figura 7. Estrutura química dos ácidos fenólicos majoritários detectados na erva-mate.



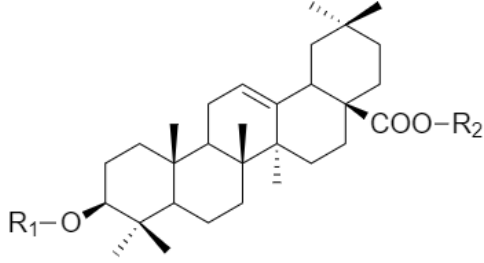
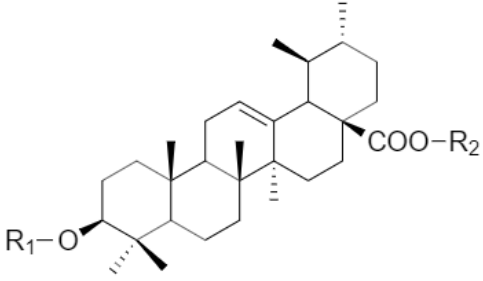
Fonte: Adaptadas de HECK; DE MEJIA (2007).

4.4.3 Saponinas

Os pesquisadores Gosmann, Schenkel e Seligmann (1989) isolaram a primeira saponina das folhas da erva-mate, a qual foi denominada de matessaponina-1. As matessaponinas-2, 3 e 4 foram isoladas e identificadas por Gosmann et al. (1995). No ano seguinte, Kraemer *et al.* (1996) identificaram a matessaponina-5, considerada a saponina mais polar já encontrada nesta espécie, com seis unidades monossacarídicas (quadro 3). Foi verificado que as saponinas

presentes nas folhas da *I. paraguariensis* possuem capacidade de interferir na permeação do colesterol através de membranas de lipídeos *in vitro*, o que sugere uma possível diminuição da absorção de colesterol *in vivo* (FERREIRA *et al.*, 1997).

Quadro 3. Estrutura química das mate-saponinas detectadas na erva-mate.

Agliconas		
		
Ácido oleanólico	Ácido ursólico	
Saponina	R1	R2
Matessaponina-1	β-D-glicopiranosil(1→3)-α-L-arabinopiranosil	β-D-glicopiranosil
Matessaponina-2	β-D-glicopiranosil(1→3)-[α-L-ramnopiranosil(1→2)]arabinopiranosil	β-D-glicopiranosil
Matessaponina-3	β-D-glicopiranosil(1→3)-α-L-arabinopiranosil	β-D-glicopiranosil(1→6)-β-D-glicopiranosil
Matessaponina-4	β-D-glicopiranosil(1→3)-[α-L-ramnopiranosil(1→2)]arabinopiranosil	β-D-glicopiranosil(1→6)-β-D-glicopiranosil
Matessaponina-5	β-D-glicopiranosil(1→3)-[α-L-ramnopiranosil(1→2)]arabinopiranosil	β-D-glicopiranosil(1→4)-α-L-ramnopiranosil(1→6)-β-D-glicopiranosil

Fonte: Adaptadas de COELHO (2002).

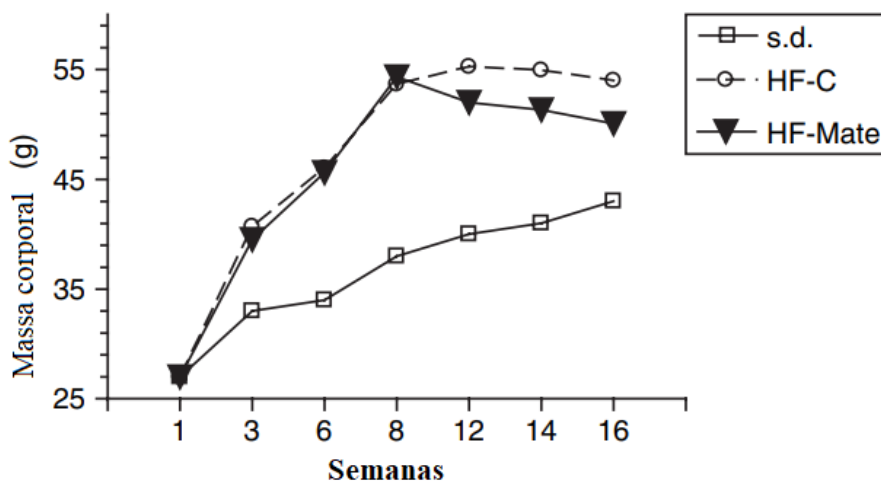
4.5 EFEITO ANTI-OBESIDADE

Um estudo conduzido por Arçari *et al.* (2009) teve como objetivo avaliar o efeito do extrato aquoso das folhas de *I. paraguariensis* em parâmetros bioquímicos, na perda de peso e na expressão gênica do tecido adiposo em camundongos com obesidade induzida por dieta hipercalórica. Trinta camundongos da linhagem Swiss foram randomicamente divididos em 2 grupos: dieta padrão ($n = 10$) e dieta hipercalórica ($n = 20$). Após oito semanas, os animais que estavam sendo mantidos sob dieta hipercalórica foram divididos randomicamente em dois subgrupos, um

tratado com a erva-mate (HF-Mate) e outro tratado apenas com água (HF-C). O extrato aquoso foi preparado através da dissolução da erva-mate em água pura (25mg/mL). Após as oito semanas, foi observado que os animais tratados com a dieta padrão apresentaram peso corporal menor do que os tratados com a dieta hipercalórica, como esperado. Entretanto, após ingestão regular do extrato aquoso os camundongos mostraram diminuição significativa ($p < 0,05$) no ganho de massa corporal quando comparados ao grupo controle (Figura 8).

Adicionalmente, foi observado que o extrato aquoso da erva-mate foi capaz de regular a expressão gênica de citocinas ligadas ao processo inflamatório resultante da obesidade. Foi notada também diminuição significativa da expressão gênica de IL-6, TNF- α e leptina, assim como aumento dos níveis de adiponectina.

Figura 8. Efeito do extrato aquoso da erva-mate no ganho de massa corporal de camundongos da linhagem Swiss.



Quadrado aberto: dieta padrão; círculo aberto: dieta hipercalórica-controle (HF-C); triângulo fechado: dieta hipercalórica-mate (HF-Mate). Fonte: adaptado de ARÇARI *et al.* (2009).

Outro estudo conduzido por Hussein *et al.* (2011) investigou os efeitos do extrato aquoso da *I. paraguariensis* em um modelo de camundongos (TSOD), o qual abrange dois parâmetros da síndrome metabólica: diabetes e obesidade. No experimento também foi usado um grupo de animais não-obesos (TSNO). Os animais foram divididos em um grupo TSNO e dois grupos TSOD com dez animais cada. Um grupo TSOD recebeu o extrato aquoso via-oral uma vez ao dia durante sete semanas e os outros receberam somente água. A dose administrada foi calculada com base na quantidade do extrato seco de erva-mate foi capaz de se

dissolver em um veículo contendo solução de goma arábica a 5%. Ao final das sete semanas, foi observado que o grupo tratado com o extrato aquoso obteve diminuição significativa da massa corporal, do Índice de Massa Corporal (IMC) e da ingestão de alimento (quadro 4). Ainda, este grupo de animais apresentou diminuição da glicose em jejum com melhora da sensibilidade à insulina e melhora da dislipidemia com diminuição dos níveis de triglicerídeos e do colesterol total. Os níveis de adiponectina aumentaram significativamente e houve melhora do quadro de esteatose hepática.

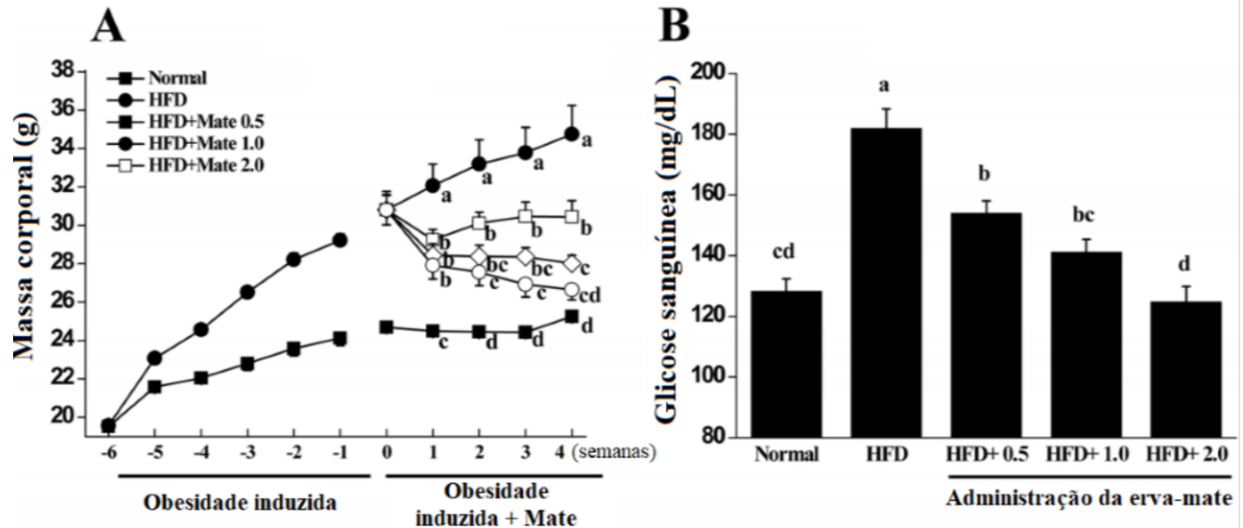
Quadro 4. Efeito do extrato aquoso da erva-mate em parâmetros relacionados ao ganho de peso em camundongos TSOD.

Parâmetro	TSOD		TSNO
	Veículo	Mate 100mg/kg	Veículo
Massa corporal final (g)	56,8 ± 0,57	52,0 ± 1,00*	34,9 ± 0,57 *
Ganho de peso (g/50 dias)	7,9 ± 0,56	3,5 ± 0,19 *	3,4 ± 0,20 *
Ganho de massa corporal (%)	16,3 ± 0,27	7,2 ± 0,39 *	11,0 ± 0,65 *
Ingestão alimentar (g/dia/camundongo)	4,7 ± 0,04	4,2 ± 0,09 *	3,8 ± 0,03 *
Tecido adiposo branco (g)	4,91 ± 0,13	4,40 ± 0,15 *	1,57 ± 0,07 *

* $p < 0,05$ quando comparado ao grupo controle (TSOD-Veículo). Fonte: adaptado de HUSSEIN *et al.* (2011).

Kang *et al.* (2012) avaliaram o efeito antiobesidade e antidiabético da erva-mate em camundongos C57BL/6J, os quais foram tratados com uma dieta hipercalórica (HFD) antes de receberem o extrato aquoso obtido das folhas de *I. paraguariensis* em 3 diferentes concentrações pela via oral: 0.5, 1 ou 2 g/kg de massa corporal. Ao final do experimento amostras de sangue foram coletadas e analisadas. Os pesquisadores observaram que a preparação a base de erva-mate foi capaz de reduzir a massa corporal e os níveis séricos de glicose dos camundongos, quando comparado com o grupo controle (apenas dieta hipercalórica). Além disso, o grupo tratado com o extrato da planta apresentou diminuição nos níveis séricos de leptina, colesterol total e triglicerídeos. Os resultados obtidos sobre a massa corporal (9A) e glicemia (9B) estão apresentados na imagem a seguir.

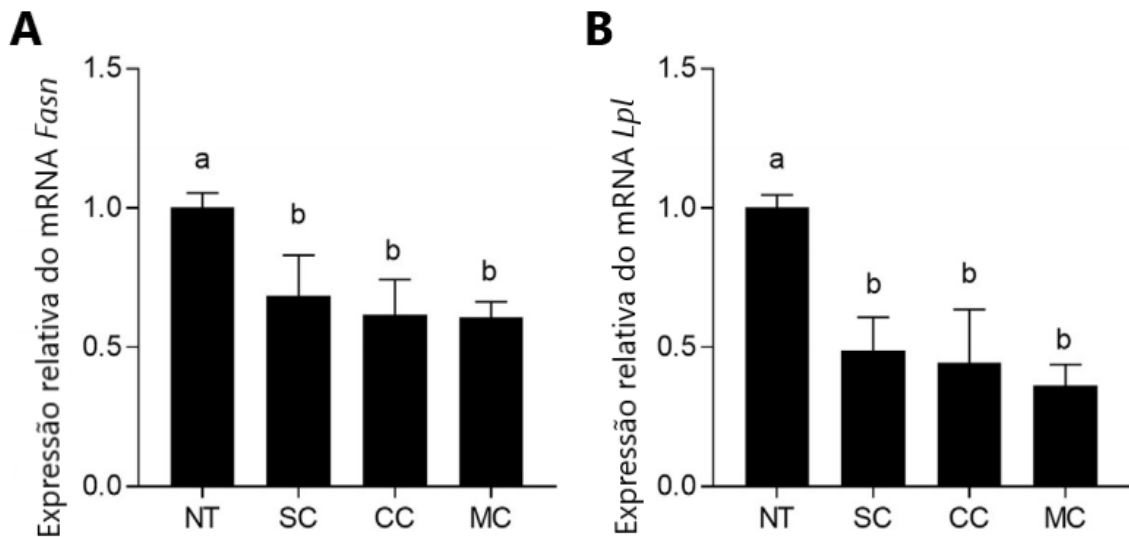
Figura 9. Efeito da administração do extrato aquoso da erva-mate em três concentrações diferentes na massa corporal e na glicose sanguínea dos camundongos.



Os dados estão apresentados como média \pm desvio padrão ($n = 10$). Fonte: adaptado de KANG *et al.* (2012).

Zapata *et al.* (2020) avaliaram a efetividade da cafeína (proveniente da erva-mate, do café e isolada) contra o acúmulo de lipídeos (lipogênese) e obesidade. Para o estudo *in vitro* foram usadas culturas celulares de pré-adipócitos, os quais foram tratados por doze semanas com diferentes tipos de preparações contendo erva-mate, cafeína e café. Após o processo de diferenciação celular estar concluído, o mRNA total foi extraído das células para avaliar a interferência das preparações na expressão gênica de enzimas importantes ligadas ao processo de lipogênese e quantificado através da técnica *RT-PCR* (reação em cadeia da polimerase em tempo real). Foi observado que a cafeína, nas três amostras analisadas, foi capaz de inibir significativamente a expressão de duas enzimas chaves para o processo de lipogênese: a *Lpl* (lipoproteína lipase) e a *Fasn* (ácido graxo sintase) (figura 10). Adicionalmente, a atividade da cafeína também foi avaliada *in vivo* em camundongos da linhagem Sprague-Dawley, os quais foram tratados por quatro semanas com uma dieta rica em lipídeos e sacarose que continha 0,1% de cafeína na mistura. Os pesquisadores detectaram que a ingestão de cafeína foi capaz de atenuar o ganho de massa e a ingestão de alimentos (quadro 5), no entanto apenas o grupo que fez uso da cafeína proveniente do café mostrou diminuição significativa na ingestão de alimentos. Também houve diminuição da expressão gênica de *Fasn* pelos animais.

Figura 10. Efeito da cafeína na expressão gênica de *Fasn* (A) e *Lpl* (B) de adipócitos de cultura celular.



Legenda: NT não tratado; SC cafeína sintética; CC cafeína do café; MC cafeína do mate. Fonte: adaptado de ZAPATTA *et al.* (2020).

Quadro 5. Efeito da cafeína sobre a ingestão diária de alimento e ganho de massa corporal de camundongos.

Tratamento	Ingestão diária de alimento (g)	Ganho de massa corporal (g)
HFSD	15,9 ± 0,7	161,9 ± 13,7
SC	14,1 ± 0,8	136,1 ± 16,4
CC	15,7 ± 0,9	145,4 ± 12,1*
MC	14,5 ± 0,8	135,2 ± 8,5
MT	16,0 ± 0,7	161,2 ± 10,0
DM	15,8 ± 1,0	163,9 ± 16,1

* $p < 0,05$ Legenda: HFSD dieta com grande quantidade de lipídeos e sacarose; SC cafeína sintética; CC cafeína do café; MC cafeína do mate; MT erva-mate; DM mate descafeinado. Fonte: adaptado de ZAPATTA *et al.* (2020).

4.6 EFEITO ANTIOXIDANTE

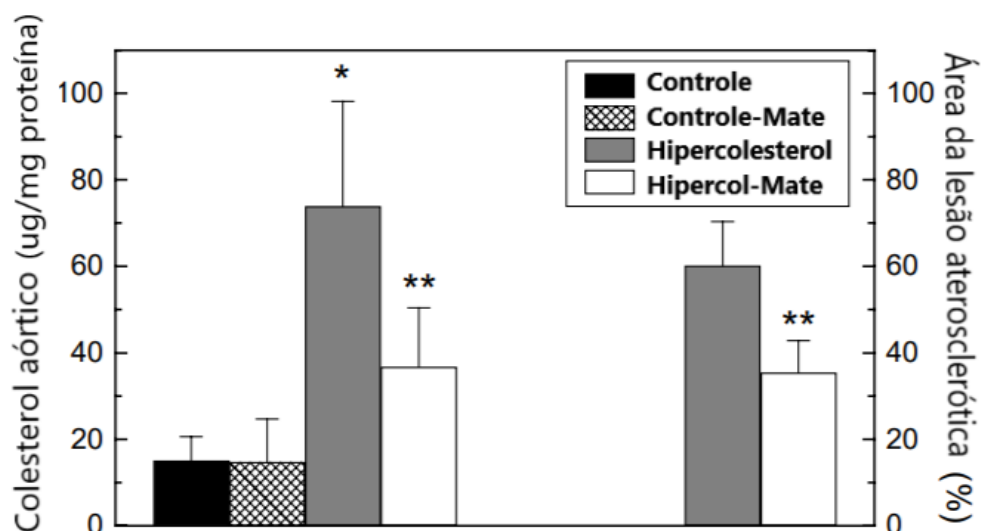
Como discutido anteriormente, o estresse oxidativo relacionado ao quadro da SM promove oxidação do colesterol LDL, o qual se deposita na parede dos vasos sanguíneos. Devido ao conteúdo de compostos fenólicos e suas propriedades antioxidantes, a erva-mate pode ser uma alternativa útil para atenuar e até prevenir

a formação da aterosclerose (PERES *et al.*, 2013; BOADO; FRETES; BRUMOVSKY, 2015)

Em relação ao potencial antioxidante, Schinella *et al.* (2000) avaliaram extratos aquosos de *I. paraguariensis*, obtidos por infusão, frente à diferentes sistemas geradores de radicais livres. Os autores observaram que o extrato foi capaz de inibir a peroxidação lipídica (enzimática e não enzimática) nos microsomas de fígado de rato de forma dose-dependente. Além disso, o extrato também foi capaz de inibir a peroxidação induzida por peróxido de hidrogênio nas membranas das hemácias. Ainda, foi observada a captação de radicais em relação ao ânion superóxido e ao radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH).

Outros estudos mostraram que bebidas à base de erva-mate protegem o LDL humano contra peroxidação (*in vitro* e *in vivo*). Mosimann, Wilhelm-Filho e Silva (2006) analisaram o efeito do extrato aquoso de *I. paraguariensis* em atenuar a progressão da aterosclerose em coelhos que foram alimentados com uma dieta contendo 1% de colesterol. Os animais foram divididos em diferentes grupos e receberam dietas associadas ou não com o extrato aquoso da erva-mate por 8 semanas. O extrato foi preparado através da infusão das folhas secas da erva-mate em água na proporção de 50mg/mL. Ao final do experimento os animais foram eutanasiados e a aorta dissecada a fim de avaliar as lesões ateroscleróticas e o conteúdo de colesterol presente. Os pesquisadores observaram que o grupo tratado com dieta hipercolesterolêmica em conjunto com erva-mate teve redução de quase metade do conteúdo de colesterol na aorta ($p < 0.001$) e de, aproximadamente, 41% na área das lesões ($p < 0.001$) quando comparado ao grupo que recebeu somente a dieta hipercolesterolêmica (Figura 11).

Figura 11. Efeito da erva-mate sobre o colesterol aórtico e área de lesão aterosclerótica em coelhos



Os dados foram expressos como média \pm desvio padrão do conteúdo total de colesterol aórtico (ug/mg de proteína) e da área total de lesão aórtica (%). Controle $n = 5$; Controle-Mate $n = 5$; Hipercolesterol $n = 10$; Hipercolesterol-Mate $n = 10$. * $p < 0.001$ quando comparado ao grupo controle ** $p < 0.001$ quando comparado ao grupo controle. Fonte: adaptado de MOSIMANN; WILHELM-FILHO; SILVA (2006).

Bravo *et al.* (2014) avaliaram a atividade hipocolesterolêmica e antioxidante da erva-mate em ratos Wistar alimentados com uma dieta rica em colesterol. Para isso, foi usado o extrato aquoso de erva-mate, o qual passou pelo processo de quantificação de compostos fenólicos totais (81,16 mg/g de matéria seca). O experimento durou três semanas e neste período os animais tiveram livre acesso a alimento, água (grupo controle) ou infusão de erva-mate (grupo tratado). Após três semanas, os animais foram eutanasiados e amostras de sangue foram coletadas para análise. Como resultado, foi observado que o grupo que recebeu a infusão de erva-mate foi capaz de manter os níveis basais de triglicerídeos e do colesterol total e HDL, além de inibir a peroxidação lipídica.

4.7 EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO

Lanzetti *et al.* (2008) avaliaram o potencial anti-inflamatório de uma infusão de erva-mate sobre a inflamação aguda dos pulmões de camundongos expostos à fumaça do cigarro por duas vias de administração distintas: injeção intraperitoneal (CSMIP, 150 mg/kg) e oral (CSMO, 150 mg/kg), além de um grupo que recebeu somente o veículo (CS). A seguir, os animais foram expostos à fumaça de cigarro por cinco dias (seis cigarros ao dia) e um dia após a última exposição, os animais foram sacrificados e realizadas lavagens broncoalveolares e retirada dos pulmões para análise histológica.

Foi observado que tanto a suplementação oral quanto peritoneal com a infusão de erva-mate foram capazes de manter o influxo celular broncoalveolar próximo ao valor encontrado para o grupo controle (exposto ao ar ambiente). Já o grupo CS mostrou aumento significativo do influxo celular, como era esperado. A análise histológica do grupo controle e do CSMO apresentou espaços aéreos de tamanho normal e septos alveolares normais. Foi observada ainda diminuição do TNF- α no grupo CSMO quando comparado ao grupo CS, resultado que reforça o potencial anti-inflamatório descrito para *I. paraguariensis*.

Arçari *et al.* (2011) investigaram o potencial efeito anti-inflamatório da erva-mate nos marcadores para resistência à insulina em um modelo de camundongos com obesidade induzida por dieta hipercalórica. O extrato foi preparado através da dissolução da erva-mate liofilizada em água. O extrato continha uma concentração de compostos fenólicos de $348,8 \pm 16,35$ mg/g. Os animais foram divididos randomicamente em dois grupos: um com dieta padrão ($n = 10$) e outro com dieta hipercalórica ($n = 20$). Após oito semanas, o grupo da dieta hipercalórica (HFD) foi dividido em dois subgrupos: o primeiro grupo (HFD-Mate) recebeu um extrato aquoso da erva-mate (1.0 mg.kg^{-1}) e o segundo grupo (HFD) recebeu somente água. No final do experimento e após seis horas de jejum, amostras de sangue foram coletadas dos animais para avaliar a glicemia e a resistência à insulina. Como esperado, o grupo HFD teve ganho de peso significativo e o grupo HFD-Mate teve redução do peso final. Segundo os pesquisadores, a redução do peso final não teve relação com a diminuição da ingestão de alimentos. A hipótese de melhora no quadro de resistência à insulina foi confirmada pela análise hepática da sinalização da insulina através da quantificação do Substrato 1 do Receptor de Insulina (IRS-1) e da fosforilação da AKT, os quais aumentaram significativamente após administração de insulina. Esses resultados indicam maior sensibilidade dos tecidos à insulina.

O efeito anti-inflamatório da erva-mate também foi observado por Luz (2016) em um modelo de pleurisia induzida por carragenina em camundongos da linhagem Swiss. Para isso, foram investigados o extrato bruto (EB, 25 mg/kg) e suas respectivas frações, a fração butanólica (BF, 1 mg/kg) e a fração residual aquosa (FRAq, 1 mg/kg). Os parâmetros analisados foram a migração de leucócitos e exsudato plasmático, atividade das enzimas mieloperoxidase (MPO) e da adenosina deaminase (ADA), concentração dos metabólitos do óxido nítrico (NOx), níveis das citocinas pró e anti-inflamatórias, histologia e a ação sobre a subunidade p65 do NF- κ B. Quatro horas após o início da pleurisia os animais foram eutanasiados e amostras foram coletadas para análise.

Os pesquisadores observaram que o tanto o EB quanto suas frações (BF e FRAq) foram capazes de diminuir significativamente o conteúdo leucocitário na cavidade pleural. Adicionalmente, foi avaliada a atividade dos extratos sobre a ADA e a MPO, uma vez que essas enzimas estão relacionadas à ativação e migração das

células leucocitárias. Os três extratos citados apresentaram diminuição significativa sobre a atividade da MPO e da ADA.

Sabendo que os níveis de óxido nítrico (NO) estão relacionados ao fenômeno de exsudação, foram quantificados os metabólitos do NO, sendo eles NO₂- e NO₃-, com a finalidade de confirmar a hipótese de que as reduções observadas nas concentrações do exsudato nos animais tratados com *I. paraguariensis* estão relacionadas aos baixos níveis de NO_x. Foi notada redução significativa nos níveis de NO_x em todos os grupos testados.

Com relação aos níveis de citocinas pró-inflamatórias, foi observado que o EB e as frações FB e FRAq reduziram significativamente as concentrações de IL-6 e do TNF- α . Além disso, foi observado que o EB e a FRAq foram capazes de aumentar a concentração de IL-10, uma citocina que possui atividade anti-inflamatória.

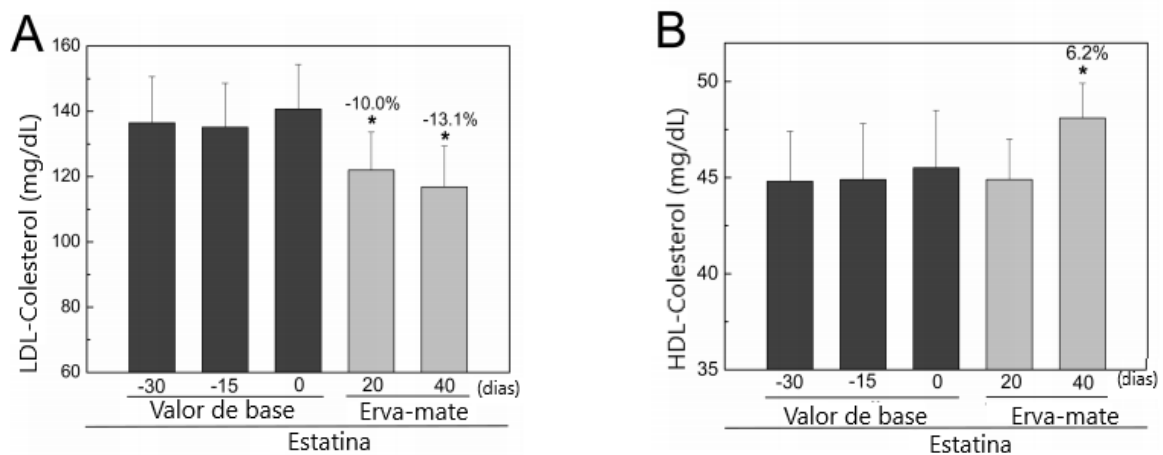
4.8 ENSAIOS CLÍNICOS

Os ensaios clínicos, em especial os randomizados (ECR), são vistos como referência para comparar as intervenções feitas sobre uma doença. Isso só é possível devido à rigorosa abordagem baseada em critérios científicos, estatísticos, éticos e legais (UMSCHEID; MARGOLIS; GROSSMAN, 2011). Baseado nisso, foram selecionados alguns ECR envolvendo a erva-mate para o tratamento da SM.

Morais *et al.* (2009) realizaram um ensaio simples-cego a fim de avaliar se o consumo de erva-mate seria capaz de promover melhora do perfil lipídico em voluntários com dislipidemia. Para isso, os voluntários considerados elegíveis ($n = 102$; 36 homens e 66 mulheres) foram divididos em três grupos diferentes de acordo com as diferenças de perfis lipídicos, sendo (i) normolipídicos ($n = 15$), (ii) dislipidêmicos ($n = 57$) e (iii) hipercolesterolemia em tratamento com estatinas ($n = 30$). Para avaliar o efeito da ingestão crônica, os participantes foram instruídos a preparar as bebidas diariamente e consumir 330 mL de infusão de erva-mate (preparada na concentração de 20 mg/mL) três vezes ao dia durante quarenta dias. As amostras foram coletadas antes do início do tratamento, na metade e ao final. Foi observado que a ingestão diária de erva-mate foi capaz de diminuir o LDL-C no grupo normolipídico, quando comparado aos valores de base dos voluntários. Já no grupo dislipidêmico, foi observado que as infusões a partir de erva-mate reduziram o HDL-C, o LDL-C e o não HDL-C quando comparados aos valores de base.

Com relação ao grupo que fazia uso de estatinas (figura 12), pode-se observar que os valores de base antes da intervenção com a erva-mate já eram estáveis, justamente pelo uso dos medicamentos. No entanto, o consumo diário durante quarenta dias de erva-mate foi capaz de promover uma redução do LDL-C de 13,1% ($p < 0,05$) e aumento do HDL-C em 6,2% ($p = 0,006$) após quarenta dias de consumo. Resultados como os observados nesse estudo reforçam a justificativa para o desenvolvimento de um medicamento fitoterápico a partir da erva-mate, o qual poderia ser associado ao tratamento com estatinas para promover melhora no do perfil lipídico dos portadores de dislipidemias.

Figura 12. Efeito do consumo de erva-mate nos níveis de LDL-C e HDL-C de voluntários em tratamento com estatinas



Os valores estão expressos como média \pm erro padrão da média ($n = 30$). * $p < 0,05$ quando comparado aos valores de base. Fonte: adaptado de MORAIS *et al.* (2009).

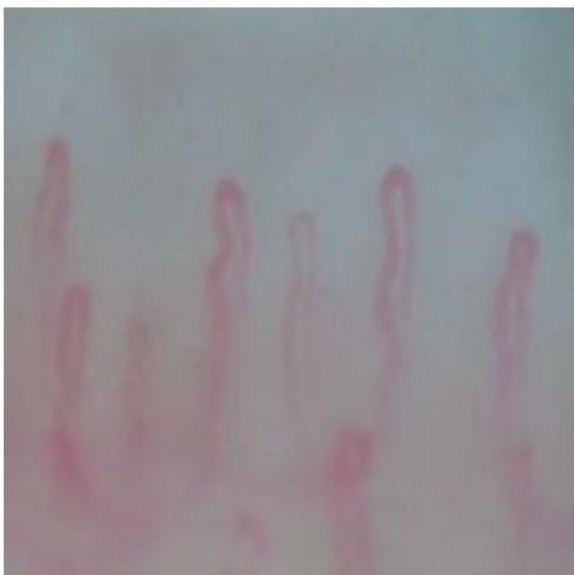
Kim *et al.* (2015) observaram em um ECR, duplo-cego e controlado por placebo que homens e mulheres diagnosticados com obesidade que tomavam um suplemento a base de erva-mate na forma de tabletes (3g/dia durante 12 semanas) apresentaram redução de massa corporal com diminuição da relação cintura:quadril, o que sugere que preparações a base de *I. paraguariensis* podem auxiliar no tratamento da obesidade. Outro resultado encontrado pelos pesquisadores foi a mudança do perfil lipídico dos participantes. Após as 12 semanas de suplementação, foi observada diminuição dos níveis de AGLs e aumento do colesterol HDL.

No mesmo ano, Yu *et al.* (2015) performaram um ECR duplo-cego e controlado por placebo a fim de avaliar a eficácia e a segurança da erva-mate em

promover diminuição da viscosidade sanguínea e melhora da microcirculação de voluntários. Com isso, foram selecionados participantes ($n = 168$) cuja microcirculação periungueal apresentava padrão morfológico alterado, avaliado no dedo anelar direito com a ajuda de um microscópio e registrado com câmera fotográfica. Em seguida, os voluntários foram randomizados em dois grupos. Um grupo usou, diariamente durante seis semanas, 5 gramas de folhas secas da erva-mate na forma de infusão e o outro grupo (placebo) utilizou trigo frito para fazer a infusão. Ao final, o estudo obteve resultado para 142 dos 168 participantes. Foi observado que, após as seis semanas de tratamento, o grupo que fez uso da erva-mate apresentou melhora de todos os parâmetros usados para determinar a capilaridade periungueal, dentre eles a taxa de fluxo sanguíneo, que aumentou de $395,37 \pm 80,14$ para $539,12 \pm 5,53$ (micron por segundo). Esse resultado indica que o consumo contínuo de erva-mate promove melhora da viscosidade e da microcirculação sanguínea e, assim, reduz fatores de risco chave associados à incidência das doenças cardiovasculares. Na figura 13 está apresentada a comparação entre a capilaridade periungueal antes do tratamento (13A) e depois do tratamento (13B), com uniformidade vascular e do fluxo sanguíneo.

Figura 13. Comparação entre a morfologia capilar da dobra ungueal antes e depois do tratamento com extrato aquoso de erva-mate.

A) Cama capilar de dobra ungueal anormal



B) Cama capilar de dobra ungueal normal



A) antes do tratamento: hemácias agregadas, sedimentação e calibre vascular não-uniforme. B) após o tratamento: calibre vascular uniforme e fluxo sanguíneo normalizado. Fonte: adaptado de YU *et al.* (2015).

Outra via pela qual a *I. paraguariensis* pode auxiliar na diminuição da viscosidade sanguínea e melhora da microcirculação é por meio da regulação do perfil lipídico. O estudo observou que, após seis semanas de tratamento, houve diminuição significativa dos níveis de colesterol total, LDL-C e triglicerídeos e aumento do HDL-C quando comparados aos valores obtidos antes do tratamento.

Um ECR realizado em 2018 por Cardozo Junior, na cidade de Toledo (Paraná - Brasil) teve como objetivo avaliar o impacto da ingestão crônica de erva-mate em biomarcadores intermediários relacionados à saúde cardiovascular e identificar os possíveis mecanismos nutrigenômicos envolvidos. O estudo contou com trinta e seis ($n = 36$) homens saudáveis com idade intermediária (45-65 anos), os quais consumiram diariamente, durante quatro semanas, extrato seco de erva-mate (em forma de cápsulas e com conteúdo padronizado de compostos fenólicos) ou o placebo. Amostras biológicas foram coletadas no início e término de cada período experimental. No entanto, o estudo ainda não foi concluído.

Balsan *et al.* (2019) investigaram através de um ECR se a ingestão de uma preparação a partir das folhas de erva-mate pode contribuir com a melhora dos níveis de leptina e paraoxonase-1 (PON-1) em indivíduos afetados pela obesidade e dislipidemia. A PON-1 atua inibindo o processo de peroxidação lipídica do LDL, sugerindo que níveis aumentados dessas enzimas promovem efeito anti-aterogênico. Duzentos e vinte e quatro ($n = 224$) voluntários foram randomicamente divididos em três grupos: um que fez uso de infusão de erva-mate ($n = 75$), outro que fez uso de chá verde ($n = 75$) e um último grupo controle que fez uso de chá de maçã ($n = 74$). O grupo da erva-mate foi instruído a preparar a infusão com 175g de erva-mate em 1000 mL e dividir em duas tomadas. O grupo do chá verde e do chá de maçã utilizou um sachê de 1g para cada 200 mL de água cinco vezes ao dia (totalizando 1000 mL ao dia).

Os voluntários fizeram uso das infusões durante oito semanas e retornaram para serem avaliados os parâmetros bioquímicos e antropométrico. As amostras de sangue coletadas foram analisadas através das técnicas de ELISA e espectrometria para quantificação dos níveis de leptina e PON-1. Os resultados foram determinados a partir das amostras de cento e quarenta e dois ($n = 142$) participantes, os quais comprovaram que a ingestão diária de um litro de preparação aquosa a partir da erva-mate aumentou os níveis da PON-1 ($p = 0,05$). Outro resultado observado pelos pesquisadores foi que a variação nos níveis da PON-1 foi correlacionada com

os níveis de HDL-C, ou seja, voluntários com baixos níveis de HDL-C apresentaram diminuição da PON-1 ($p = 0,004$). Quanto a leptina, foi observado que as variações de seus níveis estão diretamente relacionadas à insulina ($p = 0,005$) e o Índice de Massa Corporal ($p = 0,001$), resultados que são coerentes com pesquisas anteriores, os quais indicam que quando maior a massa de tecido adiposo, maiores são os níveis de leptina.

5 CONCLUSÃO

Como descrito anteriormente, os ensaios realizados com animais indicaram que as preparações a base de erva-mate promoverem resultados como perda de massa corporal, diminuição da ingestão de alimentos, melhora da resistência à insulina, dos níveis séricos de colesterol total, HDL-C, LDL-C, triglicerídeos e adiponectina, e redução no ganho de massa corporal mesmo com dieta hipercalórica. Além disso, foi observado que *I. paraguariensis* foi capaz de proteger o endotélio vascular contra a oxidação e progressão da aterosclerose em coelhos.

A avaliação dos diferentes ECRs analisados indicou que a erva-mate promoveu melhora de parâmetros importantes como os níveis de LDL-C e HDL-C, além de também promover efeitos relacionados ao gasto energético e com consequente redução de peso. Foi observado também que a ingestão diária de erva-mate conseguiu promover efeito adicional sobre os níveis de LDL-C e HDL-C em pacientes fazendo uso de estatinas, sugerindo assim que a erva-mate pode servir como um adjuvante ao tratamento medicamentoso. Evidências como essas servem para apoiar ainda mais o potencial terapêutico da erva-mate em pacientes com risco para doenças de curso crônico, como as doenças cardiovasculares e a diabetes mellitus 2. Ademais, uma busca sistemática da literatura é indicada para que se possa realizar uma análise mais qualificada do tema e também como forma de continuação do trabalho.

REFERÊNCIAS

- ABOONABI, A.; MEYER, R. R.; SINGH, I. The association between metabolic syndrome components and the development of atherosclerosis. **Journal of Human Hypertension**, v. 33, n. 12, p. 844-855, 2019. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41371-019-0273-0>>
- ALBERTI, K.G.M.M.; ZIMMET, P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. provisional report of a WHO consultation. **Diabetic Medicine**, v. 15, n. 7, p. 539-553, 1998. Wiley. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9136\(199807\)15:73.0.co;2-s](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1096-9136(199807)15:73.0.co;2-s)>
- AMIGO-BENAVENT, M. *et al.* Antiproliferative and cytotoxic effects of green coffee and yerba mate extracts, their main hydroxycinnamic acids, methylxanthine and metabolites in different human cell lines. **Food and Chemical Toxicology**, v. 106, p.125-138, 2017. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2017.05.019>>
- ANDERSON, E. A. *et al.* Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. **Journal of Clinical Investigation**, v. 87, n. 6, p. 2246-2252, 1991. American Society for Clinical Investigation. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1172/jci115260>>
- ANESINI, C; FERRARO, G; FILIP, R. Peroxidase-like activity of *Ilex paraguariensis*. **Food Chemistry**, v. 97, n. 3, p.459-464, 2006. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.05.025>>
- ARBISER, J. L. *et al.* Naturally Occurring Proteasome Inhibitors from Mate Tea (*Ilex paraguayensis*) Serve as Models for Topical Proteasome Inhibitors. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 125, n. 2, p.207-212, 2005. Wiley. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.0022-202x.2005.23809.x>>
- ARÇARI, D. P. *et al.* Antiobesity Effects of yerba maté Extract (*Ilex paraguariensis*) in High-fat Diet-induced Obese Mice. **Obesity**, v. 17, n. 12, p. 2127-2133, 2009. Wiley. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/oby.2009.158>>
- 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. Elsevier BV. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2011.01.003>>
- ATHAYDE, M. L.; COELHO, G. C.; SCHENKEL, E. P. Caffeine and theobromine in epicuticular wax of *Ilex paraguariensis* A. St.-Hil. **Phytochemistry**, v. 55, n. 7, p.853-857, 2000. Elsevier BV. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0031-9422\(00\)00324-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0031-9422(00)00324-1)>

BALKAU, B.; CHARLES, M. A. Comment on the provisional report from the WHO consultation. **Diabetic Medicine**, v. 16, n. 5, p. 442-443, 1999. Wiley. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1046/j.1464-5491.1999.00059.x>>

BALSAN, G. *et al.* Effect of yerba mate and green tea on paraoxonase and leptin levels in patients affected by overweight or obesity and dyslipidemia: a randomized clinical trial. **Nutrition Journal**, v. 18, n. 1, p. 1-10, 2019. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12937-018-0426-y>>

BIXBY, M. *et al.* **Ilex paraguariensis** extracts are potent inhibitors of nitrosative stress: A comparative study with green tea and wines using a protein nitration model and mammalian cell cytotoxicity. **Life Sciences**, v. 77, n. 3, p.345-358, 2005. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2004.11.030>>

BLUMENTHAL, M.; GOLDBERG, A.; BRINCKMANN, J. **Herbal medicine: expanded commission and monographs**. American Botanical Council, p. 249-252, 2000.

BLUM-SILVA, C. H. Qualitative and quantitative analysis data of the major constituents of *Ilex paraguariensis* leaves by UPLC-PDA and QTOF-MS. **Data in Brief**, v. 8, p. 295-299, 2016. Elsevier BV. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.dib.2016.05.022>>

BOADO, L. S.; FRETES, R. M.; BRUMOVSKY, L. A. Bioavailability and antioxidant effect of the *Ilex Paraguariensis* polyphenols. **Nutrition & Food Science**, v. 45, n. 2, p. 326-335, 2015. Emerald. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1108/nfs-08-2014-0079>>

BOAVENTURA, B. C. B. *et al.* Effect of yerba mate (*Ilex paraguariensis* A. St. Hil.) infusion obtained by freeze concentration technology on antioxidant status of healthy individuals. **Lwt - Food Science and Technology**, v. 62, n. 2, p.948-954, 2015. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.lwt.2015.02.028>>

BRACESCO, N. *et al.* Recent advances on *Ilex paraguariensis* research: Minireview. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 136, n. 3, p.378-384, 2011. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2010.06.032>>

BRAVO, L. *et al.* Hypocholesterolaemic and antioxidant effects of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) in high-cholesterol fed rats. **Fitoterapia**, v. 92, p.219-229, 2014. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2013.11.007>>

BRAVO, L.; GOYA, L.; LECUMBERRI, E. LC/MS characterization of phenolic constituents of mate (*Ilex paraguariensis*, St. Hil.) and its antioxidant activity compared to commonly consumed beverages. **Food Research International**, v.40, p.393-405, 2007.

CAHUÊ, F. *et al.* *Ilex paraguariensis*, exercise and cardioprotection: A retrospective analysis. **Journal of Functional Foods**, v. 53, p.105-108, 2019. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2018.12.008>>

CAMERON, A. J.; SHAW, J. E.; ZIMMET, P. Z. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 33, n. 2, p. 351-375, 2004. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2004.03.005>>

CARDOZO-JUNIOR, E. L.; MORAND, C. Interest of mate (*Ilex paraguariensis* A. St.-Hil.) as a new natural functional food to preserve human cardiovascular health – A review. **Journal of Functional Foods**, v. 21, p.440-454, 2016. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2015.12.010>>

CARVALHO, P. E. R. **Espécies florestais brasileiras: recomendações silviculturais, potencialidades e uso da madeira**. Colombo: CNPF/ EMBRAPA, p. 280-287, 1994.

CHOI, M. S. *et al.* Long-Term Dietary Supplementation with Yerba Mate Ameliorates Diet-Induced Obesity and Metabolic Disorders in Mice by Regulating Energy Expenditure and Lipid Metabolism. **Journal of Medicinal Food**, v. 20, n. 12, p. 1168-1175, 2017. Mary Ann Liebert Inc. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1089/jmf.2017.3995>>

CLEEMAN, J. I. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). **The Journal of the American Medical Association**, v. 285, n. 19, p. 2486-2497, 2001. American Medical Association (AMA). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>>

COELHO, G. C. **Teores de metilxantinas e saponinas e morfologia foliar de erva-mate (*Ilex paraguariensis* A. St.-Hil.) sob a influência de diferentes fatores ambientais e em diferentes variedades e populações**. 184 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2002.

CORDEIRO, A. M. *et al.* Revisão sistemática: uma revisão narrativa. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 34, n. 6, p. 428-431, 2007. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0100-69912007000600012>>

DAI, Y. *et al.* LOX-1, a bridge between GLP-1R and mitochondrial ROS generation in human vascular smooth muscle cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 437, n. 1, p. 62-66, 2013. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.06.035>>

DAVIGNON, J.; GANZ, P. Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. **Circulation**, v. 109, n. 23, p. 27-38, 2004. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000131515.03336.f8>>

DEFRONZO, R. A. *et al.* The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. **Journal of Clinical Investigation**, v. 55, n. 4, p.

845-855, 1975. American Society for Clinical Investigation. Disponível em:
<<http://dx.doi.org/10.1172/jci107996>>

DERMARDEROSIAN, A. **The Review of Natural products**. St Louis: Facts & Comparisons, p. 396-397, 2001.

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. Elsevier BV. Disponível em:
<<http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2006.07.003>>

DRESNER, A. *et al.* Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. **Journal of Clinical Investigation**, v. 103, n. 2, p. 253-259, 1999. American Society for Clinical Investigation. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1172/jci5001>>

ECKEL, R. H.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P. Z. The metabolic syndrome. **The Lancet**, Londres, v. 365, n. 9468, p. 1415-1428, 2005. Disponível em:
<<https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673605663787/fulltext>>

FERNANDES, C. E. F. *et al.* Phytochemical profile, antioxidant and hypolipemiant potential of *Ilex paraguariensis* fruit extracts. **Industrial Crops And Products**, v. 81, p.139- 146, 2016. Elsevier BV. Disponível em:
<<http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.11.078>>

FERREIRA, A. G.; AQUILA, M. E. A. Alelopatia: uma área emergente da ecofisiologia. **Revista Brasileira de Fisiologia Vegetal**, Porto Alegre, v. 12, p.175-204, 2000.

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. Wiley. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1573\(199702\)11:13.0.co;2-r](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1099-1573(199702)11:13.0.co;2-r)>

FILIP, R. *et al.* Análisis de las hojas y tallos de *Ilex argentina* Lillo. I. Xantinas. **Acta Farmacéutica Bonaerense**, v. 2, p. 87-90, 1983.

FILIP, R. *et al.* Mate substitutes or adulterants: study of xanthine content. **Phytotherapy Research**, v. 12, n. 2, p.129-131, 1998. Wiley. Disponível em:
<[http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1573\(199803\)12:23.0.co;2-1](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1099-1573(199803)12:23.0.co;2-1)>

FILIP, R. *et al.* Antioxidant activity of *Ilex paraguariensis* and related species. **Nutrition Research**, v. 20, n. 10, p.1437-1446, 2000. Elsevier BV. Disponível em:
<[http://dx.doi.org/10.1016/s0271-5317\(00\)80024-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0271-5317(00)80024-x)>

FILIP, R. *et al.* Phenolic compounds in seven South American *Ilex* species. **Fitoterapia**, v. 72, n. 7, p.774-778, 2001. Elsevier BV. Disponível em:
<[http://dx.doi.org/10.1016/s0367-326x\(01\)00331-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0367-326x(01)00331-8)>

FILIP, R. *et al.* Effect of *Ilex* extracts and isolated compounds on peroxidase secretion of rat submandibular glands. **Food and Chemical Toxicology**, v. 45, n. 4, p.649-655, 2007. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2006.10.014>>

FRIED, S. K.; BUNKIN, D. A.; GREENBERG, A. S. Omental and Subcutaneous Adipose Tissues of Obese Subjects Release Interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid1. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 83, n. 3, p. 847-850, 1998. The Endocrine Society. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.83.3.4660>>

FÖRSTERMANN, U.; MÜNDEL, T. Endothelial Nitric Oxide Synthase in Vascular Disease. **Circulation**, [S.L.], v. 113, n. 13, p. 1708-1714, 4 abr. 2006. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.105.602532>>

FURMAN, B. L. *et al.* Reduction of blood glucose by plant extracts and their use in the treatment of diabetes mellitus; discrepancies in effectiveness between animal and human studies. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 247, p.112264-112288, 2020. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2019.112264>>

GAMBERO, A.; RIBEIRO, M. The Positive Effects of Yerba Maté (*Ilex paraguariensis*) in Obesity. **Nutrients**, v. 7, n. 2, p.730-750, 2015. MDPI AG. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3390/nu7020730>>

GAO, H. *et al.* Beneficial effects of Yerba Mate tea (*Ilex paraguariensis*) on hyperlipidemia in high-fat-fed hamsters. **Experimental Gerontology**, v. 48, n. 6, p.572-578, 2013. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2013.03.008>>

GERBER, P. A. *et al.* Small, Dense LDL Particles Predict Changes in Intima Media Thickness and Insulin Resistance in Men with Type 2 Diabetes and Prediabetes – A Prospective Cohort Study. **Plos One**, v. 8, n. 8, p. 72763-72770, 2013. Public Library of Science (PLoS). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0072763>>

GIMBRONE, M. A.; GARCÍA-CARDEÑA, G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. **Circulation Research**, v. 118, n. 4, p. 620-636, 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1161/circresaha.115.306301>>

GOBAL, F. *et al.* Triad of Metabolic Syndrome, Chronic Kidney Disease, and Coronary Heart Disease with a Focus on Microalbuminuria. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 57, n. 23, p. 2303-2308, 2011. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.027>>

GOSMANN, G. *et al.* Triterpenoid Saponins from *Ilex paraguariensis*. **Journal Of Natural Products**, v. 58, n. 3, p.438-441, 1995. American Chemical Society (ACS). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/np50117a015>>

GOSMANN, G.; SCHENKEL, E. P.; SELIGNMANN, O. A New Saponin from Mate, *Ilex paraguariensis*. **Journal of Natural Products**, v. 52, n. 6, p.1367-1370, 1989. American Chemical Society (ACS). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/np50066a036>>

GUGLIUCCI, A. Antioxidant Effects of *Ilex Paraguariensis*: Induction of Decreased Oxidability of Human LDLin Vivo. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 224, n. 2, p.338-344, 1996. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.1996.1030>>

GUGLIUCCI, A.; STAHL, A. J. C. Low density lipoprotein oxidation is inhibited by extracts of *Ilex paraguariensis*. **Biochemistry & Molecular Biology International**, v.35, n.1, p 47- 56, 1995.

GUGLIUCCI, A. *et al.* Caffeic and chlorogenic acids in *Ilex paraguariensis* extracts are the main inhibitors of AGE generation by methylglyoxal in model proteins. **Fitoterapia**, v. 80, n. 6, p.339-344, 2009. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2009.04.007>>

HABTEMARIAM, S. The chemical and pharmacological basis of yerba maté (*Ilex paraguariensis* A.St.-Hil.) as potential therapy for type 2 diabetes and metabolic syndrome. **Medicinal Foods as Potential Therapies for Type-2 Diabetes and Associated Diseases**, p.943-983, 2019. Elsevier. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-08-102922-0.00024-9>>

HALFORD, J. C. G. *et al.* Serotonergic Anti-Obesity Agents. **Drugs**, v. 71, n. 17, p. 2247-2255, 2011. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2165/11596680-000000000-00000>>

HALL, J. E. *et al.* Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links. **Nature Reviews Nephrology**, v. 15, n. 6, p. 367-385, 2019. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41581-019-0145-4>>

HARBORNE, J. B. **Introduction to ecological biochemistry**. 3.ed. London: Academic Press, p. 387, 1988.

HARPAZ, E. *et al.* The effect of caffeine on energy balance. **Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology**, v. 28, n. 1, p. 1-10, 2017. Walter de Gruyter GmbH. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1515/jbcpp-2016-0090>>

HARRISON-WOOLRYCH, M. *et al.* QT interval prolongation associated with sibutramine treatment. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 61, n. 4, p. 464-469, 2006. Wiley. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02574.x>>

HARTMANN, T. Plant-derived secondary metabolites as defensive chemicals in herbivorous insects: a case study in chemical ecology. **Planta**, v. 219, n. 1, p.1-4,

2004. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00425-004-1249-y>>

HE, Y. *et al.* The multimerization and secretion of adiponectin are regulated by TNF- α . **Endocrine**, v. 51, n. 3, p. 456-468, 2015. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12020-015-0741-4>>

HECK, C. I.; MEJIA, E. G. de. Yerba Mate Tea (*Ilex paraguariensis*): A Comprehensive Review on Chemistry, Health Implications, and Technological Considerations. **Journal of Food Science**, v. 72, n. 9, p.138-151, 2007. Wiley. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1750-3841.2007.00535.x>>

HOTAMISLIGIL, G. S. *et al.* Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 91, n. 11, p. 4854-4858, 1994. Proceedings of the National Academy of Sciences. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.91.11.4854>>

HU H.-J. *et al.* Protective effects of hydrogen sulfide against angiotensin II-induced endoplasmic reticulum stress in HUVECs. **Molecular Medicine Reports**, v. 15, n. 4, p. 2213-2222, 2017. Spandidos Publications. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2017.6238>>

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, 2011. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2011.06.036>>

KANG, Y. *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. 23-29, 2012. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5625/lar.2012.28.1.23>>

KAWASOE, S. *et al.* Mechanism of the blood pressure-lowering effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in obese patients with type 2 diabetes. **Bmc Pharmacology and Toxicology**, v. 18, n. 1, p. 10-18, 2017. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5385592/>>

KESER, G. Inflammation-Induced Thrombosis: mechanisms, disease associations and management. **Current Pharmaceutical Design**, v. 18, n. 11, p. 1478-1493, 2012. Bentham Science Publishers Ltd. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2174/138161212799504731>>

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. 338-345, 2015. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12906-015-0859-1>>

KRAEGER, E. W.; COONEY, G. J. Free fatty acids and skeletal muscle insulin resistance. **Current Opinion in Lipidology**, v. 19, n. 3, p. 235-241, 2008. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1097/01.mol.0000319118.44995.9a>>

KRAEMER, K. H. *et al.* Matesaponin 5, a highly polar saponin from *Ilex paraguariensis*. **Phytochemistry**, v. 42, n. 4, p.1119-1122, 1996. Elsevier BV. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/0031-9422\(96\)00036-2](http://dx.doi.org/10.1016/0031-9422(96)00036-2)>

LANZETTI, M. *et al.* Mate tea reduced acute lung inflammation in mice exposed to cigarette smoke. **Nutrition**, v. 24, n. 4, p. 375-381, 2008. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2008.01.002>>

LAU, W. B. *et al.* Role of Adipokines in Cardiovascular Disease. **Circulation Journal**, v. 81, n. 7, p. 920-928, 2017. Japanese Circulation Society. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1253/circj.cj-17-0458>>

LEWIS, G. F.; STEINER, G. Acute Effects of Insulin in the Control of VLDL Production in Humans: implications for the insulin-resistant state. **Diabetes Care**, v. 19, n. 4, p. 390-393, 1996. American Diabetes Association. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.19.4.390>>

LIMA, M. E. de *et al.* Protective effect of Yerba mate (*Ilex paraguariensis* St. Hill.) against oxidative damage in vitro in rat brain synaptosomal/mitochondrial P2 fractions. **Journal of Functional Foods**, v. 34, p.447-452, 2017. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2017.05.026>>

LINDSAY, R. *et al.* Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. **The Lancet**, v. 360, n. 9326, p. 57-58, 2002. Elsevier BV. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)09335-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(02)09335-2)>

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. 2 ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, p. 90-91, 2008.

LÜCKEMEYER, D. D. *et al.* Effects of *Ilex paraguariensis* A. St. Hil. (Yerba Mate) on Herpes Simplex Virus Types 1 and 2 Replication. **Phytotherapy Research**, v. 26, n. 4, p.535-540, 2011. Wiley. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/ptr.3590>>

LUZ, A. B. G. *et al.* The anti-inflammatory effect of *Ilex paraguariensis* A. St. Hil (Mate) in a murine model of pleurisy. **International Immunopharmacology**, v. 36, p. 165-172, 2016. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2016.04.027>>

LUZ, A. B. G. **Estudo do efeito anti-inflamatório e imunomodulador da *Ilex paraguariensis* A. St. Hil e seus compostos majoritários no modelo da pleurisia induzida pela carragenina em camundongos**. 112 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2016.

- 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. Elsevier BV. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0944-7113\(99\)80014-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0944-7113(99)80014-2)>
- MARTINS, F. *et al.* Consumption of mate tea (*Ilex paraguariensis*) decreases the oxidation of unsaturated fatty acids in mouse liver. **British Journal Of Nutrition**, v. 101, n. 4, p.527-532, 2008. Cambridge University Press (CUP). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1017/s000711450802504x>>
- MCLELLAN, T. M.; CALDWELL, J. A.; LIEBERMAN, H. R. A review of caffeine's effects on cognitive, physical and occupational performance. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 71, p.294-312, 2016. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.09.001>>
- MEHTA, P. K.; GRIENGLING, K. K. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. **American Journal Of Physiology-Cell Physiology**, v. 292, n. 1, p. 82-97, 2007. American Physiological Society. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1152/ajpcell.00287.2006>>
- MILIOLI, E. M. *et al.* Effect of acute administration of hydroalcohol extract of *Ilex paraguariensis* St Hilaire (Aquifoliaceae) in animal models of Parkinson's disease. **Phytotherapy Research**, v. 21, n. 8, p.771-776, 2007. Wiley. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/ptr.2166>>
- MIRÓ, C. P.; FERREIRA, A. G.; AQUILA, M. E. A. Alelopatia de frutos de erva-mate (*Ilex paraguariensis*) no desenvolvimento do milho. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 33, n. 8, p.1261-1270, 1998.
- MONTANHA, J. A. **Estudo químico e biológico das saponinas de *Ilex paraguariensis* St. Hil Aquifoliaceae**. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1990.
- MORAIS, E. C. de *et al.* 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. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 57, n. 18, p. 8316-8324, 2009. American Chemical Society (ACS). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/jf901660g>>
- MOSIMANN, A. L. P.; WILHELM-FILHO, D.; SILVA, E. L. da. Aqueous extract of *Ilex paraguariensis* attenuates the progression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. **Biofactors**, v. 26, n. 1, p. 59-70, 2006. Wiley. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/biof.5520260106>>
- MÜLLER, V. *et al.* Evaluation of antiviral activity of South American plant extracts against herpes simplex virus type 1 and rabies virus. **Phytotherapy Research**, v. 21, n. 10, p.970-974, 2007. Wiley. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/ptr.2198>>

MURDOCH, C. E. *et al.* Role of endothelial Nox2 NADPH oxidase in angiotensin II-induced hypertension and vasomotor dysfunction. **Basic Research in Cardiology**, v. 106, n. 4, p. 527-538, 2011. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00395-011-0179-7>>

NEUFINGERL, N. *et al.* Effect of cocoa and theobromine consumption on serum HDL-cholesterol concentrations: a randomized controlled trial. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 97, n. 6, p. 1201-1209, 2013. Oxford University Press (OUP). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.112.047373>>

NIETO-VAZQUEZ, I. *et al.* Insulin resistance associated to obesity: the link TNF-alpha. **Archives of Physiology and Biochemistry**, v. 114, n. 3, p. 183-194, 2008. Informa UK Limited. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/13813450802181047>>

OHEM & HÖLZL. Some new investigations on *Ilex paraguariensis*: flavonoids and triterpenes. **Planta Medica**, vol 54, n 6, p 576; 1988.

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. American Chemical Society (ACS). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/jf8021404>>

OLIVEIRA, E. de *et al.* Treatment with *Ilex paraguariensis* (yerba mate) aqueous solution prevents hepatic redox imbalance, elevated triglycerides, and microsteatosis in overweight adult rats that were precociously weaned. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 51, n. 6, p. 1-10, 2018. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/1414-431x20187342>>

OLIVEIRA, L. V. A. *et al.* Prevalência da Síndrome Metabólica e seus componentes na população adulta brasileira. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. 11, p. 4269-4280, 2020. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/1413-812320202511.31202020>>

OÑATIBIA-ASTIBIA, A.; FRANCO, R.; MARTÍNEZ-PINILLA, E. Health benefits of methylxanthines in neurodegenerative diseases. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 61, n. 6, p. 1600670-1600713, 2017. Wiley. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201600670>>

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.178-185, 2008. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2008.02.019>>

PERES, R. *et al.* HPLC-DAD-ESI/MS Identification and Quantification of Phenolic Compounds in *Ilex paraguariensis* Beverages and On-Line Evaluation of Individual Antioxidant Activity. **Molecules**, v. 18, n. 4, p. 3859-3871, 2013. MDPI AG. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3390/molecules18043859>>

PÉREZ-PÉREZ, A. et al. Role of leptin as a link between metabolism and the immune system. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v. 35, p. 71-84, 2017. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2017.03.001>>

PIMENTEL, G. D. et al. Yerba mate extract (*Ilex paraguariensis*) attenuates both central and peripheral inflammatory effects of diet-induced obesity in rats. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 24, n. 5, p.809-818, 2013. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.04.016>>

PIO-CORRÊA, M. **Dicionário das Plantas Úteis do Brasil e das Exóticas Cultivadas**, Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, v. 4, p. 138-143, 1978.

PLOMGAARD, P. et al. Tumor Necrosis Factor-alpha Induces Skeletal Muscle Insulin Resistance in Healthy Human Subjects via Inhibition of Akt Substrate 160 Phosphorylation. **Diabetes**, v. 54, n. 10, p. 2939-2945, 2005. American Diabetes Association. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.54.10.2939>>

POSTUMA, R. B. et al. Caffeine for treatment of Parkinson disease: A randomized controlled trial. **Neurology**, v. 79, n. 7, p.651-658, 2012. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0b013e318263570d>>

PROCACCINI, C. et al. Leptin as immune mediator: interaction between neuroendocrine and immune system. **Developmental & Comparative Immunology**, v. 66, p. 120-129, 2017. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.dci.2016.06.006>>

QUINZII, C. M. et al. Reactive oxygen species, oxidative stress, and cell death correlate with level of CoQ 10 deficiency. **The FASEB Journal**, v. 24, n. 10, p. 3733-3743, 2010. Wiley. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1096/fj.09-152728>>

RANILLA, L. G. et al. Phenolic compounds, antioxidant activity and *in vitro* inhibitory potential against key enzymes relevant for hyperglycemia and hypertension of commonly used medicinal plants, herbs and spices in Latin America. **Bioresource Technology**, v. 101, n. 12, p.4676-4689, 2010. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.biortech.2010.01.093>>

RAMIREZ-MARES, M. V.; CHANDRA, S.; MEJIA, E. G. de. In vitro chemopreventive activity of *Camellia sinensis*, *Ilex paraguariensis* and *Ardisia compressa* tea extracts and selected polyphenols. **Mutation Research/fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 554, n. 1-2, p.53-65, 2004. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2004.03.002>>

RATES, S. M. Metilxantinas. In C. M. O. Simões, E. P. Schenkel, G. Gosmann, J. C. P. Mello, L. A. Mentz, & P. R. Petrovick (Eds.), **Farmacognosia e da Planta ao Medicamento**, 885 - 901. Porto Alegre, Brasil: Editora da UFRG/ Editora da UFSC, 2010.

REGINATTO, F. H. et al. Methylxanthines accumulation in *Ilex* species - caffeine and theobromine in erva-mate (*Ilex paraguariensis*) and other *Ilex* species. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 10, n. 6, p.443-446, 1999. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0103-50531999000600004>>

RICCO, R. A. et al. Estudio comparativo de flavonoides em seis especies austrosudamericana del gênero *Ilex*. **Acta Farmacéutica Bonaerense**, v.10, n.1, p.29-35, 1991.

RIVELLI, D. P. et al. Simultaneous determination of chlorogenic acid, caffeic acid and caffeine in hydroalcoholic and aqueous extracts of *Ilex paraguariensis* by HPLC and correlation with antioxidant capacity of the extracts by DPPH· reduction. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 2, p.215-222, 2007. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s1516-93322007000200007>>

ROCHA, D. S. et al. Effect of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) extract on the metabolism of diabetic rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 105, p.370-376, 2018. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.132>>

ROCHLANI, Y. et al. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. **Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease**, v. 11, n. 8, p. 215-225, 2017. SAGE Publications. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1177/1753944717711379>>

SAKLAYEN, M. G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. **Current Hypertension Reports**, v. 20, n. 2, p. 1-8, 2018. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>>

SAMSON, S. L.; GARBER, A. J. Metabolic Syndrome. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 43, n. 1, p. 1-23, 2014. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.009>>

SANTOS, L. P. dos et al. Antioxidant polymeric nanoparticles containing standardized extract of *Ilex paraguariensis* A. St.-Hil. for topical use. **Industrial Crops and Products**, v. 108, p.738-747, 2017. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.07.035>>

SANTOS, R. I. dos. Metabolismo Básico e Origem dos Metabólitos Secundários. In: SIMÕES, C. M. O. et al. (Org.). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6. ed. Florianópolis: Editora da UFSC/Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2010. p.323-354.

SAVAGE, D. B.; PETERSEN, K. F.; SHULMAN, G. I. Disordered Lipid Metabolism and the Pathogenesis of Insulin Resistance. **Physiological Reviews**, v. 87, n. 2, p. 507-520, abr. 2007. American Physiological Society. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00024.2006>>

SCHENKEL, E. P. *et al.* Saponins from maté (*Ilex paraguariensis*) and the other South American *Ilex* species: Ten years research on *Ilex* saponins. **Ciência e Cultura**, v.49, n.5-6, p.359-363, 1997.

SCHINELLA, G. R. *et al.* Antioxidant Effects of an Aqueous Extract of *Ilex paraguariensis*. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 269, n. 2, p.357-360, 2000. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.2000.2293>>

SCHINELLA, G.; FANTINELLI, J. C.; MOSCA, S. M. Cardioprotective effects of *Ilex paraguariensis* extract: evidence for a nitric oxide-dependent mechanism. **Clinical Nutrition**, v. 24, n. 3, p.360-366, 2005. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2004.11.013>>

SCHUCHMANN, C. E. Z. **Ações para a formulação de um protocolo de rastreabilidade de erva-mate**. 2002. 94 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Agronegócios, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2002.

SERAVALLE, G.; GRASSI, G. Sympathetic Nervous System, Hypertension, Obesity and Metabolic Syndrome. **High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention**, v. 23, n. 3, p. 175-179, 2016. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40292-016-0137-4>>

SILVA, C. H. B. da. **Influência da idade das folhas e da luminosidade nos teores de metilxantinas, ácido clorogênico, fenólicos totais e na atividade de captação de radicais livres de extratos aquosos de *Ilex paraguariensis* A. St. Hilaire**. 92 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2012.

SITIA, S. *et al.* From endothelial dysfunction to atherosclerosis. **Autoimmunity Reviews**, v. 9, n. 12, p. 830-834, 2010. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2010.07.016>>

SOUZA, L. M. de *et al.* Comprehensive analysis of maté (*Ilex paraguariensis*) compounds: Development of chemical strategies for matesaponin analysis by mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1218, n. 41, p.7307-7315, 2011. Elsevier BV. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2011.08.047>>

STEINBERG, H. O. *et al.* Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. **Journal of Clinical Investigation**, v. 94, n. 3, p. 1172-1179, 1994. American Society for Clinical Investigation. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1172/jci117433>>

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. Pharmaceutical Society of Japan. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1248/cpb.57.257>>

TABÁK, A. G. *et al.* Low Serum Adiponectin Predicts 10-Year Risk of Type 2 Diabetes and HbA1c Independently of Obesity, Lipids, and Inflammation: whitehall II

study. **Hormone and Metabolic Research**, v. 41, n. 08, p. 626-629, 2009. Georg Thieme Verlag KG. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1216359>>

TOOKE, J. E.; HANNEMANN, M. M. Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome. **Journal of Internal Medicine**, v. 247, n. 4, p. 425-431, 2000. Wiley. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2796.2000.00671.x>>

TURNER, S. *et al.* Evaluation of the antioxidant activity and polyphenols content of *Ilex paraguariensis* (mate) during industrialization. **Advance Journal of Food Science and Technology**, v.3 (1), p. 23-30, 2011.

UMSCHEID, C. A.; MARGOLIS, D. J.; GROSSMAN, C. E. Key Concepts of Clinical Trials: A Narrative Review Conflict of Interest Statement. **Postgrad Med**, v. 123, n. 5, p. 194-204, 2011.

VALERGA, J.; RETA, M.; LANARI, M. C. Polyphenol input to the antioxidant activity of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) extracts. **Lwt - Food Science and Technology**, v. 45, n. 1, p.28-35, 2012. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.lwt.2011.07.022>>

VASCONCELLOS, F. C. F. **Os impactos da criação do Mercosul no mercado de erva-mate no Rio Grande do Sul**. 2012. 66 f. TCC (Graduação) - Curso de Ciências Econômicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

VERGÈS, B. Pathophysiology of diabetic dyslipidemia: where are we?. **Diabetologia**, v. 58, n. 5, p. 886-899, 2015. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-015-3525-8>>

WALLACE, A. M. *et al.* Plasma Leptin and the Risk of Cardiovascular Disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). **Circulation**, v. 104, n. 25, p. 3052-3056, 2001. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1161/hc5001.101061>>

WANG, X. *et al.* ROS Promote ox-LDL-induced platelet activation by up-regulating autophagy through the inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 50, n. 5, p. 1779-1793, 2018. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/FullText/494795>>

WEISS, R. *et al.* Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 350, n. 23, p. 2362-2374, 3 jun. 2004. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa031049>.

WICHTL, M. **Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals: A handbook for practice on a scientific basis**. 3. ed. Boca Raton: CRC, p. 366-368, 2003.

WINK, M. Introduction: Biochemistry, Physiology and Ecological Functions of Secondary Metabolites. **Biochemistry of Plant Secondary Metabolism**, p.1-19,

2010. Wiley-Blackwell. Disponível em:
<<http://dx.doi.org/10.1002/9781444320503.ch1>>

WISSE, B. E. The inflammatory syndrome: The role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. **Journal of The American Society of Nephrology**, v. 15, n. 11, p. 2792-2800, 2004. Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15504932/>>

YU, S. *et al.* Yerba mate (*Ilex paraguariensis*) improves microcirculation of volunteers with high blood viscosity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Experimental Gerontology**, v. 62, p. 14-22, 2015. Elsevier BV. Disponível em:
<<http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2014.12.016>>

YUAN, H. *et al.* NADPH Oxidase 2-Derived Reactive Oxygen Species Mediate FFAs-Induced Dysfunction and Apoptosis of β -Cells via JNK, p38 MAPK and p53 Pathways. **Plos One**, v. 5, n. 12, p. 197-220, 2010. Public Library of Science (PLoS). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0015726>>

ZAYNAB, M. *et al.* Role of secondary metabolites in plant defense against pathogens. **Microbial Pathogenesis**, v. 124, p.198-202, 2018. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2018.08.034>>

ZAPATA, F. J. *et al.* Caffeine, but not other phytochemicals, in mate tea (*Ilex paraguariensis* St. Hilaire) attenuates high-fat-high-sucrose-diet-driven lipogenesis and body fat accumulation. **Journal of Functional Foods**, v. 64, p. 103646-103659, 2020. Elsevier BV. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2019.103646>>

ZUANAZZI, J. A.S.; MONTANHA, J. B. Flavonóides. In: SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P., *et al.* (Eds.). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Florianópolis: Editora da UFSC/Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2007. p. 577-614.