

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS

Bruna Neves Sigal

**Consumo de erva mate e chá verde e seus benefícios sobre a obesidade e suas  
comorbidades**

Florianópolis

2020

Bruna Neves Sigal

**Consumo de erva mate e chá verde e seus benefícios sobre a obesidade e suas  
comorbidades**

Trabalho 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 Bacharel em Farmácia.  
Orientadora: Profa. Dra. Fabíola Branco Filippin Monteiro

Florianópolis

2020

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

Sigal, Bruna Neves

Consumo de erva mate e chá verde e seus benefícios sobre a obesidade e suas comorbidades / Bruna Neves Sigal ; orientadora, Fabíola Filippin Monteiro, 2020.  
62 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. Tecido adiposo. 3. Ilex paraguariensis. 4. Camellia sinensis. I. Monteiro, Fabíola Filippin . II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

Bruna Neves Sigal

**Consumo de erva mate e chá verde e seus benefícios sobre a obesidade e suas comorbidades**

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de “Farmacêutico” e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia

Florianópolis, 11 de dezembro de 2020.

---

Prof<sup>a</sup> Dra. Mareni Rocha Farias  
Coordenadora do Curso

**Banca Examinadora:**

---

Prof<sup>a</sup> Dra. Fabíola Branco Filippin Monteiro  
Orientadora  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof<sup>a</sup> Dra. Christiane Meyre da Silva Bittencourt  
Avaliadora  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof<sup>a</sup> Dra. Beatriz Garcia Mendes Borba  
Avaliadora  
Universidade Federal de Santa Catarina

Este trabalho é dedicado aos meus colegas, à minha família, aos meus professores e amigos que fizeram parte da minha caminhada até aqui. Agradeço à Universidade Federal de Santa Catarina por se manter oferecendo um ensino público, gratuito de qualidade.

## RESUMO

A obesidade é definida como o acúmulo excessivo de gordura, e é representada por um IMC  $> 30 \text{ kg/m}^2$ . Esta condição pode levar ao desenvolvimento de inúmeras comorbidades, como diabetes, doenças hepáticas e cardiovasculares, hipertensão e problemas metabólicos, entre outros. A prevalência da obesidade tem aumentado muito nas últimas décadas, devido a fatores como a mudança no tipo de alimentação consumido pela população e o estilo de vida cada vez mais sedentário que as facilidades tecnológicas nos proporcionam. Com isso, tem surgido cada vez mais interesse em se estudar novos agentes farmacológicos que possam atuar ajudando a manejar a obesidade, com destaque para o uso de produtos naturais. A erva mate (*Ilex paraguariensis*) e o chá verde (*Camellia sinensis*) têm sido muito estudados por demonstrarem efeitos positivos no metabolismo. Diante o amplo uso destas duas plantas, realizou-se uma revisão narrativa sobre o efeito do consumo de ambas as plantas sobre a obesidade e suas comorbidades, incluindo estudos em animais e humanos. Foram feitas pesquisas nas bases de dados Pubmed, Science Direct, Scielo e Google Acadêmico com palavras chave que relacionam obesidade e algumas das suas comorbidades mais comuns e as plantas mencionadas. Com esta pesquisa concluiu-se que tanto a erva mate quanto o chá verde podem ser consumidos para o auxílio do tratamento que indivíduos que apresentam as condições mencionadas, pois foram demonstrados efeitos sobre a diminuição do ganho de peso e tecido adiposo, melhora no perfil lipídico, aumento do gasto de energia e da expressão de genes relacionados à termogênese, melhora da capacidade antioxidante do sangue, aumento da saciedade e melhora no metabolismo da glicose, faltando apenas estudos mais aprofundados sobre a determinação de protocolos a serem seguidos para este fim, já que há mais de uma maneira de consumo das plantas que resulta em benefícios ao organismo.

**Palavras-chave:** Tecido adiposo. *Ilex paraguariensis*. *Camellia sinensis*.

## ABSTRACT

Obesity is defined as excessive fat storage, and it is represented by a BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>. This condition can lead to the development of many comorbidities, such as diabetes, hepatic and cardiovascular diseases, hypertension and metabolic conditions, among others. The prevalence of obesity has increased in the past decades due to factors such as the type of nourishment consumed by the population and the sedentary lifestyle the technological advances provide. With that in mind, there has been more interest in researching new pharmacological agents that may help in the management of obesity, especially natural agents. Yerba mate (*Ilex paraguariensis*) and green tea (*Camellia sinensis*) have been receiving great interest for showing many positive metabolic effects. Given the wide use of these plants, a narrative review about the effects of the consumption of both yerba mate and green tea on obesity and its comorbidities was performed, including studies in animals and humans. Research was performed on Pubmed, Science Direct, Scielo and Google Scholar databases, in which keywords that correlate obesity and its most common comorbidities with both plants were used. With this research it was possible to conclude that both yerba mate and green tea may be used to assist the treatment of individuals that present the mentioned conditions, since it was demonstrated that the plants had positive effects on weight and adipose tissue gain, improvement of the lipid profile, increase of energy expenditure and expression of genes related to thermogenesis, improvement of the serum total antioxidant capacity, increase of satiety and improvement of the glucose metabolism, lacking only for more specific studies for the determination of guidelines to be followed for this type of treatment, since there is more than one way of consuming these plants that result in the mentioned benefits.

**Keywords:** Adipose tissue. *Ilex paraguariensis*. *Camellia sinensis*.

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 – Fórmula de Índice de Forma Corporal.	16
Figura 2 – Principais regiões onde a erva mate é cultivada.	21
Figura 3 - Estrutura das xantinas presentes no chá mate.	23
Figura 4 - Estrutura dos derivados cafeoil presentes no chá mate.	24
Figura 5 - Estrutura básica de uma saponina.	25
Figura 6 - Etapas do processamento dos tipos de chá produzidos a partir da <i>C. sinensis</i> .	33
Figura 7 - Estrutura básica dos flavonoides.	34
Figura 8 - Estruturas das quatro principais catequinas presentes no chá verde.	35
Figura 9 - Principais flavonóis presentes no chá verde.	35

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Valores de Referência para a Classificação de Obesidade.	16
Tabela 2 - Polifenóis no chá verde, chá preto e chá mate.	23
Tabela 3 - Exposição dos resultados encontrados.	44

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ACAT - acil-CoA:colesterol aciltransferase

ACC - Acetil-CoA-Carboxilase

ALT - Alanina aminotransferase

AMPK - Proteína quinase ativada por AMP

AST - Aspartato aminotransferase

CC - Circunferência da cintura

CIDEA - Ativador de morte celular

COMT - Catecol-O-metiltransferase

CPT-1 - Carnitina palmitoil transferase I

DHGNA - Doença hepática gordurosa não alcoólica

DM2 - Diabetes mellitus tipo 2

EC - Epicatequina

ECG - Epicatequina-3-galato

EGC - Epigalocatequina

EGCG - Epigalocatequina-3-galato

EHNA - Esteatohepatite não alcoólica

FAS - Ácido graxo sintase

GLUT4 - Transportador de glicose 4

GSH - Glutathiona

IFC - Índice de forma corporal

IMC - Índice de massa corporal

MDA - malonaldeído

MCP-1 - Proteína quimiotática de monócitos-1

NE - Norepinefrina

OBMS - Obesidade metabolicamente saudável

OMNS - Obesidade metabolicamente não saudável

OMS - Organização mundial da saúde

OPN - Obesidade de peso normal

PAP - Fosfatase ácida prostática

PGC1- $\alpha$  - Co-ativador-1 tipo alfa do receptor ativado por proliferador de peroxissoma

PNMO - Peso normal metabolicamente obeso

PON-1 - Paraoxonase-1

PPAR- $\alpha$  - Receptores ativados por proliferadores peroxissomais do tipo alfa

PPAR- $\gamma$  - Receptores ativados por proliferadores peroxissomais do tipo gama

PPO - Polifenoloxidase

RCQ - Relação cintura / quadril

SGLT1 - Proteínas de transporte de sódio-glicose

TAB - Tecido adiposo branco

TABe - Tecido adiposo bege

TAM - Tecido adiposo marrom

TNF- $\alpha$  - Fator de necrose tumoral alfa

TRAP - Capacidade antioxidante total do soro

TTG - Teste de tolerância à glicose

**SUMÁRIO**

<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>13</b>
TECIDO ADIPOSEO	13
OBESIDADE	14
<b>OBJETIVOS</b>	<b>19</b>
OBJETIVO GERAL	19
OBJETIVO ESPECÍFICO	19
<b>METODOLOGIA</b>	<b>20</b>
<b>REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>21</b>
ILEX PARAGUARIENSIS	21
Características, processamento e composição química	21
Efeitos hepáticos	25
Efeitos sobre o tecido adiposo e a obesidade	26
Efeitos sobre a glicose e a insulina	27
Efeitos sobre o estresse oxidativo	28
Efeitos sobre o perfil lipídico	30
CAMELLIA SINENSIS	31
Características, processamento e composição química	31
Efeitos sobre o tecido adiposo e a obesidade	36
Efeitos sobre a glicose e a insulina	39
Efeitos sobre o estresse oxidativo	40
Efeitos sobre o perfil lipídico	41
<b>CONCLUSÃO</b>	<b>43</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>45</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 TECIDO ADIPOSEO

O tecido adiposo é composto por uma variedade de células, sendo as principais e mais abundantes, os adipócitos (FANTUZZI, 2005). Além dos adipócitos, ele é constituído pela fração estromovascular, onde há a presença de outros tipos de células, entre elas, fibroblastos, pré-adipócitos e macrófagos, que constituem cerca de 10% do tecido adiposo (BERG e SCHERER, 2005).

Atualmente, três tipos de tecido adiposo são conhecidos, incluindo o tecido adiposo branco (TAB), tecido adiposo marrom (TAM) e tecido adiposo bege (TABe). Sendo a principal reserva de energia em mamíferos, o TAB tem como principal função estocar triacilgliceróis para lipólise, e dessa forma fornecer ácidos graxos para outros órgãos quando as outras fontes de energia se esgotam (AHMADIAN et al., 2009). As descobertas das adipocinas adiponectina e da leptina levaram ao reconhecimento do tecido adiposo como um órgão endócrino. Muitas outras adipocinas foram identificadas desde então e muito se tem descoberto sobre as funções deste órgão. Além de proteínas, como TNF- $\alpha$  (Fator de necrose tumoral alfa), IL-6 (Interleucina 6), MCP-1 (Proteína quimiotática de monócitos-1), entre outras (FANTUZZI, 2005), também ocorre a liberação de RNAs não codificantes e vesículas extracelulares, por exemplo, a partir deste órgão (FUNCKE e SCHERER, 2019). Ao longo dos últimos anos, a resposta inflamatória tem sido muito associada ao ganho de peso, às complicações relacionadas à resistência à insulina e ao risco cardiovascular (ROSS, 1999; BASTARD et al., 2006; YANG et al., 2006).

O TAM, diferentemente do TAB, é um órgão altamente vascularizado e rico em mitocôndrias (COHEN e SPIEGELMAN, 2015), que produz energia principalmente na forma de calor (KLAUS, 1997). As mitocôndrias do TAM são ricas em uma proteína chamada UCP-1 (*uncoupling protein-1*), que permite a produção de calor interrompendo o fluxo de elétrons da cadeia respiratória (SIDOSSIS et al., 2015; POEKES et al., 2015). A ablação genética da ativação do TAM favorece o desenvolvimento da obesidade, enquanto a ativação da termogênese do TAM tem sido relacionada ao aumento do gasto de energia, menor adiposidade e concentrações plasmáticas reduzidas de lipídeos, contribuindo para uma melhor homeostase de energia (POEKES et al., 2015). O reconhecimento de que um TAM funcional está presente em humanos adultos fornece uma perspectiva de que a sua presença e/ou função

pode ser aumentada para melhorar o balanço de energia na obesidade, logo, o seu estímulo tem sido considerado um alvo atrativo para o tratamento da obesidade e seus distúrbios metabólicos relacionados (NEYRINCK et al., 2017).

Recentemente, novas pesquisas têm focado em outro tipo de tecido adiposo, o TABe, que também foi identificado como outro potencial candidato para o tratamento da obesidade por causa da sua capacidade de oxidar glicose e promover lipólise para produzir calor (NEDERGAARD e CANNON, 2014). O TABe, que normalmente era visto como TAB, é uma forma relativamente nova de tecido adiposo derivada do TAB (VITALI et al., 2012). Apesar de o TABe e o TAB serem derivados das mesmas células precursoras e possuírem diferente assinatura genética do TAM (WU et al, 2012; SEALE et al., 2008; SHARP et al., 2012), o tecido adiposo bege é similar ao TAM no sentido de que possui mais mitocôndrias e maior expressão de genes de lipólise e termogênese que o TAB (WU et al., 2013). Em relação ao TAB, o TABe possui maior expressão genética de proteínas UCP-1, CIDEA (*cell death activator*), e CPT-1 (*carnitine palmitoyltransferase-1*) (SEALE et al., 2008; KAJIMURA et al., 2009; ROSELL et al, 2014).

## 1.2 OBESIDADE

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define obesidade como um acúmulo excessivo de gordura. Ter sobrepeso pode levar ao desenvolvimento de diabetes e suas comorbidades, assim como a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), eventos cardiovasculares, hipertensão, derrame e algumas formas de câncer e até desordens musculoesqueléticas, incluindo osteoartrite. O risco de desenvolvimento dessas condições aumenta mesmo quando há sobrepeso, e se torna mais sério conforme aumenta o Índice de Massa Corporal (IMC) (WHO, 2003). Pesquisas mais recentes mostram que indivíduos obesos também apresentam mais risco de hospitalização e mortalidade para COVID-19 (POPKIN et. al., 2020)

O desenvolvimento da obesidade é caracterizado pelo aumento no número de células do tecido adiposo (hiperplasia) e / ou o acúmulo de lipídeos intracelulares que resulta no aumento de tamanho dos adipócitos (hipertrofia), resultado da proliferação e diferenciação celular (HYVÖNEN e SPALDING, 2014). Estes processos são regulados por fatores endócrinos, genéticos, metabólicos, neurológicos, farmacológicos, ambientais e nutricionais (KOPELMAN e ALBON, 1997).

Apesar de o fator genético ter papel importante no desenvolvimento da obesidade, os fatores ambientais, como a dieta, também ajudam muito a induzir um balanço de energia positivo, levando à obesidade. Uma dieta rica em lipídeos e carboidratos, e não praticar atividade física são dois dos principais fatores ambientais que contribuem para o desenvolvimento da obesidade e suas comorbidades (CHOI et al., 2017).

Na obesidade, há uma transmigração de monócitos vindos da medula óssea, e subsequentemente a um aumento no número de macrófagos residentes no tecido adiposo, alguns dos quais se fundem para formar células gigantes multinucleadas, além disso, os macrófagos presentes no TAB de indivíduos obesos produzem mais quimiocinas quando comparados com os presentes no tecido adiposo de indivíduos não obesos (FANTUZZI, 2005).

Uma das citocinas secretadas pelo tecido adiposo é o TNF- $\alpha$  (HOTAMISLIGIL et al., 1995), que está muito expresso em indivíduos obesos e induz resistência à insulina (HOTAMISLIGIL, 1999). Já a adiponectina, está menos expressa em indivíduos obesos e/ou com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (WEYER et al., 2001; ARITA et al., 1999; HOTTA et al., 2000; YANG et al., 2001). A adiponectina melhora a ação hepática a insulina (BERG et al., 2001), inibe a produção endógena de glicose (COMBS et al., 2001) e em doses fisiológicas, já mostrou ser capaz de reverter a resistência à insulina em animais obesos (YAMAUCHI et al., 2001). Já foi demonstrado que o TNF- $\alpha$  induz resistência à insulina interferindo diretamente com a sua sinalização (FEINSTEIN et al., 1993; HOTAMISLIGIL et al., 1994), e também diminuindo produção de adiponectina via ação parácrina (HECTOR et al., 2007) no tecido adiposo (YAMAUCHI et al., 2001; BERG et al., 2001; COMBS et al., 2001).

Na prática clínica, a obesidade atualmente é diagnosticada pela medida do IMC, uma medida de gordura corporal baseada no peso em relação à altura. Independentemente de idade e gênero, a obesidade é dividida em classes, de acordo com o aumento do IMC, como mostra a Figura 1.

De fato, somente com os dados de IMC não é possível a distinção entre a massa muscular e a massa de tecido adiposo, tampouco a localização destes tecidos. O acúmulo de tecido adiposo de localização abdominal (tecido adiposo visceral) está mais associado a risco cardiovascular e outras doenças crônicas do que outras localizações (RIBEIRO FILHO et al., 2006). Muitos estudos têm sugerido o uso de outras medidas antropométricas para melhor avaliar a quantidade de tecido adiposo visceral, como a circunferência da cintura (CC) (MAKKI et al., 2013) e a relação cintura/quadril (RCQ) (PISCHON et al., 2008). Atualmente,

a medida da CC já é recomendada desde a classe de sobrepeso com valores de referência apresentados na Figura 1. Krakauer e Krakauer (2012) propuseram um novo algoritmo para determinar a melhor essa distribuição, o Índice de Forma Corporal (IFC) (Figura 2), que é baseado na CC, peso e altura. Um alto IFC representa uma CC maior que a esperada para uma certa altura e peso, e está associado a uma maior distribuição central de tecido adiposo (KRAKAUER e KRAKAUER, 2012).

Tabela 1 – Valores de Referência para a Classificação de Obesidade.

<b>Classificação pelo IMC (OMS)</b>	
IMC < 18,5 kg/m <sup>2</sup>	Subpeso
IMC 18,5 - 24,9 kg/m <sup>2</sup>	Peso Normal
IMC 25 - 29,9 kg/m <sup>2</sup>	Sobrepeso
IMC 30 - 34,9 kg/m <sup>2</sup>	Obesidade Grau I
IMC 35 - 39,9 kg/m <sup>2</sup>	Obesidade Grau II
IMC > 39,9 kg/m <sup>2</sup>	Obesidade Grau III (Mórbida)
<b>Circunferência da Cintura (CC)</b>	
Homens	< 102 cm
Mulheres	< 88 cm
<b>Relação Cintura / Quadril (RCQ)</b>	
Homens	< 0,9
Mulheres	< 0,85

Fonte: Adaptado de VECCHIÉ et al., 2018

Figura 1 – Fórmula de Índice de Forma Corporal.

$$IFC = \frac{CC}{\text{IMC}^{\frac{2}{3}} \text{ALTURA}^{\frac{1}{2}}}$$

Fonte: Adaptado de Krakauer e Krakauer (2012)

A obesidade inclui muitos fenótipos diferentes dentro da mesma categoria de IMC. Por exemplo, existe um fenótipo conhecido como obesidade metabolicamente saudável

(OBMS), que se refere a um grupo de indivíduos no qual um alto IMC está associado a um perfil metabólico saudável, caracterizado por uma alta sensibilidade à insulina, perfil lipídico favorável, baixas concentrações de citocinas pró inflamatórias tanto no soro quanto no tecido adiposo (PRIMEAU et al., 2011; NAUKKARINEN et al., 2014) e menor quantidade de tecido adiposo visceral quando comparados a indivíduos com fenótipo de obesidade metabolicamente não saudável (OMNS) (PRIMEAU et al., 2011). A existência de tal categoria aparenta estar relacionada a um maior nível de atividade física, e conseqüentemente a uma distribuição mais favorável de tecido adiposo (ORTEGA et al., 2015)

Em contrapartida, existe também o fenótipo peso normal metabolicamente obeso (PNMO), que representa um subgrupo caracterizado pelos mesmos fatores de risco cardiovascular de indivíduos obesos apesar do peso considerado adequado pelo IMC (ROMERO-CORRAL et al., 2009), maior percentual de tecido adiposo visceral, hiperinsulinemia e menor sensibilidade à insulina, dislipidemia e maiores concentrações plasmáticas de citocinas pró inflamatórias (HYUN et al., 2008). Esses pacientes são em média mais velhos e geralmente fumantes (WILDMAN, 2008). O fenótipo obesidade de peso normal (OPN) apresenta massa de gordura > 30% apesar de apresentar IMC considerado normal. A diferença dessa categoria para a PNMO é que estes pacientes não apresentam sinais metabólicos (DE LORENZO et al., 2006).

Por causa da falta de uma definição uniforme e de uma subestimação do risco cardiovascular, tanto pelos pacientes quanto pelos médicos, a percentagem de pacientes PNMO não diagnosticados permanece alta. Nesse contexto, tem sido demonstrado que entre pacientes com peso considerado adequado pelo IMC, cerca de 29% são na verdade considerados obesos quanto à quantidade de gordura corporal (GOMEZ-AMBROSI et al., 2011).

Existem dois tipos principais de diabetes: a diabetes tipo 1, ou insulino-dependente, que é causada pela falha do pâncreas em produzir insulina devido à perda de células beta, e a diabetes tipo 2, que está associada a resistência à insulina, condição na qual as células não conseguem responder adequadamente à insulina (WHO, 2020). Aproximadamente 85% das pessoas com diabetes são portadoras de DM2, e 90% desses indivíduos são obesos ou tem sobrepeso. Logo, um diagnóstico correto e um manejo efetivo, que envolve uma gama de estratégias de longo prazo, incluindo um suporte ambiental para dietas saudáveis e atividade física regular, são importantes para indivíduos de grupos de risco a desenvolver obesidade (OI et al., 2011).

A comunidade científica está constantemente procurando novas moléculas ou compostos derivados de plantas que possam ser utilizados para prevenir ou tratar o sobrepeso e a obesidade. Recentemente, tem surgido grande interesse no chá verde, pois esta bebida tem mostrado muitos potenciais benefícios à saúde, podendo também melhorar aspectos relacionados ao balanço de energia, que, em conjunto, resultam em perda de peso e tecido adiposo (BASU et al., 2013; SAE-TAN et al., 2011).

Alguns estudos também sugerem que o chá mate tem efeitos hipocolesterolêmicos e hepatoprotetores (CHANDRA e DE MEIJA, 2004), atenua a resposta inflamatória causada pela fumaça do cigarro (LANZETTI et al., 2008), é benéfico ao sistema cardiovascular (GÖRGEN et al., 2005), protege contra a oxidação do DNA e tem papel importante na proteção contra lipoperoxidação de lipoproteínas de baixa densidade (MENINI et al., 2007).

Com uma prevalência crescente ao longo das últimas décadas, muitas pesquisas têm focado na obesidade, tanto no diagnóstico correto de suas apresentações, quanto no manejo e na procura de novas formas para auxiliar no tratamento. Logo, este trabalho tem o intuito de reunir as principais evidências dos benefícios do consumo do chá verde e do chá mate em relação à obesidade e suas comorbidades.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Fazer uma revisão narrativa da literatura sobre *Camellia sinensis* e *Ilex paraguariensis* e descrever seus efeitos benéficos sobre a obesidade e suas principais comorbidades.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as plantas estudadas, seu processamento, suas características e principais compostos químicos presentes;
- Realizar busca de artigos através de palavras chave que relacionem o uso da erva mate e do chá verde à obesidade e suas comorbidades;
- Descrever os efeitos de cada planta sobre obesidade induzida em animais;
- Descrever os efeitos de cada planta em estudos conduzidos em humanos.

### 3 METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão narrativa em que buscas foram feitas nas bases de dados Pubmed, Science Direct, Scielo e Google Acadêmico. Foram pesquisados estudos em animais e humanos com as plantas estudadas e sua relação com a obesidade e o tecido adiposo por meio de pesquisas com combinações dos termos “Obesity”, “Adipose Tissue”, “Green Tea”, “*Camellia sinensis*”, “Mate Tea”, “Yerba Mate”, “*Ilex paraguariensis*”. Para busca de resultados mais específicos foram adicionados aos termos anteriores “Oxidative Stress”, “Insulin Resistance”, “Lipid Profile”, “Liver” entre outros.

## 4 REVISÃO DA LITERATURA

### 4.1 ERVA MATE

#### 4.1.1 Características, processamento e composição química

*Ilex paraguariensis* A. St.-Hill., da família Aquifoliaceae, é uma árvore nativa da América do Sul usada para a produção do chá da erva mate. Sua ocorrência é endêmica, ou seja, ocorre exclusivamente em uma região geográfica restrita, que corresponde a parte dos estados brasileiros do Rio Grande do Sul, Paraná, Santa Catarina e Mato Grosso do Sul, à província de Misiones na Argentina e ao leste do Paraguai (GERHARDT, 2013). A Figura 3 mostra as principais regiões onde a erva mate é cultivada. As folhas frescas da erva mate passam por muitos estágios de processamento antes de estarem prontas para serem embaladas, o que envolve o sapeco, a secagem e geralmente também o envelhecimento (HECK e DE MEIJA, 2007). O sapeco consiste na passagem rápida da erva por um cilindro giratório que fornece um alto choque térmico, o que ajuda a erva a manter seu sabor e sua coloração, e a secagem, apesar de similar, ocorre numa temperatura bem menor e pode levar até algumas horas, processo que modifica suas características físicas e organolépticas (SOUZA, 2019).

Figura 2 – Principais regiões onde a erva mate é cultivada (demarcada em cinza).



Fonte: GERHARDT (2013)

Em muitos países, as folhas e pequenos galhos da erva mate são consumidos na forma de uma bebida similar ao chá depois do seu processamento, como o chimarrão (folhas verdes secas preparadas com água quente), o *tereré* (folhas verdes secas preparadas com água gelada) e o chá mate (folhas secas torradas preparadas com água quente) (CORREA, 2017).

Muitos compostos identificados no chá mate podem ser responsáveis pelos seus efeitos benéficos à saúde. Dentre eles, as duas classes de compostos mais presentes são os polifenóis e as xantinas, e também há presença de aminoácidos e minerais (POMILIO et al., 2002; ZAPOROZHETS et al. 2004).

Os polifenóis são uma classe de compostos que contém um ou mais grupos hidroxila ligados a um ou mais anéis aromáticos, e são considerados os principais compostos bioativos do chá mate, estando presentes também em outras bebidas, como por exemplo vinho e chá verde. Os polifenóis presentes na erva mate incluem o ácido caféico, os derivados cafeoil, o ácido clorogênico, o kaempferol, a quercetina, o ácido quínico, a rutina, entre outros (CARINI et al., 1998; CHANDRA e DE MEIJA, 2004; ATOUI et al, 2005; BASTOS et al., 2007; BRAVO et al., 2007). Já foi demonstrado que a variedade do mate e o grau de moagem, assim como a temperatura da infusão influenciam na concentração de polifenóis extraídos, por exemplo, uma infusão com água gelada (*tereré*) é capaz de extrair mais compostos fenólicos e metilxantinas que a infusão com água quente (*chimarrão*) (HECK e DE MEIJA, 2007; MEINHART et al., 2010). A concentração de polifenóis da erva mate também já mostrou ter uma forte correlação com a sua capacidade antioxidante (CHANDRA e DE MEIJA, 2004). A erva mate apresenta uma concentração de polifenóis um pouco maior que o chá verde, o que a proporciona uma maior capacidade antioxidante (BASTOS et al., 2007). Em contrapartida, a erva mate não possui catequinas, que são muito abundantes no chá verde (CHANDRA e DE MEIJA, 2004). A Figura 4 mostra os polifenóis presentes em ambas as bebidas, além do chá preto, originário da mesma planta do chá verde (*Camellia sinensis*).

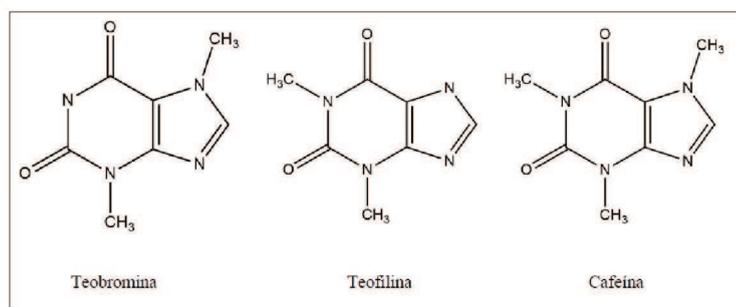
As xantinas são uma classe de alcalóides purínicos encontradas em muitos alimentos, incluindo chá, café e chocolate. As xantinas presentes no mate são a teofilina (1,3-dimetilxantina), teobromina (3,7-dimetilxantina), e cafeína (1,3,7-trimetilxantina) (ATHAYDE et al., 2000). Suas estruturas químicas estão representadas na Figura 5. Desses três, a cafeína é encontrada em maior concentração, correspondendo a 1% a 2% do peso bruto, seguida da teobromina correspondendo a 0,3% a 0,9% do peso bruto (ITO et al., 1997).

Tabela 2 - Polifenóis no chá verde, chá preto e chá mate.

	Chá verde	Chá preto	Chá mate
Ácido cafeico	x		x
Cafeína	x	x	x
Derivados cafeoil			x
Catequina	x	x	
Catequina galato		x	
Ácido clorogênico			x
Epicatequina galato	x	x	
Epigalocatequina	x		
Epigalocatequina galato	x		
Ácido gálico	x	x	
Kaempferol	x	x	x
Miricetina	x	x	
Quercetina	x	x	x
Rutina	x	x	x
Teaflavina		x	
Teobromina	x	x	

Fonte: Adaptado de CARINI et al. (2005); CHANDRA e DE MEIJA (2004); ATOUI et al. (1998); BASTOS et al. (2007); BRAVO et al. (2007); HECK e DE MEIJA (2007); CLIFFORD (2013).

Figura 3 - Estrutura das xantinas presentes no chá mate.

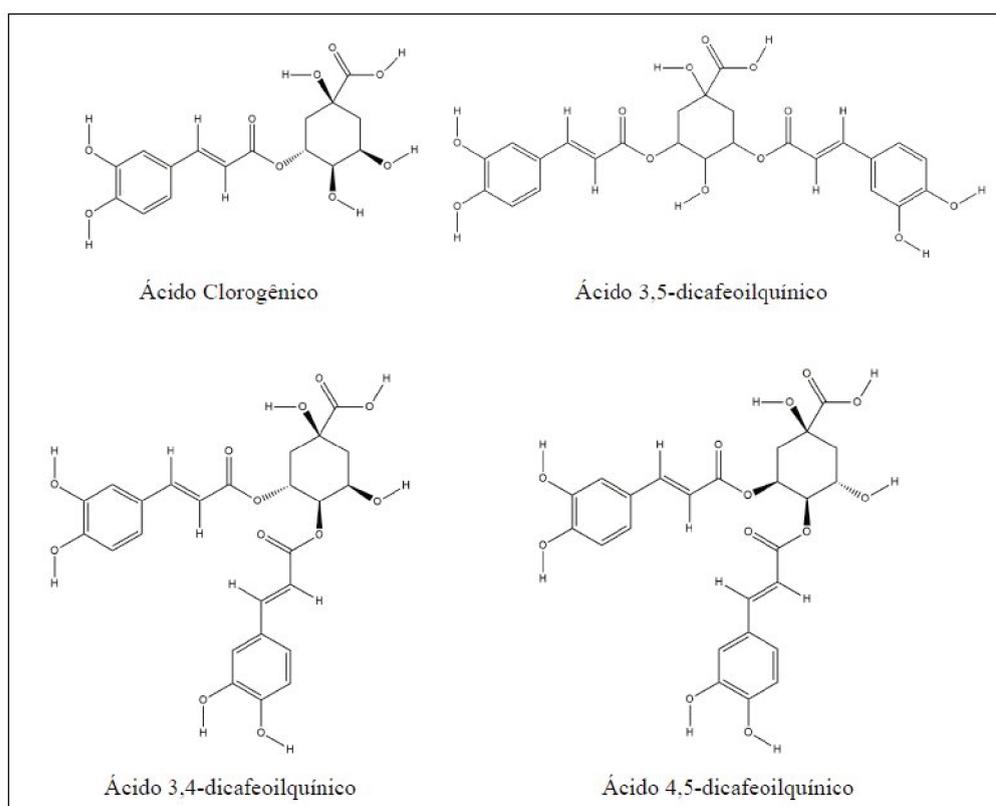


Fonte: Pubchem (2020)

Como mencionado anteriormente, o chá mate é geralmente comercializado na forma de folhas secas, porém, Schmalko e colaboradores (2001) descobriram que esse processo de secagem afeta significativamente a quantidade de cafeína presente nas folhas, podendo diminuir em até 30%. Entretanto, Bastos e colaboradores evidenciaram que, quando as folhas secas são usadas em infusão, a quantidade de cafeína e de ácidos cafeoilquínicos extraída é maior que usando folhas frescas, provavelmente devido à destruição celular causada pelo processo de secagem (BASTOS et al., 2006).

Os derivados cafeoil do mate incluem o ácido cafeico, o ácido clorogênico, os ácidos 3,4-dicafeoilquínico, 3,5-dicafeoilquínico, e 4,5-dicafeoilquínico (FILIP et al., 2000). Esses derivados cafeoil são os principais responsáveis pela capacidade antioxidante da erva mate (HECK e DE MEIJA, 2007). A Figura 6 mostra suas estruturas químicas.

Figura 4 - Estrutura dos derivados cafeoil presentes no chá mate.

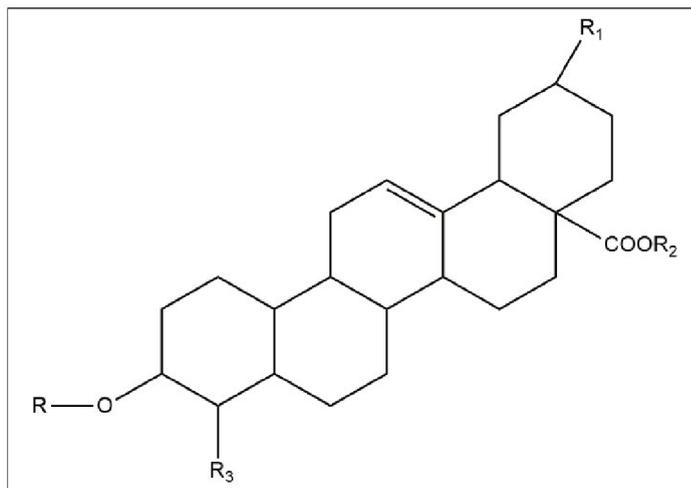


Fonte: Pubchem (2020)

As saponinas são compostos de gosto amargo e altamente solúveis encontrados em muitos tipos de plantas, e acredita-se que são responsáveis pelo sabor distinto do chá mate, e a

elas também são atribuídas propriedades anti inflamatórias e hipocolesterolêmicas (GNOATTO et al., 2005). A Figura 7 mostra a estrutura básica de uma saponina.

Figura 5 - Estrutura básica de uma saponina.



Fonte: Adaptado de HECK e DE MEIJA (2007)

#### 4.1.2 Efeitos hepáticos

O fígado é um órgão chave no metabolismo, e quando sofre de alguma patologia pode contribuir para o desenvolvimento da resistência à insulina, DM2 e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). Já é estabelecido que pacientes com DHGNA comumente apresentam resistência à insulina, e que muitos pacientes com DM2 desenvolvem DHGNA, e esteatohepatite não alcoólica (EHNA) (TILG et al., 2016).

Muitos estudos demonstram a capacidade do chá mate de prevenir o acúmulo de gordura no fígado frente a uma dieta hiperlipídica em animais. Barroso e colaboradores (2019) evidenciaram, em um estudo com camundongos, que no grupo que recebeu uma dieta hiperlipídica e água somente, houve acúmulo de gotículas lipídicas nos hepatócitos. Já no grupo que recebeu a mesma dieta mas bebeu chá mate (diluído em água mineral na concentração de 500 mg/kg), os hepatócitos permaneceram similares aos dos grupo controle, que recebeu dieta normal e água, e controle positivo, que recebeu dieta hiperlipídica e fenofibrato, tanto em tamanho quanto em acúmulo de gotículas lipídicas (BARROSO et al., 2019).

Em um outro estudo, os animais obesos que receberam suplementação de erva mate na forma de extrato seco adicionado diretamente na alimentação em uma dose de 400 mg/kg, também apresentaram diminuição no acúmulo de gotículas lipídicas nos hepatócitos, além de menores níveis plasmáticos de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), usadas como marcadores de dano hepático na DHGNA (CHOI et al., 2017). Algumas das causas da esteatose hepática podem ser o aumento na lipogênese de novo, processo pelo qual carboidratos da circulação podem ser transformados em ácidos graxos, que podem subsequentemente ser convertidos em triglicerídeos ou outros lipídeos (SONG et al., 2018), e também a diminuição da oxidação de ácidos graxos livres no fígado. Neste estudo, apesar de não ter sido demonstrado efeito da erva mate na  $\beta$ -oxidação, a atividade da enzima ácido graxo sintase (FAS) hepática, que é uma enzima regulatória importante na síntese de ácidos graxos livres, estava significativamente diminuída nos animais obesos suplementados com erva mate quando comparados aos animais obesos controle, sugerindo uma possível inibição da lipogênese de novo (CHOI et al., 2017).

#### **4.1.3 Efeitos sobre o tecido adiposo e a obesidade**

O ganho de peso e o acúmulo excessivo de gordura corporal são consequências de um balanço de energia positivo, ou seja, uma grande ingestão e um baixo gasto de energia. Já foram evidenciados efeitos protetores da erva mate sobre o aumento do tecido adiposo e ganho de peso quando animais são submetidos a uma dieta hiperlipídica. Choi e colaboradores (2017) demonstraram que animais obesos que receberam a suplementação de erva mate tiveram um ganho de peso significativamente menor que os que não receberam. Os pesos do tecido adiposo branco epididimal, visceral e total foram menores no grupo que recebeu erva mate em relação ao controle, apesar de não haver alteração no tecido adiposo subcutâneo (CHOI et al., 2017).

O mesmo estudo também demonstrou que os animais obesos suplementados com erva mate apresentaram um maior gasto de energia que o grupo que não recebeu o suplemento. Além disso, a erva mate também aumentou a expressão de mRNA de genes termogênicos, como UCP1 e CIDEA no tecido adiposo epididimal, apesar de não haver diferença na quantidade de tecido adiposo marrom. Também houve aumento da expressão de mRNA de PGC1- $\alpha$  (co-ativador-1 tipo alfa do receptor ativado por proliferador de peroxissoma) e PPAR- $\alpha$  (receptores ativados por proliferadores peroxissomais do tipo alfa) no tecido adiposo epididimal, portanto, é provável que esses efeitos protetores sobre o ganho de

peso estejam relacionados ao aumento do gasto de energia, em parte, induzindo a formação de adipócitos com características de tecido adiposo marrom no tecido adiposo branco, sem a redução da quantidade de alimento ingerido (CHOI et al., 2017).

Corroborando esse achado, Barroso e colaboradores (2019) obtiveram resultados similares, onde os animais que receberam chá mate tiveram um ganho de peso significativamente menor que aqueles que não receberam, também sem diferenças no quantidade de alimento consumida pelos grupos, atribuindo, assim, tais efeitos ao consumo do chá. Assim como o tratamento com fenofibrato usado como controle positivo, o chá mate foi capaz de prevenir o aumento do peso do coração e também o aumento do tecido adiposo subcutâneo (BARROSO et al., 2019). A erva mate é rica em ácido clorogênico, polifenol que também é muito abundante em frutas como maçãs e cerejas e que tem mostrado ser capaz de reduzir o peso corporal, melhorar o metabolismo lipídico e os níveis de hormônios relacionados à obesidade em ratos (CHO et al., 2010).

Em humanos, a erva mate administrada na forma de cápsulas por 12 semanas se mostrou eficiente em prevenir o aumento da relação cintura / quadril, da quantidade de gordura corporal e do percentual de gordura corporal (KIM et al., 2015). Cápsulas da erva mate também demonstraram prolongar o esvaziamento gástrico e reduzir o peso corporal dos pacientes que as consumiram (ANDERSEN e FOGH, 2001), além de também induzir uma diminuição no consumo de alimento e ingestão de energia, aumentando a saciedade (HARROLD et al., 2013). O esvaziamento gástrico tem papel importante na passagem de nutrientes ao intestino para a absorção (WISÉN e HELLSTRÖM, 1995 ) o que pode ter influenciado positivamente nos resultados.

#### **4.1.4 Efeitos sobre a glicose e a insulina**

A resistência à insulina é uma importante característica de muitas condições, tanto patológicas como fisiológicas, e pode ser resultado de uma grande variedade de anormalidades na ação da insulina (VIRKAMÄKI et al., 1999). O TNF- $\alpha$ , pode mediar a resistência à insulina por muitos meios (HOTAMISLIGIL et al., 1996; OZES et al., 2001; DEL AGUILA et al., 1999; HOTAMISLIGIL et al., 1993), e a obesidade leva a um aumento dos níveis hepáticos e séricos de TNF- $\alpha$  (ARÇARI et al., 2009) assim como no tecido adiposo, como mencionado anteriormente. Além disso, os ácidos graxos livres provenientes

do tecido adiposo que chegam ao fígado aumentam tanto a resistência à insulina quanto a produção hepática de TNF- $\alpha$  (DIEHL, 2005).

Os produtos naturais podem melhorar o metabolismo da glicose e a ação da insulina (BROADHURST et al., 2000), e a erva mate, em particular, já demonstrou ter efeitos benéficos na absorção da glicose e no seu metabolismo, diminuindo a expressão de SGLT1 (Proteínas de transporte de sódio-glicose) no intestino de ratos (OLIVEIRA et al., 2008). Neste estudo foram utilizados grupos controles não diabético e diabético, e erva mate diabético e não diabético, e a forma na qual a erva mate foi administrada foi a de uma preparação feita através da mistura de pó instantâneo de erva mate (feito a partir da infusão seca) e solução salina (OLIVEIRA et al., 2008).

Um estudo demonstrou que, enquanto uma dieta hiperlipídica aumenta os resultados do teste de tolerância à glicose em animais, indicando dano nas células responsáveis por capturar e absorver a glicose nestas condições, o grupo que recebeu chá mate foi capaz de proteger contra esse aumento, sugerindo um efeito protetor sobre tais células e sobre a indução de tolerância à glicose induzida pela dieta (BARROSO et al., 2019).

Arçari e colaboradores (2011) demonstraram que, após 16 semanas de dieta hiperlipídica, os animais apresentaram aumento na concentração sérica de glicose e de resistência à insulina, determinado pelo decaimento do nível de glicose durante um teste de tolerância à insulina. Após o tratamento com a erva mate, os níveis séricos de glicose se mostraram similares ao dos animais do grupo controle, e a resposta à administração da insulina também mostrou melhora (ARÇARI et al., 2011), resultado que corrobora achados prévios de que a erva mate melhora a tolerância à glicose em animais obesos (POMILIO et al., 2002; RODRIGUEZ DE SOTILLO e HADLEY, 2002). Esse efeito pode ser atribuído ao ácido clorogênico, o principal polifenol da erva mate, pois este composto já demonstrou modular a atividade da glicose-6-fosfato (HEMMERLE et al., 1997; SCHINDLER et al., 1998).

#### **4.1.5 Efeitos sobre o estresse oxidativo**

O estresse oxidativo é definido como o desbalanço entre a geração de espécies reativas e a capacidade antioxidante, e pode levar a danos no DNA e distúrbios celulares (BIRBEN et al., 2012).

Já foi bem estabelecida uma relação inversa entre a atividade da catalase, uma enzima oxirredutora, e o dano causado por uma dieta hiperlipídica (PIAO et al., 2017). O

consumo de chá mate, um reconhecido antioxidante natural, demonstrou prevenir a diminuição da atividade da catalase em camundongos em relação ao grupo controle que não recebeu o chá, mantendo, assim, a capacidade antioxidante, o que pode ter contribuído para o menor acúmulo de gordura hepática dos animais que receberam chá mate, como mencionado anteriormente, sendo que a redução da atividade da catalase observada neste estudo pode ser explicada pelo alto estresse oxidativo causado pelo excesso de consumo de lipídeos pelos animais submetidos à dieta hiperlipídica (BARROSO et al., 2019).

Uma dieta hiperlipídica aumenta os níveis de malonaldeído (MDA), o que produz um aumento na lipoperoxidação lipídica, levando a dano oxidativo (BARROSO et al., 2019), entretanto, já foi demonstrado que os níveis de MDA foram significativamente menores em ambos grupos de animais que consumiram o chá mate, um deles tendo recebido uma dieta normal e o outro, uma dieta hiperlipídica, do que em grupos que não receberam (BRAVO et al., 2014).

A paraoxonase-1 (PON-1) é uma enzima que protege contra doenças cardiovasculares, como aterosclerose, por sua capacidade antioxidante (GETZ e REARDON, 2004). Os efeitos do chá mate e do chá verde nos níveis séricos de PON-1 em humanos foram comparados. Os resultados mostraram que a ingestão diária de 1L de uma infusão de erva mate (87,5 mg de erva mate / 500 mL de água quente) por 4 semanas foi capaz de aumentar os níveis séricos dessa enzima, enquanto o chá verde não mostrou diferença (BALSAN et al., 2019). Tais resultados corroboram os encontrados por Menini e colaboradores (2007), onde a ingestão aguda de erva mate aumentou em média 10% a atividade da PON-1 em indivíduos saudáveis (MENINI et al., 2007). Isso pode ser explicado pela quantidade de polifenóis presentes em ambas as plantas, já que suas propriedades antioxidantes são fortemente relacionadas aos polifenóis, e o chá mate apresenta cerca de 2 a 2,5 vezes mais polifenóis que o chá verde, além disso, os compostos fenólicos encontrados em ambas bebidas são estruturalmente diferentes, o chá mate contendo mais ácido clorogênico, o que pode afetar diretamente os efeitos (ALBERT et al., 2003; MATHERS e LONCAR, 2006).

Em outro estudo, a ingestão diária de 1 L de chá mate por 90 dias foi capaz de aumentar a capacidade antioxidante total do plasma, com ou sem intervenção na dieta, em indivíduos dislipidêmicos (BOAVENTURA et al., 2012). Já havia sido demonstrado previamente que a ingestão aguda também aumenta significativamente a capacidade antioxidante do plasma em indivíduos saudáveis (SILVA et al., 2008). Matsumoto e

colaboradores (2009) também reportaram que a ingestão do mate por 1 semana apresentava os mesmos efeitos antioxidantes (MATSUMOTO et al., 2009).

A glutathiona (GSH) é um importante antioxidante que promove detoxificação, previne dano oxidativo e age como substrato para a enzima antioxidante glutathiona peroxidase (HAYES et al., 2005). Boaventura e colaboradores (2012) também demonstraram que o chá mate aumentou a concentração sérica de glutathiona (GSH) em indivíduos dislipidêmicos em até 21.7% em média após os 90 dias de experimento, sendo este aumento maior nos indivíduos que receberam o chá que o dos indivíduos que tiveram apenas a intervenção na dieta. Além disso, também já foi reportado que o consumo de chá mate por 1 semana aumentou a expressão do gene da glutathiona peroxidase (MATSUMOTO et al., 2009).

#### **4.1.6 Efeitos sobre o perfil lipídico**

Um estudo analisou amostras sanguíneas dos animais e, como esperado, os animais que receberam a dieta hiperlipídica tiveram diminuição no HDL em comparação ao grupo controle, mas o chá mate foi capaz de prevenir essa diminuição no grupo tratado, apesar do mesmo efeito não ter sido observado no colesterol total e nos triglicerídeos (BARROSO et al., 2019). Choi e colaboradores (2017) reportaram que a erva mate foi capaz de reduzir triglicerídeos e o colesterol total em animais (CHOI et al., 2017). Este estudo utilizou dois grupos: o controle, que recebeu dieta hiperlipídica, e o que recebeu a dieta hiperlipídica com o pó de erva mate incorporado diretamente na alimentação dos animais, não mencionando o método de preparação do pó (CHOI et al., 2017).

Já um outro estudo que testou o extrato da erva mate total e também frações de alguns dos seus componentes químicos separados não demonstrou resultados significativos sobre os níveis séricos de colesterol e de triglicerídeos quando utilizado o extrato total, porém, o grupo que recebeu somente a fração de metilxantinas-polifenóis demonstrou que houve um controle sobre o aumento de todos estes marcadores, causado pela dieta hiperlipídica à qual os animais foram submetidos (DE RESENDE et al., 2015). Já quanto ao LDL, tanto o extrato total quanto a fração metilxantinas e polifenóis demonstraram capacidade de prevenir seu aumento (DE RESENDE et al., 2015). Neste estudo, o extrato foi preparado através de processos de maceração em placa de de agitação magnética, sendo utilizado o etanol como solvente (DE RESENDE et al., 2015). Polifenóis como as catequinas e a quercetina podem contribuir no controle do aumento do LDL e do colesterol total aumentando a excreção destes marcadores pelas fezes, e suprimindo a síntese hepática de colesterol (DE MORAIS et al.,

2009). Metilxantinas podem estar envolvidas nesse parâmetro através da inibição da absorção intestinal de colesterol, que já foi demonstrada em animais (DE MORAIS et al., 2009).

Pode existir um efeito sinérgico entre os componentes da erva mate, por diferentes mecanismos, que contribuem para a melhora do perfil lipídico. Como a fração metilxantinas-polifenóis foi a única que foi capaz de reduzir o colesterol e triglicérides neste estudo, isso mostra que tais componentes são de suma importância para estas atividades da erva mate (DE RESENDE et al., 2015). Em outros estudos, já foi reportado que há atenuação de níveis séricos de colesterol total e LDL em ratos, camundongos e coelhos tratados com extrato de erva mate (ARÇARI et al., 2009; PANG et al., 2008).

Em humanos, já foi comprovado que o consumo de chá mate por 40 e 90 dias, diminui os níveis séricos de LDL (BOAVENTURA et al, 2012; MORAIS et al 2009). Além do LDL, o chá mate é capaz de reduzir o colesterol total de indivíduos dislipidêmicos e também a apo B-100, que representa o número total de lipoproteínas aterogênicas no plasma (DE MORAIS et al, 2009). Também foi constatado que os indivíduos que estavam em tratamento com estatinas apresentaram redução maior no LDL, demonstrando um possível efeito sinérgico entre a erva mate e as estatinas (DE MORAIS et al., 2009).

As saponinas e os compostos fenólicos podem ser responsáveis pelo efeito hipocolesterolêmico por formar complexos com sais biliares e colesterol no intestino, inibindo a absorção de esteróides (FERREIRA et al., 1997; YEH et al., 2009). Além disso, já foi descrito que os polifenóis são capazes de inibir a ácido graxo sintase (FAS) (YEH et al., 2009), e mais especificamente, a quercetina e o ácido cafeico são capazes de diminuir a atividade da HMG-CoA-redutase em animais (MURASE et al., 2002; YEH et al., 2009). O ácido cafeico também já demonstrou diminuir a atividade da acil-CoA:colesterol aciltransferase (ACAT) no fígado de animais (YEH et al., 2009). Como o chá mate possui todos os compostos mencionados, pode-se hipotetizar que há um efeito sinérgico entre eles, que podem levar ao efeito hipocolesterolêmico (MORAIS et al, 2009).

## 4.2 CHÁ VERDE

### 4.2.1 Características, processamento e composição química

*Camellia sinensis* (L.) Kuntze é a planta cujas folhas são usadas para a produção do chá chinês. Pertence ao gênero *Camellia* L., um gênero de plantas floridas da família

Theaceae (NAMITA et al., 2012). É um arbusto que mede entre 0,6 e 1,5 m quando cultivado (TARIQ et al., 2010). A planta é originária da China e regiões sul e sudeste da Ásia, mas atualmente é cultivada para a produção do chá em diversos países das regiões tropical e subtropical, principalmente nos continentes asiático e africano (GRAHAM, 1992; NAMITA et al., 2012) sendo os maiores produtores China, Índia, Japão, Sri Lanka, Indonésia e países da África central (SANG et al., 2011). O chá chinês é uma das bebidas mais antigas do mundo, também é uma das mais estudadas e das mais consumidas (BALSAN et al., 2019). Os principais países que consomem o chá chinês são os países asiáticos e europeus, pois sua popularidade tem aumentado em países ocidentais (FERDMAN, 2014). Uma das razões da sua popularidade é o fato de que o chá contém grandes quantidades de cafeína, traços de teobromina (CLIFFORD et al., 2013) e uma série de compostos fenólicos.

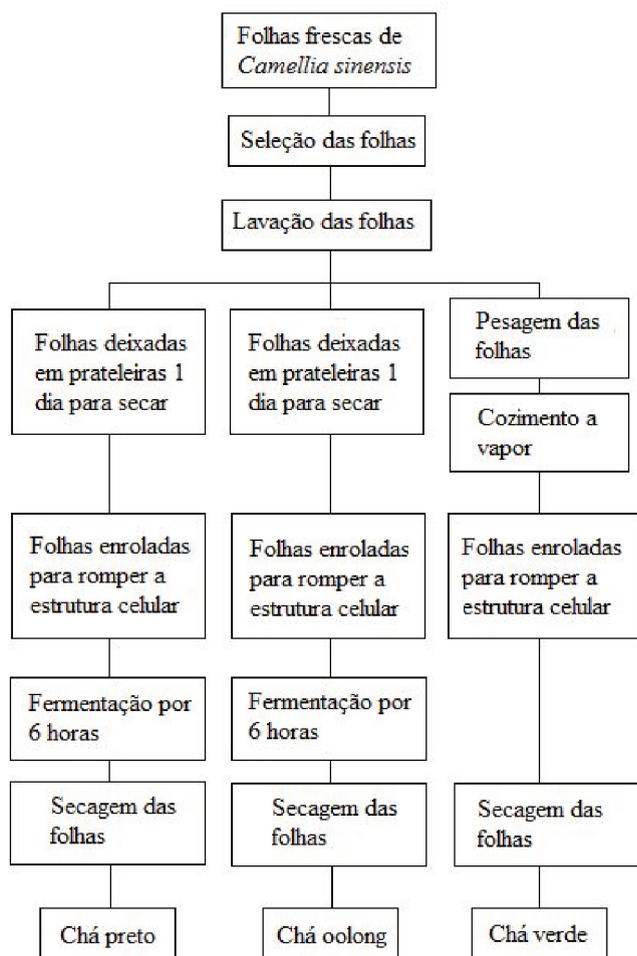
Muitos tipos de chás podem ser produzidos a partir de *Camellia sinensis*, dependendo de como as folhas são processadas. Os principais são o chá verde, o chá pu-erh, o chá preto e o chá oolong. O chá verde é classificado como um chá não fermentado, o chá oolong é parcialmente fermentado, o chá preto é totalmente fermentado e o chá pu-erh é fermentado e envelhecido, feito a partir das folhas do chá verde que foram oxidadas e fermentadas por microorganismos, como por exemplo das espécie *Aspergillus* (WANG et al., 2016; CABRERA et al., 2006). São estes processos e as reações químicas envolvidas neles, como por exemplo as reações de oxidação, que fornecem aos diferentes tipos de chás suas características de cor, sabor e aroma (BALENTINE et al., 1997). Esses processos estão representados na Figura 8. Cerca de 78% da produção é destinada ao chá preto, a forma mais popular em países ocidentais, como por exemplo na Inglaterra, e apenas cerca de 2% é destinada ao chá oolong, mais popular na China (KATIYAR e ELMETS, 2001).

O processo de fermentação é iniciado pela oxidação das catequinas, processo que é catalisado pela enzima polifenoloxidase (PPO) (BALENTINE et al., 1997). Diferentemente dos chás fermentados, o chá verde é produzido diretamente da secagem das folhas frescas por vapor quente. Durante o processo, a polifenoloxidase é inativada e os polifenóis são preservados. Comparado ao chá preto e ao chá oolong, o chá verde contém uma maior quantidade de fitoquímicos, como catequinas, que são cerca de 10 a 35% do seu peso bruto (OKLA et al., 2017; WANG et al., 2014). No chá preto, a enzima polifenoloxidase não é inativada, e os polifenóis são oxidados (HARA, 2001), resultando em uma menor quantidade de polifenóis presentes na bebida, mas também em uma maior quantidade de compostos formados a partir dessa oxidação e da polimerização das catequinas durante a fermentação,

como por exemplo, as tearubiginas e as teaflavinas, principais constituintes da cor escura do chá preto (SANG et al., 2011).

A grande diferença entre a produção de chá mate e chá verde é o método de secagem: o chá verde é seco por ar em alta temperatura, o que faz com que ele retenha mais características da folha fresca, e também com que desenvolva um sabor e aroma característicos, já o chá mate é seco muito lentamente geralmente usando fumaça de madeira, o que lhe confere um sabor muito diferente e contribui para mudanças físicas e químicas (HECK e DE MEIJA, 2007). Outra importante diferença entre o chá mate e o chá verde é a presença de galhos no produto final, pois o processo de produção do chá verde remove os galhos antes da moagem (GRAHAM, 1992), logo o chá mate tem geralmente uma certa quantidade de galhos presente, dependendo do produtor.

Figura 6 - Etapas do processamento dos tipos de chá produzidos a partir da *C. sinensis*.

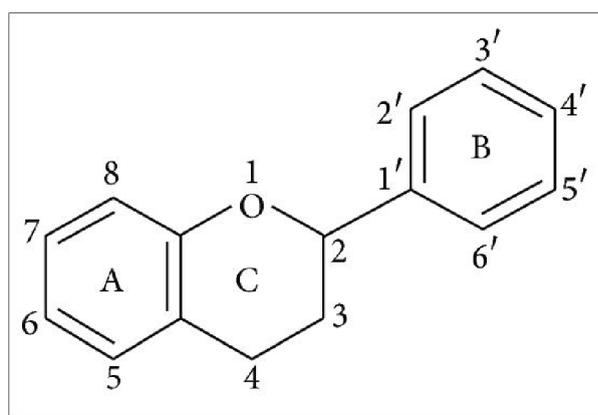


Fonte: Adaptado de FIRMINO (2011)

O chá verde apresenta uma grande quantidade de flavonoides na sua constituição, os flavanóis (flavan-3-ols) e os flavonóis sendo as principais classes, representando entre 30% a 40% do peso seco das folhas (BALENTINE et al., 1997; SANG et al., 2011). A estrutura básica dos flavonoides está representada na Figura 9.

As catequinas (flavanóis) e seus derivados são os principais componentes fenólicos no chá verde, e seus níveis variam de acordo com o grau de oxidação e/ou fermentação do processo de produção. São compostos incolores e solúveis que contribuem para o gosto amargo e adstringente do chá verde (BALENTINE et al., 1997). O chá verde possui quatro principais catequinas: (-)-epicatequina (EC), (-)-epicatequina-3-galato (ECG), (-)-epigallocatequina (EGC) e (-)-epigallocatequina-3-galato (EGCG) (Figura 10). A mais abundante delas é a epigallocatequina-3-galato (EGCG), que representa cerca de 50 a 70% das catequinas presentes no chá verde (OKLA et al., 2017; WANG et al., 2014).

Figura 7 - Estrutura básica dos flavonoides.

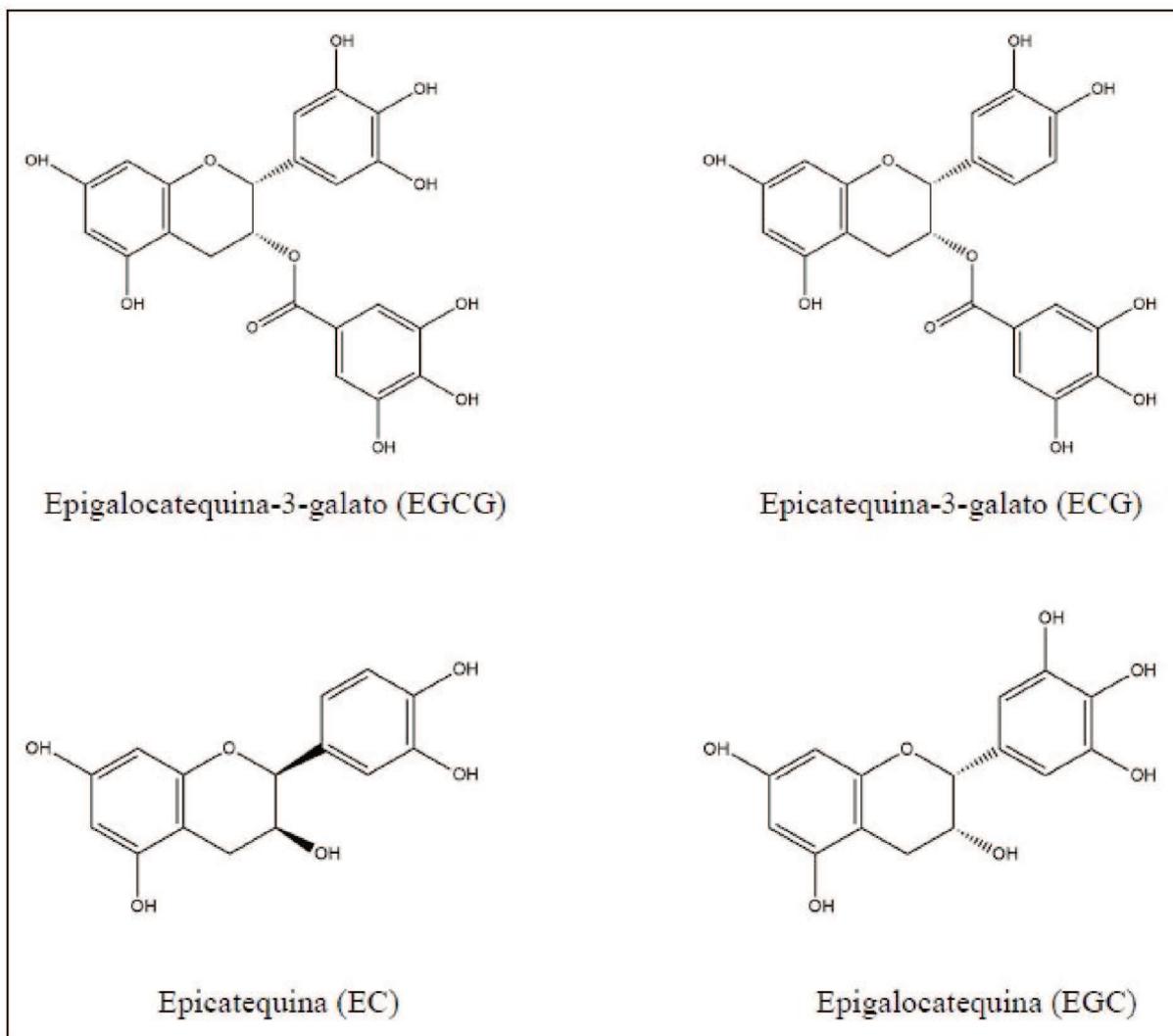


Fonte: KUMAR e PANDEY (2013)

Flavonóis como quercetina, kaempferol, miricetina e seus glicosídeos também fazem parte da constituição química, representando de 2 a 3% dos compostos solúveis do chá verde e estão representados na Figura 11 (BALENTINE et al., 1997; HARBOWY et al., 1997; TARIQ et al., 2010).

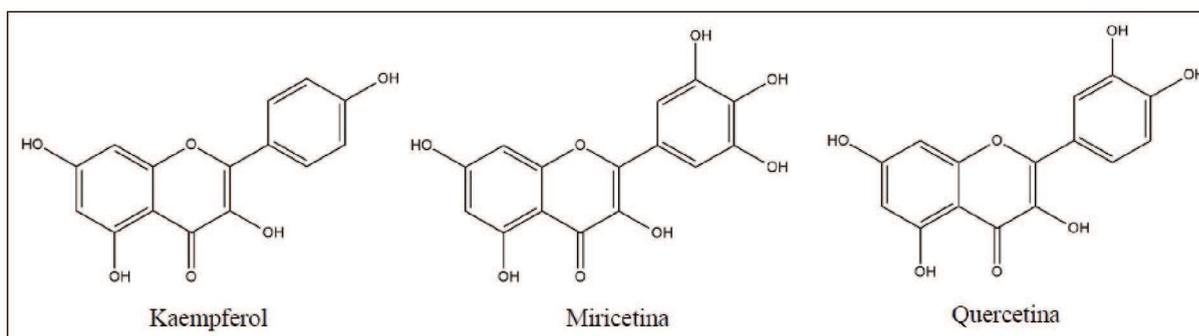
Além destes compostos, também há a presença de metilxantinas. As folhas do chá verde contêm aproximadamente 2,5 a 4% de cafeína, e menores quantidades de teobromina (BALENTINE et al., 1997). Os chás de *Camellia sinensis* também são uma ótima fonte de vitamina C (NAMITA et al., 2012).

Figura 8 - Estruturas das quatro principais catequinas presentes no chá verde.



Fonte: Adaptado de NAMITA et al. (2012)

Figura 9 - Principais flavonóis presentes no chá verde.



Fonte: Pubchem (2020)

#### 4.2.2 Efeitos sobre o tecido adiposo e a obesidade

Chen e colaboradores (2017) demonstraram que o ganho de peso em animais que receberam dieta hiperlipídica junto com suplemento de extrato de chá verde em pó por gavagem foi significativamente menor que os grupos que receberam somente a dieta hiperlipídica sem o chá, efeito que foi ainda menor no grupo que recebeu a maior dose do suplemento (doses de 77,5 mg/kg/dia e 155 mg/kg/dia, respectivamente) (CHEN et al., 2017). Em um outro estudo em que a suplementação foi feita com extrato das folhas do chá diretamente na alimentação dos animais na proporção de 5%, o chá foi capaz de prevenir a expansão do tecido adiposo causada pela dieta, chegando a um valor significativo após 38 dias de tratamento (NEYRINCK et al., 2017). Em ambos os estudos não houve diferença na quantidade de alimento consumida entre os grupos que receberam o chá verde e os grupos que não receberam, logo, os efeitos benéficos podem ser atribuídos ao chá, já que não houve diferença na ingestão calórica entre os grupos receberam e não receberam o chá em ambos estudos.

Outro estudo que utilizou o extrato de chá verde em pó por gavagem na dose 500 mg/kg e também teve resultados semelhantes. O chá verde impediu o ganho de peso e de massa de tecido adiposo neste estudo. Com relação ao ganho de peso houve uma interação entre o tipo de dieta e o resultado final: os animais que receberam a dieta padrão e o chá verde diminuíram o ganho de peso em 24%, já os animais que receberam a dieta hiperlipídica e o chá verde reduziram o ganho de peso em 39% com relação ao grupo que não recebeu o chá (ROCHA et al., 2015).

Para analisar o efeito sobre o tecido adiposo, o tecido adiposo branco dos animais foi pesado e tamanho dos adipócitos foi observado ao final dos estudos. O tratamento com o chá foi capaz de prevenir o aumento do tecido adiposo branco analisado frente à dieta hiperenergética, e o aumento no percentual de gordura corporal e a hipertrofia dos adipócitos (CHEN et al., 2017; ROCHA et al., 2015).

Também foram mensurados por RT-qPCR as expressões de mRNA de adiponectina e leptina, e foi observado que a leptina estava mais expressa no grupo que recebeu somente a dieta hiperenergética sem o chá, e a adiponectina estava mais expressa nos grupos que receberam a dieta hiperenergética com o chá verde (CHEN et al., 2017). Rocha (2015) também obteve resultados semelhantes, nos quais o chá verde foi capaz de aumentar a expressão de mRNA de adiponectina em animais suplementados, enquanto a expressão de mRNA de leptina também foi diminuída no tecido adiposo subcutâneo (ROCHA et al., 2015).

Com relação ao PPAR- $\gamma$ , há uma interação entre o chá verde e a dieta. Muitos genes que regulam a transformação do tecido adiposo branco em bege e a termogênese foram mensurados por RT-qPCR (PPAR- $\gamma$ , PRDM-16, BMP-7, FGF-21, e PGC-1 $\alpha$ ) e estavam significativamente mais expressos nos grupos suplementados com chá verde do que no grupo que recebeu apenas a dieta hiperenergética (CHEN et al., 2017).

Também, o TLE-3, que suprime genes relacionados à formação do TAM e favorece genes relacionados à formação do TAB, estava menos expresso nos grupos que receberam o chá verde. Os biomarcadores de transformação do TAM, incluindo UCP-1, CPT-1 e CIDEA, estavam mais expressos nos grupos suplementados com chá verde (CHEN et al., 2017). Segundo Kopecky e colaboradores (1995), a super expressão de UCP-1 no tecido adiposo previne a obesidade (KOPECKY et al., 1995).

Além disso, catequinas assim como a cafeína, podem ativar a termogênese inibindo enzimas que metabolizam a norepinefrina (NE) (Dulloo, 2000; Shixian, 2006) como a catecol-o-metiltransferase (COMT) (WESTERP-PLANTENGA, 2010; ROSSI et al., 2008). Logo, a inibição dessa enzima pode ser um mecanismo adicional pelo qual as catequinas aumentam o gasto de energia e a oxidação de ácidos graxos, tanto separadamente como sinergicamente, no caso do chá verde que possui tanto catequinas como cafeína (ROCHA et al., 2015).

Um estudo randomizado com dieta controlada, onde os participantes receberam cápsulas de chá verde na dose de 250mg, 3 vezes ao dia, constatou que o chá verde foi capaz de aumentar o gasto de energia basal a partir da oitava semana, num valor equivalente a um terço de exercício moderado (AUVICHAYAPAT et al., 2008). Tal resultado foi corroborado pelo estudo de Dulloo e colaboradores, onde o extrato de chá verde aumentou o gasto de energia basal em um quarto do equivalente de um exercício moderado (DULLOO et al., 1999). Essa diferença pode ocorrer devido às diferenças no método usado para medir esse parâmetro ou à diferença no conteúdo de cafeína do chá verde usado em ambos (AUVICHAYAPAT et al., 2008).

Assim como reportado em estudos anteriores (CHANTRE e LAIRON, 2002; KOVACS e MELA, 2006; DIEPVENS et al., 2005), na 12ª semana do estudo, os níveis de leptina mostraram uma pequena diminuição em relação ao grupo que recebeu o placebo. Isso pode ter acontecido pelo efeito da EGCG ou porque o percentual de gordura corporal do grupo que recebeu o chá diminuiu mais que o do grupo placebo (AUVICHAYAPAT et al., 2008). O mecanismo pelo qual o chá verde induz essa redução do peso pode ser o aumento do

gasto de energia basal e uma maior oxidação de ácidos graxos, entretanto há outra possibilidade: Yeh e colaboradores estudaram os efeitos dos polifenóis do chá verde sobre a enzima ácido graxo sintase (FAS) em células de câncer de mama MCF-7, sugerindo que o chá verde pode induzir efeitos hipolipidêmicos e antiproliferativos através da supressão desse enzima, e assim, tais efeitos poderiam ser observados também em indivíduos não obesos (YEH et al., 2003; AUVICHAYAPAT et al., 2008).

Yoneshiro e colaboradores analisaram os efeitos agudos e crônicos das catequinas do chá verde no TAM em humanos em um estudo com voluntários. Foi medido o gasto de energia após a ingestão de uma bebida preparada com extrato de chá verde contendo 615 mg de catequinas e 77 mg de cafeína para medir os efeitos agudos, e para os efeitos crônicos a bebida foi administrada 2 vezes ao dia por 5 semanas, sendo o parâmetro analisado a termogênese induzida por frio (YONESHIRO et al., 2017).

No teste agudo, foi observado um rápido aumento no gasto de energia após a administração da bebida em indivíduos que já haviam mostrado certa atividade no TAM, mas não em indivíduos cuja atividade do TAM não foi previamente detectada por FDG-PET/CT (Tomografia por emissão de pósitrons) após exposição aguda ao frio. Isso pode explicar a inconsistência de resultados de estudos prévios quanto aos efeitos termogênicos de bebidas similares, já que este estudo levou em consideração as variações da atividade do TAM dos indivíduos participantes. A bebida placebo que continha apenas cafeína também produziu um efeito agudo de aumento no gasto de energia, porém tal aumento se manteve apenas na fase inicial, diferentemente da bebida preparada com o chá (YONESHIRO et al., 2017). Isso mostra que o efeito termogênico do chá verde se deve mais às catequinas que à cafeína, não excluindo, porém, que possa haver um efeito sinérgico entre a cafeína e as catequinas (WESTERP-PLANTENGA, 2010; FERREIRA et al., 2016).

Para o teste crônico, foram selecionados indivíduos que apresentaram baixa atividade do TAM. Os resultados mostraram que a capacidade termogênica dependente do TAM aumentou significativamente após a ingestão do chá verde mas não após a ingestão do placebo contendo apenas cafeína. Isso mostra que a ingestão diária de catequinas consegue induzir o TAM mesmo em indivíduos com baixa atividade, além de ser compatível com a hipótese de que o chá verde induz a transformação do TAB em TAM animais, como mencionado anteriormente, e também em outros estudos em animais (SAE-TAN et al., 2015; NOMURA et al., 2008).

### 4.2.3 Efeitos sobre a glicose e a insulina

Rocha (2015) e colaboradores observaram que os animais do grupo controle, que receberam a dieta hiperlipídica e água por gavagem, demonstraram indução de tolerância à glicose, evidenciado por aumento da glicemia após jejum noturno, e nos valores do teste de tolerância à glicose (TTG) e à insulina. O chá verde foi capaz de prevenir o aumento dos valores do TTG. Além disso, o chá verde foi capaz de induzir um aumento nos níveis de mRNA de transportador de glicose IV (GLUT4) no tecido adiposo subcutâneo e epididimal (ROCHA et al., 2015).

Medicamentos como metformina, usados em pacientes com diabetes tipo 2, reduzem a produção de glicose hepática e assim reduzem os níveis plasmáticos de glicose através do estímulo à atividade da AMPK (ZHOU et al., 2001). Zang e colaboradores demonstraram que alguns polifenóis estimulam a atividade da AMPK $\alpha$ 1 e da AMPK $\alpha$ 2, além da fosforilação da Acetil-CoA-Carboxilase (ACC) no fígado, sendo este efeito de 50 a 200 vezes mais potente que o do AICAR (análogo da AMP) ou da metformina na ativação da AMPK (ZANG et al., 2006). O chá verde é capaz de aumentar a fosforilação da AMPK sem influência da dieta, enquanto a obesidade induzida pela dieta hiperlipídica reduz tanto a AMPK total quanto a fosforilada (ROCHA et al., 2005).

Como previamente demonstrado em estudos *in vitro* em hepatócitos, a inibição da atividade da AMPK e da fosforilação da ACC aumenta o acúmulo de lipídeos hepatocelulares, desencadeado pelo aumento da glicose (ZANG et al., 2006). Este papel fisiológico da AMPK é importante pelo fato de que o comprometimento da função da AMPK é associado a alterações metabólicas, resistência à insulina, obesidade, desordens hormonais e doenças cardiovasculares (ZHANG et al., 2009; LAGE et al., 2008).

Já foi demonstrado que a adiponectina aumenta a oxidação de ácidos graxos livres com consequente fosforilação da ACC (TOMAS et al., 2002). Como mencionado anteriormente, o chá verde é capaz de aumentar a expressão de mRNA de adiponectina (ROCHA et al., 2015; CHEN et al., 2017), e provavelmente, o aumento dessa expressão faz com que sua secreção pelos adipócitos também aumente, e que a esta adipocina seja responsável pela atividade da AMPK e pela redução do acúmulo de lipídeos nos adipócitos e no fígado (ROCHA et al., 2005).

Resultados *in vitro* demonstram que o chá verde é capaz de aumentar captação de glicose estimulada por insulina em adipócitos murinos (WU et al., 2004a), de suprimir a

absorção de glicose em células intestinais de coelhos (SHIMIZU et al., 2000) e melhorar a resistência à insulina aumentando a expressão do GLUT4 em adipócitos murinos (WU et al., 2004b). Porém, tais resultados mostram muita discrepância em humanos, o que pode refletir diferenças específicas de cada espécie, como variações na biodisponibilidade e no metabolismo dos componentes químicos presentes no chá verde (HIGDON e FREI, 2003).

Um estudo demonstrou, entretanto, que os indivíduos que consumiram o chá verde apresentaram maior sensação de saciedade após refeições acompanhadas do chá (JOSIC et al., 2010), apesar de tal efeito não ter sido reproduzido quando testado em indivíduos obesos em outro estudo (AUVICHAYAPAT et al., 2008).

A norepinefrina (NE) tem um papel importante na sinalização da saciedade no hipotálamo (WELLMAN, 2000). As catequinas presentes no chá verde já demonstraram capacidade de inibir a COMT, enzima que degrada a NE na fenda sináptica (ROSSI et al., 2008; WESTERP-PLANTENGA, 2010;). Isso levaria a uma ação mais prolongada da NE, e a uma possível explicação para o efeito de saciedade nos indivíduos que consumiram o chá verde junto com as refeições, apesar de ainda não se saber se os polifenóis do chá verde podem cruzar a barreira hemato encefálica (DULLOO et al., 2000).

#### **4.2.4 Efeitos sobre o estresse oxidativo**

Já está bem estabelecido que o aumento da suscetibilidade do LDL ao estresse oxidativo acelera o surgimento da aterosclerose. As catequinas presentes no chá verde têm efeitos já elucidados de proteção ao LDL humano contra o ataque oxidativo (OHMORI et al., 2005; NAKAGAWA et al., 1999; MIURA et al., 2000), porém os mecanismos envolvidos em tal ação ainda são desconhecidos. Suzuki-Sugihara e colaboradores (2016) investigaram os efeitos das catequinas do chá verde no LDL *in vitro* e em humanos. Para a análise, os participantes receberam cápsulas de chá verde contendo 1 g de catequinas ou placebo, e os parâmetros medidos foram a oxidabilidade do LDL, a capacidade antioxidante total do soro e a quantidade total de catequinas. O chá verde foi capaz de aumentar a capacidade antioxidante total 1 hora após a ingestão, resultados que não foram encontrados com a administração do placebo (SUZUKI-SUGIHARA et al., 2016).

Também foi investigada a hipótese de que as catequinas se acumulariam no LDL. Após incubação das catequinas com o plasma *in vitro*, com subsequente isolamento do LDL, as catequinas EGCG e ECG foram isoladas, mostrando que tal hipótese é verdadeira e que estes compostos conseguem aumentar assim seu efeito de resistência do LDL frente à

oxidação, resultado que se repetiu quando o exame foi replicado em voluntários. (SUZUKI-SUGIHARA et al., 2016).

Os flavonóis são produtos derivados do metabolismo das plantas, e sua capacidade antioxidante é mais frequentemente atribuída ao seu potencial para remover radicais livres por meio da doação de átomos de hidrogênio dos grupos hidroxila fenólicos (KONDO et al., 1999), além de serem capazes de quelar íons metálicos que podem catalisar a peroxidação lipídica (BRAVO, 1998), assim protegendo os tecidos das espécies reativas de oxigênio (KNEKT et al., 2002). Foi sugerida, também, uma ação dos flavonóis e seus metabólitos através da modulação de vias de sinalização celulares *in vivo*, como a fosfoinositídeo 3-quinase, a proteína quinase B (AKT/PKB), a tirosina quinase, e a proteína quinase C, o que se sobrepõe à visão convencional de uma ação mais “simples” de doadores de hidrogênio dos flavonóides (WILLIAMS et al., 2004).

Um estudo com pacientes normolipidêmicos e hipercolesterolêmicos, onde foi administrado chá verde por 1 mês demonstrou que houve aumento na capacidade antioxidante do soro, indicado pela elevação do TRAP (capacidade antioxidante total do soro), entretanto, houve maior aumento no grupo de indivíduos normolipidêmicos, o que pode ser explicado pela pequena diferença entre os dois grupos, já que, segundo os autores, os indivíduos do grupo hipercolesterolêmico apresentavam quadros leves (CAMARGO et al., 2006). Esses resultados corroboram os de Sung e colaboradores (2000), que avaliaram somente indivíduos normolipidêmicos, e demonstraram que a capacidade antioxidante do sangue aumentava com a concentração do chá verde ingerido (SUNG et al., 2000).

#### **4.2.5 Efeitos sobre o perfil lipídico**

Uma dieta hiperlipídica é capaz de induzir um aumento de colesterol e triglicerídeos no fígado dos animais estudados, o que pode ser comprovado por análise histológica destes tecidos (ROCHA et al., 2015).

Já foi demonstrado que o tratamento com chá verde por gavagem é capaz de prevenir o aumento dos triglicerídeos, colesterol total, LDL, ácidos graxos livres e ainda aumentar o HDL frente a uma dieta hiperlipídica, quando comparado ao grupo que recebeu a mesma dieta e não recebeu o tratamento com o chá (CHEN et al., 2017; ROCHA et al., 2015). No fígado, o chá verde foi capaz de reduzir os níveis de triglicerídeos e colesterol em cerca de

50% quando comparado ao grupo que recebeu a dieta hiperlipídica e não recebeu o chá (ROCHA et al., 2015).

Entretanto, o grupo que recebeu a dieta normal e o chá verde demonstrou um aumento nos níveis de colesterol hepático. Como um possível mecanismo pelo qual o chá verde é capaz de impedir o aumento do tecido adiposo em animais é a redução da absorção intestinal de lipídeos (RAEDERSTORFF et al., 2003), é esperado que haja um mecanismo compensatório no fígado para aumentar a síntese hepática de colesterol, já que ele é um precursor da síntese de hormônios esteróides essenciais e sais biliares, assim como um componente essencial de membrana celulares eucarióticas (ROCHA et al., 2005).

As catequinas, assim como outros compostos mencionados anteriormente, podem inibir a absorção intestinal de colesterol, formando um depósito insolúvel com o colesterol da dieta, inibindo assim sua absorção (FERREIRA et al., 1997; YEH et al., 2009). Kajimoto e colaboradores (2003) reportaram que houve uma diminuição no LDL dos pacientes que consumiram o chá verde, com pico na diminuição após 2 meses (KAJIMOTO et al., 2003). Outro estudo demonstrou que houve diminuição significativa no LDL dos pacientes participantes, com uma tendência similar, porém não significativa, no grupo controle (ERBA et al., 2005)

Apesar disso, os resultados com relação ao efeito das catequinas do chá verde sobre o perfil lipídico são conflitantes. Muitos estudos demonstraram que há diminuição nos níveis de colesterol e triglicerídeos, enquanto outros mostram resultados diferentes.

## 5 CONCLUSÃO

Com os dados apresentados neste trabalho, pode-se concluir que o consumo tanto da erva mate (*Ilex paraguariensis*) quanto do chá verde (*Camellia sinensis*) apresenta muitos efeitos benéficos sobre a obesidade e suas principais comorbidades. Os principais efeitos observados de ambas as plantas foram de prevenção no ganho de peso e tecido adiposo, aumento do gasto de energia e da expressão de genes relacionados à termogênese, melhora na manutenção dos níveis de glicose e na capacidade antioxidante total do sangue, melhora no perfil lipídico, aumento da sensação de saciedade após refeições e melhora da resistência à insulina. A erva mate ainda foi capaz de prevenir o acúmulo de gordura hepática, prevenir a diminuição da catalase e aumento do MDA, e aumentar as enzimas PON-1 e GSH, demonstrando ótimos efeitos antioxidantes. O chá verde ainda mostrou ser capaz de induzir atividade do TAM em pacientes que já demonstravam alguma atividade, aumentar a fosforilação da AMPK e proteger o LDL de oxidação. Tais resultados estão demonstrados na Tabela 1. Com estes resultados, a *I. paraguariensis* e a *C. sinensis* se mostram grandes potenciais aliados no tratamento da obesidade e suas comorbidades, sendo necessário estudos para o estabelecimento protocolos a serem seguidos de acordo com os resultados desejados, já que há muitas diferenças em questão de dose e frequência de ingestão, no caso de cápsulas, como alguns artigos utilizaram, e também no modo de preparo, como o tempo e temperatura no caso de uma infusão.

Tabela 1 - Exposição dos resultados encontrados.

	<i>I. paraguariensis</i>	<i>C. sinensis</i>
Efeitos hepáticos	Prevenção do acúmulo de gordura hepática, diminuição da AST e da ALT, diminuição da síntese hepática de ácidos graxos (animais).	Aumento da atividade da ACC no fígado (animais).
Efeitos sobre o tecido adiposo e a obesidade	Diminuição no ganho de peso, aumento do gasto de energia, aumento da expressão de genes relacionados à termogênese (animais); Prevenção do	Diminuição do ganho de peso (24% sem dieta hiperlipídica e 39% com dieta hiperlipídica), prevenção do aumento do tecido adiposo branco,

	aumento da RCQ e do percentual de gordura corporal, prolongamento do esvaziamento gástrico, diminuição na ingestão de energia (humanos).	aumento da expressão de adiponectina, aumento da expressão de genes relacionados ao TAM (animais); Aumento do gasto de energia basal, aumento da saciedade (humanos).
Efeitos sobre a glicose e a insulina	Diminuição da expressão de SGLT1, proteção contra o aumento nos resultados do TTG, aumento da absorção de glicose (animais).	Proteção contra o aumento nos resultados do TTG, aumento da expressão de GLUT4, aumento da atividade da AMPK, aumento da expressão de adiponectina (animais).
Efeitos sobre o estresse oxidativo	Prevenção da diminuição da catalase e da PON-1, prevenção do aumento do MDA (animais); Aumento da capacidade antioxidante total, aumento da concentração sérica de GSH (21,7%) (humanos).	Proteção do LDL contra o ataque oxidativo, aumento da capacidade antioxidante total (humanos).
Efeitos sobre o perfil lipídico	Prevenção da diminuição do HDL, redução de triglicerídeos, colesterol total e LDL, diminuição da atividade da HMG-CoA-redutase e da ACAT (animais); Diminuição do LDL e Apo B-100, diminuição da absorção intestinal de colesterol (humanos).	Prevenção do aumento dos triglicerídeos, LDL, colesterol total e ácidos graxos livres (animais); Diminuição da absorção intestinal de colesterol e diminuição do LDL (humanos).

## REFERÊNCIAS

AHMADIAN, M.; DUNCAN, R. E.; SUL, H. S. The skinny on fat: lipolysis and fatty acid utilization in adipocytes. **Trends In Endocrinology & Metabolism**, v. 20, n. 9, p. 424-428, 2009.

ALBERT, M. A.; GLYNN, R. J.; RIDKER, P. M. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham coronary heart disease risk score, **Circulation**, v. 108, p. 161-165, 2003.

ANDERSEN, T., FOGH, J. Weight loss and delayed gastric emptying following a South American herbal preparation in overweight patients, **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 14, n. 3, 2001.

ARITA, Y.; KIHARA, S.; OUCHI, N.; TAKAHASHI, M.; MAEDA, K.; MIYAGAWA, J.-I.; HOTTA, K.; SHIMOMURA, I.; NAKAMURA, T.; MIYAOKA, K. Paradoxical Decrease of an Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Obesity, **Biochemical And Biophysical Research Communications**, v. 257, n. 1, p. 79-83, 1999.

ARÇARI, D., BARTCHEWSKY, W., SANTOS, T., OLIVEIRA, K., FUNCK, A., PEDRAZZOLI, J., DE SOUZA, M.F., SAAD, M.J., BASTOS, D.H., GAMBERO, A., CARVALHO, P. O., RIBEIRO, M.L. Antiobesity effects of yerba maté extract (*Ilex paraguariensis*) in highfat diet-induced obese mice. **Obesity**, v. 17, n. 12, p. 2127-2133, 2009.

ARÇARI, D., BARTCHEWSKY, W., SANTOS, T., OLIVEIRA, K., DE OLIVEIRA, C., GOTARDO, E., PEDRAZZOLI, J., GAMBERO, A., FERRAZ, L., CARVALHO, P., RIBEIRO, M. Anti-inflammatory effects of yerba mate 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.

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.

ATOUI, A., MANSOURI, A., BOSKOU, G., KEFALAS, P. Tea and herbal infusions: their antioxidant activity and phenolic profile. **Food Chemistry**, v. 89, n. 1, p. 27-36, 2005.

AUVICHAYAPAT, P.; PRAPOCHANUNG, M.; TUNKAMNERDTHAI, O.; SRIPANIDKULCHAI, B.-O.; AUVICHAYAPAT, N.; THINKHAMROP, B.; KUNHASURA, S.; WONGPRATOOM, S.; SINAWAT, S.; HONGPRAPAS, P. Effectiveness of green tea on weight reduction in obese Thais: a randomized, controlled trial. **Physiology & Behavior**, v. 93, n. 3, p. 486-491, 2008.

BALENTINE, D. A.; WISEMAN, S. A.; BOUWENS, L. C. M.. The chemistry of tea flavonoids, **Critical Reviews In Food Science And Nutrition**, v. 37, n. 8, p. 693-704, 1997.

BALSAN, G.; PELLANDA, L. C.; SAUSEN, G.; GALARRAGA, T.; ZAFFARI, D.; PONTIN, B.; PORTAL, V. L. 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, 2019.

BASTARD, J.-P.; MAACHI, M.; LAGATHU, C.; KIM, M. J.; CARON, M.; VIDAL, H.; CAPEAU, J.; FEVE, B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. **European Cytokine Network**, v. 17, n. 1, p. 4–12, 2006.

BASTOS, D. H. M.; FORNARI, A. C.; QUEIROZ, Y. S.; TORRES, E. A. F. S.. Bioactive compounds content of chimarrão infusions related to the moisture of yerba maté (*Ilex Paraguariensis*) leaves. **Brazilian Archives Of Biology And Technology**, v. 49, n. 3, p. 399-404, 2006.

BASTOS, D.; SALDANHA, L.; CATHARINO, R.; SAWAYA, A.; CUNHA, I.; CARVALHO, P.; EBERLIN, M.. Phenolic Antioxidants Identified by ESI-MS from Yerba Maté (*Ilex paraguariensis*) and Green Tea (*Camelia sinensis*) Extracts. **Molecules**, v. 12, n. 3, p. 423-432, 2007.

BASU, A.; BETTS, N. M.; MULUGETA, A.; TONG, C.; NEWMAN, E.; LYONS, T. J. Green tea supplementation increases glutathione and plasma antioxidant capacity in adults with the metabolic syndrome. **Nutrition Research**, v. 33, n. 3, p. 180-187, 2013.

BARROSO, M. V., GRAÇA-REIS, A., CATTANI-CAVALIERI, I., GITIRANA, L. B., VALENCA, S. S., LANZETTI, M. Mate Tea Reduces High Fat Diet-Induced Liver and Metabolic Disorders in Mice. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, vol. 109, p. 1547–1555, 2019.

BERG, A. H.; COMBS, T. P.; DU, X.; BROWNLEE, M.; SCHERER, P. E. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action, **Nature Medicine**, v. 7, n. 8, p. 947-953, 2001.

BERG, A. H.; SCHERER, P. E. Adipose Tissue, Inflammation, and Cardiovascular Disease. **Circulation Research**, v. 96, n. 9, p. 939-949, 2005.

BIRBEN, E.; SAHINER, U. M.; SACKESEN, C.; ERZURUM, S.; KALAYCI, O; Oxidative Stress and Antioxidant Defense, **World Allergy Organization Journal**, v. 5, n. 1, p. 9–19, 2012.

BOAVENTURA, B. C. B.; DI PIETRO, P. F.; STEFANUTO, A.; KLEIN, G. A.; MORAIS, E. C.; ANDRADE, F.; WAZLAWIK, E.; DA SILVA, E. L. Association of mate tea (*Ilex paraguariensis*) intake and dietary intervention and effects on oxidative stress biomarkers of dyslipidemic subjects. **Nutrition**, v. 28, n. 6, p. 657-664, 2012.

BRAVO, L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance, **Nutrition Reviews**, v. 56, n. 11, p. 317-333, 1998.

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, n. 3, p. 393-405, 2007.

BRAVO, L.; MATEOS, R.; SARRIÁ, B.; BAEZA, G.; LECUMBERRI, E.; RAMOS, S.; GOYA, L. Hypocholesterolaemic and antioxidant effects of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) in high-cholesterol fed rats, **Fitoterapia**, v. 92, p. 219–229, 2014.

BROADHURST, C.L., POLANSKY, M.M., ANDERSON, R.A. Insulin-like biological activity of culinary and medicinal plant aqueous extracts in vitro. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**. v. 48, n. 3, p. 849–852, 2000.

CABRERA, C.; ARTACHO, R.; GIMÉNEZ, R. Beneficial Effects of Green Tea - A Review, **Journal Of The American College Of Nutrition**, v. 25, n. 2, p. 79-99, 2006.

CAMARGO, A. E. I.; DAGUER, D. A. E.; BARBOSA, D. S. Green tea exerts antioxidant action in vitro and its consumption increases total serum antioxidant potential in normal and dyslipidemic subjects, **Nutrition Research**, v. 26, n. 12, p. 626-631, 2006.

CARINI, M.; FACINO, R. Maffei; ALDINI, G.; CALLONI, M.; COLOMBO, L. Characterization of phenolic antioxidants from Maté (*Ilex Paraguariensis*) by liquid chromatography/mass spectrometry and liquid chromatography/tandem mass spectrometry. **Rapid Communications In Mass Spectrometry**, v. 12, n. 22, p. 1813-1819, 1998.

CHANDRA, S.; MEJIA, E. G. de. Polyphenolic Compounds, Antioxidant Capacity, and Quinone Reductase Activity of an Aqueous Extract of *Ardisia compressa* in Comparison to Mate (*Ilex paraguariensis*) and Green (*Camellia sinensis*) Teas. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, v. 52, n. 11, p. 3583-3589, 2004.

CHANTRE, P.; LAIRON, D.. Recent findings of green tea extract AR25 (Exolise) and its activity for the treatment of obesity, **Phytomedicine**, v. 9, n. 1, p. 3-8, 2002.

CHEN, L.-H.; CHIEN, Y.-W.; LIANG, C.-T.; CHAN, C.-H.; FAN, M.-H.; HUANG, H.-Y. Green tea extract induces genes related to browning of white adipose tissue and limits weight-gain in high energy diet-fed rat, **Food & Nutrition Research**, v. 61, n. 1, p. 1347480-1347489, 2017.

CHO, A.-S.; JEON, S.-M.; KIM, M.-J.; YEO, J.; SEO, K.-I.; CHOI, M.-S.; LEE, M.-K. Chlorogenic acid exhibits anti-obesity property and improves lipid metabolism in high-fat diet-induced-obese mice, **Food And Chemical Toxicology**, v. 48, n. 3, p. 937-943, 2010.

CHOI, M.-S.; PARK, H. J.; KIM, S. R.; KIM, D. Y.; JUNG, U. J.. 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.

CLIFFORD, M. N.; VAN DER HOOFT, J.; CROZIER, A. Human studies on the absorption, distribution, metabolism, and excretion of tea polyphenols, **The American Journal Of Clinical Nutrition**, v. 98, n. 6, p. 1619-1630, 2013.

COHEN, P.; SPIEGELMAN, B. M. Brown and Beige Fat: molecular parts of a thermogenic machine. **Diabetes**, v. 64, n. 7, p. 2346-2351, 2015.

COMBS, T. P.; BERG, A. H.; OBICI, S.; SCHERER, P. E.; ROSSETTI, L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30, **Journal Of Clinical Investigation**, v. 108, n. 12, p. 1875-1881, 2001.

CORREA, V. G. **Effects of *in vitro* digestion and *in vitro* colonic fermentation on stability and functional properties of yerba mate (*Ilex paraguariensis* A. St. Hill.) beverages**. 2017. Dissertação (Mestrado em Ciências de Alimentos) – Centro de Ciências Agrárias, Universidade Estadual de Maringá. Maringá, 2017.

DE MORAIS, E. C.; STEFANUTO, A.; KLEIN, G. A.; BOAVENTURA, B. C. B.; DE ANDRADE, F.; WAZLAWIK, E.; DI PIETRO, P. F.; MARASCHIN, M.; DA SILVA, E. L. Consumption of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) improves serum lipid parameters in healthy dyslipidemic subjects and provides an additional LDLcholesterol reduction in individuals on statin therapy, **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 57, p. 8316–8324, 2009.

DE RESENDE, P. E.; KAISER, S.; PITTOL, V.; HOEFEL, A. L.; D'AGOSTINI SILVA, R.; VIEIRA MARQUES, C.; KUCHARSKI, L. C.; ORTEGA, G. G. Influence of crude extract and bioactive fractions of *Ilex paraguariensis* A. St. Hil. (yerba mate) on the Wistar rat lipid metabolism, **Journal of Functional Foods**, v. 15, p. 440–451, 2015.

DEL AGUILA, L.F., CLAFFEY, K.P., KIRWAN, J.P. TNF-alpha impairs insulin signaling and insulin stimulation of glucose uptake in C2C12 muscle cells. **The American Journal of Physiology**, v. 276, n 5. p. 849–855, 1999.

DIEHL, A.M., Hepatic complications of obesity. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 34, n. 1, p 45-61, 2005.

DIEPVENS, K.; KOVACS, E. M. R.; NIJS, I. M. T.; VOGELS, N.; WESTERTERP-PLANTENGA, M. S. Effect of green tea on resting energy expenditure and substrate oxidation during weight loss in overweight females, **British Journal Of Nutrition**, v. 94, n. 6, p. 1026-1034, 2005.

DULLOO, A. G.; DURET, C.; ROHRER, D.; GIRARDIER, L.; MENSI, N.; FATHI, M.; CHANTRE, P.; VANDERMANDER, J. Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans, **The American Journal Of Clinical Nutrition**, v. 70, n. 6, p. 1040-1045, 1999.

DULLOO, A. G.; SEYDOUX, J.; GIRARDIER, L.; CHANTRE, P.; VANDERMANDER, J. Green tea and thermogenesis: interactions between catechin-polyphenols, caffeine and sympathetic activity, **International Journal Of Obesity**, v. 24, n. 2, p. 252-258, 2000.

ERBA, D; RISO, P; A BORDONI,; FOTI, P; BIAGI, P; TESTOLIN, G. Effectiveness of moderate green tea consumption on antioxidative status and plasma lipid profile in humans, **The Journal Of Nutritional Biochemistry**, v. 16, n. 3, p. 144-149, 2005.

FANTUZZI, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology**, v. 115, n. 5, p. 911-919, 2005.

FERDMAN, R. **Map: The Countries That Drink the Most Tea**, 2014. Disponível em: <<https://www.theatlantic.com/international/archive/2014/01/map-the-countries-that-drink-the-most-tea/283231/>>. Acesso em: 13 nov. 2020.

FEINSTEIN, R.; KANETY, H.; PAPA, M. Z.; LUNENFELD, B.; KARASIK, A. Tumor necrosis factor-alpha suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates, **The Journal of Biological Chemistry**, v. 268, n. 35, p. 26055-26058, 1993.

FERREIRA, F.; VÁZQUEZ, A.; GÜNTNER, C.; MOYNA, P. 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.

FERREIRA, M.A.; SILVA, D.M.; MORAIS, A.C. de; MOTA, J.F.; BOTELHO, P.B. Therapeutic potential of green tea on risk factors for type 2 diabetes in obese adults - a review, **Obesity Reviews**, v. 17, n. 12, p. 1316-1328, 2016.

FILIP, R.; LOTITO, S. B.; FERRARO, G.; FRAGA, C. G.. Antioxidant activity of *Ilex paraguariensis* and related species. **Nutrition Research**, v. 20, n. 10, p. 1437-1446, 2000.

FIRMINO, L. A. **Avaliação da qualidade de diferentes marcas de chá verde (*Camellia sinensis*) comercializadas em Salvador - BA**, Dissertação (Mestrado em Ciência dos Alimentos) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2011.

FUNCKE, J-B.; SCHERER, P. E. Beyond adiponectin and leptin: adipose tissue-derived mediators of inter-organ communication. **Journal Of Lipid Research**, v. 60, n. 10, p. 1648-1684, 2019.

GERHARDT, M. **História ambiental da erva-mate**, Tese (Doutorado em História) - Centro de Filosofia e Ciências Humanas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2013.

GETZ, G. S.; REARDON, C. A. Paraoxonase, a cardioprotective enzyme: continuing issues. **Current Opinion in Lipidology**, v. 15, n. 3, p. 261-267, 2004.

GNOATTO, S. C.B.; SCHENKEL, E. P.; BASSANI, V. L. HPLC method to assay total saponins in *Ilex paraguariensis* aqueous extract. **Journal Of The Brazilian Chemical Society**, v. 16, n. 4, p. 723-725, 2005.

GÓMEZ-AMBROSI, J; SILVA, C; GALOFRÉ, J C; ESCALADA, J; SANTOS, S; MILLÁN, D; VILA, N; IBAÑEZ, P; GIL, M J; VALENTÍ, V. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. **International Journal Of Obesity**, v. 36, n. 2, p. 286-294, 2011.

GÖRGEN, M.; TURATTI, K.; MEDEIROS, A. R.; BUFFON, A.; BONAN, C. D.; SARKIS, J. J.F.; PEREIRA, G. S.. Aqueous extract of *Ilex paraguariensis* decreases nucleotide hydrolysis in rat blood serum. **Journal Of Ethnopharmacology**, v. 97, n. 1, p. 73-77, 2005.

GRAHAM, H. N. Green Tea Composition, Consumption, and Polyphenol Chemistry, **Preventive Medicine**, v. 21, p. 334-350, 1992.

HARA, Yukihiro. **Green tea: health benefits and applications**. New York: Marcel Dekker, 2001

HARBOWY, M. E.; BALENTINE, D. A.; DAVIES, A. P.; CAI, Y. Tea Chemistry. **Critical Reviews In Plant Sciences**, v. 16, n. 5, p. 415-480, 1997.

HARROLD, J.A.; HUGHES, G.M.; O'SHIEL, K.; QUINN, E.; BOYLAND, E.J.; WILLIAMS, N.J.; HALFORD, J.C.G. Acute effects of a herb extract formulation and inulin fibre on appetite, energy intake and food choice, **Appetite**, v. 62, p. 84-90, 2013.

HAYES, J. D.; FLANAGAN, J. U.; JOWSEY, I. R. Glutathione transferases, **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 55, p. 51-88, 2005.

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.

HECTOR, J.; SCHWARZLOH, B.; GOEHRING, J.; STRATE, T.; HESS, U.; DEURETZBACHER, G.; HANSEN-ALGENSTAEDT, N.; BEIL, F.-U.; ALGENSTAEDT, P. TNF- $\alpha$  Alters Visfatin and Adiponectin Levels in Human Fat, **Hormone And Metabolic Research**, v. 39, n. 4, p. 250-255, 2007.

HEMMERLE, H.; BURGER, H.J.; BELOW, P.; SCHUBERT, G.; RIPPEL, R.; SCHINDLER, P.; PAULUS, E.; HERLING, A. Chlorogenic acid and synthetic chlorogenic acid derivatives: novel inhibitors of hepatic glucose-6-phosphate translocase. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 40, p. 137-145, 1997.

HIGDON, J. V.; FREI, B. Tea Catechins and Polyphenols: health effects, metabolism, and antioxidant functions, **Critical Reviews In Food Science And Nutrition**, v. 43, n. 1, p. 89-143, 2003

HOTAMISLIGIL, G. S., SHARGILL, N. S., SPIEGELMAN, B. M. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. **Science**, v. 259, n. 5091, p. 87-91, 1993.

HOTAMISLIGIL, G. S.; MURRAY, D. L.; CHOY, L. N.; SPIEGELMAN, B. M. 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.

HOTAMISLIGIL, G. S.; ARNER, P.; CARO, J. F.; ATKINSON, R. L.; SPIEGELMAN, B. M. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance, **Journal Of Clinical Investigation**, v. 95, n. 5, p. 2409-2415, 1995.

HOTAMISLIGIL, G. S.; PERALDI, P.; BUDAVARI, A.; ELLIS, R.; WHITE, M.F.; SPIEGELMAN, B.M. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF $\alpha$ - and obesity-induced insulin resistance. **Science**, v. 271, p. 665-668, 1996.

HOTAMISLIGIL, G. S. The role of TNF $\alpha$  and TNF receptors in obesity and insulin resistance, **Journal of Internal Medicine**, v. 245, n. 6, p. 621 - 625, 1999.

HOTTA, K.; FUNAHASHI, T.; ARITA, Y.; TAKAHASHI, M.; MATSUDA, M.; OKAMOTO, Y.; IWAHASHI, H.; KURIYAMA, H.; OUCHI, N.; MAEDA, K. Plasma

Concentrations of a Novel, Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Type 2 Diabetic Patients, **Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology**, v. 20, n. 6, p. 1595-1599, 2000.

HYUN, Y. J.; KOH, S. J.; CHAE, J. S.; KIM, J. Y.; KIM, O. Y.; LIM, H. H.; JANG, Y.; PARK, S.; ORDOVAS, J. M.; LEE, J. H. Atherogenicity of LDL and Unfavorable Adipokine Profile in Metabolically Obese, Normal-weight Woman. **Obesity**, v. 16, n. 4, p. 784-789, 2008.

HYVÖNEN, M. T.; SPALDING, K. L. Maintenance of white adipose tissue in man. **The International Journal Of Biochemistry & Cell Biology**, v. 56, p. 123-132, 2014.

ITO, E.; CROZIER, A.; ASHIHARA, H. Theophylline metabolism in higher plants. **Biochimica Et Biophysica Acta**, v. 1336, n. 2, p. 323-330, 1997.

JOSIC, J.; OLSSON, A. T.; WICKEBERG, J.; LINDSTEDT, S.; HLEBOWICZ, J. Does green tea affect postprandial glucose, insulin and satiety in healthy subjects: a randomized controlled trial, **Nutrition Journal**, v. 9, n. 1, p. 1-8, 2010.

KAJIMOTO, O.; KAJIMOTO, Y.; YABUNE, M.; NOZAWA, A.; NAGATA, K.; KAKUDA, T. Tea Catechins Reduce Serum Cholesterol Levels in Mild and Borderline Hypercholesterolemia Patients, **Journal Of Clinical Biochemistry And Nutrition**, v. 33, n. 3, p. 101-111, 2003.

KAJIMURA, S.; SEALE, P.; KUBOTA, K.; LUNSFORD, E.; FRANGIONI, J. V.; GYGI, S. P.; SPIEGELMAN, B. M. Initiation of myoblast to brown fat switch by a PRDM16-C/EBP- $\beta$  transcriptional complex. **Nature**, v. 460, n. 7259, p. 1154-1158, 2009.

KATIYAR, S.; ELMETS, C. Green tea polyphenolic antioxidants and skin photoprotection (Review), **International Journal Of Oncology**, p. 1307-1313, 2001.

KIM, S.-Y.; OH, M.-R.; KIM, M.-G.; CHAE, H.-J.; CHAE, S.-W. 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.

KLAUS, S. Functional differentiation of white and brown adipocytes. **Bioessays**, v. 19, n. 3, p. 215-223, 1997.

KNEKT, P.; KUMPULAINEN, J.; JÄRVINEN, R.; RISSANEN, H.; HELIÖVAARA, M.; REUNANEN, A.; HAKULINEN, T.; AROMAA, A. Flavonoid intake and risk of chronic diseases, **The American Journal Of Clinical Nutrition**, v. 76, n. 3, p. 560-568, 2002.

KONDO, K.; KURIHARA, M.; MIYATA, N.; SUZUKI, T.; TOYODA, M. Mechanistic Studies of Catechins as Antioxidants against Radical Oxidation, **Archives Of Biochemistry And Biophysics**, v. 362, n. 1, p. 79-86, 1999.

KOPECKY, J; CLARKE, G; ENERBÄCK, S; SPIEGELMAN, B; KOZAK, L P. Expression of the mitochondrial uncoupling protein gene from the aP2 gene promoter prevents genetic obesity, **Journal Of Clinical Investigation**, v. 96, n. 6, p. 2914-2923, 1995.

KOPELMAN, P. G; ALBON, L.. Obesity, non-insulin-dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome. **British Medical Bulletin**, v. 53, n. 2, p. 322-340, 1997.

KOVACS, E. M. R.; MELA, D. J.. Metabolically active functional food ingredients for weight control, **Obesity Reviews**, v. 7, n. 1, p. 59-78, 2006.

KRAKAUER, N. Y.; KRAKAUER, J. C.. A New Body Shape Index Predicts Mortality Hazard Independently of Body Mass Index. **Plos One**, v. 7, n. 7, p. 39504-39514, 2012.

KUMAR, S.; PANDEY, A. K. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: an overview, **The Scientific World Journal**, v. 2013, p. 1-16, 2013.

LAGE, R.; DIÉGUEZ, C.; VIDAL-PUIG, A.; LÓPEZ, M. AMPK: a metabolic gauge regulating whole-body energy homeostasis, **Trends In Molecular Medicine**, v. 14, n. 12, p. 539-549, 2008.

LANZETTI, M.; BEZERRA, F. S.; ROMANA-SOUZA, B.; BRANDO-LIMA, A. C.; KOATZ, V. L. G.; PORTO, L. C.; VALENÇA, S. S. Mate tea reduced acute lung inflammation in mice exposed to cigarette smoke. **Nutrition**, v. 24, n. 4, p. 375-381, 2008.

LORENZO, A. de; MARTINOLI, R.; VAIA, F.; RENZO, L. di. Normal weight obese (NWO) women: an evaluation of a candidate new syndrome. **Nutrition, Metabolism And Cardiovascular Diseases**, v. 16, n. 8, p. 513-523, 2006.

MAKKI, K.; FROGUEL, P.; WOLOWCZUK, I. Adipose Tissue in Obesity-Related Inflammation and Insulin Resistance: cells, cytokines, and chemokines. **Isrn Inflammation**, v. 2013, p. 1-12, 2013.

MATHERS, C. D.; LONCAR, D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030, **PLoS Medicine**, v. 3, n. 11, p. 442-461, 2006.

MATSUMOTO, R. L. T.; BASTOS, D. H. M.; MENDONÇA, S.; NUNES, V. S.; BARTCHEWSKY, W.; RIBEIRO, M. L.; CARVALHO, P. O. Effects of mate tea (*Ilex paraguariensis*) ingestion on mRNA expression of antioxidant enzymes, lipid peroxidation,

and total antioxidant status in healthy young women, **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, v. 57, p. 1775-1780, 2009.

MEINHART, A. D.; BIZZOTTO, C. S.; BALLUS, C. A.; RYBKA, A. C. P.; ROBERTO SOBRINHO, M.; CERRO-QUINTANA, R. S.; TEIXEIRA-FILHO, J.; GODOY, H. T. Methylxanthines and Phenolics Content Extracted during the Consumption of Mate (*Ilex paraguariensis* St. Hil) Beverages. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, v. 58, n. 4, p. 2188-2193, 2010.

MENINI, T.; HECK, C.; SCHULZE, J.; MEJIA, E. de; GUGLIUCCI, A. Protective Action of *Ilex paraguariensis* Extract against Free Radical Inactivation of Paraoxonase-1 in High-Density Lipoprotein. **Planta Medica**, v. 73, n. 11, p. 1141-1147, 2007.

MIURA, Y.; CHIBA, T.; MIURA, S.; TOMITA, I.; UMEGAKI, K.; IKEDA, M.; TOMITA, T. Green tea polyphenols (flavan 3-ols) prevent oxidative modification of low density lipoproteins: an ex vivo study in humans, **The Journal Of Nutritional Biochemistry**, v. 11, n. 4, p. 216-222, 2000.

MURASE, T.; NAGASAWA, A.; SUZUKI, J.; HASE, T.; TOKIMITSU, I. Beneficial effects of tea catechins on diet-induced obesity: stimulation of lipid catabolism in the liver, **International Journal Of Obesity**, v. 26, n. 11, p. 1459-1464, 2002.

NAKAGAWA, K.; NINOMIYA, M.; OKUBO, T.; AOI, N.; JUNEJA, L. R.; KIM, M.; YAMANAKA, K.; MIYAZAWA, T. Tea Catechin Supplementation Increases Antioxidant Capacity and Prevents Phospholipid Hydroperoxidation in Plasma of Humans, **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, v. 47, n. 10, p. 3967-3973, 1999.

NAMITA, P.; MUKESH, R.; VIJAY, K. *Camellia Sinensis* (Green Tea): A Review, **Global Journal of Pharmacology**, v. 6, n. 2, p. 52-59, 2012.

NAUKKARINEN, J.; HEINONEN, S.; HAKKARAINEN, A.; LUNDBOM, J.; VUOLTEENAHO, K.; SAARINEN, L.; HAUTANIEMI, S.; RODRIGUEZ, A.; FRÜHBECK, G.; PAJUNEN, P. Characterising metabolically healthy obesity in weight-discordant monozygotic twins. **Diabetologia**, v. 57, n. 1, p. 167-176, 2014.

NEDERGAARD, J.; CANNON, B. The Browning of White Adipose Tissue: some burning issues. **Cell Metabolism**, v. 20, n. 3, p. 396-407, 2014.

NEYRINCK, A. M.; BINDELS, L. B.; GEURTS, L.; VAN HUL, M.; CANI, P. D.; DELZENNE, N. M. A polyphenolic extract from green tea leaves activates fat browning in high-fat-diet-induced obese mice. **The Journal Of Nutritional Biochemistry**, v. 49, p. 15-21, 2017.

NOMURA, S.; ICHINOSE, T.; JINDE, M.; KAWASHIMA, Y.; TACHIYASHIKI, K.; IMAIZUMI, K. Tea catechins enhance the mRNA expression of uncoupling protein 1 in rat brown adipose tissue, **The Journal Of Nutritional Biochemistry**, v. 19, n. 12, p. 840-847, 2008.

OI, Y.; HOU, I-C.; FUJITA, H.; YAZAWA, K.. Antiobesity Effects of Chinese Black Tea (Pu-erh Tea) Extract and Gallic Acid. **Phytotherapy Research**, v. 26, n. 4, p. 475-481, 2011.

OHMORI, R.; IWAMOTO, T.; TAGO, M.; TAKEO, T.; UNNO, T.; ITAKURA, H.; KONDO, K. Antioxidant activity of various teas against free radicals and LDL oxidation, **Lipids**, v. 40, n. 8, p. 849-853, 2005.

OKLA, M.; KIM, J.; KOEHLER, K.; CHUNG, S. Dietary Factors Promoting Brown and Beige Fat Development and Thermogenesis, **Advances In Nutrition: An International Review Journal**, v. 8, n. 3, p. 473-483, 2017.

OLIVEIRA, D.M., FREITAS, H.S., SOUZA, M.F., ARÇARI, D.P., Ribeiro, M.L., CARVALHO, P.O., BASTOS, D.H. 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 Agriculture and Food Chemistry**, v. 56, n. 22, p. 10527–10532, 2008.

OZES, O.N., AKCA, H., MAYO, L.D., GUSTIN, J.A., MAEHAMA, T., DIXON, J.E., DONNER, D.B. A phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mTOR pathway mediates and PTEN antagonizes tumor necrosis factor inhibition of insulin signaling through insulin receptor substrate-1. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 98, n. 8, p. 4640–4645, 2001.

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, p. 178–185, 2008.

PIAO, L.; CHOI, J.; KWON, G.; HA, H. Endogenous catalase delays high-fat diet-induced liver injury in mice. **The Korean Journal of Physiology & Pharmacology**, v. 21, n. 3, p. 317-325, 2017.

PISCHON, T.; BOEING, H.; HOFFMANN, K.; BERGMANN, M.; SCHULZE, M.B.; OVERVAD, K.; SCHOUW, Y.T. van Der; SPENCER, E.; MOONS, K.G.M.; TJØNNELAND, A. General and Abdominal Adiposity and Risk of Death in Europe. **New England Journal Of Medicine**, v. 359, n. 20, p. 2105-2120, 2008.

POEKES, L.; LANTHIER, N.; LECLERCQ, I. A.. Brown adipose tissue: a potential target in the fight against obesity and the metabolic syndrome. **Clinical Science**, v. 129, n. 11, p. 933-949, 2015.

POMILIO, A. B.; TRAJTEMBERG, S.; VITALE, A. A. High-Performance Capillary Electrophoresis Analysis of mate infusions prepared from stems and leaves of *Ilex paraguariensis* using Automated Micellar Electrokinetic Capillary Chromatography. **Phytochemical Analysis**, v. 13, n. 4, p. 235-241, 2002.

POPKIN, B. M.; DU, S.; GREEN, W. D.; BECK, M. A.; ALGAITH, T.; HERBST, C. H.; ALSUKAIT, R. F.; ALLUHIDAN, M.; ALAZEMI, N.; SHEKAR, M. Individuals with obesity and COVID-19: a global perspective on the epidemiology and biological relationships. **Obesity Reviews**, v. 21, n. 11, p. 1-17, 2020.

PRIMEAU, V.; CODERRE, L.; KARELIS, A. D.; BROCHU, M.; LAVOIE, M-E; MESSIER, V.; SLADEK, R.; RABASA-LHORET, R. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. **International Journal Of Obesity**, v. 35, n. 7, p. 971-981, 2011.

RAEDERSTORFF, D. G.; SCHLACHTER, M. F.; ELSTE, V.; WEBER, P. Effect of EGCG on lipid absorption and plasma lipid levels in rats, **The Journal Of Nutritional Biochemistry**, v. 14, n. 6, p. 326-332, 2003.

RIBEIRO FILHO, F. F.; MARIOSIA, L. S.; FERREIRA, S. R. G.; ZANELLA, M. T. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação, **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 230-238, 2006.

ROCHA, A.; BOLIN, A. P.; CARDOSO, C. A. L.; OTTON, R. Green tea extract activates AMPK and ameliorates white adipose tissue metabolic dysfunction induced by obesity, **European Journal Of Nutrition**, v. 55, n. 7, p. 2231-2244, 2015.

RODRIGUEZ DE SOTILLO, D.V., HADLEY, M. Chlorogenic acid modifies plasma and liver concentrations of: cholesterol, triacylglycerol, and minerals in (fa/fa) Zucker rats. **The Journal of Nutrition Biochemistry**, v. 13, p. 717-726, 2002.

ROMERO-CORRAL, A.; SOMERS, V. K.; SIERRA-JOHNSON, J.; KORENFELD, Y.; BOARIN, S.; KORINEK, J.; JENSEN, M. D.; PARATI, G.; LOPEZ-JIMENEZ, F. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. **European Heart Journal**, v. 31, n. 6, p. 737-746, 2009.

ROSS, R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. **New England Journal Of Medicine**, v. 340, n. 2, p. 115-126, 1999.

ROSELL, M.; KAFOROU, M.; FRONTINI, A.; OKOLO, A.; CHAN, Y-W.; NIKOLOPOULOU, E.; MILLERSHIP, S.; FENECH, M. E.; MACINTYRE, D.; TURNER, J.

O.. Brown and white adipose tissues: intrinsic differences in gene expression and response to cold exposure in mice. **American Journal Of Physiology-Endocrinology And Metabolism**, v. 306, n. 8, p. 945-964, 2014.

ROSSI, L.; MAZZITELLI, S.; ARCIELLO, M.; CAPO, C. R.; ROTILIO, G. Benefits from Dietary Polyphenols for Brain Aging and Alzheimer's Disease, **Neurochemical Research**, v. 33, n. 12, p. 2390-2400, 2008.

SAE-TAN, S.; GROVE, K. A.; LAMBERT, J. D. Weight control and prevention of metabolic syndrome by green tea. **Pharmacological Research**, v. 64, n. 2, p. 146-154, 2011.

SAE-TAN, S.; ROGERS, C. J.; LAMBERT, J. D. Decaffeinated green tea and voluntary exercise induce gene changes related to beige adipocyte formation in high fat-fed obese mice, **Journal Of Functional Foods**, v. 14, p. 210-214, 2015.

SANG, S.; LAMBERT, J.; HO, C. T.; YANG, C. S. The chemistry and biotransformation of tea constituents, **Pharmacological Research**, v. 64, p. 87-99, 2011.

SCHMALKO, M. E.; ALZAMORA, S. M. Color, Chlorophyll, Caffeine and water content variation during Yerba Maté processing. **Drying Technology**, v. 19, n. 3-4, p. 599-610, 31 2001.

SEALE, P.; BJORK, B.; YANG, W.; KAJIMURA, S.; CHIN, S.; KUANG, S.; SCIMÈ, A.; DEVARAKONDA, S.; CONROE, H. M.; ERDJUMENT-BROMAGE, H. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. **Nature**, v. 454, n. 7207, p. 961-967, 2008.

SHARP, L. Z.; SHINODA, K.; OHNO, H.; SCHEEL, D. W.; TOMODA, E.; RUIZ, L.; HU, H.; WANG, L.; PAVLOVA, Z.; GILSANZ, V. Human BAT Possesses Molecular Signatures That Resemble Beige/Brite Cells. **Plos One**, v. 7, n. 11, p. 49452-49462, 2012.

SCHINDLER, P. W.; BELOW, P.; HEMMERLE, H.; BURGER, H. J.; SWAMY, K. S. H.; ARION, W. J.; EFENDIC, S.; HERLING, A. W. Identification of Two New Inhibitors of the Hepatic Glucose-6-Phosphatase System, **Drug Development Research**, v. 44, n. 1, p. 34-40, 1998.

SHIMIZU, M.; KOBAYASHI, Y.; SUZUKI, M.; SATSU, H.; MIYAMOTO, Y. Regulation of intestinal glucose transport by tea catechins, **Biofactors**, v. 13, n. 1-4, p. 61-65, 2000.

SIDOSSIS, L. S.; PORTER, C.; SARAF, M. K.; BØRSHEIM, E.; RADHAKRISHNAN, R. S.; CHAO, T.; ALI, A.; CHONDRONIKOLA, M.; MLCAK, R.; FINNERTY, C. C. Browning of Subcutaneous White Adipose Tissue in Humans after Severe Adrenergic Stress. **Cell Metabolism**, v. 22, n. 2, p. 219-227, 2015.

SILVA, E. L.; NEIVA, T. J. C.; SHIRAI, M.; TERAQ, J.; ABDALLA, D. S. P. Acute ingestion of yerba mate infusion (*Ilex paraguariensis*) inhibits plasma and lipoprotein oxidation, **Journal of Food and Nutrition Research**, v.3, n.3, p. 973-979, 2008.

SONG, Z., XIAOLI, A., YANG, F. Regulation and Metabolic Significance of De Novo Lipogenesis in Adipose Tissues. **Nutrients**, v. 10, n.10, p. 1383-1405, 2018.

SOUZA, S. **Como é produzida a erva-mate para chimarrão?**, 2019. Disponível em: <<https://mateinbox.com.br/blog/producao-da-erva-mate/>>. Acesso em: 13 ago. 2020.

SUNG, H; NAH, J; CHUN, S; PARK, H; YANG, S.; MIN, W. K. In vivo antioxidant effect of green tea, **European Journal Of Clinical Nutrition**, v. 54, n. 7, p. 527-529, 2000.

SUZUKI, Y.; UNNO, T.; KOBAYASHI, M.; NOZAWA, A.; SAGESAKA, Y.; KAKUDA, T. Dose-Dependent Suppression of Tea Catechins with a Galloyl Moiety on Postprandial Hypertriglyceridemia in Rats, **Bioscience, Biotechnology, And Biochemistry**, v. 69, n. 7, p. 1288-1291, 2005.

SUZUKI-SUGIHARA, N.; KISHIMOTO, Y.; SAITA, E.; TAGUCHI, C.; KOBAYASHI, M.; ICHITANI, M.; UKAWA, Y.; SAGESAKA, Y. M.; SUZUKI, E.; KONDO, K. Green tea catechins prevent low-density lipoprotein oxidation via their accumulation in low-density lipoprotein particles in humans, **Nutrition Research**, v. 36, n. 1, p. 16-23, 2016.

TARIQ, M.; NAVEED, A.; BARKAT, A. K. The morphology, characteristics, and medicinal properties of *Camellia sinensis* tea, **Journal Of Medicinal Plants Research**, v. 4, n. 19, p. 2028-2033, 2010.

TILG, H., MOSCHEN, A. R., RODEN, M. NAFLD and diabetes mellitus. **Nature Reviews: Gastroenterology and Hepatology**, v. 14, n. 1, p. 32-42, 2016.

TOMAS, E.; TSAO, T.-S.; SAHA, A. K.; MURREY, H. E.; ZHANG, C. C.; ITANI, S. I.; LODISH, H. F.; RUDERMAN, N. B. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-coa carboxylase inhibition and amp-activated protein kinase activation, **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, v. 99, n. 25, p. 16309-16313, 2002.

VECCHIÉ, A.; DALLEGRI, F.; CARBONE, F.; BONAVENTURA, A.; LIBERALE, L.; PORTINCASA, P.; FRÜHBECK, G.; MONTECUCCO, F. Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases. **European Journal Of Internal Medicine**, v. 48, p. 6-17, 2018.

VIRKAMÄKI, A., UEKI, K., KAHN, C.R., Protein-protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 103, n. 7, p. 931–943, 1999.

VITALI, A.; MURANO, I.; ZINGARETTI, M.C.; FRONTINI, A.; RICQUIER, D.; CINTI, S.. The adipose organ of obesity-prone C57BL/6J mice is composed of mixed white and brown adipocytes. **Journal Of Lipid Research**, v. 53, n. 4, p. 619-629, 2012.

WANG, S.; MOUSTAID-MOUSSA, N.; CHEN, L.; MO, H.; SHASTRI, A.; SU, R.; BAPAT, P.; KWUN, I.; SHEN, C.-L. Novel insights of dietary polyphenols and obesity, **The Journal Of Nutritional Biochemistry**, v. 25, n. 1, p. 1-18, 2014.

WANG, N.; WEI, J.; LIU, Y.i; PEI, D.; HU, Q.; WANG, Y.; DI, D.. Discovery of biomarkers for oxidative stress based on cellular metabolomics. **Biomarkers**, v. 21, n. 5, p. 449-457, 2016.

WELLMAN, P. J. Norepinephrine and the control of food intake, **Nutrition**, v. 16, n. 10, p. 837-842, 2000.

WESTERTERP-PLANTENGA, M.S. Green tea catechins, caffeine and body-weight regulation, **Physiology & Behavior**, v. 100, n. 1, p. 42-46, 2010.

WEYER, C.; FUNAHASHI, T.; TANAKA, S.; HOTTA, K.; MATSUZAWA, Y.; PRATLEY, R. E.; TATARANNI, P. A. Hypoadiponectinemia in Obesity and Type 2 Diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 86, n. 5, p. 1930-1935, 2001.

WILDMAN, Rachel P.. The Obese Without Cardiometabolic Risk Factor Clustering and the Normal Weight With Cardiometabolic Risk Factor Clustering. **Archives Of Internal Medicine**, v. 168, n. 15, p. 1617-1624, 2008.

WILLIAMS, R. J; SPENCER, J. P. E.; RICE-EVANS, C. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules?, **Free Radical Biology And Medicine**, v. 36, n. 7, p. 838-849, 2004.

WISÉN, O.; HELLSTRÖM, P. M. Gastrointestinal motility in obesity, **Journal Of Internal Medicine**, v. 237, n. 4, p. 411-418, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, **Obesity and Overweight**. 2003. Disponível em <[https://www.who.int/dietphysicalactivity/media/en/gsf\\_05\\_obesity.pdf](https://www.who.int/dietphysicalactivity/media/en/gsf_05_obesity.pdf)>. Acesso em 10 set. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Diabetes**, 2020. Disponível em <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>>. Acesso em 14 dez. 2020.

WU, L.-Y.; JUAN, C.-C.; HO, L.-T.; HSU, Y.-P.; HWANG, L. S. Effect of Green Tea Supplementation on Insulin Sensitivity in Sprague–Dawley Rats, **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, v. 52, n. 3, p. 643-648, 2004a.

WU, L.-Y.; JUAN, C.-C.; HWANG, L. S.; HSU, Y.-P.; HO, P.-H.; HO, L.-T. Green tea supplementation ameliorates insulin resistance and increases glucose transporter IV content in a fructose-fed rat model, **European Journal Of Nutrition**, v. 43, n. 2, p. 116-124, 2004b.

WU, J.; BOSTRÖM, P.; SPARKS, L. M.; YE, L.; CHOI, J. H.; GIANG, A-H.; KHANDEKAR, M.; VIRTANEN, K. A.; NUUTILA, P.; SCHAART, G. Beige Adipocytes Are a Distinct Type of Thermogenic Fat Cell in Mouse and Human. **Cell**, v. 150, n. 2, p. 366-376, 2012.

WU, J.; COHEN, P.; SPIEGELMAN, B. M.. Adaptive thermogenesis in adipocytes: is beige the new brown?. **Genes & Development**, v. 27, n. 3, p. 234-250, 2013.

YAMAUCHI, T.; KAMON, J.; WAKI, H.; TERAUCHI, Y.; KUBOTA, N.; HARA, K.; MORI, Y.; IDE, T.; MURAKAMI, K.; TSUBOYAMA-KASAOKA, N. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity, **Nature Medicine**, v. 7, n. 8, p. 941-946, 2001.

YANG, W. S.; LEE, W. J.; FUNAHASHI, T.; TANAKA, S.; MATSUZAWA, Y.; CHAO, C. L.; CHEN, C. L.; TAI, T. Y.; CHUANG, L. M. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin, **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 86, n. 8, p. 3815 – 3819, 2001.

YANG, R. Z.; LEE, M. J.; HU, H.; POLLIN, T. I.; RYAN, A. S.; NICKLAS, B. J.; SNITKER, S.; HORENSTEIN, R. B.; HULL, K.; GOLDBERG, N. H.; GOLDBERG, A. P.; SHULDINER, A. R.; FRIED, S. K.; GONG, D. W. Acute-phase serum amyloid A: An inflammatory adipokine and potential link between obesity and its metabolic complications. **PLoS Medicine**, v. 3, n. 6, p. 0884–0894, 2006.

YEH, C-W; CHEN, W-J; CHIANG, C-T; LIN-SHIAU, S-Y; LIN, J-K. Suppression of fatty acid synthase in MCF-7 breast cancer cells by tea and tea polyphenols: a possible mechanism for their hypolipidemic effects, **The Pharmacogenomics Journal**, v. 3, n. 5, p. 267-276, 2003.

YEH, Y. H.; LEE Y. T.; HSIEH, H. S.; HWANG, D. F. Dietary caffeic acid, ferulic acid and coumaric acid supplements on cholesterol metabolism and antioxidant activity in rats, **Journal of Food and Drug Analysis**, v.17, n. 2, p. 123-132, 2009.

YONESHIRO, T.; MATSUSHITA, M.; HIBI, M.; TONE, H.; TAKESHITA, M.; YASUNAGA, K.; KATSURAGI, Y.; KAMEYA, T.; SUGIE, H.; SAITO, M. Tea catechin and caffeine activate brown adipose tissue and increase cold-induced thermogenic capacity in humans, **The American Journal Of Clinical Nutrition**, v. 105, n. 4, p. 873-881, 2017.

ZANG, M.; XU, S.; MAITLAND-TOOLAN, K. A.; ZUCCOLLO, A.; HOU, X.; JIANG, B.; WIERZBICKI, M.; VERBEUREN, T. J.; COHEN, R. A. Polyphenols Stimulate AMP-Activated Protein Kinase, Lower Lipids, and Inhibit Accelerated Atherosclerosis in Diabetic LDL Receptor-Deficient Mice, **Diabetes**, v. 55, n. 8, p. 2180-2191, 2006.

ZAPOROZHETS, O. A.; KRUSHYNSKA, O. A.; LIPKOVSKA, N. A.; BARVINCHENKO, V. N.. A New Test Method for the Evaluation of Total Antioxidant Activity of Herbal Products. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, v. 52, n. 1, p. 21-25, 2004.

ZHANG, B. B.; ZHOU, G.; LI, C. AMPK: an emerging drug target for diabetes and the metabolic syndrome, **Cell Metabolism**, v. 9, n. 5, p. 407-416, 2009.

ZHOU, G.; MYERS, R.; LI, Y.; CHEN, Y.; SHEN, X.; FENYK-MELODY, J.; WU, M.; VENTRE, J.; DOEBBER, T.; FUJII, N. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. **Journal Of Clinical Investigation**, v. 108, n. 8, p. 1167-1174, 2001.

