

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
CURSO DE NUTRIÇÃO
Richard Emanuel Filipini

**Efeitos da ingestão aguda da infusão de erva-mate (*Ilex paraguariensis*) na
função endotelial avaliada pela dilatação fluxo mediada: Um ensaio clínico
randomizado cruzado**

Florianópolis - SC
2022

RICHARD EMANUEL FILIPINI

Efeitos da ingestão aguda da infusão de erva-mate (*Ilex paraguariensis*) na função endotelial avaliada pela dilatação fluxo mediada: Um ensaio clínico randomizado cruzado

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao Curso de Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina como pré-requisito para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.
Orientador: Guilherme Fleury Fina Speretta

Florianópolis – SC
2022

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

Filipini, Richard Emanuel
Efeitos da ingestão aguda da infusão de erva-mate (*Ilex paraguariensis*) na função endotelial avaliada pela dilatação fluxo mediada (FMD) : Um ensaio clínico randomizado cruzado / Richard Emanuel Filipini ; orientador, Guilherme Fleury Fina Speretta, 2022.
28 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Nutrição, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Nutrição. 2. Erva Mate. 3. *Ilex paraguariensis*. 4. Dilatação Fluxo Mediada. 5. Função Endotelial. I. Speretta, Guilherme Fleury Fina . II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Nutrição. III. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA DO ORIENTADOR

Eu, Guilherme Fleury Fina Speretta, professor do Curso de Nutrição, lotado no Departamento de Nutrição, da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), declaro anuência com a versão final do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) do aluno Richard Emanuel Filipini, submetido ao Repositório Institucional da UFSC.

Florianópolis, 13 de dezembro de 2022.



Documento assinado digitalmente

Guilherme Fleury Fina Speretta

Data: 09/12/2022 23:51:08-0300

CPF: ***.757.018-**

Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Prof. Dr. Guilherme Fleury Fina Speretta
Orientador do TCC

A ingestão aguda da infusão de erva-mate (*Ilex paraguariensis*) não modifica a função endotelial avaliada pela dilatação fluxo mediada: Um ensaio clínico randomizado cruzado

Richard E. Filipini¹; Manuela F. B. José^{1,2}; Dick H. Thijssen^{3,4}; Guilherme F. Speretta^{1,2}

¹Department of Physiological Sciences, Biological Sciences Centre, Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil

²Multicenter Post-Graduate Program in Physiological Sciences, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brazil

³Research Institute for Sport and Exercise Sciences, Liverpool John Moores University, Liverpool, UK

⁴Department of Physiology, Radboudumc, Nijmegen, The Netherlands

RESUMO

As doenças cardiovasculares (DCVs) são as maiores causas de morte em nível global e fatores nutricionais podem alterar sua incidência. A erva-mate (EM) é uma planta consumida na forma de infusão quente ou fria e um possível fator nutricional com efeitos no sistema cardiovascular. Ainda não se sabe, no entanto, o efeito da erva-mate, consumida de maneira quente ou fria, em alguns parâmetros cardiovasculares. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da ingestão aguda da infusão de EM, quente ou fria, na função endotelial por meio da dilatação fluxo mediada (FMD), bem como em outras variáveis hemodinâmicas e autonômicas. Foi realizado um ensaio clínico randomizado cruzado, avaliando-se 13 adultos saudáveis de ambos os sexos com idade entre 18 e 40 anos, submetidos a três condições: controle, infusão fria e infusão quente de EM. O desfecho primário foi a FMD, e os desfechos secundários incluíram a frequência cardíaca (FC), a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), e a pressão arterial (PA) média avaliados antes da administração da intervenção, 40 e 80 minutos após a intervenção. No percentual da FMD a análise de variância (ANOVA) apontou um efeito somente para intervenção ($p < 0,05$), e não para a interação entre tempo e intervenção ($p = 0,60$). Quanto aos desfechos secundários foram observados efeitos somente no domínio do tempo da ANOVA ($p < 0,05$), sem aparente efeito da EM. Observou-se aumento generalizado da alta frequência (HF), redução da razão baixa frequência/alta frequência (LF/HF), e aumento dos índices desvios padrões dos intervalos NN (SDNN) e raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos NN sucessivos (RMSSD). A FC e PA apresentaram redução e elevação, respectivamente. Os resultados indicam que considerando a interação de tempo e intervenção não houve impacto da infusão de EM na FMD, contrariando a hipótese inicial do estudo, e possivelmente sendo influenciados por fatores como a quantidade de polifenóis da amostra utilizada.

Palavras-chave: Erva-Mate. *Ilex paraguariensis*. Dilatação Fluxo Mediada. Função Endotelial.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVDs) are the main cause of death globally and nutritional factors can alter their incidence. Yerba mate (YM) is a plant consumed as a hot or cold infusion and is a nutritional factor that might have effects on the cardiovascular system. However, the effect of yerba mate, consumed hot or cold, on certain cardiovascular parameters is still unknown. Thus, the aim of this study was to evaluate the effects of acute ingestion of EM infusion, hot or cold, on endothelial function through flow-mediated dilation (FMD), as well as on other hemodynamic and autonomic variables. A crossover randomized clinical trial was carried out, evaluating 13 healthy adults of both sexes between 18 and 40 years old, submitted to three conditions: control, cold infusion and hot infusion of YM. The primary outcome was FMD, and secondary outcomes included heart rate (HR), heart rate variability (HRV), and mean arterial pressure (BP) assessed before administration of the intervention, 40 and 80 minutes after the intervention. In the percentage of FMD, the analysis of variance (ANOVA) showed an effect only for the intervention ($p < 0.05$), and not for the interaction between time and intervention ($p = 0.60$). As for secondary outcomes, effects were observed only in the time domain of ANOVA ($p < 0.05$), with no apparent effect of YM. There was a generalized increase in high frequency (HF), a reduction in the low frequency/high frequency ratio (LF/HF), and an increase in the standard deviation of the NN interval (SDNN) and the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals (RMSSD). HR and BP decreased and increased, respectively. The results indicate that considering the interaction of time and intervention, there was no impact of YM infusion on FMD, contrary to the initial hypothesis of the study, and possibly being influenced by factors such as the amount of polyphenols in the utilised sample.

Keywords: Yerba Mate. *Ilex paraguariensis*. Flow Mediated Dilation. Endothelial Function.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVs) são um grupo de doenças que afeta o coração e os vasos sanguíneos e são as maiores causas de morte em nível global (WHO, 2021). Sabe-se que o endotélio e o sistema nervoso autônomo possuem papel importante na manutenção da saúde cardiovascular e que a disfunção endotelial precede o desenvolvimento de parcela das DCVs (THIJSSSEN et al., 2019; VANDERLEI et al., 2019).

A dilatação fluxo mediada (FMD) é uma ferramenta não invasiva que avalia a função endotelial, através de mudanças no diâmetro da artéria braquial, identificadas por ultrassonografia, em resposta à isquemia do antebraço induzida pela insuflação de um manguito (THIJSSSEN et al., 2019). Evidências sugerem que a técnica pode ser utilizada em ensaios clínicos para a avaliação de intervenções e exposições agudas e crônicas e como preditor para a redução da incidência de DCVs, ou seja, a melhora da FMD em ensaios clínicos pode indicar melhores desfechos cardiovasculares (THIJSSSEN et al., 2019; MODENA et al., 2002; RAS et al., 2015). Outra ferramenta que pode fornecer informações sobre prognóstico cardiovascular é a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), que além do seu valor como marcador de saúde, permite inferir a modulação autonômica para o coração (VANDERLEI et al., 2019; TASK FORCE, 1996; GRÄSSLER et al., 2012).

A busca por intervenções ou fatores protetivos e de risco para as DCVs é um dos desafios para pesquisadores em um contexto de alta mortalidade, em especial, a busca por medidas não farmacológicas tem corroborado o importante papel de fatores dietéticos (WHO, 2021). O consumo de chás, por exemplo, apresenta relação inversa com a incidência de DCVs em estudos epidemiológicos (PETERS; POOLE; ARAB, 2001). Revisões sistemáticas de ensaios clínicos parecem sugerir um benefício do consumo de chás em desfechos cardiovasculares intermediários (HARTLEY et al., 2013). Por exemplo, uma revisão sistemática investigou o efeito do consumo dos chás preto e verde sobre a FMD e encontrou uma melhora da função endotelial associada ao consumo desses chás (RAS; ZOCK; DRAIJER, 2011). O mecanismo pelo qual o consumo de chás poderia alterar desfechos cardiovasculares ainda não está completamente elucidado, mas sugere-se que esteja relacionado com compostos bioativos presentes nessas ervas (RAS; ZOCK; DRAIJER, 2011; HARTLEY et al., 2013).

A erva-mate (EM; *Ilex paraguariensis*) é uma planta usualmente consumida na forma de infusão quente ou fria a partir das folhas secas e processadas, principalmente na América do Sul (CARVALHO, 2003) e em países ao leste do mar Mediterrâneo, na Ásia Ocidental (SULAIMAN et al., 2021). Assim como os chás verde e preto, a EM possui compostos bioativos em sua composição, tais como os polifenóis e alcaloides como a cafeína e teobromina (GAN et al., 2018; BURRIS et al., 2012), indicando a possibilidade de efeitos fisiológicos positivos. De fato, estudos pré-clínicos e clínicos observaram efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios da EM, bem como possíveis efeitos em desfechos clínicos intermediários, como redução do colesterol LDL e aumento do colesterol HDL, e alterações agudas da pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) (BRACESCO et al., 2011; GAN et al., 2018; BURRIS et al., 2012; MAUFRAIS et al., 2018). Uma revisão sistemática realizada por nosso grupo de pesquisa (não publicada), que avaliou os efeitos fisiológicos da EM, incluiu apenas um estudo que avaliou a função endotelial, o qual observou melhora na microcirculação em pacientes com alta viscosidade do sangue após seis semanas de ingestão de EM (YU et al., 2015). É interessante ressaltar que a temperatura em que a EM é consumida pode diferenciar os efeitos fisiológicos da planta, como demonstrado em um estudo avaliando parâmetros cardiovasculares em resposta ao consumo agudo da EM (MAUFRAIS et al., 2018).

Os efeitos agudos da EM na função endotelial, avaliada pela FMD e modulação autonômica em indivíduos saudáveis e em estudos controlados, permanecem, porém, inexplorados. Assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da ingestão aguda da infusão da EM, quente ou fria, na função endotelial de adultos jovens. Também foram avaliados os efeitos da EM na VFC, PA e FC.

MATERIAL E MÉTODOS

População, Cenário e Aspectos Éticos

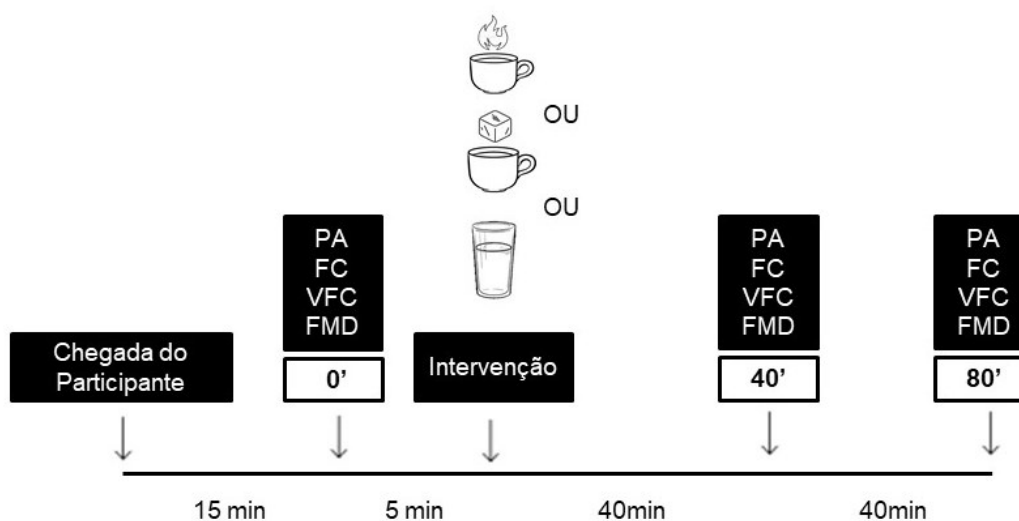
Foram considerados elegíveis para o estudo adultos jovens (18 a 40 anos) de ambos os sexos. Foram excluídos indivíduos que fossem fumantes, portadores de doenças cardiometabólicas, que estivessem sob uso de medicação contínua ou com lesão no braço que incapacitasse a avaliação adequada da FMD. A amostra necessária foi calculada como 15 participantes por grupo já considerando uma taxa

de 10% de perdas e sendo calculada a priori com base em um efeito médio esperado para o FMD utilizando o software G*Power versão 3.1.9.2 (FAUL et al., 2009). O recrutamento dos pacientes aconteceu por meio da divulgação em mídias sociais e indicações de outros participantes de julho a dezembro de 2021, caracterizando a amostragem por conveniência. As coletas ocorreram no Centro de Desportos da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) de agosto a dezembro de 2021. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da UFSC (nº: 3.758.314). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. As diretrizes do Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) foram utilizados para a redação do estudo (MOHER et al., 2010).

Delineamento e Protocolo de Coletas

O delineamento do estudo caracterizou-se como um ensaio clínico randomizado cruzado e aberto. O desfecho primário foi a FMD, enquanto os desfechos secundários incluíram a VFC, FC e a PA. Cada participante fez três visitas ao laboratório: 1. controle (água); 2. infusão fria de EM; 3. infusão quente de EM. O intervalo entre as visitas foi de 2-7 dias. Em cada visita, ao chegar, os participantes permaneceram 15 minutos deitados em repouso e aclimatação. Em seguida, foi realizado o primeiro FMD (momento 0'). Logo após, os participantes tomaram água, infusão de EM quente ou infusão de EM quente. Após 40 e 80 minutos novos registros da FMD foram realizados, tempo esse compatível com estudo prévio avaliando variáveis cardiovasculares após a ingestão de EM (MAUFRAUIS et al., 2018). No momento anterior a cada registro de FMD também foram avaliados a PA, FC e VFC. Todos os registros foram realizados com o participante na posição deitada. O desenho do estudo está resumido na **Figura 1**.

Figura 1 Protocolo de um dia de avaliação



Os símbolos acima da palavra “Intervenção” representam, respectivamente, de cima para baixo: infusão quente de erva-mate, infusão fria de erva-mate e controle (água a temperatura ambiente). FC: frequência cardíaca; FMD: dilatação fluxo mediada; PA: pressão arterial; VFC: variabilidade da frequência cardíaca.

As avaliações foram conduzidas em horário padronizado para cada participante, com jejum de ao menos 6 h para alimentos, abstenção de 24 h para práticas de atividade física, e abstenção de bebidas alcoólicas e cafeinadas nas 12 h prévias ao estudo (THIJSSSEN et al., 2019). Também foi solicitado aos participantes a abstenção de pelo menos 1 semana do consumo de EM antes do início das coletas, e durante todo o período de envolvimento na pesquisa para evitar a interferência de possíveis efeitos crônicos da EM na FMD.

A ordem das intervenções para cada participante foi gerada utilizando um software computadorizado com função para geração de sequência aleatória de alocação (Microsoft Excel®, Microsoft®, Redmond, WA, USA). A sequência de alocação foi gerada pelo mesmo pesquisador responsável pela aferição do desfecho primário, não havendo sigilo de alocação, sendo utilizado randomização simples para o estudo. Quanto ao cegamento o estudo foi aberto, não havendo cegamento de nenhum dos envolvidos na pesquisa.

Infusões de Erva-Mate (EM) e Controle

A condição controle consistiu em 200 mL de água em temperatura ambiente de aproximadamente 24 °C. Quanto às intervenções, a infusão quente de EM consistiu em uma infusão de 5 g de EM refinada (Mate Laranjeiras, Cascavel, PR, Brasil) em 200 mL de água a temperatura controlada de 70°C. A infusão fria, por sua vez, consistiu em infusão de 5 g da mesma EM em 200 mL de água a temperatura controlada de 10°C. As temperaturas controladas para as infusões foram escolhidas levando em conta a forma de consumo habitual da EM, além de protocolos anteriores e temperaturas de bebidas quentes consideradas limites para ação possivelmente carcinogênicas considerando a perda de calor com o ambiente (MAUFRAIS et al., 2018; LOOMIS et al., 2016).

Antropometria

As medidas antropométricas foram coletadas utilizando um estadiômetro para a estatura, uma fita métrica antropométrica para a circunferência de cintura (CC), e uma balança digital para a massa corporal.

Dilatação Fluxo Mediada (FMD)

Com relação ao desfecho primário, o FMD, utilizaram-se como base as diretrizes do consenso baseado em evidências para a FMD em humanos (THIJSSSEN et al., 2019). Com o braço direito estendido, um manguito manual foi posicionado no antebraço imediatamente distal ao processo do olecrano com o intuito de gerar isquemia ao antebraço. Registrou-se então 1 min do diâmetro e fluxo da artéria braquial em momento basal, após o qual insuflou-se o manguito a pressão padronizada de 200 mmHg (mínimo > 50 mmHg pressão sistólica para todos os participantes) mantendo-se a isquemia por 5 min. Em seguida, desinflou-se o manguito e registraram-se 3 min de resposta do diâmetro e fluxo da artéria braquial (THIJSSSEN et al., 2019).

Para o registro do diâmetro e fluxo utilizou-se uma sonda portátil de matriz linear multifrequencial de 10-12 MHz acoplada a uma máquina de ultrassom de alta resolução (GE Logiq S7, General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, EUA), posicionando-a sobre a artéria braquial. Os registros de diâmetro e fluxo gravados em vídeo foram posteriormente analisados com auxílio de software de detecção contínua

de bordas e paredes (FlowaveUS) (COOLBAUGH et al., 2016) A partir dos registros brutos obtidos pelo software o diâmetro basal e diâmetro pico, o tempo até o pico, e o *shear rate* foram calculados com auxílio de software gerenciador de dados (Microsoft Excel®, Microsoft®, Redmond, WA, USA). O diâmetro basal foi obtido pela média do primeiro minuto basal, o diâmetro pico como o valor mais elevado de diâmetro alcançado pelo registro após a liberação do manguito, o tempo até o pico como o momento do diâmetro pico considerando como tempo inicial a liberação do manguito, e o *shear rate* sendo calculado como a área sob a curva dessa variável do momento da liberação do manguito até o momento de diâmetro pico (THIJSEN et al., 2019).

Parâmetros Hemodinâmicos

Com relação aos desfechos secundários, a PA foi aferida usando um dispositivo automatizado (Omron HBP 1100, OMRON, Kyoto, Japão) imediatamente antes do início do registro da FMD. A PA média (PAM) foi calculada por meio da fórmula: pressão arterial diastólica + [(pressão arterial sistólica – pressão arterial diastólica)/3] FC e o intervalo cardíaco foram adquiridos e registrados por meio de um monitor da frequência cardíaca (Polar H10, Polar Electro Oy, Kempele, Finlândia) e um aplicativo para smartphone (Elite HRV, Asheville, NC, USA).

Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)

A VFC foi analisada a partir de registros de 5 min do intervalo cardíaco dos participantes em respiração espontânea. As séries de intervalos foram examinadas e foi realizada a retirada manual dos batimentos ectópicos e artefatos, sendo considerada a perda máxima aceitável de 5% dos batimentos. A análise da VFC foi realizada nos domínios do tempo e da frequência utilizando um software computadorizado dedicado a análise da VFC (Kubios HRV Standard 3.5.0, Kubios Oy, Kuopio, Finland). No domínio do tempo foram avaliados os desvios padrões dos intervalos NN (SDNN) – representante da variabilidade total da FC - e a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos NN sucessivos (RMSSD) – estimativa da variabilidade da FC de curto prazo – sendo essas duas medidas recomendadas para a avaliação no domínio do tempo (TASK FORCE, 1996). No domínio da frequência, por sua vez, foram avaliados a baixa frequência (LF; 0,04–

0,15 Hz) e alta frequência (HF; 0,15–0,40 Hz) apresentados em logaritmo de valores absolutos (log) e unidades normalizadas (nu) e a relação da alta e baixa frequência (LF/HF). Para as análises, as séries temporais foram transformadas em séries uniformemente espaçadas por interpolação (4 Hz) e foram distribuídas em conjuntos semi-sobrepostos de 300 pontos (periodograma de Welch). Uma janela de Hanning foi utilizada para atenuar os efeitos colaterais e as séries temporais interpoladas tiveram os espectros calculados pelo algoritmo Fast Fourier Transform (FFT) (TASK FORCE, 1996).

Análise Estatística

Para a estatística descritiva os dados contínuos foram apresentados na forma de medida de tendência central (média ou mediana) acompanhada de medidas de variação (desvio padrão da média ou erro padrão). Para a estatística inferencial aplicada aos desfechos primário e secundários utilizou-se a análise de variância (ANOVA) de duas vias para a comparação de mais de duas médias, seguido do pós-teste de Tukey. A análise estatística foi realizada por meio do software GraphPad Prism 6 (Graphpad Inc., La Jolla, USA).

Visto que o diâmetro basal tem relação direta com o percentual de dilatação observado (THIJSEN et al., 2019; SILBER et al., 2005), e considerando a variação dos valores de diâmetro basal encontrado nos resultados, ainda que não significativos, foi realizado uma análise *post hoc* para o percentual da FMD. Realizou-se, assim, uma análise de covariância (ANCOVA) para o percentual da FMD utilizando o software Jamovi (The Jamovi Project, Version 2.3) tomando como covariável o diâmetro basal. A ANCOVA também foi seguida do pós-teste de Tukey.

Para todos os testes, considerou-se significativo valores $p < 0,05$.

RESULTADOS

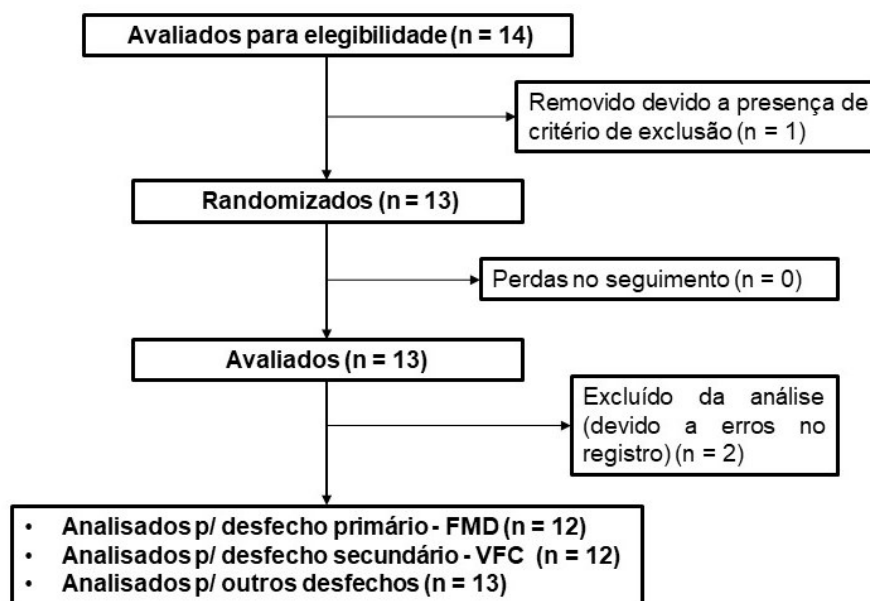
Fluxo de Participantes

O fluxo de participantes está apresentado na **Figura 2**. Compareceram ao laboratório para avaliação de elegibilidade para o estudo 14 indivíduos, sendo removido um indivíduo devido a presença de critério de exclusão (fumante). Foram

randomizados e avaliados 13 participantes, portanto sem perdas no seguimento. Quanto a ordem de randomização: quatro participantes iniciaram os testes no grupo controle; quatro participantes iniciaram no grupo infusão fria de EM; e cinco participantes no grupo infusão quente de EM.

Durante a extração e análise de dados, dois participantes foram excluídos de análises, sendo um excluído da análise da FMD (mas permanecendo nas restantes análises) e outro da análise da VFC (também permanecendo nas análises restantes), resultando em um total de 12 participantes os desfechos citados e 13 para o restante das análises.

Figura 2 Fluxo de participantes durante a realização do estudo



FMD: dilatação fluxo mediada; VFC: variabilidade da frequência cardíaca

Caracterização da Amostra

Os dados de caracterização da amostra estão descritos na **Tabela 1**.

Tabela 1 Caracterização dos participantes do estudo

(n = 13)

Sexo (%)	
Masculino*	53,8
Idade (anos)	23,9 (2,3)
Estatura (m)	1,68 (0,1)
Massa Corporal (Kg)	66,5 (12,1)
IMC (Kg/m ²)	23,4 (2,5)
CC (cm)	76,8 (7,9)
RCE	0,46 (0,1)

Dados apresentados como Média (Desvio Padrão); CC: circunferência de cintura; IMC: índice de massa corporal; RCE: relação cintura/estatura.

Dilatação Fluxo Mediada (FMD)

A ANOVA de duas vias para medidas repetidas apontou um efeito para intervenção para o percentual de dilatação da FMD, mas não houve efeito no tempo ou interação entre fatores tempo e intervenção (**Tabela 2 e Figura 3**). O pós-teste não detectou diferenças entre as intervenções ($p > 0,05$), embora exista uma aparente tendência de maiores valores nos grupos infusões de forma independente do tempo.

Também realizamos uma ANCOVA para o percentual de dilatação da FMD, tomando como covariável o diâmetro basal dispostos na **Tabela 3**. A análise da ANCOVA confirmou o diâmetro basal como fator que influencia o percentual de dilatação ($p < 0,05$), embora os resultados corrigidos sejam similares aos observados com a ANOVA, apresentando efeito somente da intervenção. No pós-teste, contudo, o controle apresentou menor dilatação comparado as infusões quente e fria ($p < 0,05$).

A **Tabela 2** também apresenta os resultados do diâmetro basal e do diâmetro pico, que não apontaram efeitos em nenhum dos parâmetros avaliados. Por fim, ainda é possível verificar resultados para fator tempo da ANOVA para o tempo até o pico (TAP) e para a área sob a curva do *shear rate*.

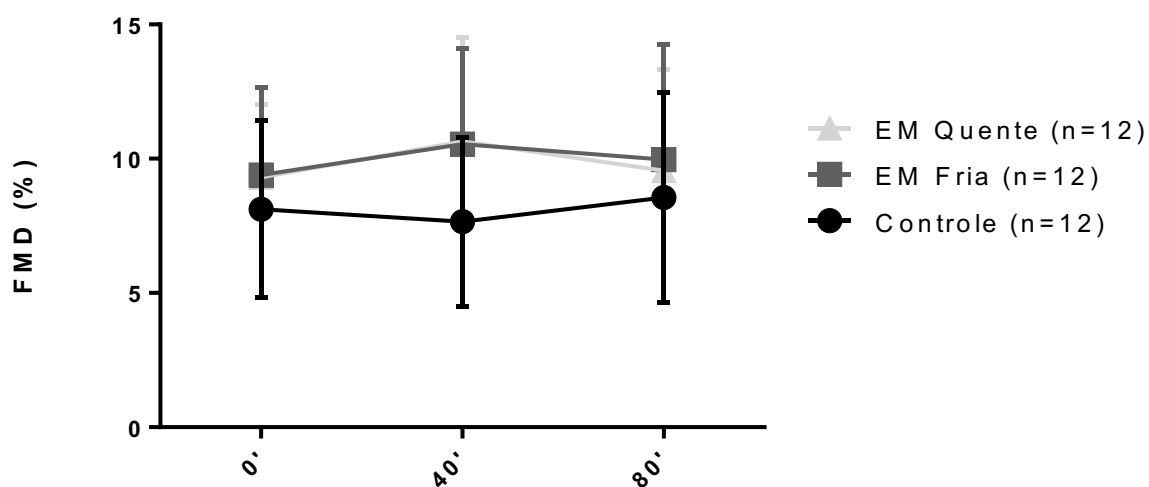
Tabela 2 Características da artéria braquial no teste da Dilatação Fluxo Mediada antes e após a ingestão de erva-mate quente ou fria pela análise de variância

	Controle (n = 12)	Infusão Fria EM (n = 12)	Infusão Quente EM (n = 12)	ANOVA de duas vias (valor de p)		
				Tempo	Intervenção	Interação
FMD (%)						
0'	8,12(3,30)	9,39(3,27)	9,31(2,71)			
40'	7,65(3,16)	10,54(3,58)	10,65(3,86)			
80'	8,65(3,90)	9,97(4,28)	9,55(3,76)	0,43	< 0,05	0,60

Diâmetro Basal (mm)						
0'	3,62(0,72)	3,63(0,72)	3,58(0,72)			
40'	3,63(0,80)	3,52(0,71)	3,51(0,72)	0,07	0,17	0,22
80'	3,64(0,79)	3,55(0,73)	3,49(0,72)			
Diâmetro Pico (mm)						
0'	3,91(0,74)	3,95(0,70)	3,91(0,79)			
40'	3,89(0,77)	3,88(0,71)	3,88(0,75)	0,19	0,74	0,42
80'	3,92(0,73)	3,88(0,70)	3,82(0,76)			
TAP (s)						
0'	60,4(18,8)	59,2(12,1)	64,1(19,5)			
40'	50,3(14,6)	58,3(20,4)	56,7(13,1)	< 0,05	0,21	0,47
80'	43,6(15,0)	53,1(16,3)	56,3(15,4)			
SR _{auc} * (s ⁻¹ 10 ³)						
0'	19,95(7,74)	18,24(6,31)	17,78(5,64)			
40'	16,29(5,22)	16,82(8,44)	16,07(6,45)	< 0,05	0,76	0,85
80'	15,84(7,73)	15,17(3,93)	13,92(6,04)			

Dados apresentados como Média (Desvio Padrão); ANOVA: análise de variância; EM: erva-mate; FMD: dilatação fluxo mediada; SR_{auc}: área sob a curva da *shear rate*; TAP: tempo até o pico; *n = 10 para cada grupo devido a erro no registro da onda de pulso.

Figura 3 Percentual da Dilatação Fluxo mediada antes e após a ingestão de erva-mate quente ou fria pela análise de variância



Dados apresentados como Média e Desvio padrão; ANOVA: análise de variância; EM: erva-mate; FMD: dilatação fluxo mediada.

Tabela 3 Percentual da Dilatação Fluxo Mediada antes e após a ingestão de erva-mate quente ou fria pela análise de covariância

	Controle (n = 12)	Infusão Fria EM (n = 12)	Infusão Quente EM (n = 12)	ANCOVA (valor de p)*		
				Tempo	Intervenção	Interação
FMD (%)						
0'	8,12 (0,90)	9,45 (0,90)	9,37 (0,90)			
40'	7,73 (0,90)	10,60 (0,90)	10,60 (0,90)	0,68	< 0,05	0,76
80'	8,64 (0,90)	9,85 (0,90)	9,29 (0,91)			

Dados apresentados como Média (Erro Padrão); ANCOVA: análise de covariância; EM: erva-mate; FMD: dilatação fluxo mediada. *O diâmetro basal foi utilizado como co-variável.

Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)

Na **Tabela 4** estão apresentados os resultados para a VFC. Quanto às medidas do domínio da frequência, para a LF, tanto em unidades normalizadas ou logaritmo, não foram observados efeitos do tempo, intervenções ou interação na ANOVA. Com relação a HF, observamos um efeito do tempo para a medida em logaritmo, sendo que, o pós-teste mostrou aumento dessa variável em 80' comparado a 0'. A razão LF/HF também apresentou efeito do tempo, com redução em 40' comparado a 0', observado pelo pós-teste. Com relação aos resultados da VFC relativos ao domínio do tempo, tanto o SDNN quanto o RMSSD apresentam efeito do tempo. O pós-teste demonstrou aumento do SDNN em 40' e 80' comparados a 0', e aumento do RMSSD em 80' comparado a 0'.

Tabela 4 Variabilidade da Frequência Cardíaca antes e após a ingestão de erva-mate quente ou fria pela análise de variância

	Controle (n = 12)	Infusão Fria EM (n = 12)	Infusão Quente EM (n = 12)	ANOVA de duas vias (valor de p)		
				Tempo	Intervenção	Interação
LF (n.u.)						
0'	47,55(23,53)	46,98(19,56)	47,88(18,05)			
40'	42,10(15,97)	43,58(14,66)	41,74(18,69)	0,08	0,70	0,77
80'	45,80(21,16)	42,87(18,29)	39,10(17,18)			
LF (log)						
0'	6,85(0,92)	7,17(0,88)	6,92(1,09)			
40'	6,96(1,02)	7,26(0,88)	7,09(0,87)	0,38	0,83	0,24

80'	7,30(0,71)	7,02(0,86)	7,15(0,77)			
HF (n.u.)						
0'	52,41(23,55)	52,96(19,52)	52,09(18,04)			
40'	57,80(15,95)	58,34(14,67)	58,06(18,56)	0,09	0,70	0,76
80'	54,12(21,09)	56,96(18,33)	60,85(17,14)			
HF (log)						
0'	6,99(1,59)	7,28(1,43)	7,02(1,43)			
40'	7,31(1,44)	7,52(1,12)	7,48(1,01)	< 0,05	0,74	0,29
80'	7,48(1,31)	7,31(1,12)	7,68(0,95)			
LF/HF						
0'	1,51(1,38)	1,37(1,57)	1,19(0,93)			
40'	0,92(0,83)	0,95(0,79)	0,91(0,68)	< 0,05	0,18	0,74
80'	1,25(1,15)	1,03(1,01)	0,82(0,76)			
SDNN (ms)						
0'	60,22(32,03)	64,49(37,73)	61,99(32,07)			
40'	66,73(34,39)	71,61(39,42)	69,11(31,35)	<0,05	0,90	0,23
80'	70,95(34,06)	64,48(32,11)	74,50(30,34)			
RMSSD (ms)						
0'	72,61(51,92)	80,33(60,58)	75,74(47,52)			
40'	82,53(54,50)	86,68(52,16)	88,01(46,65)	<0,05	0,76	0,11
80'	90,16(56,11)	79,53(49,96)	95,13(51,06)			

Dados apresentados como Média (Desvio Padrão). ANOVA: análise de variância; EM: erva-mate; HF: *high frequency* – alta frequência; LF: *low frequency* - baixa frequência; RMSSD: *square root of the mean squared differences of successive NN intervals* – raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos NN sucessivos; SDNN: *standard deviation of the NN interval* – desvios padrões dos intervalos NN.

Parâmetros Hemodinâmicos

Os parâmetros cardiovasculares FC e PAM estão apresentados na **Tabela 5**. Para ambas as variáveis foi observado efeito do tempo na ANOVA. O pós-teste apontou uma redução da FC em 40' e 80' comparado a 0', e elevação na PAM em 40' comparada a 0'.

Tabela 5 Frequência Cardíaca e Pressão Arterial Média antes e após a ingestão de erva-mate quente ou fria pela análise de variância

	Controle (n = 13)	Infusão Fria EM (n = 13)	Infusão Quente EM (n = 13)	ANOVA de duas vias (valor de p)		
				Tempo	Intervenção	Interação

FC (bpm)						
0'	61,43(13,21)	62,15(12,17)	63,54(9,58)			
40'	58,36(12,31)	58,69(10,83)	59,62(10,50)	< 0,05	0,85	0,59
80'	58,71(11,74)	58,46(9,06)	57,00(8,10)			
PAM (mmHg)						
0'	81,64(7,82)	83,00(6,63)	80,00(7,03)			
40'	82,79(7,61)	87,10(6,69)	85,33(6,43)	< 0,05	0,22	0,10
80'	82,33(7,43)	83,49(7,33)	83,77(6,19)			

Dados apresentados como Média (Desvio Padrão); ANOVA: análise de variância; EM: erva-mate; FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média.

DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo principal avaliar os efeitos da ingestão aguda da infusão da EM na função endotelial pela FMD. Com relação ao desfecho primário não foram detectadas diferenças expressivas na FMD ocasionadas pela ingestão aguda da EM considerando a interação entre os fatores tempo e intervenção. Nos desfechos secundários (VFC e parâmetros hemodinâmicos) também não foram observados efeitos da ingestão da EM.

Quanto ao desfecho primário, alguns fatores precisam ser considerados para a ausência de efeito da EM na FMD. Primeiro, o conteúdo total de polifenóis do extrato utilizada pode ter sido menor que o necessário para produzir resultados expressivos. Atualmente, a principal hipótese para uma melhora da FMD com o consumo de chás é o conteúdo total de polifenóis como flavonoides. Embora, estimativas de conteúdo fenólico sejam dependentes do modo de preparo e erva utilizada, uma revisão sistemática (RAS; ZOCK; DRAIJER, 2011) estimou que, valores entre 248 e 415 mg de conteúdo fenólico total para 500 mL de chás preto e verde, respectivamente, sejam suficientes para gerar uma resposta moderada na FMD. Nesse contexto, o extrato de EM utilizado em nosso estudo, previamente analisado e descrito por KROLIKOWSKI et al. (2022), tinha como conteúdo total de polifenóis 225 mg para 5 gramas. Recomendamos que, futuros estudos avaliem a dose-resposta da EM na FMD. Outra possibilidade que não pode ser descartada é que componentes específicos do chá preto e chá verde não presentes na EM (ou presentes em quantidades significativamente diferentes) possam ser responsáveis pelo efeito na FMD (HECK;

MEJIA, 2007). Sabe-se, por exemplo, que a EM não possui catequinas, diferente dos chás preto e verde, por outro lado a EM apresentaria quantidades maiores de ácido clorogênico. A ausência de catequinas e presença de ácido clorogênico na EM é compatível com resultados de literatura que sugerem efeitos positivos na FMD provenientes da suplementação com catequinas, mas não com o ácido clorogênico (SHAFABAKHSH et al., 2019; MUBARAK et al., 2012).

O tempo de avaliação e de intervenção utilizado em nosso estudo também pode ser considerado. Estudos encontraram efeitos positivos do consumo de chá preto e verde sobre a FMD após o consumo crônico da infusão (RAS; ZOCK; DRAIJER, 2011), e nesse sentido nossos resultados não permitem qualquer conclusão, uma vez que somente foi avaliado o consumo agudo. Por fim, destacam-se ainda os aspectos metodológicos que podem ter contribuído para o resultado. Evidências sugerem que, diferenças na posição do manguito podem gerar respostas diferentes na FMD, sendo que o manguito posicionado de forma distal (como é o caso do nosso estudo) parece gerar respostas mais conservadoras, o que poderia explicar parcialmente respostas de maior magnitude em estudos prévios (THIJSSSEN et al., 2019; RAS; ZOCK; DRAIJER, 2011).

Com relação a outras variáveis da FMD foram observados efeitos do tempo nas variáveis TAP e para o *shear rate*. Como o *shear rate* é calculado como a área sob a curva do *shear* até o momento do diâmetro pico (THIJSSSEN et al., 2019), sua redução pode ser influenciada pela redução do TAP. Nesse contexto, uma possibilidade para a redução do TAP seria a presença de algum efeito cumulativo de repetidas avaliações de FMD. Contudo, um estudo prévio não observou alterações decorrentes da repetição de avaliações da FMD em diferentes parâmetros, como diâmetro basal, diâmetro pico e fluxo basal (BARTON et al., 2011), embora o tempo até o pico e o *shear rate* não tenham sido avaliados.

Com relação aos desfechos secundários, especificamente nas variáveis do domínio da frequência da VFC, observaram-se resultados somente para o tempo nas variáveis HF (log) e razão LF/HF. É reconhecido que a modulação autonômica parassimpática, ou ainda, a atividade vagal, é o principal contribuinte da medida de HF, enquanto a relação LF/HF refletiria o balanço simpato-vagal (TASK FORCE, 1996). Considera-se, portanto, que há uma tendência de aumento na modulação vagal durante a realização das avaliações, o que por sua vez contribui para uma redução no balanço simpato-vagal. Essas alterações não parecem ocorrer de forma diferente

para os grupos já que não há diferenças na interação dos fatores. Nesse sentido algumas possibilidades podem ser exploradas. Talvez o fator mais imediato a ser pensado seja o tempo de repouso a que os participantes foram submetidos durante as avaliações em detrimento a efeitos da EM. Contudo, outro fator em comum entre todos os grupos é a ingestão de volume de líquido de 200 mL, sendo que estudos prévios relataram alteração da FC e da VFC em decorrência da ingestão aguda de água (CALLEGARO et al., 2007). Esse resultado também foi encontrado em estudo prévio envolvendo a ingestão aguda de líquidos adicionados de extratos da EM (MAUFRAIS et al., 2018), embora neste caso a temperatura do extrato pareça ter exercido algum efeito na resposta da FC e da VFC, o que não foi observado em nosso estudo. Os fatores tempo de repouso e ingestão aguda de líquidos não são necessariamente excludentes, e é possível que atuem de forma complementar para explicar as alterações observadas.

De forma similar, os índices do domínio do tempo RMSSD e SDNN apresentaram efeito do tempo sem diferenças entre os grupos. Sugere-se que, a RMSSD como correspondente da modulação parassimpática, e, portanto, apresente resposta similar ao HF, enquanto o SDNN inferiria a variabilidade total, incluindo os componentes simpático e parassimpático do sistema nervoso autônomo, entre outros fatores que podem influenciar a VFC, como hormônios e sistema imunológico (VANDERLEI et al., 2019; TASK FORCE, 1996). Nesse caso, considera-se que o índice SDNN estaria apresentando uma tendência de aumento, pelo menos em parte, ocasionada pelo aumento da modulação parassimpática, inferida pelos índices já citados.

Por fim, ainda se observaram efeitos do tempo para a FC e PAM. O resultado observado para a FC parece ser coerente com os resultados para a VFC, uma vez que existe um aparente incremento na modulação parassimpática, e uma redução no balanço simpato-vagal. A influência parassimpática para a FC é mediada pela liberação de acetilcolina via nervo vago que serão captados por receptores muscarínicos, enquanto a influência simpática se dá pela liberação de epinefrina e noraepinefrina e captação por receptores adrenérgicos (TASK FORCE, 1996). Sugere-se um predomínio do mecanismo parassimpático explicando a redução da FC, em especial destaca-se a coerência do resultado com estudos prévios relacionados a ingestão aguda de líquidos (JORDAN, 2002; CALLEGARO et al., 2007; MAUFRAIS et al., 2018).

Quanto a PAM, observou-se apenas efeito do tempo, com uma modesta tendência de aumento. Maufrais e colaboradores (2018) também encontraram um aumento na PA após a ingestão de uma infusão quente ou fria de EM, embora nesse caso não houvesse controle. Neste caso, alguns fatores podem ser considerados, com destaque para dois, o consumo agudo de líquidos e cafeína. Sabe-se que, o consumo agudo de água possui um efeito pressor, que parece ser maior em indivíduos com algum nível de disfunção autonômica, mas que também parece acontecer em indivíduos saudáveis e normotensos. O volume ao qual usualmente se observam essas alterações é, em geral, maior do que o utilizado em nosso estudo, contudo as respostas observadas parecem ter magnitude máxima de 30 a 40 minutos após a ingestão, o que é compatível com nossos resultados, suscitando assim a possibilidade de que volumes menores também possam gerar esse efeito pressor. Ainda que não estejam completamente elucidados, os mecanismos que sustentam essa alteração parecem se dar via aumento da resistência vascular periférica devido à ativação simpática por meio de mecanismos de nível espinal (JORDAN, 2002; CALLEGARO et al., 2007). Novamente, o estudo prévio de Maufrais (2018) envolvendo o consumo agudo de extrato da EM parece ser coerente com essa hipótese, já que além da elevação da PA também foi observado um aumento na resistência vascular periférica.

Outro fator que poderia contribuir para explicar os resultados é a cafeína presente na EM, embora não tenham observados efeitos da intervenção ou da interação entre intervenção e tempo. A ingestão aguda de cafeína possui um efeito pressor, com magnitude de resposta de 3 a 15 mmHg a depender de fatores como status hipertensivo, idade, tolerância e outros. Essa resposta parece ser predominantemente devido ao antagonismo de receptores de adenosina, que por sua vez teria seu efeito vasodilatador reduzido pelo consumo de cafeína (MORT; KRUSE, 2008). É importante, contudo, destacar que, a análise da EM utilizada em nosso estudo, demonstrou a presença de 20 mg de cafeína para 5 gramas de extrato (KROLIKOWSKI et al., 2022), o que pode ter sido insuficiente para ocasionar aumentos de maior magnitude na PAM após a ingestão de EM. É possível que, dosagens maiores do extrato de EM e, portanto, de cafeína possam apresentar resultados diferentes.

Limitações e Forças

Destacam-se ainda algumas limitações e forças do estudo. A primeira limitação do estudo diz respeito a ausência de cegamento tanto para os participantes, quanto para a análise dos desfechos. Esse fator pode aumentar o risco de viés de um estudo prejudicando sua validade interna (HIGGINS et al., 2011; MOHER et al., 2010). O não cegamento para os participantes ocorreu principalmente devido à dificuldade de mimetizar coloração, aroma e sabor da infusão de EM com substâncias inertes, especialmente tendo em vista o delineamento cruzado do estudo. A limitação de recursos humanos disponíveis decorrente da pandemia da Covid-19, exigiu a participação dos pesquisadores em toda a condução do estudo, inviabilizando o cegamento das análises pelos pesquisadores. Ademais, idealmente, o período das avaliações deve ser realizado em mesmo período do dia para todos os participantes (THIJSSSEN et al., 2019), o que não foi possível. Foram tomados cuidados, contudo, para a padronização do horário de avaliação para o mesmo participante, ou seja, as três avaliações de cada participante ocorreram no mesmo período do dia.

Como pontos fortes do estudo destacam-se os critérios metodológicos, desde a preparação dos participantes e do ambiente (como o tempo de jejum, tempo de abstenção do consumo de álcool e exercícios), bem como o protocolo de avaliação e a análise e dados realizados em concordância com diretrizes para a FMD, com exceção do cegamento (THIJSSSEN et al., 2019). Destaca-se também a importância do processo de randomização adequado do estudo. A randomização é essencial para a validade interna do estudo, estando ligado ao viés de seleção. A randomização equilibra características entre os grupos que poderiam influenciar no desfecho, reduzindo a ocorrência de fatores de confusão (HIGGINS et al., 2011; MOHER et al., 2010). Existe uma aparente relação entre os efeitos encontrados na FMD e a qualidade dos estudos, isto é, estudos de maior qualidade metodológica parecem ter estimativas mais conservadoras em relação a estudos de menor qualidade (RAS; ZOCK; DRAIJER, 2011). Nesse sentido, considerando que foi adotado delineamento randomizado para as intervenções bem como a adesão a recomendações da avaliação da FMD, estes fatores somados aos abordados acima podem ter contribuído para a validade dos resultados encontrados. Por fim, o estudo também foi o primeiro a conhecimento dos autores a explorar os efeitos da EM na FMD, o que considerando o prevalente consumo, representa um avanço na literatura científica em direção ao entendimento dos efeitos (ou, ainda, ausência de efeitos) agudos da EM no sistema cardiovascular.

CONCLUSÕES

Os resultados do estudo indicam que a EM não provocou alterações expressivas na FMD independente da temperatura. Os resultados contrariam nossa hipótese inicial. O tempo de intervenção utilizado, a reduzida quantidade de polifenóis na amostra, e a metodologia empregada para a realização da FMD, e outros aspectos metodológicos podem ter influenciado nossos achados. Também não encontramos alterações importantes nas variáveis hemodinâmicas e VFC, embora, principalmente, devido a presença de cafeína na EM não se exclua a possibilidade de que maiores concentrações da EM possam demonstrar diferentes respostas nessas variáveis. Faz-se necessário novos estudos que avaliem a dose-resposta da ingestão aguda e crônica de EM na função endotelial, variáveis hemodinâmicas e VFC.

Embora o objetivo do estudo tenha sido explorar os efeitos da ingestão aguda da infusão de EM no sistema cardiovascular, sem o intuito de estabelecer recomendações clínicas, destacam-se as incertezas existentes relativas ao impacto de alterações na FMD ocasionadas por intervenções agudas para o desfecho cardiovascular final, o que acaba por limitar a validade externa do estudo. Ademais, a própria população do estudo limita a possibilidade de generalizações para grupos populacionais diferentes, como populações com enfermidades ou diferentes faixas de idade.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

Os autores agradecem o CNPQ (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e a FAPESC (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Santa Catarina) pelo financiamento das bolsas de graduação e pós-graduação, respectivamente. Os autores agradecem também a companhia Mate Laranjeiras (Cascavel, PR, Brasil) pelo fornecimento da Erva-Mate utilizada como intervenção no estudo. Por fim, os autores agradecem também aos pesquisadores pós-graduandos Iara Gonçalves Teixeira e Pablo Antonio Bertasso de Araújo pelo auxílio durante as coletas de dados, e às pesquisadoras Aline Mendes Gerage da Silva e Brunna Cristina Bremer Boaventura pelo auxílio na correção do manuscrito.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Os autores do estudo declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

BARTON, Matthew; TURNER, Alice T.; NEWENS, Katie J.; WILLIAMS, Christine M.; THOMPSON, Abby K.. Minimum Recovery Time Between Reactive Hyperemia Stimulus in the Repeated Measurement of Brachial Flow-Mediated Dilatation. **Ultrasound In Medicine & Biology**, [S.L.], v. 37, n. 6, p. 879-883, jun. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2011.03.0>

BRACESCO, N.; SANCHEZ, A.G.; CONTRERAS, V.; MENINI, T.; GUGLIUCCI, A.. Recent advances on *Ilex paraguariensis* research: minireview. **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 136, n. 3, p. 378-384, jul. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2010.06.032>.

BURRIS, Kellie P et al. Composition and Bioactive Properties of Yerba Mate (*Ilex paraguariensis* A. St.-Hil.): A Review. **Chilean J. Agric. Res.** [online]. 2012, vol.72, n.2, pp.268-275. ISSN 0718-5839. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-58392012000200016>.

CALLEGARO, C C; MORAES, R s; NEGRÃO, C e; TROMBETTA, I C; RONDON, M u; TEIXEIRA, M s; SILVA, S C; FERLIN, E L; KRIEGER, E M; RIBEIRO, J P. Acute water ingestion increases arterial blood pressure in hypertensive and normotensive subjects. **Journal Of Human Hypertension**, [S.L.], v. 21, n. 7, p. 564-570, 8 mar. 2007. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jhh.1002188>.

CARVALHO, Paulo Ernani Ramalho. Embrapa. **Espécies Arbóreas Brasileiras: erva mate: *Ilex paraguariensis***. Brasília: Embrapa, 2003. 14 p. (Coleção espécies arbóreas brasileiras, v. 1).

COOLBAUGH, Crystal L.; BUSH, Emily C.; CASKEY, Charles F.; DAMON, Bruce M.; TOWSE, Theodore F.. FloWave.US: validated, open-source, and flexible software for ultrasound blood flow analysis. **Journal Of Applied Physiology**, [S.L.], v. 121, n. 4, p. 849-857, 1 out. 2016. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00819.2015>.

FAUL, F. et al. Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. **Behav Res Methods**, v. 41, n. 4, p. 1149-60, Nov 2009. ISSN 1554-3528.

GAN, Ren-You; ZHANG, Dan; WANG, Min; CORKE, Harold. Health Benefits of Bioactive Compounds from the Genus *Ilex*, a Source of Traditional Caffeinated Beverages. **Nutrients**, [S.L.], v. 10, n. 11, p. 1-17, 5 nov. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu10111682>.

GRÄSSLER, Bernhard; THIELMANN, Beatrice; BÖCKELMANN, Irina; HÖKELMANN, Anita. Effects of Different Training Interventions on Heart Rate Variability and Cardiovascular Health and Risk Factors in Young and Middle-Aged Adults: a systematic review. **Frontiers In Physiology**, [S.L.], v. 12, p. 1-22, 23 abr. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2021.657274>.

HARTLEY, Louise; FLOWERS, Nadine; HOLMES, Jennifer; CLARKE, Aileen; STRANGES, Saverio; HOOPER, Lee; REES, Karen. Green and black tea for the primary prevention of cardiovascular disease. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [S.L.], v. 2013, n. 6, p. 1-37, 18 jun. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd009934.pub2>.

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**, [S.L.], v. 72, n. 9, p. 138-151, nov. 2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1750-3841.2007.00535.x>.

HIGGINS, J. P. T.; ALTMAN, D. G.; GOTZSCHE, P. C.; JUNI, P.; MOHER, D.; OXMAN, A. D.; SAVOVIC, J.; SCHULZ, K. F.; WEEKS, L.; STERNE, J. A. C.. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. **Bmj**, [S.L.], v. 343, n. 182, p. 1-9, 18 out. 2011. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d5928>.

JORDAN, Jens. Acute effect of water on blood pressure. **Clinical Autonomic Research**, [S.L.], v. 12, n. 4, p. 250-255, 1 ago. 2002. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10286-002-0055-5>.

KROLIKOWSKI, Thaiana C.; BORSZCZ, Fernando K.; PANZA, Vilma P.; BEVILACQUA, Laura M.; NICHELE, Sarah; SILVA, Edson L. da; AMBONI, Renata D. M. C.; GUGLIELMO, Luiz G. A.; PHILLIPS, Stuart M.; LUCAS, Ricardo D. de. The Impact of Pre-Exercise Carbohydrate Meal on the Effects of Yerba Mate Drink on Metabolism, Performance, and Antioxidant Status in Trained Male Cyclists. **Sports Medicine - Open**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 1-15, 16 jul. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40798-022-00482-3>.

LOOMIS, Dana; GUYTON, Kathryn Z; GROSSE, Yann; LAUBY-SECRETAN, Béatrice; GHISSASSI, Fatiha El; BOUVARD, Véronique; BENBRAHIM-TALLAA, Lamia; GUHA, Neela; MATTOCK, Heidi; STRAIF, Kurt. Carcinogenicity of drinking

coffee, mate, and very hot beverages. **The Lancet Oncology**, [S.L.], v. 17, n. 7, p. 877-878, jul. 2016. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30239-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30239-x).

MAUFRAIS, Claire; SARAFIAN, Delphine; DULLOO, Abdul; MONTANI, Jean-Pierre. Cardiovascular and Metabolic Responses to the Ingestion of Caffeinated Herbal Tea: drink it hot or cold?. **Frontiers In Physiology**, [S.L.], v. 9, n. 315, p. 1-11, 6 abr. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2018.00315>.

MODENA, Maria G.; BONETTI, Lorenzo; COPPI, Francesca; BURSI, Francesca; ROSSI, Rosario. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. **Journal Of The American College Of Cardiology**, [S.L.], v. 40, n. 3, p. 505-510, ago. 2002. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01976-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01976-9).

MOHER, D.; HOPEWELL, S.; SCHULZ, K. F; MONTORI, V.; GOTZSCHE, P. C; DEVEREAUX, P J; ELBOURNE, D.; EGGER, M.; ALTMAN, D. G. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. **Bmj**, [S.L.], v. 340, n. 231, p. 1-28, 23 mar. 2010. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.

MORT, Jane R; KRUSE, Heather R. Timing of Blood Pressure Measurement Related to Caffeine Consumption. **Annals Of Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 42, n. 1, p. 105-110, jan. 2008. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1k337>.

MUBARAK, Aidilla; BONDONNO, Catherine P.; LIU, Alex H.; CONSIDINE, Michael J.; RICH, Lisa; MAS, Emilie; CROFT, Kevin D.; HODGSON, Jonathan M.. Acute Effects of Chlorogenic Acid on Nitric Oxide Status, Endothelial Function, and Blood Pressure in Healthy Volunteers: a randomized trial. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, [S.L.], v. 60, n. 36, p. 9130-9136, 4 set. 2012. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jf303440j>.

PETERS, U.; POOLE, C.; ARAB, L.. Does Tea Affect Cardiovascular Disease? A Meta-Analysis. **American Journal Of Epidemiology**, [S.L.], v. 154, n. 6, p. 495-503, 15 set. 2001. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/aje/154.6.495>.

RAS, Rouyanne T.; ZOCK, Peter L.; DRAIJER, Richard. Tea Consumption Enhances Endothelial-Dependent Vasodilation; a Meta-Analysis. **Plos One**, [S.L.], v. 6, n. 3, p. 1-9, 4 mar. 2011. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0016974>.

RAS, Rouyanne T; FUCHS, Dagmar; KOPPENOL, Wieneke P; GARCZAREK, Ursula; GREYLING, Arno; KEICHER, Christian; VERHOEVEN, Carole; BOUZAMONDO, Hakim; WAGNER, Frank; A TRAUTWEIN, Elke. The effect of a low-fat spread with added plant sterols on vascular function markers: results of the investigating vascular function effects of plant sterols (invest) study. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, [S.L.], v. 101, n. 4, p. 733-741, 25 mar. 2015. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.114.102053>.

SHAFABAKHSH, Rana; MILAJERDI, Alireza; REINER, Željko; KOLAHDOOZ, Fariba; AMIRANI, Elaheh; MIRZAEI, Hamed; BAREKAT, Maryam; ASEMI, Zatollah. The effects of catechin on endothelial function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Critical Reviews In Food Science And Nutrition**, [S.L.], v. 60, n. 14, p. 2369-2378, 7 ago. 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2019.1639037>.

SILBER, Harry A.; OUYANG, Pamela; BLUEMKE, David A.; GUPTA, Sandeep N.; FOO, Thomas K.; LIMA, Joao A. C.. Why is flow-mediated dilation dependent on arterial size? Assessment of the shear stimulus using phase-contrast magnetic resonance imaging. **American Journal Of Physiology-Heart And Circulatory Physiology**, [S.L.], v. 288, n. 2, p. 822-828, fev. 2005. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00612.2004>.

SULAIMAN, Najji, et al. "Socio-Cultural Significance of Yerba Maté among Syrian Residents and Diaspora". **Economic Botany**, vol. 75, no 2, junho de 2021, p. 97-111. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1007/s12231-021-09523-6>.

TASK FORCE. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **Eur Heart J**, v. 17, n. 3, p. 354-81, Mar 1996. ISSN 0195-668X (Print) 0195-668X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8737210> >.

THIJSSSEN, Dick H J; BRUNO, Rosa Maria; VAN MIL, Anke C C M; HOLDER, Sophie M; FAITA, Francesco; GREYLING, Arno; ZOCK, Peter L; TADDEI, Stefano; DEANFIELD, John e; LUSCHER, Thomas. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. **European Heart Journal**, [S.L.], v. 40, n. 30, p. 2534-2547, 18 jun. 2019. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz350>.

VANDERLEI, Luiz Carlos Marques; PASTRE, Carlos Marcelo; HOSHI, Rosângela Akemi; CARVALHO, Tatiana Dias de; GODOY, Moacir Fernandes de. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Revista**

Brasileira de Cirurgia Cardiovascular, [S.L.], v. 24, n. 2, p. 205-217, jun. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-76382009000200018>.

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cardiovascular diseases (CVDs)**. 2021. Disponível em: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). Acesso em: 02 ago. 2022.

YU, Shaohong; YUE, Shou Wei; LIU, Zhaochun; ZHANG, Tiefeng; XIANG, Nan; FU, Hui. Yerba mate (*Ilex paraguariensis*) improves microcirculation of volunteers with high blood viscosity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Experimental Gerontology**, [S.L.], v. 62, p. 14-22, fev. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2014.12.016>.