



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO – PPGN**

ALINY STEFANUTO

**Efeito hipocolesterolêmico da erva-mate (*Ilex paraguariensis*),
associada ou não ao aconselhamento nutricional, em
indivíduos dislipidêmicos em uso ou não de estatinas**

Florianópolis - SC

Julho de 2010



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO – PPGN**

ALINY STEFANUTO

**Efeito hipocolesterolêmico da erva-mate (*Ilex paraguariensis*),
associada ou não ao aconselhamento nutricional, em
indivíduos dislipidêmicos em uso ou não de estatinas**

Florianópolis - SC

Julho de 2010

ALINY STEFANUTO

**Efeito hipocolesterolêmico da erva-mate (*Ilex paraguariensis*),
associada ou não ao aconselhamento nutricional, em
indivíduos dislipidêmicos em uso ou não de estatinas**

**Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Nutrição (PPGN) da
Universidade Federal de Santa Catarina
para na Linha de Pesquisa de Estudo
Dietético e Bioquímica para obtenção do
título de Mestre em Nutrição**

Orientador: Prof. Dr. Edson L. da Silva

Florianópolis - SC

Julho de 2010

ALINY STEFANUTO

Efeito hipocolesterolêmico da erva-mate (*Ilex paraguariensis*), associada ou não ao aconselhamento nutricional, em indivíduos dislipidêmicos em uso ou não de estatinas

Esta dissertação foi julgada adequada para obtenção do título de MESTRE EM NUTRIÇÃO e aprovada em sua forma pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 9 de julho de 2010.

Profª Rossana Pacheco da Costa Proença, Dra.

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Nutrição

BANCA EXAMINADORA

Prof. Edson Luiz da Silva, Dr.

Presidente (UFSC)

Prof. Marcelo Chiara Bertolami, Dr.

Membro Externo (IDPC)

Profª. Jussara Gazzola, Dra.

Membro (UFSC)

Prof. Marcos José Machado, Dr.

Membro (UFSC)

**Dedico esta obra aos meus pais,
grandes responsáveis por tudo que sou
hoje. Ao meu esposo, fortaleza do meu
dia a dia.**

AGRADECIMENTOS

À Deus que direciona meus caminhos.

Ao meu orientador Edson Luiz da Silva, a quem tenho profunda admiração, agradeço por todo apoio, paciência, infinita dedicação e presteza na elaboração deste estudo.

Às professoras Elisabeth Wazlawik e Patrícia Faria Di Pietro pelo apoio inicial e crucial no delineamento desta pesquisa.

Às amigas e parceiras, Elayne, Brunna, Graziela e Fernanda por todos os momentos juntos durante a coleta de dados, vossas amizades foram e serão para sempre especiais.

À colega Luciana pela ajuda e disposição na análise estatística dos dados.

Às estagiárias Arianna, Carol, Lê, Letícia pela tabulação dos dados e auxílio nas análises laboratoriais.

À nutricionista Gilmara, pela incansável parceria no cálculo dos recordatórios e registros alimentares.

Aos voluntários que nos cederam o instrumento crucial para elaboração deste trabalho.

Ao laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da UFSC que disponibilizou equipamentos e reagentes para algumas das análises bioquímicas.

Ao Prof. Marcelo Maraschin, do Laboratório de Morfogênese e Bioquímica Vegetal - CCA-UFSC, pela caracterização química do chá mate.

Aos meus pais Moacyr e Marilene, que sempre me proporcionaram todo amor e carinho, agradeço simplesmente por existirem.

Aos meus irmãos Jeane, Sidnei e Carlos (*in memoriam*) e suas famílias, por todo afeto a mim dedicado.

Ao meu esposo Junior, que com muita paciência e maestria, entendeu todos meus momentos de ausência, e com muito carinho, me proporcionou tranquilidade e amor, verdadeiros combustíveis ao meu viver.

RESUMO

A dislipidemia é considerada fator de risco primário para o desenvolvimento da doença cardiovascular. Nesse contexto, tem-se enfatizado que a melhora do perfil lipídico reduz o risco de eventos e mortalidade. Assim, a correção dos hábitos alimentares, principalmente através do incentivo a uma alimentação saudável, rica em fibras, gorduras do tipo monoinsaturadas e constituintes alimentares específicos, como os compostos polifenólicos, pode contribuir para a prevenção ou tratamento das dislipidemias. O objetivo do presente estudo foi verificar o efeito da ingestão de chá mate tostado (*Ilex paraguariensis*) e/ou do aconselhamento nutricional no perfil lipídico de indivíduos dislipidêmicos. O estudo é caracterizado como ensaio clínico, randomizado e de intervenção e foi realizado em indivíduos com dislipidemia (CT \geq 200 mg/dL, LDL-c \geq 130 mg/dL, e/ou HDL-c \leq 40 mg/dL para homens ou \leq 50 mg/dL para mulheres) sem uso de medicamentos hipolipemiantes (n=74 (17/57 H/M)) ou pacientes dislipidêmicos em uso de estatina (n=33 (12/21 H/M)), com idade média de $52,0 \pm 11,3$ anos, IMC de $28,0 \pm 4,0$ kg/m², pressão arterial sistólica de $118,2 \pm 15,0$ mmHg e diastólica de $74,8 \pm 8,5$ mmHg, distribuídos em três grupos: i) Chá Mate (CM); ii) Aconselhamento Nutricional (AN) e; iii) Chá Mate e Aconselhamento Nutricional (CM-AN). Os participantes dos grupos CM e CM-AN ingeriram 330 mL de chá mate tostado, 3 vezes/dia, e os indivíduos dos grupos AN e CM-AN receberam aconselhamento nutricional qualitativo. Todos os tratamentos duraram 90 dias. Amostras de sangue foram coletadas, após jejum de 12-14 h, antes (basal; três coletas em 30 dias) e após 20, 40, 60 e 90 dias dos tratamentos para as análises laboratoriais. Para detectar as diferenças intra-grupos foi aplicado o teste *t* pareado de Student, enquanto as diferenças inter-grupos no período basal foram avaliadas pela ANOVA e teste complementar de Tukey. A associação das variáveis do consumo alimentar ou antropométricas com os parâmetros laboratoriais foi avaliada pela correlação de Pearson ou de Spearman. Para todas as análises foi considerado $p \leq 0,05$ como significativo. Os resultados mostraram que os indivíduos com dislipidemia sem uso de estatina do grupo CM apresentaram redução média e significativa de LDL-c (10 mg/dL), de colesterol total (10,2 mg/dL) e na razão LDL/HDL (9%) após 40 dias. No grupo AN, houve diminuição de LDL-c (11 mg/dL, em média) e na razão LDL/HDL (8%) e aumento no HDL-c (1,5 mg/dL). Os indivíduos também reduziram o consumo de gorduras totais e de ácidos graxos saturados (AGS), os quais estiveram diretamente e significativamente associados aos valores de LDL-c ($r = 0,305$) e TG ($r = 0,299$). Além disso, a ingestão de ácidos graxos insaturados (AGMI e AGPI) foi associada com a concentração de HDL-c ($r = 0,315$; $p \leq 0,005$). Os indivíduos do grupo CM-AN não apresentaram modificações significativas ou expressivas no perfil lipídico ou no consumo de macronutrientes, colesterol, ácidos graxos e fibras. Nos pacientes dislipidêmicos em uso de estatina do grupo CM houve redução adicional no CT, LDL-c e TG (10,7; 7,7 e 29,1 mg/dL, respectivamente), e aumento no HDL-c (3,2 mg/dL). Os participantes deste grupo não modificaram substancialmente os hábitos alimentares, exceto diminuição temporária na ingestão de gorduras totais (14,6% após 20 dias, $p < 0,05$). No grupo AN não foram observadas modificações no perfil lipídico ou no consumo de proteínas, AGS, AGPI, colesterol e fibras. No entanto, os participantes deste grupo aumentaram significativamente o consumo de carboidratos (média de 14,6%) e diminuíram a ingestão de gorduras totais (18,8%) e AGMI (20,1%), após 20 dias. O aconselhamento nutricional associado ao chá mate promoveu redução adicional e significativa no CT (14 mg/dL), LDL-c (30 mg/dL ou 15%), Não-HDL-c (19 mg/dL), TG (51 mg/dL) e na

razão LDL/HDL (18%). Neste grupo, os indivíduos que diminuíram o consumo de gorduras e aumentaram a ingestão de AGMI e de fibras apresentaram, também, redução nos valores séricos de CT ou de LDL-c ($r = -0,352$; $p < 0,05$). Os resultados indicaram que a ingestão de chá mate melhorou os parâmetros lipídicos nos indivíduos dislipidêmicos e promoveu redução adicional de LDL-c nos pacientes hiperlipidêmicos em tratamento com estatinas. O aconselhamento nutricional nos indivíduos sem uso de estatina promoveu efeito semelhante àquele observado com o chá mate, sem mostrar efeito somatório com o uso conjunto de ambos. Nos pacientes em uso de estatina ocorreu efeito sinérgico importante entre o consumo de chá mate, o aconselhamento nutricional e o medicamento. Com base nestes resultados, sugere-se que a infusão de erva-mate e o aconselhamento nutricional possam reduzir os fatores de risco associados às doenças cardiovasculares, como a dislipidemia.

Palavras chaves: dislipidemia, chá mate, *Ilex paraguariensis*, perfil lipídico, aconselhamento nutricional e dieta.

ABSTRACT

Dyslipidemia is considered a primary risk factor for the development of cardiovascular disease. In this context, many researchers have emphasized that the improvement in lipid profile reduces the risk of events and mortality. Thus, the correction of eating habits, mainly through the incentive to healthy food, rich in fiber, monounsaturated fatty acids and specific food constituents, such as polyphenolic compounds, may contribute to the prevention or treatment of dyslipidemia. Therefore the objective of this study was to verify the effect of ingestion of roasted tea mate (*Ilex paraguariensis*) and/or nutritional counseling in the serum lipid profile of dyslipidemic subjects. The study is characterized as randomized clinical trial with nutritional intervention, performed in subjects with dyslipidemia (TC > 200 mg/dL, LDL-c > 130 mg/dL, and/or HDL-c ≤ 40 mg/dL for men or ≤ 50 mg/dL for women) not treated with hypolipidemic drugs (n=74, 17/ 57 M/F) or dyslipidemic patients under drug therapy with statin (n=33, 12/21 M/F), with mean age of 52.0 ± 11.3 y, BMI 28.00 ± 4.01 kg/m², systolic blood pressure of 118.2 ± 15.0 mmHg and diastolic blood pressure of 74.8 ± 8.5 mmHg, distributed in three groups: i) Mate Tea (MT); ii) Nutritional Counseling (NC) and; iii) Mate Tea and Nutritional Counseling (MT-NC), with 11-39 participants in each group. The participants of the groups MT and MT-NC ingested 330 mL of roasted mate tea, 3 times/day and individuals of the groups NC and MT-NC received qualitative nutritional counseling. All treatments lasted 90 days. Blood samples were collected, after 12-14 h fasting, before (baseline, 3 collections in 30 days) and after 20, 40, 60 and 90 days of the treatments for laboratory analyzes. The paired Student's *t* test was applied to detect within-group differences, and the ANOVA followed by Tukey's post hoc test was used to evaluate between-groups differences at baseline. The association of the variables of food consumption or anthropometric with laboratory parameters was evaluated by Pearson's or Spearman's correlation. For all analyzes, it was considered $p \leq 0.05$ as significant. The results showed that subjects with dyslipidemia without hypolipemic treatment of the MT group had a significant average reduction of LDL-c (10 mg/dL), TC (10,2 mg/dL) and the LDL/HDL ratio (9%) after 40 days. In the NC group, there was a decrease in values of LDL-c (11 mg/dL), LDL/HDL ratio (8%) and an increase in the HDL-c (1.5 mg/dL). The subjects also reduced total fat and saturated fatty acids intake, which were directly and significantly associated with LDL-c and TG values ($r = 0.305$ and $r = 0.299$, respectively). In addition, unsaturated fatty acids ingestion (MUFA and PUFA) was associated with HDL-c values ($r = 0.315$; $p \leq 0.05$). The MT-NC group presented no significant changes in lipid profile or macronutrients, cholesterol, fatty acids, and fiber consumption. In the dyslipidemic patients under drug therapy with statin of the MT group presented an additional reduction in TC, LDL-c and TG (10.7; 7.7 and 29.1 mg/dL, respectively) and an increase in HDL-c (3.2 mg/dL). The subjects of this group did not change substantially their eating habits, except for a temporary reduction in total fat consumption (14.6% after 20 days, $p < 0.05$). In the NC group, no modifications in lipid profile or protein, SAFA, PUFA, cholesterol and fiber intake were observed. However, the subjects increased significantly the carbohydrate consumption (14.6%) and decreased total fat (18.8%) and MUFA (20.1%), after 20 days. Nutritional counseling associated with the mate tea reduced additionally and significantly TC (14 mg/dL), LDL-c (30 mg/dL or 15%), Non-HDL-c (19 mg/dL), TG (51 mg/dL) and LDL/HDL ratio (18%). In this group, the subjects that reduced fat intake and increased MUFA and fiber intake presented, also, a reduction in TC and LDL-c values ($r = -$

0.352; $p < 0.05$). The results indicate that the ingestion of roasted mate tea improved the lipid parameters in dyslipidemic subjects, and provided an additional LDL-cholesterol reduction in hypercholesterolemic subjects on statin treatment. The nutritional counseling for non-treated dyslipidemic subjects had a similar effect to that observed with the mate tea but, when both treatments were combined, no additional effect was observed. In the dyslipidemic patients treated with statin an important synergic effect occurred between mate tea consumption, nutritional counseling and drug therapy. Based on these results, we suggest that mate tea infusion and nutritional counseling may reduce the risk factors associated with cardiovascular diseases, such as dyslipidemia.

Keywords: dyslipidemia, mate tea, *Ilex paraguariensis*, lipid profile, nutritional counseling and diet.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Estruturas moleculares básicas das saponinas isoladas de *Ilex paraguariensis* (Modificado de GNOATTO; SCHENKEL; BASSANI, 2005)..... 30
- Figura 2** – Efeito da ingestão de chá mate (A), do aconselhamento nutricional (B) e do consumo de chá mate associado ao aconselhamento nutricional (C) na concentração sérica de LDL-colesterol em indivíduos com dislipidemia usuários de estatina. Os resultados estão expressos em média \pm erro-padrão da média. *P < 0,05 comparado à média dos valores basais (Teste *t* pareado de Student)..... 51
- Figura 3** – Relação entre a variação no peso corpóreo e os triglicerídeos séricos (A, grupo CM), entre o consumo de gorduras e HDL-c (B, grupo AN) e entre o consumo de fibras e LDL-c (C, grupo CM com estatina) em indivíduos dislipidêmicos. Os valores apresentados foram obtidos nos diferentes períodos de tempo analisados (Correlação de Pearson)..... 63

LISTA DE ORGANOGRAMAS

Organograma 1 – Protocolo experimental. CM, grupo chá mate; AN, grupo aconselhamento nutricional; CM-AN, grupo chá mate e aconselhamento nutricional.....	38
Organograma 2 – Grupos de estudo. CM, grupo chá mate; AN, grupo aconselhamento nutricional; CM-AN, grupo chá mate e aconselhamento nutricional.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Recomendações nutricionais para o tratamento da hipercolesterolemia, segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia - 2007.....	28
Tabela 2 - Características dos participantes no início do estudo.....	48
Tabela 3 - Efeito dos tratamentos no perfil lipídico sérico de pacientes com DLP sem uso de estatina.....	52
Tabela 4 - Efeito dos tratamentos no perfil lipídico sérico de indivíduos DLP em uso de estatina.....	53
Tabela 5 - Efeito dos tratamentos nos marcadores de inflamação dos participantes.....	55
Tabela 6 - Efeito dos tratamentos nos valores de calorias totais e na ingestão de macronutrientes, colesterol, ácidos graxos saturados e insaturados e fibras nos pacientes dislipidêmicos sem uso de estatina (variação percentual em relação ao basal).....	59
Tabela 7 - Efeito dos tratamentos nos valores de calorias totais e na ingestão de macronutrientes, colesterol, ácidos graxos saturados e insaturados e fibras nos pacientes dislipidêmicos em uso de estatina (variação percentual em relação ao basal).....	60
Tabela 8 - Correlação do consumo de nutrientes e variáveis antropométricas com os parâmetros do perfil lipídico em indivíduos dislipidêmicos sem uso de estatina.....	61
Tabela 9 - Correlação do consumo de nutrientes e variáveis antropométricas com os parâmetros do perfil lipídico em indivíduos dislipidêmicos em uso de estatina.....	62
Tabela 10 - Efeito dos tratamentos na pressão arterial dos participantes.....	65

Tabela 11 - Efeito dos tratamentos no peso corporal, índice de massa corporal e circunferência abdominal dos participantes.....	67
Tabela 12 - Efeito dos tratamentos nos parâmetros bioquímicos ácido úrico, uréia e creatinina.....	107
Tabela 13 - Efeito dos tratamentos nos parâmetros hepáticos.....	108

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABCA1	<i>ATP binding cassette protein A1</i>
AGPI	Ácido graxo poliinsaturado
AGMI	Ácido graxo monoinsaturado
AGS	Ácido graxo saturado
AHA	<i>American Heart Association</i>
ALP	Fosfatase alcalina
ALT	Alanina aminotransferase
AN	Grupo aconselhamento nutricional
ANOVA	Análise de variância
Apos	Apolipoproteínas
AST	Aspartato aminotransferase
AVANUTRI	Sistema de Avaliação Nutricional
CA	Circunferência do abdômen
CCA-UFSC	Centro de Ciências Agrárias – Universidade Federal de Santa Catarina
CDC	<i>Center of Disease Control</i>
CETP	<i>Cholesterol ester transfer protein</i>
CHO	Carboidrato
CM	Grupo chá mate
CM-AN	Grupo chá mate + aconselhamento nutricional
CT	Colesterol total
DAC	Doença arterial coronariana
DCV	Doença cardiovascular
DLP	Dislipidêmicos
EDTA	Ácido etileno diaminoacético
FIB	Fibrinogênio
FLV	Frutas, legumes e verduras
GGT	Gama-glutamyl-transferase
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HDL-c	Colesterol da lipoproteína de alta densidade
IDL	Lipoproteína de densidade intermediária
IMC	Índice de massa corporal

IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA
HU	Hospital Universitário
LCAT	Enzima lecitina colesterol aciltransferase
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LDL-c	Colesterol da lipoproteína de baixa densidade
[Lp(a)]	lipoproteína (a)
MEV	Mudança de estilo de vida
MRFIT	<i>Multiple Risk Factor Intervention Trial</i>
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
NIH	<i>Coronary Primary Prevention Trial</i>
NPC1L1	<i>Niemann-Pick C1 Like1</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	pressão arterial
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
PCR- <i>us</i>	proteína C ultra-sensível
PROCAM	<i>The Munster Heart Study</i>
R24h	Recordatório de 24 horas
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SESC	Serviço Social do Comércio
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SR-B1	<i>Scavenger receptor class B type-1</i>
TACO	Tabela de Composição de Alimentos
TAP	Tempo de protrombina
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TG	Triglicerídeos
TNF- α	Fator de necrose tumoral
UDESC	Universidade Estadual de Santa Catarina
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
VCT	Valor calórico total
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade

VLDL-c	Colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade
χ^2	Qui-quadrado
4S	<i>Scandinavian Simvastatin Survival Study</i>

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO GERAL.....	15
CAPÍTULO 2 – REVISÃO DE LITERATURA.....	17
2.1 Doenças Cardiovasculares.....	18
2.2 Dislipidemias.....	19
2.2.1 Metabolismo Lipídico.....	19
2.2.2 Definição, Classificação e Bases Fisiopatológicas das Dislipidemias.....	21
2.3 Abordagem Terapêutica nas Dislipidemias.....	22
2.3.1 Terapia Medicamentosa nas Dislipidemias.....	23
2.3.2 Mudança de Estilo de Vida nas Dislipidemias.....	24
2.3.2.1 Atividade Física nas Dislipidemias.....	25
2.3.2.2 Nutrição nas Dislipidemias.....	25
2.3.2.2.1 Aconselhamento e Recomendações Nutricionais para Indivíduos Dislipidêmicos.....	26
2.3.3 Erva Mate (<i>Ilex paraguariensis</i>).....	28
2.3.3.1 Cultivo e Consumo no Brasil e América do Sul.....	28
2.3.3.2 Atividades Biológicas.....	29
CAPÍTULO 3 - OBJETIVOS.....	32
3.1 Objetivo geral.....	33
3.2 Objetivos Específicos.....	33
CAPÍTULO 4 - MÉTODOS.....	34
4.1 Caracterização da infusão de erva-mate tostada.....	35
4.1.1 Quantificação dos Fenóis Totais.....	35
4.1.2 Quantificação das Saponinas Totais.....	35
4.1.3 Análise Cromatográfica dos Compostos Fenólicos e Metilxantinas.....	36
4.2 Caracterização do Estudo.....	36
4.3 População do Estudo.....	37
4.4 Aspectos Éticos.....	37
4.5 Protocolo Experimental.....	38
4.5.1 Grupo Chá Mate (CM).....	39
4.5.2 Grupo Aconselhamento Nutricional (AN).....	39
4.5.3 Grupo Chá Mate e Aconselhamento Nutricional (CM-AN).....	40

4.6 Instrumentos e Técnicas de Coleta de Dados.....	40
4.6.1 Avaliação Clínica e Antropométrica.....	40
4.6.2 Avaliação do Consumo Alimentar.....	41
4.6.3 Avaliação Bioquímica.....	42
4.6.3.1 Perfil Lipídico.....	43
4.6.3.2 Marcadores de Inflamação.....	43
4.6.3.3 Outros Exames.....	43
4.7 Tratamento e Análise Estatística dos Dados.....	44
CAPÍTULO 5 - RESULTADOS.....	45
5.1 Caracterização química do chá mate tostado.....	46
5.2 Características Biodemográficas e Clínicas dos Participantes.....	46
5.3 Efeito do Chá Mate e do Aconselhamento Nutricional nos Parâmetros do Perfil Lipídico.....	49
5.4 Efeito do Chá Mate e do Aconselhamento Nutricional nos Marcadores Inflamatórios.....	54
5.5 Efeito do Chá Mate e do Aconselhamento Nutricional nos demais Parâmetros Laboratoriais.....	56
5.6 Efeito do Chá Mate e do Aconselhamento Nutricional na Ingestão de Macronutrientes, Colesterol, Gorduras Saturadas e Insaturadas e Fibras.....	56
5.7 Efeito do Chá Mate e do Aconselhamento Nutricional na Pressão Arterial.....	64
5.8 Efeito do Chá Mate e do Aconselhamento Nutricional no Peso Corpóreo, Índice de Massa Corporal e na Medida da Circunferência Abdominal.....	66
CAPÍTULO 6 – DISCUSSÃO.....	68
CAPÍTULO 7 – CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	81
7.1 Conclusões.....	82
7.2 Recomendações.....	84
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	85
APÊNDICES.....	99
APÊNDICE 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	100
APÊNDICE 2 – Questionário Avaliação Clínica.....	101
APÊNDICE 3 – Monitoramento da Pressão Arterial e Avaliação Antropométrica.....	103
APÊNDICE 4 – Recordatório de 24h.....	104

APÊNDICE 5 – Registro Alimentar de 3 dias.....	105
APÊNDICE 6 - Efeito dos tratamentos nos parâmetros bioquímicos ácido úrico, uréia, creatinina e enzimas hepáticas.....	107
ANEXOS	109
ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina.....	110

1. INTRODUÇÃO GERAL

As doenças crônicas não transmissíveis, incluindo as doenças cardiovasculares (DCV), são as principais causas de morbi-mortalidade na população de vários países. Apesar dos inúmeros avanços no campo do conhecimento na gênese e no tratamento das doenças cardiovasculares de causa aterogênica, a incidência da aterosclerose não vem diminuindo de forma significativa e, inclusive, deverá aumentar nos próximos anos (WHO, 2008). Todavia, é de consenso geral que a prevenção da aterosclerose é a melhor estratégia terapêutica, principalmente através da diminuição dos principais fatores de risco, como as dislipidemias (ANDREWS *et al.*, 2002; BROWN *et al.*, 2001; GRUNDY, 2002).

Nesse contexto, muitos pesquisadores têm enfatizado que a diminuição e/ou a prevenção do aumento do LDL-colesterol (LDL-c; colesterol da lipoproteína de baixa densidade – Do inglês, *Low-density lipoprotein*) reduz o risco de eventos e mortalidade por causas cardiovasculares. Assim, intervenções de caráter nutricional têm se tornado um campo promissor de estudos para a melhoria da qualidade de vida das populações. Os componentes nutricionais com maior influência no perfil lipídico são a ingestão de gordura total, a composição de ácidos graxos da dieta, o colesterol, as fibras e os compostos fitoquímicos (ZHANG *et al.*, 2010; MULVIHILL; HUFF, 2010).

Dentre as espécies vegetais ricas em polifenóis e consumidas no Brasil, destaca-se a erva mate (*Ilex paraguariensis*), utilizada para o preparo do chimarrão ou do chá mate tostado e muito apreciada pelo seu sabor amargo e por suas características estimulantes e digestivas. Em modelos animais, a erva-mate inibiu a progressão da aterosclerose e reduziu a concentração plasmática de colesterol e triglicerídeos (PAGANINI-STEIN *et al.*, 2005; MOSIMANN; WILHELM-FILHO; SILVA, 2006). Nos seres humanos, foi demonstrado que a erva-mate atua na melhora do perfil lipídico, principalmente pela redução da concentração sérica de LDL-c (MORAIS *et al.*, 2009), tem ação antioxidante no plasma e nas partículas de LDL (SILVA *et al.*, 2008) e na redução de peso e gordura abdominal (ANDERSEN; FOGH, 2001).

Dessa forma, tendo em vista a importância da elevação da concentração plasmática de colesterol, particularmente do LDL-c, para a gênese e progressão do processo aterosclerótico e doença cardiovascular, o presente estudo tem como objetivo avaliar se a infusão de erva mate tostada e/ou o aconselhamento nutricional promovem uma melhora do perfil lipídico em indivíduos com dislipidemia em uso ou não de estatinas.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Doenças Cardiovasculares

As doenças cardiovasculares (DCV) são aquelas que alteram o funcionamento do sistema circulatório, principalmente coração e vasos sanguíneos (veias, artérias e capilares). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), 29% das mortes ocorridas em 1997 se deram por problemas circulatórios. Dentre estas, a doença arterial coronariana secundária à aterosclerose é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo (WHO, 1998). Em 2002, a taxa mundial de mortalidade por DCV foi de 315 mortes por 100000 indivíduos (WHO, 2008).

Nos Estados Unidos, a DCV representou 26,6% do total de mortes em 2005, figurando como a primeira causa de morte no país, conforme relatado pelo *Center of Disease Control* (CDC) (KUNG *et al.*, 2008). No Brasil, as DCV são responsáveis por cerca de 300 mil mortes por ano, correspondendo a 32% de todas as causas de morte no país (SIM-Brasil, 2000). Segundo estimativas da OMS, essas desordens matarão mais de 24 milhões de pessoas até 2030 (SMITH *et al.*, 2004).

O aumento na incidência de DCV pode ser explicado por transições demográficas e epidemiológicas iniciadas há aproximadamente 100 anos. Diversos fatores, como o sedentarismo, a mudança de hábito alimentar (alto consumo de alimentos ricos em gorduras e pobres em fibras), o tabagismo, o estresse, a elevação da expectativa de vida, dentre outros, têm contribuído para o aumento expressivo da DCV, despertando interesse para a elucidação dos fatores associados ao risco cardiovascular (ZHANG *et al.*, 2010). Em 1950, foi iniciado um estudo na cidade de Framingham-EUA para melhor explicar a morbidade pela DCV (DAWBER, 1959). Após a publicação dos primeiros resultados, foram caracterizados alguns fatores e seus respectivos poderes preditivos sobre o risco de doença arterial coronariana (DAWBER, 1959). Contudo, o termo *fator de risco* para DCV apareceu somente em 1963, passando a ser amplamente utilizado no meio científico (DOYLE, 1963).

Para avaliar o risco de desenvolver DCV, é necessário instituir uma análise conjunta de características que aumentam a probabilidade do indivíduo apresentar a doença no futuro. Dessa forma, é fundamental distinguir o conceito de fator de risco, representado pelo agente causal, de marcador de risco, que significa a associação a um risco maior, porém sem causalidade estabelecida (GRUNDY *et al.*, 1998).

Existem inúmeros fatores de risco para DCV estabelecidos desde o estudo de Framingham, os quais podem agir independentemente ou em combinação. Dentre eles, destacam-se o tabagismo, a hipertensão arterial, as dislipidemias, o diabetes *mellitus* e a inflamação arterial (GRUNDY *et al.*, 1998). Segundo o *National Cholesterol Education Program* (NCEP), a concentração plasmática aumentada de LDL-c é considerada o principal fator de risco para as doenças cardiovasculares (NCEP, 1991). Além disso, estudos epidemiológicos mostraram que concentrações elevadas de triglicerídeos (TG) plasmáticos, isoladamente ou em combinação com baixos valores de HDL-colesterol (HDL-c; colesterol da lipoproteína de alta densidade – do inglês, *High-density lipoprotein*) podem ser consideradas fatores de risco independentes para DCV (KANNEL, 2002; SHARRET, *et al.*, 2001). Outros marcadores de risco já foram identificados. Estudos clínicos e epidemiológicos têm demonstrado uma consistente relação entre os marcadores de inflamação e o risco de eventos cardiovasculares futuros, uma vez que um processo inflamatório crônico está envolvido na aterosclerose (WILLERSON; RIDKER, 2004). No processo de inflamação arterial, as citocinas estimulam a expressão da interleucina 6 (IL-6), a qual, por sua vez, ao atingir o fígado estimula a síntese de proteínas inflamatórias de fase aguda, como a proteína C reativa (PCR) e o fibrinogênio (PACKARD; LIBBY, 2008). A elevação plasmática destes parâmetros prediz complicações em pacientes com síndromes coronárias agudas, independentemente do dano no músculo cardíaco (DANESH *et al.*, 2004; ERNEST, 1993; KRITCHEVSKY *et al.*, 2005; RIDKER, 2001). Da mesma forma, o NCEP, a *American Heart Association* (AHA), a Sociedade Européia de Cardiologia e a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) têm enfatizado a implicação da obesidade, da dieta inadequada e da inatividade física no aumento do risco cardiovascular (KRAUSS, *et al.*, 2000; NCEP, 2001; SBC, 2007). Assim, o conhecimento dos fatores de risco, bem como dos marcadores, é fundamental para o estabelecimento de estratégias de prevenção e/ou tratamento das DCV.

2.2 Dislipidemias

2.2.1 Metabolismo Lipídico

O metabolismo lipídico tem início na digestão e absorção dos lipídeos da dieta. Cerca de 95% da gordura ingerida se encontra na forma de TG que são hidrolisados no estômago e no intestino pelas respectivas lipases. Os produtos lipolíticos são solubilizados pelos ácidos

biliares, formando micelas mistas, as quais são absorvidas pelos enterócitos. No meio intracelular, os ácidos graxos livres e os monoglicerídeos são reesterificados, formando novamente TG (LIMA *et al.*, 2002). Após a reesterificação, os triglicerídeos, os fosfolipídeos e os ésteres de colesterol são incorporados aos quilomícrons.

O transporte de lipídeos no plasma é realizado através das lipoproteínas que são constituídas por um núcleo apolar de TG e ésteres de colesterol e uma monocamada formada por colesterol livre, fosfolipídeos e apolipoproteínas (apos) de peso molecular variável, as quais recebem nomenclatura alfa-numérica (apos A-I, A-II, A-IV, B-48, B-100, C-I, C-II, C-III e E). As apolipoproteínas possuem diferentes funções no metabolismo das lipoproteínas, servindo como base estrutural para a formação destas, ligação com receptores celulares específicos e, ainda, ativação ou inibição de enzimas envolvidas no metabolismo lipídico (LIMA *et al.*, 2002).

Existem seis classes de lipoproteínas que diferem em tamanho, densidade e composição dos lipídeos e apolipoproteínas presentes nas partículas (PASQUALUCCI *et al.*, 1999). Os quilomícrons são partículas produzidas pelo intestino a partir dos lipídeos da dieta, possuem cerca de 90% de TG, são relativamente pobres em colesterol e fosfolipídeos e contêm apenas 2% de proteína. A VLDL (lipoproteína de densidade muito baixa; do inglês, *Very low-density lipoprotein*) é uma lipoproteína de origem hepática rica em triglicerídeos, os quais constituem cerca de 50% da partícula. A IDL (lipoproteína de densidade intermediária; do inglês, *Intermediary density lipoprotein*) é formada a partir do catabolismo da VLDL e representa o passo intermediário para a síntese de LDL. A LDL está presente em maior concentração no plasma (cerca de 50% do total das lipoproteínas), é a principal transportadora de colesterol e apresenta uma única apolipoproteína, a apo B-100. A HDL é constituída por 50% de lipídeos e 50% de proteína, sendo responsável pelo transporte reverso do colesterol. A lipoproteína (a) [Lp(a)], por sua vez, apresenta composição lipídica similar à LDL, diferindo apenas no conteúdo protéico pela presença de uma molécula adicional, a apolipoproteína (a), ligada à apo B por pontes dissulfeto (PASQUALUCCI *et al.*, 1999).

No metabolismo das lipoproteínas, os quilomícrons são secretados para a linfa intestinal e têm acesso ao sistema vascular pelo ducto torácico. Após a secreção, os quilomícrons interagem com a HDL recebendo as apos C-II, C-III e E. A apo-CII ativa a enzima lipase lipoprotéica que hidrolisa os TG dos quilomícrons e os ácidos graxos liberados podem ser utilizados como fonte de energia no tecido muscular ou para ressíntese de TG no tecido adiposo. Com essa hidrólise, há uma redução no conteúdo de TG e aumento relativo de

colesterol, bem como uma diminuição no tamanho das lipoproteínas, passando a se chamar remanescentes de quilomícrons. Estas lipoproteínas remanescentes são, posteriormente, captadas por receptores específicos no fígado que reconhecem a apo E (PASQUALUCCI *et al.*, 1999). O fígado sintetiza e secreta para o plasma circulante a VLDL. Nos capilares dos tecidos periféricos, os TG da VLDL são hidrolisados pela lipase lipoprotéica produzindo partículas remanescentes de VLDL, também denominadas IDL. Parte da IDL é removida pelo fígado por um processo dependente da apo E e parte continua a sofrer hidrólise pela lipase lipoprotéica, mas principalmente pela lipase hepática, para formar a LDL, a qual é captada pelos tecidos através do receptor específico B/E (PASQUALUCCI *et al.*, 1999).

As partículas de HDL são sintetizadas pelo fígado e intestino em forma discóide, contendo fosfolípidos e apolipoproteínas A-I e A-II. Essas partículas captam colesterol livre das membranas dos tecidos periféricos, inclusive artérias, através do transportador ABCA1 (*ATP binding cassette protein A1*) e sob a ação da enzima lecitina colesterol aciltransferase (LCAT), que é ativada pela apo A-I, o colesterol é esterificado. Devido à sua hidrofobicidade, o éster de colesterol migra para o núcleo da partícula transformando a HDL discóide em esférica, denominada HDL₃. Esta HDL continua a adquirir colesterol de membranas celulares, sendo convertida em HDL₂, as quais são lipoproteínas maiores e menos densas. Estas partículas são responsáveis pelo transporte reverso do colesterol para o fígado. O retorno ocorre diretamente pela transferência de éster de colesterol para o fígado através da ligação com o SR-B1 (*scavenger receptor class B type-1*), chamada de captação seletiva, ou indiretamente pela transferência do éster de colesterol para os quilomícrons, VLDL e IDL, sob a ação da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP; *cholesteryl ester transfer protein*) que, em troca, transfere TG para a HDL. Essas partículas de HDL, momentaneamente enriquecidas em TG, sofrem ação da enzima lipase hepática que, ao hidrolisar os TG, transforma a HDL₂ novamente em HDL₃ mais densa e de menor tamanho (PASSARELLI e QUINTÃO, 2000).

2.2.2 Definição, Classificação e Bases Fisiopatológicas das Dislipidemias

As dislipidemias podem ser definidas como alterações metabólicas decorrentes de distúrbios em qualquer fase do metabolismo lipídico, que ocasionam alterações nos valores plasmáticos das lipoproteínas. Do ponto de vista laboratorial, podem ser classificadas em hipercolesterolemia isolada (aumento do LDL-c \geq 160 mg/dL), hipertrigliceridemia isolada

(aumento dos triglicerídeos ≥ 150 mg/dL), hiperlipidemia mista (aumento do LDL-c ≥ 160 mg/dL e TG ≥ 150 mg/dL), e diminuição do HDL-c (< 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres) associada ou não ao aumento de TG ou LDL-c (SBC, 2007).

De acordo com a etiologia, as dislipidemias podem ser classificadas em primárias e secundárias. As dislipidemias primárias são resultantes de causas genéticas, dentre as quais se destacam a hipercolesterolemia familiar, a hiperlipidemia familiar combinada (manifesta-se pelo aumento das concentrações plasmáticas de colesterol total (CT) e TG, nem sempre simultaneamente) e hipercolesterolemia poligênica (forma mais comum, com envolvimento de genes distintos, os quais promovem aumento das concentrações de LDL-c). As dislipidemias secundárias são aquelas relacionadas às doenças como diabetes *melittus* tipo 2, hipotireoidismo, síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica, hepatopatias colestáticas crônicas, obesidade, ou aos efeitos de medicamentos (anti-hipertensivos, corticóides, inibidores de proteases) ou ainda devido a hábitos de vida inadequados (tabagismo, etilismo, sedentarismo, alimentação desbalanceada) (SBC, 2007).

As dislipidemias estão associadas à DCV, basicamente por dar início à aterosclerose, que é caracterizada pelo acúmulo de LDL no espaço subendotelial das artérias, envolvendo a formação de células espumosas, resposta inflamatória, alterações plaquetárias, disfunção endotelial e formação de placas ateroscleróticas (STEINBERG, 2008).

A associação entre LDL e o aumento da incidência de DCV está bem estabelecida, conforme demonstrado pelos estudos longitudinais MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*) e PROCAM (*The Munster Heart Study*), que relataram uma associação importante e direta entre o aumento da concentração plasmática de LDL-c e o risco de eventos coronarianos (ASSMANN *et al.*, 1998; NEATON *et al.*, 1992).

2.3 Abordagem Terapêutica nas Dislipidemias

Após o estabelecimento dos principais fatores de risco para a DCV, a busca por tratamentos eficazes se tornou incessante. Vários estudos demonstraram sistematicamente que a diminuição da concentração plasmática de colesterol total e LDL-c, associado ou não ao aumento de HDL-c, levou à redução do risco de eventos, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, bem como diminuiu a mortalidade por causas cardiovasculares (ANDREWS *et al.*, 2002; BROWN *et al.*, 2001; GRUNDY, 2002). Esta melhora no perfil lipídico dos indivíduos foi obtida, principalmente, pelo uso de fármacos hipolipemiantes,

como as estatinas. Entretanto, outras formas de tratamentos para prevenir ou reduzir a hipercolesterolemia atraem interesse, particularmente através da mudança de estilo de vida, incentivando a prática regular de atividade física e priorizando uma alimentação saudável, e a utilização de produtos de origem alimentar ricos em vitaminas E e C, carotenóides, fitoesteróis, flavonóides e outros compostos fenólicos (GIGLEUX *et al.*, 2007, KELLEY; KELLEY, 2008; MICHALSKA *et al.*, 2010).

2.3.1 Terapia Medicamentosa nas Dislipidemias

O tratamento medicamentoso das dislipidemias se confunde, historicamente, com a descoberta de que a diminuição do colesterol no sangue pelo uso de colestiramina (resina sequestradora de sais biliares) reduziu significativamente os eventos de DAC, relatada no *NIH Coronary Primary Prevention Trial* de 1984, primeiro grande estudo, randomizado, duplo-cego e de intervenção primária (revisado por STEINBERG, 2006).

Atualmente, a terapia medicamentosa de maior sucesso para o tratamento e/ou prevenção das dislipidemias tem como base o emprego de fármacos denominados estatinas, os quais foram descobertos em 1976 pelo pesquisador japonês Akira Endo (ENDO *et al.*, 1976a). O mecanismo de ação das estatinas para a redução do colesterol plasmático ocorre pela inibição competitiva da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) redutase, enzima chave na síntese endógena do colesterol (ENDO *et al.*, 1976b). A diminuição do colesterol no meio intracelular estimula a célula a sintetizar receptores para a LDL, aumentando, assim, a captação desta lipoproteína do plasma e, conseqüentemente, levando à redução da hipercolesterolemia (DURIEZ, 2003).

Após alguns anos de pesquisas *in vitro* e em modelos animais, tiveram início, na década de 80, os estudos com o emprego de estatinas no tratamento das dislipidemias em seres humanos. Em 1994, foi publicado o primeiro estudo envolvendo 4444 indivíduos, denominado 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*), o qual demonstrou que a administração de sinvastatina para pacientes coronariopatas com hipercolesterolemia (LDL-c médio de 189 mg/dL) por cinco anos, foi capaz de reduzir significativamente o colesterol total em 25%, o LDL-c em 35% e a mortalidade por doença coronariana em 42% (SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY GROUP, 1994). O estudo 4S demonstrou ainda, e pela primeira vez em qualquer estudo para diminuição de colesterol, uma redução significativa na

mortalidade total em 30% sem aumentar outras causas de morte. Teve início, assim, uma nova era no tratamento da hipercolesterolemia e da doença arterial coronariana.

A partir deste estudo foram realizados numerosos ensaios clínicos randomizados, cujos resultados corroboraram o efeito benéfico do tratamento com medicação hipolipemiante na prevenção da DCV em diferentes populações e com grau de risco cardiovascular variado (DOWNS *et al.*, 1998; LIPID STUDY GROUP, 1998; SACKS *et al.*, 1996; SEVER *et al.*, 2003; SHEPHERD *et al.*, 1995). Uma meta-análise realizada a partir de 14 estudos com estatinas, englobando um total de 90.056 indivíduos que usaram lovastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina ou atorvastatina, demonstrou que a redução nos eventos coronarianos foi mais bem predita pela diminuição absoluta da concentração de LDL-c (BAIGENT *et al.*, 2005). A incidência dos eventos vasculares mais importantes foi reduzida em 20% para cada diminuição de 40 mg/dL no LDL-c. Assim, para um indivíduo com valor inicial de 280 mg/dL de LDL-c, e cuja concentração diminuía para 200 mg/dL com a terapia (redução de 29%), seria predita uma diminuição de 40% no risco para o período de cinco anos (BAIGENT *et al.*, 2005).

O efeito positivo da terapia combinada com diferentes fármacos no tratamento das dislipidemias também tem sido demonstrado em estudos controlados. Por exemplo, o ezetimiba (inibidor da absorção intestinal de colesterol), quando associado com as estatinas, potencializa os efeitos de ambos, diminuindo significativamente o LDL-c em comparação com a monoterapia (DASKALOPOULOU; MIKHAILIDIS, 2006).

2.3.2 Mudança de Estilo de Vida nas Dislipidemias

Além do uso da terapia medicamentosa, abordagens terapêuticas de mudança de estilo de vida são, normalmente, consideradas importantes nos momentos iniciais dos tratamentos e/ou nos casos de dislipidemias leves ou moderadas. As mudanças no estilo de vida podem ocorrer pelo incentivo à prática de exercícios físicos e alterações nos hábitos alimentares, particularmente pela redução da ingestão de ácidos graxos saturados e colesterol, aumento do consumo de ácidos graxos poliinsaturados e pelo uso de alimentos vegetais, ricos em compostos antioxidantes e que possuem potencial anti-inflamatório e hipocolesterolêmico.

2.3.2.1 Atividade Física nas Dislipidemias

O exercício físico desempenha papel importante no controle das dislipidemias e das DCV. Além da tradicional melhora no funcionamento do sistema cardiovascular e respiratório, o exercício físico promove alterações importantes no perfil lipídico dos indivíduos (KELLEY; KELLEY, 2008). As principais modificações no perfil lipídico ocorrem pela diminuição dos valores plasmáticos dos triglicerídeos e na elevação da concentração de HDL-c, devido ao aumento da atividade da enzima lipase lipoprotéica nos capilares do tecido muscular. A lipase lipoprotéica hidrolisa os TG das VLDL e quilomícrons liberando ácidos graxos, os quais são captados pelas células musculares para a produção de energia, levando, assim, à diminuição da hipertrigliceridemia (KELLEY; KELLEY, 2008).

Com a diminuição do conteúdo de TG presente no núcleo das lipoproteínas pela ação lipolítica da lipase, formam-se partículas intermediárias instáveis em relação à estrutura físico-química. Os componentes na superfície das lipoproteínas, constituídos pelos fosfolipídeos, colesterol livre e apolipoproteínas, se desprendem desta partícula instável e dão origem a novas partículas de HDL ou são transferidos para partículas de HDL pré-existentes, aumentando, assim, a concentração plasmática de HDL (MILLER *et al.*, 2007).

2.3.2.2 Nutrição nas Dislipidemias

A dieta tem sido considerada um fator preponderante ao desenvolvimento de dislipidemias (O' F *et al.*, 2008). Vários estudos relataram que a alta ingestão de ácidos graxos saturados e de colesterol, assim como de ácidos graxos isômeros *trans*, está associada às dislipidemias e DCV (CASTRO *et al.*, 2004; CERVATO; VIEIRA, 2003; DEBOER *et al.*, 2003; NICKLAS *et al.*, 2002; TWISK *et al.*, 1996). Segundo Rimm e colaboradores (1998), a redução da ingestão de vitaminas e minerais, associada à dieta rica em alimentos industrializados e gorduras, também pode aumentar o risco de aparecimento de DCV.

É interessante notar que em países como Iugoslávia, Holanda e, principalmente, Finlândia e Estados Unidos, onde o consumo de gordura saturada ultrapassava 15% do valor calórico total (VCT) nas décadas de 1950 e 1960, havia uma elevação da colesterolemia superior a 200 mg/dL, conforme reportado no *Seven Countries Study*. Por outro lado, países com consumo inferior a 10% do VCT, como o Japão, apresentavam colesterolemia abaixo de

200 mg/dL, demonstrando mais uma vez a importância de hábitos dietéticos corretos para os valores de colesterol plasmático de uma população (TAYLOR, *et al.*, 1970).

O estudo *Ni Hon San* demonstrou que o consumo elevado de gordura saturada e colesterol promoveu o aparecimento de doença coronariana, devido à mudança de hábitos alimentares de japoneses que migraram para o Havaí e Califórnia. Basicamente, o padrão alimentar japonês com baixo consumo de gordura saturada e colesterol e elevado conteúdo de fibras foi modificado à medida que os hábitos alimentares ocidentais foram adotados. Dessa forma, houve aumento expressivo no consumo de gordura saturada e colesterol nos indivíduos que migraram para o Havaí, e este acréscimo foi ainda maior para os que migraram para a Califórnia (TAKEYA, 1984).

Por outro lado, por sofrerem influência direta de constituintes alimentares, a concentração de lipoproteínas plasmáticas pode ser modificada com uma intervenção dietética específica (NCEP, 2001). De fato, o estudo *Lyon Diet Heart* demonstrou que uma intervenção, através de dieta rica em gorduras monoinsaturadas e fibras, pode ser efetiva na redução do risco de doenças cardiovasculares (LORGERIL *et al.*, 1999). Além disso, outros estudos demonstraram que a simples substituição de gordura saturada por insaturada promoveu redução de CT e LDL-c plasmáticos (DEWAILLY, *et al.*, 2001; DJOUSSÉ, *et al.*, 2001; SCHAEFER, 2002). Mustad e colaboradores (1997) relataram, inclusive, que a redução de gordura saturada na dieta causou aumento na expressão dos receptores para a LDL, diminuindo, desta forma, a sua concentração sanguínea.

2.3.2.2.1 Aconselhamento e Recomendações Nutricionais para Indivíduos Dislipidêmicos

O aconselhamento nutricional (considerado um tipo de intervenção dietética) é uma técnica de educação nutricional utilizada para auxiliar os indivíduos a melhor selecionar e compor sua alimentação diária, resultando em melhora do comportamento alimentar e conhecimento de nutrição. Este processo possibilita o indivíduo a fazer suas próprias análises a despeito do que foi orientado, levando ao reconhecimento do problema em questão e gerando em si a necessidade de resolução (MARTINS, 2005). O aconselhamento nutricional deve ser adotado de forma a respeitar as preferências alimentares dos indivíduos, focando a prescrição, inicialmente qualitativa, de alimentos que atuem na prevenção e/ou no tratamento das dislipidemias, promovendo desta forma, uma maior aderência ao plano de reeducação nutricional (BATISTA; FRANCESCHINI, 2003; SACERDOTE *et al.*, 2006; VALE *et al.*,

2003).

Além do tipo de intervenção dietética a ser adotada, é necessário estabelecer recomendações nutricionais com metas a serem atingidas. Na Tabela 1 estão descritas as recomendações nutricionais preconizadas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC, 2007) para o tratamento da hipercolesterolemia. Podem ser observadas restrições à ingestão de gorduras saturadas e *trans*, bom como o incentivo ao consumo de gordura monoinsaturada e fibras.

Uma dieta moderada em gordura (25 a 35% da energia total ingerida diariamente) está associada a concentrações plasmáticas diminuídas de colesterol e menor incidência de DCV (SCHAEFER, 2002). Porém, mais importante que a quantidade total de gordura ingerida é a qualidade deste nutriente. Conforme relatado acima, a simples substituição de gordura saturada por insaturada reduz a concentração plasmática de CT e LDL-c (DEWAILLY, *et al.*, 2001; DJOUSSÉ, *et al.*, 2001; SCHAEFER, 2002).

Além desses nutrientes, o tratamento ou prevenção das dislipidemias pode envolver o uso de outros componentes alimentares, como fitoesteróis, ácido linolênico, compostos fenólicos, e outros (BROWN *et al.*, 1999; DAVY *et al.*, 2002; SBC, 2007).

Tabela 1: Recomendações nutricionais para o tratamento da hipercolesterolemia, segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia-2007.

<i>Nutrientes</i>	<i>Ingestão Recomendada</i>
Gordura Total	25 a 35% das calorias totais
Ácidos graxos saturados	< 7% das calorias totais
Ácidos graxos poliinsaturados	Até 10% das calorias totais
Ácidos graxos monoinsaturados	Até 20% das calorias totais
Ácidos graxos <i>trans</i>	Até 1% das calorias totais
Carboidratos	50 a 60% das calorias totais
Proteínas	Aproximadamente 15% das calorias totais
Colesterol	< 200 mg/dia
Fibras	20 a 30 g/dia
Calorias	Para atingir e manter o peso desejável

2.3.3 Erva Mate (*Ilex paraguariensis*)

2.3.3.1 Cultivo e Consumo no Brasil e América do Sul

Dentre as espécies vegetais de importância para a região sul do Brasil com possível propriedade hipocolesterolêmica, destaca-se a erva mate (*Ilex paraguariensis*, St. Hilaire, 1822). A erva-mate é uma espécie arbórea da família Aquifoliaceae, originária das regiões subtropicais da América do Sul, presente no sul do Brasil, norte da Argentina, Paraguai e Uruguai (BASTOS *et al.*, 2007), e de importância cultural, econômica e social para as populações destas regiões. No Brasil, é encontrada nos estados do Mato Grosso do Sul, São Paulo, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul, nas matas de pinhais e de altitude (400-800 metros). A erva-mate é cultivada nos estados da região sul e aproximadamente 596 municípios desenvolvem a atividade ervateira, envolvendo 710 mil pessoas para uma produção anual de 650 mil toneladas de folhas (MACCARI; SANTOS, 2000).

As partes aéreas da planta são utilizadas para preparar quatro bebidas: o chimarrão e o tererê (preparadas com folhas secas e moídas de erva mate verde e adição de água quente ou fria, respectivamente), o mate cozido (feito com as folhas de erva mate verde em saquinhos

tipo sachê) e o chá mate (preparado com as folhas secas e moídas de erva mate tostada). A bebida é muito apreciada pelo seu sabor amargo característico e propriedades estimulantes, sendo que o nome "mate" é derivado da palavra quíchua que significa xícara ou vaso usado para ingerir a bebida. Durante séculos a erva-mate foi usada como estimulante pelos indígenas da América do Sul, especialmente os índios Guarani, e esse hábito foi incorporado pelas sociedades colonizadoras e permanece até a época atual. Estima-se que milhões de pessoas consomem cerca de um a dois litros por dia de infusão de erva-mate, constituindo a principal alternativa para o café ou para o chá preto (BASTOS *et al.*, 2007).

2.3.3.2 Atividades Biológicas

A erva mate é conhecida popularmente por suas propriedades estimulantes e digestivas (BLUMENTHAL, 1998; GORZALCZANY *et al.*, 2001), sendo que a ação estimulante do mate deve-se aos alcalóides purínicos, cafeína e teobromina (ALIKARIDIS, 1987). Na medicina popular, a erva-mate é utilizada para diversos fins terapêuticos, como dor de cabeça, doenças reumáticas, constipação, hemorróidas, fadiga, obesidade, retenção de líquidos, hipertensão, desordens hepáticas e má digestão. Desta forma, esta planta está inserida em importantes farmacopéias, como a *Martingdale* e a *British Herbal Pharmacopoeia* (ANESINI; FERRARI; FILIP, 2006).

Outros constituintes de importância da *Ilex paraguariensis* são as saponinas (SCHENKEL *et al.*, 1997) e vários compostos fenólicos (ácidos clorogênico, caféico e gálico), incluindo os flavonóides quercetina, rutina e luteolina (CARINI *et al.*, 1998; BASTOS *et al.*, 2005, BASTOS *et al.*, 2006a). O extrato aquoso de erva mate também apresenta elevado potencial antioxidante *in vitro* (BASTOS *et al.*, 2006b; CAMPOS, 1996; CARINI *et al.*, 1998; CHANDRA; MEJIA, 2004; FILIP *et al.*, 2000; SCHINELLA *et al.*, 2000), inibindo, inclusive, a oxidação *in vitro* e *ex vivo* do plasma e da LDL (BRACESCO *et al.*, 2003; GUGLIUCCI; STAHL, 1995; GUGLIUCCI, 1996; SILVA *et al.*, 2008).

Estudos desenvolvidos em nosso laboratório demonstraram que o extrato aquoso de erva-mate tem o potencial de inibir a progressão da aterosclerose *in vivo*, em coelhos alimentados com colesterol (MOSIMANN *et al.*, 2006). Além disso, em camundongos com aterosclerose, os quais apresentam disfunção endotelial semelhante aos pacientes com doença arterial coronariana (DAC), evidenciou-se que a administração prolongada do extrato de erva-mate melhorou de forma significativa a reatividade vascular *ex vivo* (FELIPPI *et al.*, 2006), ou

seja, a erva-mate reverteu a inibição da contração e do relaxamento vascular verificada nos animais com aterosclerose.

A propriedade hipocolesterolêmica sugerida para a erva-mate pode ser devida à presença de saponina que são glicosídeos de esteróides ou terpenos policíclicos. Esse tipo de estrutura, o qual possui uma parte da molécula com característica lipofílica (triterpeno ou esteróides) e outra parte hidrofílica (açúcares), determina a propriedade de redução da tensão superficial da água e a ação detergente e emulsificante (Figura 1). As saponinas apresentam comportamento anfifílico e capacidade de formar complexos com esteróides, proteínas e fosfolípídeos, aumentando a excreção de colesterol nas fezes e diminuindo sua absorção na corrente sanguínea, conforme demonstrado pela adição de saponinas de várias espécies vegetais à dieta de animais de experimentação (revisado por SCHENKEL *et al.*, 1999).

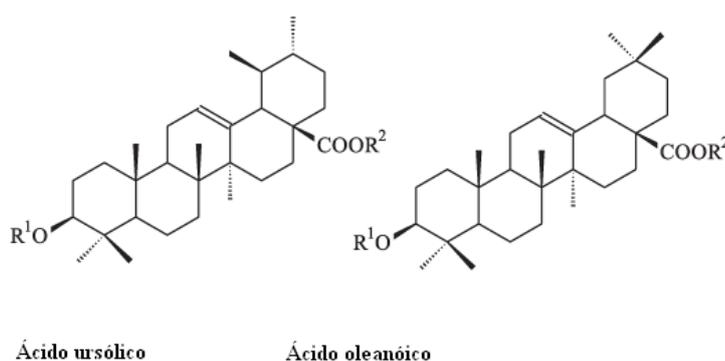


Figura 1. Estruturas moleculares básicas das saponinas isoladas de *Ilex paraguariensis* (Modificado de GNOATTO; SCHENKEL; BASSANI, 2005).

As saponinas isoladas da *Ilex paraguariensis*, bem como o extrato aquoso da planta, inibiram *in vitro* a difusão passiva de ácido cólico através de membrana de diálise (FERREIRA *et al.*, 1997), mimetizando a inibição da absorção de ácidos biliares pelas células intestinais, a qual tem efeito na diminuição do colesterol plasmático. Além disso, Gorzalczany e colaboradores (2001) demonstraram que o extrato de *Ilex paraguariensis* apresentou efeito colerético e de propulsão intestinal em ratos. Paganini-Stein e colaboradores (2005) relataram que o extrato aquoso de erva-mate diminuiu a concentração sérica de colesterol total e triglicerídeos em ratos alimentados com dieta rica em colesterol. Também foi demonstrado

que a administração prolongada de extrato aquoso de erva mate para coelhos diminuiu os valores de colesterol total em aproximadamente 30%, porém sem diferença estatisticamente significativa (MOSIMANN *et al.*, 2006). Pang e colaboradores (2008) verificaram em ratos obesos que o extrato aquoso de erva mate diminuiu a concentração da fração VLDL-LDL e de triglicerídeos no plasma e do colesterol e triglicerídeos no fígado. Demonstramos recentemente que em seres humanos a erva-mate atua na melhora do perfil lipídico, principalmente pela redução da concentração sérica de LDL-c (MORAIS *et al.*, 2009). A ingestão de erva-mate promoveu diminuição adicional de LDL-c e aumento de HDL-c em pacientes hipercolesterolêmicos em uso de estatinas (MORAIS *et al.*, 2009). Além disso, neste mesmo estudo verificamos que o consumo de erva-mate não modificou os valores de parâmetros bioquímicos e hematológicos de rotina nos indivíduos, indicando, assim, ausência de toxicidade.

A erva-mate também pode apresentar benefícios na redução de peso corpóreo. Em uma ampla revisão sobre o potencial de plantas normalmente usadas para reduzir peso, Dickel e colaboradores relataram que a *Ilex paraguariensis* é uma das únicas espécies descritas em estudos que apresentam dados clínicos de eficiência no tratamento da obesidade (DICKEL *et al.*, 2007). A redução de peso e gordura abdominal esteve associada ao aumento da saciedade e do tempo de esvaziamento gástrico (ANDERSEN; FOGH, 2001), bem como ao aumento da oxidação de gorduras (MARTINET *et al.*, 1999).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar se a ingestão de infusão de erva-mate tostada (chá mate) associada ou não ao aconselhamento nutricional apresenta propriedade hipocolesterolêmica em indivíduos com dislipidemia em uso ou não de estatinas.

3.2 Objetivos Específicos

Avaliar o efeito do chá mate e do aconselhamento nutricional nos parâmetros do perfil lipídico (colesterol total, triglicerídeos, LDL-c e HDL-c) de indivíduos com dislipidemia sem uso de terapia hipocolesterolemiantes;

Avaliar o efeito sinérgico do chá mate com as estatinas na redução de LDL-c de indivíduos hipercolesterolêmicos sob terapia medicamentosa;

Verificar o efeito do aconselhamento nutricional nos valores de LDL-c de indivíduos hipercolesterolêmicos em uso de estatinas;

Analisar a mudança de hábito alimentar dos indivíduos após aconselhamento nutricional;

Analisar a interferência dos tratamentos (chá mate e/ou aconselhamento nutricional) nos marcadores do processo inflamatório (proteína C reativa ultra-sensível e fibrinogênio);

Monitorar marcadores de função renal e hepática dos indivíduos do estudo;

Monitorar parâmetros antropométricos e pressão arterial dos indivíduos durante o estudo.

4. MÉTODOS

4.1 Caracterização da infusão de erva-mate tostada

4.1.1 Quantificação dos Fenóis Totais

O conteúdo de fenóis totais da infusão de erva-mate tostada foi determinado pelo método colorimétrico de Folin-Ciocalteu segundo metodologia descrita por Singleton, Orthofer e Lamuela-Raventos (1999). Cinquenta microlitros da infusão foram misturados com 150 μ L de etanol (95%), 800 μ L de água destilada e 80 μ L do reagente de Folin-Ciocalteu (50%). Após 5 min, foram adicionados 150 μ L de bicarbonato de sódio 5% e a mistura permaneceu à temperatura ambiente por 1 h, na ausência de luz. A leitura da absorbância do produto colorido foi realizada em comprimento de onda de 765 nm (espectrofotômetro Spectrum SP2000 - Xangai, China). O ácido clorogênico foi usado como padrão e os resultados foram expressos em mg/mL.

4.1.2 Quantificação das Saponinas Totais

A quantificação das saponinas totais na infusão de erva-mate tostada foi realizada por método colorimétrico, conforme extração descrita por Gnoatto, Schenkel e Bassani (2005) e reação com vanilina e ácido perclórico descrita por Fan e He (2006). As saponinas contidas em 10 mL da infusão foram submetidas à hidrólise com 5 mL de HCl 4 N sob refluxo por 2 h. As sapogeninas foram extraídas com a adição de 6 mL de clorofórmio, num processo repetido por quatro vezes. A fração clorofórmica foi evaporada em evaporador rotativo e o resíduo foi re-suspenso em 2,5 mL de etanol. Para a quantificação, alíquotas da solução etanólica foram evaporadas e foram adicionados 300 μ L de vanilina a 5%, preparada em ácido acético glacial, e 1 mL de ácido perclórico. A mistura foi mantida em banho-maria a 60 °C por 45 min e, logo após, resfriada em banho de gelo. Por fim, acrescentou-se 1,0 mL de ácido acético glacial e a leitura da absorbância foi realizada em 548 nm. Como padrão, utilizou-se o ácido ursólico, núcleo triterpênico majoritário das saponinas de *Ilex paraguariensis* (GNOATTO; SCHENKEL; BASSANI, 2005). Os resultados foram expressos em mg/mL.

4.1.3 Análise Cromatográfica dos Compostos Fenólicos e Metilxantinas

Os compostos fenólicos e as metilxantinas da erva-mate tostada foram medidos por cromatografia líquida de alta eficiência de fase reversa (RF-HPLC; Shimadzu LC-10, Kyoto – Japão), com o uso da coluna C18 Shim-pack (4.6 mm ID x 250 mm de comprimento) com o detector UV-visível, como descrito previamente (STRASSMANN *et al.*, 2008). Para a determinação dos compostos fenólicos, a infusão de erva-mate foi centrifugada (2300 x g, 10 min), filtrada (0,45 µm) e as alíquotas foram injetadas em coluna C18 termostaticada a 30 °C, com detecção em 280 nm. A fase móvel isocrática foi constituída de água / ácido acético / n-butanol (350:1:10, v/v/v), e foi usado fluxo de 0,8 mL/min. A determinação quantitativa foi baseada no uso de padrões externos e pela comparação com o tempo de retenção desses padrões de compostos fenólicos. A curva da calibração padrão foi obtida pela medida da área dos picos de ácido gálico em diferentes concentrações ($y = 9781x$, $r^2 = 0,99$).

As metilxantinas foram isoladas da infusão de erva-mate tostada pela incubação com 60 mL de diclorometano durante 1 h. A fase orgânica foi concentrada a 2 mL sob baixa pressão e alíquotas foram injetadas na coluna Shim-pack C18 termostaticada a 30 °C, com detecção a 272 nm. A fase móvel foi composta de acetonitrila e ácido fórmico 0,1% (15/85, v/v) e foi usado fluxo de 1,0 mL/min. As análises quantitativas foram realizadas com a curva de calibração de cafeína ($y = 14502.02x$, $r^2 = 0,99$) e teobromina ($y = 34931.57x$, $r^2 = 0,99$). Para todas as amostras, a concentração final de compostos foi determinada pela média dos resultados de três medidas consecutivas.

Todas as análises foram feitas no Laboratório de Morfogênese e Bioquímica Vegetal do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal de Santa Catarina (CCA-UFSC), sob a responsabilidade do Prof. Dr. Marcelo Maraschin.

4.2 Caracterização do Estudo

Este estudo é caracterizado como ensaio clínico randomizado e de intervenção. O estudo teve duração de 120 dias, sendo 30 dias de monitoramento basal e 90 dias de período de intervenção, conforme a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia e Prevenção de Aterosclerose (SBC, 2007) que preconiza intervenção através da mudança de estilo de vida por até 90 dias antes do início de terapia medicamentosa.

4.3 População do Estudo

A amostra foi composta por 107 indivíduos, de ambos os sexos (29 homens e 78 mulheres), com dislipidemia, em uso de estatinas ($n = 33$, sendo 12 homens e 21 mulheres) ou não ($n = 74$, sendo 17 homens e 57 mulheres). Os participantes foram recrutados na comunidade da UFSC, através de cartazes fixados nos murais do Hospital Universitário (HU) da UFSC, na Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), no Serviço Social do Comércio (SESC) de Florianópolis-SC, na Clínica Cardiosport também localizada em Florianópolis, bem como através de enquete via correio eletrônico para a comunidade UFSC.

Foram incluídos no estudo os indivíduos com $CT \geq 200$ mg/dL, $LDL-c \geq 130$ mg/dL, e/ou $HDL-c \leq 40$ ou 50 mg/dL, para homens e mulheres, respectivamente. Os critérios de exclusão para a participação no estudo foram a presença de doenças hepáticas, renais, neoplasias, desordens tireoidianas, diabetes, alcoolismo, obesidade mórbida e gravidez ou a presença de anormalidades nos resultados dos exames laboratoriais de rotina realizados no primeiro encontro. Para os pacientes em uso de estatina, foram excluídos aqueles em terapia medicamentosa inferior a 90 dias. Além disso, após o início do estudo foram excluídos os participantes que apresentaram ausência de manutenção constante dos valores do perfil lipídico no período basal dentro de uma variação de 10%, tendência de aumento ou diminuição nesses valores ou, ainda, a apresentação de resultados fora dos valores de referência para os demais parâmetros bioquímicos e hematológicos avaliados. Participantes que introduziram ou modificaram a posologia de medicamentos em uso, que alteraram o nível de atividade física, que apresentaram intolerância ao chá mate ou que interromperam a ingestão do chá mate por 3 dias consecutivos ou mais também foram excluídos do estudo.

Todos os participantes foram orientados a não modificar o estilo de vida durante o estudo, mantendo a mesma alimentação de costume (exceto aqueles que receberam aconselhamento nutricional) e o mesmo nível de atividade física.

4.4 Aspectos Éticos

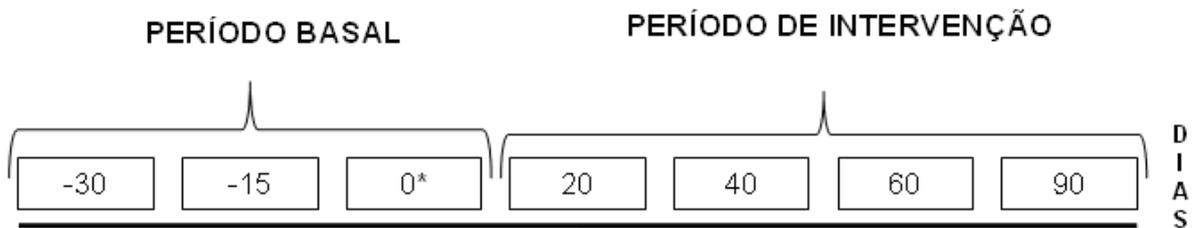
Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC, denominado feito hipocolesterol mico, hipoglic mico, anti-inflamatório e antioxidante da erva mate (*Ilex paraguariensis*) em seres humanos, sob número de protocolo

140/80 (ANEXO A). A participação dos voluntários no estudo se deu mediante a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICE 1).

4.5 Protocolo Experimental

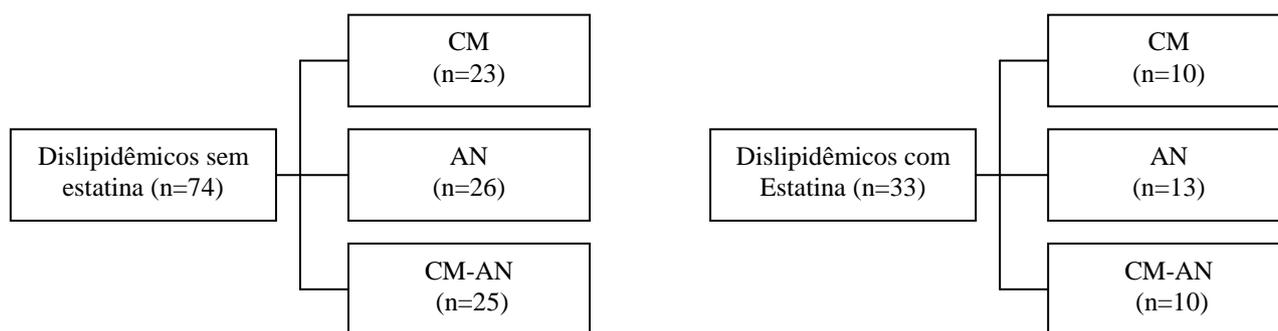
Inicialmente, os participantes tiveram os valores dos parâmetros bioquímicos monitorados durante 30 dias (período basal) através de ensaios laboratoriais de rotina em três amostras de sangue, coletadas com intervalos de 15 dias. Além das coletas de sangue, também foram monitoradas as variáveis antropométricas e da pressão arterial e avaliação do consumo alimentar (Organograma 1).

Após o período basal, os indivíduos com dislipidemias sem uso de medicamentos hipolipemiantes foram distribuídos, aleatoriamente, em três grupos de estudo: *i*) chá mate (CM); *ii*) aconselhamento nutricional (AN) e; *iii*) chá mate e aconselhamento nutricional (CM-AN) (Organograma 2). Pacientes hipercolesterolêmicos em uso de estatinas também foram distribuídos aleatoriamente em três grupos, CM, AN e CM-AN. Os participantes receberam os três diferentes tratamentos durante 90 dias (período de intervenção). Durante este período, foram realizadas coletas de sangue após 20, 40, 60 e 90 dias para as determinações de parâmetros bioquímicos. Durante cada período de visita ao laboratório, também foram realizados o monitoramento das variáveis antropométricas e da pressão arterial e a avaliação do consumo alimentar.



* Randomização

Organograma 1: Desenho do estudo: as amostras de sangue foram coletadas antes (-30, -15 e 0 dias) da intervenção, a fim de monitorar os valores basais de parâmetros do perfil lipídico, e após 20, 40, 60 e 90 dias de intervenção.



Organograma 2: Randomização dos participantes por grupo de intervenção.

4.5.1 Grupo Chá Mate (CM)

Os participantes deste grupo receberam a erva mate tostada comercial fornecida pela empresa Leão Júnior (Curitiba-PR) e acondicionada em sacos plásticos hermeticamente fechados contendo 7,0 g de folhas secas e moídas de erva-mate, e um copo graduado. Cada participante foi orientado a preparar diariamente a infusão de mate tostado, usando o conteúdo de cada saco plástico em 350 mL de água quente (80-90 C) (proporção de 20 mg/mL). Após 10 min de infusão a bebida foi filtrada em coador de chá e consumida pelos participantes na dose de aproximadamente 330 mL do chá três vezes ao dia, junto às principais refeições, perfazendo um consumo total de aproximadamente 1 L de chá mate por dia, conforme o consumo usual pela população consumidora de erva-mate.

4.5.2 Grupo Aconselhamento Nutricional (AN)

Os participantes do grupo AN receberam aconselhamento nutricional indicado por nutricionista, com o intuito de promover hábitos alimentares saudáveis e melhorar os valores do perfil lipídico. As orientações foram feitas, inicialmente, de forma qualitativa, procurando focar a importância da adesão para subsequente sucesso no tratamento. O aconselhamento nutricional teve como base as recomendações da IV Diretriz Brasileira para Dislipidemia e Aterosclerose (SBC, 2007), com incentivo ao consumo de frutas, legumes e verduras (FLV) e redução do consumo de frituras, doces e alimentos ricos em gorduras saturada e *trans*.

Em todos os encontros, a adesão às orientações foi verificada através do consumo alimentar relatado pelo próprio indivíduo em registros alimentares de três dias, possibilitando desta forma, momentos adicionais de educação nutricional.

4.5.3 Grupo Chá Mate e Aconselhamento Nutricional (CM-AN)

Os indivíduos do grupo CM-AN receberam o chá mate e o aconselhamento nutricional, simultaneamente.

4.6 Instrumentos e Técnicas de Coleta de Dados

4.6.1 Avaliação Clínica e Antropométrica

Inicialmente, os participantes responderam um questionário com dados sócio-demográficos, história clínica, história familiar, alterações gastrintestinais, alergias alimentares, consumo hídrico, tabagismo, uso de medicamentos e atividade física (APÊNDICE 2).

Em todos os momentos foram monitorados os parâmetros antropométricos (peso, altura, circunferência do abdômen) (APÊNDICE 3). Para a aferição do peso foi utilizada a balança digital da marca Marte® PP180 com capacidade máxima de 180 kg e sensibilidade de 0,1 kg. Os indivíduos deveriam estar descalços ou usando meias finas e vestindo roupas leves, permanecendo de pé sobre a plataforma, com os pés unidos, com o peso igualmente distribuído em ambos os pés, os braços pendentes ao lado do corpo (OMS, 1995). A altura foi obtida através do antropômetro da marca Seca® com altura máxima de 220 cm e escala de 0,1 cm. Os participantes deveriam permanecer em pé, com os braços pendentes ao lado do corpo, colocando as superfícies posteriores dos calcanhares, as nádegas e a região occipital em contato com a parede. A cabeça foi posicionada de modo que a linha da visão ficasse perpendicular ao corpo. A régua foi posicionada até o ponto mais alto da cabeça com uma pressão suficiente para comprimir o cabelo (OMS, 1995). O índice de massa corporal (IMC) foi calculado através da razão peso (kg) e altura (m) ao quadrado e classificado de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2000).

A circunferência do abdômen (CA) foi medida com fita métrica não extensível da

marca Sanny® com comprimento máximo de 2 m e escala de 0,1m. Os indivíduos deveriam permanecer em posição ortostática, posicionado de perfil, com abdômen relaxado, braços descontraídos ao longo do corpo e a fita métrica sendo posicionada firmemente sobre a pele, sem comprimir os tecidos. A medida da CA foi obtida através do posicionamento da fita métrica ao nível da cicatriz umbilical no final do movimento expiratório. (CALLAWAY, 1991).

Para o monitoramento da pressão arterial, os participantes não praticaram exercícios físicos ou fumaram no período inferior a 30 min antes da aferição e não estavam com a bexiga cheia, para evitar a ativação do sistema autônomo e conseqüente interferência na pressão arterial. O indivíduo permaneceu sentado por 5 a 10 min e, no momento da medida, foram mantidas as pernas descruzadas e o braço na altura do coração. O manguito utilizado foi da marca Embramac® com bolsa de borracha de largura igual a 40% e comprimento igual a 80% da circunferência do braço. O estetoscópio utilizado foi da marca BD®. Foi palpado o pulso radial e inflado até seu desaparecimento para estimar a pressão sistólica. Posicionou-se a campânula do estetoscópio sobre a artéria braquial e foi inflado rapidamente até ultrapassar 20 a 30 mmHg o nível estimado da pressão sistólica. Em seguida, o manguito foi desinflado lentamente, a pressão sistólica foi determinada no aparecimento dos sons de Korotkoff e a diastólica no desaparecimento deste som. Os valores não foram arredondados (SBC, 2006) (APÊNDICE 3).

4.6.2 Avaliação do Consumo Alimentar

Para avaliar o consumo alimentar foram utilizados os métodos recordatório de 24 horas (R24h) (APÊNDICE 4) e registro alimentar de 3 dias (APÊNDICE 5). O R24h foi aplicado por nutricionista, com auxílio de medidas caseiras e um registro fotográfico para inquéritos dietéticos (ZABOTTO, 1996), somente no primeiro encontro (tempo -30). Neste momento, os participantes receberam formulário para o registro alimentar de três dias, para o preenchimento com a descrição dos alimentos consumidos em um dia de semana, um no final de semana e o outro na data anterior à coleta sanguínea. Os participantes foram orientados a preencher o formulário, indicando o tipo de refeição, horários, tipo de alimentos e quantidades consumidas. Salientou-se a necessidade de serem anotadas apenas as quantidades de alimentos realmente ingeridos, as sobras deveriam ser descontadas.

Para melhor compreensão e correto preenchimento, foram demonstradas medidas

caseiras padrões como talheres (colher de café, chá, sobremesa, sopa e servir, escumadeira, concha, pegador), pratos (pireis, sobremesa, fundo e raso), copos (requeijão, americano, duplo), xícaras e canecas, taça de sobremesa. Frutas, pães, bolachas, doces duros deveriam ser quantificados em fatias, pedaços ou unidades com seus respectivos tamanhos (pequeno, médio e grande). Para alimentos como arroz, macarrão, saladas, legumes, purês, carne picada ou moída, doce mole e outros deveriam ser quantificados em colheres e escumadeiras (rasas ou cheias) ou pegadores. Feijão, sopas e molhos foram determinados em colheres (rasas ou cheias) ou conchas (pequena, média ou grande). As carnes deveriam ser quantificadas em tamanhos pequeno, médio e grande conforme orientação prévia de tamanhos de porções. Os tipos de preparações deveriam ser especificados (frito, cozido, assado, ensopado, grelhado, à milanesa, refogado). Os participantes foram orientados a ser o mais fidedigno possível na marca o, inclusive anotando as unidades ingeridas, popularmente conhecidas por beliscos.

Para a análise dos resultados do consumo alimentar, a quantidade dos alimentos foi convertida em gramas através da tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras (PINHEIRO *et al.*, 2004) e, posteriormente, os dados inseridos no *software* AVANUTRI® - Sistema de Avaliação Nutricional, versão 3.1.4 (Rio de Janeiro-RJ, Brasil), para o cálculo do consumo alimentar (ANÇÃO *et al.*, 2002). O banco de dados do *software* foi implementado, quando se fez necessário, através da introdução da descrição de alimentos com suas respectivas composições nutricionais a partir da Tabela de Composição de Alimentos (TACO, 2006) ou rótulos fornecidos pelos fabricantes.

As variáveis alimentares consideradas nesta análise foram o VCT, carboidratos, proteínas, gorduras totais, AGS, AGPI, AGMI, em porcentagem do VCT, bem como a quantidade absoluta de colesterol e fibras, em miligramas e gramas da ingestão, respectivamente.

4.6.3 Avaliação Bioquímica

Foram coletadas amostras sanguíneas (20 mL) dos participantes, após jejum de 12-14 h, através de punção da veia intermédica do antebraço, por um profissional da área de farmácia/bioquímica. As amostras de sangue foram coletadas em sistema a vácuo (Vacuntainer-BD-São Paulo/Brasil) em tubos secos, com EDTA (ácido etileno-diaminoacético) ou com citrato de sódio 3,2%. Para a separação do soro e do plasma, os tubos foram centrifugados a 1000 x g, por 15 min.

4.6.3.1 Perfil Lipídico

As concentrações séricas de colesterol total e dos triglicerídeos foram determinadas pelos métodos colorimétricos (Trinder), usando as enzimas colesterol-oxidase (ALLAIN *et al.*, 1974) e glicerol-oxidase (BUOLO; DAVID, 1973), respectivamente (Wiener Laboratórios S.A.I.C. - Rosario, Argentina). A fração de HDL-colesterol foi determinada por método homogêneo (Wiener Laboratórios S.A.I.C. - Rosario, Argentina) (SUGIUCHI *et al.*, 1995). Todas as análises foram feitas em equipamento automatizado BT 3000-Wiener. O LDL-colesterol foi calculado pela fórmula de Friedwald: $LDL = CT - (HDL-c + TG/5)$ (FRIEDWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972). O Não-HDL-c foi calculado pela diferença entre o CT e o HDL-c.

4.6.3.2 Marcadores de Inflamação

A concentração da proteína C reativa ultra-sensível (PCR-us) foi quantificada em amostras de soro por nefelometria de acordo com as instruções do fabricante (Dade Behring - Marburg, Alemanha). Os resultados foram expressos em mg/L.

A concentração de fibrinogênio foi determinada por cálculo em amostras de plasma citratado a partir da determinação do tempo de protrombina (TAP), de acordo com as instruções do fabricante (Sysmex – Kobe, Japão). Os resultados foram expressos em mg/dL.

4.6.3.3 Outros Exames

Para monitoramento do estado de saúde dos participantes, as concentrações dos parâmetros bioquímicos (uréia, creatinina, ácido úrico e as atividades das enzimas aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (ALP) e gama-glutamil-transferase (GGT)) e dos parâmetros hematológicos foram avaliadas pelos métodos usuais na rotina de laboratório, segundo as instruções dos fabricantes (Wiener Laboratórios S.A.I.C, Rosario-Argentina e Sysmex, Kobe, Japão).

4.7 Tratamento e Análise Estatística dos Dados

Os dados quantitativos estão apresentados na forma de média e desvio padrão ou erro padrão da média, enquanto os dados categóricos estão apresentados na forma de frequência absoluta e relativa. Para detectar as diferenças entre as variáveis quantitativas no início do estudo foram utilizados a análise de variância (ANOVA) e o teste complementar de Tukey, enquanto para as variáveis categóricas foi aplicado o teste qui-quadrado (χ^2).

Para a análise estatística do efeito temporal dos tratamentos nos parâmetros bioquímicos, primeiramente os dados foram submetidos ao teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov ou de Shapiro-Wilk. Posteriormente, os dados quantitativos com distribuição normal (direta ou após transformação logarítmica) foram comparados intra-grupos pelo teste *t* pareado de Student. A associação entre as variáveis do consumo alimentar ou antropométricas e os parâmetros laboratoriais foi avaliada pela correlação de Pearson ou de Spearman.

Para todas as análises foi considerado significativo valores de $p \leq 0,05$. Para as análises estatísticas foi utilizado o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 15.0. Além disso, para efeito de discussão e conclusão foram consideradas as relevâncias clínicas dos resultados, as quais são embasadas em estudos clínicos e epidemiológicos já publicados, independente da presença ou ausência de diferenças estatisticamente significativas.

CAPÍTULO 5

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 Caracterização química do chá mate tostado

O conteúdo de saponinas totais e de fenóis totais no chá mate utilizado em nosso estudo foi de $0,132 \pm 0,007$ mg/mL e de $1,74 \pm 0,01$ mg/mL, respectivamente. Considerando que os participantes consumiram cerca de 1 litro de chá mate por dia, a ingestão aproximada de saponinas foi de 130 mg/d e a de fenóis totais foi de aproximadamente 1,7 g/d. O principal composto fenólico encontrado no chá mate foi o ácido clorogênico ($221,8 \pm 7,6$ µg/mL), seguido dos ácidos gálico ($59,1 \pm 2,0$ µg/mL), protocatéquico ($9,34 \pm 0,07$ µg/mL) e caféico ($4,83 \pm 0,07$ µg/mL). Também foram identificadas e quantificadas a galocatequina ($47,4 \pm 2,1$ µg/mL) e a catequina ($34,1 \pm 1,5$ µg/mL). Dentre as metilxantinas identificadas, a cafeína encontra-se em maior concentração ($109,9 \pm 3,8$ µg/mL), seguida da teobromina ($27,0 \pm 0,8$ µg/mL), enquanto a teofilina não foi detectada.

5.2 Características Biodemográficas e Clínicas dos Participantes

Cento e sessenta e sete indivíduos iniciaram o estudo. Destes, 60 desistiram da participação ou foram excluídos da pesquisa. A maioria das desistências ($n = 33$) ocorreu no período basal por motivos pessoais, provavelmente devido ao tempo de espera (30 dias) para o início do estudo. Além disso, 20 potenciais participantes foram excluídos por apresentarem valores do perfil lipídico inferiores aos critérios de inclusão e dois por apresentarem angina. Outras três desistências ocorreram após vinte dias de intervenção e duas após quarenta dias de tratamento. Todas as desistências após o início do tratamento se deram por intolerância à erva-mate, como insônia, azia, ansiedade e taquicardia após a ingestão do chá mate.

Desta maneira, participaram efetivamente da pesquisa 107 indivíduos dislipidêmicos, de ambos os sexos (29 homens e 78 mulheres), com idade média de $52,0 \pm 11,3$ anos, IMC de $28,00 \pm 4,01$ kg/m² e pressão arterial sistólica de $118,2 \pm 15,0$ mmHg e diastólica de $74,8 \pm 8,5$ mmHg, em uso de estatina (medicamento hipocolesterolemizante) ($n = 33$, sendo 12 homens e 21 mulheres) ou não ($n = 74$, sendo 17 homens e 57 mulheres). Do total de indivíduos participantes, 33 fizeram uso de chá mate tostado sem aconselhamento nutricional (grupo CM), 39 receberam somente aconselhamento nutricional (grupo AN) e 35 consumiram

chá mate e receberam aconselhamento nutricional (grupo CM-AN). As características clínicas e biodemográficas dos indivíduos de cada grupo estão descritas na Tabela 2.

Apesar da ausência de diferença estatística (teste χ^2), provavelmente em razão do número restrito de participantes em cada grupo, houve prevalência de indivíduos do sexo feminino em todos os grupos de indivíduos sem uso de estatina, sendo 77 e 33% de mulheres e homens. Além disso, não houve diferença estatisticamente significativa para as demais variáveis antropométricas e clínicas entre os três grupos de estudo (Tabela 2 e valores basais na Tabela 1; ANOVA), embora os indivíduos dislipidêmicos (DLP) sem estatina do grupo CM-AN eram 10,6% mais jovens do que os pacientes do grupo CM. Ainda neste grupo houve um número menor de pacientes com histórico familiar de DAC (60,0%) em comparação com o grupo CM (86,9%), porém sem diferença estatística (Tabela 2). Para os participantes DLP em uso de estatina também não houve diferença significativa entre os três grupos de estudo para as características biodemográficas, antropométricas e clínicas, embora os indivíduos do grupo CM eram 10,4% mais jovens que os pacientes do grupo AN, e os participantes do grupo CM-AN apresentaram valor de pressão arterial sistólica (PAS) 10% maior do que os indivíduos do grupo CM. Além disso, o grupo AN teve um número maior de participantes sedentários (38,5%) em comparação com o grupo CM-AN (10%), porém sem diferença estatística (Tabela 2).

Tabela 2 - Características dos participantes no início do estudo.

	DLP sem Estatina (n=74)			DLP Estatina (n=33)		
	CM (n=23)	AN (n=26)	CM-AN (n=25)	CM (n=10)	AN (n=13)	CM-AN (n=10)
Número (M/F)	(8/15)	(5/21)	(4/21)	(2/8)	(6/7)	(4/6)
Idade (anos)	51,8 ± 12,5	47,8 ± 10,1	46,3 ± 10,6	52,6 ± 11,1	58,7 ± 9,6	55,1 ± 13,8
Peso	71,7 ± 11,2	70,3 ± 11,7	70,8 ± 15,0	76,1 ± 13,7	74,6 ± 13,1	74,8 ± 9,5
IMC (kg/m ²)	27,4 ± 3,7	26,8 ± 3,3	27,6 ± 4,1	29,0 ± 5,6	29,1 ± 4,7	28,0 ± 2,7
CA (cm)	95,2 ± 10,1	91,3 ± 8,3	93,4 ± 9,9	97,2 ± 11,7	97,8 ± 11,8	96,0 ± 8,7
PAS (mmHg)	115,5 ± 13,7	112,0 ± 13,9	119,1 ± 21,0	113,8 ± 12,8	122,2 ± 11,4	126,5 ± 17,0
PAD (mmHg)	72,9 ± 7,7	73,1 ± 7,9	75,7 ± 8,6	73,7 ± 11,3	75,3 ± 8,0	78,4 ± 7,3
Tabagismo	2 (8,7%)	0 (0,0%)	1 (4,0%)	1 (10,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Histórico Familiar de DAC	20 (86,9%)	20 (76,9%)	15 (60,0%)	7 (70,0%)	9 (69,2%)	9 (90,0%)
Sedentarismo	10 (43,5%)	10 (38,5%)	10 (40,0%)	3 (30,0%)	5 (38,5%)	1 (10,0%)

Os resultados estão expressos como média ± desvio-padrão; DLP = dislipidêmicos; CM = grupo chá mate; AN = grupo aconselhamento nutricional; CM-AN = grupo chá mate e aconselhamento nutricional; M/F = masculino/feminino; IMC = Índice de massa corporal; CA = Circunferência Abdominal; PAS = Pressão arterial sistólica; PAD = Pressão arterial diastólica; DAC = Doença Arterial Coronariana. Não houve diferenças significativas entre os diferentes grupos de pacientes dislipidêmicos sem uso de estatina ou de indivíduos em uso de terapia hipocolesterolemiantes (ANOVA; Teste do qui-quadrado).

5.3 Efeito do Chá Mate e do Aconselhamento Nutricional nos Parâmetros do Perfil Lipídico

A Tabela 3 apresenta os resultados da avaliação laboratorial do perfil lipídico dos pacientes dislipidêmicos sem uso de estatina. No grupo CM, a ingestão de chá mate durante 40 dias promoveu redução significativa nos valores de colesterol total (CT) de aproximadamente 10,2 mg/dL ($p < 0,05$). Para o parâmetro LDL-c, houve redução significativa em todos os tempos avaliados (8,6; 10,4; 11,5 e 11,0 mg/dL, após 20, 40, 60 e 90 dias, respectivamente; $p < 0,05$). Para o HDL-c, não houve variação significativa, embora após 60 dias de ingestão de chá mate foi observado um aumento médio de 5,0 mg/dL, o qual pode ser considerado de relevância clínica. Para o parâmetro Não-HDL-c, houve redução apenas após 40 dias (12,7 mg/dL; $p < 0,05$). A razão LDL/HDL também diminuiu significativamente após 20, 40, 60 e 90 dias (6,0; 8,6; 14,3 e 7,1%, respectivamente; $p < 0,05$). Não houve variações significativas ou expressivas para os valores de TG neste grupo.

Os pacientes com DLP sem uso de estatina do grupo AN não apresentaram variação significativa nos parâmetros de TG e Não-HDL-c. Entretanto, a mudança de hábitos alimentares promoveu redução média de 12,0 mg/dL no colesterol total após 20 dias de tratamento ($p < 0,05$); diminuição do LDL-c de 7,8; 16,8; 10,8 e 8,8 mg/dL, em média, após 20, 40, 60 e 90 dias, respectivamente, e redução na razão LDL-c/HDL-c de aproximadamente 8,0% (média de todo o período de intervenção). Além disso, foi observado aumento de 1,5 e 2,0 mg/dL no HDL-c após 60 e 90 dias, respectivamente ($p < 0,05$) (Tabela 3).

Os pacientes do grupo CM-AN não apresentaram variação significativa nos parâmetros do perfil lipídico, exceto diminuição de 5,8% na razão LDL-c/HDL-c após 20 dias e de 20,2 e 19,7 mg/dL nos valores de TG, após 40 e 60 dias de intervenção, respectivamente ($p < 0,05$) (Tabela 3).

Para os indivíduos dislipidêmicos em uso de estatina, a ingestão de chá mate promoveu reduções significativas nos parâmetros de TG (29,1 mg/dL, 18,6%) e na razão LDL-c/HDL-c (15,4%) após 90 dias. No entanto, houve aumento significativo no CT (10,7 mg/dL) após 60 dias de ingestão ($p < 0,05$). É importante ressaltar algumas variações expressivas, embora não significativas, como redução de 7,7 mg/dL no LDL-c após 90 dias de ingestão de chá mate e aumento de 3,2 mg/dL no HDL-c após 60 dias (Tabela 4 e Figura 2).

No grupo AN não houve variações importantes (Tabela 4).

Para os indivíduos dislipidêmicos em uso de estatina do grupo CM-AN, houve redução

significativa no LDL-c, após 60 e 90 dias (20,6 e 29,9 mg/dL, respectivamente; $p < 0,05$); diminuição no TG em 23,9 e 50,8 mg/dL, após 20 e 60 dias, respectivamente ($p < 0,05$) e redução de 17,9% na razão LDL-c/HDL-c, após 90 dias de ingestão ($p < 0,05$) (Tabela 4 e Figura 2).

O tipo de estatina utilizada pelos participantes foi, na maioria dos casos, a sinvastatina (62%), seguida pela sinvastatina associada ao ezetimiba (24%) e pela atorvastatina (10,3%). No grupo CM, 80% dos participantes usaram sinvastatina e 20% utilizou sinvastatina associada ao ezetimiba. No grupo AN, a sinvastatina foi usada por 58,3% dos indivíduos, enquanto a sinvastatina associada ao ezetimiba foi usada por 25% dos participantes e 16,6% fizeram uso da atorvastatina. Os indivíduos do grupo CM-AN fizeram uso da sinvastatina em 57,1% dos casos, enquanto a sinvastatina associada ao ezetimiba foi usada em 28,6% dos casos e a atorvastatina em 14,3%. Entretanto, não houve diferença expressiva ou consistente entre os diferentes tipos de estatina usados nos grupos de estudo quanto ao efeito hipocolesterolêmico adicional (resultados não mostrados).

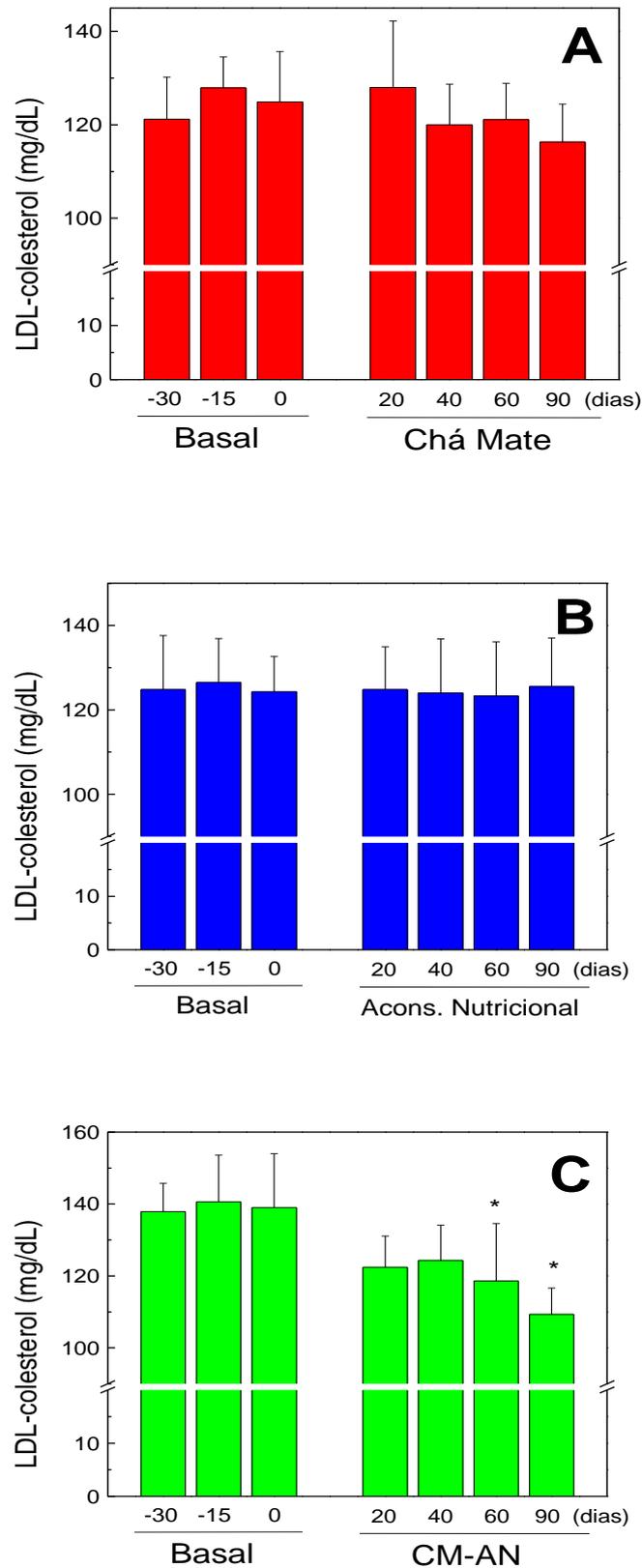


Figura 2. Efeito da ingestão de chá mate (A), do aconselhamento nutricional (B) e do consumo de chá mate associado ao aconselhamento nutricional (C) na concentração sérica de LDL-colesterol em indivíduos com dislipidemia usuários de estatina. Os resultados estão expressos em média \pm erro-padrão da média.

* $P < 0,05$ comparado à média dos valores basais (Teste t pareado de Student).

Tabela 3 - Efeito dos tratamentos no perfil lipídico sérico de pacientes com DLP sem uso de estatina.

	Colesterol (mg/dL)				Triglicerídeos (mg/dL)	LDL-C/HDL-C
	Total	LDL	HDL	Não-HDL		
<i>Chá Mate</i>						
Basal	231,5 ± 26,8 ^a	155,4 ± 24,7 ^a	53,8 ± 14,6 ^a	177,7 ± 26,1 ^a	136,7 ± 83,5 ^a	3,1 ± 0,8 ^a
20 d (mg/dL; n=23)	2,7 ± 23,8	-8,6 ± 13,3 *	0,2 ± 8,5	2,5 ± 22,9	2,7 ± 30,3	-6,0 ± 17,3% *
40 d (mg/dL; n=17)	-10,2 ± 16,1 *	-10,4 ± 15,7 *	1,4 ± 8,3	-12,7 ± 16,4 *	-7,3 ± 31,1	-8,6 ± 17,9% *
60 d (mg/dL; n=14)	-2,8 ± 15,8	-11,5 ± 14,6 *	5,0 ± 8,2	-7,8 ± 19,3	-3,7 ± 19,5	-14,3 ± 17,3% *
90 d (mg/dL; n=13)	1,1 ± 26,1	-11,0 ± 14,1 *	0,6 ± 6,8	0,4 ± 27,8	-3,1 ± 23,8	-7,1 ± 17,0% *
<i>Aconselhamento Nutricional</i>						
Basal	234,3 ± 28,1 ^a	156,1 ± 27,0 ^a	50,7 ± 9,4 ^a	183,6 ± 25,5 ^a	122,8 ± 46,7 ^a	3,2 ± 0,7 ^a
20 d (mg/dL; n=26)	-12,0 ± 24,7 *	-7,8 ± 20,2 *	1,2 ± 7,1	-13,2 ± 23,0	-4,1 ± 28,5	-7,5 ± 11,5% *
40 d (mg/dL; n=22)	-8,7 ± 22,7	-16,8 ± 22,4 *	-0,8 ± 5,8	-7,9 ± 22,8	-0,6 ± 54,5	-8,1 ± 17,8% *
60 d (mg/dL; n=22)	0,6 ± 24,3	-10,8 ± 21,1 *	1,5 ± 8,1 *	-0,9 ± 25,6	0,3 ± 40,7	-8,2 ± 17,4% *
90 d (mg/dL; n=16)	1,4 ± 29,6	-8,8 ± 25,0 *	2,0 ± 8,2 *	-0,7 ± 27,2	-2,9 ± 45,6	-8,4 ± 14,9% *
<i>Chá Mate e Aconselhamento Nutricional</i>						
Basal	234,5 ± 37,1 ^a	153,0 ± 28,7 ^a	50,7 ± 8,7 ^a	183,8 ± 36,3 ^a	150,9 ± 71,8 ^a	3,1 ± 0,7 ^a
20 d (mg/dL; n=25)	1,8 ± 27,2	-4,1 ± 21,0	1,7 ± 5,2	0,0 ± 28,0	4,9 ± 55,6	-5,8 ± 14,6% *
40 d (mg/dL; n=17)	-3,5 ± 33,2	-4,0 ± 27,9	1,9 ± 8,3	-5,5 ± 31,7	-20,2 ± 41,5 *	-4,4 ± 19,8%
60 d (mg/dL; n=14)	0,9 ± 15,3	1,0 ± 15,6	-0,5 ± 4,8	1,4 ± 16,0	-19,7 ± 37,1 *	1,3 ± 11,0%
90 d (mg/dL; n=11)	2,9 ± 23,4	-1,6 ± 21,4	-2,0 ± 6,1	4,9 ± 21,2	9,9 ± 58,7	4,2 ± 16,6%

Os resultados estão expressos como média ± desvio-padrão. n = número de participantes; LDL-C/HDL-C = Razão entre a fração do colesterol associada à LDL e HDL. * p < 0,05 comparado ao respectivo valor basal (Teste t pareado de Student). Letras sobrescritas diferentes na mesma coluna significam diferenças significativas entre os valores basais (ANOVA e teste complementar de Tukey). Os valores basais correspondem à média de três determinações com intervalos de 15 dias.

Tabela 4 - Efeito dos tratamentos no perfil lipídico sérico de indivíduos DLP em uso de estatina.

	Colesterol (mg/dL)				Triglicerídeos (mg/dL)	LDL-C/HDL-C
	Total	LDL	HDL	Não-HDL		
<i>Chá Mate</i>						
Basal	202,5 ± 41,6 ^a	124,5 ± 33,1 ^a	48,0 ± 13,6 ^a	154,5 ± 47,2 ^a	176,2 ± 128,1 ^a	2,9 ± 1,2 ^a
20 d (mg/dL; n=10)	1,4 ± 19,8	3,5 ± 21,9	1,7 ± 11,1	-0,4 ± 17,7	-2,1 ± 40,3	-3,6 ± 17,5%
40 d (mg/dL; n=10)	2,1 ± 34,0	-3,6 ± 22,5	-0,3 ± 8,5	2,4 ± 35,1	-12,8 ± 26,0	-7,0 ± 23,7%
60 d (mg/dL; n=08)	10,7 ± 11,2 *	-2,1 ± 14,8	3,2 ± 8,0	7,5 ± 12,0	1,1 ± 35,6	1,6 ± 28,0%
90 d (mg/dL; n=06)	-7,6 ± 13,4	-7,7 ± 13,9	1,0 ± 5,4	-8,6 ± 15,5	-29,1 ± 31,8 *	-15,4 ± 20,2% *
<i>Aconselhamento Nutricional</i>						
Basal	209,6 ± 34,7 ^a	125,5 ± 33,6 ^a	46,9 ± 9,0 ^a	162,7 ± 36,4 ^a	215,5 ± 169,6 ^a	2,8 ± 1,0 ^a
20 d (mg/dL; n=13)	6,1 ± 22,6	-0,7 ± 18,0	-0,6 ± 5,2	6,7 ± 21,8	6,1 ± 68,8	0,4 ± 15,1%
40 d (mg/dL; n=12)	3,6 ± 30,1	-1,5 ± 21,6	-1,1 ± 5,0	4,7 ± 30,2	-19,4 ± 56,8	0,4 ± 19,1%
60 d (mg/dL; n=12)	4,6 ± 24,6	-1,7 ± 22,1	2,0 ± 7,2	2,5 ± 29,2	-5,2 ± 40,5	-4,9 ± 20,7%
90 d (mg/dL; n=09)	9,1 ± 26,6	0,7 ± 22,1	1,1 ± 5,4	8,0 ± 26,5	4,1 ± 46,8	1,5 ± 16,8%
<i>Chá Mate e Aconselhamento Nutricional</i>						
Basal	221,5 ± 42,4 ^a	139,2 ± 46,6 ^a	51,6 ± 11,8 ^a	170,0 ± 41,4 ^a	203,4 ± 183,6 ^a	2,8 ± 1,0 ^a
20 d (mg/dL; n=10)	-12,8 ± 35,8	-18,7 ± 42,4	-2,0 ± 6,5	-10,7 ± 33,1	-23,9 ± 35,6 *	-3,2 ± 32,1%
40 d (mg/dL; n=10)	-6,0 ± 29,0	-14,9 ± 34,4	0,0 ± 3,9	-6,0 ± 29,3	-29,1 ± 69,7	-6,6 ± 22,4%
60 d (mg/dL; n=10)	-17,2 ± 38,4	-20,6 ± 35,3 *	1,8 ± 6,4	-19,0 ± 37,5	-50,8 ± 62,5 *	-15,0 ± 27,1%
90 d (mg/dL; n=09)	-14,0 ± 36,0	-29,9 ± 37,5 *	0,9 ± 4,6	-14,8 ± 36,0	-10,2 ± 63,6	-17,9 ± 17,3% *

Os resultados estão expressos como média ± desvio-padrão. n = número de participantes; LDL-C/HDL-C = Razão entre a fração do colesterol associada à LDL e HDL. *p<0,05 comparado ao respectivo valor basal (Teste *t* pareado de Student). Letras sobrescritas diferentes na mesma coluna significam diferenças significativas entre os valores basais (ANOVA e teste complementar de Tukey). Os valores basais correspondem à média de três determinações com intervalos de 15 dias.

5.4 Efeito do Chá Mate e do Aconselhamento Nutricional nos Marcadores Inflamatórios

Nos indivíduos dislipidêmicos sem uso de estatina do grupo CM não houve mudança significativa nos valores de proteína C reativa ultra-sensível (PCR-*us*) e fibrinogênio (FIB) (Tabela 5). No grupo AN, foi observado aumento no fibrinogênio após 20 (30,5 mg/dL, 8,8%) e 40 dias (35,5 mg/dL, 10,3%) e diminuição após 90 dias (18,7 mg/dL, 5,4%) ($p < 0,05$). Para os indivíduos do grupo CM-AN houve redução na concentração de PCR-*us* em 1,88 mg/L (26,2%) após 60 dias de intervenção ($p < 0,05$).

Nos indivíduos dislipidêmicos em uso de estatinas, houve redução significativa apenas para o parâmetro PCR-*us* no grupo CM-AN após 90 dias de intervenção (1,24 mg/L, 24,3%; $p < 0,05$; Tabela 5).

Tabela 5 - Efeito dos tratamentos nos marcadores de inflamação dos participantes.

	DLP sem Estatina		DLP Estatina	
	PCR-us (mg/L)	FIB (mg/dL)	PCR-us (mg/L)	FIB (mg/dL)
<i>Chá Mate</i>				
Basal	2,00 ± 2,27 ^a	341,1 ± 68,8 ^a	2,04 ± 1,91 ^a	361,0 ± 74,2 ^a
20 dias	0,35 ± 2,22	11,0 ± 65,4	-0,05 ± 0,76	-4,9 ± 45,9
40 dias	0,01 ± 1,45	-1,0 ± 42,1	-0,02 ± 0,80	-11,7 ± 51,3
60 dias	-0,34 ± 1,34	-16,4 ± 42,0	-0,14 ± 1,11	-17,7 ± 50,1
90 dias	-0,19 ± 1,38	-13,2 ± 28,8	0,00 ± 1,15	-19,1 ± 33,7
<i>Aconselhamento Nutricional</i>				
Basal	2,79 ± 1,92 ^a	347,1 ± 72,0 ^a	2,16 ± 1,68 ^a	364,6 ± 84,9 ^a
20 dias	0,37 ± 3,82	30,5 ± 42,6 *	0,22 ± 1,32	7,7 ± 55,7
40 dias	0,16 ± 2,16	35,5 ± 62,0 *	-0,17 ± 0,88	-14,6 ± 62,1
60 dias	-0,36 ± 1,86	14,2 ± 44,1	0,53 ± 2,33	-0,8 ± 35,0
90 dias	-0,43 ± 1,71	-18,7 ± 35,1 *	-0,24 ± 0,48	-6,5 ± 82,0
<i>Chá Mate e Aconselhamento Nutricional</i>				
Basal	3,26 ± 4,48 ^a	354,4 ± 58,2 ^a	3,39 ± 2,77 ^a	380,4 ± 90,1 ^a
20 dias	-0,75 ± 2,68	6,3 ± 53,2	0,49 ± 2,03	44,4 ± 67,4
40 dias	-1,40 ± 2,98	0,4 ± 54,5	-0,80 ± 1,54	49,7 ± 131,4
60 dias	-1,88 ± 2,92 *	-11,4 ± 33,5	0,78 ± 4,34	12,0 ± 83,6
90 dias	-0,89 ± 1,84	4,4 ± 41,7	-1,24 ± 1,63 *	-17,7 ± 43,2

Os resultados estão expressos como média ± desvio-padrão. PCR-us = Proteína C Reativa Ultrasensível; FIB = Fibrinogênio. * p = 0,05, comparado ao respectivo basal (Teste *t* pareado). Letras diferentes sobrescritas na mesma coluna significam diferenças significativas entre os valores basais (ANOVA e teste de Tukey). Os valores basais correspondem à média de três determinações com intervalos de 15 dias.

5.5 Efeito do Chá Mate e do Aconselhamento Nutricional nos demais Parâmetros Laboratoriais

De acordo com os critérios de inclusão, no início do estudo todos os participantes tinham os valores de ácido úrico, uréia, creatinina, aminotransferases, fosfatase alcalina, gama-glutamil transferase e parâmetros hematológicos dentro da faixa dos valores de referência. Os diferentes tratamentos, como a ingestão de chá mate, com ou sem aconselhamento nutricional, ou o aconselhamento nutricional aplicado de forma isolada, não modificaram as concentrações séricas desses analitos bioquímicos nos pacientes dislipidêmicos em uso ou não de terapia hipocolesterolemiantes (Tabelas 12 e 13, APÊNDICE 7).

5.6 Efeito do Chá Mate e do Aconselhamento Nutricional na Ingestão de Macronutrientes, Colesterol, Gorduras Saturadas e Insaturadas e Fibras

No início do estudo, os participantes portadores de dislipidemia sem uso de estatina dos diferentes grupos de estudo apresentavam padrão alimentar semelhante, exceto pela ingestão de gordura poliinsaturada que foi menor nos indivíduos do grupo AN em comparação aos indivíduos dos grupos CM e CM-AN ($p < 0.05$; Tabela 6). Os participantes dislipidêmicos em uso de estatina dos diferentes grupos também tinham o mesmo padrão alimentar, não apresentando diferenças significativas em relação à ingestão de macronutrientes (proteínas, carboidratos e gorduras), colesterol, gorduras saturadas, monoinsaturadas e poliinsaturadas e fibras (Tabela 6).

Durante o período de tratamento, os pacientes com DLP sem estatina do grupo CM não apresentaram variações significativas nos valores de calorias totais, na ingestão de proteínas, colesterol, AGS, AGPI e fibras. No entanto, após 40 dias de consumo de chá mate, foi observada diminuição significativa na ingestão de carboidratos (em média 7,4%; $p < 0,05$) e aumento na ingestão de gorduras totais (12,1 e 15,4%) e AGMI (20,4 e 20,0%), após 40 e 60 dias, respectivamente ($p < 0,05$; Tabela 6).

Nos pacientes do grupo AN, foi verificada diminuição significativa no VCT após 20 e 60 dias (11,9 e 16,0% respectivamente), aumento do consumo de proteínas (27,5% após 60 dias) e carboidratos (9,5 e 11,6%, após 40 e 90 dias, respectivamente) e redução no consumo de gorduras totais (13,1% após 90 dias), colesterol (18,8% após 40 dias) e AGS (20,6% após

90 dias) ($p < 0,05$; Tabela 6). Além disso, houve aumento significativo no consumo de AGPI e AGMI após 20 dias de intervenção nutricional (51,8 e 26,2% respectivamente; $p < 0,05$; Tabela 6). Não houve alterações estatisticamente significativas no consumo de fibras, entretanto é importante ressaltar aumento de 66,3% na ingestão de fibras após 40 dias de aconselhamento nutricional. A ingestão de CHO esteve diretamente relacionada à variação nos valores de TG ($r = 0,242$, $p = 0,031$) e inversamente associada aos valores de HDL-c ($r = -0,274$, $p = 0,014$), sendo que, predominantemente, os indivíduos que diminuíram o consumo de carboidratos tiveram, também, redução nos valores de TG e aumento de HDL-c (Tabela 8). Variação no consumo de gorduras totais correlacionou-se positivamente com os valores de LDL-c ($r = 0,231$; $p = 0,039$) e de HDL-c ($r = 0,501$; $p = 0,0001$; Figura 3). O consumo de AGS também esteve diretamente associado aos valores de HDL-c ($r = 0,381$; $p = 0,0001$), de LDL-c ($r = 0,305$; $p = 0,006$) e de TG ($r = 0,299$; $p = 0,007$), da mesma forma que o aumento no consumo dos ácidos graxos insaturados, AGPI e AGMI, esteve diretamente associado aos valores de HDL-c ($r = 0,312$, $p = 0,005$ e $r = 0,318$, $p = 0,004$, respectivamente). Vale notar que, predominantemente, os participantes que diminuíram a ingestão de gorduras totais e AGS apresentaram também redução nos valores dos parâmetros lipídicos. Por outro lado, aqueles que aumentaram o consumo de ácidos graxos insaturados, tiveram valores maiores de HDL-c (Tabela 8).

Os participantes do grupo CM-AN não apresentaram modificações significativas ou expressivas no consumo de macronutrientes, colesterol, ácidos graxos e fibras durante o período de tratamento (Tabela 6). No entanto, o aumento na ingestão de proteínas esteve diretamente associado aos valores de LDL-c ($r = 0,285$; $p = 0,019$). Variações no consumo de CHO estiveram inversamente associadas aos valores de colesterol total ($r = -0,264$; $p = 0,031$) e Não-HDL-c ($r = -0,261$; $p = 0,033$). O consumo de colesterol dietético e de AGPI esteve direta e inversamente associado aos valores de TG ($r = 0,235$; $p = 0,050$ e $r = -0,346$; $p = 0,004$, respectivamente), enquanto o aumento no consumo de AGMI se correlacionou diretamente aos valores de colesterol total, HDL-c, Não-HDL-c e LDL-c (Tabela 8).

Os resultados referentes à ingestão alimentar dos indivíduos dislipidêmicos em uso de estatina encontram-se na Tabela 7. Para os indivíduos do grupo CM, não foram observadas variações significativas nos valores de calorias totais e na ingestão de proteínas e carboidratos, AGS, AGPI, AGMI, colesterol e fibras durante o tratamento. Contudo, houve diminuição significativa na ingestão de gorduras totais após 20 dias de consumo de chá mate (14,6%, $p < 0,05$). Apesar da ausência de modificação expressiva na ingestão de CHO, esta apresentou

associação direta com os valores de HDL-c ($r = 0,409$, $p = 0,025$). O consumo de AGS esteve inversamente associado aos valores de LDL-c ($r = -0,448$; $p = 0,013$) e a diminuição na ingestão de AGMI esteve inversamente associada aos valores de colesterol total, HDL-c e LDL-c (Tabela 9). O consumo de fibras também esteve inversamente relacionado aos valores de LDL-c ($r = -0,334$, $p = 0,050$) (Tabela 9 e Figura 3).

Para os indivíduos do grupo AN, não houve variação significativa no VCT e no consumo de proteínas, AGS, AGPI, colesterol e fibras durante o tratamento. No entanto, após 20 e 60 dias, foi observado aumento significativo no consumo de carboidratos (média de 14,6%, $p < 0,05$ após 20 dias) e diminuição nas gorduras totais (18,8%) e AGMI (20,1%), após 20 dias ($p < 0,05$; Tabela 7). O consumo de CHO esteve inversamente relacionado aos valores de HDL-c ($r = -0,343$; $p = 0,023$), enquanto a diminuição na ingestão de AGMI esteve inversamente associada aos valores elevados de colesterol total e Não-HDL-c ($r = -0,352$; $p = 0,019$ e $r = -0,409$; $p = 0,006$, respectivamente; Tabela 9). Embora sem diferença significativa, foi observada diminuição de 9,4% na ingestão de AGS após 20 dias de intervenção e aumento de 29,3% no consumo de fibras após 90 dias, o qual esteve diretamente associado aos valores de HDL-c ($r = 0,336$; $p = 0,024$; Tabela 9). Houve ainda correlação direta entre o VCT e os valores de HDL-c ($r = 0,314$; $p = 0,038$; Tabela 9).

Os pacientes do grupo CM-AN aumentaram apenas o consumo de proteínas (28,2%, média do período, $p < 0,05$ após 90 dias), o qual esteve inversamente associado aos valores de colesterol total ($r = -0,397$; $p = 0,022$) e de Não-HDL-c ($r = -0,372$; $p = 0,033$; Tabela 9). Alterações clinicamente importantes também foram observadas no consumo de AGMI (aumento de 12,8% em 20 dias) e de fibras (aumento de 29,1% em 60 dias; $p > 0,05$). Inclusive, este aumento na ingestão de AGMI e de fibras esteve inversamente associado à diminuição nos valores de LDL-c ($r = -0,352$, $p < 0,045$) e de colesterol total ($r = -0,398$; $p = 0,022$), respectivamente. Variações no VCT também estiveram inversamente associadas aos valores de LDL-c ($r = -0,349$; $p = 0,046$). Apesar da ausência de diferenças significativas em relação aos valores basais, o consumo de gorduras totais e de AGS esteve diretamente associado aos valores de colesterol total ($r = 0,306$; $p = 0,05$) e de HDL-c ($r = 0,339$; $p = 0,05$), respectivamente. Variações na ingestão de colesterol dietético também se associaram diretamente aos valores de TG ($r = 0,480$; $p = 0,005$), sendo que houve um predomínio de participantes que diminuiram o consumo de colesterol e que também apresentaram redução no valores de TG (Tabela 9).

Tabela 6 – Efeito dos tratamentos nos valores de calorias totais e na ingestão de macronutrientes, colesterol, ácidos graxos saturados e insaturados e fibras nos pacientes dislipidêmicos sem uso de estatina (variação percentual em relação ao basal).

	VCT (kcal)	PTN (% do VCT)	CHO (% do VCT)	GORD (% do VCT)	Colesterol (mg/dia)	AGS (% do VCT)	AGPI (% do VCT)	AGMI (% do VCT)	Fibras (g)
Chá Mate									
Basal	1742,2 ± 531,5 ^a	16,4 ± 2,5 ^a	54,2 ± 6,4 ^a	30,1 ± 5,1 ^a	185,4 ± 78,0 ^a	10,2 ± 4,3 ^a	7,0 ± 2,4 ^a	8,3 ± 4,4 ^a	10,3 ± 3,5 ^a
20 d (%)	6,1 ± 24,7	5,0 ± 26,5	-1,4 ± 19,0	4,2 ± 24,5	25,8 ± 58,6	-0,1 ± 28,2	10,6 ± 43,5	16,8 ± 36,7	16,6 ± 36,3
40 d (%)	-1,9 ± 18,3	0,6 ± 19,1	-7,4 ± 15,9 *	12,1 ± 24,8 *	16,7 ± 62,3	11,1 ± 43,2	12,9 ± 39,2	20,4 ± 41,2*	-5,5 ± 24,8
60 d (%)	6,3 ± 21,5	7,0 ± 27,1	-7,5 ± 18,9	15,4 ± 23,9 *	31,1 ± 125,2	0,3 ± 42,4	18,6 ± 33,6	20,0 ± 31,3*	-3,5 ± 20,2
90 d (%)	-2,8 ± 22,2	3,4 ± 20,4	-7,0 ± 15,0	9,15 ± 27,8	17,5 ± 43,8	10,3 ± 30,8	18,3 ± 56,7	15,2 ± 36,6	0,2 ± 29,9
Aconselhamento Nutricional									
Basal	1830,0 ± 572,7 ^a	15,6 ± 4,1 ^a	53,2 ± 7,7 ^a	29,6 ± 5,3 ^a	180,2 ± 73,5 ^a	7,9 ± 3,2 ^a	4,8 ± 1,7 ^b	6,6 ± 2,6 ^a	14,1 ± 7,5 ^a
20 d (%)	-11,9 ± 21,0 *	8,1 ± 29,9	3,3 ± 18,0	0,0 ± 31,7	10,6 ± 46,1	1,1 ± 42,9	51,8 ± 128,5*	26,2 ± 63,2 *	18,1 ± 73,3
40 d (%)	-10,9 ± 30,1	10,5 ± 38,8	9,5 ± 23,5 *	-4,3 ± 22,8	-18,8 ± 33,5 *	2,2 ± 55,5	28,5 ± 85,3	17,4 ± 56,5	66,3 ± 135,2
60 d (%)	-16,0 ± 35,4 *	27,5 ± 44,6 *	5,5 ± 22,4	-5,7 ± 25,1	7,8 ± 83,0	0,4 ± 48,1	17,8 ± 73,9	17,6 ± 68,4	37,2 ± 76,5
90 d (%)	-10,1 ± 34,3	17,3 ± 32,6	11,6 ± 16,8 *	-13,1 ± 33,0 *	-6,6 ± 38,4	-20,6 ± 32,5*	27,5 ± 137,9	-9,2 ± 43,6	36,4 ± 64,9
Chá Mate e Aconselhamento Nutricional									
Basal	1662,8 ± 477,0 ^a	16,6 ± 4,1 ^a	55,7 ± 10,5 ^a	32,1 ± 8,0 ^a	203,7 ± 70,2 ^a	9,2 ± 3,6 ^a	6,7 ± 2,2 ^a	8,5 ± 2,8 ^a	10,5 ± 5,6 ^a
20 d (%)	-3,2 ± 24,8	11,8 ± 33,5	-5,3 ± 16,8	-1,5 ± 26,5	10,6 ± 55,2	-1,6 ± 38,2	11,7 ± 48,1	13,2 ± 56,9	21,6 ± 68,0
40 d (%)	-2,9 ± 23,5	3,9 ± 29,1	-2,3 ± 13,0	-5,6 ± 28,1	3,6 ± 53,3	-2,2 ± 42,1	10,4 ± 30,8	16,4 ± 47,2	27,5 ± 62,5
60 d (%)	-4,4 ± 21,7	10,2 ± 42,2	-7,8 ± 25,2	-6,3 ± 32,3	-10,4 ± 33,2	-10,6 ± 35,1	12,6 ± 33,3	21,8 ± 69,2	23,9 ± 48,0
90 d (%)	0,5 ± 22,4	-2,2 ± 33,9	-5,9 ± 16,3	-0,3 ± 33,4	-7,9 ± 35,6	-0,5 ± 27,5	30,5 ± 49,0	8,4 ± 46,9	13,6 ± 38,6

Os resultados estão expressos como média ± desvio-padrão. n = número de participantes; VCT = valor calórico total; PTN = proteína; CHO = carboidratos; GORD. = Gordura; AGS = ácido graxo saturado; AGPI = ácido graxo poliinsaturado; AGMI = ácido graxo monoinsaturado. * p<0,05, comparado ao respectivo valor basal (Teste *t* pareado de Student). Letras diferentes sobrescritas na mesma coluna significam diferenças significativas entre os valores basais (ANOVA e teste complementar de Tukey). Os valores basais correspondem à média de três determinações com intervalos de 15 dias.

Tabela 7 – Efeito dos tratamentos nos valores de calorias totais e na ingestão de macronutrientes, colesterol, ácidos graxos saturados e insaturados e fibras nos pacientes dislipidêmicos em uso de estatina (variação percentual em relação ao basal).

	VCT (kcal)	PTN (% VCT)	CHO (% VCT)	GORD (% VCT)	Colesterol (mg/dia)	AGS (% VCT)	AGPI (% VCT)	AGMI (% VCT)	Fibras (g)
Chá Mate									
Basal	1889 ± 578 ^a	17,8 ± 7,8 ^a	52,2 ± 6,6 ^a	33,6 ± 6,0 ^a	195,0 ± 55,3 ^a	7,3 ± 2,0 ^a	4,2 ± 1,9 ^a	6,7 ± 2,9 ^a	12,1 ± 5,2 ^a
20 d (%)	-2,2 ± 22,6	1,9 ± 29,0	6,4 ± 16,2	-14,6 ± 24,7*	16,9 ± 49,8	-4,9 ± 29,8	21,6 ± 67,7	0,0 ± 49,8	6,3 ± 39,8
40 d (%)	-1,9 ± 23,1	9,8 ± 29,7	1,7 ± 20,2	-7,1 ± 26,0	11,0 ± 61,6	-7,2 ± 33,6	8,3 ± 56,8	-0,7 ± 39,6	19,4 ± 69,2
60 d (%)	1,2 ± 30,8	-17,3 ± 35,8	6,2 ± 14,3	-7,4 ± 20,3	-3,7 ± 58,3	-14,5 ± 24,6	47,2 ± 79,0	-6,4 ± 28,7	5,4 ± 43,9
90 d (%)	-4,0 ± 23,7	1,9 ± 17,4	4,6 ± 13,5	-5,6 ± 23,2	8,0 ± 47,1	3,4 ± 36,8	58,2 ± 84,5	-1,6 ± 38,0	23,1 ± 36,0
Aconselhamento Nutricional									
Basal	1607 ± 511 ^a	17,5 ± 3,3 ^a	50,7 ± 6,4 ^a	29,5 ± 5,5 ^a	166,1 ± 98,8 ^a	7,0 ± 1,9 ^a	5,0 ± 2,7 ^a	7,5 ± 2,5 ^a	10,8 ± 5,1 ^a
20 d (%)	-2,5 ± 29,3	12,5 ± 26,4	14,6 ± 21,3*	-18,8 ± 16,2*	26,7 ± 65,1	-9,4 ± 30,9	3,2 ± 45,4	-20,1 ± 24,7*	2,7 ± 35,7
40 d (%)	1,5 ± 42,8	-0,6 ± 22,3	20,4 ± 40,9	-8,0 ± 23,0	27,5 ± 96,8	-0,6 ± 29,6	5,4 ± 59,3	9,2 ± 46,4	21,6 ± 76,4
60 d (%)	12,2 ± 24,1	-19,5 ± 35,3	12,5 ± 23,0*	-6,1 ± 14,6	33,5 ± 130,3	9,6 ± 54,3	6,1 ± 59,9	10,2 ± 56,4	23,9 ± 46,2
90 d (%)	-11,5 ± 23,3	-5,3 ± 18,6	9,4 ± 23,0	-2,3 ± 27,5	-6,8 ± 61,3	-4,1 ± 34,0	27,1 ± 94,1	-4,5 ± 35,7	29,3 ± 57,1
Chá Mate e Aconselhamento Nutricional									
Basal	1750 ± 401 ^a	17,4 ± 4,9 ^a	53,2 ± 6,3 ^a	29,8 ± 6,8 ^a	211,6 ± 127,1 ^a	6,4 ± 2,8 ^a	3,7 ± 1,9 ^a	6,9 ± 2,9 ^a	11,5 ± 3,0 ^a
20 d (%)	-4,4 ± 39,7	1,3 ± 30,4	-0,7 ± 19,3	-3,1 ± 25,6	-9,8 ± 48,5	3,4 ± 45,8	22,0 ± 66,8	12,8 ± 32,3	2,8 ± 71,1
40 d (%)	58,3 ± 196,6	-8,7 ± 35,5	-8,6 ± 32,9	-4,4 ± 40,7	34,7 ± 133,2	15,9 ± 68,2	-12,1 ± 45,5	-7,3 ± 51,3	8,5 ± 51,0
60 d (%)	-2,1 ± 28,2	4,2 ± 22,7	-2,3 ± 13,0	10,0 ± 27,5	-3,0 ± 58,9	11,1 ± 57,3	20,5 ± 83,9	-3,7 ± 52,1	29,1 ± 64,8
90 d (%)	-16,6 ± 37,6	28,2 ± 35,4*	2,9 ± 21,8	-10,7 ± 27,6	-17,7 ± 63,5	-5,9 ± 29,5	8,4 ± 48,6	-8,1 ± 32,7	23,9 ± 62,3

Os resultados estão expressos como média ± desvio-padrão. n = número de participantes; VCT = valor calórico total; PTN = proteína; CHO = carboidratos; GORD. = Gordura; AGS = ácido graxo saturado; AGPI = ácido graxo poliinsaturado; AGMI = ácido graxo monoinsaturado. * p<0,05, comparado ao respectivo valor basal (Teste t pareado de Student). Letras diferentes sobrescritas na mesma coluna significam diferenças significativas entre os valores basais (ANOVA e teste complementar de Tukey). Os valores basais correspondem à média de três determinações com intervalos de 15 dias.

Tabela 8 – Correlação entre o consumo de nutrientes e variáveis antropométricas com os parâmetros do perfil lipídico em indivíduos dislipidêmicos sem uso de estatina.

	Variáveis	r	p
CM (n=64)	Peso Corp. x T	0,219	0,050
	Circ. Abd. x T	0,245	0,050
AN (n=81)	Circ. Abd. x T	0,223	0,050
	CHO x HDL-c	-0,274	0,014
	CHO x T	0,242	0,031
	Gordura x HDL-c	0,501	0,0001
	Gordura x LDL-c	0,231	0,039
	AGS x HDL-c	0,381	0,0001
	AGS x LDL-c	0,305	0,006
	AGS x T	0,299	0,007
	AGPI x HDL-c	0,312	0,005
	AGMI x HDL-c	0,318	0,004
CM-AN (n=67)	Proteínas x LDL-c	0,285	0,019
	CHO x Col. Total	-0,264	0,031
	CHO x Não-HDL-c	-0,261	0,033
	AGPI x T	-0,346	0,004
	AGMI x Col. Total	0,287	0,020
	AGMI x HDL-c	0,252	0,041
	AGMI x Não-HDL-c	0,249	0,044
	AGMI x LDL-c	0,253	0,040
	Colesterol x T	0,235	0,050

Os resultados mostrados são aqueles que apresentaram correlação significativa ($p \leq 0,05$ Correlação de Pearson). As setas indicam o predomínio de casos com aumento ou diminuição nas mudanças das variáveis dos diferentes tempos analisadas em relação aos valores basais. CM = Grupo chá mate; AN = Grupo aconselhamento nutricional; CM-AN = Grupo chá mate e aconselhamento nutricional; CHO = Carboidrato; AGS = Ácido graxo saturado; AGPI = Ácido graxo poliinsaturado; AGMI = Ácido graxo monoinsaturado; TG = triglicérides.

Tabela 9 – Correlação entre o consumo de nutrientes e variáveis antropométricas com os parâmetros do perfil lipídico em indivíduos dislipidêmicos em uso de estatina.

	Variáveis		r	p
CM (n=30)	Circ. Abd. x	HDL-c	-0,335	0,050
	Circ. Abd. x	Não-HDL-c	0,354	0,043
	CHO x	HDL-c	0,409	0,025
	AGS x	LDL-c	-0,448	0,013
	AGMI x	Col. Total	-0,387	0,035
	AGMI x	HDL-c	-0,519	0,003
	AGMI x	LDL-c	-0,427	0,019
	Fibras x	LDL-c	-0,334	0,050
AN (n=45)	VET x	HDL-c	0,314	0,038
	CHO x	HDL-c	-0,343	0,023
	AGMI x	Col. Total	-0,352	0,019
	AGMI x	Não-HDL-c	-0,409	0,006
	Fibras x	HDL-c	0,336	0,024
CM-AN (n=33)	VET x	LDL-c	-0,349	0,046
	Proteínas x	Col. Total	-0,397	0,022
	Proteínas x	Não-HDL-c	-0,372	0,033
	Gorduras x	Col. Total	0,306	0,050
	AGS x	HDL-c	0,339	0,050
	AGMI x	LDL-c	-0,352	0,045
	Colesterol x	T	0,480	0,005
	Fibras x	Col. Total	-0,398	0,022

Os resultados mostrados são aqueles que apresentaram correlação significativa ($p \leq 0,05$ Correlação de Pearson). As setas indicam o predomínio de casos com aumento ou diminuição nas mudanças das variáveis dos diferentes tempos analisadas em relação aos valores basais. CM = Grupo chá mate; AN = Grupo aconselhamento nutricional; CM-AN = Grupo chá mate e aconselhamento nutricional; CHO = Carboidrato; AGS = Ácido graxo saturado; AGMI = Ácido graxo monoinsaturado; TG = triglicérides.

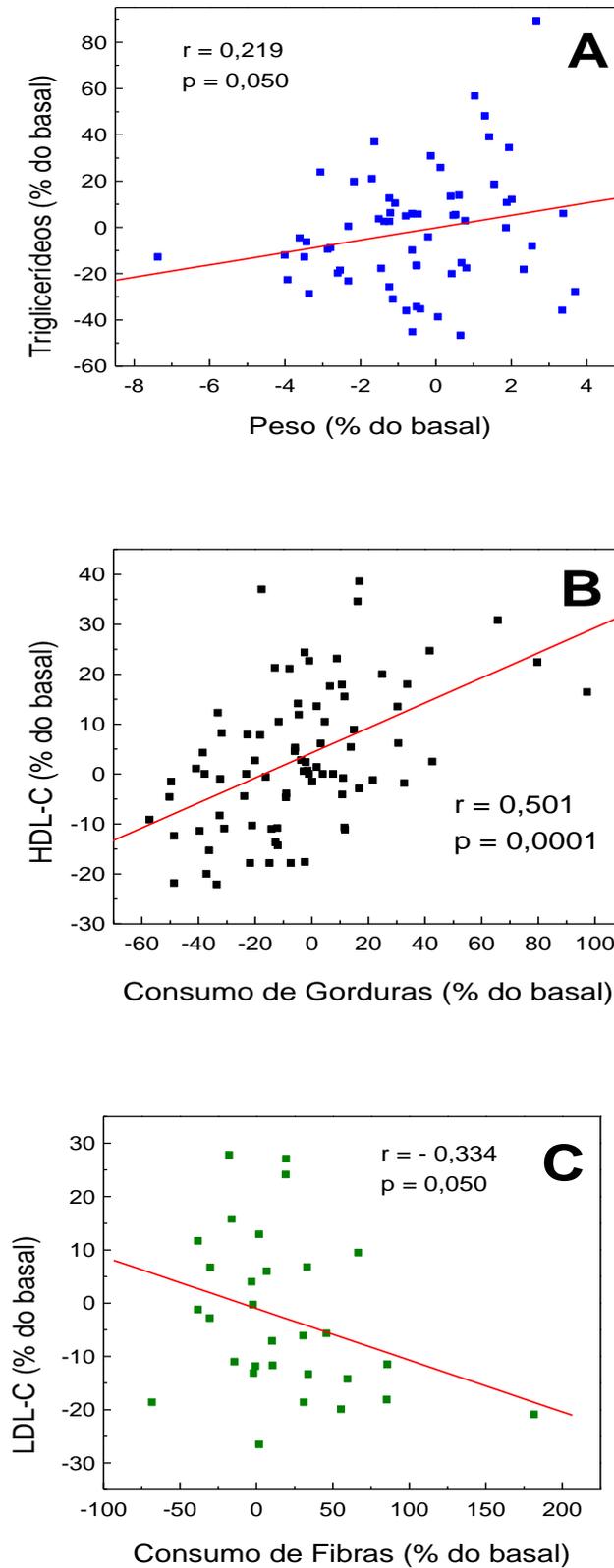


Figura 3 – Relação entre a variação no peso corpóreo e os triglicerídeos séricos (A, grupo CM sem estatina), entre o consumo de gorduras e HDL-c (B, grupo AN sem estatina) e entre o consumo de fibras e LDL-c (C, grupo CM com estatina) em indivíduos dislipidêmicos. Os valores apresentados são aqueles obtidos nos diferentes períodos de tempo analisados (Correlação de Pearson).

5.7 Efeito do Chá Mate e do Aconselhamento Nutricional na Pressão Arterial

A ingestão de chá mate pelos pacientes dislipidêmicos sem uso de estatina não promoveu variação significativa na pressão arterial, embora tenha sido possível observar uma pequena redução de 4,5 mmHg na PAS, em média, correspondente a 3,5%, após 40 dias (Tabela 10). Resultados mais expressivos foram encontrados no grupo AN, com redução significativa de 5,6 mmHg na PAS, correspondente a 4,7%, após 20 dias de tratamento e 4,4; 4,4; 6,2 e 8,9 mmHg na PAD após 20, 40, 60 e 90 dias, respectivamente (Tabela 10). No grupo CM-AN houve alterações significativas apenas na PAS (redução de 6,3 mmHg ou 3,7% após 60 dias de intervenção). Por outro lado, nos pacientes dislipidêmicos em uso de estatina não foram observadas reduções expressivas na PAS e PAD, exceto no grupo CM-AN que apresentou redução de 13,5 mmHg na PAS após 90 dias (9,2%; $p < 0,05$) e 4,8 (5,6%) e 4,3 (5,2%) mmHg na PAD após 60 e 90 dias respectivamente ($p < 0,05$; Tabela 10).

Tabela 10 - Efeito dos tratamentos na pressão arterial dos participantes.

	DLP sem Estatina		DLP Estatina	
	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
<i>Chá Mate</i>				
Basal	115,5 ± 13,7 ^a	72,9 ± 7,7 ^a	113,8 ± 12,8 ^a	73,7 ± 11,3 ^a
20 dias (mmHg)	-1,7 ± 13,1	0,5 ± 7,2	3,4 ± 12,6	0,8 ± 9,8
40 dias (mmHg)	-4,5 ± 11,1	-1,8 ± 6,4	0,4 ± 6,7	3,8 ± 8,1
60 dias (mmHg)	0,5 ± 11,2	-1,5 ± 3,8	4,6 ± 17,0	5,5 ± 7,5
90 dias (mmHg)	-1,7 ± 11,4	-3,1 ± 6,9	-9,8 ± 12,6	-4,1 ± 15,6
<i>Aconselhamento Nutricional</i>				
Basal	112,6 ± 14,1 ^a	73,6 ± 7,8 ^a	123,6 ± 12,3 ^a	75,5 ± 7,1 ^a
20 dias (mmHg)	-5,6 ± 8,5 [*]	-4,4 ± 7,7 [*]	-1,8 ± 8,5	-0,9 ± 4,9
40 dias (mmHg)	-3,8 ± 13,1	-4,4 ± 8,0 [*]	3,3 ± 21,9	3,4 ± 7,2
60 dias (mmHg)	-7,2 ± 11,9	-6,2 ± 6,5 [*]	-3,3 ± 10,9	-0,5 ± 6,3
90 dias (mmHg)	-5,0 ± 10,3	-8,9 ± 17,9 [*]	0,5 ± 12,3	-0,8 ± 5,5
<i>Chá Mate e Aconselhamento Nutricional</i>				
Basal	119,1 ± 21,0 ^a	75,7 ± 8,6 ^a	127,6 ± 17,6 ^a	78,4 ± 7,3 ^a
20 dias (mmHg)	-1,3 ± 8,4	-1,7 ± 5,5	-4,1 ± 17,7	-2,5 ± 5,8
40 dias (mmHg)	-5,8 ± 12,9	-2,8 ± 6,2	-1,7 ± 16,0	-2,1 ± 7,7
60 dias (mmHg)	-6,3 ± 14,9 [*]	-0,8 ± 8,0	-5,0 ± 9,8	-4,8 ± 5,7 [*]
90 dias (mmHg)	-0,2 ± 10,7	-0,8 ± 4,9	-13,5 ± 17,1 [*]	-4,3 ± 4,5 [*]

Os resultados estão expressos como média ± desvio-padrão. PAS = Pressão arterial sistólica; PAD = Pressão arterial diastólica. * p = 0,05; [§] p < 0,05, comparado ao respectivo basal (Teste t pareado). Letras diferentes sobrescritas na mesma coluna significam diferenças significativas entre os valores basais (ANOVA e teste de Tukey). Os valores basais correspondem à média de três determinações com intervalos de 15 dias.

5.8 Efeito do Chá Mate e do Aconselhamento Nutricional no Peso Corpóreo, Índice de Massa Corporal e na Medida da Circunferência Abdominal

Os indivíduos portadores de dislipidemia sem uso de estatina tiveram redução significativa nos valores da circunferência abdominal de 2,0 cm, em média, após 90 dias de ingestão de chá mate (CM) e redução de 1,7 cm, em média, após ingestão de chá mate e aconselhamento nutricional (CM-AN) simultaneamente ($p < 0,05$) (Tabela 11).

Nos pacientes dislipidêmicos em uso de estatina do grupo CM-AN, houve redução nos valores da circunferência abdominal (1,50 cm, em média) após 40 dias ($p < 0,05$) e diminuição significativa nos valores de peso corpóreo e IMC, nos tempos 60 (1,17 kg e 0,44 kg/m², respectivamente) e 90 (1,20 kg e 0,46 kg/m², respectivamente; $p < 0,05$; Tabela 11).

Além disso, a variação de cada tempo no peso corporal e na circunferência abdominal em relação aos valores basais estiveram diretamente associadas à variação nos valores de TG ($r = 0,219$ e $r = 0,245$, respectivamente; $p = 0,050$) nos pacientes DLP sem estatina do grupo CM (Tabela 8), sendo que, predominantemente, os participantes que apresentaram redução no peso corpóreo e na circunferência abdominal, também tiveram diminuição na concentração de TG, conforme pode ser observado na Figura 3, a qual é representativa das demais análises de correlação. Esta mesma relação entre circunferência abdominal e TG também foi observada no grupo AN ($r = 0,223$, $p = 0,050$). Nos indivíduos dislipidêmicos em uso de estatina do grupo CM, a variação na circunferência abdominal também se correlacionou diretamente com a variação nos valores de Não-HDL-c ($r = 0,354$, $p = 0,043$) e inversamente com a variação de HDL-c ($r = -0,335$, $p = 0,050$; Tabela 9).

Tabela 11 - Efeito dos tratamentos no peso corporal, índice de massa corporal e circunferência abdominal dos participantes.

	DLP sem Estatina			DLP Estatina		
	Peso (kg)	IMC (kg/m ²)	CA (cm)	Peso (kg)	IMC (kg/m ²)	CA (cm)
<i>Chá Mate</i>						
Basal	71,72 ± 12,98 ^a	27,45 ± 3,74 ^a	95,25 ± 10,15 ^a	76,12 ± 13,70 ^a	29,00 ± 5,67 ^a	97,21 ± 11,67 ^a
20 dias	-0,21 ± 1,13	-0,06 ± 0,40	-0,14 ± 3,30	0,03 ± 1,08	0,01 ± 0,40	0,06 ± 2,05
40 dias	-1,14 ± 4,11	-0,37 ± 1,37	0,25 ± 5,36	-0,72 ± 1,76	-0,26 ± 0,66	0,15 ± 1,86
60 dias	-0,58 ± 1,63	-0,23 ± 0,63	-0,99 ± 2,97	-0,04 ± 1,37	-0,01 ± 0,52	-0,31 ± 1,23
90 dias	-0,98 ± 2,18	-0,32 ± 0,79	-2,04 ± 3,01 *	4,88 ± 11,33	1,92 ± 4,42	0,31 ± 1,98
<i>Aconselhamento Nutricional</i>						
Basal	70,30 ± 11,71 ^a	26,84 ± 3,29 ^a	91,25 ± 8,31 ^a	74,65 ± 13,01 ^a	29,29 ± 4,49 ^a	97,77 ± 11,26 ^a
20 dias	-0,10 ± 1,21	-0,04 ± 0,47	-0,17 ± 2,59	0,24 ± 0,99	0,10 ± 0,39	0,44 ± 2,41
40 dias	-0,06 ± 1,57	-0,01 ± 0,61	0,12 ± 3,80	0,22 ± 1,41	0,09 ± 0,53	-0,11 ± 3,07
60 dias	0,04 ± 1,89	0,03 ± 0,74	-0,38 ± 3,11	0,30 ± 1,61	0,13 ± 0,63	-0,86 ± 2,48
90 dias	0,29 ± 2,09	0,10 ± 0,83	0,60 ± 3,89	-0,15 ± 1,49	-0,05 ± 0,57	0,33 ± 1,91
<i>Chá Mate e Aconselhamento Nutricional</i>						
Basal	70,77 ± 15,0 ^a	27,64 ± 4,10 ^a	93,37 ± 9,96 ^a	74,83 ± 9,46 ^a	28,03 ± 2,67 ^a	96,05 ± 8,56 ^a
20 dias	-0,21 ± 1,07	-0,08 ± 0,42	0,07 ± 2,37	-0,46 ± 1,40	-0,18 ± 0,55	-0,41 ± 1,69
40 dias	-0,37 ± 1,03	-0,15 ± 0,43	-0,35 ± 1,55	-0,62 ± 1,34	-0,23 ± 0,53	-1,50 ± 1,99 *
60 dias	-0,60 ± 1,26	-0,24 ± 0,51	-0,70 ± 2,36	-1,17 ± 1,51*	-0,44 ± 0,60 *	-1,40 ± 2,82
90 dias	-0,74 ± 1,31	-0,31 ± 0,56	-1,72 ± 2,63 *	-1,20 ± 1,77*	-0,46 ± 0,71 *	-1,30 ± 3,03

Os resultados estão expressos como média ± desvio-padrão. Número de participantes dislipidêmicos sem uso de estatina: Chá Mate = 23; Aconselhamento Nutricional = 26; Chá Mate e Aconselhamento Nutricional = 25. Número de participantes dislipidêmicos em uso de estatina: Chá Mate = 10; Aconselhamento Nutricional = 13; Chá Mate e Aconselhamento Nutricional = 10. IMC = Índice de Massa Corporal; CA = Circunferência Abdominal. Letras sobrescritas iguais na mesma coluna representam ausência de diferença significativa entre os valores basais (ANOVA). * p<0,05, comparado ao respectivo valor basal (Teste *t* pareado de Student). Os valores basais correspondem à média de três determinações com intervalos de 15 dias.

6. DISCUSSÃO

De acordo com a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia e Prevenção de Aterosclerose (SBC, 2007), em indivíduos com hipercolesterolemia moderada, recomenda-se mudança de estilo de vida (MEV) por até 90 dias antes do início da terapia medicamentosa. Dentre as opções terapêuticas não farmacológicas para a diminuição plasmática do LDL-c, estão a prática regular de atividade física e o incentivo a uma alimentação saudável, especialmente rica em fibras viscosas, gorduras do tipo monoinsaturadas e constituintes alimentares específicos, como os compostos polifenólicos (GIGLEUX *et al.*, 2007). Em nosso meio, uma bebida rica em polifenóis, com potencial efeito hipocolesterolêmico (FERREIRA *et al.*, 1997; GORZALCZANY *et al.*, 2001; HAN *et al.*, 2005; PAGANINI STEIN *et al.*, 2005; PANG; CHOI; PARK, 2008; MORAIS *et al.*, 2009), e amplamente consumida por uma parcela significativa da população de alguns países da América do Sul é a infusão de *Ilex paraguariensis* (chá mate tostado, chimarrão ou tererê). Especula-se que o elevado consumo de chimarrão seja a causa da relativa baixa incidência de doenças cardiovasculares na população do Rio Grande do Sul (BRASIL, 2008) e do Uruguai (FERREIRA *et al.*, 1997), apesar da grande ingestão de dieta rica em gordura saturada e colesterol.

No presente estudo foi demonstrado que o consumo de aproximadamente um litro de chá mate tostado por dia por pacientes dislipidêmicos sem uso de estatina diminuiu significativamente os valores de LDL-c em todos os tempos avaliados (8,6; 10,4; 11,5 e 11,0 mg/dL, após 20, 40, 60 e 90 dias de ingestão, respectivamente; $p < 0,05$) com redução média de 10 mg/dL, ou 6,6%. Tais resultados são semelhantes àqueles demonstrados recentemente em nosso laboratório, onde a erva-mate melhorou o perfil lipídico de indivíduos normolipidêmicos e dislipidêmicos, principalmente pela redução da concentração sérica de LDL-c de 11 mg/dL, em média (MORAIS *et al.*, 2009). Outros autores relataram reduções similares de LDL-c, como a diminuição de 9,9 mg/dL após o uso de chá preto em indivíduos com hipercolesterolemia moderada (DAVIES *et al.*, 2003); diminuição de 8 mg/dL após a ingestão diária de isoflavona de soja por mulheres moderadamente hipercolesterolêmicas (WANGEN *et al.*, 2001); ou ainda, pelo consumo de soja ou de chá verde com reduções nos valores de LDL-c de 7,3 e 8,9 mg/dL, respectivamente (HOOPER *et al.*, 2008).

A razão LDL/HDL também apresentou diminuição significativa após 20, 40, 60 e 90 dias (6,0; 8,6; 14,3 e 7,1%, respectivamente; $p < 0,05$). A ingestão de chá mate promoveu, ainda, redução significativa nos valores de colesterol total (CT) de aproximadamente 10,2 mg/dL ou 4,3% ($p < 0,05$) após 40 dias de consumo. Para o parâmetro Não-HDL-c, o qual é considerado

importante marcador precoce de risco de DCV por representar o conjunto de todas as lipoproteínas potencialmente aterogênicas (LIU *et al.*, 2006), houve redução após 40 dias (12,7 mg/dL; $p < 0,05$) e no HDL-c houve aumento significativo de aproximadamente 8,5 mg/dL, em média, para cerca de 80% dos participantes ($p < 0,05$), após 60 dias de ingestão de chá mate. Porém, considerando a média geral de todos os participantes, não houve diferença significativa, embora o aumento de 5,0 mg/dL pode ser de alguma relevância clínica. Assim, em conjunto, os resultados indicaram que a ingestão de chá mate melhorou as variáveis do perfil lipídico. Vale salientar que 87% desses indivíduos apresentaram histórico familiar de DAC (Tabela 2) e que, portanto, possuem algum fator genético que acarreta em risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Dessa maneira, qualquer melhora nos parâmetros do perfil lipídico desses indivíduos pode ser considerada relevante.

De acordo com as recomendações de estratégias para a redução do LDL-c do *NCEP Adult Treatment Panel III*, sugere-se que para cada diminuição de 30 mg/dL do LDL-C sérico, o risco relativo de DAC é reduzido em 30% (GRUNDY *et al.*, 2004; NCEP, 2001). No presente estudo, demonstramos uma diminuição na concentração de LDL-c de 10 mg/dL, média de todo o período avaliado, nos participantes dislipidêmicos sem uso de estatina (Tabela 3) e, dessa forma, a redução do risco para a doença poderá ser de aproximadamente 10% para estes indivíduos.

Um possível mecanismo para o efeito de a erva-mate reduzir a concentração plasmática de colesterol total e do LDL-c é através da diminuição da absorção intestinal de colesterol, atribuído à presença de saponinas na *Ilex paraguariensis* (TAKETA *et al.*, 2004). O extrato aquoso de erva-mate, bem como as suas saponinas isoladas, formou complexos com o ácido cólico *in vitro* (FERREIRA *et al.*, 1997), sugerindo a possibilidade de inibição da absorção do colesterol no intestino, a qual depende de ácidos biliares para a formação das micelas mistas. Os compostos fenólicos também podem participar na diminuição da absorção do colesterol no intestino. As catequinas, uma série de flavonóides da classe flavanol, suprimiram a absorção intestinal de colesterol por meio da diminuição da sua solubilidade micelar em ratos (IKEDA *et al.*, 1992; WANG *et al.*, 2006), e a quercetina, um típico flavonóide, aumentou a excreção de colesterol nas fezes em ratos alimentados com colesterol (BOK *et al.*, 2002). A cafeína também inibiu a absorção intestinal de colesterol em ratos (WANG *et al.*, 2006). Além disso, o efeito inibitório dos flavonóides e ácidos fenólicos na síntese hepática de colesterol também tem sido descrito. A atividade da enzima HMG-CoA redutase hepática em ratos hipercolesterolêmicos foi diminuída pela ingestão de quercetina (MURASE *et al.*, 2002) e de ácido caféico (YEH *et al.*, 2009). Gebhardt (1998) descreveu que a luteolina, e em menor extensão, o ácido clorogênico, modularam

a atividade da HMG-CoA redutase em hepatócitos de ratos resultando na inibição da síntese de colesterol. Yeh e colaboradores (2009) também relataram que o ácido caféico inibiu a atividade da enzima acyl-CoA: cholesterol acil transferase no fígado de ratos alimentados com colesterol, sugerindo diminuição da esterificação e armazenamento de colesterol na célula. Em geral, considerando que a erva-mate contém todos estes compostos, é plausível pensar que pode ocorrer um efeito sinérgico de interação entre os constituintes, bem como um duplo mecanismo de ação (inibição da síntese e da absorção do colesterol) levando ao resultado hipocolesterolêmico final.

O conteúdo de saponinas e de fenóis totais na infusão de erva-mate tostada utilizada em nosso estudo foi de 0,132 mg/mL e de 1,74 mg/mL, respectivamente. Considerando que os participantes consumiram cerca de um litro de chá mate por dia, a ingestão diária aproximada de saponinas foi de 130 mg e de compostos fenólicos foi de 1,7 g. Em indivíduos hipercolesterolêmicos, a ingestão de 3 g/dia de saponina sintética, durante duas semanas, diminuiu a absorção intestinal de colesterol e aumentou a excreção fecal de esteróis neutros, tendo como consequência a diminuição da concentração de LDL-c em 13% (HARRIS *et al.*, 1997). Dessa forma, considerando que o conteúdo de saponinas ingerido pelos participantes em nosso estudo foi expressivamente menor em comparação com aquele usado no estudo de Harris e colaboradores (1997), é possível pensar que houve sinergismo entre os diferentes constituintes da matriz complexa da erva-mate para o efeito hipocolesterolêmico final.

As saponinas são encontradas numa variedade de plantas, além da erva-mate, e podem ser consideradas uma classe de inibidores naturais da absorção de colesterol. Realmente, os resultados de vários estudos em animais e em seres humanos têm demonstrado que extratos ou espécies vegetais ricas em saponinas são responsáveis pelo efeito redutor das concentrações séricas de colesterol total e LDL-c (revisado por SCHENKEL; GOSMANN; ATHAYDE, 2004). A administração de dieta enriquecida com saponinas para macacos (*Macaca fascicularis*) promoveu o aumento da excreção fecal de sais biliares e diminuiu o colesterol total sérico (MALINOW *et al.*, 1981). Resultados similares foram descritos por outros pesquisadores sobre o efeito de espécies vegetais ricas em saponinas no perfil lipídico de seres humanos. Por exemplo, Guimarães e colaboradores (2000) demonstraram uma diminuição de 13% nos valores de LDL-c em indivíduos que consumiram extrato de berinjela, que contém saponinas, durante cinco semanas. Infelizmente, os autores não mencionaram a concentração de saponina no extrato de berinjela ou a quantidade de saponina que foi ingerida pelos participantes.

Vale notar que no presente estudo, os indivíduos que consumiram chá mate não apresentaram variações significativas ou expressivas nos valores de calorias totais e na ingestão de

proteínas, AGPI e fibras. Porém, foi observado aumento significativo no consumo de AGMI (20,0%; Tabela 6), que poderia promover diminuição dos valores de LDL-c (LORGERIL *et al.*, 1999; RIVELLESE *et al.*, 2003). No entanto, mesmo que não significativos, é importante considerar o maior consumo de colesterol dietético (31%) e de AGS (11%), os quais podem ter minimizado o potencial efeito hipocolesterolêmico dos AGMI. De qualquer maneira, também existe a possibilidade de que o consumo de chá mate tenha, igualmente, afetado a absorção intestinal do colesterol e dos ácidos graxos da dieta e, neste momento, não é possível avaliar o efeito real da ingestão de ácidos graxos mono e polinsaturados e de colesterol concomitante à ingestão de erva-mate nos parâmetros do perfil lipídico.

Resultados anteriores de nosso laboratório mostraram que a administração de extrato aquoso de erva-mate para coelhos normolipidêmicos reduziu, em média, 30% do colesterol total, porém sem diferença estatística, devido ao pequeno número de animais (MOSIMANN; WILHELM FILHO; SILVA, 2006). Outros autores já relataram que a erva-mate reduziu o colesterol e os triglicerídeos no soro de ratos alimentados com dieta hiperlipidêmica (PAGANINI STEIN *et al.*, 2005) e que promoveu a diminuição da fração VLDL-LDL em ratos obesos (PANG; CHOI; PARK, 2008). Não obstante, os resultados do presente estudo em seres humanos não demonstraram efeito significativo da ingestão prolongada de erva-mate nas concentrações séricas de triglicerídeos, semelhante aos resultados observados por nós anteriormente com a erva-mate (MORAIS *et al.*, 2009) ou em outros estudos após o consumo de diferentes extratos vegetais ou chás preto e verde (GUIMARÃES *et al.*, 2000; MARON *et al.* 2003; TOKUNAGA *et al.*, 2002; WANGEN *et al.*, 2001).

Outro fator de risco para o desenvolvimento da aterosclerose é a concentração diminuída de HDL. Através do transporte reverso do colesterol, a HDL retira o colesterol das artérias transportando-o até o fígado onde o colesterol é captado seletivamente pelos receptores SR-B1 (*scavenger receptors, class B type I*) ou através da captação das lipoproteínas remanescentes (IDL e remanescentes de quilomícrons) que recebem o colesterol da HDL através da CETP (*cholesteryl-ester transfer protein*) (revisado por LIMA; COUTO, 2006). A HDL também tem outras ações que contribuem para a proteção contra a aterogênese, tais como a remoção e redução de lipídeos oxidados da LDL (efeito antioxidante), inibição da síntese de moléculas de adesão e consequente ligação de monócitos ao endotélio (efeito anti-inflamatório), e estimulação da liberação de óxido nítrico (efeito vasorelaxante) (revisado por SBC, 2007). Em nosso estudo, observamos aumento de 5,0 mg/dL na concentração de HDL-c após 60 dias de ingestão de chá mate. Vale salientar que para cada acréscimo de 1 mg/dL no HDL-c, há diminuição no risco relativo de DCV em 1,9%,

após ajuste de co-variáveis (LAITINEN; MANTHENA, 2010). Assim, extrapolando para nossos resultados, tal incremento pode representar diminuição de 9,5% no risco de DCV.

O mecanismo pelo qual a erva-mate promoveu aumento do HDL-c não está esclarecido e estudos adicionais deverão ser realizados para este propósito. No entanto, é importante salientar que outros extratos vegetais que apresentaram propriedade de diminuir o colesterol total e o LDL-c em seres humanos, como os chás verde e preto (DAVIES *et al.*, 2003), a berinjela (GUIMARÃES *et al.*, 2000) e as isoflavonas de soja (WANGEN *et al.*, 2001), não foram efetivos em aumentar o HDL-c, indicando, assim, a importância da erva-mate para a melhoria dos parâmetros do perfil lipídico.

Componentes dietéticos têm sido considerados fatores preponderantes ao desenvolvimento de dislipidemias (O' F *et al.*, 2008) e, segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia, algumas mudanças nos hábitos alimentares tendem a melhorar o perfil lipídico dos pacientes dislipidêmicos (SBC, 2007). No presente estudo, optamos por fazer recomendações dietéticas qualitativas aos participantes, através do aconselhamento nutricional, e não instituir mudanças rigorosas nos hábitos alimentares, tendo em vista a pouca adesão dos pacientes a este tipo de conduta restritiva (BATISTA; FRANCESCHINI, 2003; SACERDOTE *et al.*, 2006; VALE *et al.*, 2003). Assim, observamos que o aconselhamento nutricional, aplicado isoladamente, promoveu redução média de 12,0 mg/dL (ou 5,1%) no colesterol total após 20 dias de tratamento ($p < 0,05$); diminuição do LDL-c em média de 11 mg/dL (ou 7%), corroborando os resultados de estudo com método similar que relatou diminuição média de 6% nos valores de LDL-c (HENKIN; SHAI, 2003), e redução na razão LDL-c/HDL-c de aproximadamente 8,0% (média de todo o período de intervenção). Além disso, foi observado aumento de 1,5 e 2,0 mg/dL no HDL-c, após 60 e 90 dias, respectivamente ($p < 0,05$) (Tabela 3). Com base nestes resultados, podemos concluir que o aconselhamento nutricional promoveu efeito hipocolesterolêmico semelhante àquele observado com a ingestão de chá mate, com possibilidade de haver redução no risco relativo de DAC em aproximadamente 11% nestes indivíduos (GRUNDY *et al.*, 2004; NCEP, 2001).

A melhora no perfil lipídico observada após o aconselhamento nutricional deve-se, possivelmente, às alterações alimentares identificadas, como aumento significativo no consumo de proteínas (27,5%) e redução na ingestão de gorduras totais (13%), incluindo colesterol (19%) e AGS (21%), os quais foram responsáveis pela diminuição nos valores de calorias totais após 20 e 60 dias (11,9 e 16,0% respectivamente; Tabela 6). O aumento no consumo de proteínas associado à redução na ingestão de gorduras indica que as proteínas devem ser de origem vegetal e/ou de carnes pobres em gorduras. Tais mudanças nos padrões alimentares são condizentes com a

orientação nutricional proposta, onde foram incentivados o consumo de frutas, legumes e verduras e redução do consumo de frituras, doces e alimentos ricos em gordura saturada e *trans*. Apesar de estatisticamente não significativo, Para 65% dos indivíduos foi observado aumento significativo de 124% no consumo de fibras após 40 dias, justificado pelo incentivo ao consumo de frutas, legumes e verduras. Considerando todos os participantes, a variação no consumo foi de 66,3%, porém sem diferença estatística. Além disso, houve aumento significativo no consumo de AGPI e AGMI após 20 dias de intervenção nutricional (51,8 e 26,2% respectivamente; $p < 0,05$; Tabela 6), o qual se correlacionou positivamente com os valores de HDL-c (Tabela 8). Assim, a diminuição nos valores de LDL-c nos pacientes dislipidêmicos sem uso de estatina pode ter sido em decorrência da redução do VCT e do consumo de gorduras em geral, e dos AGS em particular, associado ao aumento na ingestão de ácidos graxos insaturados (AGPI e AGMI), resultando em melhora das relações AGPI/AGS e AGMI/AGS. Segundo o estudo DNCT (2006), o aumento nestas relações melhorou o perfil lipídico, com diminuição da concentração plasmática de LDL-c.

Apesar de ter ocorrido pequena variação positiva na ingestão de carboidratos (10%, em média), tal fato não se refletiu negativamente nos valores do perfil lipídico. Pelo contrário, vale notar que os indivíduos que diminuíram o consumo de CHO apresentaram também redução nos valores de TG ($r = 0,242$; $p = 0,031$) e aumento no HDL-c ($r = -0,274$; $p = 0,014$) corroborando, assim, as recomendações da IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose (SBC, 2007), que preconiza diminuição no consumo de CHO, secundariamente à diminuição de gorduras, para a redução do TG. Entretanto, alguns indivíduos que aumentaram a ingestão de CHO tiveram, também, aumento nos valores de TG e diminuição de HDL-c, indicando novamente a importância de controlar a ingestão excessiva deste nutriente. Porém, estas alterações não foram suficientemente expressivas em grau ou em número de indivíduos para modificar a média dos valores dos parâmetros lipídicos.

A variação no consumo de gorduras totais e de AGS, particularmente a diminuição da ingestão destes alimentos, esteve diretamente associada à redução nos valores de LDL-c e TG (Tabela 8), consistente com resultados descritos por Bergund e colaboradores, (2007), onde a diminuição de ácido graxo saturado da dieta levou à melhora do perfil lipídico. No entanto, também houve correlação positiva entre a ingestão de gorduras e de AGS com os valores de HDL-c, sendo que, predominantemente, aqueles indivíduos que reduziram o consumo desses nutrientes tiveram, também, diminuição nos valores de HDL-c (Tabela 8), condizente com outros estudos (MICHA; MOZAFARIAN, 2010; MENSINK *et al.*, 2003). A redução no consumo de gordura saturada está associada a uma diminuição na síntese hepática de Apo A1, o que pode explicar a

diminuição nos valores plasmáticos de HDL-c (SCHAEFER, 2002). Aparentemente, este pode ser considerado um efeito negativo da diminuição da ingestão de AGS; no entanto, o efeito final é positivo para a prevenção das DAC como indicam vários estudos clínicos e epidemiológicos, e que também pode ser observado pela diminuição de LDL-c e redução na relação LDL-c/HDL-c (Tabela 3).

Curiosamente, quando o chá mate foi associado ao aconselhamento nutricional não foi observada ampliação dos resultados positivos na melhoria dos parâmetros do perfil lipídico como esperado. Os pacientes do grupo CM-AN não apresentaram variação significativa nos parâmetros do perfil lipídico, exceto diminuição de 5,8% na razão LDL-c/HDL-c após 20 dias e de 20 mg/dL, em média, nos valores de TG ($p < 0,05$) (Tabela 3). Isso pode ter acontecido principalmente devido à ausência de modificações expressivas no consumo de macronutrientes, colesterol, ácidos graxos e fibras durante o período de estudo (Tabela 6). Os resultados indicam que, possivelmente, os participantes deste grupo não devem ter seguido as recomendações preconizadas, inclusive a ingestão do chá mate, o que se caracteriza como limitação do estudo, tendo em vista a incapacidade de controlar a conduta nutricional dos participantes. Algumas das correlações encontradas entre o consumo de nutrientes e as variáveis do perfil lipídico neste grupo são de difícil explicação metabólica e não devem, necessariamente, ser interpretadas como causais. Entretanto, conforme esperado, o consumo de AGPI esteve inversamente associado aos valores de TG ($r = -0,346$, $p = 0,004$), condizente com relatos anteriores (RIVELLESE, 2002).

De acordo com a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia e Prevenção de Aterosclerose (SBC, 2007), quando medidas de mudança de estilo de vida não forem suficientes para atingir as metas do tratamento em indivíduos com hipercolesterolemia, é necessário iniciar terapia medicamentosa. O desenvolvimento de fármacos hipolipemiantes, como as estatinas (inibidores da enzima HMG-CoA redutase), foi um grande avanço para a prática clínica, considerando que esta classe de medicamentos possui efeitos farmacológicos múltiplos e que resulta numa potente diminuição do LDL-c e na prevenção do processo aterosclerótico (CHONG; BACHENHEIMER, 2000).

No presente trabalho, confirmamos a hipótese do efeito sinérgico da erva-mate com as estatinas na diminuição do LDL-c, a qual foi inicialmente formulada e demonstrada em nosso estudo anterior (MORAIS *et al.*, 2009). Os resultados mostraram que a ingestão concomitante de chá mate e estatina pelos indivíduos com hipercolesterolemia, os quais mantinham os valores do perfil lipídico estáveis, promoveu diminuição adicional e significativa de 16,6 mg/dL de LDL-c para 67% dos participantes, e redução média de 29 mg/dL de TG e de 15% na razão LDL-c/HDL-c

após 90 dias para todos os indivíduos (Tabela 4). Este efeito somatório da erva-mate com as estatinas pode ser explicado com base nos diferentes mecanismos bioquímicos da ação hipocolesterolêmica desses componentes. Enquanto as estatinas diminuem a síntese do colesterol endógeno por inibição competitiva da enzima HMG-CoA redutase, aumentando a síntese dos receptores celulares para a LDL e levando à maior captação desta lipoproteína do plasma (revisado por STEINBERG, 2006), a erva-mate diminui o colesterol plasmático, particularmente o LDL-c, pela provável inibição da absorção do colesterol intestinal através da ação de suas saponinas e compostos fenólicos constituintes, os quais, conforme já comentado, formam complexos com os sais biliares (BOK *et al.*, 2002; FERREIRA *et al.*, 1997; IKEDA *et al.*, 1992), ou também pela inibição da síntese endógena do colesterol pelos compostos fenólicos (GEBHARDT, 1998; MURASE *et al.*, 2002; YEH *et al.*, 2009).

Esta dupla inibição tem sido amplamente relatada pelo uso concomitante das estatinas com o fármaco ezetimiba, o qual inibe a absorção intestinal do colesterol por bloquear o transportador de membrana NPC1L1 (*Niemann-Pick C1 Like1*) (GRIGORE; NORATA; CATAPANO, 2008; TADIBOYINA *et al.*, 2005). Além disso, os nossos resultados foram semelhantes aos relatados em outros estudos realizados com fitoesteróis (GOLDBERG *et al.*, 2006), ou com margarinas enriquecidas em esteróis (SIMONS, 2002; BLAIR *et al.*, 2000), os quais também promoveram diminuição adicional de LDL-c em indivíduos sob tratamento com estatina. Vale notar que, no presente estudo, cerca de 50% dos indivíduos hipercolesterolêmicos deste grupo que ingeriu chá mate também aumentaram significativamente o consumo de AGPI em 85% e de fibras em 48%, o qual pode ter contribuído para o efeito hipocolesterolêmico geral.

O aconselhamento nutricional não promoveu melhora adicional no perfil lipídico dos indivíduos sob tratamento com estatinas, apesar de cerca de 50% dos mesmos terem diminuído significativamente a ingestão de carboidratos (~22%) e de gorduras totais (~18,8%) e aumentado o consumo de fibras (~55%). Porém, esses indivíduos também reduziram o consumo de AGMI (20,1%; $p < 0,05$), o qual pode ter minimizado os potenciais efeitos benéficos da variação no consumo de carboidratos, gorduras e fibras. De fato, houve correlação inversa entre o consumo de AGMI e os valores de colesterol total e Não-HDL-c, com predomínio de indivíduos que diminuíram a ingestão desse ácido graxo tendo, também, aumento de colesterol e Não-HDL-c (Tabela 9).

Entretanto, a ação conjunta da ingestão de chá mate e do aconselhamento nutricional foi particularmente efetiva para o grupo de indivíduos hipercolesterolêmicos em uso de estatinas na melhora dos parâmetros lipídicos. Houve diminuição significativa na concentração de LDL-c de

21 e 30 mg/dL, após 60 e 90 dias, respectivamente; de TG em 24 e 51 mg/dL, após 20 e 60 dias, respectivamente; e redução de 18% na razão LDL-c/HDL-c, após 90 dias (Tabela 4). Além disso, após 60 e 90 dias houve redução expressiva de colesterol total (média de 17 e 14%, respectivamente) e de Não-HDL-c (média de 19 e 15%, respectivamente). É interessante notar que neste grupo, o aconselhamento nutricional não promoveu variação expressiva e consistente no padrão alimentar, exceto para cerca de 50% dos participantes em que houve aumento significativo de aproximadamente 70% na ingestão de AGPI e de fibras, após 60 e 90 dias. Não obstante, foi possível observar que, predominantemente, os indivíduos que diminuíram o consumo de gorduras, mas que aumentaram a ingestão de AGMI e de fibras apresentaram, também, redução nos valores séricos de colesterol total ou de LDL-c (Tabela 9).

Segundo o *National Cholesterol Education Program* (NCEP, 1994), para cada diminuição de 1% na concentração de colesterol total, o risco para as doenças cardiovasculares diminui em média 2%. Assim, com base na diminuição de aproximadamente 15,5% de colesterol total no soro dos participantes com dislipidemia em uso de estatina, é possível extrapolar uma diminuição do risco de DAC de aproximadamente 31% quando três copos diários de chá mate são incluídos na dieta destes indivíduos, os quais apresentam um importante fator de risco e que possuem histórico familiar de antecedentes com DAC (90% deles; Tabela 1). Além disso, com base nas recomendações de estratégias do *NCEP Adult Treatment Panel III* (NCEP, 2001), a diminuição média de 25 mg/dL de LDL-c promovida pela ingestão de erva-mate tostada concomitante ao aconselhamento nutricional pode reduzir o risco de eventos coronarianos em cerca de 25%.

Para comparação, em pacientes sob tratamento com estatinas que tiveram diminuição do LDL-c em 27%, a duplicação da dose de estatina promoveu redução adicional no LDL-c de apenas 7% (ROBERTS, 1997). Em nosso estudo, encontramos diminuição adicional de aproximadamente 15% após 90 dias de intervenção. Dessa forma, os nossos resultados indicaram efeito somatório (sinérgico) da erva-mate e do aconselhamento nutricional com as estatinas na diminuição do LDL-c, sugerindo, assim, que este tipo de abordagem à base de erva-mate pode ser um potencial adjuvante terapêutico para a redução de LDL-c em indivíduos sob tratamento com estatina. Além disso, os nossos achados podem assumir grande relevância clínica em função da possibilidade de diminuição da dose de estatinas, diminuindo, assim, os seus efeitos colaterais, como a hepatotoxicidade (BERTOLAMI, 2005) e também a rabdomiólise, quando a estatina é associada aos fibratos (BROWN, 2008).

Está bem estabelecido que a aterosclerose consiste num processo inflamatório crônico e que as citocinas envolvidas, como interleucina 1 (IL-1) e fator de necrose tumoral (TNF- α), levam

à produção de IL-6, a qual, por sua vez, estimula a síntese hepática de marcadores, e ao mesmo tempo, mediadores inflamatórios, como a proteína C reativa, quantificada por método ultra sensível, e fibrinogênio (PACKARD; LIBBY, 2008). Nossos resultados demonstraram que a ingestão de chá mate por indivíduos dislipidêmicos sem uso de estatina não diminuiu os valores de PCR-us ou de fibrinogênio (Tabela 5). No entanto, a abordagem conjunta de chá mate e aconselhamento nutricional promoveram diminuição na concentração de PCR-us em 1,9 mg/L (26,2%) após 60 dias de intervenção ($p < 0,05$) nos indivíduos sem uso de estatina e de 1,24 mg/L, ou 24,3% ($p < 0,05$), após 90 dias, nos pacientes dislipidêmicos em uso de estatinas (Tabela 5). Por outro lado, o aconselhamento nutricional isolado provocou aumento significativo na concentração de fibrinogênio após 20 e 40 dias, e diminuição somente após 90 dias (18,7 mg/dL, ou 5,4%) nos indivíduos sem uso de estatina. As saponinas e os compostos fenólicos presentes no chá mate podem ser responsáveis pela diminuição dos marcadores inflamatórios, indicando o aparente efeito anti-inflamatório. A atividade anti-inflamatória das saponinas é conhecida há longo tempo e vários autores demonstraram esse efeito em diferentes modelos de inflamação em animais ou em cultura de células (SAFAYHI; SAILER, 1997; YUAN *et al.*, 2006). Porém, não existem relatos do efeito anti-inflamatório das saponinas de qualquer espécie vegetal, incluindo da erva-mate, em seres humanos.

Em geral, as reduções observadas podem exercer um efeito protetor, pois os valores de PCR-us dos participantes encontravam-se fora dos limites de referência, caracterizando um grupo de médio risco para DAC em relação a esses marcadores. Assim, qualquer diminuição adicional dos marcadores de inflamação pode representar efeito benéfico aos indivíduos.

Alguns estudos *in vitro* e em animais, inclusive de nosso laboratório, relataram que a erva-mate possui efeito vasodilatador, possivelmente pelas propriedades antioxidantes dos compostos fenólicos que preservam o óxido nítrico (MUCCILO-BAISH; JOHNSTON; PAGANINI-STEIN *et al.*, 1998; FELIPPI; RIBEIRO-DO-VALE; SILVA, 2005). No presente trabalho, demonstramos que a ingestão de chá mate concomitante ao aconselhamento nutricional promoveu redução de 6,3 mmHg (ou 3,7%) na PAS, após 60 dias de intervenção nos pacientes dislipidêmicos sem uso de estatina, e de 13,5 mmHg (ou 9,2%) na PAS e 4,3 mmHg (ou 5,2%) na PAD após 90 dias ($p < 0,05$) nos pacientes dislipidêmicos em uso de estatina. Resultados igualmente expressivos foram encontrados no grupo sem estatina que recebeu somente aconselhamento nutricional, com redução significativa de 5,6 mmHg na PAS, correspondente a 4,7%, após 20 dias de tratamento e diminuição média de 6,5 mmHg na PAD. Segundo MacMahon e colaboradores (1990), uma redução de 5 mmHg na PAD reduziu o risco de DCV em 21%. Além disso, diminuição de 2

mmHg na PAS promoveu redução de 7 e 10% na mortalidade por isquemia coronariana e por acidente vascular cerebral, respectivamente (LEWINGTON *et al.*, 2002).

Em nosso estudo também demonstramos que o consumo do chá mate associado ou não ao aconselhamento nutricional promoveu diminuição na medida da cintura abdominal em cerca de 2 cm após 90 dias nos indivíduos sem uso de estatina (Tabela 11) e redução no peso corporal em cerca de 1,2 kg, após 60 e 90 dias, nos pacientes hipercolesterolêmicos em uso de estatina. Além disso, a diminuição no peso corporal e na circunferência abdominal esteve diretamente associada à variação de TG em relação aos valores basais ($r = 0,219$ e $0,245$, respectivamente; Figura 3). Em uma ampla revisão sobre o potencial de plantas normalmente usadas para reduzir peso, Dickel; Rates e Ritter (2007) relataram que a *Ilex paraguariensis* é uma das únicas espécies descritas em estudos que apresentam dados clínicos de eficiência no tratamento de obesidade. Este possível efeito da erva-mate no emagrecimento poderia ocorrer pelo aumento do período de saciedade (ANDERSEN; FOGH, 2001) ou pela maior oxidação de gorduras (MARTINET; HOSTETTMANN; SCHUTZ, 1999). O efeito na diminuição do peso corpóreo provocado pela erva-mate também pode estar relacionado ao conteúdo de cafeína, uma vez que este composto tem propriedades estimulantes e lipolíticas (revisado por RATES, 2004) ou às propriedades diurética e laxativa de *Ilex paraguariensis* (revisado por DICKEL; RATES; RITTER, 2007).

Para finalizar, os resultados apresentados no presente estudo demonstraram que a ingestão prolongada do chá mate por indivíduos dislipidêmicos sem uso de estatina melhorou o perfil lipídico sérico, particularmente diminuindo o LDL-c e a razão LDL-c/HDL-c e aumentando o HDL-c, com potencial redução no risco relativo de DAC em aproximadamente 11%. Não obstante, efeito igualmente benéfico nos parâmetros do perfil lipídico foi obtido com o aconselhamento nutricional preconizado, com base na redução do consumo de gorduras saturadas, colesterol e açúcares simples e aumento da ingestão de frutas, verduras e legumes. Além disso, foi demonstrado que nos indivíduos hipercolesterolêmicos em uso de estatina e com valores estáveis de LDL-c, a ingestão diária de aproximadamente um litro de chá mate tostado, isoladamente ou em associação com o aconselhamento nutricional, promoveu diminuição adicional de 7,5 a 15% nos valores de LDL-c, indicando efeito sinérgico entre a terapia com estatina e o consumo de erva-mate, particularmente quando a ingestão de erva-mate é associada a recomendações nutricionais. Os resultados deste estudo mostraram, ainda, ausência de danos renais ou hepáticos em função do consumo prolongado do chá mate tostado pelos participantes (Tabelas 12 e 13, APÊNDICE 6). Assim, com base nesses resultados, os quais mostraram as propriedades da infusão da erva-mate atuar na diminuição de fatores de risco fortemente associados à aterosclerose, como a

dislipidemia, sugere-se que estudos epidemiológicos e/ou prospectivos deverão ser realizados a fim de investigar as propriedades anti-ateroscleróticas da erva-mate em seres humanos.

CAPÍTULO 7

CONSIDERAÇÕES FINAIS

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

7.1 Conclusões

A partir das análises das variáveis deste estudo, foi possível obter as seguintes conclusões:

Indivíduos hipercolesterolêmicos sem uso de estatina

O consumo de aproximadamente um litro de chá mate tostado por dia por indivíduos dislipidêmicos sem uso de estatina diminuiu significativamente os valores de LDL-c em todos os tempos avaliados e de colesterol total e Não-HDL-c após 40 dias de consumo. Também houve aumento do HDL-c após 60 dias de ingestão. Esses indivíduos aumentaram o consumo de AGMI, de colesterol e de AGS, porém não apresentaram variações significativas nos valores de calorias totais, na ingestão de proteínas, colesterol, AGS, AGPI e fibras. Não houve mudança significativa nos valores de proteína C reativa ultrasensível e fibrinogênio.

O aconselhamento nutricional aplicado isoladamente promoveu redução no colesterol total sérico após 20 dias de tratamento e diminuição do LDL-c em todos os tempos. Redução na razão LDL-c/HDL-c e aumento no HDL-c, após 60 e 90 dias. Houve aumento significativo no consumo de proteínas e redução na ingestão de gorduras totais, incluindo colesterol e AGS, com melhora das relações AGPI/AGS e AGMI/AGS, e diminuição no VCT após 20 e 60 dias. Os participantes que diminuíram a ingestão de gorduras totais e AGS também apresentaram redução nos parâmetros do perfil lipídico sérico. O aumento no consumo dos ácidos graxos insaturados, AGPI e AGMI, esteve diretamente associado aos valores de HDL-c. O aconselhamento nutricional isolado provocou aumento significativo na concentração de fibrinogênio, após 20 e 40 dias, e diminuição após 90 dias, bem como reduções expressivas nos valores de PAS e PAD.

A associação do chá mate com o aconselhamento nutricional não promoveu ampliação dos resultados positivos no perfil lipídico observados para cada tratamento isoladamente. Os

indivíduos do grupo CM-AN não apresentaram variação significativa nos parâmetros do perfil lipídico, exceto diminuição na razão LDL-c/HDL-c e nos valores de TG após 20 dias. Não houve modificações expressivas no consumo de macronutrientes, colesterol, ácidos graxos e fibras durante o período de estudo. O consumo de colesterol dietético e de AGPI esteve direta e inversamente associado aos valores de TG, respectivamente, enquanto o aumento no consumo de AGMI se correlacionou com os valores de colesterol total, HDL-c, Não-HDL-c e LDL-c. Houve reduções significativas na concentração de PCR-us e na PAS após 60 dias de intervenção.

Pacientes dislipidêmicos em uso de estatina

A ingestão de chá mate pelos indivíduos com hipercolesterolemia sob terapia com estatina, os quais mantinham os valores do perfil lipídico estáveis, promoveu diminuição adicional nos valores de LDL-c, de TG e na razão LDL-c/HDL-c após 90 dias. Os indivíduos deste grupo aumentaram o consumo de AGPI e de fibras. O consumo de AGS esteve inversamente associado aos valores de LDL-c, enquanto a ingestão de AGMI esteve inversamente associada à concentração de colesterol total, HDL-c e LDL-c. Apesar da ausência de modificação expressiva na ingestão de CHO, esta apresentou associação direta com os valores de HDL-c. Os valores do peso corporal e da circunferência abdominal estiveram diretamente associados à concentração sérica de TG.

O aconselhamento nutricional não promoveu melhora adicional no perfil lipídico dos indivíduos sob tratamento com estatinas, apesar dos mesmos terem diminuído a ingestão de carboidratos e de gorduras totais e aumentado o consumo de fibras. Porém, esses indivíduos também reduziram o consumo de AGMI. Não houve variação significativa no VCT e no consumo de proteínas, AGS, AGPI, colesterol e fibras durante o tratamento. O consumo de CHO esteve inversamente relacionado aos valores de HDL-c, enquanto a ingestão de AGMI esteve inversamente associada aos valores de colesterol total e Não-HDL-c. Não foram observados resultados expressivos nos valores de pressão arterial e marcadores inflamatórios.

A ação conjunta da ingestão de chá mate e do aconselhamento nutricional foi particularmente efetiva para os indivíduos hipercolesterolêmicos em uso de estatinas na

melhora do perfil lipídico, com diminuição adicional significativa na concentração de LDL-c, colesterol total, Não-HDL-c, TG e na razão LDL-c/HDL-c. A ingestão de AGMI e de fibras esteve inversamente associada aos valores de LDL-c e de colesterol total. Os indivíduos aumentaram o consumo de AGPI e de fibras. Houve redução significativa na concentração de PCR-*us* e nos valores de PAS e PAD após 90 dias de intervenção.

7.2 Recomendações

Com base nos resultados do presente estudo é possível sugerir que o chá mate apresentou propriedades hipocolesterolêmicas em ambos os grupos (dislipidêmicos com e sem uso de estatina), sendo efetivo na redução de lipoproteínas potencialmente aterogênicas. Efeitos benéficos semelhantes nos parâmetros do perfil lipídico de indivíduos dislipidêmicos sem uso de estatina foram conseguidos com orientação nutricional qualitativa, priorizando-se a troca da ingestão de alimentos ricos em carboidratos simples, gordura saturada e colesterol pelo consumo de alimentos considerados mais saudáveis, como frutas e verduras e alimentos contendo ácidos graxos insaturados e fibras. Vale salientar que efeitos benéficos mais expressivos no perfil lipídico foram obtidos pela associação da ingestão de chá mate com o aconselhamento nutricional nos indivíduos com dislipidemia em uso de estatina, indicando, assim, que esta pode ser uma conduta terapêutica importante para a redução do colesterol e triglicerídeos plasmáticos nesta população.

Considerando que o presente estudo foi conduzido com um pequeno número de voluntários, recomendamos a realização de estudos clínicos com maior número de participantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLAIN, C.C. et al. Enzymatic determination of total serum cholesterol. **Clin Chem**, v. 20, n. 4, p. 470-475, 1974.
- ALIKARIDIS, F. Natural constituents of *Ilex* species. **J Ethnopharmacol**, v. 20, p. 121-144, 1987.
- ANÇÃO, M.S.; CUPPARI, L.; TUDISCO, E.S.; DRAIBE, S.A.; SIGULEM, D.M. Sistema de Apoio à Nutrição [programa de computador]. **Centro de Informática em Saúde, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina**, Versão 2.5a. São Paulo, 2002.
- ANDERSEN, T.; FOGH, J. Weight loss and delayed gastric emptying following a South American herbal preparation in overweight patients. **J Hum Nutr Diet**, v. 14, n. 3, p. 243-250, 2001.
- ANDREWS, T.C.; BALLANTYNE, C.M.; HSIA, J.A.; KRAMER, J.H. Achieving and maintaining national cholesterol education program low-density lipoprotein cholesterol goals with five statins. **Am J Med**, v. 111, p. 185-191, 2002.
- ANESINI, C.; FERRARO, G.; FILIP, R. Peroxidase-like activity *ilex paraguariensis*. **Food Chem**, v. 97, n. 3, p. 459-464, 2006.
- ASSMANN, G.; CULLEN, P.; SCHULTE, H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. **Eur Heart J**, v.19, n.11 (Suppl A:A2), 1998.
- BAIGENT, C.; KEECH, A.; KEARNEY, P. M.; BLACKWELL, L.; BUCK, G.; POLLICINO, C.; KIRBY, A.; SOURJINA, T.; PETO, R.; COLLINS, R.; SIMES, R.; CHOLESTEROL TREATMENT STRATEGIES' COORDINATORS. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. **Lancet**, v. 366, n. 9493, p. 1267-1278, 2005.
- BASTOS, D.H.M.; FORNARI, A.C.; QUEIROZ, Y.S.; MANÓLIO, R.; TORRES, E.F.S. The chlorogenic acid and caffeine content of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) beverages. **Acta Farm Bonaerense**, v. 24, p. 91-95, 2005.
- BASTOS, D.H.M.; DE OLIVEIRA, D.M.; MATSUMOTO, R.L.T. Yerba maté: pharmacological properties, research and biotechnology. **Med Arom Plant Sci Biotechnol.**, v.1, n. 1, p.37-46, 2007.
- BASTOS, D.H.M.; FORNARI, A.C.; QUEIROZ, Y.S.; TORRES, E.F.S. Bioactive compounds content of chimarrão infusions related to the moisture of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) leaves. **Braz Arch Biol Technol**, v. 24, p. 91-95, 2006a.
- BASTOS, D.H.M.; ISHIMOTO, E.Y.; MARQUES, M.O.M.; FERRI, A.F.; TORRES, A.F.S. Essential oil and antioxidant activity of green mate and mate tea (*Ilex paraguariensis*) infusions. **J Food Comp Anal**, v. 19, p. 538-543, 2006b.

BATISTA, M.C.R.; FRANCESCHINI, S.C.C. Impact of nutrition counseling in reducing serum cholesterol in public health service patients. **Arq Bras Cardiol**, v. 80, n. 2, p. 167-70, 2003.

BERGLUND L, LEFEVRE M, GINSBERG HN, KRIS-ETHERTON PM, ELMER PJ, STEWART PW, ERSHOW A, PEARSON TA, DENNIS BH, ROHEIM PS, RAMAKRISHNAN R, REED R, STEWART K, PHILLIPS KM; DELTA INVESTIGATORS. Comparison of monounsaturated fat with carbohydrates as a replacement for saturated fat in subjects with a high metabolic risk profile: studies in the fasting and postprandial states. **Am J Clin Nutr**, v. 86, n.6, p. 1611-20, 2007.

BERTOLAMI, M.C. Mecanismos de hepatotoxicidade. **Arq Bras Cardiol**, v. 85, supl. V, p. 25-27, 2005.

BLAIR, S. N.; CAPUZZI, D. M.; GOTTLIEB, S. O. et al. Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy. **Am J Cardiol**, v. 86, p. 46-52, 2000.

BLUMENTHAL, M. **The Complete German Commission. Monographs Therapeutic Guide to Herbal Medicines**. 1^a ed. Boston: Integrative Medicine Communications, p. 167-168, 1998.

BOK, S.H.; PARK, S.Y.; PARK, Y.B.; LEE, M.K.; JEON, S.M.; JEONG, T.S.; CHOI, M.S. Quercetin dehydrate and gallate supplements lower plasma and hepatic lipids and change activities of hepatic antioxidant enzymes in high cholesterol-fed rats. **Int J Vit Nutr Res**, v. 72, n. 73, p. 161-169, 2002.

BRACESCO, N.; DELL, M.; ROCHA, A.; BEHTASH, S.; MENINI, T.; GUGLIUCCI, A.; NUNES, E. Antioxidant activity of a botanical extract preparation of *Ilex paraguayensis*: Prevention of DNA double-strand breaks in *Saccharomyces cerevisiae* and human low-density lipoprotein. **J Altern Complem Med**, v. 9, p. 379-387, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Taxa de mortalidade específica por doenças do aparelho circulatório**. Disponível em: < <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2007/c08.def>>. Acesso em: 10 dez 2008.

BROWN, L.; ROSNER, B.; WILLETT W.W.; SACKS F.M. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. **Am J Clin Nutr**, v. 69, p 30-42, 1999.

BROWN, B.G.; ZHAO, X-Q.; CHAIT, A.; FISHER, L.D.; CHEUNG, M.C.; MORSE, J.S.; DOWDY, A.A.; MARINO, E.K.; BOLSON, E.L.; ALAUPOVIC, P.; FROHLICH, J.; SERAFINI, L.; HUSS-FRECHETTE, E.; WANG, S.; DEANGELIS, D.; DODEK, A.; ALBERS, J.J. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. **N Engl J Med**, v. 345, p. 1583-1592, 2001.

BROWN, W.V. Safety of statins. **Curr Opin Lipidol**, v. 19, n. 6, p. 558-562, 2008.

BUCOLO, G.; DAVID, H. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. **Clin Chem**, v. 19, n. 5, p., 476-482, 1973.

CALLAWAY, C.W. Circumferences. In: LOHMAN T.G.; ROCHE A.F.; MARTORELL R.; editors. **Anthropometric standardization reference manual**. Champaign: Human Kinetics Books. p. 44-5, 1991.

CAMPO, V.L.; CARVALHO, I. Estatinas hipolipêmicas e as novas tendências terapêuticas. **Quim Nova**, v. 30, n. 2, p. 425-430, 2007.

CAMPOS, A.M.; ESCOBAR, J.; LISSI, E.A. The total reactive antioxidant potential (TRAP) and total antioxidant reactivity (TAR) of *Ilex paraguariensis* extracts and red wine. **J Braz Chem Soc**, v. 7, p. 43-49, 1996.

CARINI, M., FACINO, R.M., 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 Commun Mass Spectr**, v. 12, p. 1813-1819, 1998.

CASTRO, L.C.V.; FRANCESCHINI, S.C.C.; PRIORE, S.E.; PELÚZIO, M.C.G. Nutrição e doenças cardiovasculares: os marcadores de risco em adultos. **Rev Nutr**, v.17, n.3, p.369-377, jul/set. 2004.

CERVATO, A.M.; VIEIRA, V.L. Índices dietéticos na avaliação da qualidade global da dieta. **Rev Nutr**, v.16, n.3, p.347-355, jul/set. 2003.

CHANDRA, S.; MEJIA, E.G. 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. **J Agric Food Chem.**, v. 52, p. 3583-3589, 2004.

CHONG, P.H.; BACHENHEIMER, B.S. Current, new and future treatments in dyslipidaemia and atherosclerosis. **Drugs**, v. 60, n. 1, p. 55-93, 2000.

DANESH, J.; WHEELER, J.G.; HIRSCHFIELD, G.M.; EDA, S.; EIRIKSDOTTIR, G.; RUMLEY, A.; LOWE, G.D.; PEPYS, M.B.; GUDNASON, V. C-reactive protein and other circulation markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. **N Eng J Med**, v. 350, p. 1387-1397, 2004.

DASKALOPOULOU, S.S.; MIKHAILIDIS, D.P. Reaching goal in hypercholesterolaemia: dual inhibition of cholesterol synthesis and absorption with simvastatin plus ezetimibe. **Curr Med Res Opin**, v. 22, n.3: 511-28, 2006.

DAVIES, M.J.; JUDD, J.T.; BAER, D.J.; CLEVIDENCE, B.A.; PAUL, D.R.; EDWARDS, A.J.; WISEMAN, S.A.; MUESING, R.A.; CHEN, S.C. Black tea consumption reduces total and LDL cholesterol in mildly hypercholesterolemic adults. **J Nutr**, v. 133, n. 10, p. 3298S-3302S, 2003.

DAVY, B.M.; DAVY, K.P.; HO, R.C.; BESKE, S.D.; DAVRATH, L.R.; MELBY, C.L. High-fiber oat compared with wheat cereal consumption favorably alters LDL-cholesterol subclass and particle numbers in middle-aged and older men. **Am J Clin Nutr**, v. 76, p. 351-357, 2002.

DAWBER, T. R.; KANNEL, W. B.; REVOTSKIE, N.; STOKES, J. (3rd); GORDON, T. Some factors associated with the development of coronary heart disease. Six years follow-up experience in the Framingham Study. **Am J Public Health**, v. 49, p. 1349-56, 1959.

DEBOER, S. W.; THOMAS, R. J.; BREKKE, M. J.; HOFFMAN, R. S.; MENZEL, P. A.; AASE, L. A.; HAYES, S. N.; KOTTKE, T.E. Dietary Intakes of fruits, vegetables, and fat in Olmsted County, Minnesota. **Mayo Clin Proc**, v. 78, n. 2, p. 161-166, 2003.

DEWAILLY, E. E.; BLANCHET, C.; GINGRAS, S.; LEMIEUX, S.; SAUVÉ, L.; BERGERON, J.; HOLUB, B.J. Relations between n-3 fatty-acid status and cardiovascular disease risk factors among Quebecers. **Am J Clin Nutr**. v. 74, n. 5, p. 603-11, 2001.

DIABETES NUTRITION AND COMPLICATIONS TRIAL: Adherence to the ADA nutritional recommendations, targets of metabolic control, and onset of diabetes complication. A 7-year, prospective, population-based, observational multicenter study. **J Diab Complic**, v. 20, n. 6, p. 361-366, 2006.

DICKEL, M.L.; RATES, S.M.; RITTER, M.R. Plants popularly used for loosing weight purposes in Porto Alegre, South Brazil. **J Ethnopharmacol.**, v. 109, p. 60-71, 2007.

DJOUSSÉ, L.; PANKOW, J. S.; ECKFELDT, J. H.; FOLSOM, A. R.; HOPKINS, P. N.; PROVINCE, M. A.; HONG, Y.; ELLISON, R. G. Relations between dietary linolenic acid and coronary artery disease in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. **Am J Clin Nutr**, v. 74, n. 5, p. 612-9, 2001.

DOWNS, J.R.; CLEARFIELD, M.; WEIS, S.; WHITNEY, E.; SHAPIRO, D.R.; BEERE, P.A.; LANGENDORFER, A.; STEIN, E.A.; KRUYER, W.; GOTTO JR., A.M. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. **JAMA**, v. 279, n. 20, p. 1615-22, 1998.

DOYLE, J. Risk factors in coronary heart disease. **NY State J Med**, v. 63, p. 1317-20, 1963.

DURIEZ, P. Mechanisms of actions of statins and fibrates. **Therapie**, v. 58, n. 1, p. 5-14, 2003.

ENDO, A.; KURODA, M.; TSUJITA, Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinium*. **J Antibiot**, v. 29, p. 1346-1348, 1976a.

ENDO, A.; KURODA, M.; TANZAWA, K. Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity. **FEBS Lett**, v. 72, p. 323-326, 1976b.

ERNEST, R.K.L. Fibrinogen as a Cardiovascular Risk Factor: A meta-analysis and review of the literature. **Ann Inter Med**, v. 118, p. 956-963, 1993.

FELIPPI, R.; RIBEIRO-DO-VALLE, R.M.; WILHELM-FILHO, D.; SILVA, E.L. Administration of aqueous extract of *Ilex paraguariensis* reverses endothelial dysfunction in LDL receptor knockout mice. **Free Rad Res**, v. 40, n. 1, p. S104, 2006.

- FERREIRA, F.; VÁSQUEZ, A.; GÜNTNER, C.; MOYNA, P. Inhibition of the passive diffusion of cholic acid by the *Ilex paraguariensis* A. St. Hil. saponins. **Phytother Res**, v. 11, p. 79-81, 1997.
- FILIP, R.; LOTITO, S.B.; FERRARO, G.; FRAGA, C.G. Antioxidant activity of *Ilex paraguariensis* and related species. **Nutr Rev**, v. 20, n. 10, p. 1437-1446, 2000.
- FRIEDWALD, W.T.; LEVY, R.I.; FREDRICKSON, D.S. Estimation of concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifugation. **Clin Chem**, Baltimore, v. 18, n. 6, p. 499-502, 1972.
- GEBHARDT, R. Inhibition of cholesterol biosynthesis in primary cultured rat hepatocytes by artichoke (*Cynara scolymus* L.) extracts. **J Pharmacol Experim Therap**, v. 286, p. 1122-1128, 1998.
- GIGLEUX, I. ; JENKINS, D.J.A. ; KENDALL, C.W.C. ; MARCHIE, A. *et al.* Comparison of a dietary portfolio diet of cholesterol-lowering foods and a statin on LDL particle size phenotype in hypercholesterolaemic participants. **Br J Nutr**, v. 98, p. 1229-36, 2007.
- GNOATTO, S.C.B.; SCHENKEL, E.P.; BASSANI, V.L. HPLC method to assay total saponins in *Ilex paraguariensis* aqueous extract. **J Braz Chem Soc**, v. 16, n. 4, p. 723-726, 2005.
- GOLDBERG, A.C.; OSTLUND JUNIOR, R.E.; BATEMAN, J.H. et al. Effect of plant stanol tablets on low-density lipoprotein cholesterol lowering in patients on statin drugs. **Am J Cardiol**, v. 97, n. 3, p. 376-379, 2006.
- GORZALCZANY, S.; FILIP, R.; ALONSO, M.R.; MIÑO, J.; FERRARO, G.E.; ACEVEDO, C. Choleric effect and intestinal propulsion of 'mate' (*Ilex paraguariensis*) and its substitutes or adulterants. **J Ethnopharmacol**, v. 75, p. 291-294, 2001.
- GRIGORE, L.; NORATA, G.D.; CATAPANO, A.L. Combination therapy in cholesterol reduction: focus on ezetimibe and statins. **Vasc Health Risk Manag**, v. 4, n. 2, p. 267-278, 2008.
- GRUNDY, S.M. ; BALADY, G. J. ; CRIQUI, M. H. ; FLETCHER, G. ; GREENLAND, P. ; HIRATZKA, L. F. ; HOUSTON-MILLER, N. ; KRIS-ETHERTON, P. ; KRUMHOLZ, H. M. ; LAROSA, J. ; OCKENE, I. S. ; PEARSON, T. A. ; REED, J. ; WASHINGTON, R. ; SMITH, S. C. Jr. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for healthcare professionals from the AHA task force on risk reduction. **Circulation**, v. 97, n. 18, p. 1876-87, 1998.
- GRUNDY, S.M. Low-density lipoprotein, non-high-density lipoprotein, and apolipoprotein B as targets of lipid-lowering therapy. **Circulation**, v. 106, p. 2526-2529, 2002.
- GRUNDY, S.M.; CLEEMAN, J.I.; MERZ, C.N.B. et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. **Circulation**, v. 110, n. 2, p. 227-239, 2004.
- GUGLIUCCI, A.; STAHL, A.J.C. Low density lipoprotein oxidation is inhibited by extracts of *Ilex paraguariensis*. **Biochem Mol Biol Int**, v. 35, p. 47-56, 1995.

GUGLIUCCI, A. Antioxidant effects of *Ilex paraguariensis*: induction of decreased oxidability of human LDL in vivo. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 224, p.338-344, 1996.

GUIMARÃES, P.R.; GALVÃO, A.M.P.; BATISTA, C.M. et al. Eggplant (*Solanum melongena*) infusion has a modest and transitory effect on hypercholesterolemic subjects. **Braz J Med Biol Res**, v. 33, n. 9, p. 1027-1036, 2000.

HAN LK, ZHENG YN, YOSHIKAWA M, OKUDA H, KIMURA Y. Anti-obesity effects of chikusetsusaponins isolated from *Panax japonicus* rhizomes. **BMC Complement Altern Med**, v. 5, p. 9, 2005.

HARRIS WS, DUJOVNE CA, WINDSOR SL, GERROND LL, NEWTON FA, GELFAND RA. Inhibiting cholesterol absorption with CP-88,818 (beta-tigogenin cellobioside; tiqueside): studies in normal and hyperlipidemic subjects. **J Cardiovasc Pharmacol**, v. 130, n.1, p. 55-60, 1997.

HENKIN Y, SHAI I. Dietary treatment of hypercholesterolemia: can we predict long-term success? **J Am Coll Nutr**, v. 22, n.6, p. 555-61, 2003.

HOOPER L, KROON PA, RIMM EB, COHN JS, HARVEY I, LE CORNU KA, RYDER JJ, HALL WL, CASSIDY A. Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Am J Clin Nutr**, v. 88, n. 1, p. 38-50, 2008.

IKEDA, I.; IMASATO, Y.; SASAKI, E.; NAKAYAMA, M.; NAGAO, H.; TAKEO, Y.; YAYABE, Y.; SUGANO, M. Tea catechins decrease micellar solubility and intestinal absorption of cholesterol in rats. **Biochim Biophys Acta**, v. 1127, p. 141–146, 1992.

KANNEL, W.B. Coronary heart disease risk factors in the elderly. **Am J Geriatr Cardiol**, v. 11, p. 101-7, 2002.

KELLEY, G.A.; KELLEY, K.S. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoprotein in adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Prev Med**, Nov1, 2008.

KEYS, A.; ANDERSON, J. T.; GRANDE, F. Prediction of serum-cholesterol responses of man to changes in fats in the diet. **Lancet**, v. 2, p. 959-966, 1957.

KEYS, A.; MIENOTTI, A.; KARVONEN, M. J.; ARAVANIS, C.; BLACKBURN, H.; BUZINA, R.; DJORDJEVIC, B. S.; DONTAS, A. S.; FIDANZA, F. KEYS, M. H.; KRITCHEVSKY, S.B.; CESARI, M.; PAHOR, M. Inflammatory markers and cardiovascular health in older adults. **Cardiovas Res**, v. 66, p. 265-275, 2005.

KROMHOUT, D.; NEDELJKOVIC, D.; NEDELJKOVIC, S.; PUNSAR, S.; SECCARECCIA, F.; TOSHIMA, H. The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. **Am J Epidemiol**, v. 124, p. 903–15, 1986.

KRAUSS, R.M.; ECKEL, R. H. ; HOWARD, B. ; APPEL, L. J. ; DANIELS, S. R. ; DECKELBAUM, R. J. ; ERDMAN, J. W. Jr.; KRIS-ETHERTON, P. ; GOLDBERG, I. J. ; KOTCHEN, T. A. ; LICHTENSTEIN, A. H. ; MITCH, W.E. ; MULLIS, R. ; ROBINSON, K. ; WYLIE-ROSETT, J. ; ST JEOR, S. ; SUTTIE, J. ; TRIBBLE, D. L. ; BAZZARRE, T. L. American Heart Association Dietary guidelines. Revision 2000: a statement for healthcare

professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. **Circulation**, v. 102, n. 31, p. 2284-99, 2000.

KRITCHEVSKY, S.B.; CESARI, M.; PAHOR, M. Inflammatory markers and cardiovascular health in older adults. **Cardiovas Res**, v. 66, n. 2, p. 265-275, 2005.

KUNG, H-C.; HOYERT, D. L.; XU, J.; MURPHY, S. L. Deaths: Final Data for 2005. Vital statistics cooperative program of the Centers for Disease Control and Preventions National Center for Health Statistics (NCHS). **Nat Vital Stat Rep**, v. 56, n. 10, 2008.

LAITINEN DL, MANTHENA S. Impact of change in high-density lipoprotein cholesterol from baseline on risk for major cardiovascular events. **Adv Ther**, v. 27, n. 4, p. 233-44, 2010.

LEWINGTON S, CLARKE R, QIZILBASH N, PETO R, COLLINS R; PROSPECTIVE STUDIES COLLABORATION. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **Lancet**, v. 360, n.9349, p. 1903-13, 2002.

LIMA, E.S.; COUTO, R.D. Estrutura, metabolismo e funções fisiológicas da lipoproteína de alta densidade. **J Bras Patol Med Lab**, v. 42, n. 3, p. 169-178, 2006.

LIMA, J. G.; NÓBREGA, L. H. C.; NÓBREGA, M. L. C.; BANDEIRA, F.; SOUSA, A. G. P. Dislipidemia pós-prandial como achado precoce em indivíduos com baixo risco cardiovascular. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 46, n. 3, p. 249-254, 2002.

LIPID STUDY GROUP. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. **N Engl J Med**, v. 339, n. 19, p. 1349-57, 1998.

LIU J.; SEMPOS C. T.; DONAHUE R. P.; DORN J.; TREVISAN M.; GRUNDY S. M. Non-high-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values in coronary heart disease. **Am J Cardiol**, v. 98, n. 10, p. 1363-8, 2006.

LORGERIL, M.; SALEN, P.; MARTIN, J.L.; MONJAUD, I.; DELAYE, J.; MAMELLE, N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. **Circulation**, v. 99, p. 779-85, 1999.

MACCARI, A.J.; SANTOS, A.P.R. **Produtos alternativos e desenvolvimento de tecnologia industrial na cadeia produtiva da erva-mate**. MCT/CNPq/PADCT, Curitiba, PR, 2000.

MACMAHON S, PETO R, CUTLER J, COLLINS R, SORLIE P, NEATON J, ABBOTT R, GODWIN J, DYER A, STAMLER J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. **Lancet**, v. 335, n. 8692, p. 765-774, 1990.

MALINOW, M.R.; CONNOR, W.E.; McLAUGHLIN, P. et al. Cholesterol and bile acid balance in *Macaca fascicularis*. Effects of alfafa saponins. **J Clin Invest**, v. 67, n. 1, p. 156-162, 1981.

MARON DJ, LU GP, CAI NS, WU ZG, LI YH, CHEN H, ZHU JQ, JIN XJ, WOUTERS BC, ZHAO J. Cholesterol-lowering effect of a theaflavin-enriched green tea extract: a randomized controlled trial. **Arch Intern Med**, v. 163, n. 12, p. 1448-1453, 2003.

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

MARTINS, C. Aconselhamento Nutricional. In: **Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar UNIFESP/Escola Paulista de Medicina: Nutrição Clínica no Adulto**. 2ªed. São Paulo: Editora Manole. Cap.7, p.129-145, 2005.

MENSINK, R. P.; ZOCK, P. L.; KESTER, A. D. M.; KATAN, M. B. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. **Am J Clin Nutr**, 77:1146–55, 2003.

MICHA, R.; MOZAFFARIAN, D. Saturated Fat and Cardiometabolic Risk Factors, Coronary Heart Disease, Stroke, and Diabetes: a Fresh Look at the Evidence. **Lipids**, Mar 31, 2010.

MICHASLSKA, M.; GLUBA, A.; MIKHAILIDIS, D. P.; NOWAK, P.; BIELECKA-DABROWA, A.; RYSZ, J.; BANACH, M. The role of polyphenols in cardiovascular disease. **Med Sci Monit**, v. 16, n. 5, p. 110-9, 2010.

MILLER, M.; LANGENBERG, P.; HAVAS, S. Impact of lowering triglycerides on raising HDL-C in hypertriglyceridemic and non-hypertriglyceridemic subjects. **Int J Cardiol**, v. 119, n. 2, p. 192-5. Epub 2006 Oct 18, 2007.

DE MORAIS EC, STEFANUTO A, KLEIN GA, BOAVENTURA BC, DE ANDRADE F, WAZLAWIK E, DI PIETRO PF, MARASCHIN M, DA SILVA EL. Consumption of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) improves serum lipid parameters in healthy dyslipidemic subjects and provides an additional LDL-cholesterol reduction in individuals on statin therapy. **J Agric Food Chem**, v. 57, n. 18, p. 8316-8324, 2009.

MOSIMANN, A.L.P.; WILHELM-FILHO, D.; SILVA, E.L. Aqueous extract of *Ilex paraguariensis* (mate) attenuates the progression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. **BioFactors**, v. 26, p. 59-70, 2006.

MUCCILLO BAISH, A.L.; JOHNSTON, K.B.; PAGANINI STEIN, F.L. Endothelium-dependent vasorelaxing activity of aqueous extract of *Ilex paraguariensis* on mesenteric arterial bed of rats. **J Ethnopharmacol**, v. 60, n. 2, p. 133-139, 1998.

MULVIHILL, E.E.; HUFF, M. W. Anthiatherogenic properties of flavonoids: implications for cardiovascular health. **Can J Cardiol**, n.26, suppl A, p. 17A-21A, 2010.

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. **Int J Obes Rel Metab Dis**, v. 26, n. 11, p. 1459-1464, 2002.

MUSTAD, V.A.; ETHERTON, T. D.; COOPER, A. D.; MASTRO, A. M.; PEARSON, T. A.; JONNALAGADDA, S. S.; KRIS-ETHERTON, P. M. Reducing saturated fat intake is associated with increased levels of LDL receptors on mononuclear cells in healthy men and women. **J Lipid Res**, v. 38, n.3, p. 459-68, 1997.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP). Report of the expert panel on population strategies for blood cholesterol reduction: executive summary. **Arch Intern Med**, v. 151, p. 1071-1084, 1991.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP). Second report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adults Treatment Panel II). **Circulation**, v. 89, p. 1329-1445, 1994.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP). Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). **JAMA**, v. 285, p. 2486-97, 2001.

NEATON, J. D.; BLACKBURN, H.; JACOBS, D.; KULLER, L.; LEE, D. J.; SHERWIN, R.; SHIH, J.; STAMLER, J.; WENTWORTH, D. Serum cholesterol and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. **Arch Intern Med**, v. 152, n. 7, p. 1490-500, 1992.

NICKLAS, T.A.; DWYER, J.; FELDMAN, H.A.; LUEPKER, R.V.; KELDER, S.H.; NADER, P.R. Serum cholesterol levels in children are associated with dietary fat and fatty acid intake. **J Am Diet Assoc**, v. 102, p. 511-17, 2002.

O' F , . . A A, N.M. O' F , .O. Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health. **J Am Coll Cardiol**, v. 51, n. 3, p. 249-55, 2008.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. Obesity: preventing and manging the global epidemic. **Report of a WHO consultation on obesity**. Geneva: WHO, 2000.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS. Phisical Status: the use and interpretation of anthropometry. **WHO technical report series 854**. Geneva: WHO,1995.

PACKARD, R.R.S.; LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. **Clin Chem**, v. 54, n. 1, p. 24-38, 2008.

PAGANINI-STEIN, F.L.; SCHMIDT, B.; FURLONG, E.B.; SOARES, L.A.S.; SOARES, M.C.F.; VAZ, M. A. R. C.; BAISCH, A.L.M. Vascular responses to extractable fractions of *illex paraguariensis* in rats fed standard and high-cholesterol diets. **Biol Res Nursing**, v. 7, n. 2, p. 146-156, 2005.

PANG, J.; CHO, Y.; PARK, T. *Ilex paraguariensis* extract ameliorates obesity induced by high-fat diet: Potential role of AMPK in the visceral adipose tissue. **Arch Biochem Biophys**, v. 476, p. 178-185, 2008.

PASQUALUCCI, C.; UINT, L.; LAGE, S. G. Aterosclerose-Parte II. O papel dos lípidos e lipoproteínas na aterosclerose. **Rev Bras Cardiol**, v. 1, n. 2, p. 62-67, 1999.

PASSARELLI, M.; QUINTÃO, E. C. R. Metabolismo das lipoproteínas de alta densidade. **Rev Soc Cardiol Est São Paulo**, v. 10, n. 6, p. 734-741, 2000.

PINHEIRO, A.B.V.; LACERDA, E.M.A.; BENZECRY, E.H.; GOMES, M.C.S.; COSTA V.M. **Tabela de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras**. 5 ed. Ed. Atheneu, 2004.

RATES, S.M.K. Metilxantinas. In: Simões, C.O.; Schenkel, E.P.; Gosmann, G. et al.(Orgs.). **Farmacognosia: Da planta ao medicamento**. 5. ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS / Editora da UFSC, Cap. 34, p. 885-901, 2004.

RIDKER, P.M. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjuvant for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. **Circulation**, v. 103, p. 1813-1818, 2001.

RIMM, E.B.; WILLET, W.C.; HU, F.B.; SAMPSON, L.; COLDITZ, G. A.; MANSON, J. E.; HENNEKENS, C.; STAMPFER, M. J. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. **JAMA**, v. 279, n. 5, p. 359-64, 1998.

RIVELLESE AA, DE NATALE C, LILLI S. Type of dietary fat and insulin resistance. **Ann N Y Acad Sci**, v. 967, p.329-35, 2002.

RIVELLESE AA, MAFFETTONE A, VESSBY B, UUSITUPA M, HERMANSEN K, BERGLUND L, LOUHERANTA A, MEYER BJ, RICCARDI G. Effects of dietary saturated, monounsaturated and n-3 fatty acids on fasting lipoproteins, LDL size and post-prandial lipid metabolism in healthy subjects. **Atherosclerosis**, v. 167, n. 1, p. 149-58, 2003.

ROBERTS, W. C. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. **Am J Cardiol**, v. 80, p. 106-107, 1997.

SACERDOTE, C.; FIORINI, L.; ROSATO, R.; AUDENINO, M.; VALPREDA, M.; VINEIS, P. Randomized controlled trial: effect of nutritional counseling in general practice. **Int J Epidemiol**, v. 35, p. 409-15, 2006.

SACKS, F.M. ; PFEFFER, M.A. ; MOYE, L.A. ; ROULEAU, J.L. ; RUTHERFORD, J.D.; COLE, T.G.; BROWN, L.; WARNICA, J.W.; ARNOLD, J.M.; WUN, C.C.; DAVIS, B.R.; BRAUNWALD, E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. **N Engl J Med**, v. 335, n. 14, p. 1001-9, 1996.

SAFAYHI, H.; SAILER, E.R. Anti-inflammatory actions of pentacyclic triterpenes. **Planta Med.**, v. 63, n. 6, p. 487-493, 1997.

SCADINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY GROUP. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4s). **Lancet**, v. 344, n. 8934, p. 1383-1389, 1994.

SCHAEFER, E.J. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. **Am J Clin Nutr**, v. 75, n. 2, p. 191-212, 2002.

SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; ATHAYDE, M.L. Saponins. In: SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. (Orgs). **Farmacognosia - Da planta ao medicamento**. Ed. da UFSC, cap. 27, p. 597-622, 1999.

SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MONTANHA, J.A.; HEIZMANN, B.M.; ATHAYDE, M.L.; TAKETA, A.T.C.; PIRES, V.S.; GUILLAUME, D. Saponins from maté (*Ilex paraguariensis*) and other South American *Ilex* species: ten years research on *Ilex* saponins. **J Braz Assoc Advanc Sci**, v. 49, p. 359-363, 1997.

SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; ATHAYDE, M.L. Saponinas. In: Simões, C.O.; Schenkel, E.P.; Gosmann, G. et al. (Orgs.). **Farmacognosia: Da planta ao medicamento**. 5. ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS / Editora da UFSC, Cap. 27, p. 711-740, 2004.

SCHINELLA, G.R.; TROIANI, G.; DÁVILA, V.; deBUSCHIAZZO, P.M.; TOURNIER, H.A. Antioxidant effects of an aqueous extract of *Ilex paraguariensis*. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 269, p. 357-360, 2000.

SEVER, P.S.; DAHLÖF, B.; POULTER, N.R.; WEDEL, H.; BEEVERS, G.; CAULFIELD, M.; COLLINS, R.; KJELDSSEN, S.E.; KRISTINSSON, A.; MCINNES, G.T.; MEHLSSEN, J.; NIEMINEN, M.; O'BRIEN, E.; ÖSTERGREN, J. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. **Lancet**, v. 361, p. 1149-1158, 2003.

SHARRETT, A.R.; BALLANTYNE, C.M.; COADY, S.A.; HEISS, G.; SORLIE, P. D.; CATELLIER, D.; PATSCH, W. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triacylglycerols, lipoprotein (a), apolipoproteins A-I e B, and HDL density subfractions: the atherosclerosis risks in communities (ARIC) study. **Circulation**, v. 104, n. 10, p. 1108-13, 2001.

SHEPHERD, J.; COBBE, S.M.; FORD, I.; ISLES, C.G.; LORIMER, A.R.; MACFARLANE, P.W.; MCKILLOP, J.H.; PACKARD, C.J. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. **N Engl J Med**, n. 333, v. 20, p. 1301-7, 1995.

SILVA, E.L.; NEIVA, T.J.C.; SHIRAI, M.; TERAPO, J.; ABDALLA, D.S.P. Acute ingestion of yerba mate infusion (*Ilex paraguariensis*) inhibits plasma and lipoprotein oxidation. **Food Res Int**, v. 41, p. 973-979, 2008.

SIM - Sistema de Informações sobre Mortalidade - **Ministério da Saúde**. Brasil, 2000. Em: <http://www.datasus.gov.br>

SIMONS, L. A. Additive effect of plant sterol-ester margarine and cerivastatin in lowering low-density lipoprotein cholesterol in primary hypercholesterolemia. **Am J Cardiol**, v. 90, p. 737-740, 2002.

SINGLETON, V.L.; ORTHOFER, R.; LAMUELA-RAVENTOS, R.M. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent. **Meth Enzymol**, v. 299, p. 152-178, 1999.

SMITH, S.C.; JACKSON, R.; PEARSON, T.A.; FUSTER, V.; YUSUF, S.; PHIL, D.; FAERGEMAN, O.; WOOD, D.A.; ALDERMAN, M.; HORGAN, J.; HOME, P.; HUNN, M.; GRUNDY, S.M. Principles for national and regional guidelines on cardiovascular disease prevention. A scientific statement from the world heart and stroke forum. **Circulation**, v. 109, p. 3112-3121, 2004.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. IV Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq Bras Cardiol**, v. 88, n. I, p. 3-19, abril 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arq Bras Cardiol**, v. 89, n. 3, p. e24-79, Sep. 2006.

STEINBERG, D. The pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part V: The discovery of the statins and the end of the controversy. **J Lipid Res**, v. 47, p. 1339-51, 2006.

STEINBERG, D. The LDL modification hypothesis of atherogenesis: an update. **J Lipid Res**, v. 15, p. 1-25, Nov 2008.

STRASSMANN BB, VIEIRA AR, PEDROTTI EL, MORAIS HN, DIAS PF, MARASCHIN M. Quantitation of methylxanthinic alkaloids and phenolic compounds in mate (*Ilex paraguariensis*) and their effects on blood vessel formation in chick embryos. **J Agric Food Chem**, v. 56, n. 18, p. 8348-8353, 2008.

SUGIUCHI H, UJI Y, OKABE H, IRIE T, UEKAMA K, KAYAHARA N, MIYAUCHI K. Direct measurement of high-density lipoprotein cholesterol in serum with polyethylene glycol-modified enzymes and sulfated α -Cyclodextrin. **Clin Chem**, v. 41, n. 5, p. 717-723, 1995

TABELA DE COMPOSIÇÃO DE ALIMENTOS - TACO. Versão II - 2. ed. - Campinas, SP: NEPA-UNICAMP, 2006.

TADIBOYINA, V.T.; LIU, D.M.; MISKIE, B.A. et al. Treatment of dyslipidemia with lovastatin and ezetimibe in an adolescent with cholesterol ester storage disease. **Lipids Health Dis.**, v. 4, p. 26, 2005.

TAKETA, A.T.C.; GNOATTO, S.C.B.; GOSMANN, G. et al. Triterpenoids from Brazilian *Ilex* species and their *in vitro* antitrypanosomal activity. **J Nat Prod**, v. 67, n. 10, p. 1697-1700, 2004.

TAKEYA, Y.; POPPER, J. S.; SHIMIZU, Y.; KATO, H.; RHOADS, G. G.; KAGAN, A. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan,

Hawaii and California: incidence of stroke in Japan and Hawaii. **Stroke**, v. 15, n. 1, p. 15-23, Jan-Feb 1984.

TAYLOR, H. L.; BLACKBURN, H.; KEYS, A.; PARLIN, R. W.; VASQUEZ, C.; PUCHNER, T. Coronary heart disease in seven countries. IV. Five-year follow-up of employees of selected U.S. railroad companies. **Circulation**, v. 41 (4 Suppl), p. I20-39, Apr 1970.

TOKUNAGA S, WHITE IR, FROST C, TANAKA K, KONO S, TOKUDOME S, AKAMATSU T, MORIYAMA T, ZAKOUJI H. Green tea consumption and serum lipids and lipoproteins in a population of healthy workers in Japan. **Ann Epidemiol**, v. 12, n. 3, p. 157-165, 2002.

TWISK, J.W.R.; KEMPER, H.C.G.; MELLENBERGH, G.J.; MECHELEN, W.V.; POST, G.B. Relation between the longitudinal development of lipoprotein levels and lifestyle parameters during adolescence and young adulthood. **Ann Epidemiol**, v. 6, n. 3, p. 246-56, 1996.

VALE, M.J.; JELINEK, M.V.; GRIGG, L.E.; NEWMAN, R.W. Coaching patients on achieving cardiovascular health (COACH): a multicenter randomized trial in patients with coronary heart disease. **Arch Intern Med**, v. 163, p. 2775-83, dec 8/22, 2003.

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

WANGEN KE, DUNCAN AM, XU X, KURZER MS. Soy isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic postmenopausal women. **Am J Clin Nutr**, v. 73, n. 2, p. 225-231, 2001.

WILLERSON, J.T.; RIDKER, P.M. Inflammation as a cardiovascular risk factor. **Circulation**, v. 109 (suppl.II), p. 2-10, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Life in the 21 st century – A vision for all. **Geneve: The World Health Report**. WHO, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. World Health Statistics 2008. **WHO Library Cataloguing-in-Publication Data**. WHO, 2008.

YEH, Y. et al. Dietary caffeic acid, ferulic acid and coumaric acid supplements on cholesterol metabolism and antioxidant activity in rats. **J Foods Drug Anal**, v. 17, n. 2, p. 123-132, 2009.

YUAN, G.; WAHLQVIST, M.L.; HE, G. et al. Natural products and anti-inflammatory activity. **Asia Pac J Clin Nutr**, v. 15, n. 2, p. 143-152, 2006.

ZABOTTO, C. B. Registro fotográfico para inquéritos dietéticos. **Campinas: Unicamp**, 1996.

ZHANG, L.; QIN, L.Q.; LIU, A.P.; WANG, P.Y. Prevalence of Risk Factors for Cardiovascular Disease and Their Associations with Diet and Physical Activity in Suburban Beijing, China. **J Epidemiol**, v. 20 v. 3, p. 237-43, 2010.

APÊNDICE 1



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

Participante Nº | | | |

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

O(A) Sr. a) está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), da pesquisa intitulada **EFEITO HIPOCOLESTEROLÊMICO, HIPOGLICÊMICO, ANTI-INFLAMATÓRIO E ANTIOXIDANTE DA ERVA-MATE (*Ilex paraguariensis*) EM SERES HUMANOS**, de responsabilidade do pesquisador Prof. Dr. Edson Luiz da Silva. Neste estudo, pretende-se avaliar se a erva-mate tostada (chá mate) apresenta algumas propriedades consideradas benéficas à saúde humana. Este estudo é necessário porque se acredita que algumas substâncias químicas que estão presentes na erva-mate podem proteger os indivíduos contra a doença aterosclerótica, particularmente pela diminuição dos fatores de risco, como o colesterol alto, contra o diabetes e o estresse oxidativo, conforme já demonstrado em alguns estudos de laboratório utilizando-se animais e/ou tubos de ensaio.

Para a demonstração desse possível potencial benéfico da erva-mate precisamos de sua colaboração para a ingestão de 330 mL de chá de erva-mate tostada, 3 vezes ao dia, imediatamente antes ou depois das três principais refeições (independente do horário das mesmas) ou ainda adesão ao aconselhamento nutricional, durante 60 dias. É importante que o consumo da erva-mate não seja interrompido por mais de 3 dias seguidos. Além disso, o(a) senhor(a) deve manter os seus hábitos de vida regulares durante o período de tempo do estudo, como por exemplo, consumir o mesmo tipo de alimentação (se não for do grupo da dieta), praticar ou não exercícios físicos e, principalmente, não introduzir medicamentos de uso crônico. Caso o(a) senhor(a) já esteja usando algum medicamento, a dose do mesmo não deverá ser mudada durante o período do estudo. Precisamos, também, da sua autorização para a realização de sete coletas sanguíneas de 15-20 mL de sangue (4-5 tubos), em jejum de 10-12 horas, antes e após o período de intervenção, bem como a medida da pressão arterial e aferição do peso e da altura. O chá de erva-mate (infusão) será preparado pelo(a) senhor(a) na hora de uso, pela adição de 330 mL de água quente (cerca de 85 °C – quando a chaleira começar a chiar) sobre 1g de folhas secas e moídas de erva-mate tostada, as quais serão fornecidas por nós em pacotes plásticos. Deixar a erva em infusão por, no mínimo, 5-10 minutos antes de filtrar, sendo que essa infusão pode ser preparada pela manhã para posterior consumo, quente ou fria.

Esse protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC (nº 140/2008) e trará apenas o desconforto das coletas de sangue. Porém, pessoas sensíveis à cafeína (um dos componentes da erva-mate) poderão sentir irritação gástrica, tremores, excitabilidade ou insônia. Caso ocorra algum desses efeitos colaterais com o(a) senhor(a), favor interromper o consumo da erva-mate e entrar em contato com os pesquisadores. Esperamos, entretanto, que esse estudo traga benefícios, tais como a possibilidade de conhecimento das propriedades benéficas da erva-mate à saúde humana, que poderá ser utilizado para a transformação da erva-mate em fitoterápico ou em alimento especial. Esta pesquisa não oferece riscos maiores do que os citados acima, não tem fins lucrativos, é confidencial e o seu nome será usado apenas no primeiro momento de coleta das amostras de sangue. Em seguida, as amostras serão identificadas pelo número do seu cadastro. Os resultados do estudo poderão ser publicados em revistas científicas, apresentados em congressos ou eventos científicos ou às autoridades sanitárias, sem que seu nome seja mencionado em parte alguma.

O(A) Sr.(a) receberá os resultados obtidos no final do estudo. Sua participação é voluntária, podendo desistir desta pesquisa em qualquer de suas fases. Se você tiver alguma dúvida em relação ao estudo ou não quiser mais fazer parte do mesmo, pode entrar em contato pelos telefones 3721-80.53 ou 9154-6002. Se você estiver de acordo em participar, garantimos que as informações obtidas e o material coletado serão confidenciais e só serão utilizados neste trabalho.

Eu, abaixo assinado, concordo em participar deste estudo.

Nome do(a) participante

Assinatura

Data

Edson Luiz da Silva

Elayne C. de Moraes / Aliny Stefanuto / Graziela A. Klein / Brunna C. B. Boaventura

Coordenador (edson@ccs.ufsc.br)

APÊNDICE 2

Projeto de Pesquisa – Erva Mate

Questionário – Avaliação Clínica

Participante N° |____|____|

Identificação:

Nome: _____

Sexo: masculino feminino Estado civil: _____

Data de nascimento: ____/____/____ Idade: _____

Raça: branco pardo amarelo negro

Escolaridade: analfabeto 1º grau incompleto 1º grau completo 2º grau incompleto

2º grau completo superior incompleto superior completo pós-graduação

Endereço: _____ N _____

Dados Complementares: _____

Bairro: _____ Cidade: _____

Estado: _____ Cep: _____ Telefone: (____) _____

E-mail: _____

Ocupação profissional: _____

Fatores de Risco:

1. Hipertensão arterial sim não
2. Diabetes sim não
3. Se sim para Diabetes, há quanto tempo? _____
4. Histórico Familiar de Diabetes sim não Parentesco: _____
5. Colesterol alterado sim não Último Colesterol Total: _____
Último LDL: _____
6. Triglicérides alterado sim não Último Triglicérides: _____
7. Tabagista sim não N cigarros/dia: _____
 Eventualmente Ex-fumante Parou há: _____
8. Antecedentes Familiares de Doença Arterial Coronariana sim não
9. Problema respiratório: sim não Quais: _____
10. Problema hepático: sim não Quais: _____
11. Problema renal: sim não Quais: _____
12. Hipertireoidismo: sim não 12. Hipotireoidismo: sim não

Antecedentes de Morbidades (não cardiovasculares):

1. Processo infeccioso ou inflamatório recente: sim Qual? _____ não

Hábitos:

1. Atividade Física sim não

Quantas vezes na semana: _____

Qual tipo de atividade física: _____

2. Bebida Alcoólica sim não Freqüente sim não Raramente sim não

3. Estresse sim não

4. Medicação em uso

Nenhum Diurético Estatinas Fibratos Anti-Hipertensivo

Vit. A Vit. C Vit. E Multivitaminas

Extratos Vegetais Óleo de peixe Antiinflamatórios não esteroidais

Anticoncepcional Oral Injetável Intradérmico

Outras medicações regulares Qual (is): _____

5. Infarto do Miocárdio sim não Data ___/___/_____

6. Alterações Gastrointestinais

() Pirose () Obstipação () Distensão () Flatulência () Diarréia

() Outros _____ () Não

7. Evacuações: () Diária () Altern.() > 2 dias () >4

8. Água: _____

9. Alergia alimentar: _____

APÊNDICE 3

PRESSÃO ARTERIAL

MEDIDAS	1ª Avaliação		Retorno		Retorno		Retorno		Retorno	
DATA	/ /		/ /		/ /		/ /		/ /	
Pressão mm/Hg										

OBS: _____

AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

MEDIDAS	1ª Avaliação	Retorno	Retorno	Retorno	Retorno	Retorno	Retorno
DATA	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
Peso Atual							
Estatura							
Circ. Abd							

OBS: _____

APÊNDICE 6

Tabela 12 – Efeito dos tratamentos nos parâmetros bioquímicos ácido úrico, uréia e creatinina.

	DLP sem Estatina			DLP Estatina		
	Ácido Úrico (mg/dL)	Uréia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	Ácido Úrico (mg/dL)	Uréia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)
<i>Chá Mate</i>						
Basal	4,1 ± 0,82 ^a	32,8 ± 9,70 ^a	0,9 ± 0,35 ^a	4,9 ± 1,18 ^a	35,9 ± 5,38 ^a	0,8 ± 0,15 ^a
20 dias	3,9 ± 0,85	31,3 ± 10,08	0,8 ± 0,18	4,9 ± 1,14	33,2 ± 7,96	0,9 ± 0,17
40 dias	3,9 ± 0,82	31,5 ± 7,05	0,8 ± 0,15	8,3 ± 10,14	35,3 ± 6,95	0,8 ± 0,18
60 dias	4,1 ± 0,86	34,3 ± 8,85	0,9 ± 0,19	5,1 ± 1,09	31,8 ± 9,72	0,9 ± 0,21
90 dias	4,1 ± 1,02	32,1 ± 9,32	0,8 ± 0,17	5,1 ± 0,82	33,0 ± 10,51	0,9 ± 0,15
<i>Aconselhamento Nutricional</i>						
Basal	4,6 ± 1,27 ^a	31,7 ± 8,05 ^a	0,7 ± 0,13 ^a	5,0 ± 1,49 ^a	41,4 ± 10,68 ^a	0,9 ± 0,45 ^a
20 dias	5,0 ± 1,38	30,2 ± 7,23	0,8 ± 0,14	5,1 ± 1,54	45,2 ± 15,73	1,0 ± 0,46
40 dias	4,9 ± 1,28	30,7 ± 10,37	0,8 ± 0,13	5,0 ± 1,67	40,8 ± 16,91	1,0 ± 0,52
60 dias	4,6 ± 1,48	29,7 ± 9,23	0,8 ± 0,12	5,1 ± 1,75	39,2 ± 18,35	0,9 ± 0,25
90 dias	3,9 ± 1,38	30,5 ± 10,02	0,8 ± 0,14	5,4 ± 1,29	46,7 ± 21,64	1,2 ± 0,53
<i>Chá Mate e Aconselhamento Nutricional</i>						
Basal	4,4 ± 1,12 ^a	29,4 ± 4,88 ^a	0,8 ± 0,39 ^a	4,9 ± 1,87 ^a	36,0 ± 13,15 ^a	0,9 ± 0,47 ^a
20 dias	4,6 ± 1,18	27,8 ± 6,07	0,9 ± 0,12	4,7 ± 1,90	32,5 ± 20,93	1,0 ± 0,52
40 dias	4,5 ± 0,90	29,4 ± 6,22	0,8 ± 0,15	4,7 ± 2,04	33,5 ± 16,87	0,9 ± 0,43
60 dias	4,4 ± 1,31	28,3 ± 5,62	0,8 ± 0,23	4,5 ± 1,90	31,4 ± 18,66	1,0 ± 0,47
90 dias	4,3 ± 0,83	28,7 ± 8,93	0,9 ± 0,11	4,9 ± 1,29	38,9 ± 26,68	1,0 ± 0,51

Os resultados estão expressos como média ± desvio-padrão. Número de participantes dislipidêmicos sem uso de estatina: Chá Mate = 23; Aconselhamento Nutricional = 26; Chá Mate e Aconselhamento Nutricional = 25. Número de participantes dislipidêmicos em uso de estatina: Chá Mate = 10; Aconselhamento Nutricional = 13; Chá Mate e Aconselhamento Nutricional = 10. Letras sobrescritas iguais na mesma coluna representam ausência de diferença significativa entre os valores basais (ANOVA). Os valores basais correspondem à média de três determinações com intervalos de 15 dias.

Tabela 13 – Efeito dos tratamentos nos parâmetros hepáticos.

	DLP sem Estatina				DLP Estatina			
	GGT (U/L)	ALP (kg) (U/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)	GGT (U/L)	ALP (kg) (U/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)
<i>Chá Mate</i>								
Basal	32,6 ± 14,75 ^a	78,5 ± 14,44 ^a	21,6 ± 7,89 ^a	40,3 ± 13,60 ^a	43,6 ± 29,54 ^a	75,9 ± 15,42 ^a	24,1 ± 4,52 ^a	46,9 ± 15,51 ^a
20 dias	31,4 ± 17,44	80,7 ± 14,47	22,3 ± 6,40	41,3 ± 11,96	46,6 ± 34,41	75,3 ± 17,25	24,5 ± 5,25	48,4 ± 13,73
40 dias	31,6 ± 16,05	79,9 ± 16,93	20,7 ± 4,47	39,3 ± 7,62	43,6 ± 23,62	79,3 ± 16,47	24,5 ± 6,42	46,5 ± 15,65
60 dias	31,9 ± 16,97	77,6 ± 16,41	21,0 ± 4,39	41,7 ± 11,34	35,9 ± 19,28	80,3 ± 20,88	23,6 ± 5,10	46,6 ± 15,95
90 dias	38,8 ± 43,53	82,3 ± 19,60	21,0 ± 6,93	41,7 ± 10,67	28,8 ± 8,18	74,5 ± 19,41	24,3 ± 3,98	43,8 ± 12,81
<i>Aconselhamento Nutricional</i>								
Basal	35,8 ± 45,29 ^a	79,3 ± 20,32 ^a	20,8 ± 3,56 ^a	39,6 ± 9,61 ^a	36,5 ± 21,97 ^a	70,3 ± 16,25 ^a	23,9 ± 4,97 ^a	43,5 ± 10,38 ^a
20 dias	26,4 ± 8,24	78,9 ± 20,39	21,6 ± 4,65	39,3 ± 9,47	39,5 ± 20,74	69,4 ± 14,23	25,8 ± 6,94	47,2 ± 15,49
40 dias	26,0 ± 8,77	79,1 ± 18,14	20,5 ± 5,79	41,5 ± 8,00	35,9 ± 23,57	67,2 ± 14,16	23,5 ± 3,85	46,1 ± 8,89
60 dias	26,0 ± 9,66	80,6 ± 17,32	21,6 ± 6,05	45,2 ± 12,44	34,9 ± 25,05	66,7 ± 16,56	26,8 ± 7,57	55,4 ± 11,90
90 dias	24,8 ± 6,52	82,4 ± 15,78	21,7 ± 7,44	43,4 ± 11,01	37,6 ± 26,64	69,4 ± 14,28	26,1 ± 11,03	52,8 ± 20,36
<i>Chá Mate e Aconselhamento Nutricional</i>								
Basal	34,5 ± 18,56 ^a	84,3 ± 18,14 ^a	22,5 ± 5,40 ^a	40,0 ± 9,36 ^a	30,3 ± 10,26 ^a	64,2 ± 16,43 ^a	26,2 ± 9,81 ^a	43,1 ± 11,53 ^a
20 dias	32,3 ± 15,42	86,8 ± 23,06	21,5 ± 5,75	39,2 ± 6,77	27,9 ± 10,23	67,4 ± 17,44	26,7 ± 10,34	44,9 ± 9,71
40 dias	28,5 ± 7,97	83,6 ± 16,53	22,1 ± 6,16	41,0 ± 10,99	25,6 ± 6,78	68,9 ± 15,06	24,5 ± 2,80	43,7 ± 4,67
60 dias	26,5 ± 10,24	86,4 ± 18,22	23,8 ± 6,56	43,5 ± 9,92	27,7 ± 7,75	69,6 ± 17,87	26,9 ± 9,57	52,7 ± 7,98
90 dias	24,7 ± 7,31	86,5 ± 17,32	19,9 ± 3,86	39,8 ± 7,68	30,3 ± 8,17	70,2 ± 16,57	24,4 ± 5,00	47,9 ± 8,28

Os resultados estão expressos como média ± desvio-padrão. Número de participantes dislipidêmicos sem uso de estatina: Chá Mate = 23; Aconselhamento Nutricional = 26; Chá Mate e Aconselhamento Nutricional = 25. Número de participantes dislipidêmicos em uso de estatina: Chá Mate = 10; Aconselhamento Nutricional = 13; Chá Mate e Aconselhamento Nutricional = 10. Letras sobrescritas iguais na mesma coluna representam ausência de diferença significativa entre os valores basais (ANOVA). Os valores basais correspondem à média de três determinações com intervalos de 15 dias.

ANEXO A



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão
Comitê de Ética na Pesquisa em Seres Humanos

CERTIFICADO N° 109

O Comitê de Ética na Pesquisa em Seres Humanos (CEPSH) da Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA N.º0584/GR/99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o contido no Regimento Interno do CEPSH, **CERTIFICA** que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP.

APROVADO

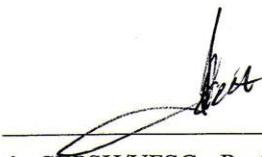
PROCESSO: 140/08 FR- 199809

TÍTULO: Efeito hipocolesterolêmico, hipoglicêmico, anti-inflamatório e antioxidante da erva-mate (Ilex paraguariensis) em seres humanos.

AUTORES: Edson Luiz da Silva, Elizabeth Wazlawik, Patrícia Faria Di Pietro, Aliny Stefanuto, Graziela A. Klein e Bruna C. B. Boaventura, Elayne Cristina de Moraes.

DEPARTAMENTOS: Análises Clínicas e Nutrição/CCS/UFSC.

FLORIANÓPOLIS, 30 de junho de 2008.



Coordenador do CEPSH/UFSC - Prof.º Washington Portela de Souza