



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO
MESTRADO EM NUTRIÇÃO

**EFEITO DA INGESTÃO DE MATE SOLÚVEL
(*Ilex paraguariensis*) EM
MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO,
PERFIL GLICÊMICO E
COMPOSIÇÃO CORPORAL
DE ADOLESCENTES:
ENSAIO CLÍNICO, CONTROLADO E RANDOMIZADO**

Orientador: Prof. Dr. Edson Luiz da Silva

Mestranda: Ivana Florencio Moreira

Florianópolis – SC
Dezembro de 2016

IVANA FLORENCIO MOREIRA

**EFEITO DA INGESTÃO DE MATE SOLÚVEL
(*Ilex paraguariensis*) EM
MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO,
PERFIL GLICÊMICO E
COMPOSIÇÃO CORPORAL
DE ADOLESCENTES:
ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO E RANDOMIZADO**

Dissertação ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina em cumprimento a requisito para a obtenção do título de Mestre em Nutrição, área de concentração Nutrição Clínica, linha de pesquisa Bioquímica da Nutrição, sob orientação do Professor Doutor Edson Luiz da Silva.

Florianópolis – SC
Dezembro de 2016

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

Moreira, Ivana

EFEITO DA INGESTÃO DE MATE SOLÚVEL (*Ilex paraguariensis*) EM MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO, PERFIL GLICÊMICO E COMPOSIÇÃO CORPORAL DE ADOLESCENTES: ENSAIO CLÍNICO, CONTROLADO E RANDOMIZADO / Ivana Moreira ; orientador, Edson Luiz da Silva - Florianópolis, SC, 2016.

174 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós Graduação Multidisciplinar em Saúde.

Inclui referências

1. Saúde. 2. Adolescentes. 3. obesidade. 4. *Ilex paraguariensis*. 5. estresse oxidativo. I. Luiz da Silva, Edson. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação Multidisciplinar em Saúde. III. Título.

IVANA FLORENCIO MOREIRA

**EFEITO DA INGESTÃO DE MATE SOLÚVEL
(*Ilex paraguariensis*) EM MARCADORES DE ESTRESSE
OXIDATIVO, PERFIL GLICÊMICO E COMPOSIÇÃO
CORPORAL DE ADOLESCENTES:
ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO E RANDOMIZADO**

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

Florianópolis, 19 de dezembro de 2016

Prof^ª Patrícia Faria Di Pietro, Dra.
Coordenadora do Curso

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

Banca Examinadora:

Prof.^a Fabíola Filippin Monteiro, Dra.
PPGFAR-UFSC

Prof.^a Elisabeth Wazlawik, Dra.
PPGN-UFSC

Prof.^a Leticia Carina Ribeiro da Silva, Dra.
PPGN-UFSC

*Dedico este trabalho a Deus e aos meus pais,
principais responsáveis por
essa conquista.*

AGRADECIMENTOS

Ao professor *Edson Luiz da Silva* por me proporcionar a oportunidade de realizar esse trabalho. Pela atenção e excelência em suas correções e sugestões. Pela paciência em me orientar e, especialmente, pelas lições por ele transmitidas, que servirão de inspiração para minha vida profissional e pessoal.

A *Deus, meu mentor e protetores espirituais* por me protegerem e inspirarem ao longo desta trajetória, especialmente durante as várias madrugadas de trabalho no laboratório e em casa.

Aos meus pais *Aquilete e Ivan*, meu porto seguro, pela compreensão, amor e carinho em todos os momentos. Por me proporcionarem, com muita garra e esforço, a oportunidade de buscar o único tesouro que jamais será usurpado, o conhecimento. Ao meu irmão *Luan* pelo companheirismo e auxílio nessa jornada. Aos meus queridos “presentes da UFSC” *Cinthia Corrêa e Angela Teodósio* pela amizade, parceria, companheirismo em todos os momentos e por tornarem mais prazerosa essa jornada.

Às companheiras de mestrado *Jéssica, Clarice, Tatiane, Júlia e Tailane* por todos os momentos de aprendizado e alegria.

À minha colega de projeto de pesquisa *Roberta Caetano*, por seus esforços e competência na realização deste feito.

Aos meus colegas do Laboratório de Pesquisa em Lipídios, Antioxidantes e Aterosclerose: *Taís, Mariana, Sabrina, Andreia, Tatiana, Heloísa, Fernanda, Alyne*, pelo companheirismo e auxílio na rotina de atividades do laboratório.

À diretora *Rosângela* do Colégio Maria Luíza de Melo por consentir e proporcionar condições necessárias para a realização do presente estudo. E aos alunos voluntários e familiares, pelo esforço, dedicação e disciplina durante todo o período do estudo. Sem eles nada disto seria possível.

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

Aos membros da banca, por prontamente aceitarem o convite para contribuírem no aperfeiçoamento desta obra.

Ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição, por possibilitar a concretização desta obra e aos professores deste, por todos os ensinamentos e vivências durante estes dois anos.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal e Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de estudo.

À empresa Mate Leão, pelo fornecimento do mate solúvel.

A todos que, de alguma maneira, contribuíram para a realização desta conquista. Muito obrigada!

Ivana F. Moreira.

*“O aprendizado é impossível sem o direito de errar
e sem uma longa tolerância para o estado de dúvida.”*

- Olavo de Carvalho

RESUMO

A obesidade e o sobrepeso apresentam forte associação com o estresse oxidativo e com alterações no perfil glicêmico, aumentando o risco cardiometabólico, particularmente, em crianças e adolescentes. Neste contexto, estratégias terapêuticas dietéticas que possam prevenir ou minimizar as complicações da obesidade infanto-juvenil são recomendadas, inclusive, pelo uso da erva mate (*Ilex paraguariensis*), espécie vegetal rica em compostos antioxidantes e anti-inflamatórios, com propriedades hipoglicêmicas e antiobesidade. Assim, o objetivo do presente estudo foi verificar o efeito do consumo de mate tostado solúvel em adolescentes do município de São José-SC em marcadores séricos de estresse oxidativo e do perfil glicêmico e nos indicadores da composição corporal. O efeito da ingestão de mate solúvel nas variáveis de consumo alimentar também foi avaliado. Participaram do estudo 76 estudantes (69,7% meninas), com idade entre 13 e 17 anos, randomizados em grupo controle (GC; n = 37) e grupo mate (GM; n = 39). Os participantes de cada grupo foram, ainda, estratificados pelo estado nutricional em eutróficos, com sobrepeso e obesos, de acordo com o índice de massa corporal (IMC) e escore-Z. Os estudantes do GC e GM foram orientados a ingerir, respectivamente, as doses de 0,1 e 1,0 g de mate solúvel em 200 mL de água, três vezes ao dia, durante 60 dias. No período basal e após 7, 30 e 60 dias, após jejum de 10-12 h, amostras de sangue foram coletadas para as medidas da capacidade antioxidante total (TAC), estado oxidante total (TOS), paroxonase-1 (PON-1), glicose e insulina. Os parâmetros antropométricos IMC, escore-Z e circunferência da cintura (CC) foram avaliados nos períodos basal, 30 e 60 dias, enquanto os percentuais de gordura corporal (%GC) e de massa magra corporal (MM) foram avaliados por bioimpedância no início e fim do estudo. Para detectar os efeitos do consumo do mate tostado, foram aplicados os testes ANOVA-RM e teste complementar de Tukey ou teste de Friedman e teste de Dunn, dependendo da distribuição dos dados. Diferenças entre o estado nutricional foram detectadas pela ANOVA e teste de Tukey ou Kruskal-Wallis e teste de Dunn. As comparações intergrupos foram realizadas por meio dos testes *t* de Student ou Mann-Whitney. As associações das variáveis foram determinadas pelo teste de correlação de Spearman. Para todas as análises, $p < 0,05$ foi considerado significativo. Com base nos resultados, a ingestão de 3 g diários de mate solúvel durante 30 e 60 dias promoveu aumentos significativos nos valores da TAC e na atividade da enzima

antioxidante PON-1, em comparação ao GC ou aos respectivos períodos basais ($p < 0,05$). Aumento da PON-1 também foi observado após 7 dias de consumo de 3 g do mate solúvel ($p < 0,05$). O consumo de mate solúvel preveniu a elevação de TOS após 60 dias ($p < 0,05$). Em geral, não houve alterações significativas entre indivíduos eutróficos, com sobrepeso ou obesos. Em relação ao perfil glicêmico, o consumo de 3 g de mate solúvel por 30 e 60 dias contribuiu para minimizar as elevações nas concentrações de glicose sérica e de insulina e nos valores de HOMA-IR (que avalia a resistência à insulina), para manter a atividade das células β e para prevenir a diminuição da sensibilidade à insulina, em comparação aos adolescentes do GC ($p < 0,05$). Estudantes eutróficos, com sobrepeso ou obesos apresentaram a mesma resposta ao mate solúvel. Nas variáveis antropométricas, o consumo de mate solúvel durante 30 e 60 dias pelos adolescentes do GM diminuiu o peso corporal, o escore-Z (1,1 e 9,9%, respectivamente, $p < 0,05$) e a CC, principalmente nos adolescentes obesos, e contribuiu para minimizar a elevação no %GC e a redução na MM, em relação aos estudantes do GC ($p < 0,05$). Nos indivíduos do GC, a variação no IMC foi associada à variação nos valores de TOS ($r = 0,387$ e $p = 0,017$). Após os 60 dias, o consumo diário de mate solúvel diminuiu a ingestão de calorias totais, gorduras totais e ácidos graxos saturados em comparação ao GC. Em conclusão, o consumo diário de mate tostado solúvel por adolescentes, independente do estado nutricional, aumentou as defesas antioxidantes, modulou favoravelmente marcadores do perfil glicêmico e da composição corporal. Sugere-se, assim, que a erva mate possa ser importante constituinte dietético para adolescentes, sobretudo aqueles com excesso de peso.

Palavras-chaves: Adolescentes, obesidade, sobrepeso, erva mate, *Ilex paraguariensis*, estresse oxidativo, resistência à insulina.

ABSTRACT

Obesity and overweight are strongly associated with oxidative stress and with changes in the glycemic profile, increasing the cardiometabolic risk, particularly in children and adolescents. In this context, dietary therapeutic strategies that may prevent or minimize the complications of childhood obesity are recommended, including the use of the Yerb mate (*Ilex paraguariensis*), a plant species rich in antioxidant and anti-inflammatory compounds, with hypoglycemic and antiobesity properties. Therefore, the objective of the present study was to verify the effect of the consumption of soluble roasted mate in adolescents of the São José city, SC, on serum indicators of oxidative stress and glycemic profile and on body composition indicators. The effect of ingesting soluble mate on food consumption variables was also evaluated. A total of 76 students (69.7% girls), ages 13 to 17 y, were randomly assigned to a control group (CG; n = 37) and mate group (MG; n = 39). The participants of each group were also stratified by nutritional status in eutrophic, overweight and obese according to body mass index (BMI) and Z-score. CG and MG students were instructed to ingest doses of 0.1 and 1.0 g of soluble mate in 200 mL of water, respectively, three times a day for 60 days, respectively. During the beginning and after 7, 30 and 60 days, blood samples were collected after 10-12 h fasting, for the serum measurement of total antioxidant capacity (TAC), total oxidant status (TOS), paroxonase-1 (PON-1) activity, glucose and insulin. The anthropometric parameters BMI, Z-score and waist circumference (WC) were evaluated in the beginning and after 30 and 60 days, while the body fat (%BF) and body mass (BM) percentages were evaluated by bioimpedance in the beginning and at the end of study. In order to detect the effects of the soluble mate consumption, ANOVA-RM tests and Tukey complementary test or Friedman test and Dunn test were applied, depending on the distribution of data. Differences between nutritional status were detected by ANOVA and Tukey or Kruskal-Wallis test and Dunn's test. Intergroup comparisons were performed using the Student *t* or Mann-Whitney tests. The associations of the variables were determined by the Spearman correlation test. For all tests, $p < 0.05$ was considered significant. Based on the results, the intake of 3 g daily of soluble mate for 30 and 60 days promoted significant increases in TAC values and in the activity of the antioxidant enzyme PON-1, in comparison to the CG or to the respective baseline periods ($p < 0.05$). Increased PON-1 was also observed after 7 days of consumption of 3 g of soluble mate ($p < 0.05$). The consumption of soluble mate prevented

the elevation of TOS after 60 days ($p < 0.05$). In general, there were no significant changes between eutrophic, overweight or obese individuals. Regarding the glycemic profile, the consumption of 3 g of soluble mate for 30 and 60 days contributed to minimize elevations in serum glucose and insulin concentrations and in HOMA-IR values (which measures insulin resistance), to maintain B-cell activity and to prevent decreased insulin sensitivity, compared to CG adolescents ($p < 0.05$). Eutrophic, overweight or obese students presented the same response to soluble mate. In the anthropometric variables, consumption of mate soluble during 30 and 60 days by MG adolescents decreased body weight, Z-score (1.1 and 9.9%, respectively, $p < 0.05$) and WC, mainly in obese adolescents, and contributed to minimize the increase of %BF and the reduction of BM, in relation to the CG students ($p < 0.05$). In CG subjects, variation in BMI was associated with variation of TOS values ($r = 0.387$ and $p = 0.017$). After 60 days, the daily consumption of soluble mate decreased the intake of total calories, total fats and saturated fatty acids, compared to CG. In conclusion, daily consumption of roasted soluble mate by adolescents, regardless of nutritional status, increased antioxidant defenses and favorably modulated biomarkers of glycemic profile and body composition. It is suggested, therefore, that yerba mate can be an important dietary constituent for adolescents, especially those with excess weight.

Key words: Adolescents, obesity, overweight, mate, *Ilex paraguariensis*, oxidative stress, insulin resistance.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Estruturas botânicas da erva mate.....	55
Figura 2 Diagrama da produção de diversos produtos de erva mate (BERTÉ, 2011).	56
Figura 3 Variação absoluta na capacidade antioxidante total (TAC) após 7 dias de tratamento em relação aos respectivos valores basais. Os resultados estão expressos em média \pm desvio-padrão. * $p < 0,001$ comparado aos adolescentes obesos do GC (ANOVA e teste complementar de Tukey) # $p < 0,003$ comparado ao respectivo basal (ANOVA para medidas repetidas e teste complementar de Tukey).....	90
Figura 4 Variação absoluta nos valores do estado oxidante total (TOS) após 7 dias de tratamento em relação aos respectivos valores basais. Os resultados estão expressos em média \pm desvio-padrão.....	91
Figura 5 Variação absoluta na atividade paroxonase da PON-1 em relação aos respectivos valores basais, após 7 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P25;P75. * $p < 0,004$ comparado aos indivíduos obesos do GC (Kruskal-Wallis e teste complementar de Dunn); # $p < 0,001$ comparado ao respectivo basal (Friedman e teste de Dunn).....	93
Figura 6 Variação absoluta na atividade aril-esterase da PON-1 em relação aos respectivos valores basais, após 7 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P25;P75. Ausência de diferenças significativas (teste Kruskal-Wallis).	94
Figura 7 Variação absoluta nos valores de atividade lactonase da PON-1 após 7 dias de tratamento em relação aos respectivos valores basais. Os resultados estão expressos em média \pm desvio-padrão. Ausência de diferenças significativas (teste Kruskal-Wallis).	95
Figura 8 Variação absoluta na atividade aril-esterase da PON-1 em relação aos respectivos valores basais, após 30 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P25; P75. * $p < 0,010$ comparado aos indivíduos eutróficos e obesos do GC (Kruskal-Wallis e teste complementar de Dunn) e aos respectivos valores basais (Friedman e teste de Dunn); # $p = 0,009$ comparado aos adolescentes eutróficos e obesos do GM (Kruskal-Wallis e teste complementar de Dunn).	96
Figura 9 Variação absoluta na atividade paroxonase da PON-1 em relação aos respectivos valores basais, após 60 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P25; P75. * $p < 0,035$ comparado aos indivíduos eutróficos e com sobrepeso do GC (Kruskal-Wallis e teste complementar de Dunn).....	97

Figura 10 Variação absoluta na atividade aril-esterase da PON-1 em relação aos respectivos valores basais, após 60 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P25; P75. * $p < 0,006$ comparado aos indivíduos obesos do GC (Kruskal-Wallis e complementar de Dunn); # $p < 0,001$ comparado aos respectivos valores basais (Friedman e teste de Dunn).	98
Figura 11	99
Figura 12 Correlação de Spearman (A) entre a variação na atividade lactonase da PON-1 e a variação do percentual de gordura corporal nos indivíduos no GM e (B) entre a variação dos valores de IMC e a variação nos valores de TOS no GC durante os 60 dias de estudo.	99
Figura 13 Variação absoluta na concentração de glicose sérica em relação aos respectivos valores basais, após 30 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P25-P75. Sem diferença significativa nas comparações entre os grupos ou entre estado nutricional no mesmo grupo (Teste de Kruskal-Wallis); * $p < 0,005$ e # $p < 0,05$ comparado aos respectivos valores basais (Teste de Friedman e teste complementar de Dunn).	103
Figura 14 Variação absoluta na concentração de insulina sérica (A), nos valores de HOMA-IR (B) e na Sensibilidade à Insulina. Os resultados estão expressos em mediana e P25-P75. Sem diferença significativa nas comparações entre os grupos ou entre estado nutricional no mesmo grupo (Teste de Kruskal-Wallis); * $p < 0,05$ comparado aos respectivos valores basais (Teste de Friedman e teste complementar de Dunn).	104
Figura 15 Sensibilidade à Insulina em relação aos respectivos valores basais, após 30 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P25-P75. Sem diferença significativa nas comparações entre os grupos ou entre estado nutricional no mesmo grupo (Teste de Kruskal-Wallis); * $p < 0,05$ comparado aos respectivos valores basais (Teste de Friedman e teste complementar de Dunn).	105
Figura 16 Variação absoluta nos valores de atividade das células β em relação aos respectivos valores basais, após 30 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P25-P75. # $p < 0,05$ comparado aos respectivos estudantes do GC (Teste de Kruskal-Wallis); * $p < 0,05$ comparado aos respectivos valores basais (Teste de Friedman e teste complementar de Dunn).	106
Figura 17 Variação absoluta na concentração de glicose sérica em relação aos respectivos valores basais, após 60 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P ₂₅ -P ₇₅ . Sem diferença significativa nas comparações entre os grupos ou entre estado nutricional no mesmo grupo (Teste de Kruskal-Wallis); * $p < 0,004$	

comparado ao respectivo basal (Teste de Friedman e teste complementar de Dunn); #p<0,05 comparado ao respectivo estado nutricional do grupo controle (Kruskal-Wallis e teste de Dunn).	107
Figura 18 Variação absoluta nos valores de HOMA-IR (A) e na concentração de insulina sérica (B), em relação aos respectivos valores basais, após 60 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P25-P75. *p<0,05 comparado ao respectivo basal (Teste de Friedman e teste complementar de Dunn); #p<0,05 comparado ao respectivo estado nutricional do grupo controle (Kruskal-Wallis e teste de Dunn).	108
Figura 19 Variação absoluta nos valores sensibilidade à insulina (A) e na atividade das células β (B), em relação aos respectivos valores basais, após 60 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P25-P75. *p<0,05 comparado ao respectivo basal (Teste de Friedman e teste complementar de Dunn); #p<0,004 comparado ao respectivo estado nutricional do grupo controle (Kruskal-Wallis e teste de Dunn).	109
Figura 20 Variação absoluta na concentração de hemoglobina glicada sérica em relação aos respectivos valores basais, após 60 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P25-P75. Sem diferença significativa nas comparações entre os grupos ou entre estado nutricional no mesmo grupo (Teste de Kruskal-Wallis); *p<0,05 comparado ao respectivo basal (Teste de Friedman e teste complementar de Dunn).	110
Figura 21 Variação absoluta nos valores da circunferência da cintura (cm) em relação aos respectivos valores basais, após 30 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P25-P75. *p<0,05 comparado aos respectivos valores basais (Teste de Friedman e teste complementar de Dunn).	115
Figura 22 Variação absoluta nos valores do peso corporal (kg) em relação aos respectivos valores basais, após 60 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P25-P75. #p<0,05 comparado aos respectivos estudantes obesos do GC (Kruskal-Wallis e teste complementar de Dunn); *p<0,05 comparado aos respectivos valores basais (Teste de Friedman e teste complementar de Dunn).	116
Figura 23 Variação absoluta nos valores do IMC (kg/m ²) em relação aos respectivos valores basais, após 60 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P ₂₅ -P ₇₅ . #p<0,05 comparado aos respectivos estudantes obesos do GC (Kruskal-Wallis e teste complementar de Dunn); *p<0,05 comparado aos respectivos valores basais (Teste de Friedman e teste complementar de Dunn).	117

Figura 24 Variação absoluta nos valores do escore Z (DP: desvio-padrão) em relação aos respectivos valores basais, após 60 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P₂₅-P₇₅. #p<0,05 comparado aos respectivos estudantes obesos do GC e aos estudantes eutróficos do GM; §p<0,05 comparado aos estudantes com sobrepeso ou obesos (Kruskal-Wallis e teste complementar de Dunn); *p<0,05 comparado aos respectivos valores basais (Teste de Friedman e teste de Dunn). 118

Figura 25 Variação absoluta nos valores da circunferência da cintura (cm) em relação aos respectivos valores basais, após 60 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P₂₅-P₇₅. #p<0,05 comparado aos respectivos estudantes do GC (Kruskal-Wallis e teste complementar de Dunn); *p<0,05 comparado aos respectivos valores basais (Friedman e teste complementar de Dunn). 119

Figura 26 Variação absoluta nos valores de gordura corporal (%) e (B) massa magra corporal em relação aos respectivos valores basais, após 60 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P₂₅-P₇₅. #p<0,05 comparado aos respectivos estudantes do GC (Kruskal-Wallis e teste complementar de Dunn); *p<0,05 comparado aos respectivos valores basais (Friedman e teste complementar de Dunn). 120

Figura 27 Variação absoluta na capacidade antioxidante total (A), estado oxidante total (B), atividade paroxonase da PON-1 (C), em relação aos respectivos valores basais, após 60 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em media de desvio padrão ou mediana e P₂₅; P₇₅. Não houve diferenças significativas (ANOVA; ANOVA para medidas repetidas e teste complementar de Tukey ou Kruskal-Wallis; Friedman). 165

Figura 28 Variação atividade lactonase da PON-1 (A) em relação aos respectivos valores basais, após 30 dias de tratamento; Variação absoluta na capacidade antioxidante total (B), atividade lactonase da PON-1 (C) em relação aos respectivos valores basais, após 60 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em media de desvio padrão ou mediana e P₂₅; P₇₅. Não houve diferenças significativas (ANOVA; ANOVA para medidas repetidas e teste complementar de Tukey ou Kruskal-Wallis; Friedman). 166

Figura 29 Variação absoluta no peso corporal (kg) (A), escore Z (DP) (B), após 60 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em media de desvio padrão ou mediana e P₂₅; P₇₅. Não houve diferenças significativas (ANOVA; ANOVA para medidas repetidas e teste complementar de Tukey ou Kruskal-Wallis; Friedman). 167

LISTAS DE ESQUEMAS

Esquema 1 Fluxograma das etapas da coleta de dados.....	96
--	----

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 Teor de compostos fenólicos totais, de ácidos fenólicos e de saponinas totais presentes no mate solúvel.	80
Tabela 2 Descrição das características biodemográficas dos adolescentes no período basal. São José (SC), 2015-2016.	81
Tabela 3 Valores dos parâmetros hematológicos e bioquímicos séricos dos adolescentes no período basal. São José (SC), 2015-2016.	83
Tabela 4 Valores dos marcadores de estresse oxidativo nos indivíduos do grupo controle e mate no período basal e após 7, 30 e 60 dias de consumo de mate solúvel. São José (SC), 2015-2016.	85
Tabela 5 Valores de marcadores de estresse oxidativo nos indivíduos dos grupos mate e controle conforme o estado nutricional no período basal. São José (SC), 2015-2016.	88
Tabela 6 Valores dos parâmetros do perfil glicêmico em adolescentes do grupo controle e mate no período basal e após sete dias, 30 dias e 60 dias de consumo de mate solúvel. São José (SC), 2015-2016.	101
Tabela 7 Valores do perfil glicêmico nos indivíduos dos grupos mate e controle conforme o estado nutricional no período basal. São José (SC), 2015-2016.	102
Tabela 8 Medidas antropométricas nos indivíduos dos grupos controle e mate no período basal e após 30 e 60 dias de consumo de mate solúvel. São José (SC), 2015-2016.	112
Tabela 9 Valores dos parâmetros antropométricos nos indivíduos dos grupos mate conforme o estado nutricional no período basal. São José (SC), 2015-2016.	113
Tabela 10 Valores dos parâmetros antropométricos nos indivíduos dos grupos controle conforme o estado nutricional no período basal. São José (SC), 2015-2016.	114
Tabela 11 Descrição dos parâmetros de consumo alimentar nos indivíduos do grupo controle (GC) e mate (GM) no período basal e após 60 dias de estudo. São José (SC), 2015.	123
Tabela 12 Valores de correlação entre a variação relativa ($\Delta\%$) dos marcadores de estresse oxidativo, parâmetros de perfil glicêmico, composição corporal e variação relativa ($\Delta\%$) do consumo alimentar do Grupo mate (GM). São José.	124
Tabela 13 Valores de correlação entre a variação relativa ($\Delta\%$) dos marcadores de estresse oxidativo, parâmetros de perfil glicêmico, composição corporal e variação relativa ($\Delta\%$) do consumo alimentar do Grupo Controle (GC). São José.	125

Tabela 14 Valores de correlação entre a variação relativa ($\Delta\%$) dos parâmetros de perfil glicêmico e variação relativa ($\Delta\%$) dos marcadores de composição corporal do grupo mate (GM) e do grupo controle (GC). São José (SC), 2015-2016..... 125

LISTA DAS PRINCIPAIS ABREVIATURAS E SIGLAS

- % β - Atividade das células β -pancreáticas
- %G - Percentual de gordura corporal
- 5-CQA - Ácido 5-caffeoilquínico
- ABESCO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica
- AGMI - Ácido graxo monoinstaurado
- AGPI - Ácido graxo poliinsaturado
- AGL - Ácidos graxos saturados livres
- ATP - Adenosina trifosfato
- BIA - Bioimpedância elétrica
- CAT - Catalase
- CC - Circunferência da cintura
- CGA - Ácido clorogênico
- CLAE - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
- CT - Colesterol total
- CTE - Cadeia de transporte de elétrons
- DCV - Doença cardiovascular
- DM2 - Diabetes *mellitus* tipo 2
- DNA - Ácido desoxiribonucleico
- EA - Etapa de amostragem
- EI - Etapa de intervenção
- ERN - Espécies reativas de nitrogênio
- EO - Estresse Oxidativo
- ERO - Espécies reativas de oxigênio
- GC - Grupo Controle
- GLUT-4 - Transportadores de Glicose 4
- GH - Hormônio de crescimento
- GM - Grupo Mate
- GPx - Glutaciona Peroxidase
- GR - Glutaciona Redutase
- GSH - Glutaciona Reduzida
- GSSG - Glutaciona Oxidada
- GST - Glutaciona -S-Transferase
- HO \cdot - Radical hidroxila
- H₂O₂ - Peróxido de Hidrogênio
- HO₂ \cdot - Radical hidroperoxila
- HbA_{1c} - Hemoglobina glicada
- HCl - Ácido Clorídrico
- HDL-c - Colesterol da lipoproteína de alta densidade

HOMA-IR - Índice de Resistência à Insulina
HNO₂ - Ácido Nitroso
HO₂[•] - Radical hidroperoxila
HOCL - Ácido Hipocloroso
IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IGF-1 - Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IMC - Índice de massa corporal
LDL - Lipoproteína de Baixa Densidade
LDL-c - Colesterol da Lipoproteína de Baixa Densidade
LOOH - Hidroperóxidos lipídicos
Na₂F-EDTA - Fluoreto de Sódio e Ácido Etilenoaminoacético
NADPH - Nicotinamida-adenina-fosfato-dinucleotídeo reduzido
NO[•] - Óxido nítrico
NO₂[•] - Dióxido de nitrogênio
NOS - Óxido nítrico sintase
NOX - Complexo de enzimas Nicotinamida-adenina-fosfato-dinucleotídeo Oxidase
NOX₄ - NADPH oxidase 4
OMS - Organização Mundial da Saúde
O₂^{•-} - Radical Superóxido
HO[•] - Radical Hidroxila
OMS - Organização Mundial da Saúde
ONOO⁻ - Peroxinitrito
ONOOH - Ácido Peroxinitroso
PA - Pressão Arterial
POF - Pesquisa de Orçamentos Familiares
PON-1 - Paroxonase-1
PON-2 - Paroxonase-2
QUICKI - Estimativa da Sensibilidade à Insulina
RI - Resistência à Insulina
RNAm - Ácido Ribonucleico mensageiro
RO[•] - Radical Alcoxila
SBC - Sociedade Brasileira de Cardiologia
SBP - Sociedade Brasileira de Pediatria
SI - Sensibilidade à insulina
SDA - Sistema defesa antioxidante
SOD - Superóxido Dismutase
TAB - Tecido Adiposo Branco
TAC - Capacidade Antioxidante Total
TALE - Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TAM - Tecido Adiposo Marrom

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TG - Triglicérides

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral alfa

TOS - Estado Oxidante Total

UCP - Proteína desacopladora

VLDL - Lipoproteína de Densidade Muito Baixa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	32
1.1 INSERÇÃO DO ESTUDO	32
1.2 APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA	32
2. OBJETIVOS	36
2.1 OBJETIVO GERAL	36
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
3. REVISÃO DA LITERATURA	38
3.1 EPIDEMIOLOGIA DA OBESIDADE NA POPULAÇÃO INFANTO-JUVENIL.....	38
3.2 ADOLESCÊNCIA	39
3.3 FISIOPATOLOGIA DA OBESIDADE.....	39
3.4 ESTRESSE OXIDATIVO NA OBESIDADE	41
3.5 ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO E DE NITROGÊNIO E INTERMEDIÁRIOS REATIVOS	44
3.6 ALTERAÇÕES NO METABOLISMO GLICÊMICO NA ADOLESCÊNCIA	46
3.7 SISTEMA ANTIOXIDANTE.....	50
3.8 PAROXONASE-1.....	51
3.9 ABORDAGENS TERAPÊUTICAS	53
3.10 ERVA MATE (<i>ILEX PARAGUARIENSIS</i>).....	54
3.10.1 Processamento agroindustrial da erva mate	55
3.10.2 Atividade antioxidante da erva mate	57
4. MATERIAIS E MÉTODOS	64
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	64
4.2 DEFINIÇÃO DO TAMANHO DE AMOSTRA	64
4.3 PROTOCOLO EXPERIMENTAL	64
4.3.2 Etapa de intervenção	65
4.4 ASPECTOS ÉTICOS	66
4.5 INSTRUMENTOS, TÉCNICAS E PROCESSO DE COLETA DE DADOS	66
4.5.1 Avaliação antropométrica e composição corporal	67
4.5.2 Determinação do estágio de maturação puberal	69
4.5.3 Avaliação do consumo alimentar	69
4.6 CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA DO MATE SOLÚVEL.....	70
4.6.1 Determinação de compostos fenólicos totais	70
4.6.2 Determinação de ácidos fenólicos	70
4.6.3 Determinação de saponinas totais	71
4.6.4 Determinação da capacidade antioxidante total	71
4.7 ANÁLISES LABORATORIAIS BIOQUÍMICAS	72

4.7.1 Determinação dos marcadores do estresse oxidativo.....	72
4.7.1.1 Estado oxidante total (TOS).....	72
4.7.1.2 Capacidade antioxidante total (TAC).....	72
4.7.1.3 Atividade sérica da enzima antioxidante paroxonase-1 (PON-1)	73
4.7.2 Análise laboratorial da glicose	74
4.7.3 Análise laboratorial da insulina.....	74
4.7.4 Hemoglobina glicada (HbA1C).....	75
4.7.5 Determinação dos índices derivados da glicemia e insulinemia	75
4.7.5.1 Estimativa da resistência à insulina (HOMA-IR)	75
4.7.5.2 Estimativa da sensibilidade à insulina (SI) e atividade das células β pancreáticas (%β).....	75
4.7.6 Demais ensaios bioquímicos de rotina.....	76
5. RESULTADOS	80
5.1 CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA DO MATE SOLÚVEL.....	80
5.2 CARACTERÍSTICAS BIODEMOGRÁFICAS DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO	80
5.3 EFEITO DA INGESTÃO DE MATE SOLÚVEL NOS MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO	84
5.4 EFEITO DA INGESTÃO DE MATE SOLÚVEL NO PERFIL GLICÊMICO	100
5.5 EFEITO DA INGESTÃO DE MATE SOLÚVEL NOS PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS.....	111
5.6 ANÁLISE DOS PARÂMETROS DE CONSUMO ALIMENTAR APÓS O CONSUMO DO MATE SOLÚVEL	121
6. DISCUSSÃO.....	104
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	120
7.1 CONCLUSÕES	120
7.2 RECOMENDAÇÕES	120
7.3 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	121
REFERÊNCIAS.....	124
APÊNDICE A.....	156
APÊNDICE B.....	157
APÊNDICE C.....	159
APÊNDICE D.....	161
APÊNDICE E.....	163
APÊNDICE F	164
APÊNDICE G	165
ANEXO 1.....	170
ANEXO 2.....	171

ANEXO 3 172
ANEXO 4 173
ANEXO 5 174

CAPÍTULO 1
INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 INSERÇÃO DO ESTUDO

O presente estudo fez parte das pesquisas sobre “Efeitos biológicos da erva mate (*Ilex paraguariensis*)”, conduzidos e coordenados pelo professor orientador, no Laboratório de Pesquisa em Lipídeos, Antioxidantes e Aterosclerose da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). A proposta está inserida na Linha de Pesquisa 2 (Estudo Dietético e Bioquímico Relacionado com o Estado Nutricional) do Programa de Pós-Graduação em Nutrição da UFSC.

1.2 APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a obesidade é um dos maiores problemas de saúde pública no mundo. O prognóstico para 2025 é que cerca de 2,3 bilhões de adultos estejam com sobrepeso e mais de 700 milhões estejam obesos. Além disto, a OMS afirma que a prevalência mundial de crianças com sobrepeso e obesidade poderá chegar a 75 milhões (BRASIL, 2016).

No Brasil, de acordo com o levantamento divulgado pelo Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE) no início de 2015, o índice de sobrepeso e obesidade se aproximava dos 60% na população adulta. Aproximadamente 82 milhões de adultos apresentavam o IMC igual ou maior do que 25 (sobrepeso ou obesidade). Esses dados anunciados pelo IBGE e as previsões da OMS traduzem a urgência de se pensar em políticas públicas adequadas à prevenção e tratamento do sobrepeso e da obesidade de forma precoce, visto que o excesso de peso aumenta com a idade (BRASIL, 2015). A prevalência de sobrepeso e obesidade entre as crianças e adolescentes brasileiros está elevada em todas as regiões do país, sendo que a maior prevalência de sobrepeso é encontrada nas regiões Norte (28,8%) e Sul (25,7%) e de obesidade no Sudeste (15,4%) e Sul (10,4%) (NIEHUES, *et al.*, 2014). O excesso de peso, em especial a obesidade, na infância e na adolescência está ligado a inúmeras consequências adversas à saúde na vida adulta.

Segundo a I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência (SBC, 2007), o aparecimento de fatores de risco metabólicos precocemente, como a obesidade, possui relação direta com o risco de a criança permanecer com sobrepeso ou obesidade na vida

adulta (GIULIANO *et al.*, 2005). Estima-se que 84 a 90% dos adolescentes com excesso de peso se tornam adultos obesos (FREEDMAN *et al.*, 2007). Além disto, a probabilidade de uma criança com obesidade permanecer obesa na idade adulta pode variar de 20 a 50% antes da puberdade e de 50 a 70% após a puberdade (KUSCHNIR, *et al.*, 2010; ABESCO, 2009).

Em Florianópolis-SC, Rossi e Vasconcelos (2014) detectaram prevalências de sobrepeso de 21% e obesidade de 6% em adolescentes. Em estudo realizado no município de Botuverá, região do alto vale do Itajaí-SC, foi identificada a presença de sobrepeso e obesidade geral e abdominal em escolares matriculados na rede pública de ensino (CUNHA, 2014). A avaliação realizada por meio do índice de massa corporal (IMC), de acordo com idade e sexo, revelou que das 399 crianças e adolescentes avaliados, 13% apresentavam sobrepeso e 11,5% obesidade. Concomitantemente, foi identificada a prevalência de 26% de obesidade abdominal, que foi acompanhada pela presença de alterações metabólicas, como a hiperglicemia de jejum (14%), resistência à insulina (7,0%), hiperinsulinemia (7,7%) e dislipidemias (18 a 75%, dependendo do parâmetro lipídico) (CUNHA, 2014). No município de Guabiruba, vizinho a Botuverá, em estudo realizado com 1011 crianças e adolescentes, foi identificada prevalência de 17,6% de sobrepeso e 6,5% de obesidade, sendo que a obesidade abdominal estava presente em 30,4% dos estudantes, especialmente nas meninas (ROSINI, 2013; ROSINI, *et al.*, 2013). Nesse município, também foi constatado que 11,6% das crianças e adolescentes apresentavam hiperglicemia de jejum, 7,2% hiperinsulinemia, 8,5% resistência à insulina e de 26 a 77% dislipidemias (dependendo do parâmetro lipídico). Esses resultados demonstraram o impacto negativo do excesso de peso, especialmente da obesidade abdominal, no metabolismo glicêmico e lipídico da população juvenil (ROSINI, 2013; ROSINI, *et al.*, 2013).

O acúmulo de gordura corporal também desempenha papel determinante no estresse oxidativo, inclusive na infância e na adolescência. Foi demonstrada correlação positiva entre o estresse oxidativo e o IMC, conforme idade e sexo (AGIRBASLI, *et al.*, 2014). No entanto, o estresse oxidativo desencadeado pela obesidade pode ser amenizado por meio do aumento das defesas antioxidantes, como, por exemplo, aumento da atividade da enzima antioxidante sérica paroxonase-1 (PON-1) (AGIRBASLI, *et al.*, 2014). A enzima PON-1 desempenha papel importante na atenuação do estresse oxidativo devido a sua capacidade de hidrolisar compostos oxidantes e, desse modo, inibir a oxidação de biomoléculas (HUANG, *et al.*, 2012). Gugliucci

(1996), Boaventura *et al.* (2012) e Fernandes *et al.* (2012) demonstraram que a atividade da PON-1 e da PON-2 (isoenzima intracelular) pode ser modulada de forma positiva por antioxidantes dietéticos, incluindo os polifenóis presentes na erva mate (*Ilex paraguariensis*).

A erva mate é uma espécie vegetal rica em antioxidantes, sendo especialmente consumida no Sul do Brasil. Essa planta possui inúmeros componentes bioativos, como os ácidos fenólicos, principalmente aqueles da família do ácido clorogênico, metilxantinas (cafeína e teobromina), saponinas triterpênicas, aminoácidos, minerais e vitaminas (BASTOS, *et al.*, 2007; BRACESCO, *et al.*, 2011). Com base nos resultados de estudos com extrato seco de erva mate verde (PANG, *et al.*, 2008) e tostada (ARÇARI, *et al.*, 2009), a erva mate modulou favoravelmente a expressão de genes associados à obesidade em modelos animais.

Em relação ao metabolismo glicêmico, a erva mate mostrou-se capaz de atuar na diminuição da expressão de genes relacionados com a absorção de glicose, reduzindo sua absorção intestinal de forma indireta em modelo animal de diabetes (OLIVEIRA, 2008). Em modelos animais de obesidade, a erva mate apresentou efeito modulador em diferentes genes hepáticos relacionados à insulina e às principais vias de síntese de glicose (ARÇARI, *et al.*, 2009). Em seres humanos, foi verificado que o consumo de chá mate tostado promoveu diminuição nas concentrações de hemoglobina glicada (HbA_{1c}) e glicose de jejum em adultos com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) que utilizavam medicação hipoglicemiante (KLEIN, *et al.*, 2011).

Os adolescentes são considerados indivíduos vulneráveis aos efeitos metabólicos desencadeados pelo excesso de peso e estresse oxidativo, como a redução de sensibilidade à insulina e o DM2 (AGIRBASLI, *et al.*, 2014). No entanto, não foram encontrados estudos que relacionem o efeito da erva mate nessa população. Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo verificar os efeitos da ingestão do mate solúvel nos marcadores de estresse oxidativo, perfil glicêmico, composição corporal e consumo alimentar de adolescentes com sobrepeso e obesidade.

Neste contexto, define-se a pergunta de partida que norteia o presente estudo:

Quais são os efeitos do consumo de mate solúvel em marcadores de estresse oxidativo, perfil glicêmico e composição corporal em adolescentes com sobrepeso ou obesidade de uma escola de São José?

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Verificar o efeito do consumo de mate tostado solúvel (*Ilex paraguariensis*) em marcadores de estresse oxidativo e do perfil glicêmico e na composição corporal em adolescentes de São José – SC.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Verificar o efeito da ingestão de mate solúvel por até 60 dias nas seguintes variáveis:

- Marcadores de estresse oxidativo no soro, por meio da determinação da capacidade antioxidante, estado oxidante total e da atividade da enzima antioxidante PON-1;
- Perfil glicêmico, por meio da determinação da concentração sérica de glicose, insulina de jejum e hemoglobina glicada e da estimativa da resistência à insulina, sensibilidade à insulina e atividade das células β -pancreáticas;
- Composição corporal, por meio da aferição do índice de massa corporal, circunferência da cintura, percentual de gordura e massa magra, por meio da impedância bioelétrica.
- Consumo alimentar, por meio de Recordatório de 24 horas, considerando a ingestão energética (kcal), de macronutrientes (carboidratos, proteínas e gorduras) e de micronutrientes (vitaminas A, C, D e E e os minerais cobre, magnésio, manganês, zinco e ferro).

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 EPIDEMIOLOGIA DA OBESIDADE NA POPULAÇÃO INFANTO-JUVENIL

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a obesidade juvenil é uma epidemia global (WHO, 2015), sendo que aproximadamente 10% da população mundial na faixa etária de 5 a 17 anos possui excesso de peso e 3% é obesa (WHO, 2004; WEFFORT, *et al.*, 2012). Foi realizada revisão sistemática com estudos publicados entre os anos de 2008 e 2013 para estimar a prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes (0 a 19 anos) da América Latina. Conforme os indicadores de IMC, os autores estimaram que 16,5 a 21,1 milhões de adolescentes (12-19 anos) possuíam sobrepeso ou obesidade. De forma geral, cerca de 20 a 25% da população latino-americana com idade entre 0 e 19 anos estava acima do peso (RIVERA, *et al.*, 2014).

O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), por meio da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) (2008-2009), determinou a prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes brasileiros. Para os adolescentes de 10 a 19 anos, foi evidenciada prevalência de sobrepeso de 20,5% e de obesidade de 4,9%. As maiores elevações nas taxas de sobrepeso e obesidade que ocorreram entre os anos de 1974 a 2009 foram detectadas entre os adolescentes da região sul (BRASIL, 2010; WEFFORT, *et al.*, 2012). De acordo com resultados revisados por Niehues *et al.* (2014), em 2013, as maiores prevalências de sobrepeso e obesidade foram verificadas na população das regiões nordeste, sudeste e sul do país. A prevalência de sobrepeso detectada na população infanto-juvenil na região sul foi de 25,7%, enquanto a prevalência de obesidade foi de 10,4%.

Em Guabiruba, cidade situada na região do alto vale do Itajaí-SC, Rosini (2013) verificou prevalências de 17,6% de sobrepeso e 6,5% de obesidade em estudantes com seis a 15 anos. Em Botuverá, cidade vizinha à Guabiruba, foi identificada prevalência de 13,3% de sobrepeso e 11,5% de obesidade (CUNHA, 2014), enquanto em Florianópolis, Rossi e Vasconcelos (2014) detectaram prevalências de sobrepeso de 21% e obesidade de 6% nos adolescentes.

Devido ao fato de a obesidade estar associada com o aumento dos fatores de risco para as doenças cardiovasculares (DCV) e morte na idade adulta (OMS, 2015), cabe salientar que o avanço da prevalência

de sobrepeso e obesidade juvenil pode promover impacto negativo na saúde e sobrevivência da população adulta nas próximas décadas, principalmente, em consequência das alterações morfológicas e metabólicas a que as crianças e os adolescentes são submetidos (CODOÑER-FRANCH, *et al.*, 2011).

3.2 ADOLESCÊNCIA

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a adolescência é uma importante etapa do processo de crescimento e desenvolvimento humano, marcada por numerosas transformações relacionadas aos aspectos psíquicos, sociais (OMS, 1986), bem como, alterações morfológicas e fisiológicas, conhecidas como puberdade (EISENSTEIN, 2005). A puberdade é o fenômeno biológico de maturação sexual, no qual o corpo de uma criança transforma-se em um corpo adulto com capacidade de reprodução. Esse processo inicia com a ativação do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal, o qual induz o desenvolvimento das características sexuais (WAGNER, *et al.*, 2015). Contudo, há evidências que fatores ambientais, endócrinos, metabólicos e, sobretudo, o desequilíbrio nutricional, podem refletir em possíveis alterações no crescimento e desenvolvimento dos compartimentos corporais, como é o caso da obesidade (PAULI, *et al.*, 2011; ABESO, 2009; WAGNER, *et al.*, 2015). Sugere-se que a presença precoce da obesidade na adolescência pode acelerar a adipogênese ou prolongar a duração desse processo, acarretando em número maior de adipócitos na vida adulta (SPALDING, *et al.*, 2008; WINKLER, *et al.*, 2010; ANDERSEN, *et al.*, 2010).

3.3 FISIOPATOLOGIA DA OBESIDADE

De forma geral, a obesidade é classificada como distúrbio complexo, crônico, de etiologia multifatorial e resultante do balanço energético positivo, com consequente aumento do tecido adiposo corporal (SAITO, 1989; KUSCHNIR, *et al.*, 2010). Para comportar o excesso de nutrientes ingeridos, ocorre aumento no volume e número de adipócitos, por meio da lipogênese, hipertrofia e adipogênese (WINKLER, *et al.*, 2010; TORSONI, 2011; KUSMINSKI; SCHERER, 2012). O controle do armazenamento e da mobilização de triglicerídeos (TG) é realizado pelos hormônios insulina, leptina e catecolaminas, e

pelo estado nutricional, os quais podem direcionar o metabolismo para o armazenamento de TG. Portanto, a integridade dos processos que controlam a síntese e a degradação de gorduras nos adipócitos e no fígado é essencial para a manutenção da homeostase energética. O descontrole desse processo tem importante papel na gênese da obesidade, da resistência à ação da insulina (RI) e do DM2 (TORSONI, 2011).

A adipogênese é um processo no qual uma célula estaminal mesenquimal multipotente diferencia-se em adipócitos maduros. Essa diferenciação envolve uma cascata coordenada de fatores de transcrição, adaptações na densidade e morfologia celular (WINKLER, *et al.*, 2010; ANDERSEN, *et al.*, 2010; CODOÑER-FRANCH, *et al.*, 2011; KUSMINSKI; SCHERER, 2012). Os macrófagos estão presentes nesse processo e são funcional e numericamente dominantes, uma vez que liberam citocinas que bloqueiam a ação da insulina e promovem remodelação da matriz extracelular e fibrose do tecido adiposo (SCHIPPER, *et al.*, 2012; FLACHS, *et al.*, 2013; GAMBERO; RIBEIRO, 2015). A intensidade da adipogênese está relacionada com a gravidade do excesso de peso, visto que indivíduos obesos possuem número maior de adipócitos recém-formados quando comparado com indivíduos não obesos (ROCHE, 1981; HAUNER, *et al.*, 1989; SPALDING, *et al.*, 2008; WINKLER, *et al.*, 2010).

O tecido adiposo branco (TAB) é responsável por até 40% da lipogênese em todo o corpo (FLACHS, *et al.*, 2013), que compreende a síntese de ácidos graxos e TG (KUSMINSKI; SCHERER, 2013). Esse tecido está amplamente distribuído sob a pele, ao redor dos vasos sanguíneos e na cavidade abdominal, uma vez que é utilizado para armazenamento e liberação rápida de gordura em resposta às condições metabólicas (McGOWN, *et al.*, 2014). Os adipócitos do TAB são células diferenciadas que possuem importante ação endócrina e parácrina (PAUW, *et al.*, 2009). Essas células são capazes de secretar adipocinas anti-inflamatórias (adiponectina, interleucina-1 (IL-1) e IL-10) e pró-inflamatórias (leptina, fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), IL-6 e resistina), que permitem a comunicação com outros tipos de células e, assim, contribuem para a regulação da homeostase energética, glicemia e concentração plasmática dos ácidos graxos (CODOÑER-FRANCH, *et al.*, 2011; FLACHS, *et al.*, 2013; McGOWN, 2014).

Dependendo da localização predominante, o acúmulo excessivo de adipócitos pode desencadear dois tipos de obesidade, a obesidade subcutânea e a visceral (ROPELLE, *et al.*, 2011). O excesso de gordura concentrada na região dos quadris indica obesidade ginoide, subcutânea

ou gluteofemural (tipo pera), que é mais predominante em mulheres (PAULI, *et al.*, 2011). Por outro lado, o acúmulo de gordura localizado na região abdominal caracteriza a obesidade tipo androide, visceral ou abdominal (tipo maçã), mais predominante em homens (MORAN, *et al.*, 2008; FERNANDES, *et al.*, 2009; PAULI, *et al.*, 2011).

Nas últimas décadas, tem sido sugerido que a repercussão mais prejudicial do sobrepeso e obesidade é o aumento do tecido adiposo visceral (RIBEIRO FILHO, *et al.*, 2006). Esse tecido possui maior capacidade de estoque de lipídeos e também é metabolicamente mais ativo do que a gordura branca subcutânea, fato que pode levar a vários danos metabólicos, como disfunção mitocondrial, lipotoxicidade e, conseqüentemente, propagação do estresse oxidativo (MONTAGUE, *et al.*, 1997; RIBEIRO FILHO, *et al.*, 2006; VILJANEN, *et al.*, 2009; KRAUNSSØE, *et al.*, 2010).

3.4 ESTRESSE OXIDATIVO NA OBESIDADE

Ao longo das últimas décadas, houve aumento nas evidências que atestam a obesidade como fator promotor para o estresse oxidativo na infância e na adolescência (VINCENT; TAYLOR, 2006; CODOÑER-FRANCH, *et al.*, 2010b; FAIENZA, *et al.*, 2012; MURER, *et al.*, 2014).

O estresse oxidativo é um desequilíbrio entre as concentrações de radicais livres ou espécies reativas e a atuação dos antioxidantes, resultando em acúmulo de produtos oxidativos (SIES, 1997; AZZI, 2007). Esse desequilíbrio leva à desregulação das funções celulares e está envolvido em vários processos patogênicos, incluindo obesidade, aterosclerose e inflamação (VALKO, *et al.*, 2007). Os radicais livres são definidos como qualquer átomo ou molécula que possui um ou mais elétrons não pareados nos orbitais externos. Os radicais livres são propensos a reagir com qualquer molécula ou estrutura que esteja próximo ao seu orbital externo, resultando em reações de óxido-redução (FANG, *et al.*, 2002; CAMPOS; YOSHIDA, 2004). Espécie reativa é um termo coletivo utilizado para designar os radicais de oxigênio (ERO), de nitrogênio (ERN) e também espécies não radicalares que são agentes oxidantes e/ou facilmente convertidas em radicais (FANG, *et al.*, 2002).

Acredita-se que o tecido adiposo seja a principal fonte de produção de ERO e que acúmulo de gordura corporal está estreitamente relacionado com a intensidade do estresse oxidativo, devido à redução

na defesa antioxidante (PUCHAU, *et al.*, 2010; ORTEGA, *et al.*, 2012; CODOÑER-FRANCH, *et al.*, 2010b; 2011; FAIENZA, *et al.*, 2012).

Os antioxidantes são definidos como qualquer substância que previne ou retarda a oxidação do substrato de forma eficaz, promovendo efeito protetor às células predispostas à ação dos oxidantes (SIES; STAHL, 1995). Quando a produção de radicais livres e/ou espécies reativas supera a capacidade de ação dos antioxidantes, favorece a oxidação de biomoléculas, gerando marcadores do estresse oxidativo (HALLIWELL; WHITEMAN, 2004; VINCENT, *et al.*, 2007; MAYNE, 2003). Tais marcadores podem ser derivados, sobretudo, da oxidação de lipídeos, proteínas e ácido desoxirribonucléico (DNA) (HALLIWELL; WHITEMAN, 2004; VINCENT, *et al.*, 2007; MAYNE, 2003).

Recentemente, foi demonstrada associação positiva entre IMC, excesso de gordura corporal e marcadores de estresse oxidativo em crianças e adolescentes com excesso de peso (FAIENZA, *et al.*, 2012; MURER, *et al.*, 2014). Segundo Faienza *et al.* (2012), em crianças e adolescentes obesos, o aumento do estresse oxidativo ocorre previamente a outras alterações decorrentes do excesso de peso.

A cadeia de transporte de elétrons é um importante local para a produção de EROs, principalmente nos adipócitos de indivíduos obesos. Embora, a transferência de elétrons para o oxigênio molecular ocorra de forma incompleta sob condições fisiológicas, o excesso de tecido adiposo pode ultrapassar as concentrações fisiológicas toleráveis dessas espécies reativas, desencadeando o estresse oxidativo (CODOÑER-FRANCH, *et al.*, 2011; KUSMINSKI; SCHERER, 2012). O excesso de ingestão calórica e entrada de lipídeos nos adipócitos compromete a oxidação dos ácidos graxos, resultando em produtos tóxicos da β -oxidação incompleta (CODOÑER-FRANCH, *et al.*, 2010; FLACHS, *et al.*, 2013; BIKMAN; SUMMERS, 2011; KUSMINSKI; SCHERER, 2012). Além disto, em indivíduos obesos a exigência de síntese proteica no retículo endoplásmico é intensificada, fato que leva a alterações do estado redox e comprometimento das proteínas sintetizadas (CODOÑER-FRANCH, *et al.*, 2011; FLACHS, *et al.*, 2013). No retículo endoplasmático, as proteínas passam por estruturação completa, contudo, esse processo é responsável por até 25% da geração total de EROs celular (TU; WEISSMAN, 2004). O aumento da necessidade de proteínas recém-sintetizadas e/ou o acúmulo de proteínas deformadas desencadeiam estresse do retículo endoplasmático, que leva à ativação de vias de sinalização inflamatórias e produção de EROs (MALHOTRA, *et al.*, 2008; CODOÑER-FRANCH, *et al.*, 2011). Assim, a abundância de nutrientes energéticos nos adipócitos dos

indivíduos obesos promove sobrecarga na função celular, comprometendo a atividade das mitocôndrias e do retículo endoplasmático, que conduz ao estímulo inflamatório, exacerbando a síntese de EROs (MALHOTRA; KAUFMAN, 2007; CODONER-FRANCH, *et al.*, 2011).

O excesso de EROs no ambiente celular também pode oxidar lipídeos celulares, que resultam em hidroperóxidos lipídicos e, conseqüentemente, geração de aldeídos reativos, os quais são potencialmente nocivos às proteínas intracelulares (FLACHS, *et al.*, 2013; KUSMINSKI & SCHERER, 2012). Proteínas e lipídeos oxidados são citotóxicos e podem causar danos nos ácidos nucleicos, rompimento de membranas e disfunção de enzimas, receptores periféricos, cascata de sinalização e comprometimento da função celular (CODONER-FRANCH, *et al.*, 2011). Logo, a associação da obesidade com a severidade do estresse oxidativo está relacionada com a excessivo trabalho celular dos adipócitos de indivíduos obesos, resultando em exacerbada produção de EROs e comprometimento do tecido adiposo (FLACHS, *et al.*, 2013; KUSMINSKI & SCHERER, 2013).

Essas informações fundamentam a tese de que a obesidade predispõe os jovens ao aumento dos danos causados pelas EROs, independente da presença de outras comorbidades (LIMA, *et al.*, 2004; CODONER-FRANCH, *et al.*, 2010; FAIENZA, *et al.*, 2012). Assim, a geração excessiva de EROs no tecido adiposo, e em outros tecidos, ocorre por vários mecanismos fisiopatológicos inter e intra-relacionados, incluindo disfunção mitocondrial, estresse do retículo endoplasmático e inflamação, que é perpetuada pelo aumento da síntese EROs, alimentando um ciclo vicioso (FURUKAWA, *et al.*, 2004; MALHOTRA; KAUFMAN, 2007; 2008; CODONER-FRANCH, *et al.*, 2011; FLACHS, *et al.*, 2013; KUSMINSKI & SCHERER, 2013; HERNÁNDEZ-AGUILERA, *et al.*, 2013). Em crianças obesas, concomitante com o estresse oxidativo, foi detectado estado de inflamação crônica, evidenciada por concentrações circulantes moderadamente aumentadas de citocinas e proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-as) (FORD *et al.*, 2003).

Vários estudos demonstraram que a inflamação intensifica a gravidade do estresse oxidativo em jovens obesos, sendo associado, por consequência, com diminuição da capacidade antioxidante (CODONER-FRANCH, *et al.*, 2010; KARAMOUZIS, *et al.*, 2011; FAIENZA, *et al.*, 2012). Assim, a presença de alterações metabólicas pode acentuar o desequilíbrio entre os sistemas oxidativo e antioxidante

em obesos nessa faixa etária (KARAMOUZIS, *et al.*, 2011; FAIENZA, *et al.*, 2012).

A adiposidade visceral também parece ter papel significativo na alteração do estado antioxidante/oxidante, provocando deficiências na defesa antioxidante e aumento no estado oxidante total na infância e adolescência (FAIENZA, *et al.*, 2012). Os macrófagos infiltrados no tecido adiposo visceral podem contribuir para o incremento do estresse oxidativo no ambiente extracelular. Dessa forma, tanto fatores pró-inflamatórios secretados pelos adipócitos, como aqueles presentes entre as células do tecido adiposo hipertrofiado, são adjuvantes na produção elevada de EROs em indivíduos obesos (FURUKAWA, *et al.*, 2004; HERNÁNDEZ-AGUILERA, *et al.*, 2013).

3.5 ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO E DE NITROGÊNIO E INTERMEDIÁRIOS REATIVOS

De acordo com as descrições anteriores, a produção de radicais livres em indivíduos obesos pode ocorrer por meio de vários mecanismos fisiopatológicos. Entretanto, acredita-se que seja iniciada, principalmente, pelo metabolismo aeróbico mitocondrial (FANG, *et al.*, 2002; CAMPOS; YOSHIDA, 2004; HALLIWELL, 2006; CODOÑER-FRANCH, *et al.*, 2011). Essa geração é caracterizada pela reação de redução tetravalente do oxigênio molecular, que recebe quatro elétrons, promovendo a geração de duas moléculas de água por ação da enzima citocromo oxidase. No decorrer desse processo, uma fração de oxigênio é reduzida de forma incompleta, desencadeando a formação de espécies reativas, como superóxido ($O_2^{\cdot-}$), radical hidroxila (HO^{\cdot}), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radical hidroperoxila (HO_2^{\cdot}) (FANG, *et al.*, 2002; CAMPOS; YOSHIDA, 2004; HALLIWELL, 2006; CODOÑER-FRANCH, *et al.*, 2011).

O radical $O_2^{\cdot-}$ é o principal derivado do metabolismo aeróbico, em razão de que outros tipos de EROs podem ser geradas a partir desse radical. Além da cadeia de transporte de elétrons, a produção desse intermediário acontece também em reações imunológicas (HALLIWELL, 2006). O radical HO^{\cdot} é considerado a espécie mais reativa, pois é capaz de gerar derivados que não podem ser regenerados pelo metabolismo celular, além de possuir maior propensão em desencadear danos às membranas biológicas (CAMPOS; YOSHIDA, 2004; HALLIWELL, 2006). O peróxido de hidrogênio (H_2O_2) possui meia vida longa e capacidade de atravessar membranas lipídicas, reagir

com a membrana eritrocitária e com o ferro ligado a proteínas, propriedade que o torna extremamente deletério para as células. Embora não seja considerado um radical livre, o H_2O_2 é um metabólito nocivo, devido a sua participação como adjuvante na lipoperoxidação (FANG, *et al.*, 2002; CAMPOS; YOSHIDA, 2004; VALKO, *et al.*, 2007). As consideráveis consequências causadas pelas alterações dos radicais livres às biomoléculas lipídicas, principalmente na membrana celular e/ou em lipoproteínas de baixa densidade (LDL), levou ao amplo uso dessas moléculas como indicadores de danos celulares oxidativos (YIN, *et al.*, 2009).

Existem várias técnicas laboratoriais utilizadas para a detecção do estresse oxidativo, sendo a maioria baseadas na mensuração dos biomarcadores gerados ao longo do processo oxidativo da peroxidação lipídica (CAI; HARRISON, 2000; MARITIM, *et al.*, 2003; CODOÑER-FRANCH, *et al.*, 2011). Os produtos gerados desse processo são mais comumente identificados em amostras de plasma (ou soro) ou de urina (CODOÑER-FRANCH, *et al.*, 2011).

As concentrações de diferentes espécies oxidantes podem ser medidas, separadamente, para determinar o estresse oxidativo (BONNEFONT-ROUSSELOT, 2000; EREL; 2005; CODOÑER-FRANCH, *et al.*, 2010). Entretanto, foi constatado que são técnicas que não detectam os componentes oxidantes na sua forma autêntica, podendo sub- ou superestimar os resultados e/ou detectar falsos positivos (EREL; 2005), além de serem técnicas demoradas, onerosas e complexas (CLAPP, *et al.*, 2004; BONNEFONT-ROUSSELOT, 2000; EREL; 2005; CODOÑER-FRANCH, *et al.*, 2010). Ainda, a mensuração de diferentes moléculas oxidantes, de forma isolada, é pouco fidedigna, visto que, a síntese e os efeitos dos diferentes oxidantes no organismo são sinérgicos. Posto isso, tem sido sugerida a aplicação de técnicas amplas, como por exemplo, o “Estado Oxidante Total” (TOS, do inglês *Total Oxidant Status*; EREL; 2005), a qual está sendo amplamente utilizada como parâmetro adequado e prático para representar o estado oxidativo (ALTINDAGA, *et al.*, 2007; CUMURCU, *et al.*, 2009; ALTINDAG, *et al.*, 2008; BAYRAK, *et al.*, 2008; WEI, *et al.*, 2010; BALTAÇI, *et al.*, 2010; KILIC, *et al.*, 2016; SEZEN, *et al.*, 2016).

Dentre as EROs medidas por meio da técnica TOS em soro, destaca-se como principais componentes o peróxido de hidrogênio e os hidroperóxidos lipídicos. Nesse ensaio, são medidas as concentrações em micromolar equivalentes a várias espécies oxidantes como H_2O_2 , hidroperóxido de *t*-butila e soluções de hidroperóxido de cumeno (EREL, 2005).

Recentemente, Kilic *et al.* (2016) demonstraram que o TOS está diretamente associado com a presença de obesidade e estado inflamatório na infância. Esses autores verificaram que valores de TOS em crianças obesas foi significativamente maior em relação àquelas com peso adequado. Além disto, os valores de TOS estiveram correlacionados positivamente com a concentração de PCR-as (KILIC, *et al.*, 2016). Prigon *et al.* (2013) também verificaram que os valores de TOS foram maiores em crianças obesas com doença hepática gordurosa não alcoólica do que em crianças não obesas. Nesse contexto, vale salientar que tem sido sugerido que o aumento de fatores inflamatórios e oxidativos são condições que conectam a obesidade infanto-juvenil ao comprometimento metabólico na idade adulta (ZHANG, 2008).

O estresse oxidativo também aumentou a resistência à insulina nos tecidos muscular e adiposo na infância (FAIENZA, *et al.*, 2012). Foi verificado que em jovens obesos a concentração aumentada de EROs esteve envolvida com a deficiência na secreção de insulina pelas células β pancreáticas e também com a redução do transporte de glicose para o músculo esquelético e tecido adiposo. Assim, a resistência à insulina diminui a liberação de insulina pelo pâncreas e a hiperglicemia que se instala desencadeia a geração dos produtos finais de glicação avançada (AGEs), que causam inflamação de baixo grau por ligação a receptores, criando um ciclo vicioso (VLASSARA; URIBARRI, 2014).

Neste contexto, sugere-se que o estado oxidativo e inflamatório, tem papel etiológico importante nas alterações do perfil glicêmico na obesidade infanto-juvenil (KUSMINSKI; SCHERER, 2012; SLATTERY, *et al.*, 2014). Desta forma, o excesso de citocinas pró-inflamatórias, o estresse oxidativo e a hiperglicemia aumentam o risco de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e aterosclerose, particularmente em crianças obesas (FURUKAWA, *et al.*, 2014; BONNEFONT-ROUSSELOT, *et al.*, 2014).

3.6 ALTERAÇÕES NO METABOLISMO GLICÊMICO NA ADOLESCÊNCIA

Segundo a Associação Americana de Diabetes (2004), 20 a 25% das crianças obesas dos países desenvolvidos ou em desenvolvimento apresentam alteração no metabolismo da glicose, podendo culminar em desenvolvimento de DM2. Ainda, a presença de obesidade em crianças e jovens (5 a 17 anos) está associada ao acréscimo de 12 vezes na concentração de insulina sanguínea, a qual, por sua vez, tem sido

relacionada ao incremento de duas vezes na incidência de DM2 (FRIEDEMANN, *et al.*, 2012). Em estudo longitudinal, foi observado que em crianças obesas latinas ocorreu queda de 24% na sensibilidade à insulina, a qual foi parcialmente explicada pelo aumento da gordura corporal (KELLY, *et al.*, 2010).

A resistência à insulina e a hiperinsulinemia coexistem em indivíduos obesos, independentemente da faixa etária, duração e gravidade do excesso de peso. Verificou-se que a menor ação da insulina e a hipersecreção de insulina nos pré-adolescentes obesos foram semelhantes àquelas observadas em adolescentes e adultos que foram obesos desde a infância, sugerindo que o impacto da obesidade no metabolismo da glicose é totalmente independente da duração da obesidade (CAPRIO, *et al.*, 1996). Em adolescentes com excesso de peso, também ocorreram deficiência na secreção de hormônio do crescimento e excesso de cortisol, os quais podem predispor ao desenvolvimento de adiposidade abdominal e resistência à insulina (MISRA, *et al.*, 2008). Foi demonstrado que as concentrações menores de hormônio do crescimento e maiores de cortisol em adolescentes obesas foram associadas com aumento do acúmulo de gordura abdominal, resistência à insulina e concentração de lipídeos séricos. Além disto, foram observadas associações mais expressivas entre os valores de resistência a insulina (RI) e medidas de adiposidade central do que com as medidas de adiposidade periférica (MISRA, *et al.*, 2008).

A insulina estimula a lipogênese favorecendo a entrada da glicose nas células por meio de transportadores de glicose (GLUT-4) na membrana plasmática, com a subsequente ativação das enzimas lipogênicas (WINKLER, *et al.*, 2010). Além disto, há evidências de que a hiperinsulinemia compensatória na resistência à insulina pode estimular a expressão de enzimas lipogênicas no tecido adiposo, aumentando a síntese de TG e a consequente elevação do volume e número de adipócitos (WINKLER, *et al.*, 2010). O tecido adiposo tem capacidade máxima limitada de expansão do seu volume. Uma vez atingido o limite de expansão, a gordura excedente é depositada em outros tecidos como fígado e músculos, predispondo esses órgãos à resistência à insulina. Esse processo também está associado com a ativação de macrófagos e estresse oxidativo, situações que desencadeiam a liberação de citocinas com efeitos negativos na sensibilidade à insulina, pois estimulam a secreção de adipocinas adjuvantes à resistência à insulina e levam à supressão de adipocinas promotoras da sensibilidade à insulina (HERNÁNDEZ-AGUILERA, *et al.*, 2013; MCGOWN, *et al.*, 2014).

A resistência à insulina na puberdade está relacionada com a disfunção mitocondrial na musculatura esquelética (SLATTERY, *et al.*, (2014). O músculo esquelético possui grande quantidade de mitocôndrias, porém essas organelas tendem a ser menores e defeituosas em indivíduos obesos e/ou com diabetes, fato que evidencia a correlação entre morfologia mitocondrial alterada e o grau de resistência à insulina (KELLEY, *et al.*, 2002).

A função mitocondrial prejudicada em tecidos musculares também está relacionada à redução da oxidação dos ácidos graxos e aumento na sensibilidade à insulina e, por consequência, comprometimento do transporte de glicose. A produção excessiva e crônica de EROs, que é responsável pela disfunção mitocondrial, potencialmente, induz ao acúmulo de lipídeos nesses tecidos, que culmina num ciclo vicioso contínuo de resistência à insulina (CODOÑER-FRANCH, *et al.*, 2011; HERNÁNDEZ-AGUILERA, *et al.*, 2013; McGOWN, *et al.*, 2014). Desta forma, o estresse oxidativo pode explicar a resistência à insulina, a redução da sensibilidade à insulina e os prejuízos na secreção de insulina evidenciados em jovens obesos. Além disto, as células β do pâncreas quando expostas à hiperglicemia produzem radicais livres que podem suprimir a secreção da insulina (FERRÉ, *et al.*, 2013). Sugere-se que o excesso de trabalho mitocondrial, que também induz a produção de EROs, é um potencial mecanismo causador dos prejuízos na primeira fase da secreção de insulina e que são detectados nos estágios iniciais do desenvolvimento do DM2. Ainda, as EROs também são produzidas na via das hexosaminas, provocando um quadro de estresse oxidativo que leva à deterioração da função das células β pancreáticas (KAJIMOTO; KANETO, 2004).

É bem conhecido o fato de que os adolescentes passam por período de resistência à insulina transitória, em resposta à fase do desenvolvimento de maturação fisiológica (MORAN, *et al.*, 1999; REINEHR; ANDLER, 2004; SLATTERY, *et al.*, 2014). Essa resistência à insulina ocorre durante alterações na composição corporal e hormonais, visto que, o início e duração da maturação são desencadeados por uma complexa interação entre o sistema nervoso central, glândulas endócrinas e tecido adiposo (WAGNER, *et al.*, 2015). Elevações na quantidade de gordura corporal e IMC têm sido propostas como potenciais mediadores das causas da resistência à insulina na puberdade (CAPRIO *et al.*, 1996). No entanto, foi verificado que a resistência à insulina na puberdade também pode ocorrer na ausência dessas alterações, visto que outros fatores, além das mudanças na

composição corporal, podem ser determinantes para o aparecimento da RI puberal (MORAN, *et al.*, 1999).

Em adolescentes com peso adequado, a secreção de insulina está fortemente ligada à sensibilidade à insulina, de tal forma que, qualquer alteração na ação da insulina é, cuidadosamente, equilibrada por aumento na produção desse hormônio (KELLY, *et al.*, 2010). Essa compensação aguda da RI é mais evidente nos primeiros estágios de maturação (MORAN, *et al.*, 1999; KELLY, *et al.*, 2010) e foi correlacionada positivamente com as concentrações séricas do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) e concentrações séricas do hormônio do crescimento (GH). Os picos de concentrações séricas desses hormônios são mais elevados nos estágios 2 e 3 de Tanner e, concomitante à RI, tendem a reduzir nos últimos estágios da puberdade (LUNA, *et al.*, 1982; MORAN, *et al.*, 1999; MISRA, *et al.*, 2008; KELLY *et al.*, 2010). Entretanto, em meninas com excesso de peso, pode ocorrer elevação da secreção de IGF-1 e GH de forma mais precoce (CAPRIO, *et al.*, 1996; MISRA, *et al.*, 2008).

Além disto, tem sido observado elevadas concentrações de peróxidos lipídicos no plasma de adolescentes obesos (LIMA, *et al.*, 2004; CODONER-FRANCH, *et al.*, 2011) indicando o papel da obesidade na alteração do estado oxidante/antioxidante em jovens, e destaca-se a importância do acompanhamento desses indivíduos para detectar o desenvolvimento de anormalidades metabólicas, tais como a RI (LIMA, *et al.*, 2004; FAIENZA, *et al.*, 2012). De acordo com Kelly *et al.* (2010), a perda de peso e a manutenção da secreção de insulina na puberdade pode ser determinante para prevenir o desenvolvimento de DM2 em adolescentes obesos. Portanto, a redução da sobrecarga de insulina durante este período de desenvolvimento pode ser uma estratégia preventiva útil.

Desta forma, torna-se evidente a necessidade do desenvolvimento de estratégias terapêuticas para controlar e/ou reverter o ganho de peso na adolescência, a fim de diminuir os riscos de complicações decorrentes da resistência à insulina, do estresse oxidativo e comprometimento do sistema antioxidante relacionados à obesidade na vida adulta (LIMA, *et al.*, 2004; CAPRIO, *et al.*, 1996; FAIENZA, *et al.*, 2012).

3.7 SISTEMA ANTIOXIDANTE

Os antioxidantes podem ser classificados como enzimáticos (enzimas antioxidantes) e não enzimáticos, podendo ser sintetizados pelo próprio organismo ou provindos de fontes exógenas (dietéticas) (SIES; STAHL, 1995). O sistema antioxidante não enzimático é constituído por antioxidantes hidrofílicos (ácido ascórbico, ácido úrico e glutatona reduzida, dentre outros), como também de antioxidantes lipofílicos (tocoferóis, carotenóides, retinol e compostos fenólicos) (NIJVELDT, *et al.*, 2001).

Com relação aos antioxidantes provenientes da dieta, ou exógenos, dentre os mais estudados estão as vitaminas A, C e E, os flavonoides e ácidos fenólicos, além dos minerais zinco, selênio e cobre (FANG, *et al.*, 2002).

Dentre os componentes do sistema antioxidante enzimático, estão incluídas as enzimas catalase (CAT), superóxido dismutase (SOD), glutatona peroxidase (GPx), glutatona-redutase e glutatona-S-transferase, bem como a enzima paroxonase-1 (PON-1), associada à lipoproteína de alta densidade (HDL) no plasma e PON-2, no meio intracelular, dentre outras (FANG, *et al.*, 2002; HALLIWELL, 2006; AVIRAM; ROSENBLAT, 2004; LOU-BONAFONTE, *et al.*, 2015).

A SOD está relacionada com a proteção antioxidante do ambiente celular e possui duas conformações distintas que estão condicionadas ao tipo de cofator metálico presente em seu sítio ativo, os íons Cu^{2+} , Zn^{2+} e Mn^{2+} (FANG, *et al.*, 2002; HALLIWELL, 2006). Embora a SOD tenha ação antioxidante importante, ela deve atuar em conjunto com enzimas que removem o H_2O_2 tais como a CAT. A maior parte da CAT está localizada em peroxissomos e reagem com H_2O_2 (FANG, *et al.*, 2002; HALLIWELL, 2006).

As enzimas GPx e glutatona redutase, em conjunto com a glutatona reduzida, atuam na redução do H_2O_2 /peróxidos orgânicos em H_2O e seus alcoóis correspondentes, a partir da oxidação da GSH à glutatona oxidada (GSSG). Existem pelo menos quatro tipos de GPx conhecidos, nos quais o selênio é essencial para a catálise (HALLIWELL, 2006).

Vincent e Taylor (2006) salientam que, durante o decurso da obesidade, a atividade das enzimas antioxidantes pode estar ineficiente. Em estudo transversal, constatou-se que a atividade eritrocitária da SOD-CuZn e GPx foi, marcadamente, mais baixa em indivíduos obesos do que naqueles com peso adequado (OLUSI, 2002). De forma semelhante, Demming-Adams *et al.* (2010) relataram redução na

atividade das mesma enzimas SOD e GPx em indivíduos com IMC acima de 40 kg/m², quando comparado com os indivíduos eutróficos. Segundo Kusminski e Scherer (2012), também pode haver redução da proteção antioxidante em indivíduos obesos insulinoresistentes. No tecido adiposo branco (TAB) desses indivíduos, a expressão da enzima glutationa-S-transferase está diminuída, fato que acarreta aumento de danos às proteínas e que, por consequência, acentua a disfunção mitocondrial e a produção de EROs (MACLAREN, *et al.*, 2008; CURTIS, *et al.*, 2010;).

Considerando que o desequilíbrio entre antioxidantes e oxidantes resulta em estresse oxidativo, estimar a potência redutora/capacidade dos antioxidantes no plasma é um passo inicial na determinação e controle da intensidade do estresse oxidativo (NIKI, 2010). As concentrações plasmáticas de diferentes antioxidantes podem ser medidas separadamente em laboratório, como é o caso das enzimas antioxidantes e dos antioxidantes não enzimáticos, contudo as metodologias são demoradas e não determinam de forma global a potência redutora antioxidante orgânica (EREL, 2004; CUMURCU, *et al.*, 2009; CODOÑER-FRANCH, *et al.*, 2011). Desta forma, a mensuração de diferentes moléculas de antioxidantes separadamente é considerada pouco prática e fidedigna, uma vez que os seus efeitos antioxidantes são complementares e sinérgicos (EREL, 2004; CUMURCU, *et al.*, 2009; CODOÑER-FRANCH, *et al.*, 2011)

Assim, a determinação da “Capacidade Antioxidante Total” (TAC, *Total Antioxidant Capacity*) é uma estimativa útil da concentração de antioxidantes em amostras biológicas (BARTOSZ, 2003; EREL, 2004) e tem sido amplamente aplicada em estudos com animais e seres humanos (ALTINDAGA, *et al.*, 2007; CUMURCU, *et al.*, 2009; ALTINDAG, *et al.*, 2008; BAYRAK, *et al.*, 2008; WEI, *et al.*, 2010; BALTAÇI, *et al.*, 2010; KILIC, *et al.*, 2016; SEZEN, *et al.*, 2016). Além disto, a medição da TAC pode fornecer informações sobre o estado geral antioxidante de um organismo, incluindo os antioxidantes ainda não reconhecidos ou não facilmente mensuráveis (EREL, 2004; CUMURCU, *et al.*, 2009; CODOÑER-FRANCH, *et al.*, 2011; KILIC, *et al.*, 2016).

3.8 PAROXONASE-1

A obesidade pode afetar vários sistemas no organismo de forma pontual, causando alterações na concentração de compostos

antioxidantes e também em enzimas antioxidantes específicas, como é o caso da enzima antioxidante paroxonase-1 (PON-1) (CAYIR, *et al.*, 2014). Quando o equilíbrio oxidante-antioxidante é comprometido em favor de oxidantes, várias mudanças adversas ocorrem, incluindo alterações na atividade da PON-1 (SERES, *et al.*, 2010; FÜLÖP, *et al.*, 2014). Cayir *et al.* (2014) relataram que a atividade sérica da enzima antioxidante PON-1 foi menor em pacientes obesos em comparação com o grupo controle, demonstrando o comprometimento relacionado à sistemas antioxidantes específicos na obesidade. Por outro lado, o aumento da atividade sérica da PON-1 diminuiu o desenvolvimento de diabetes em animais modelos de obesidade (BENAVENTE-GARCÍA; CASTILLO, 2008).

A paroxonase é uma glicoproteína pertencente à família de genes *PON-1*, *PON-2* e *PON-3*, que estão localizados no cromossomo sete de seres humanos. A enzima PON-1 é sintetizada em vários órgãos, tais como fígado, rins e intestino, sendo que no soro ela está presente em associação com a HDL. Também foram observadas discretas atividades de PON-1 em outras lipoproteínas, incluindo os quilomícrons e as lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) (AVIRAM; ROSENBLAT, 2004).

A expressão e a atividade da PON-1 estão diminuídas em pacientes com DM2 (BOEMI, *et al.*, 2001), as quais estão associadas com a concentração elevada de LDL oxidada no plasma e complicações vasculares em pacientes com DM2 (TSUZURA, *et al.*, 2004). Foi verificado que na HDL de indivíduos com DM2 a taxa de metabolização dos fosfolípidos oxidados é 11% menor em comparação com indivíduos controle (LAKSHMAN, *et al.*, 2006). Em virtude disso, tem sido proposto que a PON-1 pode ter efeito protetor contra complicações do diabetes, como o desenvolvimento de DCV (ROZENBERG, *et al.*, 2008). Além disso, em modelos animais, o aumento da expressão da PON-1 foi associado com a redução do estresse oxidativo em macrófagos e diminuição do desenvolvimento do DM2 e da mortalidade (ROZENBERG, *et al.*, 2008). A atividade da PON-1 sérica, livre ou daquela associada à HDL, teve ação inibitória sobre a geração do íon superóxido, bem como aumentou a concentração de glutathione celular e diminuiu o estresse oxidativo em linhagem de células beta humanas (ROZENBERG, *et al.*, 2008). Portanto, sugere-se que o efeito protetor da PON-1 contra o desenvolvimento de diabetes e alterações relacionadas poderia ser resultante da diminuição do estresse oxidativo, e consequentemente, proteção contra a destruição das células β

pancreáticas, permitindo, assim, a secreção normal de insulina e atenuação das complicações decorrentes do DM2.

Em crianças e adolescentes, foi verificado que a atividade da PON-1 foi inversamente associada à presença de obesidade. A atividade da PON-1 esteve diminuída quando associada com o estado de sobrepeso/obesidade, obesidade central, hiperinsulinemia e resistência à insulina (KRZYSZEK-KORPACKA, *et al.*, 2013; FERRÉ, *et al.*, 2013). Desta forma, com base nesses achados, sugere-se que o comprometimento da ação dos antioxidantes endógenos pode estar relacionado com o desenvolvimento futuro de DM2 em jovens obesos (FERRÉ, *et al.*, 2013).

Tendo em vista as referidas evidências acima, enfatiza-se a necessidade de estudos com enfoque em estratégias terapêuticas de prevenção e tratamento do estresse oxidativo e da RI em jovens obesos. Particularmente, as intervenções dietéticas, afim de determinar uma abordagem adequada a essa faixa etária, no sentido de minimizar o estresse oxidativo e complicações associadas, evitando, assim, o comprometimento metabólico na idade adulta decorrente da obesidade precoce (ZHANG, 2008; CODOÑER-FRANCH, *et al.*, 2011; FERRÉ, *et al.*, 2013).

3.9 ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

A obesidade é uma doença complexa e envolve fatores biológicos e psicossociais (GAMBERO; RIBEIRO, 2015). Todavia, o aumento progressivo mundial do número de obesos sinaliza a expressiva contribuição do ambiente no desenvolvimento do excesso de gordura corporal. Tem sido sugerido que a carga genética do ser humano não está adaptada às condições ambientais da vida moderna, sobrecarregando os sistemas orgânicos e o controle fisiológico. Atualmente, dentre as explicações plausíveis, destaca-se o conceito do ambiente obesogênico (ANDERSEN, *et al.*, 2010), cunhado no fato de que o ambiente social, cultural, econômico e físico favorece um balanço energético positivo da população (WINKLER, *et al.*, 2010).

As mudanças ocorridas no estilo de vida e nos hábitos alimentares da população mundial, caracterizadas pelo aumento do sedentarismo e consumo excessivo de alimentos com alta densidade energética, tem papel importante no desenvolvimento da obesidade, principalmente na adolescência (ESCRIVÃO, 2012). Nesse contexto,

estratégias anti-obesidade, como modificações dietéticas e de estilo de vida, podem retardar o desenvolvimento da obesidade.

Os produtos naturais possuem vasta gama de atividades biológicas, incluindo estimulação do sistema antioxidante do organismo que é uma alternativa efetiva para prevenir ou neutralizar os efeitos deletérios da geração exacerbada de radicais livres associados à obesidade (ANDERSEN, *et al.*, 2010; GAMBERO; RIBEIRO, 2015). Além disto, tem sido sugerido que a resistência à insulina e a obesidade podem ser atenuadas com tratamentos que promovem a expressão de enzimas antioxidantes, uma vez que elas podem melhorar a sensibilidade à insulina e produzir efeitos protetores nas mitocôndrias, otimizando o funcionamento dessas organelas e, conseqüentemente, o consumo de oxigênio e a β -oxidação (KUSMINSKI; SCHERER, 2012).

Nas últimas décadas, tem sido proposto que a utilização da erva mate pode desempenhar efeito promissor na modulação da adipogênese, supressão do estresse oxidativo sistêmico e no tecido adiposo, aumento da atividade da PON-1 e na melhoria dos distúrbios metabólicos associados à obesidade, devido aos compostos fitoquímicos presentes na planta (ANDERSEN, *et al.*, 2010; ROZENBERG, *et al.*, 2008; MENINI, *et al.*, 2007; MORAIS, *et al.*, 2009; BOAVENTURA, *et al.*, 2010; GAMBERO; RIBEIRO, 2015).

3.10 ERVA MATE (*ILEX PARAGUARIENSIS*)

A erva mate (*Ilex paraguariensis* St. Hil., Aquifoliaceae) é conhecida há séculos, antes da chegada dos Europeus ao Brasil, tendo sido adotada por nativos *Guaranis* que povoavam parte da região da América do Sul. Os nativos utilizavam as folhas secas e picadas da planta para o preparo de uma bebida de sabor amargo peculiar, com propriedades estimulantes e medicinais. Após a descoberta do Novo Mundo pelos Europeus, os jesuítas decidiram promover o cultivo de erva mate para a indústria. Mais tarde, o consumo da bebida foi incorporado aos hábitos culturais de uma porção da população latino-americana, que a nomearam de "chimarrão" no Brasil e "maté" na Argentina e no Uruguai, a qual é preparada com água quente, e "tererê" no Paraguai e meio oeste do Brasil, onde é preparada com água fria (BRACESCO, *et al.*, 2011).

A infusão das partes aéreas da planta (Figura 1) é considerada importante opção como substituição ao café e ao chá preto e possui significativo papel social, quase ritualista, em algumas sociedades

modernas da América do Sul, ocasiões nas quais é consumida em grandes volumes (aproximadamente 1 a 2 litros/dia) por milhões de pessoas (BRACESCO, *et al.*, 2011; FILIP, *et al.*, 2001, BASTOS, *et al.*, 2007).



Figura 1 Estruturas botânicas da erva mate.

Fonte: Thomas Schöepke. Institut für Pharmazie. Universität Greifswald (2011).

3.10.1 Processamento agroindustrial da erva mate

A exploração da erva mate tem como base o uso das folhas e ramos, que após o processamento originam diferentes produtos. Posteriormente à colheita, as folhas e ramos selecionados são submetidos ao branqueamento térmico (sapeco) para a inativação de enzimas oxidantes (peroxidases e polifenoloxidasas) e, subsequente, secagem (FUNCK, 2008).

Juntamente com o processo de secagem das folhas ocorre a trituração e tamisação, sendo essas duas últimas etapas importantes para a padronização da granulometria e preparação para a etapa de moagem. A intensidade e o tipo de moagem utilizado resultam em produtos com diferentes formas de consumo, como a erva mate que é utilizada no preparo do chimarrão e tererê, o chá mate tostado, a erva mate verde solúvel e o mate tostado solúvel. A Figura 2 apresenta, de forma sistematizada, o processamento de diversos produtos de erva mate (LEPREVOST, 1987;

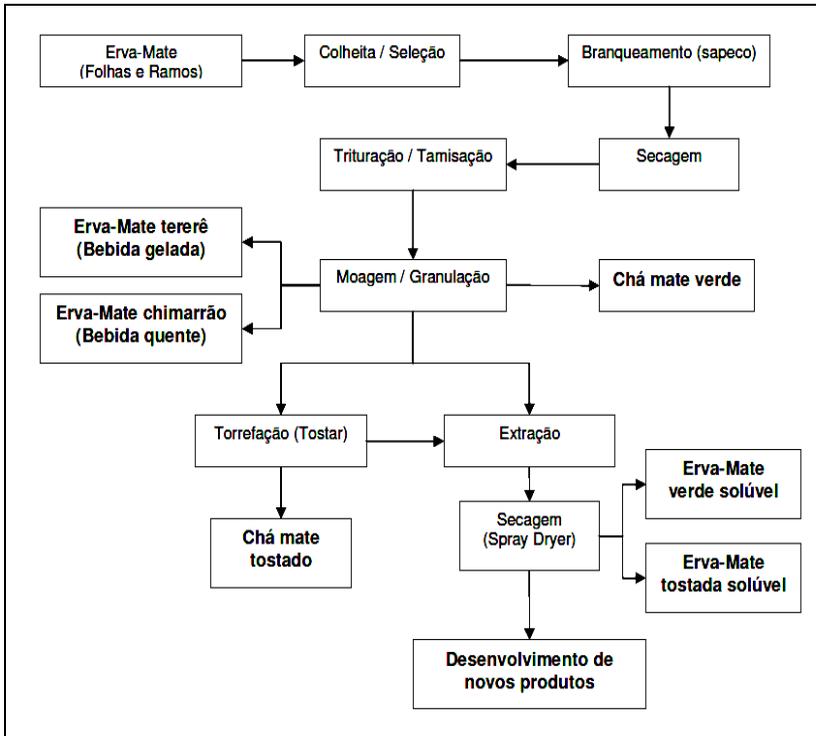


Figura 2 Diagrama da produção de diversos produtos de erva mate (BERTÉ, 2011).

A torrefação (tostagem) da erva mate é feita com calor indireto. O aumento da temperatura proporciona a redução da umidade, desenvolvimento de aroma característico da bebida e alteração da cor das folhas de verde para marrom, obtendo assim o chá mate tostado. As folhas de erva mate tostada podem ser submetidas à extração dos sólidos solúveis com água quente, seguida por secagem em *spray-dryer* onde é obtido o mate tostado solúvel (LEPREVOST, 1987; BERTÉ, 2011).

A técnica de *spray-dryer* (atomização) é uma tecnologia amplamente utilizada pela indústria cosmética, farmacêutica e alimentícia. Esse método de secagem proporciona a obtenção de produtos com maior concentração de compostos químicos e melhores características tecnológicas. Os produtos secos por meio desse método possuem homogeneidade na distribuição dos constituintes químicos, maior estabilidade química e microbiológica e facilidade de manipulação (LEPREVOST, 1987; BERTÉ, 2011).

No sudeste do Brasil, os produtos solúveis são consumidos como chá ou utilizados para a fabricação de bebidas açucaradas, muito populares nas cidades de São Paulo e Rio de Janeiro. As bebidas à base de erva mate também atingiram supermercados da Califórnia-EUA, sob a forma de bebida energética, e em vários países Europeus em combinação com outras ervas, como chá energético e adjuvante na redução de peso corporal (BRACESCO, *et al.*, 2011).

O teor do composto fenólico ácido 5-cafeoilquínico (5-CQA), que é um tipo de ácido clorogênico derivado do ácido hidroxicinâmico (CLIFFORD, 1990; ALONSO, 1998), está mais concentrado no produto de erva mate solúvel (91,4 mg/g) do que em outros produtos, como a erva mate usada para o preparo do chimarrão (12,7 a 24,3 mg/g), folhas de erva mate (5,70 a 20,2 mg/g), café em pó (1,90 a 27,9 mg/g) e café solúvel (2,4 a 17,8 mg/g) (BERTÉ, 2011; HUANG, *et al.*, 2012; TOCI, *et al.*, 2006). Entretanto, o teor das metilxantinas cafeína e teobromina no mate tostado solúvel é menor do que aquele presente na erva mate verde solúvel, indicando perdas durante o processo de torrefação (BERTÉ, 2011). Tais achados evidenciaram que o produto de erva mate solúvel possui propriedades químicas e funcionais que podem ser úteis no desenvolvimento de novas estratégias em saúde.

3.10.2 Atividade antioxidante da erva mate

Os compostos fenólicos presentes na erva mate são capazes de interagir com numerosos alvos e múltiplas vias de sinalização. Dentre os mecanismos propostos, destaca-se a atividade antioxidante plasmática, celular e mitocondrial, atenuação do estresse no retículo endoplasmático, bloqueio de citocinas pró-inflamatórias e modulação de fatores de transcrição relacionados a doenças metabólicas, como a obesidade (HERNÁNDEZ-AGUILERA, *et al.*, 2013; GAMBERO; RIBEIRO, 2015). A partir da transferência de átomos de hidrogênio, esses compostos impedem a propagação das reações provocadas pelos radicais livres, além de atuarem na conservação de outros compostos antioxidantes, como o tocoferol e o beta-caroteno (RICE-EVANS, *et al.*, 1996).

Gugliucci e Stahl (1995) demonstraram, pela primeira vez, que o extrato aquoso de *Ilex paraguariensis* inibiu a oxidação da LDL *in vitro* e que esta inibição foi dependente da concentração de mate. Subsequentemente, Gugliucci (1996) estendeu essas observações para uma situação *ex vivo*, demonstrando que os antioxidantes presentes na infusão de mate foram absorvidos e alcançaram concentração

suficientemente elevadas no plasma de indivíduos saudáveis, para inibir a oxidação *ex vivo* do plasma induzida pelo cobre. Outros estudos confirmaram esses achados e os ampliaram demonstrando que a ingestão de infusão de erva mate pode inibir a oxidação *ex vivo* das partículas de LDL, diminuindo, inclusive, a formação de óxidos de colesterol (DA SILVA, *et al.*, 2008). Em conjunto, os resultados indicam que os compostos antioxidantes do mate atingiram o plasma após a absorção intestinal e permaneceram aderidos às partículas de LDL isoladas por ultracentrifugação e, conseqüentemente, podem inibir as modificações oxidativas da LDL que ocorrem em locais específicos, como por exemplo, no espaço subendotelial das artérias durante a formação e progressão da aterosclerose.

Dentre os compostos com efeitos antioxidantes presentes no extrato de *I. paraguariensis*, destacam-se, em particular, os derivados cafeoilquínicos pertencentes à família dos ácidos clorogênicos (CGAs). Matsumoto e Bastos (2009) demonstraram que uma semana de suplementação com chá mate, sem uso de vitaminas antioxidantes e/ou alteração na composição da dieta, influenciou favoravelmente os parâmetros de estresse oxidativo por diferentes mecanismos, como a atividade de enzimas antioxidantes.

O consumo de chá mate também pode estimular a expressão gênica de enzimas antioxidantes e, conseqüentemente, a concentração dos componentes de defesa antioxidante (YEH, *et al.*, 2008). Neste contexto, foi relatado que a ingestão de chá mate tostado durante 90 dias aumentou a proteção antioxidante do soro e a concentração de GSH nos eritrócitos, bem como aumentou a capacidade antioxidante do soro e diminuiu a concentração de hidroperóxidos lipídicos (BOAVENTURA, *et al.*, 2012). Além disto, o consumo de bebidas à base de erva mate também aumentou a atividade de enzimas específicas, como a PON-1 (MENINI, *et al.*, 2007). Em nosso laboratório, foi verificado que a ingestão das infusões de erva mate verde ou tostada por indivíduos saudáveis (FERNANDES, *et al.*, 2012) ou por indivíduos dislipidêmicos (MORAIS, 2009; BOAVENTURA, 2010) aumentou a atividade da PON-1 no plasma confirmando, assim, os achados prévios de Menini *et al.* (2007). Fernandes *et al.* (2012) também verificaram que a ingestão das infusões de erva mate aumentou a expressão gênica e a atividade da PON-2 nos monócitos e macrófagos de mulheres saudáveis, comprovando, assim, que tanto a erva mate verde como a tostada pode exercer efeitos protetores contra o estresse oxidativo celular. A ingestão aguda da erva mate também aumentou a capacidade antioxidante do

soro e diminuiu a oxidação do plasma e da LDL (GUGLIUCCI, 1996; DA SILVA, *et al.*, 2008; MATSUMOTO *et al.*, 2009).

Além da atividade antioxidante, pesquisadores têm comprovado que erva mate possui outras propriedades farmacológicas importantes, tais como efeitos termogênicos, ação antiobesidade e melhoria na tolerância à glicose e na redução da resistência à insulina (GAMBERO; RIBEIRO, 2015).

3.10.3 Efeito da erva mate na obesidade

O consumo de alimentos que são fontes de polifenóis e flavonoides tem sido considerado uma estratégia terapêutica natural contra a obesidade, visto que possuem propriedades capazes de diminuir a ingestão de calorias e modular as vias de sinalização nos adipócitos (ANDERSEN, *et al.*, 2010; FLACHS, *et al.*, 2013). Considerando que a erva mate é fonte importante de compostos fenólicos, o efeito sinérgico entre esses compostos pode ser responsável pela ação da erva mate na inibição da adipogênese (GAMBERO; RIBEIRO, 2015).

O extrato de erva mate pode agir na supressão do ganho de peso, diminuição do acúmulo de gordura visceral e aumento da atividade metabólica basal na obesidade. Em estudos com modelos de obesidade induzidos por dieta, foi observado que a *I. paraguayensis* diminuiu a taxa de diferenciação dos pré-adipócitos e armazenamento de triglicérides em adipócitos, especialmente, no tecido visceral (FILIP, *et al.*, 2007; PANG, *et al.*, 2008; ARÇARI, *et al.*, 2009; HUANG, *et al.*, 2012; PIMENTEL, *et al.*, 2013). Tem sido sugerido que esse efeito protetor contra a obesidade visceral é decorrente do aumento da expressão das proteínas e desacoplamento e, conseqüentemente, elevação da biogênese mitocondrial, respiração celular no músculo esquelético e oxidação dos ácidos graxos no tecido adiposo visceral (PANG *et al.*, 2008). Nesse contexto, segundo revisão de Argiles *et al.*, (2002), a termogênese adaptativa é defesa fisiológica contra a obesidade e DM2 e é caracterizada pelo estímulo da síntese e atividade das proteínas desacopladoras (UCPs, do inglês *uncoupling proteins*). Por outro lado, investigações recentes têm revelado que tanto a atividade das UCPs-1 presentes no tecido adiposo marrom, quanto a quantidade desse tecido, parecem ser mais elevadas em adolescentes, quando comparado com outras faixas etárias (GILSANZ, *et al.*, 2013). Embora dietas ricas em gordura saturada tenham reprimido a expressão da UCP-1, alterando a função do tecido adiposo marrom e reduzindo o gasto energético corporal em modelos animais de obesidade (ARGYROPOULOS;

HARPER, 2002), foi verificado que o conteúdo de metilxantinas da erva mate reestabeleceu a concentração de RNAm das UPC-1, aumentando o gasto calórico e revertendo a obesidade (ARÇARI, *et al.*, 2009). Dessa forma, com base na capacidade termogênica inata do tecido adiposo marrom, a modulação da atividade do tecido adiposo marrom por meio do consumo de erva mate pode ser um provável recurso no tratamento e/ou prevenção da obesidade juvenil e suas comorbidades associadas, como o DM2 (FELDMANN, *et al.*, 2009; GILSANZ, *et al.*, 2011).

3.10.4 Efeito hipoglicemiante da erva mate

A presença de compostos bioativos tem conferido à erva mate diversas propriedades à saúde em relação a efeito hepatoprotetor, hipoglicêmico e inibidor das reações de glicação *in vitro* (BASTOS, *et al.*, 2007; HECK, *et al.*, 2007; BRACESCO, *et al.*, 2011). Em estudo clínico piloto com pacientes com DM2 realizado em nosso laboratório, foi verificado que a ingestão de chá mate tostado diminuiu significativamente a concentração da glicose de jejum e da hemoglobina glicada (KLEIN, *et al.*, 2011), indicando, assim, melhora do perfil glicêmico de indivíduos com DM2.

Arçari *et al.* (2009) verificaram que o efeito benéfico da erva mate na homeostase glicêmica ocorreu devido à manutenção das concentrações do RNAm da adiponectina em camundongos. Foi detectado que a redução do peso causada pela administração de erva mate em camundongos obesos, normalizou os efeitos pleiotrópicos da adiponectina na sensibilização à insulina, reduziu a produção hepática de glicose, estimulou a captação de glicose e a oxidação de ácidos graxos no músculo esquelético. Além disto, o tratamento com extrato de erva mate reduziu a concentração de TNF- α e IL-6 no tecido adiposo, suprimindo os danos causados por esses fatores no transporte de glicose e na ação da insulina (KERN, *et al.*, 2001). Portanto, parece razoável que os efeitos anti-diabéticos e a redução do tecido adiposo observados após a administração de extrato de erva mate possam ser atribuídos à atividade intrínseca dos compostos bioativos da planta na modulação da adiponectina e citocinas pró-inflamatórias (ARÇARI, *et al.*, 2009). Esses autores também demonstraram que a erva mate possui efeito modulador em diferentes genes alvos relacionados à insulina no fígado de animais obesos, nos quais também regulou negativamente os principais genes das enzimas estimuladoras da gliconeogênese, a fosfoenol piruvato carboxiquinase 1 citosólica e a glicose-6-fosfatase,

sendo este último efeito atribuído aos ácidos clorogênicos (ARÇARI, *et al.*, 2009; GAMBERO; RIBEIRO, 2015).

Além disto, Lunceford e Gugliucci (2005) demonstraram que o extrato aquoso de *Ilex paraguariensis* inibiu a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs) *in vitro*, sendo os ácidos clorogênico e caféico, os prováveis responsáveis por esta inibição (GUGLIUCCI, *et al.*, 2009). Confirmando esses efeitos *in vivo*, Pereira *et al.* (2012) relataram que os extratos aquosos de erva mate verde ou tostada, bem como as frações butanólica e de acetato de etila, melhoraram significativamente a tolerância oral à glicose, aumentaram a secreção de insulina e o glicogênio hepático e inibiram a atividade de dissacaridasas em ratos com diabetes induzida e a glicação da albumina *in vitro*.

Em resumo, os resultados aqui apresentados mostraram que a utilização de erva mate pode ser útil no tratamento da obesidade, melhorando o estresse oxidativo e os parâmetros glicêmicos, inclusive a resistência à insulina em seres humanos e em animais. Além disto, a erva mate modulou favoravelmente a expressão de genes que estão alterados no estado de obesidade. Assim, parece que a ingestão de erva mate pode ser útil no combate ou prevenção da obesidade e fatores de risco associados na adolescência.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

A pesquisa foi caracterizada como ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado, com duração de 60 dias.

4.2 DEFINIÇÃO DO TAMANHO DE AMOSTRA

O tamanho amostral foi definido segundo o modelo de amostra por conveniência, na qual o pesquisador seleciona os indivíduos a que tem acesso, admitindo que esses possam representar o todo (LEVY E LEMESHOW, 1980; LWANGA E LEMESHOW, 1991). Geralmente utilizada em estudos exploratórios, a amostragem por conveniência é adequada e, frequentemente, utilizada como base para geração de hipóteses (CHURCHILL; LACOBUCCI, 1998; KINNEAR; TAYLOR, 1979).

4.3 PROTOCOLO EXPERIMENTAL

4.3.1 Etapa de amostragem

Todos os estudantes da Escola Maria Luiza de Melo, do município de São José, Santa Catarina, que se encontravam na faixa etária entre 13 e 19 anos, de ambos os sexos, foram convidados a participar do estudo. Aos participantes voluntários, foi aplicado um questionário clínico (Apêndice A) a fim de detectar os critérios de exclusão, como por exemplo, presença de diabetes; doenças hepáticas, renais ou gastrointestinais; neoplasias, hipotireoidismo ou hipertireoidismo; doenças autoimunes ou infecções; consumo habitual de erva mate ou outro suplemento à base de erva mate; uso de suplementos antioxidantes ou; tabagismo. Após o início do estudo, foram excluídos, por sua vez, os participantes que apresentaram intolerância ao mate tostado solúvel ou que introduziram medicamentos, suplementos ou alimentos contendo erva mate ou antioxidantes que poderiam afetar os marcadores de desfecho.

Os adolescentes selecionados a participar do estudo (n = 78) foram orientados a ler e preencher o Termo de Assentimento Livre e

Esclarecido (TALE; Apêndice D) e a obter a autorização prévia dos pais ou responsáveis legais, com a devida assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE; Apêndice E). Em seguida, os participantes foram randomicamente distribuídos em dois grupos, controle e mate. A randomização foi realizada por meio do método de amostragem simples, com o uso do software OpenEpi.

Os estudantes participantes de ambos os grupos foram convidados a preencher o formulário relativo à Escala de Tanner (Anexo 4) para a determinação do estágio de maturação sexual, e foram aferidos o peso e a altura para o cálculo do índice de massa corporal (IMC) e subsequente estratificação pelo estado nutricional em eutróficos, com sobrepeso ou obesos. Além disto, para a avaliação do consumo alimentar foi aplicado o questionário Recordatório de 24 horas (R24h; Apêndice B).

4.3.2 Etapa de intervenção

A etapa de intervenção teve duração de 60 dias e foi composta por quatro momentos ou visitas, definidos como períodos basal, 7, 30 e 60 dias.

Em cada visita, os estudantes dos grupos controle (GC) e mate (GM) receberam pacotes plásticos contendo, respectivamente, as doses de 0,1 e 1,0 g de mate solúvel comercial (Leão Alimentos e Bebidas, Curitiba-PR), em quantidade suficiente para o consumo até o próximo momento ou visita. Os participantes foram orientados a preparar o mate solúvel, dissolvendo o conteúdo de cada pacote plástico em 200 mL de água fria ou quente, e a ingerir a bebida três vezes ao dia, até 30 min antes ou junto às principais refeições (café da manhã, almoço e jantar), perfazendo a ingestão total diária de 300 mg e 3,0 g de mate solúvel pelos participantes do GC e GM, respectivamente. Tendo em vista a inexistência de bebidas placebo para o mate solúvel, optou-se em oferecer aos adolescentes do GC apenas 10% da dose considerada efetiva para a obtenção de efeitos benéficos à saúde, que foi recebida pelos estudantes do GM. A dose de 3,0 g por dia de mate solúvel foi baseada nos resultados de estudos prévios realizados no laboratório, com a ingestão de 1 litro de chá mate por indivíduos adultos com dislipidemias e/ou diabetes mellitus (DA SILVA *et al.*, 2008; KLEIN *et al.*, 2011; FERNANDES *et al.*, 2012; MORAIS, 2009; BOAVENTURA, 2010).

Nos períodos basal, 7, 30 e 60 dias, foram realizadas coletas de sangue, após jejum de 12 h, para as análises laboratoriais. Além disto,

nos períodos basal, 30 e 60 dias foram aferidos o IMC e a medida da circunferência da cintura, enquanto o percentual de gordura corporal (%GC), o percentual de massa magra (%MM) e a avaliação do consumo alimentar pela aplicação do R24h foram avaliados nos períodos basal e após 60 dias do estudo.

Para o monitoramento da ingestão das bebidas foi aplicado o Formulário de Monitoramento do Consumo Diário de Mate Solúvel (Apêndice F).

Durante todo o período do estudo, os participantes foram instruídos a manter os seus hábitos regulares de vida, como a prática moderada de exercícios físicos e a alimentação de costume.

4.4 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da UFSC (número CAAE: 16561813.0.0000.0121) (Anexo 5) e está de acordo com as normas para pesquisas com seres humanos (Resolução 466/2012 - Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde). A participação dos voluntários foi condicionada ao seu aceite (Termo de Assentimento Livre e Esclarecido) e à autorização prévia dos pais ou responsáveis legais (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido).

4.5 INSTRUMENTOS, TÉCNICAS E PROCESSO DE COLETA DE DADOS

A obtenção dos dados antropométricos, coleta sanguínea e orientações pertinentes foram efetuadas em uma escola da rede municipal de São José. Os ensaios bioquímicos de glicose e determinação do estresse oxidativo, tabulação e análise dos dados dietéticos foram realizados no Laboratório de Pesquisa em Lipídeos, Antioxidantes e Aterosclerose. As análises laboratoriais de insulina e hemoglobina glicada foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina.

4.5.1 Avaliação antropométrica e composição corporal

No período basal (dia 0), após 30 e 60 dias de estudo, foram aferidos os parâmetros antropométricos peso e altura, para a determinação do IMC e escore Z e a circunferência da cintura. Em virtude de problemas operacionais do aparelho de impedância bioelétrica Biodynamics tetrapolarR e impossibilidade de retirar os alunos de sala de aula, o percentual de gordura corporal e massa magra foram aferidos no período basal e após 60 dias de estudo.

A aferição do peso foi realizada utilizando a balança digital da marca Marte® PP180, com capacidade máxima de 180 kg e sensibilidade de 0,1 kg. Durante a aferição do peso corporal, os indivíduos estavam descalços ou usando meias finas e vestindo roupas leves, permanecendo de pé sobre a balança, com os pés unidos, o peso igualmente distribuído em ambos os pés e os braços pendentes ao lado do corpo (OMS, 1995). Para a aferição da altura foi utilizado o antropômetro da marca Seca®, com altura máxima de 220 cm e escala de 0,1 cm. Os participantes permaneceram em pé, com os braços pendentes ao lado do corpo, colocando as superfícies posteriores dos calcanhares, as nádegas e a região occipital em contato com a parede. A cabeça 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 IMC foi calculado por meio da razão peso (kg) e altura (m) ao quadrado (Índice de Quetelet). Os adolescentes foram estratificados em eutrofia, sobrepeso e obesidade de acordo com os valores de IMC por idade e sexo, utilizando-se as curvas de crescimento (ANEXOS 1 e 2) adaptadas pela Organização Mundial de Saúde para indivíduos de 5 a 19 anos (OMS, 2007). Os valores de referência para eutrofia, sobrepeso e a obesidade são determinados pelo escore Z. Foram considerados eutróficos os indivíduos de ambos os sexos com valores de escore Z até ± 1 desvio padrão (DP); portadores de sobrepeso os adolescentes com valores de escore Z de $+1$ a $+2$ DP, equivalente ao IMC médio de 25,4 kg/m² para meninos e 25,0 kg/m² para meninas; e obesos aqueles que possuíam valor de escore Z $\geq +2$ DP, equivalente ao IMC médio de 29,7 kg/m² para ambos os sexos (ONIS *et al.*, 2007; ANEXOS 1 e 2).

A avaliação da composição corporal (massa gorda (%GC) e massa magra ou isenta de gordura (MM) foi realizada por bioimpedância elétrica utilizando o equipamento portátil Biodynamics tetrapolarR®, modelo Biodynamics Corporation 310e Sottle

(Washington, USA), que aplica uma corrente elétrica com intensidade de 800 μ A, com frequência simples de 50kHz. O procedimento foi realizado nos indivíduos em jejum de 10 a 12 h. Os indivíduos foram posicionados em decúbito dorsal em maca de material não condutor de energia, relaxados e confortáveis, com braços e pernas afastados e mãos abertas. Previamente à realização do procedimento foram inseridos na base de dados do aparelho os dados do indivíduo (sexo, idade, peso e altura), bem como retirados todos os adornos metálicos. Para o início do procedimento a superfície dorsal das mãos e dos pés foram devidamente higienizados com álcool 70%, com subsequente posicionamento dos eletrodos próximo às articulações de mãos e pés, na região medial entre as proeminências distais do rádio e da ulna e entre os maléolos tibial e fibular, respectivamente. Posteriormente à ativação, o aparelho conduz uma corrente elétrica indolor, segura e imperceptível através dos compartimentos corporais do indivíduo (NIH, 1996). A partir da impedância exercida pela composição das diferentes estruturas corporais foram obtidos os valores de resistência e reatância para a realização dos cálculos da massa livre de gordura e massa gorda por intermédio das equações validadas por Houtkooper *et al.* (1992), disponíveis no programa *Comprehensive Body Composition Software*.

Além do jejum de 10-12 h, os adolescentes foram orientados a não praticar exercícios físicos intensos e se abster do uso de diuréticos anteriormente à aplicação do teste. Para as meninas que estavam no período menstrual, a aplicação do teste foi reagendada.

Como ainda não existe consenso estabelecido sobre os pontos de corte para determinar o percentual de gordura corporal elevado em adolescentes, foram definidos os valores $\geq 22\%$ para meninos e $\geq 28\%$ para meninas, obtidos da média dos pontos de corte recomendados para crianças e adolescentes americanos (WILLIAMS, 1992), adolescentes pré-púberes australianos (DWYER; BLIZZARD, 1996) e adolescentes brasileiros (MORAES; VEIGA, 2014).

Para a verificação da obesidade abdominal foi realizada a média de três medidas consecutivas da circunferência da cintura com fita métrica inelástica, com escala de 0,1 cm, estando o indivíduo na posição ortostática, ao final da expiração, no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca superior (TAYLOR *et al.*, 2000; SPOSITO *et al.*, 2007). Como pontos de corte para a classificação de circunferência da cintura elevada foram utilizados os valores de corte descritos por Taylor *et al.* (2000) estratificados por sexo e idade.

4.5.2 Determinação do estágio de maturação puberal

A adolescência compreende o período entre 10 e 19 anos (OMS, 1986). Contudo, a idade cronológica não se constitui o melhor critério descritivo em estudos clínicos, antropológicos e populacionais. Devido à variabilidade dos parâmetros biológicos, é comum que adolescentes de diferentes grupos etários se encontrem no mesmo estágio de desenvolvimento (EISENSTEIN, 2005), o que evidencia a necessidade de critérios de maturidade fisiológica para a caracterização dessa fase da vida. Deste modo, no presente estudo, para a definição de adolescência foi considerada a definição de puberdade em associação com a faixa etária.

A triagem para a identificação dos adolescentes púberes foi realizada por meio do método de autoavaliação, conforme a Escala de Maturação Sexual proposta por Marshall e Tanner (1986; 1969; 1970) e validado ($r= 0,61$ a $0,70$) por Matsudo e Matsudo (1994). Esse método é composto por fotografias das genitálias e crescimento dos pelos pubianos dos diferentes estágios da puberdade, em ambos os sexos.

Aplicação do método baseou-se na seleção da fotografia equivalente ao grau de desenvolvimento em que os adolescentes se encontravam em relação ao crescimento pêlos pubianos para ambos os sexos (P1 a P5), mamário para as meninas (M1 a M5) e genital para os meninos (G1 a G5) (ANEXOS 3 e 4; MARTIN *et al.*, 2001).

Foram classificados como pré-púberes os adolescentes que selecionaram o fotografia correspondente ao estágio 1, púberes os indivíduos que selecionaram as imagens dos estágios 2, 3 e 4 e pós-púberes aqueles que indicaram pertencer aos estágios 5 e 6 (FARIAS, *et al.*, 2012).

4.5.3 Avaliação do consumo alimentar

Para monitorar qualitativa e quantitativamente o consumo alimentar durante o estudo, foram aplicados dois Recordatórios Alimentares de 24 horas (R24h), sendo um de um dia da semana e um de um dia do final de semana (Apêndice B) por nutricionista devidamente treinada nos períodos basal e após 60 dias. A fim de auxiliar na mensuração das porções consumidas, bem como garantir o adequado preenchimento do instrumento, o R24h foi aplicado com auxílio de registros fotográficos das porções, medidas caseiras e utensílios (Apêndice C) para inquéritos dietéticos (ZABOTTO, 1996), dentre os quais foram consideradas as variáveis referentes ao valor

energético total (kcal) e a ingestão em gramas de carboidratos, proteínas, gorduras e micronutrientes com potencial efeito antioxidante, tais como as vitaminas A, C, E, D e os minerais magnésio, cobre, manganês, ferro e zinco. Os registros alimentares foram analisados por meio do programa Dietwin® Profissional 2008 - Software de Avaliação Nutricional. O banco de dados do software foi complementado, quando necessário, por meio da introdução de alimentos com suas respectivas composições nutricionais a partir da Tabela de Composição de Alimentos (TACO, 2006) ou rótulos fornecidos pelos fabricantes.

4.6 CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA DO MATE SOLÚVEL

4.6.1 Determinação de compostos fenólicos totais

O teor de compostos fenólicos totais do mate solúvel comercial (Leão Alimentos e Bebidas, Curitiba-PR), foi quantificado por meio do método colorimétrico de Folin-Ciocalteu (SINGLETON, *et al.*, 1999). Alíquotas de mate solúvel (preparado na proporção de 5 mg/mL) foram misturadas com 0,1 mL de etanol 95%, 0,5 mL de água deionizada e 0,05 mL de reagente de Folin-Ciocalteu 50%. Após 5 min. à temperatura ambiente, foram adicionados 0,1 mL de bicarbonato de sódio 5%. A solução foi mantida por 1 h à temperatura ambiente, na ausência de luz. A absorbância a solução colorida foi medida em 765 nm (Spectrophotometer UV-1800 – Shimadzu, Kioto, Japão), sendo o ácido 3-caffeoilquínico usado como padrão. O valor do coeficiente de variação (CV) interensaio para as preparações em triplicata foi 7,3%. Os resultados foram expressos em mg/g.

4.6.2 Determinação de ácidos fenólicos

A quantificação dos ácidos fenólicos no mate solúvel foi realizada por meio de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC; Shimadzu LC-10; Kyoto, Japão), de acordo com descrição de Strassmann *et al.* (2008). Após a preparação, o mate solúvel foi filtrado em membrana microporosa (0,22 μ m) e alíquotas foram injetadas em coluna de fase reversa C18 (Shim-pack, 4,6 mm \times 250 mm, 5 μ m), com coluna de guarda Shim-pack C18 (4,0 mm \times 10 mm, 5 μ m). A fase móvel isocrática foi composta de água, ácido acético e n-butanol (97,0:0,28:2,72, v/v/v), com fluxo de 0,8 mL/min. A análise foi monitorada a 325 nm. A concentração de ácidos fenólicos foi

determinada por meio de curvas de calibração com os ácidos clorogênico, gálico, cafeico e 4,5 dicafeoilquínico. A concentração final foi determinada utilizando-se a média dos resultados de três injeções consecutivas. Os resultados foram expressos em mg/g.

4.6.3 Determinação de saponinas totais

O teor de saponinas totais no mate solúvel foi quantificado por meio de método espectrofotométrico, conforme extração descrita por Gnoatto, Schenkel e Bassani (2005) e reação com vanilina e ácido perclórico (FAN; HE, 2006). As saponinas contidas em 10 mL de mate solúvel foram submetidas à hidrólise com 5 mL de HCl 12 N, durante 2 h sob refluxo. As sapogeninas foram extraídas com 6 mL de clorofórmio, em processo repetido por quatro vezes. As frações clorofórmicas foram combinadas e evaporadas em evaporador rotativo e o resíduo foi resuspenso em 10 mL de etanol. Para a quantificação, alíquotas da solução etanólica foram evaporadas e 150 µL de vanilina a 5%, preparada em ácido acético glacial, e 500 µL de ácido perclórico foram adicionados sobre o resíduo seco. A mistura foi incubada a 60 °C por 45 min. Após resfriamento em banho de gelo, acrescentou-se ácido acético glacial e a absorbância foi lida em 548 nm (Spectrum SP2000 – Xangai, China). Como padrão, utilizou-se o ácido ursólico, núcleo triterpênico majoritário das saponinas de *Ilex paraguariensis*, e os resultados foram expressos em mg/g equivalentes ácido ursólico. O valor do CV interensaio do conteúdo de saponinas totais de três preparações de chá mate foi 8,1%.

4.6.4 Determinação da capacidade antioxidante total

A capacidade antioxidante do mate solúvel foi determinada por meio do potencial antioxidante redutor férrico – FRAP (*Ferric Reducing Ability of Plasma*). Nesse ensaio, os antioxidantes presentes no mate solúvel são avaliados pelo potencial redutor do Fe^{+3} a Fe^{+2} , o qual é quelado pela 2,4,6-Tri(2-Piridil)-s-Triazina (TPTZ; Fluka, Milwaukee, EUA), para formar o complexo Fe^{+2} -TPTZ, com absorção máxima em 593 nm (BENZIE; STRAIN, 1996). Dez microlitros de mate solúvel foram adicionados a 1 mL de reagente contendo FeCl_3 1,7 mM e TPTZ 0,8 mM, preparado em acetato de sódio 300 mM, pH 3,6. As amostras foram incubadas a 37 °C por 15 min. e a absorbância foi lida em 593 nm (Spectrophotometer UV-1800 – Shimadzu, Kioto, Japão). Os resultados foram calculados usando-se uma curva-padrão preparada com

diferentes concentrações de Trolox (Sigma, St. Louis-EUA), um análogo hidrossolúvel da vitamina E, e foram expressos em $\mu\text{mol/L}$ equivalentes Trolox.

4.7 ANÁLISES LABORATORIAIS BIOQUÍMICAS

Para a realização das avaliações bioquímicas, foram coletadas amostras sanguíneas (8 mL) por meio de punção da veia intermédica do antebraço, por indivíduos capacitados da área de enfermagem, utilizando-se sistema a vácuo em tubos secos ou com ácido etileno-diamino-tetra-acético (EDTA). Após a centrifugação do sangue (1000 x g, 15 min.), alíquotas de soro e plasma foram armazenadas a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ para posterior análise dos analíticos bioquímicos.

4.7.1 Determinação dos marcadores do estresse oxidativo

4.7.1.1 Estado oxidante total (TOS)

Os oxidantes presentes na amostra de soro oxidam o complexo formado com o íon ferroso e a *o*-dianisidina para íon férrico. A reação é facilitada pelas moléculas de glicerol presentes em grande quantidade no meio reacional. O íon férrico forma um complexo colorido com o alaranjado de xilenol em meio ácido. A intensidade de cor é proporcional ao número total de moléculas oxidantes presentes e foi lida em 560 nm (Spectrophotometer UV-1800 – Shimadzu, Kioto, Japão). O peróxido de hidrogênio foi usado como padrão e os resultados foram expressos em $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L (EREL, 2005).

4.7.1.2 Capacidade antioxidante total (TAC)

O método se baseia na habilidade dos antioxidantes bloquearem o cátion radical estável ABTS (2,2'-azinobis-(3-ethylbenz-thiazoline-6-sulfonic) diammonium salt), um cromóforo azul-esverdeado com absorção máxima em 660 nm, em comparação com a capacidade antioxidante do Trolox (6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchromane-2-carboxylic acid), um análogo hidrossolúvel da vitamina E.

O cátion radical ABTS é preparado pela reação do cátion $ABTS^+$ 10 mM e peróxido de hidrogênio 2 mM (concentração final) em meio ácido (tampão acetato 30 mM pH 3,6). Após a adição de alíquotas de Trolox em diferentes concentrações (curva-padrão) ou amostras de soro na solução ABTS diluída, a leitura da absorbância foi monitorada a 30 °C (Spectrophotometer UV-1800 – Shimadzu, Kioto, Japão), durante 5 min após a mistura inicial. A adição de antioxidantes ao radical pré-formado (azul-esverdeado) reduz o radical a ABTS com a consequente descoloração da solução. A extensão da descoloração, como porcentagem de inibição do radical ABTS, foi determinada em função da concentração de antioxidantes no soro e calculada em comparação com a reatividade do Trolox. Os resultados foram expressos como capacidade antioxidante equivalente ao Trolox em mmol/L (EREL, 2004).

4.7.1.3 Atividade sérica da enzima antioxidante paroxonase-1 (PON-1)

A atividade da enzima PON-1 foi avaliada por meio de reações com três diferentes substratos, os quais geram as terminologias de atividade lactonase, aril-esterase e paroxonase.

A atividade lactonase da PON-1 foi determinada de acordo com o método descrito por Rock *et al.* (2008). A reação foi iniciada com a adição de 60 μ L de soro diluído 10 vezes em 1,0 mL de tampão Tris HCl 50 mmol/L, pH 8,0, contendo $CaCl_2$ 1 mmol/L e dihidrocoumarina (3,4-Dihydro-1-benzopyran-2-one, Benzodihydropyrone, Hydrocoumarin - DHC) 1 mmol/L, usado como substrato. A reação de hidrólise foi monitorada com leituras a cada minuto durante três minutos, em comprimento de onda de 270 nm, a 25 °C (Spectrophotometer UV-1800 – Shimadzu, Kioto, Japão). Para corrigir a hidrólise espontânea da DHC foi incluído um branco da reação. Para o cálculo da atividade, foi considerado o coeficiente de absorvidade molar de $1,29 \times 10^3 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. Os resultados foram expressos em U/mL, sendo que uma unidade lactonase corresponde a 1 μ mol de DHC hidrolisada por minuto, por mL de soro.

A atividade aril-esterase da PON-1 foi determinada de acordo com o método descrito por Gan *et al.* (1991). A reação foi iniciada com a adição de 20 μ L de soro diluído 20 vezes em 2,0 mL de tampão Tris HCl 20 mmol/L, pH 8,0, contendo $CaCl_2$ 1 mmol/L e acetato de fenila 1 mmol/L, usado como substrato. A cinética da reação de formação do

fenol foi monitorada com leituras a cada minuto durante três minutos, em comprimento de onda de 270 nm, a 25 °C (Spectrophotometer UV-1800 – Shimadzu, Kioto, Japão). Para corrigir a hidrólise espontânea do acetato de fenila foi incluído um branco da reação. Para o cálculo da atividade, foi considerado o coeficiente de absorvidade molar de $1,31 \times 10^3 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. Os resultados foram expressos em U/mL, sendo que uma unidade aril-esterase corresponde a 1 μmol de acetato de fenila hidrolisado por minuto, por mL de soro.

A atividade paroxonase da PON-1 foi determinada conforme metodologia descrita por Senti *et al.* (2003). A reação foi iniciada com a adição de 18 μL de soro, em 150 μL de tampão Tris-HCl 0,1 M, pH 8,05, contendo CaCl_2 2 mmol/L e paroxon (paroxon-ethyl, O,O-Diethyl O-(4-nitrophenyl) phosphate) 1,1 mmol/L, usado como substrato. A reação de hidrólise foi monitorada por três minutos, a 37 °C, com leituras a cada minuto, em 405 nm, em equipamento automatizado Cobas-Mira Plus® (Roche Diagnóstica, Basel-BS, Suíça). Para o cálculo da atividade, foi considerado o coeficiente de absorvidade molar do paroxon em 405 nm de $18,05 \times 10^3 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. O resultado foi expresso em U/mL, sendo que uma unidade de atividade paroxonase é equivalente à hidrólise de 1 μmol de paroxon por mililitro de soro, por minuto.

4.7.2 Análise laboratorial da glicose

O conjunto de reagentes para as determinações de glicose plasmática foi obtido da empresa Labtest Diagnóstica S.A., conforme procedimentos descritos pelo fabricante (Lagoa Santa-MG). A concentração de glicose foi determinada pelo método colorimétrico e de ponto final utilizando a reação de Trinder. Neste método, a glicose é oxidada formando peróxido de hidrogênio que, por meio da ação catalisadora da peroxidase e juntamente com a 4-aminoantipirina e o diclorofenol, forma a antipirilquinoneína, com absorvância máxima em 510 nm e cuja intensidade de cor é proporcional à quantidade de glicose na amostra. As medidas foram realizadas em equipamento automatizado Cobas-Mira Plus (Roche Diagnóstica, Basel, Suíça).

4.7.3 Análise laboratorial da insulina

A quantificação da insulina foi realizada por meio de método imunométrico por quimiluminescência com enzima marcada. Nesse método, a fase sólida é revestida com anticorpo monoclonal murino

anti-insulina e a fase líquida é constituída pela enzima fosfatase alcalina conjugada com anticorpo policlonal de ovelha anti-insulina (MARSCHNER, *et al.*, 1974). O procedimento foi realizado em equipamento automatizado *Immulite 2000* (Siemens Healthcare Diagnostic Inc - Deerfield- Florida - EUA).

4.7.4 Hemoglobina glicada (HbA1C)

A quantificação da HbA1C foi realizada em amostra de sangue total, por meio do método de cromatografia de troca iônica de alta pressão (Variant II – BIO-RAD, EUA) (HIGGINS, *et al.*, 2001). Os valores foram expressos em porcentagem de hemoglobina total.

4.7.5 Determinação dos índices derivados da glicemia e insulinemia

A partir da concentração de glicose e insulina de jejum foram determinados outros índices para avaliação de resistência insulínica, tais como o HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*) e QUICKI.

4.7.5.1 Estimativa da resistência à insulina (HOMA-IR)

O *Homeostasis Model Assessment* (HOMA) é um modelo matemático proposto por Matthews *et al.* (1985) para estimar e avaliar a resistência à insulina. O índice HOMA quando utilizado para avaliação de resistência insulínica (HOMA-IR) possui correlação importante ($r = 0,88$) com o método clamp euglicêmico (LEVY, *et al.*, 1998), que é o padrão ouro para avaliação dessa variável (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2012). Esse índice foi calculado a partir das concentrações de insulina e glicose de jejum de acordo com a fórmula:

$$\text{HOMA-IR} = \text{glicose de jejum (mg/dL)} \times \text{insulina de jejum } (\mu\text{U/mL}) / 405$$

4.7.5.2 Estimativa da sensibilidade à insulina (SI) e atividade das células β pancreáticas ($\% \beta$)

As estimativas da sensibilidade à insulina (SI) e da função das células β pancreáticas ($\% \beta$) foram realizadas por meio do software *HOMA2 Calculator*, desenvolvido pela Universidade de Oxford.

O software *HOMA2 Calculator*, é um instrumento de acesso rápido, fácil e demonstrou ser uma ferramenta clínica e epidemiológica útil nas descrições da fisiopatologia do diabetes, pois permite estimar e avaliar de forma inerente a atividade das células β pancreáticas e sensibilidade à insulina, podendo caracterizar a fisiopatologia em indivíduos com tolerância à glicose anormal. (WALLACE *et al*, 2004).

Esses índices têm como base o conceito de Robert Turner e Rury Holman (1976) de que as concentrações plasmáticas de insulina e glicose de jejum são determinadas, em parte, de um circuito de retroalimentação de célula β . Esses autores postularam que, durante o estado de capacidade secretora de insulina reduzida, as concentrações elevadas de glicose de jejum refletiam um mecanismo compensatório que mantinha a concentração da insulina de jejum e que a elevação das concentrações de insulina eram diretamente proporcionais à diminuição da sensibilidade à insulina. Um modelo matemático de feedback baseado nessas hipóteses foi construído (TURNER; HOLMAN, 1976) e aprimorado (MATTHEWS *et al.*, 1985; LEVY *et al.*, 1998; WALLACE *et al*, 2004) para estimar o percentual da atividade das células β e sensibilidade à insulina que se equiparariam às concentrações de glicose plasmática e insulina no estado estacionário observados em adultos jovens (TURNER; HOLMAN, 1976; MATTHEWS *et al.*, 1985; LEVY *et al.*, 1998; WALLACE *et al*, 2004).

As estimavas do *HOMA2 Calculator*, são realizadas por meio de "modelos paradigmáticos", que são modelos estruturais fisiologicamente baseados em soluções teóricas ajustadas às normas populacionais; Assim, os dados de indivíduos podem ser utilizados para produzir estimativas da função da célula- β e da sensibilidade à insulina a partir de somente um cálculo (WALLACE *et al*, 2004).

4.7.6 Demais ensaios bioquímicos de rotina

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

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados quantitativos estão apresentados na forma de média e desvio padrão, quando simétricos, ou mediana (percentil 5 e percentil 95 ou intervalo interquartil), quando assimétricos, enquanto os dados categóricos estão apresentados na forma de frequência absoluta e relativa.

As mudanças nas variáveis de desfecho (diferenças entre os tempos após tratamento e o período basal) foram avaliadas pela análise de “intenção-de-tratar”, com o uso do método de imputação de dados faltantes (Yuan, 2011). Para tanto, os dados faltantes após 7, 30 ou 60 dias foram repostos utilizando-se a média ou mediana das variações observada a cada período de tempo de tratamento em relação ao basal, antes da aplicação dos testes estatísticos.

Os dados quantitativos (absolutos ou variação percentual, $\Delta\%$) foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk. As diferenças promovidas pela ingestão do mate solúvel (análise intra-grupos) foram detectadas pela análise de variância para medidas repetidas (RM-ANOVA) e teste complementar de Tukey ou teste de Friedman (*Repeated Measures ANOVA on Ranks*) e teste complementar de Dunn, para dados paramétricos ou não paramétricos, respectivamente.

As diferenças intergrupos (mate vs. controle), em $\Delta\%$, foram detectadas pelo teste *t* de Student ou por meio do teste de Mann-Whitney, para dados paramétricos ou não paramétricos, respectivamente (SOKAL; ROHLF, 1995). As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste qui-quadrado (χ^2) e Teste Exato de Fisher.

As diferenças entre os indivíduos eutróficos, com sobrepeso e obesos dos grupos mate e controle (variação absoluta em relação ao basal) foram detectadas pela ANOVA e teste de Tukey ou Kruskal-Wallis e teste de Dunn, para dados paramétricos ou não paramétricos, respectivamente.

Para avaliar a existência de associação entre a variação ns valores dos marcadores de estresse oxidativo e dos parâmetros antropométricos ou do consumo de macronutrientes e micronutrientes, foram aplicados o teste de Correlação de Spearman.

Para todas as análises, foi considerado um nível de significância menor que 5% ($p < 0,05$). As análises foram realizadas no programa estatístico STATA[®] versão 11.0 (Stata Corp., College Station, Texas, EUA).

5. RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA DO MATE SOLÚVEL

O teor de compostos fenólicos totais, ácidos fenólicos e saponinas totais presentes no mate solúvel – o qual foi preparado dissolvendo-se 1 g de mate solúvel em 200 mL de água – está apresentado na Tabela 1. Os ácidos clorogênicos foram os ácidos fenólicos presentes em maior teor no mate solúvel, seguidos dos ácidos gálico e caféico. Considerando o consumo de 600 mL/dia (3 g) de mate solúvel, os participantes do GM ingeriram diariamente 890 mg de compostos fenólicos e 142 mg de saponinas, durante os 60 dias de estudo. A capacidade antioxidante total do mate solúvel, determinada por meio do ensaio FRAP, foi de $8,36 \pm 0,91$ μmol equivalentes Trolox/mL ou $1,67 \pm 0,18$ mmol/g.

Tabela 1 Teor de compostos fenólicos totais, de ácidos fenólicos e de saponinas totais presentes no mate solúvel.

	mg/g
Compostos fenólicos totais*	296,3 \pm 8,5
Ácidos clorogênicos:	
Ácido 5-cafeoilquínico	22,5 \pm 1,5
Ácido 3,5-dicafeoilquínico	21,3 \pm 1,2
Ácido 4-cafeoilquínico	20,1 \pm 1,1
Ácido 3,4-cafeoilquínico	13,5 \pm 0,8
Ácido 3-cafeoilquínico	12,8 \pm 1,0
Ácido 4,5-cafeoilquínico	0,90 \pm 0,74
Ácido gálico	3,2 \pm 0,3
Ácido caféico	0,47 \pm 0,002
Saponinas totais*	47,3 \pm 1,4

Os resultados representam a média e desvio-padrão de três preparações em triplicata.

*Métodos colorimétricos.

5.2 CARACTERÍSTICAS BIODEMOGRÁFICAS DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO

Na Etapa de Amostragem, 78 adolescentes, entre 13 e 17 anos, aceitaram participar do estudo, os quais foram randomizados em grupo controle (GC; n = 39) e grupo mate (GM; n = 39), sendo que destes, somente 49 responderam voluntariamente a Escala de Tanner (35 meninas e 14 meninos). Além disto, ao longo do estudo, houve

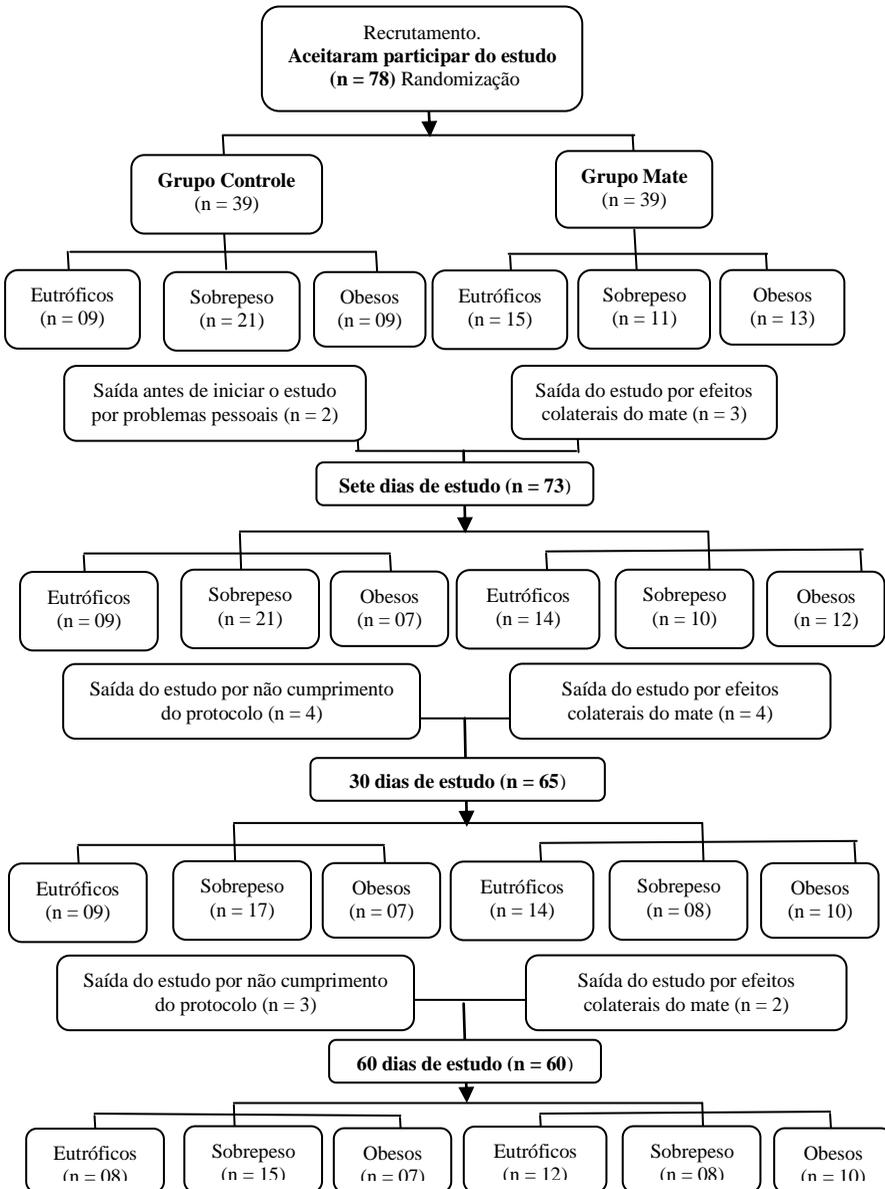
desistências na participação dos estudantes nas várias fases de avaliação, sendo que 60 adolescentes finalizaram os 60 dias do protocolo experimental (Esquema 2). Os efeitos colaterais da ingestão do mate solúvel relatados pelos estudantes foram desconforto abdominal, náusea, plenitude gástrica e dores estomacais. As características antropométricas, estágio de maturação sexual, faixa etária e resultados de parâmetros bioquímicos séricos e hematológicos dos adolescentes que participaram do estudo estão descritos nas Tabelas 2 e 3, respectivamente.

Como pode ser observado na Tabela 2, não houve diferenças significativas ($p > 0,05$) entre os dois grupos estudados em relação ao sexo, estágio de maturação sexual, faixa etária, estado nutricional, circunferência da cintura e composição corporal.

Tabela 2 Descrição das características biodemográficas dos adolescentes no período basal. São José (SC), 2015-2016.

	GC		GM		p
	n	%	n	%	
Sexo	37		39		
Masculino	12	32,4	11	28,2	0,688
Feminino	25	67,5	28	71,8	
Idade		14,5 ± 0,8		14,3 ± 0,8	0,409
Estado nutricional					0,547
Eutrofia	9	24,3	15	38,4	
Sobrepeso	21	56,8	11	24,3	
Obesidade	7	18,9	13	33,3	
CC					0,166
Adequada	14	37,8	21	53,9	
Elevada	23	62,2	18	46,15	
% GC					0,510
Adequado	10	27,0	8	20,5	
Elevado	27	73,0	31	79,5	
Maturação sexual					0,741
Pré-púbere	0	0,0	3	3,2	
Púbere	10	55,6	17	54,8	
Pós-púberes	8	44,4	13	41,9	

GC: Grupo Controle; GM: Grupo Mate; CC: Circunferência da cintura; %GC: Percentual de gordura corporal; Valores apresentados em n (%) e média (DP); Teste *t* Student; Qui-Quadrado Pearson; Teste Exato de Fisher



Esquema 2 - Fluxograma das etapas da coleta de dados.

Em relação aos parâmetros hematológicos e bioquímicos (Tabela 3), não houve diferença significativa nos valores dos indicadores avaliados entre os grupos mate solúvel e controle, exceto na concentração de triglicerídeos séricos que foi 23% maior no GM ($p = 0,022$). Todos os valores estavam dentro dos índices de referência, exceto a concentração de cálcio sérico que ultrapassou os valores de referência em 14,5% no GC e 11,81% no GM.

Tabela 3 Valores dos parâmetros hematológicos e bioquímicos séricos dos adolescentes no período basal. São José (SC), 2015-2016.

Parâmetros	Grupos		p
	Controle (n=37)	Mate (n=39)	
Hemoglobina (g/dL)	12,9 (11,8; 15,6)	13,1 (11,9; 14,5)	0,184
Hematócrito (%)	38,9 (36,3; 47,7)	39,6 (36,6; 43,2)	0,197
VCM (fL)	87,4 ± 3,4	86,9 ± 2,8	0,484
Plaquetas (x 10 ³ /μL)	265,7 ± 60,8	252,2 ± 57,3	0,329
Neutrófilos (x 10 ³ /μL)	3,1 (1,3; 5,4)	3,6 (1,6; 6,4)	0,366
Linfócitos (x 10 ³ /μL)	2,3 (1,5; 3,8)	2,3 (1,5; 3,6)	0,897
Monócitos (x 10 ³ /μL)	0,5 (0,3; 0,7)	0,5 (0,3; 0,8)	0,833
Eosinófilos (x 10 ³ /μL)	0,1 (0,0; 0,5)	0,1(0,0; 0,9)	0,700
Basófilos (x 10 ³ /μL)	<0,1 (0,0; 0,1)	<0,1 (0,0; 0,1)	0,099
Ácido Úrico (mg/dL)	4,9 (2,1; 6,0)	4,8 (2,4; 6,2)	0,778
CT (mg/dL)	162,3 ± 26,7	156,2 ± 31, 8	0,657
TG (mg/dL)	55 (34, 100)	68 (32; 143)	0,022
HDL-c	39,5 (23; 58)	40 (31; 65)	0,374
LDL-c	110,3 ± 27,2	103,5 ± 31,5	0,328
Ferro (μg/dL)	151,4 ± 53,8	166,9 ± 64,5	0,265
Cálcio (mg/dL)	12, 6 ± 1,1	12,3 ± 1,3	0,393
Fósforo (mg/dL)	3,9 ± 0,7	4,0 ± 0,6	0,566
Magnésio (mg/dL)	2,0 (1,7; 2,3)	2,0 (1,7; 2,3)	0,313
Uréia (mg/dL)	33,1 (20; 43)	33,8 (18; 45)	0,928
Creatinina (mg/dL)	0,8 (0,6; 1,2)	0,8 (0,6; 1,2)	0,945

Valores apresentados em Média ± DP ou Mediana (P₅; P₉₅); Teste *t* de Student; Teste de Mann Whitney. VCM: Volume corpuscular médio; CT: Colesterol Total; TG: Triglicerídeos; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade.

5.3 EFEITO DA INGESTÃO DE MATE SOLÚVEL NOS MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO

Conforme pode ser visto na Tabela 4, no período basal não foram observadas diferenças significativas para os marcadores de estresse oxidativo analisados entre os grupos GM e GC, com exceção da atividade aril-esterase da PON-1, a qual foi 18% maior nos estudantes do GC em comparação aos indivíduos do GM ($p=0,014$). Nos indivíduos do GM, foi identificado que essa atividade aril-esterase basal estava associada diretamente com o consumo de vitamina A ($r=0,386$; $p=0,015$; Tabela 12).

Tabela 4 Valores dos marcadores de estresse oxidativo nos indivíduos do grupo controle e mate no período basal e após 7, 30 e 60 dias de consumo de mate solúvel. São José (SC), 2015-2016.

	Grupo Controle (n=37)		Grupo Mate (n=39)		p
		% do basal		% do basal	% do basal
<i>Basal</i>					
TAC (mmol/L)	337,6 (54,0; 1.268,2)	-	283,5 (95,9; 1.035,2)	-	-
TOS (μmol/L)	0,7 (0,2; 1,5)	-	0,8 (0,3; 2,8)	-	-
PON (U/L)	86,9 (13,7; 278,0)	-	72,8 (2,9; 433,5)	-	-
ARIL (U/L)	123,5 (67,8; 163,0)	-	101,0 (52,7; 187,3)	-	-
LACTO (U/L)	25,2 ± 7,0	-	23,7 ± 6,3	-	-
<i>Após 7 dias</i>					
TAC (mmol/L)	711,3 (156,8; 2.156,9) ^a	110,7 (-44,3; 382,6)	445,2 (124,2; 1569,6) ^a	51,6 (-66,6; 698,7)	0,042
TOS (μmol/L)	0,5 (0,1; 1,4) ^a	-27,4 (-68,7; 160,1)	0,6 (0,2; 1,3) ^a	-27,4 (-78,3; 203,7)	0,802
PON (U/L)	82,9 (17,7; 285)	-4,6 (-66,4; 149,1)	86,9 (11,2; 387,3) ^a	22,6 (-62,7; 355,1)	0,021
ARIL (U/L)	102,9 (37,6; 171) ^a	-12,3 (-52,8; 35,2)	94,1 (53,3; 161,2) ^a	-6,5 (-38,1; 49,9)	0,051
LACTO (U/L)	24,8 ± 6,8	-0,7 (-29,0; 37,3)	24,2 ± 7,2	3,5 (-34,5; 55,5)	0,157

Continua na próxima página...

Após 30 dias

TAC (mmol/L)	906,5 (138,4; 2.626,1) ^a	156,6 (-40,8; 596,3)	799,4 (326,3; 2.267,1) ^b	172,6 (5,5; 762,6)	0,056
TOS (μmol/L)	0,5 (0,1; 1,1) ^a	-36,5 (-83,7; 108,6)	0,5 (0,1; 1,5) ^a	-34,4 (-85,6; 230,5)	0,096
PON (U/L)	172,5 (21,3; 611,7) ^a	126,4 (-56,0; 126,4)	167,5 (14,4; 877,6) ^b	154,2 (-39,4; 1087,9)	0,018
ARIL (U/L)	136,6 (64,5; 244) ^b	11,2 (-52,6; 119,7)	226,4 (89,6; 416,3) ^b	141,4 (-18,8; 362,2)	<0,001
LACTO (U/L)	29,4 (14; 49,4) ^b	20,6 (-13,9; 56,6)	28,0 (17,7; 55,7) ^b	21,2 (-21,3; 149,9)	0,186

Após 60 dias

TAC (mmol/L)	660,0 (109,4; 2.076) ^c	102,8 (-70,9; 309,4)	715,5 (233,6; 2.522,5) ^a	143,7 (-13,7; 918,8)	<0,001
TOS (μmol/L)	1,7 (0,3; 3,5) ^d	137,1 (-27,0; 1248,0)	1,8 (0,5; 6,2) ^d	117,1 (-23,0; 589,2)	0,003
PON (U/L)	100,7 (14,4; 284,2) ^e	5,15 (-58,9; 119,0)	58,5 (13,2; 360,4)	-16,8 (-64,4; 573,5)	0,001
ARIL (U/L)	149,3 (67; 197,1) ^b	20,9 (-42,5; 79,3)	137,6 (80,2; 398,9) ^d	40,7 (-11,2; 193,6)	<0,001
LACTO (U/L)	32 (16,1; 54,2) ^b	27,0 (-28,7; 140,2)	30,1 (17,7; 62,3) ^d	29,7 (-7,9; 122,3)	<0,001

TAC: Capacidade Antioxidante Total; TOS: Estado Oxidante Total; PON: Atividade paroxonase; ARIL: Atividade aril-esterase; LACTO: Lactonase. Os resultados estão expressos em mediana (P₅;P₉₅) ou média e desvio padrão. Teste *t* de Student ou Teste de Mann Whitney (comparações intergrupos (% do basal)); ^a P < 0,05 comparado ao respectivo Basal; ^b P < 0,05 comparado aos respectivos Basal e após sete dias de estudo; ^c P < 0,05 comparado aos respectivos Basal e após 30 dias de estudo; ^d P < 0,05 comparado aos respectivos Basal e após sete e 30 dias de estudo; ^e P < 0,05 comparado aos respectivos 30 dias de estudo (ANOVA ou Teste de Friedman e teste complementar de Dunn (comparações intragrupos).

De acordo com os resultados descritos na Tabela 5, não houve diferença significativa nos valores basais dos parâmetros de estresse oxidativo quando os estudantes foram estratificados pelo estado nutricional, exceto pelos menores valores na atividade aril-esterase da PON-1 nos estudantes com sobrepeso do GC em comparação aos eutróficos (18,3%; $p=0,002$). Também não foram encontradas diferenças significativas para as comparações dos marcadores de estresse oxidativo entre os estudantes do GC e GM.

Tabela 5 Valores de marcadores de estresse oxidativo nos indivíduos dos grupos mate e controle conforme o estado nutricional no período basal. São José (SC), 2015-2016.

	Eutrofia	Sobrepeso	Obesidade	p
Mate	(n = 15)	(n=11)	(n=13)	
TAC (mmol/L)	263,3 (78,0; 832,7)	401,5 (173,4; 1.087)	283,5 (123,9; 810,5)	0,089
TOS (µmol/L)	0,7 (0,2; 1,3)	0,8 (0,3; 2,0)	0,9 (0,6; 2,8)	0,104
PON (U/mL)	70,4 (14,3; 433,5)	72,8 (5,85; 433,5)	96,0 (1,6; 223,6)	0,771
ARIL (U/mL)	99,5 (37,2; 172,4)	104,1 (84,0; 291,4)	93,8 (52,6; 187,3)	0,344
LAC (U/mL)	23,2 (15,8; 46,0)	22,8 (17,2; 34,4)	23,0 (13,4; 32,7)	0,662
Controle	(n = 9)	(n=21)	(n=7)	
TAC (mmol/L)	402,9 (105,7; 1285,2)	321,4 (53,9; 1023,6)	335,8 (69,8; 633,6)	0,855
TOS (µmol/L)	0,8 (0,6; 1,2)	0,7 (0,2; 1,4)	0,9 (0,2; 2,8)	0,826
PON (U/mL)	127,9 (23,6; 337,8)	86,9 (13,7; 213,7)	57,7 (30,4; 160,2)	0,132
ARIL (U/mL)	130,1 (78,9; 268,7)	110,0 (67,8; 136,1) *	126,9 (116,6; 136,4)	0,002
LAC (U/mL)	31,5 ± 5,4	22,2 ± 6,2	26,2 ± 5,3	0,402

Os resultados estão expressos em mediana (P₅;P₉₅) ou média ± desvio-padrão. TAC: Capacidade Antioxidante Total em mmol/L equivalente ao Trolox; TOS: Estado Oxidante Total em µmol/L equivalente ao H₂O₂; PON: Atividade paroxonase da Paroxonase-1; ARIL: Atividade aril-esterase da Paroxonase-1; LAC: Atividade lactonase da Paroxonase-1. * Diferença em comparação aos estudantes Eutróficos do Grupo Controle (ANOVA ou Kruskal-Wallis e teste de Dunn).

Após sete dias de consumo das bebidas, foi verificado aumento significativo nos valores de TAC e na atividade paroxonase da PON-1 e diminuição dos valores de TOS e da atividade aril-esterase da PON-1 nos adolescentes de ambos os grupos, GM e GC, em relação aos respectivos períodos basais ($p=0,002$, $p=0,001$, $p=0,004$ e $p<0,001$, $p=0,001$, $p=0,004$, respectivamente; Tabela 4). Na comparação entre os grupos, curiosamente, a elevação dos valores de TAC, em relação ao basal, foi 2,1 vezes maior nos adolescentes do GC em comparação ao GM ($p=0,042$; Tabela 4), sendo decorrente, particularmente, dos aumentos observados nos estudantes obesos ($p<0,001$) e com sobrepeso (embora sem diferença significativa entre eles) do GC (Figura 3).

Os valores de TOS diminuíram de forma semelhante para os estudantes de ambos os grupos em relação aos respectivos basais (Tabela 4) e sem diferenças significativas em relação ao estado nutricional (Figura 4).

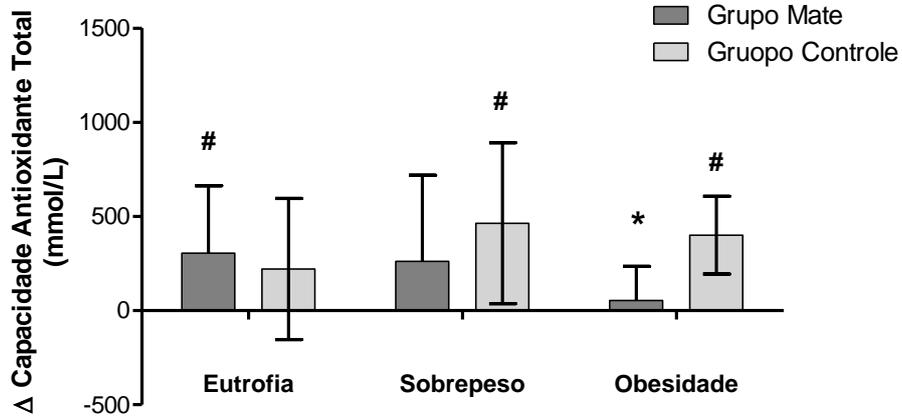


Figura 3 Variação absoluta na capacidade antioxidante total (TAC) após 7 dias de tratamento em relação aos respectivos valores basais. Os resultados estão expressos em média \pm desvio-padrão. * $p < 0,001$ comparado aos adolescentes obesos do GC (ANOVA e teste complementar de Tukey) # $p < 0,003$ comparado ao respectivo basal (ANOVA para medidas repetidas e teste complementar de Tukey).

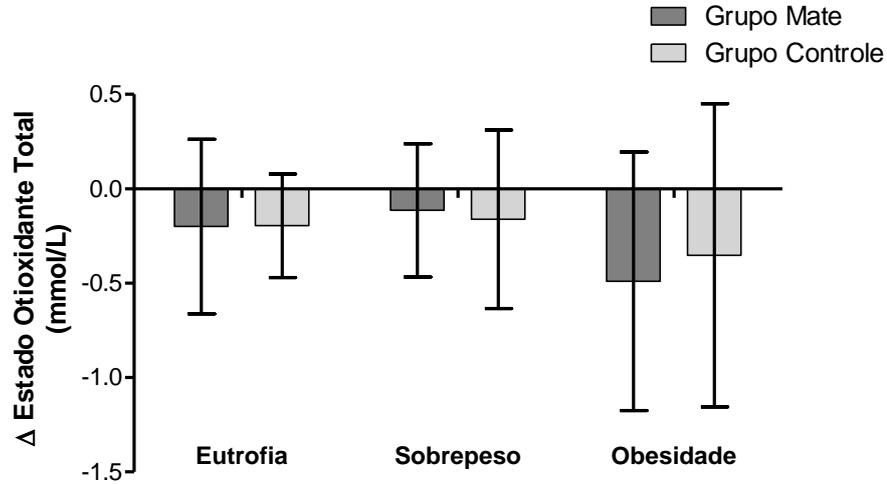


Figura 4 Variação absoluta nos valores do estado oxidante total (TOS) após 7 dias de tratamento em relação aos respectivos valores basais. Os resultados estão expressos em média \pm desvio-padrão.

Por outro lado, o consumo de mate solúvel por sete dias promoveu aumento significativo de 22,6% (mediana) na atividade paroxonase da enzima antioxidante PON-1 em relação aos valores basais (Tabela 4), sendo que esse aumento foi 4,2 vezes maior nos estudantes do GM em relação ao GC (22,6% vs. 5,4%; $p=0,021$; Tabela 4). Além disto, ao se estratificar os estudantes pelo estado nutricional, o aumento observado na atividade paroxonase, relativo ao basal, foi significativamente maior nos indivíduos obesos do GM (28,7 U/L em mediana) do que nos estudantes do GC (1,6 U/L; $p<0,004$; Kruskal-Wallis e teste complementar de Dunn) ou em comparação ao respectivo basal ($p<0,001$; Friedman e teste complementar de Dunn; Figura 5). Pela Análise de Regressão e pelo teste de Kruskal-Wallis ($p=0,070$ e $p=0,065$, respectivamente) foi possível observar tendência de aumento na atividade da paroxonase nos indivíduos obesos do GM em relação aos eutróficos e com sobrepeso.

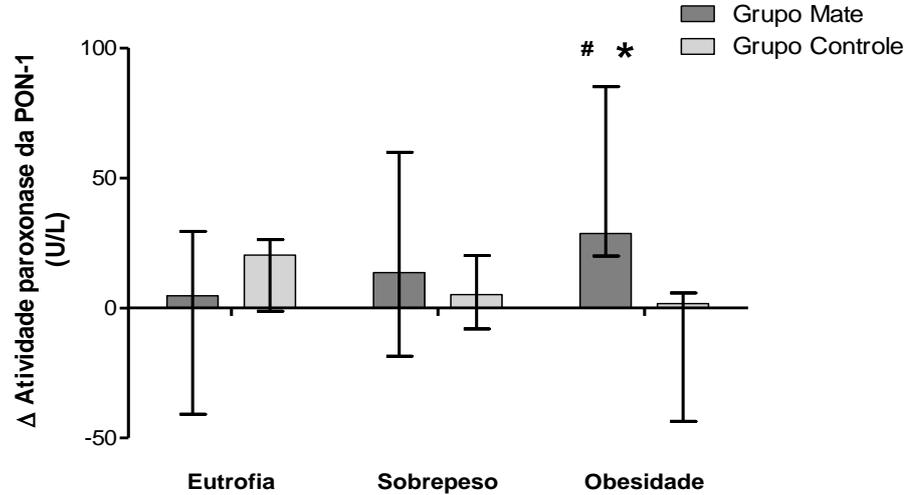


Figura 5 Variação absoluta na atividade paroxonase da PON-1 em relação aos respectivos valores basais, após 7 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P25;P75. * $p < 0,004$ comparado aos indivíduos obesos do GC (Kruskal-Wallis e teste complementar de Dunn); # $p < 0,001$ comparado ao respectivo basal (Friedman e teste de Dunn).

A atividade aril-esterase da PON-1 diminuiu significativamente em ambos os grupos após 7 dias de tratamento, em relação aos respectivos valores basais. Porém, a diminuição foi aproximadamente 2 vezes maior nos adolescentes do GC em comparação àquela observada nos estudantes do GM (Tabela 4). Na estratificação pelo estado nutricional, notou-se que a diminuição na atividade aril-esterase, embora não significativa, foi 2,3 e 3,5 vezes menor nos adolescentes com sobrepeso e obeso, respectivamente, do GM em comparação aos respectivos estudantes do GC (Figura 6).



Figura 6 Variação absoluta na atividade aril-esterase da PON-1 em relação aos respectivos valores basais, após 7 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P25;P75. Ausência de diferenças significativas (teste Kruskal-Wallis).

A atividade lactonase da PON-1 não sofreu alteração pelo consumo de mate solúvel durante 7 dias (Tabela 4). Entretanto, ao se estratificar os adolescentes pelo estado nutricional, observou-se tendência de diferença significativa para o aumento de 1,17 U/L na atividade lactonase nos estudantes eutróficos do GM em comparação à diminuição de 3,26 U/L na atividade lactonase dos adolescentes eutróficos do GC em relação aos respectivos valores basais ($p = 0,056$; Figura 7).

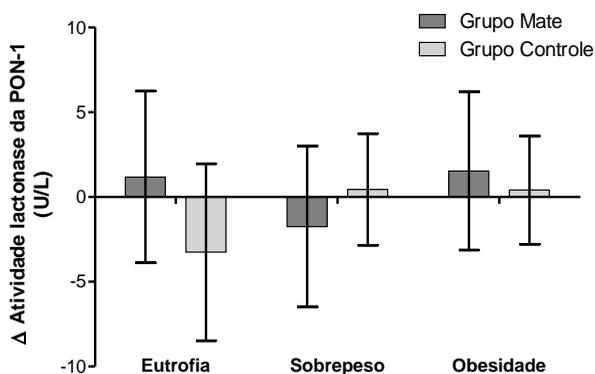


Figura 7 Variação absoluta nos valores de atividade lactonase da PON-1 após 7 dias de tratamento em relação aos respectivos valores basais. Os resultados estão expressos em média \pm desvio-padrão. Ausência de diferenças significativas (teste Kruskal-Wallis).

Após 30 dias de consumo de mate solúvel, as variáveis relacionadas com a ação antioxidante (TAC e atividade da PON-1) apresentaram aumentos significativos quando comparadas com os respectivos períodos basal e sete dias, em ambos os grupos, com exceção dos valores de TAC e da atividade paroxonase da PON-1 no GC, que apresentaram aumentos significativos somente em relação ao período basal ($p < 0,001$; Tabela 4).

O aumento na variação dos valores da TAC, após 30 dias, nos adolescentes do GM (mediana de 172,6%) tendeu a ser significativamente superior em comparação aos estudantes do GC (mediana de 156,6%; $p = 0,056$; Tabela 4), sem diferenças significativas entre adolescentes eutróficos, com sobrepeso ou obesos de ambos os grupos (Figura 26A Apêndice G). Além disto, nos dois grupos foram observadas diminuições significativas nos valores do TOS quando comparados com o período basal ($p < 0,001$), porém sem diferença entre os grupos (Tabela 4) ou entre os adolescentes eutróficos, com sobrepeso e obesos (Figura 26B Apêndice G).

Na comparação entre os grupos, foram observadas elevações maiores nas atividades paroxonase (22%) e aril-esterase (12,6 vezes) nos estudantes do GM em relação àquelas dos indivíduos do GC ($p = 0,018$ e $p < 0,001$, respectivamente; Tabela 4). Sendo que na estratificação dos adolescentes pelo estado nutricional, não houve diferenças na variação relativa da atividade paroxonase entre os estudantes do GC e GM

(Figura 25C Apêndice G), enquanto o aumento na variação da atividade aril-esterase foi significativamente superior nos estudantes eutróficos ($p < 0,001$) e obesos ($p = 0,004$) do GM em comparação com os respectivos adolescentes do GC (Figura 8). Os adolescentes com sobrepeso do GM apresentaram variação menor na atividade aril-esterase em comparação aos estudantes eutróficos e obesos do mesmo grupo ($P = 0,009$) e sem diferença significativa em relação aos adolescentes com sobrepeso do GC (Figura 8).

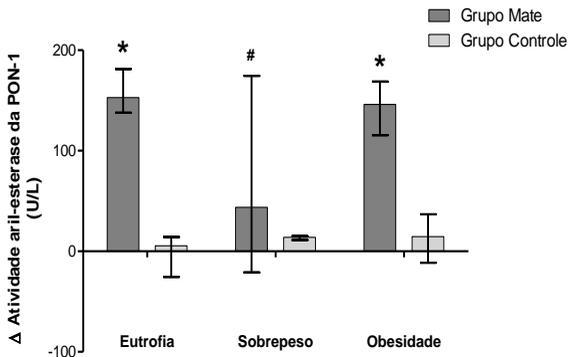


Figura 8 Variação absoluta na atividade aril-esterase da PON-1 em relação aos respectivos valores basais, após 30 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P25; P75. * $p < 0,010$ comparado aos indivíduos eutróficos e obesos do GC (Kruskal-Wallis e teste complementar de Dunn) e aos respectivos valores basais (Friedman e teste de Dunn); # $p = 0,009$ comparado aos adolescentes eutróficos e obesos do GM (Kruskal-Wallis e teste complementar de Dunn).

Os adolescentes de ambos os grupos, mate e controle, apresentaram aumento de aproximadamente 20% na atividade lactonase da PON-1, após 30 dias de tratamentos, sem diferença estatística entre eles (Tabela 4) ou pelo estado nutricional (Figura 27A Apêndice G).

Após 60 dias de consumo do mate solúvel, a maioria dos marcadores de estresse oxidativo apresentou aumento em relação ao período basal em ambos os grupos, com exceção da atividade paroxonase da PON-1 nos adolescentes do GM, que diminuiu significativamente em relação aos demais tempos analisados (basal: $p = 0,001$; 7 dias: $p = 0,002$ e 30 dias: $p < 0,001$) e em comparação ao GC ($p = 0,001$; Tabela 4). A estratificação pelo estado nutricional mostrou que a diminuição na variação da atividade paroxonase foi

significativamente menor nos adolescentes eutróficos e com sobrepeso do GM em comparação aos respectivos estudantes do GC (Figura 9).

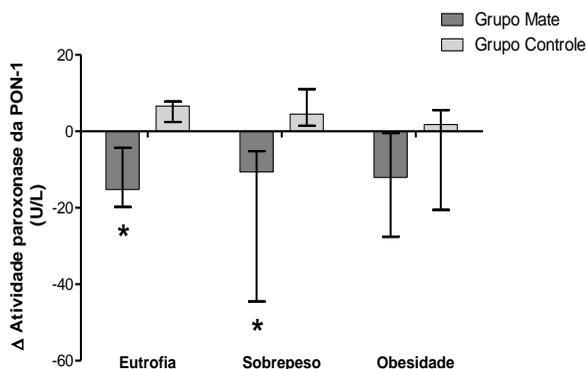


Figura 9 Variação absoluta na atividade paroxonase da PON-1 em relação aos respectivos valores basais, após 60 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P25; P75. * $p < 0,035$ comparado aos indivíduos eutróficos e com sobrepeso do GC (Kruskal-Wallis e teste complementar de Dunn).

Assim, nos indivíduos do GM, foi verificado aumento significativo da TAC após 60 dias em relação ao período basal ($p = 0,001$; Tabela 4), mas sem diferenças pelo estado nutricional (Figura 27B Apêndice G). As atividades aril-esterase e lactonase da PON-1 também aumentaram em relação aos demais momentos analisados (Tabela 4). Pela estratificação em estado nutricional, observou-se que os indivíduos obesos do GM apresentaram variação positiva na atividade aril-esterase da PON-1 significativamente maior do que aquela encontrada nos adolescentes obesos do GC ($p < 0,006$; Figura 10), enquanto as variações na atividade lactonase da PON-1 não foram diferentes pelo estado nutricional dos adolescentes de ambos os grupos (Figura 27C Apêndice G).

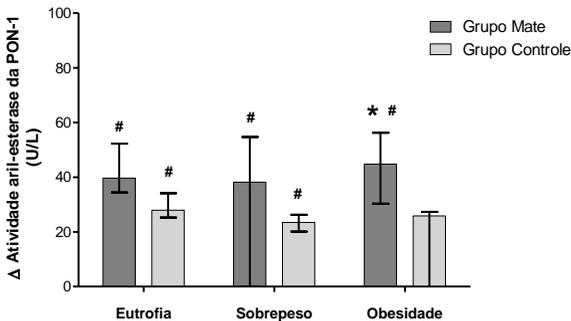


Figura 10 Variação absoluta na atividade aril-esterase da PON-1 em relação aos respectivos valores basais, após 60 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P25; P75. * $p < 0,006$ comparado aos indivíduos obesos do GC (Kruskal-Wallis e complementar de Dunn); # $p < 0,001$ comparado aos respectivos valores basais (Friedman e teste de Dunn).

Nos adolescentes do GC, após 60 dias, também houve aumento significativo nos valores da TAC e na atividade paroxonase da PON-1 em relação aos períodos basal e 30 dias ($p < 0,001$) e atividades aril-esterase e lactonase em relação aos períodos basal e 7 dias ($p < 0,001$; Tabela 4). Porém, novamente, as elevações nos valores da TAC e nas atividades aril-esterase e lactonase da PON-1 foram significativamente mais expressivas nos adolescentes do GM (143,7; 40,7 e 29,7%, respectivamente) em comparação àquelas do GC (102,8; 20,9 e 27,0%, respectivamente; $p < 0,001$; Tabela 4). Além disto, somente nos adolescentes do GM a variação na atividade lactonase da PON-1 esteve associada negativamente com a variação no percentual de gordura corporal ($r = -0,346$ e $p = 0,030$; Figura 12A e Tabela 12) e nos adolescentes do GC com sobrepeso, a atividade aril-esterase apresentou associação negativa com o consumo basal de zinco ($r = -0,667$, $p = 0,010$) e a atividade lactonase apresentou tendência de associação negativa com o consumo basal de magnésio ($r = -0,405$, $p = 0,067$).

Ao contrário das diminuições nos valores de TOS observadas nos tempos anteriores, após 60 dias dos tratamentos houve aumento significativo nos valores de TOS, em ambos os grupos ($p < 0,001$). Entretanto, a elevação nos valores de TOS nos adolescentes do GC foi 14% maior quando comparada ao GM ($p = 0,003$). Além disto, nos indivíduos do GC, as variações nos valores de TOS apresentaram associação direta com as variações verificadas no IMC dos adolescentes ($r = 0,387$ e $p = 0,017$; Figura 12B e Tabela 13).

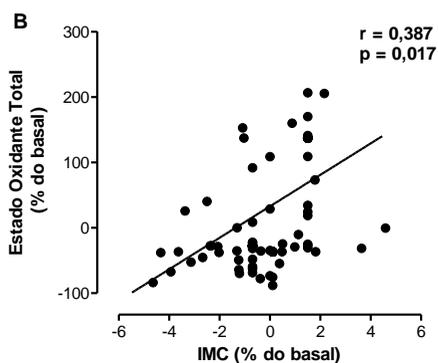
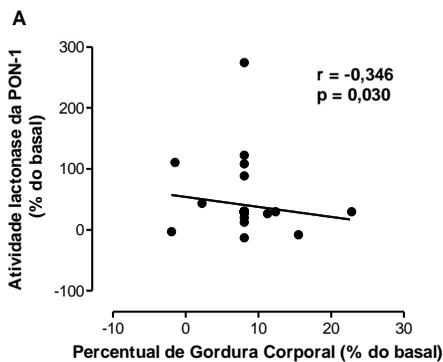


Figura 12 Correlação de Spearman (A) entre a variação na atividade lactonase da PON-1 e a variação do percentual de gordura corporal nos indivíduos no GM e (B) entre a variação dos valores de IMC e a variação nos valores de TOS no GC durante os 60 dias de estudo.

5.4 EFEITO DA INGESTÃO DE MATE SOLÚVEL NO PERFIL GLICÊMICO

Conforme demonstrado na Tabela 6, não foram verificadas diferenças significativas para as variáveis do perfil glicêmico entre os adolescentes do GM e do GC no início do estudo (período basal), bem como na comparação entre estudantes eutróficos, com sobrepeso ou obeso do GM em comparação àqueles do GC (Tabela 7). Entretanto, na estratificação dos estudantes pelo estado nutricional, observou-se maior concentração de insulina e valores de HOMA-IR nos estudantes com excesso de peso em comparação aos eutróficos (Tabela 7).

Após 30 dias de estudo, a concentração sérica de glicose e de insulina e os valores de HOMA-IR dos estudantes de ambos os grupos apresentaram aumentos significativos quando comparados com os respectivos períodos basais, enquanto os valores de SI diminuíram ($p < 0,001$; Tabela 6). Entretanto, em comparação aos estudantes do GC, os adolescentes do GM apresentaram menor elevação na variação mediana da concentração de glicose (-25,1%) e na variação dos valores de HOMA-IR (-22,5%), porém maior elevação na variação da concentração de insulina (13,4%) ($p < 0,001$; Tabela 6), diminuição mais acentuada nos valores da variação de SI (34,9%) e manutenção da atividade das células β em relação aos valores basais (2,8%), enquanto os estudantes do GC tiveram diminuição significativa de 18,2% na mediana dessa variável ($p < 0,001$; Tabela 6). Além disto, foi observado aumento na concentração da HbA_{1c} nos adolescentes do GC em relação àqueles do GM ($p = 0,002$; Tabela 6).

Tabela 6 Valores dos parâmetros do perfil glicêmico em adolescentes do grupo controle e mate no período basal e após sete dias, 30 dias e 60 dias de consumo de mate solúvel. São José (SC), 2015-2016.

	Grupo Controle (n=37)		Grupo Mate (n=39)		p
		% do basal		% do basal	
<i>Basal</i>					
Glicose (mg/dL)	78,0 (64; 93)	-	79,0 (67; 103)	-	-
Insulina (μU/mL)	13,0 (4,4; 42,6)	-	13,5 (7,2; 41,5)	-	-
Célula β (%)	195,2 (106,1; 399,3)	-	168,1 (101,3; 331,6)	-	-
SI (%)	61,3 (17,5; 193,2)	-	61,6 (19,7; 107,1)	-	-
HOMA-IR	2,6 (0,7; 11, 2)	-	2,6 (1,4; 10, 7)	-	-
Hba1c (%)	4,6 ± 0,4	-	4,6 ± 0,3	-	-
<i>Após 30 dias</i>					
Glicose (mg/dL)	91,6 (76,3; 109,2) ^a	17,5 (-1,1; 45,8)	90,1 (72; 116,5) ^a	13,1 (-8,3; 29,2)	<0,050
Insulina (μU/mL)	16,4 (10,7; 53,7) ^a	26,2 (1,4; 112,1)	17,6 (9,3; 48,4) ^a	29,7 (-25,2; 158,1)	<0,050
Célula β (%)	159,6 (104,8; 278,7) ^a	-18,2 (-53,0; 37,4)	172,4 (97,6; 331,7)	2,6 (-46,5; 48,8)	<0,001
SI (%)	48,3 (16,9; 75,7) ^a	-21,2 (-55,5; 158,9)	43,9 (19,7; 76,4) ^a	-28,6 (-47,9; 25,0)	<0,001
HOMA-IR	3,9 (2,3; 6,2) ^a	51,6 (-72,1; 179,9)	3,6 (1,9; 10,4) ^a	40,0 (-16,7; 165,5)	<0,001
Hba1c (%)	4,7 ± 0,4 ^a	3,8 (-6,7; 14,4)	4,7 ± 0,4	-0,6 (-8,9; 24,0)	0,002
<i>Após 60 dias</i>					
Glicose (mg/dL)	96,0 (79,1; 114,9) ^b	23,6 (12,5; 37,2)	92,0 (78,7; 115,8) ^a	12,5 (3,3; 56,7)	<0,001
Insulina (μU/mL)	33,3 (13,1; 127,6) ^b	48,1 (10,7; 421,1)	16,9 (8,2; 54,6) ^b	20,4 (-38,7; 92,6)	<0,001
Célula β (%)	161,5 (107,7; 292,5) ^b	-17,3 (-63,0; 97,8)	178,8 (101,8; 340,0) ^a	7,0 (-66,3; 38,3)	<0,001
SI (%)	23,9 (9,7; 56,0) ^b	-75,2 (-76,6; 59,5)	50,6 (16,2; 94,1) ^a	-17,8 (-72,3; 45,5)	<0,001
HOMA-IR	5,0 (2,9; 16,8) ^b	94,7 (-42,8; 477,1)	2,9 (1,5; 11,7) ^a	10,1 (-30,0; 195,0)	<0,001
Hba1c (%)	4,9 ± 0,4 ^b	6,2 ± 10,3	5,0 ± 0,4	10,3 ± 10,2	0,084

Hba1c: Hemoglobina glicada; SI: Sensibilidade à insulina; Os resultados estão expressos em mediana (P₅;P₉₅) ou média ± desvio-padrão. HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment*. Comparações entre os percentuais de variação dos grupos (ANOVA e teste de Tukey ou Kruskal-Wallis e Teste de Dunn); ^aP < 0,05 comparado ao respectivo Basal; ^bP < 0,05 comparado aos respectivos basal e após 30 dias de estudo (Teste de Friedman e teste complementar de Dunn).

Tabela 7 Valores do perfil glicêmico nos indivíduos dos grupos mate e controle conforme o estado nutricional no período basal. São José (SC), 2015-2016.

	Eutrofia	Sobrepeso	Obesidade	p
<i>Mate</i>	(n = 14)	(n=11)	(n=14)	
Glicose (mg/dL)	77,5 ± 7,1	80,0 ± 9,3	83,2 ± 10,6	0,264
Insulina (μU/mL)	11,8 (7,2; 21,5)	14,8 (7,2; 57,4) ^a	14,5 (11,8; 41,5) ^a	0,027
Células β (%)	167,6 (101,3; 331,6)	168,1 (95,1; 338,8)	184,3 (144,1; 293,9)	0,629
SI (%)	71,5 ±20,1)	61,5 ±29,0	52,6 ±12,6	0,070
HOMA-IR	2,2 (1,3; 4,5)	2,7 (1,4; 13,7) ^a	2,7 (2,4; 10,6) ^a	0,023
HbA1c (%)	4,6 ± 0,3	4,6 ± 0,3	4,6 ± 0,3	0,825
<i>Controle</i>	(n = 9)	(n=21)	(n=7)	
Glicose (mg/dL)	77,2 ± 9,0	76,4 ± 9,1	80,6 ± 6,7	0,563
Insulina (μU/mL)	11,2 (9,3; 29,4)	13,0 (4,4; 20,8)	15,8 (10,1; 42,6)	0,187
Células β (%)	175,7 (101,5; 270,6)	195,2 (125,4; 353,5)	195,2 (128,2; 399,3)	0,839
SI (%)	74,4 (27,7; 101,8)	61,3 (17,5; 193,2)	52,4 (20; 78,6)	0,276
HOMA-IR	2,6 (1,6; 11,2)	2,6 (0,7; 3,4)	3,0 (2,1; 23,9)	0,068
HbA1c (%)	4,6 ± 0,5	4,5 ± 0,4	4,6 ± 0,3	0,557

Os resultados estão expressos em mediana (P₅;P₉₅) ou média ± desvio-padrão. Células β (%): Atividade das células β pancreáticas; SI (%): Sensibilidade à insulina; HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment*; HbA1c: Hemoglobina glicada. ^a Diferença em comparação aos estudantes Eutróficos (ANOVA ou Kruskal-Wallis e teste de Dunn).

Na estratificação pelo estado nutricional e na comparação entre os dois grupos, após 30 dias de tratamento, foram observados aumentos semelhantes na variação da concentração de glicose relativa ao basal entre os indivíduos eutróficos, com sobrepeso e obesos de ambos os grupos. Diferenças significativas intergrupos também não foram identificadas (Figura 13).

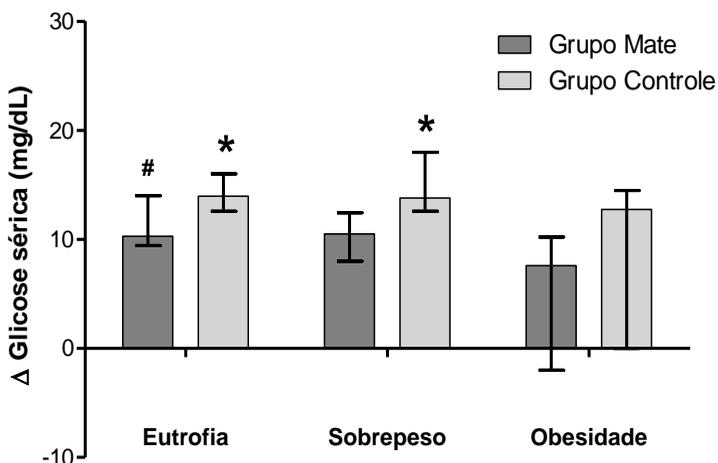


Figura 13 Variação absoluta na concentração de glicose sérica em relação aos respectivos valores basais, após 30 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P25-P75. Sem diferença significativa nas comparações entre os grupos ou entre estado nutricional no mesmo grupo (Teste de Kruskal-Wallis); * $p < 0,005$ e # $p < 0,05$ comparado aos respectivos valores basais (Teste de Friedman e teste complementar de Dunn).

Após 30 dias de tratamento, as concentrações de insulina sérica e os valores de HOMA-IR (Figura 14 A e B) e da SI (Figura 15) também não tiveram diferenças significativas nos adolescentes estratificados pelo estado nutricional nas comparações intra e intergrupos.

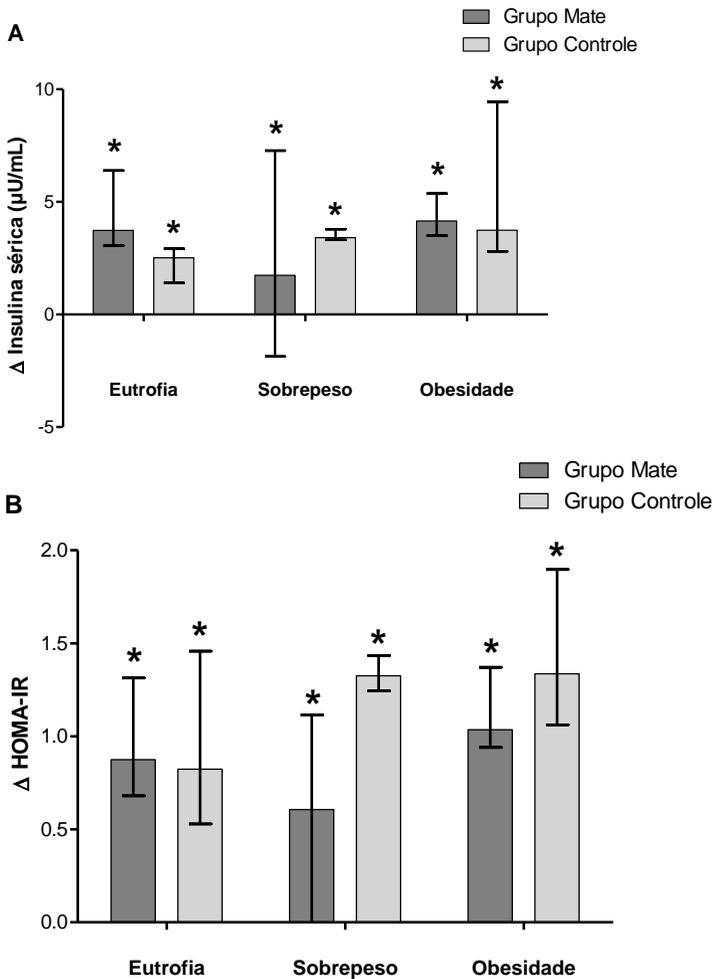


Figura 14 Variação absoluta na concentração de insulina sérica (A), nos valores de HOMA-IR (B) e na Sensibilidade à Insulina. Os resultados estão expressos em mediana e P25-P75. Sem diferença significativa nas comparações entre os grupos ou entre estado nutricional no mesmo grupo (Teste de Kruskal-Wallis); * $p < 0,05$ comparado aos respectivos valores basais (Teste de Friedman e teste complementar de Dunn).

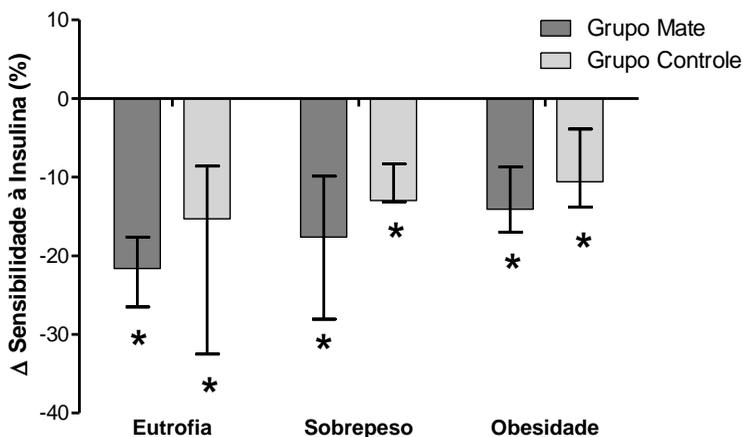


Figura 15 Sensibilidade à Insulina em relação aos respectivos valores basais, após 30 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P25-P75. Sem diferença significativa nas comparações entre os grupos ou entre estado nutricional no mesmo grupo (Teste de Kruskal-Wallis); * $p < 0,05$ comparado aos respectivos valores basais (Teste de Friedman e teste complementar de Dunn).

Em relação aos valores basais, a variação na atividade das células β foi positiva nos adolescentes do GM e negativa naqueles do GC ($P < 0,05$; Figura 16), entretanto sem diferenças significativas entre indivíduos eutróficos, com sobrepeso ou obesos em cada grupo. Ou seja, em conjunto, o comportamento ou a resposta dos estudantes ao tratamento com mate tostado, por 30 dias, nas variáveis do perfil glicêmico foi semelhante entre os adolescentes, independente do estado nutricional deles.

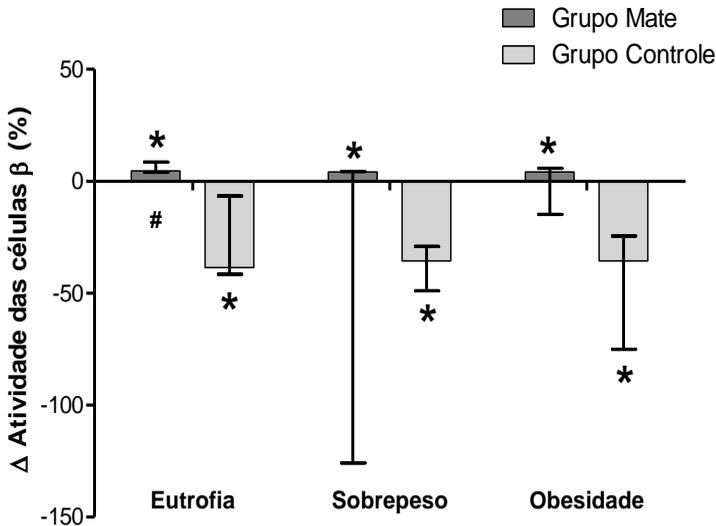


Figura 16 Variação absoluta nos valores de atividade das células β em relação aos respectivos valores basais, após 30 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P25-P75. # $p < 0,05$ comparado aos respectivos estudantes do GC (Teste de Kruskal-Wallis); * $p < 0,05$ comparado aos respectivos valores basais (Teste de Friedman e teste complementar de Dunn).

Após 60 dias de consumo do mate solúvel, a maioria dos parâmetros do perfil glicêmico avaliados apresentaram aumentos significativos em relação ao período basal em ambos os grupos de estudo, com exceção da SI, que diminuiu significativamente nesses períodos ($p < 0,001$; Tabela 6). Os valores da atividade das células β pancreáticas apresentaram diminuição somente nos indivíduos do GC ($p = 0,001$; Tabela 6). Nos indivíduos do GM, a concentração de HbA1c aumentou em relação a todos os períodos analisados (basal: $p = 0,001$; 7 dias: $p = 0,002$ e 30 dias: $p < 0,001$; Tabela 6). Na comparação entre os grupos, elevações na concentração sérica de glicose, insulina e valores de HOMA-IR foram significativamente mais expressivas nos adolescentes do GC em comparação àquelas do GM (88,8%, 101,5% e 837% (ou oito vezes), respectivamente; $p < 0,001$; Tabela 6). Na SI, foi verificada diminuição mais acentuada nos adolescentes do GC em relação ao GM (305,6%, ou três vezes, $p < 0,001$; Tabela 6). Em relação à atividade das células β pancreáticas, diferente da diminuição de 17% detectada nos indivíduos do GC, nos adolescentes do GM houve aumento de 7% na atividade ($p < 0,001$; Tabela 6).

Na estratificação pelo estado nutricional, após 60 dias de consumo de mate solúvel, não foram observadas diferenças significativas intragrupos para todas as variáveis do perfil glicêmico avaliadas no presente estudo nos GC ou GM (Figuras 17, 18, 19). Entretanto, todos os adolescentes de ambos os grupos, independente do estado nutricional, apresentaram diferenças significativas em relação aos respectivos valores basais das variáveis do perfil glicêmico (Figuras 17, 17, 18 e 19). Nas comparações intergrupos, os adolescentes eutróficos ou obesos do GC apresentaram elevações significativamente maiores de glicose (Figura 17) e HOMA-IR (Figura 18A) em comparação aos respectivos adolescentes do GM, enquanto os estudantes com sobrepeso ou obesos do GC tiveram maiores aumentos de insulina quando comparados aos respectivos adolescentes do GM (Figura 18B).

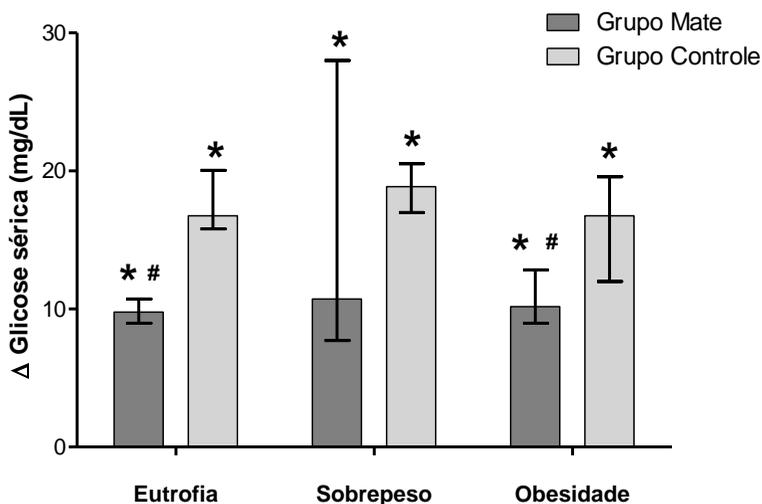


Figura 17 Variação absoluta na concentração de glicose sérica em relação aos respectivos valores basais, após 60 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P_{25} - P_{75} . Sem diferença significativa nas comparações entre os grupos ou entre estado nutricional no mesmo grupo (Teste de Kruskal-Wallis); * $p < 0,004$ comparado ao respectivo basal (Teste de Friedman e teste complementar de Dunn); # $p < 0,05$ comparado ao respectivo estado nutricional do grupo controle (Kruskal-Wallis e teste de Dunn).

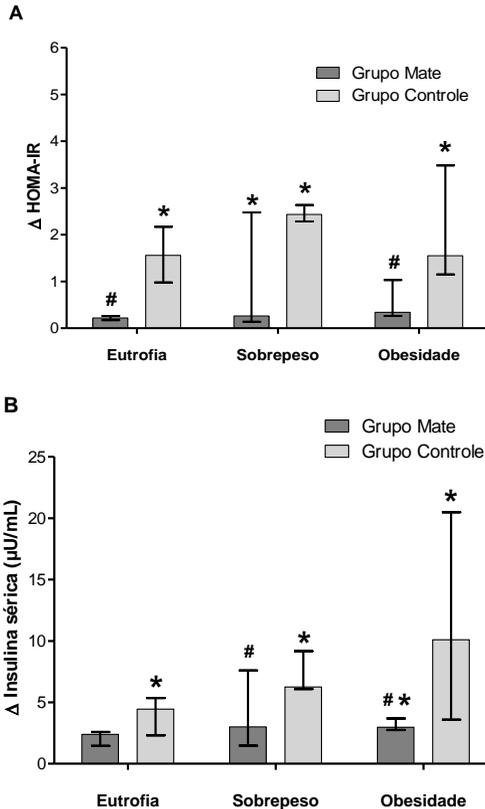


Figura 18 Variação absoluta nos valores de HOMA-IR (A) e na concentração de insulina sérica (B), em relação aos respectivos valores basais, após 60 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P25-P75. * $p < 0,05$ comparado ao respectivo basal Teste de Friedman e teste complementar de Dunn); # $p < 0,05$ comparado ao respectivo estado nutricional do grupo controle (Kruskal-Wallis e teste de Dunn).

Após 60 dias de consumo do mate solúvel, todos os estudantes do GC, independente do estado nutricional, mostraram diminuições significativamente mais acentuadas nos valores de SI em relação ao basal, quando comparados aos respectivos adolescentes do GM

($p < 0,004$; Figura 17A). Com base nos resultados apresentados na Figura 17B, o consumo de mate solúvel (GM) aumentou significativamente a atividade das células β em relação aos valores basais, enquanto nos adolescentes do GC houve diminuição da atividade, sendo que houve diferença significativa entre os grupos ($p < 0,004$), independente do estado nutricional.

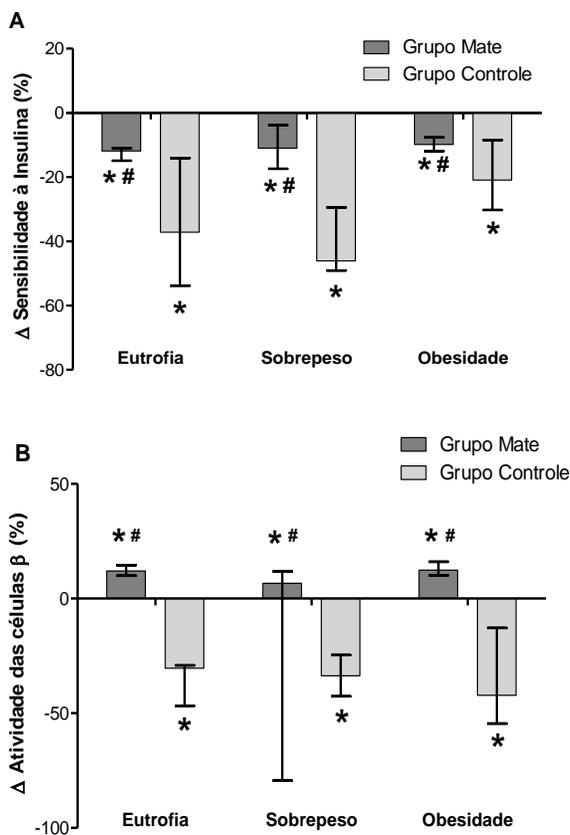


Figura 19 Variação absoluta nos valores sensibilidade à insulina (A) e na atividade das células β (B), em relação aos respectivos valores basais, após 60 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P25-P75. * $p < 0,05$ comparado ao respectivo basal (Teste de Friedman e teste complementar de Dunn); # $p < 0,004$ comparado ao respectivo estado nutricional do grupo controle (Kruskal-Wallis e teste de Dunn).

A variação na concentração de HbA1c após 60 dias de ingestão de mate solúvel (GM), em relação aos valores basais, não foi estatisticamente diferente da variação observada nos adolescentes do GC, independente do estado nutricional (Figura 20).

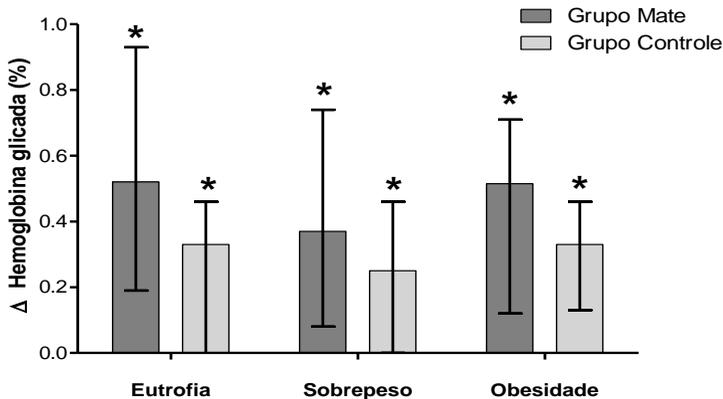


Figura 20 Variação absoluta na concentração de hemoglobina glicada sérica em relação aos respectivos valores basais, após 60 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P25-P75. Sem diferença significativa nas comparações entre os grupos ou entre estado nutricional no mesmo grupo (Teste de Kruskal-Wallis); * $p < 0,05$ comparado ao respectivo basal (Teste de Friedman e teste complementar de Dunn).

Vale notar que, nos indivíduos do GM, a variação nas concentrações da glicose sérica provocadas pelo tratamento com mate solúvel foi associada diretamente com a variação nos valores de TOS ($r=0,344$; $p=0,008$; Tabela 12). Por outro lado, nos indivíduos do GM, a variação na atividade das células β pancreáticas apresentou associação inversa com a variação nos valores de TOS ($r=-0,355$; $p=0,001$) e correlação direta com a variação nos valores da TAC ($r=0,317$; $p=0,004$) e com as atividades paroxonase ($r=0,296$; $p=0,008$) e aril-esterase ($r=0,507$; $p < 0,001$) da PON-1 (Tabela 12). Contrariamente, nos indivíduos do GC, a variação nos valores da atividade das células β pancreáticas apresentou associação direta com a variação nos valores de TOS ($r=0,400$; $p < 0,001$) e inversa com as variações nos valores da TAC ($r= -0,326$; $p=0,004$) e com a atividade paroxonase da PON-1 ($r= -$

0,345; $p=0,002$; Tabela 13). Nos indivíduos dos GM e do GC, as variações nos valores de HOMA-IR foram associadas diretamente com as variações nos valores de TOS ($r=0,267$; $p=0,018$ e $r=0,473$; $p<0,001$, Tabelas 12 e 13, respectivamente) e nos indivíduos GM inversamente com as variações nos valores da TAC ($r= -0,313$ e $p=0,005$; Tabela 12).

5.5 EFEITO DA INGESTÃO DE MATE SOLÚVEL NOS PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS

Na Tabela 8 encontram-se os resultados dos parâmetros antropométricos dos indivíduos do estudo. No período basal, não houve diferença significativa dos parâmetros antropométricos entre os dois grupos de estudo, controle e mate, exceto para a massa magra corporal, a qual foi 1,8% (ou 0,80 kg) maior nos indivíduos do GM quando comparada àquela dos adolescentes do GC ($p = 0,038$; Tabela 8). Conforme esperado, na estratificação dos estudantes pelo estado nutricional, houve diferenças significativas nos parâmetros antropométricos entre os adolescentes eutróficos e aqueles com excesso de peso. Porém, não foram observadas diferenças significativas para os parâmetros antropométricos entre os estudantes eutróficos, com sobrepeso ou obesos do GM em comparação aos respectivos adolescentes do GC (Tabela 9 e 10, respectivamente).

Tabela 8 Medidas antropométricas nos indivíduos dos grupos controle e mate no período basal e após 30 e 60 dias de consumo de mate solúvel. São José (SC), 2015-2016.

	Grupo Controle (n = 37)		Grupo Mate (n = 39)		p
		% do valor basal		% do valor basal	% do basal
<i>Basal</i>					
Peso (kg)	63,5 (41,3; 92,4)	-	63,8 (49,35; 103,3)	-	-
ÍMC (kg/m ²)	24,4 (19,3; 35,0)	-	24,0 (20,1; 37,6)	-	-
Escore Z (DP)	1,3 (0,3; 3,0)	-	1,5 (0,5; 3,4)	-	-
CC (cm)	79,5 (65,0; 97,0)	-	78,0 (64,0; 105,0)	-	-
GC (%)	28,2 (23,7; 36,9)	-	30,7 (20,4; 35,6)	-	-
MM (kg)	44,7 (31,7; 58,7)	-	45,5 (37,1; 70,8)*	-	-
<i>Após 30 dias</i>					
Peso (kg)	64 (41,2; 89,9)	0,5 (-1,9; 2,2)	63,5 (50,6; 109,7)	0,2 (-1,9; 3,1)	0,049
ÍMC (kg/m ²)	24,4 (18,6; 35)	0,0 (-0,9; 0,5)	24 (19,7; 37,2)	0,0 (-0,8; 1,3)	0,763
Escore Z (DP)	1,3 (0,3; 3,0)	0,4 (-10,6; 14,3)	1,5 (0,5; 3,3)	-1,1 (-41,1; 20,7)	0,025
CC (cm)	77,0 (63,3; 94) ^a	-3,1 (-3,7; 0,8)	75,8 (63,2; 106,5) ^a	-2,7 (-3,95; -1,28)	0,098
<i>Após 60 dias</i>					
Peso (kg)	64,1 (41,7; 93,2) ^a	0,6 (-0,1; 1,1)	63,5 (49,2; 102,9) ^a	-0,2 (-1,2; 4,7)	<0,001
IMC (kg/m ²)	24,8 (19; 35,5) ^c	0,4 (-0,7; 0,6)	23,7 (19,8; 37,1) ^c	-0,3 (-1,7; 1,4)	<0,001
Escore Z (DP)	1,4 (0,3; 3,1) ^c	3,7 (-5,9; 27,6)	1,4 (0,4; 3,1) ^c	-9,9 (-21,4; 23,1)	<0,001
CC (cm)	79,9 (65,3; 97,6) ^b	0,6 (-0,2; 0,75)	76,0 (62,7; 107,3) ^a	-2,0 (-5,0; 5,0)	<0,050
GC (%)	38,1 (25; 48) ^a	9,9 (0,3; 12,5)	33,2 (20,1; 40,2) ^a	2,5 (-0,3; 5,4)	<0,001
MM (kg)	41,1 (29,7; 58) ^a	-3,6 (-4,7; 0,3)	45,4 (37,2; 67,8) ^a	-0,1(-1,3; 1,2)	<0,001

Escore Z (DP): Escore Z (Desvio-Padrão); GC: Gordura Corporal; MM: Massa magra corporal; IMC: Índice de massa corporal; CC: Circunferência da cintura ; Os resultados estão expressos em mediana (P₅;P₉₅); Comparações intergrupos (% do basal) (Kruskal-Wallis e teste complementar de Dunn). *P< 0,05 comparado ao Grupo Controle; ^a p<0,05 comparado ao respectivo Basal; ^b p<0,05 comparado ao respectivo período de 30 dias de estudo; ^c p<0,05 comparado aos respectivos Basal e 30 dias de estudo (Teste de Friedman e teste complementar de Dunn).

Tabela 9 Valores dos parâmetros antropométricos nos indivíduos dos grupos mate conforme o estado nutricional no período basal. São José (SC), 2015-2016.

	Eutrofia	Sobrepeso	Obesidade	p
<i>Mate</i>	(n = 14)	(n = 11)	(n = 14)	
Peso (kg)	56,3 (39,3; 63,9)	63,8 (51,2; 98,2)	85,1 (55,9; 106,6)	0,264
IMC (kg/m ²)	21,7 (17,7; 23,7) ^a	24 (20,2; 25,8) ^b	30,7 (22,7; 40) ^c	<0,001
Escore Z (DP)	0,7 ± 0,3 ^a	1,5 ± 0,2 ^b	2,5 ± 0,7 ^c	<0,001
CC (cm)	72,5 ± 6,2 ^a	78,6 ± 8,1 ^a	91,6 ± 9,1 ^b	<0,001
GC (%)	26,2 (8,2; 34,9) ^a	30,7 (25,3; 35,6) ^b	30,8 (30,6; 38,5) ^b	0,003
MM (kg)	44,4 (36,4; 51,2) ^a	45,5 (37,3; 51,8) ^a	51,3 (37,1; 72,5) ^b	0,008

Os resultados estão expressos em mediana (P₅;P₉₅) ou média ± desvio-padrão. IMC: Índice de massa corporal (kg/m²); CC: Circunferência da cintura; GC: Gordura Corporal; MM: Massa magra corporal; DP:desvio padrão. Letras sobrescritas diferentes indicam diferença significativa (ANOVA e teste de Tukey ou Kruskal-Wallis e teste de Dunn). Não foram encontradas diferenças significativas entre os estudantes do GC e do GM segundo a estratificação pelo estado nutricional (Teste de Mann-Whitney ou Teste *t* de Student).

Tabela 10 Valores dos parâmetros antropométricos nos indivíduos dos grupos controle conforme o estado nutricional no período basal. São José (SC), 2015-2016.

	Eutrofia	Sobrepeso	Obesidade	p
<i>Controle</i>	(n = 9)	(n = 21)	(n = 7)	
Peso (kg)	53,5 (41,3; 62,5) ^a	63,5 (59,4; 72,3) ^b	81,2 (47,8; 118,5) ^c	<0,001
IMC (kg/m ²)	20,8 (15,9; 24,1) ^a	24,4 (22,8; 26,6) ^b	28 (20,7; 38,3) ^c	<0,001
Escore Z (DP)	0,6 ± 0,3 ^a	1,4 ± 0,2 ^b	2,6 ± 0,5 ^c	<0,001
CC (cm)	73 (63,8; 79,5) ^a	79,5 (76; 85) ^b	89 (68,3; 111) ^c	<0,001
GC (%)	25,9 (16,6; 31) ^a	28,2 (28,1; 33,9) ^b	30,9 (24,3; 37,4) ^b	0,013
MM (kg)	38,6 (31,7; 46,7) ^a	44,7 (41,4; 46,1) ^b	54,9 (34,5; 74,2) ^c	0,027

Os resultados estão expressos em mediana (P₅;P₉₅) ou média ± desvio-padrão. IMC: Índice de massa corporal (kg/m²); CC: Circunferência da cintura; GC: Gordura Corporal; MM: Massa magra corporal; DP:desvio padrão. Letras sobrescritas diferentes indicam diferença significativa (ANOVA e teste de Tukey ou Kruskal-Wallis e teste de Dunn). Não foram encontradas diferenças significativas entre os estudantes do GC e do GM segundo a estratificação pelo estado nutricional (Teste de Mann-Whitney ou Teste *t* de Student).

Após 30 dias de estudo, foi verificada diminuição significativa da medida da circunferência da cintura em relação ao período basal nos adolescentes de ambos os grupos ($p=0,001$), porém, sem diferença significativa entre os grupos mate e controle (Tabela 8). Independente do estado nutricional, todos os adolescentes apresentaram reduções semelhantes na variação da medida da circunferência da cintura após 30 dias de tratamento em relação aos respectivos valores basais ($p<0,05$; Figura 19), porém, sem significância intra- e intergrupos. Na estratificação pelo estado nutricional, todos os adolescentes mostraram reduções significativas em comparação aos respectivos valores basais, exceto os eutróficos do GC (Figura 20).

Ao final dos 60 dias do estudo, os adolescentes do GC apresentaram aumento significativo de 0,6 kg (mediana) de peso corpóreo em relação ao período basal ($p < 0,05$), enquanto os indivíduos do GM tiveram redução significativa de 0,2 kg (mediana), com diferença entre os grupos ($p<0,001$; Tabela 8). Na estratificação pelo estado nutricional, observou-se que os adolescentes obesos de ambos os grupos foram os principais responsáveis pelos resultados encontrados para todo o grupo, com redução de peso nos estudantes do GM e aumento nos adolescentes obesos do GC ($p<0,05$; Figura 22). Em comparação aos respectivos valores basais, foi encontrada diferença significativa somente para os estudantes com sobrepeso do GC, provavelmente, devido ao menor número de adolescentes nos demais subgrupos e/ou à dispersão dos resultados (Figura 22).

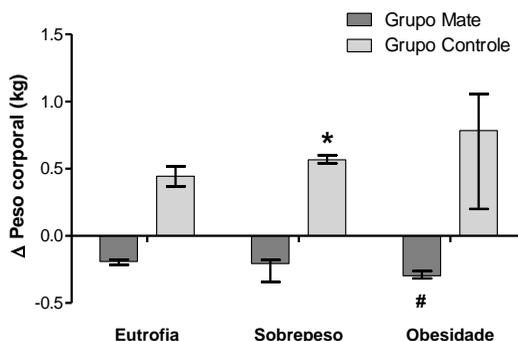


Figura 21 Variação absoluta nos valores da circunferência da cintura (cm) em relação aos respectivos valores basais, após 30 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P25-P75. * $p<0,05$ comparado aos respectivos valores basais (Teste de Friedman e teste complementar de Dunn).

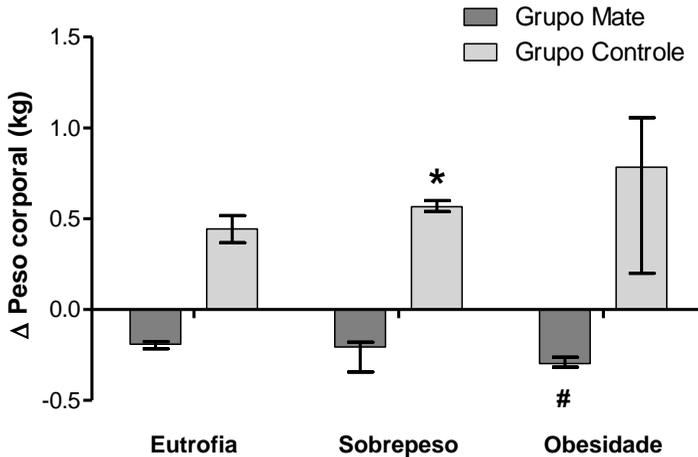


Figura 22 Variação absoluta nos valores do peso corporal (kg) em relação aos respectivos valores basais, após 60 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P25-P75. # $p < 0,05$ comparado aos respectivos estudantes obesos do GC (Kruskal-Wallis e teste complementar de Dunn); * $p < 0,05$ comparado aos respectivos valores basais (Teste de Friedman e teste complementar de Dunn).

Semelhante aos resultados do peso corporal, os valores do IMC, do escore Z e da circunferência da cintura apresentaram aumentos significativos nos indivíduos do GC e reduções nos adolescentes do GM após 60 dias de tratamento, com diferenças significativas entre os dois grupos ($p < 0,001$; Tabela 8). Na estratificação pelo estado nutricional, novamente, os adolescentes obesos apresentaram as maiores diferenças para o IMC, com diminuição no GM e aumento no GC ($p < 0,05$; Figura 23). Além disto, os estudantes obesos do GM tiveram os valores de IMC reduzidos em comparação aos respectivos valores basais ($p < 0,05$; Figura 23).

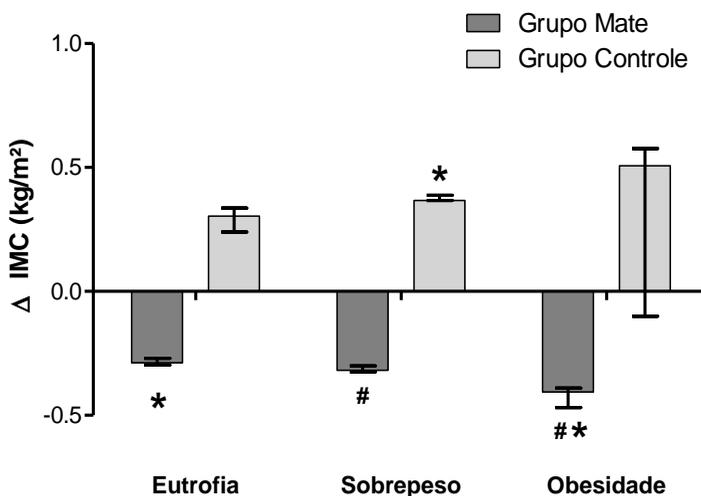


Figura 23 Variação absoluta nos valores do IMC (kg/m^2) em relação aos respectivos valores basais, após 60 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P_{25} - P_{75} . # $p < 0,05$ comparado aos respectivos estudantes obesos do GC (Kruskal-Wallis e teste complementar de Dunn); * $p < 0,05$ comparado aos respectivos valores basais (Teste de Friedman e teste complementar de Dunn).

Para o escore Z, houve diferenças significativas entre os adolescentes obesos do GM em comparação aos respectivos estudantes do GC ($p < 0,05$; Figura 24). Nas comparações intragrupos, foram encontradas diferenças significativas entre os estudantes eutróficos com os demais do GC e entre os adolescentes obesos e eutróficos do GM. Além disto, na comparação com os respectivos valores basais, todos os estudantes do GM, independente do estado nutricional, apresentaram reduções significativas do escore Z ($p < 0,05$; Figura 24).

Após 30 dias de estudo, não foram medidas a porcentagem de gordura corporal e a massa magra corporal dos estudantes por problemas operacionais relativos ao uso do equipamento de impedância bioelétrica, à disponibilidade de pessoal para a realização das medidas e/ou pela dificuldade de retirar os estudantes da sala de aula sem prejuízo do aprendizado.

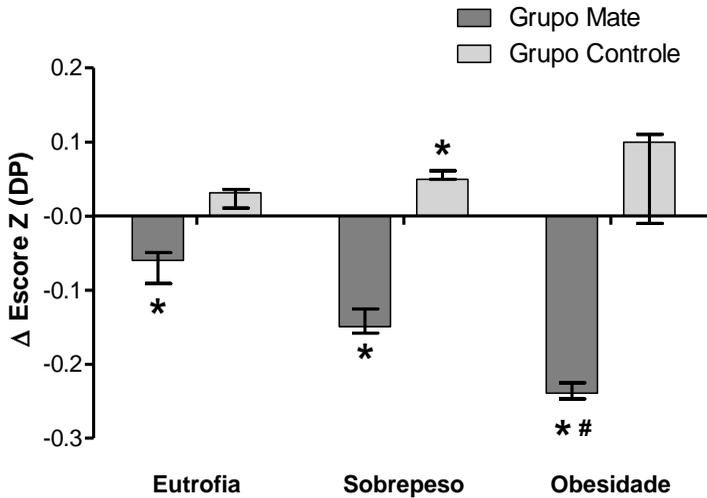


Figura 24 Variação absoluta nos valores do escore Z (DP: desvio-padrão) em relação aos respectivos valores basais, após 60 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P_{25} - P_{75} . # $p < 0,05$ comparado aos respectivos estudantes obesos do GC e aos estudantes eutróficos do GM; § $p < 0,05$ comparado aos estudantes com sobrepeso ou obesos (Kruskal-Wallis e teste complementar de Dunn); * $p < 0,05$ comparado aos respectivos valores basais (Teste de Friedman e teste de Dunn).

Para a medida da circunferência da cintura, observou-se que os estudantes eutróficos ou com sobrepeso do GM tiveram reduções significativas na circunferência da cintura após 60 dias de tratamento em relação ao período basal, enquanto os respectivos adolescentes do GC apresentaram aumentos significativos ($p < 0,05$; Figura 25). Na comparação intergrupo, foi detectada diferença significativa somente entre os estudantes eutróficos do GM e os respectivos adolescentes do GC ($p < 0,05$; Figura 25). Os estudantes obesos de ambos os grupos tiveram reduções semelhantes na medida da circunferência da cintura, porém, somente naqueles do GM houve diferença significativa em relação ao basal ($p < 0,05$; Figura 25).

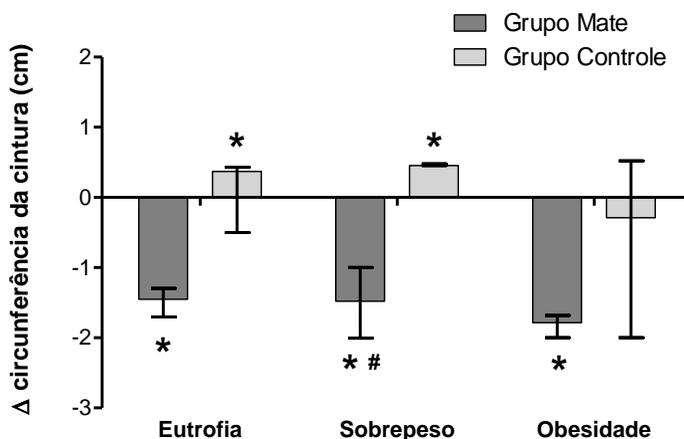


Figura 25 Variação absoluta nos valores da circunferência da cintura (cm) em relação aos respectivos valores basais, após 60 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P_{25} - P_{75} . # $p < 0,05$ comparado aos respectivos estudantes do GC (Kruskal-Wallis e teste complementar de Dunn); * $p < 0,05$ comparado aos respectivos valores basais (Friedman e teste complementar de Dunn).

Após 60 dias de tratamento, o percentual de gordura corporal aumentou significativamente nos indivíduos de ambos os grupos de estudo, porém, no GC o aumento foi quatro vezes maior do que aquele observado nos adolescentes do GM ($p < 0,001$; Tabela 8), sendo que essa diferença se manteve para os adolescentes quando estratificados pelo estado nutricional, exceto nos estudantes obesos devido à dispersão dos resultados (Figura 26A). Além disto, em relação aos valores basais, foram detectadas diferenças significativas somente para os adolescentes do GC, independente do estado nutricional ($p < 0,05$; Figura 26A).

A massa magra corporal dos adolescentes diminuiu significativamente nos indivíduos do GC (3,6 kg) e do GM (0,1 kg) em relação aos respectivos períodos basais ($p < 0,05$; Tabela 8), sendo significativa a diferença entre os dois grupos ($p < 0,001$; Tabela 8). Na estratificação dos estudantes pelo estado nutricional, observou-se ausência de diferenças intragrupos (Figuras 26A e 26B), entretanto a diminuição relativa da massa magra foi mais expressiva, e significativa, nos adolescentes eutróficos ou com sobrepeso do GC em comparação aos respectivos estudantes do GM (Figura 26B). Além disto, somente os adolescentes do GC apresentaram diminuição significativa em relação ao respectivo período basal ($p < 0,05$; Figura 26B).

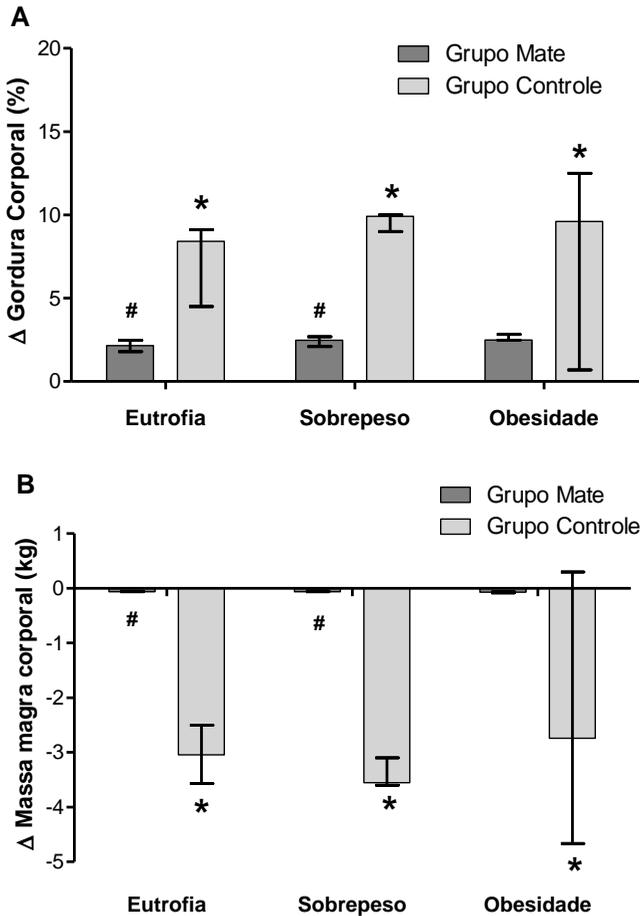


Figura 26 Variação absoluta nos valores de gordura corporal (%) e (B) massa magra corporal em relação aos respectivos valores basais, após 60 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em mediana e P25-P75. # $p < 0,05$ comparado aos respectivos estudantes do GC (Kruskal-Wallis e teste complementar de Dunn); * $p < 0,05$ comparado aos respectivos valores basais (Friedman e teste complementar de Dunn).

Nos adolescentes do GC, a variação na quantidade de massa magra corporal, após 60 dias em relação ao período basal, apresentou correlação inversa com a variação na concentração de insulina sérica ($r = -0,440$; $p = 0,006$; Tabela 13), enquanto as variações no percentual de

gordura corporal foram associadas diretamente com a variação na concentração de insulina ($r=0,386$; $p=0,018$; Tabela 14) e inversamente com a SI ($r=-0,361$; $p=0,028$; Tabela 14). Ainda nos estudantes do GC, a variação na medida da circunferência da cintura foi associada diretamente com as variações na atividade das células β pancreáticas e nos valores do HOMA-IR ($r=0,440$ e $p<0,001$; $r=0,580$ e $p<0,001$, respectivamente, Tabela 14). Nos estudantes do GM, a variação na medida da circunferência da cintura foi associada diretamente com as variações nos valores do HOMA-IR ($r=0,224$ e $p=0,048$; Tabela 14).

5.6 ANÁLISE DOS PARÂMETROS DE CONSUMO ALIMENTAR APÓS O CONSUMO DO MATE SOLÚVEL

Na Tabela 11 estão descritos os valores correspondentes ao consumo dietético pelos adolescentes dos grupos de estudo no período basal e após 60 dias de tratamento. No período basal, não foram detectadas diferenças significativas para o consumo dietético de macro e micronutrientes entre os adolescentes dos GC e GM (Tabela 11).

Após os 60 dias de estudo, nos adolescentes do GC foram verificados aumentos significativos nas medianas dos consumos de calorias (7,2%) e proteínas (18,4) e diminuição na ingestão de carboidratos (3,5%), SFA (6,6%), MUFA (16,4%) e PUFA (24,2%), em comparação aos respectivos valores basais. Nos indivíduos do GM, ocorreu diminuição no consumo de calorias (20,1%), gorduras totais (6,6%), SFA (22,7%), MUFA (13,7%) e PUFA (7,1%), em relação aos respectivos valores basais ($p<0,05$; Tabela 11).

Na comparação entre os dois grupos, as diferenças significativas e mais relevantes foram as reduções na ingestão de calorias totais, gorduras totais e SFA pelos adolescentes do GM, seguidas da menor redução no consumo de PUFA (Tabela 11).

O consumo das vitaminas A, C, D e E esteve significativamente diminuído pelos adolescentes de ambos os grupos, após 60 dias de estudo (Tabela 11).

Em relação aos minerais, nos adolescentes do GC houve aumento no consumo de zinco (42%) e diminuição na ingestão de cobre (23,4%), em relação ao período basal (Tabela 11). A diminuição no consumo de cobre foi inversamente associada com as variações nos valores de TOS ($r= -0,365$; $p=0,026$; Tabela 13). Nos adolescentes do GM foi verificada redução significativa na ingestão de todos os minerais analisados (cobre:

40,1%, zinco: 24,2%, magnésio: 5,3%, manganês: 46,4% e ferro: 11,8%) (Tabela 11). A diminuição da ingestão de magnésio esteve inversamente associada com a variação nos valores de TOS ($r=-0,369$, $p=0,020$, Tabela 12), enquanto a diminuição no consumo de manganês esteve associada diretamente com as variações na atividade lactonase da PON-1 ($r=0,507$, $p=0,001$, Tabela 12).

Tabela 11 Descrição dos parâmetros de consumo alimentar nos indivíduos do grupo controle (GC) e mate (GM) no período basal e após 60 dias de estudo. São José (SC), 2015.

Parâmetros	Grupo Controle (n=37)		Grupo Mate (n=39)		p (% do basal)
	Basal	60 dias (% do basal)	Basal	60 dias (% do basal)	
Energia (kcal)	1650,7 (749; 3215)	7,2 (-46; 109)	1760,8 (685; 2989)	-20,1 (-48; 70) ^a	<0,001
CHO (g/dia)	227,6 (165; 286)	-3,5 (-38; 23) ^a	226,2 (172; 284)	0,2 (-15; 26)	<0,001
PTN (g/dia)	70,6 (47; 93)	18,4 (-71; 58) ^a	71,7 (40,8; 100,9)	10,9 (-45; 135)	0,007
GT (g/dia)	60,1 (41,1; 69,9)	-0,1 (-46; 92)	57,4 (43; 72)	-6,6 (-26; 46) ^a	0,001
SFA (g/dia)	20,0 (5; 35)	-6,6 (-44; 136) ^a	19,0 (7; 28)	-22,7 (-59; 123) ^a	0,001
MUFA (g/dia)	15,8 (2; 40)	-16,4 (-69; 150) ^a	15,0 (3; 23)	-13,7 (-77; 166) ^a	0,002
PUFA (g/dia)	9,9 (1; 43)	-24,2 (-78; -4) ^a	7,2 (1; 20)	-7,1 (-81; 768) ^a	<0,001
Fibra (g/dia)	15,0 (8; 19)	-1,5 (-64; 52)	15,0 (9; 28)	-0,7 (-59; 221)	0,012
Vit. A (µg/dia)	436,4 (10; 490)	-33,5 (-77; 527) ^a	422,9 (50; 867)	-40,8 (-88; 95) ^a	0,005
Vit. C (mg/dia)	53,1 (7; 180)	-58,5 (-97; 153) ^a	34,8 (0; 163)	-72,5 (-100; 252) ^a	0,001
Vit. E (mg/dia)	6,9 (1; 15)	-20,6 (-73; 301) ^a	6,1 (0; 14)	-19,6 (-100; 560) ^a	0,080
Vit. D (µg/dia) ^b	0,4 (1; 3)	-46,1 (-100; 640) ^a	0,5 (0; 4)	-53,8 (-85; 104) ^a	0,001
Cobre (mg/dia)	0,7 (0,3; 1,0)	-23,4 (-61; 207) ^a	0,7 (0,2; 1,6)	-40,1 (-87; 49) ^a	<0,001
Zinco (mg/dia)	7,1 (2,9; 11,6)	42,0 (-70; 376) ^a	8,2 (2,3; 16,7)	-24,2 (-76; 502) ^a	<0,001
Magnésio (mg/dia)	176,7 (116,1; 262,5)	-1,9 (-32; 117)	193,2 (60,0; 407,9)	-5,3 (-72; 146) ^a	0,002
Manganês (mg/dia)	1,7 (0,4; 3,1)	16,5 (-76; 203)	1,5 (0,3; 2,3)	-46,4 (-92; 41) ^a	<0,001
Ferro (mg/dia)	9,2 (4,9; 11,8)	-0,5 (-83; 173)	9,3 (4,2; 13,4)	-11,8 (-67; 73) ^a	<0,001

Valores apresentados em P₅₀ (P₅; P₉₅). CHO (g/dia): Carboidrato; PTN (g/dia): proteínas; GT (g/dia): gorduras totais; SFA (g/dia): ácidos graxos saturados; MUFA (g/dia): ácidos graxos monoinsaturados; PUFA (g/dia): ácidos graxos polinsaturados; Vit. A: Vitamina A; Vit.C: Vitamina C; Vit.E: Vitamina E; Vit. D: Vitamina D; ^aP < 0,05 em comparação ao respectivo basal (Teste de Wilcoxon); Comparações intergrupos (% do basal) (Teste de Mann-Whitney). ^b Como colecalciferol: 1 µg de colecalciferol = 40IU de vitam

Tabela 12 Valores de correlação entre a variação relativa ($\Delta\%$) dos marcadores de estresse oxidativo, parâmetros de perfil glicêmico, composição corporal e variação relativa ($\Delta\%$) do consumo alimentar do Grupo mate (GM). São José.

	Δ TAC		Δ TOS		Δ PON		Δ ARIL		Δ LAC	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Δ Glicose	-	-	0,344	0,008	-	-	-	-	-	-
$\Delta \beta$	0,317	0,004	-0,355	0,001	0,296	0,008	0,507	<0,001	-	-
Δ HOMA	-0,313	0,005	0,267	0,018	-	-	-	-	-	-
Δ %GC	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,346	0,030
Δ Vit.A	-	-	-	-	-	-	0,386	0,015	-	-
Δ Mg	-	-	-0,369	0,020	-	-	-	-	-	-
Δ Mn	-	-	-	-	-	-	-	-	0,507	0,001

Correlação de Spearman. Estão mostradas somente as correlações significativas. TAC: Capacidade Antioxidante Total; TOS: Estado Oxidante Total; PON: Atividade paroxonase da Paroxonase-1; ARIL: Atividade aril-esterase da Paroxonase-1; LACTO: Atividade lactonase da Paroxonase-1; β : Atividade das células β pancreáticas; HOMA-IR: Índice de resistência à insulina; %GC: Percentual de gordura corporal; Vit.A: Vitamina A; Cu: cobre; Mg: Magnésio; Mn: manganês

Tabela 13 Valores de correlação entre a variação relativa ($\Delta\%$) dos marcadores de estresse oxidativo, parâmetros de perfil glicêmico, composição corporal e variação relativa ($\Delta\%$) do consumo alimentar do Grupo Controle (GC). São José.

	Δ TAC		Δ TOS		Δ PON		Δ ARIL		Δ LAC	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Δ IMC	-	-	0,387	0,017	-	-	-	-	-	-
Δ % β	-0,326	0,004	0,400	<0,001	-0,345	0,002	-	-	-	-
Δ HOMA	-	-	0,473	<0,001	-	-	-	-	-	-
Δ Cu	-0,365	0,026	-	-	-	-	-	-	-	-

Correlação de Spearman. Estão mostradas somente as correlações significativas. TAC: Capacidade Antioxidante Total; TOS: Estado Oxidante Total; PON: Atividade paroxonase da Paroxonase-1; ARIL: Atividade aril-esterase da Paroxonase-1; LACTO: Atividade lactonase da Paroxonase-1; IMC: Índice de Massa Corporal % β : Atividade das células β pancreáticas; HOMA-IR: Índice de resistência à insulina; %GC: Percentual de gordura corporal; Vit.A: Vitamina A; Cu: cobre; Mg: Magnésio; Mn: manganês.

Tabela 14 Valores de correlação entre a variação relativa ($\Delta\%$) dos parâmetros de perfil glicêmico e variação relativa ($\Delta\%$) dos marcadores de composição corporal do grupo mate (GM) e do grupo controle (GC). São José (SC), 2015-2016.

	Δ Insulina		Δ % β		Δ SI		Δ HOMA-IR		
	R	p	r	p	r	p	r	p	
GM									
Δ CC	-	-	-	-	-	-	0,224	0,048	
GC									
Δ CC	-	-	0,440	<0,001	-	-	0,580	<0,001	
Δ %GC	0,386	0,018	-	-	-0,361	0,028	-	-	
Δ MM	-0,440	0,006	-	-	-	-	-	-	

Correlação de Spearman. % β : Atividade das células β pancreáticas; SI: sensibilidade a ação da insulina; HOMA-IR: Índice de resistência à insulina; CC: Circunferência da cintura; %GC: Percentual de gordura corporal; MM: Massa magra corporal.

6. DISCUSSÃO

Ao longo dos anos, o papel dos processos oxidativos em várias doenças crônicas tem recebido destaque da comunidade científica devido à sua relação com a obesidade e sobrepeso, diabetes mellitus tipo 2 e aterosclerose (LEE, 2009; REILLY, *et al.*, 2003; CODOÑER-FRANCH, *et al.*, 2011; KUSMINSKI; SCHERER, 2012; MAGENTA, *et al.*, 2013), especialmente em crianças e adolescentes (VINCENT; TAYLOR, 2006; PUCHAU, *et al.*, 2010; CODOÑER-FRANCH, *et al.*, 2010b; FAIENZA, *et al.*, 2012; MURER, *et al.*, 2014). Embora os mecanismos moleculares não tenham sido completamente elucidados, há evidências de que a perda de peso e dietas ricas em compostos antiinflamatórios e antioxidantes podem modular favoravelmente a síntese de marcadores inflamatórios e contribuir com a capacidade antioxidante total (BRIGHENTI *et al.*, 2005; VINCENT; TAYLOR, 2006), diminuindo o estresse oxidativo associado à obesidade e suas complicações (PUCHAU, *et al.*, 2010). Neste contexto, inúmeros pesquisadores têm divulgado as propriedades benéficas de produtos dietéticos naturais, como a erva mate, ricos em compostos bioativos com propriedades químicas e funcionais antioxidantes, antiobesogênicas e hipoglicemiantes (BASTOS, *et al.*, 2007; HECK *et al.*, 2007; ROZENBERG *et al.*, 2008; PANG *et al.*, 2008; ARÇARI *et al.*, 2009; ANDERSEN, *et al.*, 2010; BRACESCO, *et al.*, 2011; HUANG, *et al.*, 2012; FERNANDES, *et al.*, 2012; BOAVENTURA, *et al.*, 2012; PIMENTEL, *et al.*, 2013; HERNÁNDEZ-AGUILERA, *et al.*, 2013; GAMBERO; RIBEIRO, 2015).

No presente estudo, foi demonstrado que o consumo de 3 g (600 mL/dia) de mate solúvel, durante 60 dias, por adolescentes obesos ou com sobrepeso aumentou a proteção antioxidante plasmática (capacidade antioxidante e atividade da enzima antioxidante PON-1) e diminuiu o estado oxidante plasmático. Em geral, resultados semelhantes também foram observados para os adolescentes eutróficos do GM.

Codoñer-Franch *et al.* (2010) e Faienza *et al.* (2012) demonstraram que o estresse oxidativo na obesidade infanto-juvenil está relacionado com sinais precoces de hipertensão e aterosclerose. Segundo esses autores, os primeiros sinais de doença coronariana, tais como as estrias gordurosas, já estão presentes na infância e aumentam rapidamente durante a adolescência, particularmente naqueles indivíduos com IMC elevado. Neste contexto, foi evidenciado que o

tecido adiposo é a principal fonte de produção de ERO na obesidade e que a formação acelerada dessas espécies reativas em crianças e adolescentes obesos pode ocorrer de forma mais precoce do que outras comorbidades relacionadas com o excesso de peso. Jovens diagnosticados somente como obesos, ou seja, que não apresentavam dislipidemia, hiperinsulinemia ou hipertensão, tiveram aumento marcante dos produtos de peroxidação lipídica (FAIENZA, *et al.*, 2012), demonstrando, assim, que a obesidade em jovens é fator de risco para a ocorrência de estresse oxidativo, independente de outras comorbidades associadas (LIMA, *et al.*, 2004; CODOÑER-FRANCH, *et al.*, 2010; FAIENZA, *et al.*, 2012). Além disto, há evidências de que o acúmulo de gordura corporal está estreitamente relacionado com a intensidade do estresse oxidativo, devido à diminuição na defesa antioxidante (PUCHAU, *et al.*, 2010; CODOÑER-FRANCH, *et al.*, 2010b; 2011; ORTEGA, *et al.*, 2012; FAIENZA, *et al.*, 2012).

A fim de suprimir o estresse oxidativo sistêmico e no tecido adiposo, potencializar o sistema de defesa antioxidante e, principalmente, melhorar os distúrbios metabólicos associados à obesidade, tem sido proposta a utilização de compostos bioativos dietéticos como forma de intervenção, os quais podem ser amplamente encontrados em várias frutas, vegetais e infusões, incluindo as bebidas derivadas de erva mate (ROZENBERG, *et al.*, 2008; GAMBERO; RIBEIRO, 2015). Os compostos fenólicos presentes na erva mate são capazes de interagir com numerosos alvos e múltiplas vias de sinalização. Dentre os mecanismos propostos, destaca-se a atividade antioxidante plasmática e intracelular. No plasma, o efeito antioxidante é obtido por meio da ativação de enzimas específicas, como a PON-1, e/ou pelo aumento direto ou indireto da capacidade antioxidante geral (HERNÁNDEZ-AGUILERA, *et al.*, 2013; GAMBERO; RIBEIRO, 2015). Nas células, os mecanismos antioxidantes e de regulação celular dos compostos fenólicos podem estar relacionados à atenuação do estresse oxidativo celular e mitocondrial – por meio da ativação de enzimas antioxidantes, como a SOD, catalase, GPx e PON-2 –, ao bloqueio de citocinas pró-inflamatórias e/ou à modulação de fatores de transcrição relacionados a doenças metabólicas, como a obesidade (FERNANDES, *et al.*, 2012; HERNÁNDEZ-AGUILERA, *et al.*, 2013; GAMBERO; RIBEIRO, 2015).

No presente estudo, a ingestão de mate solúvel durante 7 dias pelos adolescentes do GM aumentou significativamente a atividade paroxonase da PON-1 em aproximadamente 18 vezes nos adolescentes

obesos, em comparação aos valores basais ou aos respectivos estudantes obesos do GC. Os diferentes padrões de resposta observados para a atividade da PON-1 utilizando-se outros substratos, como o aril-acetato e a lactona, são inexplicáveis e merecem estudos mais aprofundados. Entretanto, em geral, considera-se como positiva a elevação da atividade da PON-1 frente a qualquer substrato, como foi observado para o paroxon. Assim, foi demonstrado que a ingestão de mate tostado por curto período de tempo pode modular favoravelmente a atividade de uma importante enzima antioxidante em adolescentes obesos. Resultados semelhantes foram descritos em estudo realizado em nosso laboratório com mulheres adultas eutróficas. A ingestão de infusões de erva mate verde ou tostada, durante 7 dias, promoveu aumentos de 67-87% e de 24-44%, respectivamente, na atividade da enzima PON-1 (FERNANDES, *et al.*, 2012). Anteriormente, Menini *et al.* (2007) também relataram que a ingestão aguda de 500 mL de infusão de erva mate verde promoveu aumento de 10% na atividade plasmática da enzima PON-1, 1 h após a ingestão. A expressão gênica e a atividade da PON-1 e da PON-2 são, de fato, moduladas positivamente pelos compostos fenólicos presentes em frutas e vegetais, incluindo a erva mate (SHINER, *et al.*, 2007; BASTOS; GUGLIUCCI, 2009; BOESCH-SAADATMANDI, *et al.*, 2009; FERNANDES, *et al.*, 2012). Assim, considera-se que o aumento da atividade da enzima PON-1 pode prevenir o estresse oxidativo e as doenças associadas, por meio da ingestão de alimentos ricos em compostos fenólicos, como a erva mate.

Curiosamente, após sete dias de tratamento, a elevação da capacidade antioxidante do soro dos adolescentes que consumiram a maior dose de mate tostado (GM), particularmente daqueles com sobrepeso ou obesos, foi menor do que aquela observada nos respectivos estudantes do grupo controle. Infelizmente, não temos justificativas bioquímicas e esse comportamento de resposta precisa ser mais bem investigado. O estado oxidante total no soro também não foi alterado pela ingestão do mate solúvel, diminuindo significativamente nos adolescentes de ambos os grupos de estudo. Nota-se, assim, que os diferentes marcadores de estresse oxidativo avaliados comportaram-se de maneira diversa à ingestão do mate e, com base em nossos resultados, considera-se que o efeito mais expressivo do mate solúvel após o consumo por curto período de tempo ocorreu, somente, na elevação da enzima antioxidante PON-1.

Após 30 e 60 dias de ingestão de 3 g diários de mate solúvel, verificamos aumento significativo na capacidade antioxidante no soro

dos adolescentes do GM em relação aos valores basais ou em comparação aos estudantes do GC (Tabela 4), porém, sem diferença pelo estado nutricional. Além do aumento na capacidade antioxidante, também observamos menor elevação do estado oxidante total, após 60 dias, e maior atividade da enzima PON-1 (Tabela 4), sugerindo maior proteção antioxidante sérica nos adolescentes que consumiram o mate solúvel, independente do estado nutricional. Convergindo com os achados apresentados neste estudo, anteriormente em nosso laboratório Boaventura *et al.*, (2010) também demonstraram que a ingestão prolongada de infusões de erva mate verde (tipo chimarrão) ou tostada (chá mate), por até 90 dias, aumentou a capacidade antioxidante do soro e diminuiu a concentração de hidroperóxidos lipídicos, bem como aumentou a atividade da PON-1 no plasma de indivíduos dislipidêmicos (BOAVENTURA, *et al.*, 2010).

Vale notar que nos adolescentes do GM houve diminuição mais acentuada da ingestão das vitaminas A e C e dos minerais cobre, zinco, magnésio, manganês e ferro do que aquela observada nos estudantes do GC. Assim, em geral e com base em nossos resultados, sugere-se que, apesar da deficiência dietética de compostos que atuam no sistema de defesa antioxidante, os adolescentes do GM se beneficiaram da ingestão do mate solúvel para a manutenção da resposta antioxidante sérica favorável.

É bem sabido que as defesas antioxidantes adequadas, enzimáticas e não-enzimáticas, são críticas para manter o equilíbrio antioxidante/pró-oxidante nos tecidos e que a inadequação dessas defesas pode ser desencadeada ou potencializada pela ingestão insuficiente de antioxidantes e fitoquímicos na dieta (VINCENT; TAYLOR, 2005; 2006; 2007). Ainda, indivíduos obesos e jovens, habitualmente, possuem menor ingestão de alimentos ricos em vitaminas, minerais e fitoquímicos (frutas, vegetais, grãos integrais, legumes, vinho, azeite, sementes e nozes) em comparação com pessoas eutróficas e adultos (VINCENT; TAYLOR, 2005; 2006; DAMMS-MACHADO, *et al.*, 2012; CAYIR, *et al.*, 2014). É interessante notar que o consumo de zinco esteve associado à atividade da enzima antioxidante GPx e que a ingestão de manganês e cobre foi associada à atividade das enzimas catalase e SOD (MILLS, *et al.*, 1981; ANAND, *et al.*, 2011). Segundo Tong *et al.* (2012), os mecanismos de regulação positiva dos antioxidantes endógenos são dose-dependentes e, em adolescentes, podem estar associados à ingestão habitual de nutrientes antioxidantes.

No presente estudo, também verificamos que no período de apenas 60 dias de seguimento houve piora expressiva no perfil glicêmico dos adolescentes do GC, com aumentos significativos de glicose, insulina e RI e diminuição na atividade das células β pancreáticas e na sensibilidade à insulina (Tabela 6). Porém, é interessante notar que nos adolescentes do GM, o consumo diário de 3 g de mate solúvel foi capaz controlar a elevação dos parâmetros do perfil glicêmico dos participantes (Tabela 6), inibindo a elevação da glicose de jejum, aumentando a sensibilidade à insulina, preservando a atividade das células β pancreáticas e inibindo a elevação da concentração sérica de insulina e da RI (valores de HOMA-IR), independente do estado nutricional dos adolescentes (Figuras 16 a 19), com exceção dos valores de insulina e RI que foram significativamente menores nos estudantes obesos e com sobrepeso do GM em comparação aos respectivos adolescentes do GC. Para o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a relatar benefícios no perfil glicêmico de adolescentes e, particularmente, em adolescentes com excesso de peso, em decorrência do consumo de erva mate. Com base nos resultados de estudos anteriores de nosso laboratório, a ingestão de chá mate tostado durante 60 dias diminuiu a concentração sérica de glicose de jejum e de HbA1c em indivíduos com DM2 sob medicação hipoglicemiante (KLEIN, *et al.*, 2011). Além disto, vários estudos em animais confirmaram efeitos semelhantes nos parâmetros glicêmicos, indicando alguns potenciais mecanismos da erva mate, como por exemplo, melhora da tolerância à glicose; diminuição da concentração de glicose sérica; diminuição da expressão gênica do transportador de glicose no intestino; diminuição da absorção intestinal de glicose, diminuição da síntese hepática de glicose e diminuição da RI nos tecidos periféricos (SOTILLO; HADLEY, 2002; OLIVEIRA, *et al.*, 2008; PANG, *et al.*, 2008; ARÇARI, *et al.*, 2009; PEREIRA, *et al.*, 2012).

De maneira semelhante, os parâmetros antropométricos dos adolescentes do GC também apresentaram piora ao longo dos 60 dias de estudo, com aumentos no IMC, escore-Z e gordura corporal e diminuição da massa magra. Novamente, a ingestão regular de 3 g diário de mate solúvel diminuiu os valores do escore-Z, da circunferência da cintura, do peso corporal e do IMC, além de promover preservação contra o aumento do percentual de gordura corporal e da redução da massa magra nos adolescentes (Tabela 8), independente do estado nutricional (Figuras 21 a 26).

Vale salientar que os adolescentes participantes deste estudo apresentaram, no período basal, elevados percentuais de gordura corporal total (em média, 28,2% no GC e 30,7% no GM; Tabela 8) e medida da circunferência da cintura aumentada (79,5 cm no GC e 78 cm no GM; Tabela 8), semelhante a estudos anteriores (KURSAWE, *et al.*, 2010; CARNEIRO, *et al.*, 2014; MORAES; VEIGA, 2014). Em conjunto, esses fatores indicam o acúmulo excessivo de gordura na região do tronco (TAYLOR, *et al.*, 2000) e maior risco para doenças cardiovasculares (WILLIAMS, *et al.*, 1992).

Recentemente, Kursawe, *et al.* (2016) verificaram a coexistência de dois fenômenos que ocorrem em paralelo, independentemente da obesidade geral: a distribuição de gordura abdominal alterada e a regulação positiva de marcadores inflamatórios no tecido subcutâneo abdominal de adolescentes obesos. Segundo esses autores, adolescentes obesos possuem um fenótipo de distribuição de gordura abdominal com menor volume de tecido subcutâneo e camada adiposa visceral mais espessa, que está relacionado com o aumento do estado inflamatório subcutâneo e armazenamento de gordura ectópica (KURSAWE, *et al.*, 2010). Foi verificado que adolescentes obesos apresentaram aumento do estado inflamatório no tecido adiposo subcutâneo, que leva à reduzida capacidade lipo/adipogênica, desencadeando o aumento da concentração de ácidos graxos livres no plasma, contribuindo para a distribuição e deposição ectópica de gordura nos compartimentos viscerais e no fígado, afetando funcionalmente o órgão-alvo (KURSAWE, *et al.*, 2010; KURSAWE, *et al.*, 2016). Essas alterações prejudicam a sinalização da insulínica e diminuem a sensibilidade dos receptores nas membranas celulares, desencadeando aumento na concentração de glicose no plasma em adolescentes obesos (GELONEZE; TAMBASCIA; 2006; KURSAWE, *et al.*, 2010; SIGWALT; SILVA, 2014; KURSAWE, *et al.*, 2016). Desta forma, especula-se que o fenótipo de distribuição de gordura ectópica visceral presente em adolescentes obesos, pode justificar o aumento progressivo nas concentrações de glicose e diminuição da sensibilidade à insulina conforme verificados nos adolescentes do grupo controle no presente estudo após 30 e 60 dias em comparação com o período basal (Tabela 6).

Segundo Reaven (1988; 1993), a resposta fisiológica à redução na captação de glicose, mediada pela insulina, desencadeia aumento na secreção de insulina pelas células β do pâncreas, promovendo um estado compensatório de hiperinsulinemia, que pode ser mantida a fim de prevenir a descompensação durante o estado de intolerância à glicose.

Além disto, Marin *et al.* (1992) descreveram que a gordura visceral possui maior capacidade de armazenamento de triglicerídeos e é menos sensível ao efeito antilipolítico da insulina do que a gordura subcutânea. Essas afirmações convergem com as associações verificadas entre as variações na medida da circunferência da cintura e a atividade das células β pancreáticas e HOMA-IR ($r=0,481$, $p=0,002$; $r=0,426$, $p=0,008$) e entre o aumento do percentual de gordura corporal e a concentração de insulina sanguínea ($r=0,386$; $p=0,018$) e sensibilidade à ação da insulina ($r=-0,361$; $p=0,028$) observadas nos adolescentes do GC. Além disto, com base nesses achados, sugere-se que as variações na circunferência da cintura e no percentual de gordura corporal (Tabela 8) explicam, pelo menos em parte, as significativas elevações nos valores de HOMA-IR e nas concentrações de insulina detectadas nos adolescentes estudados, especialmente naqueles do GC (Tabela 6).

Foi observado, previamente, que o tecido adiposo visceral é metabolicamente mais ativo do que a gordura branca subcutânea (MONTAGUE, *et al.*, 1997; RIBEIRO FILHO, *et al.*, 2006; VILJANEN, *et al.*, 2009; KRAUNSSØE, *et al.*, 2010). Nos adipócitos viscerais, devido ao dobro da densidade mitocondrial, a atividade da cadeia de transporte de elétrons é significativamente superior quando comparada com aquela do tecido adiposo subcutâneo, concedendo assim, maior capacidade de estimular o fluxo de oxigênio nessas células e, conseqüentemente, elevando a produção de EROs no tecido (KRAUNSSØE, *et al.*, 2010; FLACHS, *et al.*, 2013). Em conjunto, esses fatores intensificam o recrutamento de células inflamatórias e, conseqüentemente, aumentam a propagação do estresse oxidativo (MONTAGUE, *et al.*, 1997; RIBEIRO FILHO, *et al.*, 2006; VILJANEN, *et al.*, 2009; KRAUNSSØE, *et al.*, 2010). Tais características metabólicas podem esclarecer, pelo menos em parte, as variações semelhantes da medida da circunferência da cintura (Tabela 8) e do estado oxidante total (Tabela 4) detectadas nos adolescentes de ambos os grupos, bem como fundamentar a correlação entre as variações nos valores de TOS e IMC ($r=0,387$; $p=0,017$; Figura 12B) observadas nos adolescentes do GC.

Em nosso estudo, a prevalência de indivíduos púberes e pós-púberes foi semelhante entre os dois grupos de estudo (Tabela 2). Durante a fase da adolescência, a ocorrência de resistência e diminuição da sensibilidade à insulina e a secreção inadequada desse hormônio pelas células beta podem ser exacerbadas em virtude da condição de resistência transitória à insulina, que ocorre durante os estágios

intermediários da maturação sexual (CAPRIO, *et al.*, 1996; GORAN; GOWER, 2001), decorrente do acelerado aumento na adiposidade corporal e produção de hormônios sexuais (KELLY, *et al.*, 2010). Segundo Caprio *et al.* (1989), crianças e pré-púberes eutróficos são mais sensíveis à insulina e possuem menor resposta estimulada por glicose do que os adolescentes eutróficos. Os autores observaram que, em indivíduos não-obesos, as concentrações de insulina de jejum foram maiores nos adolescentes púberes do que nos respectivos controles pré-púberes. Kuleshova e Davydov (2014) afirmaram que, nas fases finais da puberdade, a obesidade acompanhada de resistência à insulina intensifica as manifestações do estresse oxidativo, acompanhadas por aumento compensatório na atividade de enzimas catabólicas e diminuição na capacidade do sistema de defesa antioxidante. Essas alterações podem ser causadas por mudanças relacionadas à idade e secreção hormonal na condição de resistência à insulina em adolescentes pós-púberes. Em conjunto, as informações mencionadas acima convergem com as correlações verificadas entre as elevações nos valores de HOMA-IR e do estado oxidante total nos adolescentes do GM e GC ($r = 0,267$; $p = 0,018$, $r = 0,473$; $p < 0,001$, Tabelas 12 e 13, respectivamente). Neste contexto, vale salientar que, a ingestão de mate solúvel preveniu o aumento nos valores de glicose, insulina, RI e TOS e a diminuição da SI nos adolescentes eutróficos, obesos ou com sobrepeso.

Ainda, semelhante às variações no perfil glicêmico, foi verificado aumento no percentual de gordura corporal significativamente maior nos indivíduos do GC (9,9% $p < 0,001$; Tabela 8), acompanhado da elevação da circunferência da cintura, peso, IMC, escore-Z (Tabela 8). Essas alterações nos indivíduos do GC podem estar de acordo com as associações encontradas entre o percentual de gordura corporal e insulina ($r = 0,386$; $p = 0,018$) e sensibilidade à ação da insulina ($r = -0,361$; $p = 0,028$), como também com as associações encontradas entre o aumento na circunferência da cintura e a redução na atividade das células β pancreáticas ($r = 0,481$; $p = 0,002$) e aumento dos valores de HOMA-IR ($r = 0,426$; $p = 0,008$). Além disso, as consequências do estresse oxidativo durante o estado de resistência transitória à insulina na puberdade, como o aumento da atividade catabólica e a redução da capacidade do sistema antioxidante em adolescentes obesos, podem ser corroboradas pela associação direta da diminuição da atividade das células β pancreáticas com estado oxidante total ($r = 0,400$; $p < 0,001$) e inversa com as variações nos valores da capacidade antioxidante total e

das atividades paroxonase da enzima PON-1 ($r = -0,345$; $p = 0,002$, respectivamente) encontrada apenas nos adolescentes do GC. Desta forma, em conjunto, esses achados sugerem que o consumo diário de 3 g de mate solúvel pode ter desempenhado efeitos benéficos nos parâmetros glicêmicos e antropométricos e nos marcadores de estresse oxidativo dos adolescentes do GM.

Vale considerar, entretanto, que foram verificadas significativas reduções no consumo das vitaminas A, C, E e D e dos minerais cobre, magnésio e ferro pelos estudantes do GM e GC e presume-se, assim, que as significativas elevações no estado oxidante total, bem como a alta concentração de glicose/insulina, aumento dos valores de HOMA-IR e diminuição da SI, também podem ser explicados pelas deficiências alimentares basais, as quais podem ter sido intensificadas pelas alterações no consumo alimentar desses indivíduos observadas após os 60 dias de estudo. Além disto, tendo em vista que as diminuições no consumo das vitaminas A, C, e D e dos minerais cobre, magnésio, manganês, zinco e ferro foram mais expressivas nos adolescentes do GM, quando comparadas com os controles, especula-se que os menores aumentos na capacidade antioxidante do soro e na atividade aril-esterase da PON-1, bem como a diminuição da atividade paroxonase da PON-1 podem ser reflexo da deficiência dietética desses micronutrientes antioxidantes.

Os resultados aqui apresentados convergem com vários estudos que mencionam a erva mate (*Ilex paraguariensis*) como excelente alternativa para auxiliar no tratamento e prevenção da obesidade, resistência à insulina e estresse oxidativo, devido ao alto teor de compostos fitoquímicos e seus efeitos anti-obesogênicos, anti-diabetogênicos e antioxidantes (RICE-EVANS, *et al.*, 1996; HEMMERLE, *et al.*, 1997; MIRANDA, *et al.*, 2008; ARÇARI, *et al.*, 2009; ANDERSEN, *et al.*, 2010; GOSMANN, *et al.*, 2012; KANG, *et al.*, 2012; RESENDE, *et al.*, 2012; ARÇARI, *et al.*, 2013a; ARÇARI, *et al.*, 2013b; CARMO, *et al.*, 2013; HERNÁNDEZ-AGUILERA, *et al.*, 2013; PIMENTEL, *et al.*, 2013; GAMBERO; RIBEIRO, 2015).

Em estudos *in vitro* e *in vivo*, foi observado que os principais componentes da erva mate responsáveis pela atividade anti-obesogênica, anti-diabética e atioxidante são os ácidos fenólicos e as saponinas presentes em folhas frescas ou tostadas da planta (HEMMERLE, *et al.*, 1997; ARÇARI, *et al.*, 2009; KANG, *et al.*, 2012; GOSMANN, *et al.*, 2012; HERNÁNDEZ-AGUILERA, *et al.*, 2013; GAMBERO; RIBEIRO, 2015). De acordo com a caracterização química do mate

solúvel utilizado em nosso estudo, a avaliação da composição de compostos fenólicos indicou que, dentre os fenóis totais (296,3 mg/g), os ácidos clorogênicos foram os ácidos fenólicos em maior proporção (91,1 mg/g; total de ácidos clorogênicos detectados), seguidos dos ácidos gálico e caféico, e 47,3 mg/g de saponinas (Tabela 1). Considerando que a dose de tratamento utilizada no presente estudo foi baseada na ingestão de 3 g de mate solúvel por dia, os adolescentes do GM ingeriram diariamente, em média, 889 mg de compostos fenólicos totais, sendo 273,3 mg de ácidos clorogênicos, e 142 mg de saponinas, durante os dois meses de estudo. Em estudos anteriores realizados em nosso laboratório com indivíduos adultos (MORAIS, *et al.*, 2009; KLEIN, *et al.*, 2011), a dose diária ingerida foi de, em média, 1740,0 mg de compostos fenólicos totais e 132,0 mg de saponinas. Comparativamente a esses estudos com indivíduos adultos, a menor dose utilizada no presente estudo deveu-se à precaução por tratar-se de indivíduos adolescentes e em fase de desenvolvimento metabólico.

Hemmerle *et al.* (1997) evidenciaram que os compostos fenólicos, especificamente os ácidos clorogênicos, possuem importante ação inibitória na atividade da glicose-6-fosfatase e podem modular a ação dessa enzima no fígado, regulando o metabolismo da glicose por meio da gliconeogênese e glicogenólise. Henry-Vitrac *et al.*, (2010) demonstraram que os ácidos cafeoilquínicos e dicafeoilquínicos foram os principais compostos com ação inibitória significativa na enzima glicose-6-fosfatase em microssomas de fígado humano. Segundo os autores, a maior inibição da enzima foi obtida com a administração dos compostos ácido 4-cafeoilquínico (4-CQA) e ácido 4,5-cafeoilquínico (4,5-diCQA) e ineficaz com os compostos 3-CQA e 3,5-diCQA, evidenciando que o resíduo cafeoil na posição 4 desempenha melhor efeito, quando comparado com os compostos com o resíduo na posição 3. Esse fato sugere a posição do resíduo cafeoil na molécula do composto é determinante para a ação inibitória sobre a enzima glicose-6-fosfatase. Ainda, os autores relataram que o mecanismo de inibição da atividade de glicose-6-fosfatase e, conseqüentemente, do controle da liberação sérica de glicose a partir de glicogênio com prevenção da insulinemia, depende da biodisponibilidade dos ácidos clorogênicos e seus isômeros, tendo em vista que alguns compostos podem não ser absorvidos na sua forma ativa (LAFAY, *et al.*, 2006). Considerando que a 4-CQA estava presente em concentrações razoavelmente expressivas no mate solúvel ingerido pelos adolescentes do GM (20,1 mg/g; Tabela 1), supõe-se que a ingestão diária de 60,3 mg de 4-CQA durante 60 dias

pode ter sido responsável pela diminuição parcial da hiperglicemia, amenizando a produção de glicose hepática nos adolescentes eutróficos, obesos ou com sobrepeso (Tabela 6).

De acordo com Arçari *et al.* (2009), o efeito benéfico da erva mate na homeostase glicêmica observada em modelos de obesidade pode ser devido à manutenção das concentrações do RNAm da adiponectina. Foi relatado que a redução do peso causada pela administração de erva mate em camundongos obesos normalizou os efeitos pleiotrópicos da adiponectina na sensibilização à insulina, reduziu a produção hepática de glicose e estimulou a captação de glicose e a oxidação de ácidos graxos no músculo esquelético. Embora as concentrações de adiponectina não tenham sido quantificadas no presente estudo, esses achados podem explicar, pelo menos em parte, a diminuição na atividade das células β pancreáticas e a associação negativa entre a quantidade de massa magra corporal e a concentração de insulina sérica ($r=-0,440$; $p=0,006$) verificada nos adolescentes do GC, além de corroborar os menores aumentos nos valores de glicose (-25,1%), HOMA-IR (-22,5%) e atividade das células β pancreáticas (-13,4%) nos adolescentes do GM (Tabela 6).

Em nosso estudo, verificou-se que o consumo diário de mate solúvel, contendo aproximadamente 890 mg de compostos fenólicos e ampla variedade de ácidos clorogênicos (ácidos 5-cafeoilquínico, 3,5-dicafeoilquínico, 4-cafeoilquínico, 3,4-cafeoilquínico, 3-cafeoilquínico e 4,5-cafeoilquínico), após 30 e 60 dias, foi capaz de melhorar significativamente o perfil antropométrico dos adolescentes eutróficos ou com excesso de peso, reduzindo em 1,1 e 9,9%, respectivamente, a mediana dos valores de escore-Z e em 2,1 e 1,6 cm, respectivamente, a mediana da medida da circunferência da cintura, em comparação aos valores basais (Tabela 8). Além disto, após 60 dias, o consumo de mate solúvel promoveu, em comparação aos valores basais, diminuição do peso corporal (0,3 kg) e do IMC (0,3 kg/m²) e, em comparação aos adolescentes do GC, menor ganho de gordura corporal (2,5 vs 9,9%) e menor perda de massa magra (-0,1% mate vs. -3,5% controle). Corroborando os nossos achados, foi demonstrado em estudo *in vitro* que a incubação de pré-adipócitos 3T3-L1 com extrato de *I. paraguariensis* e com ácidos fenólicos isolados (ácidos clorogênicos e gálico) promoveu inibição da diferenciação a adipócitos (HSU, *et al.*, 2006; GOSMANN, *et al.*, 2012; SANTOS, *et al.*, 2014). Além disto, em modelos animais de obesidade induzida por dieta, após 30 dias de tratamento com extrato de erva mate, foi verificada diminuição na

diferenciação dos pré-adipócitos e, consequente lipogênese nos adipócitos, contribuindo para o menor crescimento do tecido adiposo e menor ganho de peso corporal (KANG, *et al.*, 2012).

A adipogênese é altamente coordenada e regulada por uma cascata de famílias de fatores de transcrição, como por exemplo, PPARs (*peroxisome proliferator-activated receptor*), C/EBPs (*CCAAT/enhancer-binding protein*) e SREBP (*sterol regulatory element-binding protein 1*) que, juntos, são os principais reguladores da adipogênese e necessários na manutenção do processo de diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos maduros (BROWN; GOLDSTEIN PPARC, 1997; SHAMINA, *et al.*, 2000; TAMORI, *et al.*, 2002). O PPAR γ é selectivamente expresso no tecido adiposo e promove a proliferação e diferenciação de adipócitos a partir de fibroblastos, levando ao aumento da gordura corporal (SHAMINA, *et al.*, 2000). A C/EBP α , em sinergia com o PPAR γ 2, promove a diferenciação final dos pré-adipócitos. A SREBP1c foi identificada como um fator de transcrição pró-adipogênico que induz a expressão de PPAR γ (KIM; SPIEGELMAN, 1996). Neste contexto, tem sido observado que a erva mate é capaz de modular a adipogênese *in vitro in vivo*, por meio da supressão da concentração de fatores transcrição pró-adipogênicos, tais como PPAR γ e C/EBP α (ANDERSEN, *et al.*, 2001; PANG, *et al.*, 2008; KANG *et al.*, 2010; CHEN, *et al.*, 2012; KWON, *et al.*, 2012; LASA, *et al.*, 2012; ARÇARI, *et al.*, 2013a; SANTOS, *et al.*, 2014). Santos *et al.* (2014) relataram que o extrato de erva mate verde foi eficaz na modulação de 12% dos genes adipogênicos *in vitro*, suprimindo a expressão de genes importantes na regulação da adipogênese, tais como *Adig* (*Adipogenin*), *Axin* (*Axin 1*), *Cebpa* (*CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP) alpha*), *Fgf10* (*Fibroblast growth factor 10*), *Lep* (*Leptina*), *Lpl* (*Lipoprotein lipase*), and *Ppar γ 2* (*Peroxisome proliferator-activated receptor, gamma 2*), bem como também estimulou a expressão de genes envolvidos na inibição da adipogênese, tais como *Dlk-1* (*Delta-like 1 homolog*), *Klf2* (*Kruppel-like factor 2*), and *Ucp1* (*Uncoupling protein 1*). Gosmann *et al.*, (2012) também demonstraram que o maior efeito anti-adipogênico *in vitro* foi detectado com extrato de folhas tostadas de erva mate, em comparação às folhas verdes de mate e aos compostos fenólicos isolados. Dentre os compostos fenólicos, os ácidos clorogênicos desempenharam a maior ação inibitória na adipogênese, sendo que a ação anti-adipogênica desses fitoquímicos foi detectada por meio da supressão dos genes que codificam as proteínas PPAR γ 2, leptina, TNF- α e C/EBP α nos

adipócitos 3T3-L1 (GOSMANN, *et al.*, 2012). Desta forma, considera-se que o mate solúvel tostado utilizado em nosso estudo diminuiu o peso corporal, o IMC, o escore Z e a obesidade abdominal e promoveu menor ganho percentual de gordura corporal decorrente dos efeitos inibitórios dos compostos bioativos do mate nos processos adipogênicos descritos acima. Ainda, convergindo com nossos achados, vários estudos *in vitro* e *in vivo* comprovaram o efeito sinérgico dos componentes presentes na erva mate, mostrando que a planta possui compostos bioativos que podem modular as vias de sinalização adipogênicas, inflamatórias, suprimindo o ganho de peso e o acúmulo de gordura visceral (MARTINET, *et al.*, 1999; POMILIO, *et al.*, 2002; PANG, *et al.*, 2008; ARÇARI, *et al.*, 2009; ARÇARI, *et al.*, 2011a; HUSSEIN, *et al.*, 2011; KANG, *et al.*, 2012; GOSMANN, *et al.*, 2012; KANG, *et al.*, 2012; RESENDE, *et al.*, 2012; ARÇARI, *et al.*, 2013a; ARÇARI, *et al.*, 2013b; CARMO, *et al.*, 2013; PIMENTEL, *et al.*, 2013; BORGES, *et al.*, 2013; LIMA, *et al.*, 2014; SANTOS, *et al.*, 2014).

No presente estudo, foram observadas reduções no consumo de calorias (20%), gorduras totais (6,6%) e ácidos graxos saturados (22,7%), as quais podem ser responsáveis – pelo menos em parte –, pela redução de peso e menor ganho de gordura corporal verificadas nos adolescentes que consumiram 3 g diários de mate solúvel por 60 dias (Tabela 9). De forma semelhante ao nosso estudo, anteriormente em nosso laboratório, Klein *et al.* (2011) verificaram que os indivíduos com DM2 diminuíram significativamente o consumo de gorduras totais (14%), colesterol (28%), ácidos graxos saturados (23,8%) e monoinsaturados (28,0%) e aumentaram a ingestão de fibras (35%). Resultados semelhantes foram publicados anteriormente por outros pesquisadores. Em indivíduos adultos com sobrepeso, a ingestão de cápsulas contendo erva mate, guaraná e damiana, por 45 dias, promoveu marcante perda de peso corporal ($-5,1 \pm 0,5$ kg) em relação aos indivíduos do grupo placebo ($-0,3 \pm 0,08$ kg) (ANDERSEN; FOGH, 2001). Além disto, os autores mostraram que as cápsulas com os extratos aumentaram a saciedade e diminuíram o tempo de esvaziamento gástrico. Harrold *et al.* (2013) utilizando a mesma composição de extratos, também detectaram efeitos positivos na redução da ingestão alimentar e energética por mulheres com peso adequado ou com sobrepeso leve. Recentemente, Yimam *et al.* (2016) demonstraram que a administração de um composto padronizado de extratos de três plantas medicinais (*Morus alba*, *Ilex paraguariensis* e *Magnolia officinalis*), durante 7 semanas, foi capaz de suprimir o apetite e atuar na

regulação de distúrbios metabólicos em ratos obesos. Os autores observaram significativa hipofagia aguda nos ratos obesos, com redução de 40,5% na ingestão de calorias na primeira semana, acompanhada de diminuição nas concentrações de insulina e leptina, gordura corporal mesentérica e aumento de 4,2 vezes na concentração de grelina. Resultados semelhantes foram encontrados após de tratamento com o extrato de *I. paraguariensis*, durante quatro semanas (PANG, *et al.*, 2008; ARCARI, *et al.*, 2009; KANG, *et al.*, 2012). Segundo os autores, o extrato de erva mate suprimiu o ganho de peso e o acúmulo de gordura visceral, diminuiu a ingestão energética e as concentrações séricas de colesterol, triglicérides e glicose e induziu o aumento do metabolismo basal dos animais, por meio do aumento na expressão do gene *Ucp1* (PANG, *et al.*, 2008; ARCARI, *et al.*, 2009; KANG, *et al.*, 2012).

Entretanto, diferente do observado nos indivíduos do GM, nos adolescentes do GC foi verificada menor redução no consumo de gorduras saturadas (6,6%) e aumento de 7,2% no consumo energético. Nesse contexto, as alterações metabólicas decorrentes do excesso de energia podem fundamentar, pelo menos em parte, as associações diretas entre o aumento no estado oxidante total e o aumento no valor de IMC ($r=0,387$; $p=0,017$) e diminuição na atividade das células β pancreáticas ($r=0,400$; $p<0,001$) como observados nos adolescentes do GC após 60 dias de estudo. De acordo com Codoñer-franch *et al.*, (2010) e Flachs *et al.*, (2013) o excesso de ingestão calórica e o aumento do volume de lipídeos nos adipócitos levaram ao aumento no volume de substrato no ambiente mitocondrial e, subsequentemente, sobrecarga da atividade da cadeia de transporte de elétrons, o que compromete a oxidação dos ácidos graxos, resultando em produtos da β -oxidação incompleta. Esses produtos são espécies reativas de lipídeos, como ceramida (esfingolípídeo derivado da condensação de palmitoil-CoA e serina), a qual tem sido implicada como mediadora do desenvolvimento da resistência à insulina (BIKMAN; SUMMERS, 2011; KUSMINSKI; SCHERER, 2012). A presença e a síntese de ceramidas na mitocôndria pode ter particular relevância na alteração da dinâmica bioenergética dessas organelas, uma vez que esse esfingolípídeo pode induzir a apoptose mitocondrial levando ao aumento da permeabilidade e danos na estrutura da membrana, assim como reduzir a respiração promovendo a inibição dos complexos de transporte de elétrons I (NADH-CoQ redutase) e III (CoQ-citocromo c redutase). Essa interrupção do transporte de elétrons, decorrente da produção excessiva de ceramidas no ambiente mitocondrial, resulta em aumento da produção de EROs,

que pode desencadear comprometimento da secreção e da sensibilidade à ação da insulina (BIKMAN; SUMMERS, 2011). O acúmulo de ceramidas e EROs promove alterações no estado redox celular, que intensifica a formação de EROs mitocondrial e seus metabólitos reativos, promovendo um ciclo vicioso de danos na fisiologia celular (CODOÑER-FRANCH, *et al.*, 2011; FLACHS, *et al.*, 2013; KUSMINSKI & SCHERER, 2012).

Dessa forma, o estresse oxidativo pode explicar a resistência à insulina e os prejuízos na secreção de insulina evidenciados em jovens obesos (FERRÉ, *et al.*, 2013). Segundo esses autores, as células β do pâncreas quando expostas à hiperglicemia produzem radicais livres que podem suprimir a secreção de insulina. Ainda, as EROs também são produzidas na via das hexosaminas, provocando um quadro de estresse oxidativo que leva à deterioração da função das células β (KAJIMOTO; KANETO, 2004). Após 60 dias de ingestão do mate solúvel, embora tenham sido verificados aumentos significativos dos valores de TOS em ambos os grupos, essa elevação foi 14% menor nos indivíduos do GM, a qual foi acompanhada por aumento na atividade das células β pancreáticas (7%; Tabela 6), bem como elevações significativamente mais expressivas na capacidade antioxidante total e atividades aril-esterase e lactonase da PON-1, quando comparada com os valores observados nos indivíduos do GC.

Em conjunto e com base nos resultados aqui apresentados, sugere-se que o consumo diário de 3 g de mate solúvel promoveu efeitos benéficos no aumento da proteção antioxidante do soro (capacidade antioxidante e atividade da PON-1), nos parâmetros do perfil glicêmico (inibição da hiperglicemia, diminuição da RI e preservação da atividade das células β pancreáticas) e nos parâmetros antropométricos (diminuição do IMC, da obesidade abdominal e da gordura corporal e preservação da massa magra corporal) de adolescentes eutróficos ou com excesso de peso.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

7.1 CONCLUSÕES

A partir das análises das variáveis deste estudo de ingestão de mate solúvel por adolescentes eutróficos, com sobrepeso ou obesos durante 7, 30 e 60 dias, foi possível obter as seguintes conclusões:

- Aumento das variáveis relacionadas com a ação antioxidante sérica (capacidade antioxidante total e atividade da PON-1) e minimizou a elevação do marcador oxidante, estado oxidante total, após 60 dias de tratamento, independente do estado nutricional dos estudantes.
- Em relação aos parâmetros de perfil glicêmico, o consumo prolongado do mate solúvel contribuiu para as menores elevações nas concentrações de glicose e insulina e na resistência à insulina, manutenção da atividade das células β e minimização da diminuição da sensibilidade à insulina, independente do estado nutricional dos adolescentes.
- Nas variáveis antropométricas, a ingestão do mate solúvel exerceu efeitos positivos na diminuição na medida da circunferência da cintura, IMC e escore-Z, principalmente nos adolescentes obesos. Ainda, o consumo do mate solúvel contribuiu para o menor aumento do percentual de gordura corporal e menor redução da massa magra corporal.
- Conforme os resultados de parâmetros de consumo alimentar, o consumo do mate solúvel promoveu diminuição do consumo de calorias, gorduras totais e saturadas. Porém, com concomitante redução do consumo das vitaminas A, C e D, e dos minerais cobre, zinco, magnésio, manganês e ferro.
-

7.2 RECOMENDAÇÕES

Com base nos resultados do presente estudo é possível sugerir que o mate solúvel apresentou propriedades benéficas na otimização dos

efeitos protetores das variáveis relacionadas com a defesa antioxidante; auxiliou no controle dos parâmetros glicêmicos e manutenção da atividade das células β -pancreáticas e promoveu a redução de variáveis antropométricas relacionadas com obesidade geral (escore-Z e IMC) e abdominal (CC), contribuindo também para o controle do excessivo aumento do percentual de gordura corporal e redução exacerbada da massa magra. Vale salientar que efeitos benéficos mais expressivos, em grande parte das variáveis, foram verificados especialmente nos adolescentes obesos, indicando, assim, que esta pode ser uma conduta terapêutica adequada para o controle dos efeitos deletérios da obesidade em indivíduos nessa faixa etária.

Considerando que o presente estudo foi conduzido com pequeno número de voluntários, recomendamos a realização de estudos clínicos com maior número de participantes, aplicando avaliações do hábito alimentar mais específicas para avaliação do consumo de nutrientes antioxidantes nessa faixa etária, como forma de controlar as variáveis de confusão, como o aumento e/ou a diminuição do consumo de nutrientes com ação antioxidante.

7.3 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Entre as limitações do presente estudo evidencia-se os resultados inconsistentes presentes nos diferentes períodos de tempo para certos efeitos bioquímicos e variáveis. Especula-se que tais variações podem ser reflexo do pequeno número de indivíduos estudados, bem como as variações na ingestão dietética, consequente da eventual dificuldade encontrada por alguns participantes de manter o mesmo padrão alimentar ao longo de todo o estudo.

REFERÊNCIAS

- AGIRBASLI, M.; TANRIKULU, A.; ERKUS, E. Serum paraoxonase - 1 activity in children: the effects of obesity and insulin resistance. **Acta Cardiol.**, p. 679-685. 2014.
- ALTINDAGA, O.; KARAKOCB, M.; KOCYIGITC, A.; CELIKC, H.; NESLIHAN. S. Increased DNA damage and oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 40, n.3, p.167-171, 2007.
- ALTINDAG, O.; EREL,.; SORAN, N.; CELIK, H.; SELEK, S. Total oxidative/anti-oxidative status and relation to bone mineral density in osteoporosis. **Rheumatology International.**, v.28, n.4, p.317-321. 2008.
- ANAND, P.; RAJAKUMAR, D.; JERAUD, M.; JOHNWILLIAM FELIX, A.; BALASUBRAMANIAN, T. Effects of taurine on glutathione peroxidase, glutathione reductase and reduced glutathione levels in rats. **Pakistan Journal of Biological Sciences.**, v.14, n. 3, p.219-225. 2011.
- ANDERSEN, C.; BARTCHEWSKY, W.; SANTOS, T. W.; OLIVEIRA, K. A.; FUNCK, A.; PEDRAZZOLI, J.; SOUZA, M. F. F.; SAAD, M. J.; BASTOS, D. H. M; GAMBERO, A.; CARVALHO, P. de O.; RIBEIRO, M. L. Phytochemicals and adipogenesis. **Biofactors.**, v. 36, n. 6, p. 415-422. 2010.
- 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, p.243-250. 2001
- ARÇARI, D.P.; BARTCHEWSKY, W.; SANTOS, T. W. Antiobesity Effects of yerba maté Extract (*Ilex paraguariensis*) in High-fat Diet-induced Obese Mice. **Obesity.**, p. 2127-2133. 2009.
- ARÇARI, D.P.; BARTCHEWSKY, J.R. W.; SANTOS, T.W. Anti-inflammatory effects of yerba maté extract (*Ilex paraguariensis*) ameliorate insulin resistance in mice with high fat diet-induced obesity. **Mol Cell Endocrinol.**, v.335, p.110-115. 2011a.

ARÇARI, D.P.; BARTCHEWSKY, J.R. W.; SANTOS, T.W.. Effect of mate tea (*Ilex paraguariensis*) supplementation on oxidative stress biomarkers and LDL oxidisability in normo- and hyperlipidaemic humans. **J Funct Foods.**, v.3, p.190-197. 2011b.

ARCARI, D.P.; SANTOS, J.C.; GAMBERO, A.; FERRAZ, L.F.; RIBEIRO, M.L. Modulatory effects of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) on the pi3k-akt signaling pathway. **Mol. Nutr. Food Res.**, v.57, p.1882–1885.2013a

ARCARI, D.P.; SANTOS, J.C.; GAMBERO, A.; FERRAZ, L.F.; RIBEIRO, M.L. The *in vitro* and *in vivo* effects of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) extract on adipogenesis. **Food Chem.**, v.141, p.809–815. 2013b.

ARGILES, J. M.; BUSQUETS, S.; LOPEZ-SORIANO, F. J. The role of uncoupling proteins in pathophysiological states. **Biochemical And Biophysical Research Communications.**, p. 1145-1152. 2002.

ARGYROPOULOS, G.; HARPER, M. Molecular Biology of Thermoregulation: Invited Review: Uncoupling proteins and thermoregulation. **J Appl Physiol.**, p. 2187-2198.2002.

AVIRAM, M.; ROSENBLAT, M. Paraoxonases 1, 2, and 3, oxidative stress, and macrophage foam cell formation during atherosclerosis. **Free Radical Biology & Medicine.**, p. 1304-1316. 2004.

AZZI, A. Oxidative stress: a dead end or a laboratory hypothesis? **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v.362, p.230–232. 2007.

BALTACI, Y.; BAGCI, C.; DAVUTOGLU, V.; EREL, O.; CELIK, H.; OZER, O.; AKSOY, N.; AKSOY, M. Effect of pistachio diet on lipid parameters, endothelial function, inflammation, and oxidative status: A prospective study. **Nutrition.**, v.26, n.4, p.399-404. 2010.

BARTOSZ, G. Total antioxidant capacity. **Adv. Clin. Chem.**, v.37, p.219–292. 2003.

BASTOS, D.H.M, GUGLIUCCI, A. Chlorogenic acid protects paraoxonase 1 activity in high density lipoprotein from inactivation

caused by physiological concentrations of hypochlorite. **Fitoterapia.**, v.80, p.138–142. 2009.

BAYRAK, O.; BAVBEK, N.; KARATAS, O.F.; BAYRAK, R.; CATAL, F.; CIMENTEPE, E.; AKBAS, A.; YILDIRIM, E.; UNAL, D.; AKCAY, A. *Nigella sativa* protects against ischaemia/reperfusion injury in rat kidneys. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v.23, p.2206–2212, 2008.

BIKMAN, B.T.; SUMMERS, S.A. Ceramides as modulators of cellular and whole-body metabolism. **J.Clin Invest.**, v. 121, p. 4222–4230. 2011.

BOAVENTURA, Brunna Cristina Bremer. **AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTIOXIDANTE DA ERVA MATE (*Ilex paraguariensis*) EM INDIVÍDUOS COM DISLIPIDEMIA.** Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-graduação em Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis – Sc, 2010.

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

BOEMI, M.; LEVIEV, I.; SIROLLA, C.; PIERI, C.; MARRA, M.; JAMES, R.W. Serum paraoxonase is reduced in type 1 diabetic patients compared to non-diabetic, first degree relatives. Influence on the ability of HDL to protect LDL from oxidation. **Atherosclerosis.**, v. 155, p. 229–235, 2001.

BOESCH-SAADATMANDI, C.; POSPISSIL, R.T.; GRAESER, A.C.; CANALI, R.; BOOMGAARDEN, I.; DOERING, F. Effect of quercetin on paraoxonase 2 levels in RAW264.7 macrophages and in human monocytes of quercetin metabolism. **Int.J. Mol. Sci.**, v.10, p.4168–4177. 2009.

BONNEFONT-ROUSSELOT, D.; BASTARD, J.P.; JAUDON, M.C.; DELATTRE, J. Consequences of the diabetic status on the

oxidant/antioxidant balance. **Diabetes Metab.**, v.26, n.3, p.163–176. 2000.

BONNEFONT-ROUSSELOT, D. Obesity and oxidative stress: Potential roles of melatonin as antioxidant and metabolic regulator. **Endocr. Metab. Immune. Disord. Drug. Targets.**, v.14, n. p.159–168. 2014.

BORGES, M.C.; VINOLO, M.A.; NAKAJIMA, K.; DE CASTRO, I.A.; BASTOS, D.H.; BORELLI, P.; FOCK, R.A.; TIRAPEGUI, J.; CURI, R.; ROGERO, M.M. The effect of mate tea (*Ilex paraguariensis*) on metabolic and inflammatory parameters in high-fat diet-fed wistar rats. **Int. J. Food Sci. Nutr.**, v.64, p.561–569. 2013.

BORGES, M.C.; VINOLO, M.A.; NAKAJIMA, K.; DE CASTRO, I.A.; BASTOS, D.H.; BORELLI, P.; FOCK, R.A.; TIRAPEGUI, J.; CURI, R.; ROGERO, M.M. The effect of mate tea (*Ilex paraguariensis*) on metabolic and inflammatory parameters in high-fat diet-fed wistar rats. **Int. J. Food Sci. Nutr.**, v.64, p.561–569. 2013.

BRACESCO, N.; SANCHEZ, A. G.; CONTRERAS, V.; MENINI, T.; GUGLIUCCI, A. Recent advances on *Ilex paraguariensis* research: minireview. **Journal of Ethnopharmacology.**, v. 136, n. 3, p. 378-384. 2011.

BRASIL. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA. . **Mapa da obesidade.** 2015. Disponível em: <<http://www.abeso.org.br/atitude-saudavel/mapa-obesidade>>. Acesso em: 04 maio 2016.

BRASIL. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA (ABESO). **Quase 60% dos brasileiros estão acima do peso, revela IBGE.** 2015. Disponível em: <<http://www.abeso.org.br/noticia/quase-60-dos-brasileiros-estao-acima-do-peso-revela-pesquisa-do-ibge>>. Acesso em: 04 maio 2015.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Resolução RDC n. 277 de 22 de setembro de 2005. Regulamento técnico para café, cevada, chá, erva-mate e produtos solúveis. **Diário Oficial da Republica Federativa do Brasil, Brasília**, 23 de setembro de 2005.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Ministério da Saúde. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009**. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Diretoria de Pesquisas: Coordenação de Trabalho e Rendimento Gerência da Pesquisa de Orçamentos Familiares. Brasil, p. 120-128. 27 ago. 2010.

BRIGHENTI, F.; VALTUEÑA, S.; PELLEGRINI, N.; ARDIGÒ, D.; DEL RIO, D.; SALVATORE, S.; PIATTI, P.; SERAFINI, M.; ZAVARONI, I. Total antioxidant capacity of the diet is inversely and independently related to plasma concentration of high-sensitivity C-reactive protein in adult Italian subjects. **British Journal Of Nutrition.**, v. 93, p. 619-625. 2015.

BROWN, M.S.; GOLDSTEIN, J.L.; The SREBP pathway regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. **Cell.**, v. 89: 331, 1997.

CAI, H.; HARRISON, D. G. Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Role of Oxidant Stress. **Circulation Research.**, p. 840-844. set. 2000.

CAMPOS, E. B. P.; YOSHIDA, W. B. O papel dos radicais livres na fisiopatologia da isquemia e reperfusão em retalhos cutâneos: modelos experimentais e estratégias de tratamento: The role of free radicals in the pathophysiology of ischemia and reperfusion in skin flaps: experimental models and treatment strategies. **J. Vasc. Br.**, p. 357-366. out. 2004.

CAPRIO, S.; BRONSON, M.; SHERWIN, R. S.; RIFE, R.; TAMBORLANE, W. V. Increased insulin secretion in puberty: a compensatory response to reductions in insulin sensitivity. **J. Pediatr.**, v.114, P.963-967.1989.

CAPRIO, S.; BRONSON, M.; SHERWIN, R. S.; RIFE, R.; TAMBORLANE, W. V. Co-existence of severe insulin resistance and hyperinsulinaemia in pre-adolescent obese children. **Diabetologia.**, v. 39, p. 1489-1497. 1996.

CARMO, L.S.; ROGERO, M.M.; CORTEZ, M.; YAMADA, M.; JACOB, P.S.; BASTOS, D.H.; BORELLI, P.; AMBROSIO FOCK, R.

The effects of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) consumption on IL-1, IL-6, TNF- α and IL-10 production by bone marrow cells in wistar rats fed a high-fat diet. **Int. J. Vitam.Nutr. Res.**, v.83, p.26–35. 2013.

CARNEIRO, I. B. P. *et al* . Antigos e novos indicadores antropométricos como preditores de resistência à insulina em adolescentes. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 58, n. 8, p. 838-843. 2014 .

CLAPP, B.R.; HINGORANI, A.D.; KHARBANDA, R.K.; MOHAMED-ALI, V.; STEPHENS, J.W.; VALLANCE, P.; MACALLISTER, R.J. Inflammation-induced endothelial dysfunction involves reduced nitric oxide bioavailability and increased oxidant stress. **Cardiovasc. Res.**, v.64, n.1, p.172–178. 2004.

CHEN, S.; XIAO, X.; FENG, X.; LI, W.; ZHOU, N.; ZHENG, L.; SUN, Y.; ZHANG, Z.; ZHU, W. Resveratrol induces sirt1-dependent apoptosis in 3t3-l1 preadipocytes by activating ampk and suppressing akt activity and survivin expression. **J. Nutr. Biochem.**, v.23, p.1100–1112. 2012.

CODOÑER-FRANCH, P.; LÓPEZ-JAÉN, V.; MANO-HERNÁNDEZ, A. L.; SENTANDREU, E.; SIMÓ-JORDÁ, R.; VALLS-BELLÉS, V. Oxidative markers in children with severe obesity following low-calorie diets supplemented with mandarin juice. **Journal Compilation Foundation Acta Pædiatrica.**, v. 99, p. 1841–1846, 2010.

CUMURCU, B. E.; ETIKAN, H. I.; DEMIR, S.; KARLIDAG, R. Total antioxidant capacity and total oxidant status in patients with major depression: Impact of antidepressant treatment. **Psychiatry and Clinical Neurosciences.**, v.63, p.639–645. 2009.

CHURCHILL, G.A.; LACOBUCCI, D. Marketing research: metodological foundations. **Orlando: Dryden Press.**, n.2, 1998.

CODOÑER-FRANCH, P.; PONS-MORALES, L. B. G.; VALLS-BELL, V. Oxidant/antioxidant status in obese children compared to pediatric patients with type 1 diabetes mellitus:. **Pediatric Diabetes.**, p. 251-257. 2010b.

CODOÑER-FRANCH, P.; VALLS-BELL, V.; ARILLA-CODONER, A. Oxidant mechanisms in childhood obesity: the link between inflammation and oxidative stress: Review Article. **Translational Research.**, Washington, Seattle, p. 369-384. 2011.

CUNHA, H. P. AVALIAÇÃO DOS FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS E DO EFEITO DA ATIVIDADE FÍSICA E ORIENTAÇÃO NUTRICIONAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Centro de Ciências da Saúde - Programa de Pós - graduação em Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2014.

CURTIS, J. M.; GRIMSRUD, P. A.; WRIGHT, W. S.; XU, X.; FONCEA, R. E.; GRAHAM, D. W.; BRESTOFF, J. R.; WICZER, B. M.; ILKAYEVA, O.; CIANFLONE, K.; MUOIO, D. E.; ARRIAGA, E. A.; BERNLOHR, D. A. Downregulation of adipose glutathione S-transferase A4 leads to increased protein carbonylation, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction. **Diabetes.**, v. 59, p. 1132–1142. 2010.

DAMMS-MACHADO, A.; WESER, G.; BISCHOFF, S.C. Micronutrient deficiency in obese subjects undergoing low calorie diet. **Nutr. J.**, v.1, p.11-34. 2012.

DEPARTMENT OF EPIDEMIOLOGY (Alemanhã). Of The German Institute Of Human Nutrition Potsdam-rehbrücke (dife) (Org.). **The Multiple Source Method (MSM)**. 2011. Disponível em: <<https://msm.dife.de>>. Acesso em: 18 abr. 2016.

DWYER, T.; BLIZZARD, C.L. Defining obesity in children by biological endpoint rather than population distribution. **Int J Obes Relat Metab Disord.**, v.20, p.472-80. 1996.

EISENSTEIN, E. Adolescência: definições, conceitos e critérios. **Rev. Adolescência & Saúde.**, vol. 2, n. 2, junho. 2005.

EREL, O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. **Clin. Biochem.**, v. 37, p. 277-285. 2004.

EREL, O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. **Clinical Biochemistry.**, v. 38, p. 1103–1111. 2005.

ESCRIVÃO, M. A. M. S. Fisiopatologia. In: SBP. **Obesidade na infância e adolescência: Manual de Orientação** / Sociedade Brasileira de Pediatria/ Departamento Científico de Nutrologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Sbp, 2012. Cap. 2. p. 24-28.

FAIENZA, M. F.; FRANCAVILLA, R.; VENTURA, R. G. A.; GIANVITO, F. M.; GRAZIA, P. Oxidative Stress in Obesity and Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. **Horm. Res. Paediatr.**, p. 158-164. 2012.

FAN, J. P.; HE, C. H. Simultaneous quantification of three major bioactive triterpene acids in the leaves of *Diospyros kaki* by high performance liquid chromatography method. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v. 41, n. 3, p. 950-956. 2006.

FANG, Y.; YANG, S.; WU, G. Free Radicals, Antioxidants and Nutrition. **Nutrition.**, p. 872-879. fev. 2002.

FELDMANN, H. M.; GOLOZOUBOVA, V.; CANNON, B.; NEDERGAARD, Jan. UCPI Ablation Induces Obesity and Abolishes Diet-Induced Thermogenesis in Mice Exempt from Thermal Stress by Living at Thermoneutrality. **Cell Metabolism.**, p. 2003-2009. 2009.

FERNANDES, R. A.; ROSA, C. S.; BUONANI, C.; OLIVEIRA, A. R.; FREITAS, J. I. F. The use of bioelectrical impedance to detect excess visceral and subcutaneous fat. **J Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 83, p. 529-34. 2007.

FERNANDES, R. A. et al. Proposta de pontos de corte para indicação da obesidade abdominal entre adolescentes. **Arq. Bras. Cardiol.**, [online]. 2009, v. 93, n. 6, p. 603-609. 2009.

FERNANDES, E. S.; MACHADO, M. O.; BECKER, A. M.; ANDRADE, F.; MARASCHIN, M.; SILVA, E. L. Yerba mate (*Ilex paraguariensis*) enhances the gene modulation and activity of paraoxonase-2: *In vitro* and *in vivo* studies. **Nutrition.**, v. 28, p. 1157-1164. 2012.

FERRÉ, N.; FELIU, A.; GARCÍA-HEREDIA, A. Impaired paraoxonase-1 status in obese children. Relationships with insulin resistance and metabolic syndrome. **Clinical Biochemistry.**, Washington, Seattle, USA, p. 1830-1836. 2013.

FILIP, R.; LOPEZ, P.; GIBERTI, G.; COUSSIOA, J; FERRARO, G. Phenolic compounds in seven South American Ilex species. **Fitoterapia.**, p. 774-778. Maio. 2001.

FLACHS, P.; ROSSMEISL, M.; KUDA, O.; KOPECKY, J. Stimulation of mitochondrial oxidative capacity in white fat independent of UCP1: A key to lean phenotype. **Biochimica Et. Biophysica Acta.**, p. 986-1003. 2013.

FORD, E. S. C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. **Circulation.**, v. 108, p. 1053-1058. 2003.

FOX, K.E.; FANKELL, D.M.; ERICKSON, P.F.; MAJKA, S.M.; CROSSNO, J.T; KLEMM, D.J. Depletion of cAMP-response element-binding protein/ATF1 inhibits adipogenic conversion of 3T3-L1 cells ectopically expressing CCAAT/enhancer-binding protein (C/EBP) alpha, C/EBP beta, or PPAR gamma 2. **J. Biol. Chem.**, v.281, p.40341-40353, 2006.

FRIEDEMANN, C.; HENEGHAN, C.; MAHTANI, K.; THOMPSON, M.; PERERA, R.; WARD, A.; M. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. **Bmj.**, v. 345, p. 4759-4759. set. 2012.

FÜLÖP, P. *et al.* Association of chemerin with oxidative stress, inflammation and classical adipokines in nondiabetic obese patients. **J. Cell. Mol. Med.**, 2014.

FUNCK, Alexandre. **EFEITOS ANTI-OBESIDADE DA ERVA-MATE (Ilex paraguariensis) EM CAMUNDONGOS.** 2008. 56 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós- Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde, Ciências da Saúde, Universidade São Francisco (USF), Bragança Paulista - São Paulo, 2008.

FURUKAWA, S.; FUJITA, T.; SHIMABUKURO, M.; IWAKI, M.; YAMADA, Y.; NAKAJIMA, Y.; NAKAYAMA, O.; MAKISHIMA, M.; MATSUDA, M.; SHIMOMURA, I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. **The Journal Of Clinical Investigation.**, p. 1752-1761. 2004.

FURUKAWA, S.; FUJITA, T.; SHIMABUKURO, M. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. **J. Clin. Invest.**, v.114, n.12, p.1752–1761. 2004.

GAMBERO, A.; RIBEIRO, M. L. The Positive Effects of Yerba Maté (*Ilex paraguariensis*) in Obesity. **Nutrients.**, v. 7, n. 2, p. 730-750. fev. 2015.

GAN, K.N.; SMOLEN, A.; ECKERSON, H.W.; LADU, B.N. Purification of serum paroxonase/ arylesterase: evidence of one esterase catalysing both activities. **Drug Metabolism and Disposition.**, v. 19, n. 1, p. 100-106, 1991.

GAO, C.L.; ZHU, C.; ZHAO, Y. P.; CHENA, X. H.; JI, C.Bo.; ZHANGA, C.M.; ZHUA, J.G.; XIA, Z.K.; TONGA, M. L.; GUO, X. R. Mitochondrial dysfunction is induced by high levels of glucose and free fatty acids in 3T3-L1 adipocytes. **Mol Cell Endocrinol.**, v. 320, p. 25–33. 2010.

GELONEZE, B.; TAMBASCIA, M. Laboratorial evaluation and diagnosis of insulin resistance. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, São Paulo , v. 50, n. 2, p. 208-215. 2006 .

GILSANZ, V.; CHUNG, S. A; JACKSON, B. S. H.; DOREY, F. J.; HU, H. H. Functional Brown Adipose Tissue is Related to Muscle Volume in Children and Adolescents. **J. Pediatr.**, p. 696-722. 2011.

GILSANZ, V.; HU, H. H; KAJIMURA, S. Relevance of brown adipose tissue in infancy and adolescence. **International Pediatric Research Foundation.**, p. 3-7. 2013.

GIULIANO, I. C. B.; CARAMELLI, B.; PELLANDA, L. Diretriz de prevenção da aterosclerose na infância e na adolescência: Sociedade

brasileira de cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia.**, Brasil, p. 04-36. 28 nov. 2005.

GORAN, M.I.; GOWER, B.A. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes.*, v. 50, p. 2444-2540, 2001.

GOSMANN, G.; BARLETTE, A.G.; DHAMER, T.; ARÇARI, D.P.; SANTOS, J.C.; DE CAMARGO, E.R.; ACEDO, S.; GAMBERO, A.; GNOATTO, S.C.; RIBEIRO, M.L. Phenolic compounds from maté (*Ilex paraguariensis*) inhibit adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes. *Plant. Foods Hum. Nutr.*, v.67, p.156-161. 2012.

GNOATO, S. C. B.; SCHENKEL, E. P.; BASSANI, V. L. HPLC method to assay total saponins in *Ilex paraguariensis* aqueous extract. **J. Bras. Chem. Soc.**, v. 16, n. 4, p. 723-726. 2005.

GUGLIUCCI, A. Antioxidant Effects of *Ilex Paraguariensis*: Induction of Decreased Oxidability of Human LDL in Vivo. **Biochemical And Biophysical Research Communications.**, p. 338-344. 1996.

GUGLIUCCI, A.; BASTOS, D.H.; SCHULZE, J.; SOUZA, M.F. Caffeic and chlorogenic acids in *Ilex paraguariensis* extracts are the main inhibitors of AGE generation by methylglyoxal in model proteins. **Fitoterapia.**, v. 80, p. 339-344. 2009.

HALLIWELL, B. Free Radicals and other reactive species in Disease. **Encyclopedia Of Life Sciences.**, p. 1-7. set. 2001.

HALLIWELL, B.; WHITEMAN, M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? **Br. J. Pharmacol.**, v.142, n.2, p. 231-255. 2004.

HALLIWELL, B. Reactive Species and Antioxidants. Redox Biology Is a Fundamental Theme of Aerobic Life. **Plant Physiology.**, p. 312-322. jun. 2006.

HARROLD, L. R.; MAZOR, K.; NEGRON, A. Primary care providers' knowledge, beliefs and treatment practices for gout: results of a physician questionnaire. **Rheumatology.**, v. 52, p. 623-9. 2013

HAUNER, H.; ENTENMANN, G.; WABITSCH, M.; GAILLARD, AILHAUD, D.; NEGREL, R.; PFEIFFER, E. F. Promoting Effect of

Glucocorticoids on the Differentiation of Human Adipocyte Precursor Cells Cultured in a Chemically Defined Medium. **J. Clin. Invest.**, p. 1663-1670. 1989.

HECK, C. I.; de MEJIA, E. G. Yerba mate tea (*Ilex paraguariensis*): a comprehensive review on chemistry, health implications, and technological considerations. **Journal of Food Science.**, v. 72, n. 9, p. R138-R151. 2007.

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

HENRY-VITRAC, C.; IBARRA, A.; ROLLER, M.; MÉRILLON J.M.; VITRAC, X. Contribution of chlorogenic acids to the inhibition of human hepatic glucose-6-phosphatase activity in vitro by Svetol, a standardized decaffeinated green coffee extract. **J. Agric. Food. Chem.**, v.58, p.4141-4144. 2010.

HERNÁNDEZ-AGUILERA, A.; RULL, A.; RODRÍGUEZ-GALLEGO, E.; RIERA-BORRULL, M.; LUCIANO-MATEO, F.; CAMPS, J.; MENÉNDEZ, J. A.; JOVEN, J. Mitochondrial Dysfunction: A Basic Mechanism in Inflammation-Related Non-Communicable Diseases and Therapeutic Opportunities. **Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation.**, p. 2-13. 2013.

HIGGINS, T. N.; BLAKNEY, G. B.; DAYTON, J. Analytical evaluation of the Bio-Rad Variant II automated HbA1C analyzer. **Clinical Biochemistry.**, [s.l.], v. 34, n. 5, p.361-365, 2001.

HOUTKOOPER, L. P.; GOING, S. B.; LOHMAN, T. G.; ROCHE, A. F.; VAN LOAN, M. Bioelectrical impedance estimation of fat-free body mass in children and youth: a cross validation study. **Journal of Applied Physiology.**, v. 72, n. 1, p. 366-373. 1992.

HSU, C.L.; HUANG S.; YEN G. Inhibitory Effect of Phenolic Acids on the Proliferation of 3T3-L1 Preadipocytes in Relation to Their

Antioxidant Activity **Journal of Agricultural and Food Chemistry.**, v. 54, p. 4191-4197. 2006.

HUANG, Y.; LEE, H. Y.; KIM, J. H.; MOON, D.; SEO, M. Y.; PARK, S. H.; CHOI, K. H.; KIM, C. R.; KIM, S. H.; OH, J. H.; CHO, S. W.; KIM, S. Y.; KIM, M. G.; CHAE, S. W.; KIM, O.; OH, H. G. Anti-obesity and anti-diabetic effects of Yerba Mate (*Ilex paraguariensis*) in C57BL/6J mice fed a high-fat diet. **Lab. Anim. Res.**, p. 23-29. 2012.

HUSSEIN, G.M.; MATSUDA, H.; NAKAMURA, S.; HAMAOKA, M.; AKIYAMA, T.; TAMURA, K.; YOSHIKAWA, M. Mate tea (*Ilex paraguariensis*) promotes satiety and body weight lowering in mice: involvement of Glucagon-like peptide-1. **Biol. Pharm. Bull.**, v.34, p.1849-1855. 2011.

JAVED, A; JUMEAN, M; MURAD, M. H. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. **Pediatric. Obesity.**, p. 231-242. 2014.

KAJIMOTO, Y.; KANETO, H. Role of Oxidative Stress in Pancreatic-Cell Dysfunction. **Annals New York Academy Of Sciences.**, p. 168-176. jan. 2004.

KANG, L.; HENG, W.; YUAN, A.; BAOLIN, L.; FANG, H. Resveratrol modulates adipokine expression and improves insulin sensitivity in adipocytes: Relative to inhibition of inflammatory responses. **Biochimie.**, v.92, p.789-796. 2010

KANG, Y.; LEE H.; KIM, J. Anti-obesity and anti-diabetic effects of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) in c57bl/6j mice fed a high-fat diet. **Lab Anim Res.**, v.28, p.23-29. 2012.

KARAMOUZIS, P. I.; BERARDELLI, R.; ILIADIS, S.; PAPASSOTIRIOU, I.; KARAMOUZIS, M.; CHROUSOS, G. P.; KANAKA-GANTENBEIN, C. Enhanced Oxidative Stress and Platelet Activation Combined with Reduced Antioxidant Capacity in Obese Prepubertal and Adolescent Girls with Full or Partial Metabolic Syndrome. **Horm Metab Res.**, p. 607-613. 2011.

KELLY, L. A.; LANE, C. J.; WEIGENBERG, M. J. Pubertal Changes of Insulin Sensitivity, Acute Insulin Response, and β -Cell Function in Overweight Latino Youth. **J. Pediatr.**, p. 1-5. 2010.

KELLEY, D. E.; ELIZABETH, J. H.; MENSHIKOVA, V. RITOV, V. Dysfunction of Mitochondria in Human Skeletal Muscle on Type 2 Diabetes. **Diabetes.**, v. 51, p. 2945-2950. 2002.

KERN, P; RANGANATHAN, S.; LI, C.; WOOD, L.; RANGANATHAN, G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v.280, p. 745-751. 2001.

KIM, J.B.; SPIEGELMAN, B.M. ADD1/SREBP1 promotes adipocyte differentiation and gene expression linked to fatty acid metabolism. **Genes Dev.**, v.10, p.1096-107. 1996.

KLEIN, G. A.; STEFANUTO, A.; BOAVENTURA, B. C. B.; MORAIS, E. C.; CAVALCANTE, L. S.; ANDRADE, F.; WASLAWIK, E.; Di PIETRO, P. F.; MARASCHIN, M.; SILVA, E. L. Mate tea (*Ilex paraguariensis*) improves glycemic and lipid profiles of type 2 diabetes and pre-diabetes individuals: A pilot study. **J. Am. Coll. Nutr.**, v. 30, p. 320-332. 2011.

KRAUNSØE, R.; BOUSHEL, R.; HANSEN, C. N.; SCHJERLING, P.; QVORTRUP, K.; STØCKEL, M.; STØCKEL, K. J.; DELA, F. Mitochondrial respiration in subcutaneous and visceral adipose tissue from patients with morbid obesity. **J. Physiol.**, v. 588, p. 2023-2032. 2010.

KULESHOVA, D.K.; DAVYDOV, V.V. Some peculiarities in the manifestation of oxidative stress and current status of antioxidant system in adolescents of different age groups with obesity, complicated by insulin resistance and without it. **Biomed Khim.**, v.60, p.264-274. 2014.

KUSCHNIR, R.; CHORNY, A. H. Redes de atenção à saúde: contextualizando o debate. **Ciência & Saúde Coletiva.**, v.15, n.5, p. 2307-2316. 2010.

KURSAWE, R. *et al.* Cellularity and Adipogenic Profile of the Abdominal Subcutaneous Adipose Tissue From Obese Adolescents: Association With Insulin Resistance and Hepatic Steatosis. **Diabetes.**, v. 59, p. 2288–2296, 2010.

KURSAWE, R.; DIXIT, V.D.; SCHERER, P.E.; SANTORO, N.; NARAYAN, D.; GORDILLO, R.; GIANNINI, C.; LOPEZ, X.; PIERPONT, B.; NOUWS, J.; SHULMAN, G.I.; CAPRIO, S. A Role of the Inflammasome in the Low Storage Capacity of the Abdominal Subcutaneous Adipose Tissue in Obese Adolescents. **Diabetes.**, v. 65, p. 610–618. 2016.

KRZYSZEK-KORPACKA M, DIAKOWSKA D, NEUBAUER K, GAMIAN A. Circulating midkine in malignant and non-malignant colorectal diseases. **Cytokine.**, v. 64, p. 158–164. 2013.

KUSMINSKI, C.M.; SCHERER, P.E. Mitochondrial dysfunction in white adipose tissue, **Trends. Endocrinol. Metab.**, V. 23, p. 435–443. 2012.

KWON, J.Y.; SEO, S.G.; YUE, S.; CHENG, J.X.; LEE, K.W.; KIM, K.H. An inhibitory effect of resveratrol in the mitotic clonal expansion and insulin signaling pathway in the early phase of adipogenesis. **Nutr. Res.**, 32, 607–616. 2012.

LAFAY, S.; GIL-IZQUIERDO, A.; MANACH, C.; MORAND, C.; BESSON, C.; SCALBERT, A. Chlorogenic acid is absorbed in its intact form in the stomach of rats. **J. Nutr.**, v.136, p.1192–1197. 2006.

LAKSHMAN, M. R.; GOTTIPATI, C. S.; NARASIMHAN, S. J.; MUNOZ, J.; MARMILLOT, P.; NYLEN, E. S. Inverse correlation of serum paraoxonase and homocysteine thiolactonase activities and antioxidant capacity of high-density lipoprotein with the severity of cardiovascular disease in persons with type 2 diabetes mellitus. **Metabolism.**, v. 55, p. 1201–1206. 2006.

LASA, A.; SCHWEIGER, M.; KOTZBECK, P.; CHURRUCA, I.; SIMON, E.; ZECHNER, R.; PORTILLO, M.P. Resveratrol regulates

lipolysis via adipose triglyceride lipase. **J. Nutr. Biochem.**, v.23, p.379–384. 2012.

LEE, D.M.; LEINUNG, M.C.; ROZHA,V.; SKAYA-ARENA, M.; GRASSO P. Leptin and the treatment of obesity: its current status. **Eur. J. Pharmacol.**, 440:129-39. 2002.

LEPREVOST, A. Química e tecnologia da erva-mate (*Ilex paraguariensis* St.Hil.). **Boletim técnico.**, n. 53. Curitiba: TECPAR. p.53.1987.

LEVY, P.S.; LEMESHOW, S. Sampling for health professionals. **Belmont: LLP.**, 1980.

LWANGA, S.K.; LEMESHOW, S. Sample size determination in health studies: a practical manual. **Geneva: World Health Organization.**, 1991.

LEVY, J., MATTHEWS, D.R., HERMANS M.P. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program (Letter). **Diabetes Care.**, v.21., p. 2191-2192,1998.

LIMA, C. V. C.; ARRAIS, R. F.; ALMEIDA, M. G.; SOUZA, Z. M.; L. F. C. PEDROSA. Plasma lipid profile and lipid peroxidation in overweight or obese children and adolescents. **Jornal de Pediatria.**, v. 80, p. 23-28. 2004.

LIMA, N.D.A.; S.; FRANCO, J.G.; PEIXOTO-SILVA, N.; MAIA, L.A.; KAEZER, A.; FELZENSZWALB, I.; DE OLIVEIRA, E.; DE MOURA, E.G.; LISBOA, P.C. *Ilex paraguariensis* (yerba mate) improves endocrine and metabolic disorders in obese rats primed by early weaning. **Eur. J. Nutr.**, v.53, p.73–82. 2014.

LOU-BONAFONTE, J. M.; GABÁS-RIVERA, C.; NAVARRO, M. A.; OSADA, J. PONI and Mediterranean Diet. **Nutrients.**, p. 4068-4092. 2015.

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

LUNA, A. M.; WILSON, D. M.; WIBBELSMAN, C. J.; BROWN, R. C.; NAGASHIMA, R. J.; HINTZ, R. L.; ROSENFELD, R. G. Somatomedins in Adolescence: A Cross-Sectional Study of the Effect of Puberty on Plasma Insulin-Like Growth Factor I and II Levels. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism.**, p. 1-5. 5 fev. 1982.

KILIC, E.; ÖZER, Ö.F.;TOPRAK A.; ERMAN, H.; TORUN, E.; KESGIN, A. S.; CAGLAR, H.G.; SELEK, S.; KOCYIGIT, A. Oxidative Stress Status in Childhood Obesity: A Potential Risk Predictor. **Med. Sci. Monit.**, v.13, n. 22, p.3673-3679. 2016.

KINNEAR, T.C.; TAYLOR, J.R. Marketing research: an applied approach. **New York: M.C. Graw-Hill.**, 1979.

YIN, H.; COX, B.E.; LIU, W.; PORTER, N.A.; MORROW, J.D.; MILNE, G.L. Identification of intact oxidation products of glycerophospholipids in vitro and in vivo using negative ion electrospray iontrap mass spectrometry. **J. Mass. Spectrom.**, v.44, p.672-680. 2009.

MAGENTA, A.; GRECO, S.; GAETANO, C.; MARTELLI, F. Oxidative Stress and MicroRNAs in Vascular Diseases: Review. **International Journal Of Molecular Sciences.**, Germany, p. 17320-17346. 2013.

MALHOTRA, J.D.; KAUFMAN, R.J. Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress: a vicious cycle or a double-edged sword? **Antioxid. Redox. Signal.** v.9, p.2277-2293. 2007.

MALHOTRA, J.D.; MIAO, H.; ZHANG, K.; WOLFSON, A.; PENNATHUR, S.; PIPE, S.W.; KAUFMAN, R.J. Antioxidants reduce endoplasmic reticulum stress and improve protein secretion. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.** v.105, p.18525-18530. 2008.

MARSCHNER, I.; *et al.* Group experiments on the radiomunological insulin determination. **Horm Metabol Res.**, v. 6, p. 293-296. 1974.

MATTHEWS, D. R.; HOSKER, J. P.; RUDENSKI, A. S.; NAYLOR, B. A.; TREACHER, D. F.; TURNER, R. C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia.**, v. 28, p. 412-419, 1985.

MATSUDO S, MATSUDO V. Self-assessment and physician assessment of sexual maturation in Brazilian boys and girls: Concordance and reproducibility. **Am. J. Hum. Biol.**, v.6, p. 451-455, 1994.

MATSUMOTO, R. L. T.; BASTOS, D. H. M.; MENDONÇA, S.; NUNES, V. S.; JR BARTCHEWSKY, W.; RIBEIRO, M. L. et al. Effects of Maté Tea (*Ilex paraguariensis*) Ingestion on mRNA Expression of Antioxidant Enzymes, Lipid Peroxidation, and Total Antioxidant Status in Healthy Young Women. **J. Agric. Food Chem.**, v. 57, n. 5, p. 1775-1780. 2009.

MARSHALL, W. A.; TANNER, J. M. Variations in Pattern of Pubertal Changes in Girls. **Arch. Dis. Childh.**, p. 291-302. nov. 1969.

MARSHALL, W. A.; TANNER, J. M. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. **Arch. Dis. Childh.**, p. 1-23. jul. 1970.

MARTIN, R. H. C. Auto avaliação da maturação sexual masculina por meio da utilização de desenhos e fotos. **Rev. Paul. Educ. Fís.**, v. 15, n. 2, p. 212-22, 2001.

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

McGOWN, C.; BIRERDINC, A.; YOUNOSSI, Z. M. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. **Clin Liver Dis.**, p. 41-58. 2014.

MENINI, T.; HECK, C.; SCHULZE, J.; MEJIA, E.; GUGLIUCCI. Protective action of *Ilex paraguariensis* extract against free radical inactivation of paraoxonase-1 in high-density lipoprotein. **Planta Med.**, v. 73, n.11, p. 1141-1147. 2007.

MAYNE, S.T. Antioxidant nutrients and chronic disease: use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research. **J. Nutr.**, v.133, p.933-940. 2003.

MILLER, N. J.; RICE-EVANS, C.; DAVIES, M.J.; GOPINATHAN, V.; MILNER, A. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. **Clin Sci.** v. 84, p. 407-412. 1993.

MILLS, B. J.; LINDEMAN, R. D.; LANG, C. A. Effect of zinc deficiency on blood glutathione levels. **Journal of Nutrition.**, v. 111, n. 6, p. 1098–1102. 1981.

MIRANDA, D.; ARÇARI, D.; PEDRAZZOLI JUNIOR, J.; CARVALHO, P.; CERUTTI, S.; BASTOS, D.; RIBEIRO, M. Protective effects of mate tea (*Ilex paraguariensis*) on H₂O₂-induced DNA damage and DNA repair in mice. **Mutagenesis.**, v. **23** p. 261-265. 2008;

MORAIS, E. C.; STEFANUTO, A.; KLEIN, G. A.; BOAVENTURA, B. C.; ANDRADE, F.; WAZLAWIK, E.; DI PIETRO, P.; MARASCHIN, M.; SILVA, E. L.. 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, p. 8316-8324. 2009.

MISRA, M.; BREDELLA, M. A.; TSAI, P.; MENDES, N.; MILLER, K. K.; KLIBANSKI, A. Lower growth hormone and higher cortisol are associated with greater visceral adiposity, intramyocellular lipids, and insulin resistance in overweight girls. **Am J Physiol Endocrinol Metab.**, p. 385-392. 2008.

MONTAGUE, C. T.; PRINS, J. B.; SANDERS, L.; DIGBY, J. E.; O'RAHILLY, S. Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution. **Diabetes.**, p. 342-347. 1997.

MORAN, A.; JACOBS JR, D. R.; STEINBERGER, J.; HONG, C. P.; PRINEAS, R.; LUEPKER, R.; SINAICO, A. R. Insulin Resistance

During Puberty: Results From Clamp Studies in 357 Children. **Diabetes**, p. 2039-2044. 1999.

MORAN, A.; JACOBS, D. R.; STEINBERGER, J. Changes in Insulin Resistance and Cardiovascular Risk During Adolescence Establishment of Differential Risk in Males and Females. **Pediatric Cardiology**, v. 117, p. 2361-2368. 2008.

MORAES, M. M.; VEIGA, G. V. Accuracy of body fat and waist circumference in predicting metabolic abnormalities indicating cardiovascular risk in adolescents. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 58, n. 4, p. 341-351. 2014.

MURER, S. B.; AEBERLI, I.; BRAEGGER, C. P. Antioxidant Supplements Reduced Oxidative Stress and Stabilized Liver Function Tests but Did Not Red. **The Journal of Nutrition: Nutrition and Disease.**, p. 193-201.2014.

NIEHUES, J.R.; GONZALES, A.I.; LEMOS, R.R.; BEZERRA, P.P.; HAAS, P. Prevalence of Overweight and Obesity in Children and Adolescents from the Age Range of 2 to 19 Years Old in Brazil. **International Journal Of Pediatrics.**, p. 128-132. 3. 2014.

NIJVELDT, R. J.; NOOD, E. V.; HOORN, D. E. C.; BOELENS, P. G.; NORREN, K. V.; LEEUWEN, P. A. M. V. Flavonoids: a review of probable mechanisms. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, p. 8-12. 2001.

NIKI, E. Assessment of antioxidant capacity in vitro and in vivo. **Free Rad. Biol. Med.**, v.49, p.503–515. 2010.

OLIVEIRA, Daniela Moura de. **Influência da ingestão de erva mate (Ilex paraguariensis) sobre parâmetros relacionados ao diabetes mellitus e metabolismo de glicose em ratos Wistar.** 2008. 1 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós graduação em Saúde Pública, Nutrição, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

OLIVEIRA, D.M.; FREITAS, H.S.; SOUZA, M.F.; RIBEIRO, M.L.; CARVALHO, P.O.; BASTOS, D. H. Yerba mate (*Ilex paraguariensis*) aqueous extract decreases intestinal SGLT1 gene expression but does not affect other biochemical parameters in alloxan-diabetic Wistar rats. **J. Agric. Food.**, Chem. v.56, p.10527–10532. 2008.

OLUSI, S.O. Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v. 26, p. 1159–1164. 2002.

ONIS, M.; ONYANGO, A. W.; BORGHI, E.; SIYAM, A.; NISHIDA, C.; SIEKMANN, J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. **Bulletin Of The World Health Organization.**, p. 660-667. 2007.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS. Young People's Health – a Challenge for Society. Report of a WHO Study Group on Young People and Health for All. Technical Report Series 731. Geneva: WHO, 1986.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS. Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report Series 854. Geneva: WHO, 1995.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. OMS. Fight childhood obesity to help prevent diabetes, **Who & Idf.**, p. 1-2. out. 2004.

ORTEGA, R.M.,; RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ; A, A. Young children with excess of weight show an impaired selenium status. **International Journal For Vitamin And Nutrition Research.**, p. 121-129. 2012.

PANG, J.; CHOI, Y.; PARK, T. *Ilex paraguariensis* extract ameliorates obesity induced by high-fat diet: Potential role of AMPK in the visceral adipose tissue. **Archives Of Biochemistry And Biophysics.**, p. 178-185. mar. 2008.

PAULI, J. R.; ROPELLE, E. R.; CINTRA, D. E. Impacto do estilo de vida na prevalência de obesidade e diabetes: Diagnóstico e tipo de obesidade. In: CINTRA, Dennys Esper; ROPELLE, Eduardo Rochete; PAULI, José Rodrigo. **Obesidade e Diabetes: Fisiologia e Sinalização Celular.**, São Paulo: Sarvier, 2011. Cap. 2.

PAUW, A.; TEJERINA, S.; RAES, M. Mitochondrial (Dys) function in Adipocyte (De) differentiation and Systemic Metabolic Alterations. **The American Journal Of Pathology.**, p. 927-939. 2009.

POMILIO, A.B.; TRAJTEMBERG, S.; VITALE, A.A. High-performance capillary electrophoresis analysis of mate infusions prepared from stems and leaves of *Ilex paraguariensis* using automated micellar electrokinetic capillary chromatography. **Phytochem. Anal.**, v.13, p.235–241. 2002.

REILLY J.J.; METHVEN E.; MCDOWELL Z.C. Health consequences of obesity. **Arch. Dis. Child.**, v. 88, p.748–52, 2003.

RESENDE, P.E.; VERZA, S.G.; KAISER, S.; GOMES, L.F.; KUCHARSKI, L.C.; ORTEGA, G.G. The activity of mate saponins (*Ilex paraguariensis*) in intra-abdominal and epididymal fat, and glucose oxidation in male wistar rats. **J. Ethnopharmacol.**, v.144, p.735–740. 2012.

ROCHE, A. F. The adipocyte-number hypothesis. **Child. Dev.**, v.52, p.31-43. 1981.

ROSHANAK, S.; RAHIMMALEK, M.; GOLI, S.A. evaluation of seven different drying treatments in respect to total flavonoid, phenolic, vitamin c content, chlorophyll, antioxidant activity and color of green tea (*camellia sinensis* or *c. assamica*) leaves. **J. Food. Sci. Technol.**, v.53, p.721-729. 2016.

ROPELLE, E. R.; PAULI, J. R. **Obesidade e Diabetes: Fisiologia e Sinalização Celular.**, São Paulo: Sarvier, Cap. 2. 2011.

PAUW, A.; TEJERINA, S.; RAES, M. Mitochondrial (Dys) function in Adipocyte (De) differentiation and Systemic Metabolic Alterations. **The American Journal Of Pathology.**, p. 927-939. 2009.

PEREIRA, D. F.; KAPPEL, V. D.; CAZAROLLI, L. H.; BOLIGON, A. A.; ATHAYDE, M. L.; GUESSER, S. M.; Da SILVA, E. L.; SILVA, F. R. M. B. Influence of the traditional Brazilian drink *Ilex paraguariensis* tea on glucose homeostasis. **Phytomedicine.**, v. 19, p. 868– 877. 2012.

PIMENTEL, G. D.; LIRA, F. S.; ROSA, J. C.; CARIS, A. V.; PINHEIRO, F.; RIBEIRO, E. B.; NASCIMENTO, C. M. O.; OYAMA, L. M. Yerba mate extract (**Ilex paraguariensis**) attenuates both central and peripheral inflammatory effects of diet-induced obesity in rats. **Journal Of Nutritional Biochemistry.**, p. 809-818 2013.

PUCHAU, B.; OCHOA, M. C; ZULET, M^a. Á. Dietary total antioxidant capacity and obesity in children and adolescents. **International Journal Of Food Sciences And Nutrition**, Pamplona, Spain., p. 713-721. 2010.

REINEHR, T.; ANDLER, W. Changes in the atherogenic risk factor profile according to degree of weight loss. **Arch. Dis. Child.**, p. 419-422. 2004.

RICE-EVANS, C. A.; MILLER, N. J.; PAGANGA, G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. **Free Radical Biology & Medicine**, p. 933-956. jul. 1996.

REAVEN, G.M. Role of insulin resistance in human disease (syndrome x): an expanded definition. **Annu. Rev. Med.**, v. 44, p. 121-131. 1993.

RIBEIRO FILHO, F. F.; MARIOSA, L. S.; FERREIRA, S. R. G.; ZANELLA, M. T. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. **Arq. Bras. Endocrinol Metab.**, v. 50, n. 2, p. 230-238. 2006.

RIVERA, J. Á.; COSSÍO, T. G.; PEDRAZA, L. S. Childhood and adolescent overweight and obesity in Latin America: a systematic review. **The Lancet Diabetes & Endocrinology.**, Washington, Seattle, p. 321-332. 2014.

RIVERA, J. A. *et al.* Childhood and adolescent overweight and obesity in Latin America: a systematic review. **Lancet Diabetes Endocrinol.**, v. 2, n. 4, p. 321-32, 2014.

ROCK, W.; ROSENBLAT, M.; MILLER-LOTAN, R.; LEVY, A.P.; ELIAS, M.; et al. Consumption of Wonderful Variety Pomegranate Juice and Extract by Diabetic Patients Increases Paraoxonase 1 Association with High-Density Lipoprotein and Stimulates Its Catalytic

Activities. **Journal of Agricultural and Food Chemistry.**, v. 56, p. 8704-8713, 2008.

ROSSI, C. E.; VASCONCELOS, F. A. G. Relationship between birth weight and overweight/obesity among students in Florianópolis, Santa Catarina, Brazil: a retrospective cohort study. **São Paulo Med. J.**, v. 132, n. 5, 2014.

ROSINI, N. **Perfil de risco cardiovascular em crianças e adolescentes do município de Guabiruba-SC. 2013. 133f.** Tese (Doutorado). Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina. 2013.

ROSINI, N.; MACHADO, M.J.; WEBSTER, I.Z.; MOURA, S.A.; CAVALCANTE L.D.A. S.; DA SILVA E.L. Simultaneous prediction of hyperglycemia and dyslipidemia in school children in Santa Catarina State, Brazil based on waist circumference measurement. **Clin. Biochem.**, v.46, n.18, p.1837-1841. 2013.

ROZENBERG, O.; SHINER, M.; AVIRAM, M.; HAYEK, T. Paraoxonase 1 (PON1) attenuates diabetes development in mice through its antioxidative properties. **Free Radical Biology & Medicine.**, p. 1951-1959. 2008.

SAITO, M.I. Padrões do desenvolvimento pubertário e suas variações In: Setian, N. editor. **Endocrinologia pediátrica.**, São Paulo: Sarvier., p.44-47. 1989.

SANTOS, J.C.; GOTARDO, E.M.; BRIANTI, M.T.; PIRAE, M.; GAMBERO A.; RIBEIRO, M.L. Effects of yerba maté, a plant extract formulation ("YGD") and resveratrol in 3t3-l1 adipogenesis. **Molecules.**, v.21, p.16909-16924. 2014

SCHIPPER, H. S.; PRAKKEN, B.; KALKHOVEN, E.; BOES, M. Adipose tissue-resident immune cells: key players in immunometabolism. **Endocrinology And Metabolism.**, p. 407-4015. 2012.

SENTI, T.M.; ANGLADA, R.; ELOSUA, R.; MARRUGAT, J.; COVAS, M.I.; et al. Interrelationship of smoking, paraoxonase activity,

and leisure time physical activity: a population-based study. **European Journal of Internal Medicine.**, v. 14, n. 3, p. 178 – 184, 2003.

SESE, M.; MORENO, L.A.; CENSI, L.; BRESIDENASSEL, C.; GONZÁLEZ-GROSS, M.; SJÖSTRÖM, M.; MANIOS, Y.; DÉNES, M.; DALLONGEVILLE, J.; WIDHALM, K.; GOTTRAND, F.; DE-HENAUW, S.; MARCOS, A.; CASTILLOGARZÓN, M.; JIMÉNEZ-PAVÓN, D. Association of body composition indices with insulin resistance in European adolescents: the HELENA study. **Nutr Hosp.**, v.30, p.257. 2016.

SERES, I.; BAJNOK, L.; HARANGI, M.; SZTANEK, F.; KONCSOS, P.; PARAGH, G. Alteration of PON1 activity in adult and childhood obesity and its relation to adipokine levels. **Adv. Exp. Med. Biol.**, v.160, p. 129-142. 2010.

SEZEN, H.; KANDEMIR, H.; SAVIK, E.; BASMACI, K. S., KILICASLAN, F.; BILINC, H.; AKSOY, N. Increased oxidative stress in children with attention deficit hyperactivity disorder. **Redox. Rep.**, v.21, n.6, p.248-253. 2016.

SIES, H. Oxidative stress: Oxidants and antioxidants. **Experimental Physiology.**, v. 82, n. 2, p. 291-295, 1997.

SIGWALT, F. R.; SILVA, R. C. R. Resistência à insulina em adolescentes com e sem excesso de peso de município da Grande Florianópolis-SC. **Rev. Bras. Enferm.**, Brasília , v. 67, n. 1, p. 43-47. 2014 .

SIES, H.; STAHL, W.. Vitamins E and C, a-carotene, and other carotenoids as antioxidants.. **American Society for Clinical Nutrition.**, p. 1315-1321. fev. 1995.

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

SLATTERY, M. J.; BREDELLA, M. A.; THAKUR, H.; TORRIANI, M.; MISRA, M. Insulin Resistance and Impaired Mitochondrial

Function in Obese Adolescent Girls. **Metabolic Syndrome And Related Disorders.**, p. 56-61. 2014.

SHAMINA, M; RANGWALA, N.A.D.; MITCHELL A. LAZAR. Transcriptional control of adipogenesis. **Annu. Rev. Nutr.**, v. 20, 535–559, 2000.

SHINER, M.; FUHRMAN, B.; AVIRAM, M. Macrophage paraoxonase 2 (PON2) expression is up-regulated by pomegranate juice phenolic anti-oxidants via PPAR γ and AP-1 pathway activation. **Atherosclerosis.**, v.195, p.313–321. 2007.

SOTILLO, R.D.V.; HADLEY, M. Chlorogenic acid modifies plasma and liver concentrations of cholesterol, triacylglycerol, and minerals in (fa/fa) Zucker rats. **J. Nutr. Biochem.**, v.13, p.717–726. 2002.

SPALDING, K. L; ARNER, E.; WESTERMARK, P. O.; BERNARD, S.; BUCHHOLZ, B. A.; BERGMANN, O.; BLOMQVIST, L.; HOFFSTEDT, J.; NÅSLUND, E.; BRITTON, T.; CONCHA, H. M.; ARNER, P. Dynamics of fat cell turnover in humans. **Nature.**, p. 783-787. 2008.

SPOSITO, A. C. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq. Bras. Cardiol.**, vol. 88, n. 1, p. 2-19, 2007.

SUL, H. S.; LATASA, M.; MOON, Y.; KIM, K. Regulation of the Fatty Acid Synthase Promoter by Insulin. **J. Nutr.**, v.130, p.315S–320S. 2000.

STRASSMANN, B. B. *et al.* 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.**, n. 56, p. 8348-8353, 2008.

SZETO Y.T.; TOMLINSON B.; BENZIE I.F.F. Total Antioxidant and ascorbic acid content of fresh fruits and vegetables: Implications for dietary planning and food preservation. **Brit. J. Nutr.**, 87: 55- 9, 2002.

TABELA BRASILEIRA DE COMPOSIÇÃO DE ALIMENTOS (TACO) / NEPA – UNICAMP.- 4. ed. rev. e ampl.. Campinas: **NEPA-UNICAMP**, 161 p. 2011.

TAMORI, Y.; MASUGI, j.; NISHINO, N.; KASUGA, M. Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ in Maintenance of the Characteristics of Mature 3T3-L1 Adipocytes. **Diabetes.**, v.51, p.2045-2055, 2002.

TAYLOR, R. W.; JONES, I. E.; WILLIAMS, S. M.; GOULDING, A. Evaluation of waist circumference, waist to hip ratio and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual energy x-ray absorptiometry, in children aged 3-19y. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 72, n. 2, p. 490-495, 2000.

TEIXEIRA, A.G. Effect of an injectable trace mineral supplement containing selenium, copper, zinc, and manganese on immunity, health, and growth of dairy calves. **J. Dairy. Sci.**, v.97, p. 4216-4226. 2014.

TOCI, Aline; FARAH, Adriana and TRUGO, Luiz Carlos. Efeito do processo de descafeinação com diclorometano sobre a composição química dos cafés arábica e robusta antes e após a torração. **Quím. Nova.**, 2006, vol.29, n.5, pp. 965-971. ISSN 1678-7064.

TONG, T.K.; LIN, H.; LIPPI, G.; NIE, J.; TIAN, Y. Serum oxidant and antioxidant status in adolescents undergoing professional endurance sports training. **Oxid. Med. Cell. Longev.**, V.20, P.741-749. 2012.

TORMOS, K. V.; ANSO, E.; HAMANAKA, R. B.; EISENBART, J.; JOSEPH, J.; KALYANARAMAN, B.; NAVDEEP, S. Mitochondrial complex III ROS regulate adipocyte differentiation:Chandel. **Cell. Metab.**, p. 537-544. 5. 2011.

TSUZURA, S.; IKEDA, Y.; SUCHIRO, T.; OTA, K.; OSAKI, F.; ARII, K. et al. Correlation of plasma oxidized low-density lipoprotein levels to vascular complications and human serum paraoxonase in patients with type 2 diabetes. **Metabolism.**, v. 53, p. 297–302, 2004.

TU, B.P.; WEISSMAN, J.S. Oxidative protein folding in eukaryotes: mechanisms and consequences. **J. Cell. Biol.**, v.164, p.341–346. 2004.

TURNER, R.C.; HOLMAN, R.R.; MATTHEWS, D.; HOCKADAY, T.D.; PETO, J. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. **Metabolism.**, v.28, p.1086–1096. 1979.

VALKO, M.; LEIBFRITZ, D.; MONCOLA, J.; CRONIN, M. T. D.; MAZURA, M.; TELSER, J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **The International Journal Of Biochemistry & Cell Biology.**, p. 44-84. maio 2007.

VARVAROVSKÁ, J.; RACEK, J.; STOZICKÝ, F.; SOUCEK, J.; TREFIL, L.; POMAHA, R. Parameters of oxidative stress in children with type 1 diabetes mellitus and their relatives. **J. Diab. Complicat.**, p. 7-10. 2003.

VEIGA, G. V.; DIAS, P. C.; ANJOS, L. A. A comparison of distribution curves of body mass index from Brazil and the United States for assessing overweight and obesity in Brazilian adolescents. **Pan. Am. J. Public. Health.**, Montreal, Quebec, Canada, p. 79-85. 06. 2001.

VIDAL-PUIG, A.; SOLANES, G.; GRUJIC, D.; FLIER, J.S.; LOWELL, B.B.; UCP3: An uncoupling protein homologue expressed preferentially and abundantly in skeletal muscle and brown adipose tissue. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v.235, p.79-82. 1997.

VILJANEN, A. P. M.; LAUTAMÄKI, R.; JÄRVISALO, M.; PARKKOLA, R.; HUUPPONEN, R.; LEHTIMÄKI, T.; RÖNNEMAA, T.; RAITAKARI, O. T.; IOZZO, P.; NUUTILA, P. Effects of weight loss on visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue blood-flow and insulin-mediated glucose uptake in healthy obese subjects. **Ann Med.**, p. 152-160. 2009.

VINCENT, H.K.; BOURGUIGNON, C.; TAYLOR, A.G. Relationship between the newly proposed dietary 'Phytochemical Index', obesity and oxidative stress in young healthy adults. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v.1, p.53-60,2005.

VINCENT, H. K.; POWERS, S. K.; DIRKS, A. J.; SCARPACE, P. J. Mechanism for obesity-induced increase in myocardial lipid peroxidation. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v. 25, p. 378–388. 2001.

VINCENT, H. K.; TAYLOR, A. G. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. **International Journal Of Obesity.**, [s. L.], p. 400-418. 2006.

VINCENT, H.K.; INNES, K.E.; VINCENT, K.R. Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. **Diabetes Obes. Metab.**, v.9, n.6, p.813-839. 2007.

WALLACE, T.M., LEVY, J.C., MATTHEWS, D.R., Use and abuse of HOMA modeling. **Diabetes Care.**, v.6, n. 27, p. 1487-1495. 2004

WEGNER, M. *et al.* Evaluation of paraoxonase 1 arylesterase activity and lipid peroxide levels in patients with type 1 diabetes. **Pol Arch Med Wewn.**, v. 121, p. 448-454. 2011.

WAGNER, I. V.; SABIN, M.; KIESS, W. Influences of Childhood Obesity on Pubertal Development. **Pediatr Adolesc Med.**, p. 110-125. 2015

WEFFORT, V. R. S.; ALMEIDA, A. C. F.; COSTA, R. F. Introdução. In: SBP; P., . 2ª. Ed. – São Paulo: Sbp. 2012. 142. Obesidade na infância e adolescência: Manual de Orientação/Sociedade Brasileira de Pediatria/ Departamento Científico de Nutrologia. 2. ed. São Paulo: Sbp, 2012. Cap. 1. p. 17-22.

WENDEL, A. Glutathione peroxidase. **Methods in Enzymology.**, v. 77, p. 325 – 333, 1981.

WEI, D.; ZHANG, X. L.; WANG, Y. Z.; YANG, C. X.; CHEN, G. Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. **Australian Dental Journal.**, v.55, p.70–78. 2010.

WHO, World Health Organization. Guideline development meeting on preventing obesity in children and adolescents through appropriate

infant and child feeding practices. Who & Idf. Geneva, Switzerland, p. 1-2. 19. 2015.

WINKLER, S.; PICÓ, C.; AHRENS, W. Physiologische Mechanismen in der Entwicklung von Adipositas. **Bundesgesundheitsbl Springer-verlag.**, p. 681-689. 30. 2010.

WILLIAMS, D. *et al.*, Body fatness and risk for elevated blood pressure, total cholesterol, and serum lipoprotein ratios in children and adolescents. **Am. J. Public. Health.**, v.82, p.358-363. 1992.

YAKINCI, C. *et al.* Serum zinc, copper, and magnesium levels in obese children. **Acta Paediatr Jpn.**, v. 39, p. 339-341. 1997.

YEH, C. T.; CHING, L. C.; YEN, G. C. Inducing gene expression of cardiac antioxidant enzymes by dietary phenolic acids in rats. **J. Nutr. Biochem.**, v. **80**, p. 181–196. 2008.

YIMAM, M.; JIAO, P.; HONG, M.; BROWNELL, L.; LEE, Y.C.; HYUN, E.J.; KIM, H.J.; KIM, T.W.; NAM, J.B.; KIM, M.R.; JIA, Q. Appetite Suppression and Antiobesity Effect of a Botanical Composition Composed of *Morus alba*, *Yerba mate*, and *Magnolia officinalis*. **J. Obes.**, 2016.

YUAN, Y. Multiple imputation using SAS software. **J. Stat. Softw.** v.45, n.1-25. 2011.

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

ZHENG, G. *et al.* Anti-obesity effects of three major components of green tea, catechins, caffeine and theanine, in mice. **In Vivo**, v. 18, n. 1, p. 55-62, 2004.

ZHANG X-H. Regulation of protein function by residue oxidation. **Proteomics Insights.**, v. 3, p. 17-24. 2008.

APÊNDICE A

QUESTIONÁRIO CLÍNICO NUTRICIONAL

Nº |_|_|_|_|

Data: _____

Data de nascimento: ____/____/____

Endereço: _____

Bairro: _____

Cidade: _____

Telefone: _____

Histórico de doenças na família:

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

Você usa algum suplemento nutricional? Se sim, qual: _____

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

Uso de medicamentos:

Medicamento:	Dose:	Horário:

Tabagismo

Sim Não Quantidade ao dia: _____

Prática de Atividade Física:

Qual exercício: _____

Frequência: _____

Avaliação Antropométrica

Peso:	
Estatura:	
IMC:	
Escore Z:	

Maturação Sexual

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

Avaliação de sintomas ou desconfortos:

APÊNDICE B

REGISTRO ALIMENTAR DE DOIS DIAS

Nº

“Efeito da ingestão da erva mate (*Ilex paraguariensis*) nos marcadores de estresse oxidativo, perfil glicêmico, parâmetros antropométricos em adolescentes – ensaio clínico controlado randomizado”– Ivana Moreira

Nome: _____

Neste formulário você deverá anotar tudo o que você comer e beber em **um dia da semana, um dia do final de semana** (os dias terão que ser alternados).

Exemplo: CAFÉ DA MANHÃ				
Hora	Alimento / Bebida	Preparação / Tipo / Marca	Qtd	Porção/ Tamanho
7:30	Pão	de trigo, branco	2	unidades
	Queijo	prato	4	fatias
	Presunto	-	4	fatias
	Café	instantâneo	½	xícara
	Leite	(Nescafé)	½	xícara
	Açúcar	integral branco	2	col. de chá

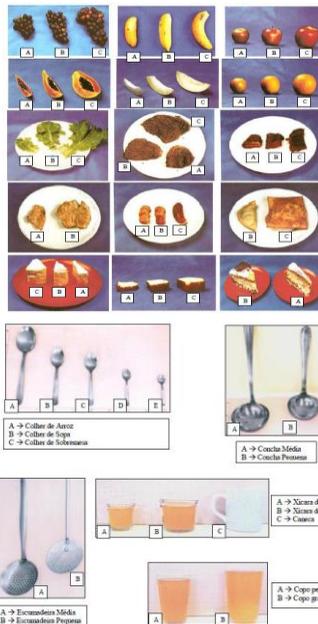
Você anotará as seguintes informações nos quadros:

1. O **horário** que você comer a refeição ou qualquer “belisco” ou aperitivo entre as refeições.
2. O **alimento** (pão, queijo, presunto, arroz, feijão, frango, carne bovina, ovo,...), a parte do frango (coxa, sobrecoxa, asa, peito, coxinha da asa) ou **bebida** (café, refrigerante, chá, suco) que você consumiu.
3. A **preparação** (frito, assado, cozido, grelhado, ensopado, cru), o **tipo** (em pó, integral, instantâneo, *diet*, *light*...) e/ou a **marca** do produto (por exemplo: Coca-cola®, Tang®, Nescafé®, Nestlé®,...).
4. A **porção** (unidade, fatia, colher de arroz, colher de sopa, colher de sobremesa, colher de chá, concha, pegador de macarrão, copo, 100 g, 500 g, 300 mL) e/ou **tamanho** (pequeno, médio, grande) de acordo com as fotos demonstrativas que constam adiante.
5. Marque tudo o que foi consumido fora do horário das refeições, inclusive **guloseimas** (doces, balas, chicletes, chocolates, sobremesas).

Nós temos o intuito de saber o que você realmente consome de maneira **habitual**. Para o sucesso dos resultados da pesquisa, é muito importante que você não omita informações e seja o mais **sincero** possível.

DIA: ____ / ____ / 2015				
Hora	Alimento / Bebida	Preparação / Tipo / Marca	Qtidade	Porção/ Tamanho

Imagens das porções dos alimentos e utensílios para auxílio da estimativa da quantidade dos alimentos:



PORÇÕES: A Pequena B Média C Grande

Figuras de utensílio adaptadas de Silva e Mura (2007). SILVA, S. M. C.; MURA, J. D. P. **Tratado de alimentação, nutrição e dietoterapia**. São Paulo: Roca, 2007.

APÊNDICE C

TCLE

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE -
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

CEP: 88040-970 –
FLORIANÓPOLIS – SC

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Seu filho(a) ou adolescente sob sua responsabilidade está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), da pesquisa intitulada “Efeito da ingestão da erva mate (*Ilex paraguariensis*) em marcadores de estresse oxidativo, perfil glicêmico, parâmetros antropométricos em adolescentes – ensaio clínico controlado randomizado” de responsabilidade do pesquisador Prof. Dr. Edson Luiz da Silva.

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

A participação nessa pesquisa consistirá na ingestão de tabletes comestíveis de erva mate tostada (chá mate) pelos adolescentes participantes do grupo intervenção e ingestão de tabletes comestíveis de gelatina sem erva mate tostada (placebo) pelos participantes do grupo controle. A ingestão dos tabletes será diária, sendo 3 vezes ao dia, imediatamente antes ou depois das três principais refeições (independente do horário das mesmas). Os indivíduos serão distribuídos nos grupos de forma aleatória, através de sorteio, sendo que os participantes não saberão em que grupo se encontra.

Ao término da pesquisa, caso seja verificado benefício do consumo dos tabletes de erva mate tostada sobre a saúde dos adolescentes, será disponibilizado o mesmo tratamento àqueles que estavam no grupo controle, para que possam usufruir dos mesmos benefícios. Sendo evidenciado benefício significativo do uso dos tabletes já na primeira etapa do estudo, se extinguirá o grupo controle e todos os adolescentes passarão a receber o tratamento com erva mate tostada.

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

tabletes de erva mate tostada serão fornecidos pelos pesquisadores em embalagens individuais e prontos para o consumo.

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

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

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

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

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC e está de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, para proteger os direitos dos seres humanos em pesquisas. O(A) Sr.(a) receberá os resultados obtidos no final do estudo. Havendo qualquer dúvida em relação ao estudo, entrar em contato pelos telefones 3721-2778 ou 8401-2501. Assumo a participação de meu filho ou adolescente sob minha responsabilidade e compreendo que posso retirar meu consentimento e interrompê-lo a qualquer momento, sem penalidade ou perda de benefício.

Nome pai/mãe ou responsável: _____ RG: _____

End: _____ Telefone: _____

Pesquisador Responsável: Prof. Dr Edson Luiz da Silva

Telefone de contato: (48) 3721-2778 ou 8401-2501

Assinatura do pai/mãe ou responsável

Assinatura do pesquisador responsável

APÊNDICE D

TALE

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

CEP: 88040-970 - FLORIANÓPOLIS – SC

Termo de Assentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), da pesquisa **“Efeito da ingestão da erva mate (*Ilex paraguariensis*) em marcadores de estresse oxidativo, perfil glicêmico, parâmetros antropométricos em adolescentes – ensaio clínico controlado randomizado”** Neste estudo, pretende-se avaliar se a erva mate tostada (chá mate) apresenta algumas propriedades consideradas benéficas à saúde humana, como redução de colesterol, peso e diabetes.

Sua participação nessa pesquisa consistirá no consumo de tabletes com ou sem erva mate tostada. A ingestão dos tabletes será 3 vezes ao dia, imediatamente antes ou depois das três principais refeições. Ao final do estudo, caso seja verificado benefício do consumo dos tabletes de erva mate tostada sobre a saúde, será disponibilizado o mesmo tratamento àqueles que estavam no grupo de tabletes sem erva mate, para que possam obter os mesmos benefícios. Sendo evidenciado benefício significativo do uso dos tabletes já na primeira etapa do estudo, todos os adolescentes passarão a receber o tratamento com erva mate tostada. Serão verificadas medidas de peso e altura, circunferência abdominal e pressão arterial e serão aplicados questionários sobre alimentação. Serão realizados exames de sangue para verificação de colesterol, triglicerídeos, glicose e outros indicadores de risco cardiovascular. Serão realizadas 4 coletas de sangue, ao longo de seis meses, com intervalos de 30 à 60 dias, com jejum de 10-12 horas. Os tabletes serão fornecidos pelos pesquisadores prontos para o consumo. É importante que o consumo dos tabletes não seja interrompido por mais de 3 dias seguidos. Além disso, durante a pesquisa, você deve manter os mesmos hábitos de vida anteriores ao estudo, como o mesmo tipo de alimentação e praticar ou não exercícios físicos.

O presente estudo trará apenas o desconforto das coletas de sangue, que serão realizadas por profissionais qualificados para coleta em adolescentes. Caso ocorra algum sintoma como irritação no estômago, tremores ou dificuldades para dormir, favor interromper o consumo dos tabletes e entrar em contato com os pesquisadores. Esperamos que esse estudo traga benefícios à saúde dos adolescentes e na sua vida adulta, através das propriedades da erva mate.

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

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

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

Nome pai/mãe ou responsável: _____ RG: _____

End: _____ Telefone: _____

Pesquisador Responsável: Prof. Dr Edson Luiz da Silva

Telefone de contato: (48) 3721-2778 ou 8401-2501

Assinatura do pai/mãe ou responsável

Assinatura do pesquisador responsáv

APÊNDICE E

FORMULÁRIO DE MONITORAMENTO DO CONSUMO DIÁRIO DA ERVA MATE SOLÚVEL

“Efeito da ingestão da erva mate (*Ilex paraguariensis*) em marcadores de estresse oxidativo e perfil glicêmico em adolescentes com excesso de peso – ensaio clínico controlado randomizado.” – Ivana Moreira

Nome: _____

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

Data do início da intervenção: **10 / 08 / 2015**

Data	Manhã	Tarde	Noite	REAÇÃO/OBSERVAÇÃO
10/08	X	X	-	

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

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

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

Data do início da intervenção: ____ / ____ / 2015				
Data	M	T	N	REAÇÃO/ OBSERVAÇÃO
1º ____/____				
2º ____/____				
3º ____/____				
4º ____/____				
5º ____/____				

APÊNDICE F**QUESTIONÁRIO CLÍNICO DE MONITORAMENTO SEMANAL VIA TELEFONE:**

Você /Seu filho(a) está tomando algum medicamento diferente daqueles relatados na última avaliação?

() sim () não Se sim, qual:

Você /Seu filho(a) está tomando algum suplemento nutricional diferente daqueles relatados na última avaliação?

() sim () não Se sim, qual:

Você /Seu filho(a) interrompeu ou deixou de tomar o chá durante 3 (três) dias consecutivos ou mais?

() sim () não Se sim, por quanto

tempo:_____

APÊNDICE G

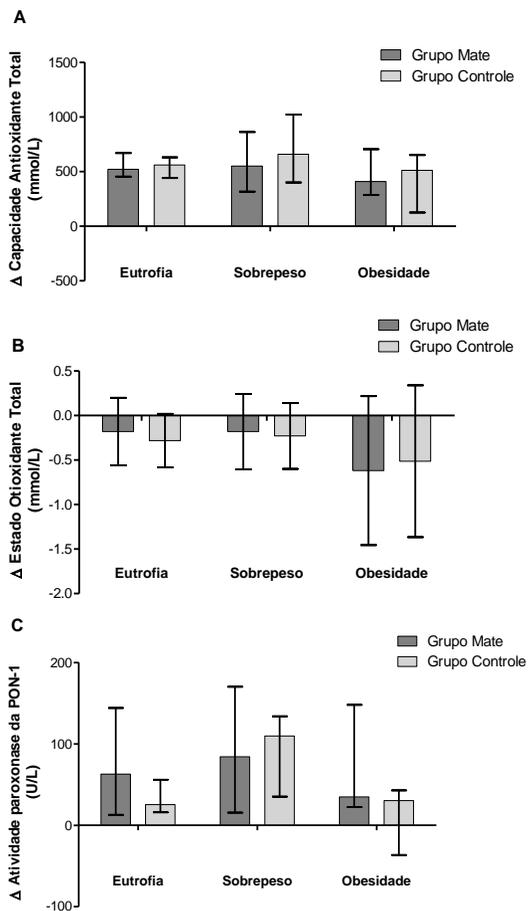


Figura 27 Variação absoluta na capacidade antioxidante total (A), estado oxidante total (B), atividade paroxonase da PON-1 (C), em relação aos respectivos valores basais, após 60 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em média de desvio padrão ou mediana e P_{25} ; P_{75} . Não houve diferenças significativas (ANOVA; ANOVA para medidas repetidas e teste complementar de Tukey ou Kruskal-Wallis; Friedman).

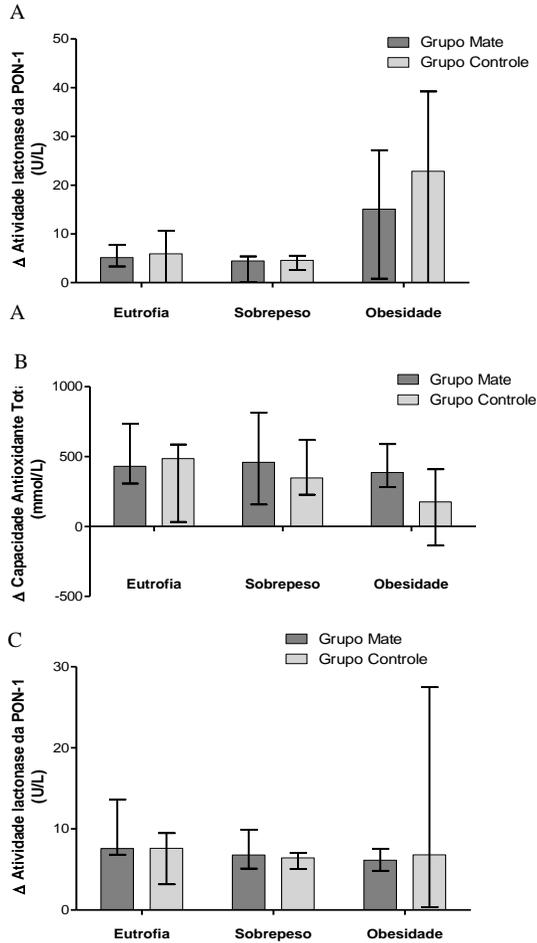


Figura 28 Variação atividade lactonase da PON-1 (A) em relação aos respectivos valores basais, após 30 dias de tratamento; Variação absoluta na capacidade antioxidante total (B), atividade lactonase da PON-1 (C) em relação aos respectivos valores basais, após 60 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em média de desvio padrão ou mediana e P_{25} ; P_{75} . Não houve diferenças significativas (ANOVA; ANOVA para medidas repetidas e teste complementar de Tukey ou Kruskal-Wallis; Friedman).

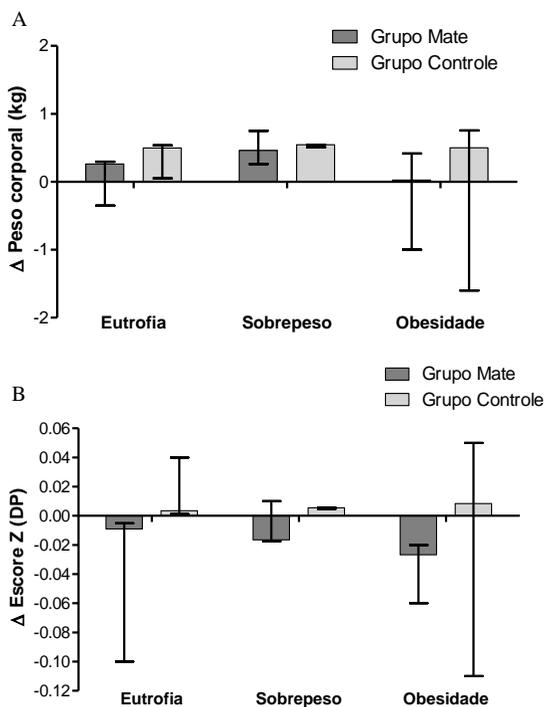
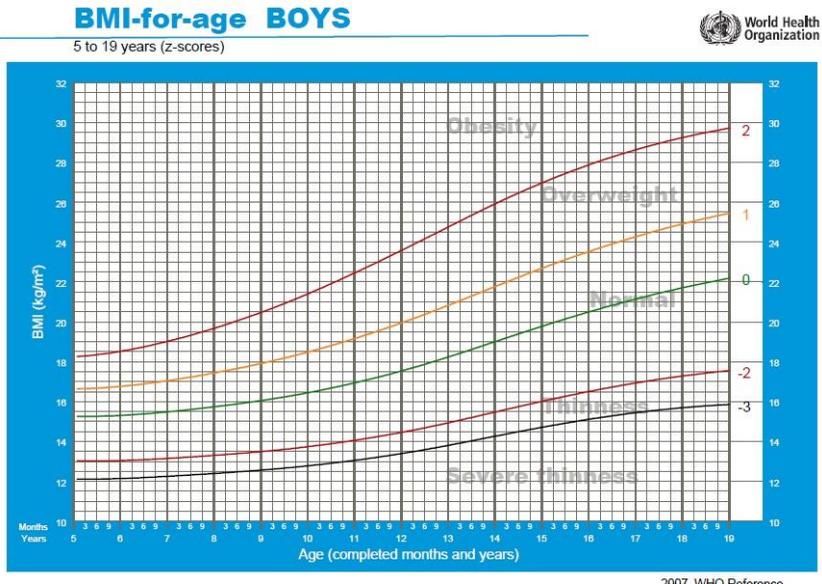


Figura 29 Variação absoluta no peso corporal (kg) (A), escore Z (DP) (B), após 60 dias de tratamento. Os resultados estão expressos em media de desvio padrão ou mediana e P₂₅; P₇₅. Não houve diferenças significativas (ANOVA; ANOVA para medidas repetidas e teste complementar de Tukey ou Kruskal-Wallis; Friedman).

ANEXO 1

Curvas de crescimento em escore Z: Comparação de IMC/Idade em meninos.



ANEXO 2

Curvas de crescimento em escore Z: Comparação de IMC/Idade em meninas.

BMI-for-age GIRLS

5 to 19 years (z-scores)



Fonte: OMS; 2007.

ANEXO 3

ESCALA DE TANNER - MATURAÇÃO SEXUAL MENINAS

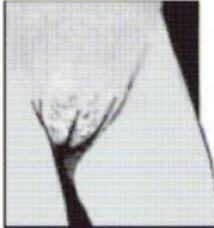
MATURAÇÃO SEXUAL FEMININA (MALINA; BOUCHARD, 1991)

ESTÁGIO 1



Não existem pêlos.

ESTÁGIO 2



Existem poucos pêlos e eles são claros.

ESTÁGIO 3



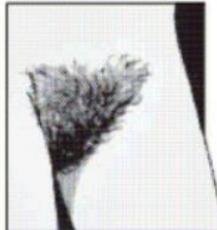
Existem mais pêlos que o estágio 2 e eles são mais escuros.

ESTÁGIO 4



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

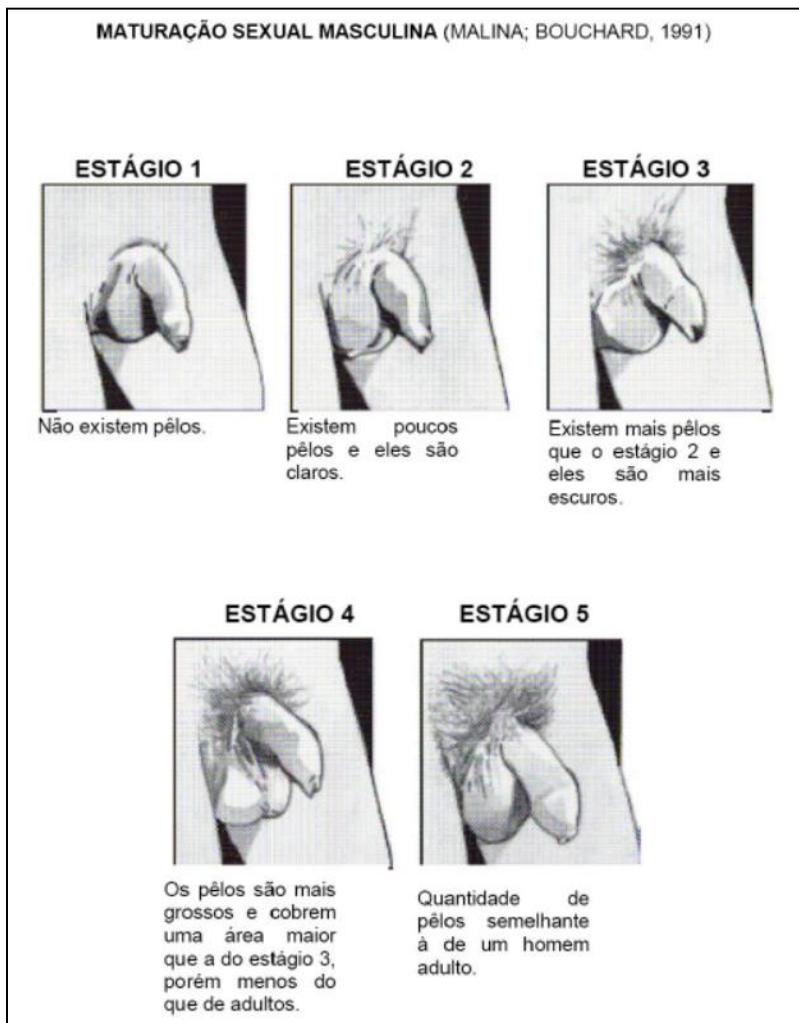
ESTÁGIO 5



Quantidade de pêlos semelhante à de uma mulher adulta.

ANEXO 4

ESCALA DE TANNER - MATURAÇÃO SEXUAL MENINOS



ANEXO 5

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Cuidado a adolescentes com excesso de peso e dislipidemias: Tratamento alternativo com tabletes comestíveis de erva mate (*Ilex paraguariensis*)

Pesquisador: Edson Luiz da Silva

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 24302213.3.0000.0121

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 711.536

Data da Relatoria: 07/07/2014

Apresentação do Projeto:

O presente estudo intitulado "Cuidado a adolescentes com excesso de peso e dislipidemias: Tratamento alternativo com tabletes comestíveis de erva mate (*Ilex paraguariensis*)" visa criar um produto alimentício a base de erva mate de boa aceitabilidade por adolescentes, como tabletes comestíveis, e verificar o seu efeito no perfil cardiovascular, incluindo medidas antropométricas, perfis lipídico e glicêmico e modulação da resposta inflamatória e do estresse oxidativo de 120 adolescentes (13-18 anos) com excesso de peso e dislipidemias no município de São José-SC. Espera-se que os resultados contribuam para o desenvolvimento de estratégias alimentares para o tratamento e/ou prevenção da obesidade e dislipidemias na adolescência como forma de reduzir o risco cardiovascular na vida adulta e melhorar a autoestima e o desenvolvimento psicossocial dos indivíduos.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO GERAL

Verificar o efeito da ingestão prolongada (90 dias) de tabletes comestíveis de erva mate (*Ilex paraguariensis*) no perfil cardiovascular, incluindo medidas antropométricas, perfis lipídico e glicêmico e modulação da resposta inflamatória e do estresse oxidativo de adolescentes (13-18 anos) com excesso de peso e dislipidemias do município de São José-SC.

Endereço: Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima
 Bairro: Trindade CEP: 88.040-900
 UF: SC Município: FLORIANÓPOLIS
 Telefone: (48)3721-9208 Fax: (48)3721-9698 E-mail: cep@reitoria.ufsc.br