

EFEITO DO EXTRATO AQUOSO DE *Ilex paraguariensis* SOBRE O METABOLISMO DE RATOS MACHOSEFFECT OF AQUEOUS EXTRACT OF *Ilex paraguariensis* ON THE METABOLISM OF MALE RATS

Gabriela Lima Pedroso<sup>1</sup>, Roberta Hack Mendes<sup>1</sup>, Karla Persch<sup>2</sup>, Matheus Parmegiani Jahn<sup>2</sup>, Luiz Carlos Kucharski<sup>2</sup>

## RESUMO

**Introdução:** Vários estudos têm apontado *Ilex paraguariensis* (erva-mate) como coadjuvante no manejo da obesidade. **Objetivo:** O objetivo do estudo foi avaliar ingestão alimentar, peso corporal, volume da diurese, quantidade de gordura abdominal, triglicérides e colesterol total plasmáticos de ratos Wistar machos tratados com extrato aquoso de *Ilex paraguariensis*.

**Métodos:** Formaram-se dois grupos de seis animais cada, um controle e outro tratado. O tratado recebia extrato de *Ilex paraguariensis* e o controle, água para hidratação. Todos receberam ração padrão. Para o preparo do extrato da erva, misturava-se 1 l de água aquecida à 80°C e 70 g de erva-mate. Em 15 minutos, essa mistura era coada. Após 8 semanas, os animais foram colocados em gaiolas metabólicas para avaliar a ingestão alimentar e hídrica e o volume de diurese e fezes. Nesse período, foi aferido o peso, foram coletadas amostras de sangue para quantificar triglicérides e colesterol e a gordura abdominal foi dissecada após a morte dos animais. Na análise estatística, foi utilizado o teste *t* de Student para o tratamento de todos os resultados, e  $P < 0,05$  foi considerado significativo.

**Resultados:** Ingestão alimentar e hídrica, diurese, fezes e peso dos animais não apresentaram qualquer diferença significativa, assim como os níveis de triglicérides. A quantidade de gordura abdominal, assim como os níveis de colesterol, foram significativamente menor nos animais tratados.

**Conclusão:** O extrato da erva-mate parece ter influência sobre o metabolismo dos lipídios sem interferir no peso corporal nem na ingestão alimentar e hídrica.

**Palavras-Chave:** Mate; *Ilex paraguariensis*; peso corporal; ratos Wistar

## ABSTRACT

**Introduction:** Some studies have shown *Ilex paraguariensis* (yerba mate) as an adjuvant in overweight treatment.

**Aim:** Our aim was to measure food intake, body weight, urine volume, feces, abdominal fat, triglycerides and cholesterol plasmatic in rats treated with aqueous extract of *Ilex paraguariensis*.

**Methods:** We used two groups of six animals each, a control group and a treated group. Animals in the treated group received *Ilex paraguariensis* in aqueous extract and the controls were given only water for hydration. Both groups received standard food. To prepare the *Ilex paraguariensis* extract, we mixed 1 L of hot water (80°C) and 70 g of yerba mate. After 15 minutes, we strained the mixture. After eight weeks, the animals were allocated in metabolic cages to measure food intake, hydration, urine volume and feces. During this time, we also measured body weight, collected blood samples for triglycerides and cholesterol analyses. Abdominal fat was dissected after the animals died. For statistical analyses, we used *t student* for all data.  $P < 0.05$  was considered significant.

**Results:** No significant difference was observed in food intake, hydration, urine volume, feces and body weight, as well as triglycerides. The amount of abdominal fat and plasmatic cholesterol was significantly lower in treated animals.

**Conclusions:** The aqueous extract of *Ilex paraguariensis* seems to effect in the metabolism of the lipids without modifying body weight, food intake or hydration.

**Keywords:** Mate; *Ilex paraguariensis*; body weight; rats Wistar

Rev HCPA 2010;30(3):241-246

As folhas de *Ilex paraguariensis* são usadas para preparar diferentes bebidas, como o chimarrão ou mate, o tererê e o chá de erva-mate (1). O mate é a bebida típica de muitos países sul-americanos, apreciada por seu sabor amargo e propriedades estimulantes (2,3). *Ilex paraguariensis* vem ganhando penetração comercial em várias partes do mundo onde a erva-mate é utilizada para chá (4). Nos países sul-americanos, o extrato de *Ilex paraguariensis* é consumido através do mate e constitui a principal alternativa ao café e chá (3).

Para ser utilizada para a preparação de bebidas, as folhas frescas da planta são submetidas a cinco etapas de processamento: a) a colheita; b) o sapeco, que consiste em expor as folhas ao fogo por um intervalo de 10 a 60 segundos, atingindo uma temperatura de aproximadamente 500°C; c) a secagem, que faz com que as folhas já expostas ao sapeco passem por uma câmara com vapor de madeira queimada e temperatura de 100°C, que pode durar de 8 a 24 horas e diminui a umidade das folhas de 11 para 4,5%; d) envelhecimento, em que, depois

1. Curso de Nutrição, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

2. Departamento de Fisiologia, UFRGS.

**Contato:** Gabriela Lima Pedroso. E-mail: glimapedroso@gmail.com (Porto Alegre, RS, Brasil).

de trituradas, as folhas são mantidas em câmaras por até 12 meses para que adquiram características relativas a sabor e aroma; e e) empacotamento, em que a erva é dividida conforme a quantidade desejada e embalada (5).

A ingestão da infusão de *Ilex paraguayensis* pode ser uma importante fonte de minerais e vitaminas (6), uma vez que a erva contém muitos componentes, como os derivados de cafeíol, flavonoides, metilxantinas, taninos e numerosas saponinas triterpênicas (7). A infusão da erva-mate também contém minerais, como fósforo, ferro, cálcio (8) e várias vitaminas, como tiamina e niacina, riboflavina, ácido pantotênico, C, E e betacaroteno (9). É importante saber que a composição da erva-mate varia conforme fatores como área geográfica onde a planta é cultivada, tipo de solo, água, fertilizantes, processo industrial e condições de estocagem. Além disso, a viabilidade dos minerais no mate também depende da solubilidade dos compostos envolvidos, de como o mate é preparado (tempo de extração e temperatura) e ingerido (10).

Os efeitos metabólicos do consumo do mate são relacionados a vários dos seus compostos. Em relação as metilxantinas, a cafeína é encontrada em maior concentração (1 a 2% do peso seco) na *Ilex paraguayensis*. O seu efeito metabólico é o de estimular o sistema nervoso central (11). Os derivados de cafeíol são indicados como os responsáveis pela capacidade antioxidante da bebida (12), assim como as saponinas são ditas responsáveis pelo sabor amargo do mate. Além disso, às saponinas são atribuídas propriedades anti-inflamatórias e hipocolesterolêmicas (13). Em relação aos flavonoides, o extrato de *Ilex paraguayensis* é considerado um potente inibidor de radicais livres (14), tendo seu efeito reconhecido tanto *in vitro* (2) quanto *in vivo* (3).

Vários estudos têm apontado o mate como um coadjuvante no processo de perda de peso (5). Em um dos estudos que investigaram essa proposta, encontrou-se que obesos que consumiram mate apresentaram diminuição no quociente respiratório, indicando um aumento da oxidação de gorduras (15). Outro fator estudado foi o efeito de uma infusão feita com *Ilex paraguayensis*, guaraná e damiana, que apresentou uma grande desaceleração do esvaziamento gástrico, assim como uma antecipação da sensação de plenitude gástrica e, conseqüentemente, uma saciedade precoce. Isso foi seguido de uma considerável perda de peso, em pacientes com excesso de peso, após 45 dias ingerindo essa infusão (16). Também foi descrito que o efeito do mate na perda de peso poderia ter relação com a concentração de cafeína por essa substância ter propriedades lipolíticas. Especulou-se também que a perda de peso era relacionada às concentrações de saponinas, que seriam capazes de interferir no metabolismo do

colesterol e na absorção dos lipídios ingeridos (17).

Ainda sobre os efeitos na obesidade, estudos mostraram que o mate causou inibição da lipase pancreática, levando à diminuição da absorção de lipídios e conseqüente diminuição da ingestão calórica (18), efeito esse que foi também observado *in vitro*. Além disso, o mate apresentou-se com uma potente atividade anti-obesidade em camundongos tratados com dieta hiperlipídica, que ganharam menos peso do que os animais do grupo-controle (19).

O primeiro estudo sobre os efeitos do chimarrão em humanos, publicado em 2009, apresentou que o consumo de mate por dois meses melhorou o perfil lipídico de uma coorte de indivíduos dislipidêmicos em relação a indivíduos controles. Além disso, os indivíduos que estavam em tratamento com estatina tiveram uma redução ainda maior nos níveis de LDL-colesterol (20).

Este estudo tem como objetivo avaliar a ingestão alimentar e hídrica de ratos machos tratados com extrato aquoso de *Ilex paraguayensis*, além do volume de fezes e urina desses animais. Também teve-se como objetivo analisar o peso corporal, a quantidade de gordura abdominal e os níveis de colesterol total e triglicérides plasmáticos.

## MÉTODOS

### *Erva-Mate*

Foi utilizada uma marca de erva-mate comercializada na cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. Durante todo o experimento, utilizou-se erva de um mesmo lote, dessa mesma marca. No rótulo, o fabricante dizia tratar-se de folhas e caules de *Ilex paraguayensis*. A erva era mantida sob refrigeração (4°C).

### *Extrato de Ilex Paraguayensis*

O extrato de *Ilex paraguayensis* era preparado diariamente, sempre da mesma maneira e utilizando-se sempre os mesmos utensílios. Aquecia-se água em um Becker com um aquecedor elétrico. Quando a água atingia 80°C, adicionava-se 70 g de erva-mate (6). Depois de 15 minutos, passava-se essa mistura por um coador de pano até obter 850 ml de extrato. O extrato era dividido em dois "bebedouros" para ratos e oferecidos nas gaiolas.

### *Animais Experimentais*

Foram utilizados ratos Wistar machos, com 90 dias de vida, do biotério do Instituto de Ciências Básicas da Saúde (ICBS) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Os ratos foram mantidos em gaiolas adequadas no

biotério do ICBS da UFRGS, onde a temperatura era de  $22\pm 2^{\circ}\text{C}$  e havia ciclo de claro e escuro de 12 horas. Foram colocados três ratos por gaiola.

Os animais foram decapitados após 8 semanas com o uso de guilhotina. Foram coletados aproximadamente 2 ml de sangue do tronco para avaliação dos níveis de colesterol e triglicérides. Além disso, foi dissecada e pesada toda a gordura encontrada na cavidade abdominal. Essas amostras foram armazenadas a  $-70^{\circ}\text{C}$  para maior conservação. O trabalho teve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFRGS (número do projeto 2007901).

### **Grupos Experimentais**

Foram criados, aleatoriamente, dois grupos, de seis animais cada, sendo um o grupo-controle e, o outro, o grupo tratado. O grupo tratado recebeu o extrato aquoso de *Ilex paraguariensis ad libitum* como única forma de hidratação, juntamente com ração padrão. Já o grupo-controle recebeu, durante o mesmo período, água e ração padrão.

### **Protocolo e Análise da Ingestão Hídrica e Alimentar e Peso**

O experimento teve duração de 8 semanas, em que o extrato de *Ilex paraguariensis* era trocado diariamente. Como forma de mensuração de ingestão hídrica e alimentar, foram realizadas coletas dos dados de gaiolas metabólicas após as 8 semanas de tratamento em que eram coletados esses dados. Os animais foram alocados individualmente em gaiolas metabólicas,

onde é possível mensurar a ingestão hídrica e alimentar, além das quantidades de fezes e urina dos animais, no período de 24 horas. A pesagem dos ratos foi realizada antes do início do experimento e 8 semanas após. Foi utilizada a mesma balança nas duas aferições.

### **Análise de Lipídios Plasmáticos**

Foram coletadas amostras de 2 ml de sangue do tronco, após a decapitação dos animais. O sangue foi coletado em tubos *ependorfs* com heparina para evitar a coagulação. Com essas amostras, foram realizadas as análises de colesterol total e triglicérides plasmáticos através de *kits* enzimáticos (Labtest Diagnóstica SA., Lagoa Santa, MG, Brasil).

### **ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Com base nos resultados das análises, foram calculadas as médias e os desvios padrões da média para cada uma das medidas realizadas e para cada um dos grupos estudados. O teste *t* de Student foi utilizado para análise de todos os resultados. As diferenças foram consideradas significativas quando a análise estatística apresentou  $P < 0,05$ .

### **RESULTADOS**

#### **Gaiolas Metabólicas**

Os dados coletados nas gaiolas metabólicas, obtidos após 8 semanas de tratamento, estão expressos na Tabela 1. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada.

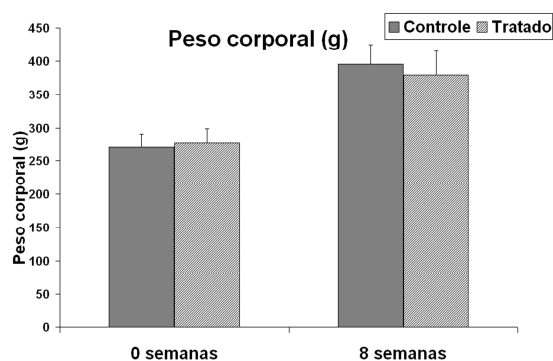
**Tabela 1** - Ingestão alimentar e o volume de fezes expressos em miligramas por grama de peso corporal. Ingestão hídrica e volume de urina em mililitros por grama de peso corporal.

	<b>Controle</b>	<b>Tratado</b>	<b>P</b>
Ingestão alimentar (mg/g)	36,28 $\pm$ 18,01	41,18 $\pm$ 15,02	0,23
Ingestão hídrica (ml/g)	0,054 $\pm$ 0,033	0,058 $\pm$ 0,025	0,82
Urina (ml/g)	0,012 $\pm$ 0,007	0,016 $\pm$ 0,008	0,40
Fezes (mg/g)	20,58 $\pm$ 7,54	25,02 $\pm$ 6,65	0,30

Dados expressos como média  $\pm$  desvio padrão. Não houve diferença significativa em nenhum dos itens avaliados, confirmado pela coluna dos valores P.

### Peso Corporal

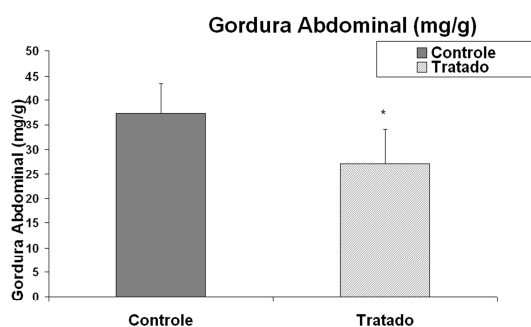
O peso corporal dos animais foi aferido nos momentos zero e após 8 semanas de experimento. Na Figura 1, estão apresentados os dados de peso corporal dos grupos controle e tratado. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em nenhum dos momentos ( $P=0,59$  e  $P=0,43$ , respectivamente).



**Figura 1** - Dados expressos como média  $\pm$  desvio padrão. O peso está expresso em gramas. Não se encontra diferença significativa entre os grupos em nenhum dos períodos analisados ( $P=0,59$  e  $P=0,43$ , respectivamente).

### Gordura Abdominal

Conforme indicado na Figura 2, a quantidade de gordura abdominal (miligrama de gordura abdominal por grama de peso corporal) foi estatisticamente menor nos animais do grupo tratado, comparado aos do grupo-controle ( $P=0,02$ ), após 8 semanas de tratamento.

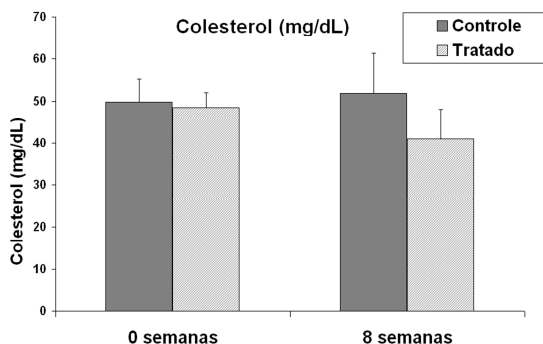


**Figura 2** - Gordura abdominal por grama de peso corporal dos animais do grupo controle e tratado após 8 semanas de tratamento. Diminuição significativa do grupo tratado em relação ao controle ( $P=0,02$ ).

\* - Diminuição estatisticamente significativa em relação ao grupo-controle.

### Colesterol Plasmático

Os animais tratados com extrato aquoso de *Ilex paraguariensis* tiveram uma diminuição significativa nos níveis de colesterol plasmático, após 8 semanas de tratamento, quando comparado com o grupo-controle. Os dados estão apresentados na Figura 3.

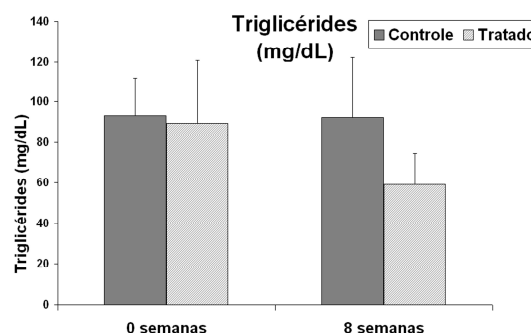


**Figura 3** - Colesterol total dos animais dos grupos controle e tratado com extrato aquoso de *Ilex paraguariensis* após 8 semanas de tratamento. Dados expressos em média  $\pm$  desvio padrão, que mostram uma diminuição significativa ( $P=0,03$ ) do grupo tratado em relação ao grupo-controle.

\* - Diminuição estatisticamente significativa em relação ao grupo-controle.

### Triglicérides Plasmáticos

Na Figura 4 estão os dados dos triglicérides plasmáticos dos animais dos grupos controle e tratado, no período de 8 semanas de tratamento. Não se encontrou diferença estatisticamente significativa nos níveis de triglicérides dos animais tratados em relação ao grupo-controle.



**Figura 4** - Triglicérides dos animais dos grupos controle e tratado com extrato aquoso de *Ilex paraguariensis*, expressos em média  $\pm$  desvio padrão, sem identificar diferença significativa entre os grupos ( $P=0,06$ ).

## DISCUSSÃO

Os resultados encontrados neste estudo mostraram uma diminuição estatisticamente significativa nos níveis de colesterol total plasmático e na quantidade de gordura abdominal nos animais do grupo tratado, que recebeu extrato aquoso de *Ilex paraguariensis* como única forma de hidratação por 8 semanas, em relação ao grupo-controle. Porém, não foram encontradas diferenças na ingestão alimentar e hídrica, assim como na quantidade de urina e fezes, tampouco no peso corporal e triglicérides plasmáticos.

A metodologia empregada neste estudo foi baseada principalmente em dois trabalhos anteriores: Hernichs & Malavolta, em 2001, a fim de obter um extrato o mais similar possível com o

chimarrão dos gaúchos (6); e a técnica de oferecer o extrato como única forma de hidratação, descrita anteriormente por Mosimann et al., em 2006 (3).

A propriedade diurética da erva-mate, já descrita anteriormente (21), justifica a utilização desse protocolo de livre acesso à bebida. Através dele é que se pode avaliar a presença desse efeito diurético e se o animal ingeriria mais do extrato na tentativa de criar um mecanismo compensatório à possível desidratação. Esse mecanismo compensatório não ocorreu possivelmente por não se ter observado efeito diurético do extrato aquoso de erva-mate utilizado neste estudo. O possível efeito diurético poderia também ser um fator complicador na análise do peso corporal dos ratos, o que ressalta a importância de mensurar a diurese dos animais.

O mecanismo de desaceleração do esvaziamento gástrico e consequente saciedade precoce proposto por Andersen & Fogh (16) quando era oferecida uma mistura de ervas estimulantes, entre elas *Ilex paraguariensis*, pareceu não ter ocorrido quando se utilizou o extrato aquoso somente de *Ilex paraguariensis*, pois não houve diferença significativa na ingestão alimentar dos animais tratados em relação ao grupo-controle.

Assim como a ingestão alimentar, o peso corporal dos ratos não variou significativamente como no trabalho realizado com coelhos por Mosimann et al., em 2006 (3). Já o trabalho de Jotz et al. (22), em 2006, encontrou resultados diferentes quando simulou o consumo de mate da vida adulta até a velhice, oferecendo extrato aquoso de erva-mate dos 3 aos 8 meses de vida dos animais. Dessa forma, encontrou-se diminuição significativa de peso no grupo tratado em relação ao grupo-controle.

Em relação ao colesterol total plasmático, os resultados são condizentes com a literatura, em relação ao efeito das saponinas e sua propriedade hipocolesterolêmica (13). Uma das diferenças encontradas em nosso trabalho foi a utilização de dieta padrão em vez de dieta hipocolesterolêmica. O uso dessa ração teve como objetivo verificar se o extrato aquoso também seria capaz de surtir os efeitos de diminuição de lipídios plasmáticos recebendo um aporte adequado de colesterol. Quando foram analisados os triglicérides plasmáticos não houve, apesar de uma tendência à diminuição ( $P=0,06$ ), diferença significativa entre os grupos. Outro aspecto observado foi que os níveis de colesterol e triglicérides encontrados estavam dentro do padrão de normalidade, uma vez que a dieta era padrão. Esses dados também sugerem que o poder hipocolesterolêmico do extrato de erva-mate age mesmo quando os níveis de colesterol estão dentro dos padrões de normalidade.

Já em relação à diminuição da gordura abdominal, com o consumo do extrato aquoso de

*Ilex paraguariensis*, as hipóteses para os resultados encontrados dividem-se em basicamente quatro. A primeira seria em relação à propriedade estimulante da erva-mate. Devido a sua composição de metilxantinas (23), há um possível aumento do gasto energético dos animais tratados, fazendo com que, assim, os ratos utilizem substratos lipídicos do tecido adiposo abdominal para gerar energia exigida pelo efeito estimulante das metilxantinas. A segunda hipótese concentra-se na capacidade lipolítica da cafeína, substância encontrada na erva-mate. A capacidade de lipólise da cafeína poderia ser uma das responsáveis pela diminuição da gordura abdominal dos animais tratados em relação ao grupo-controle. A terceira hipótese é de que os resultados foram obtidos por causa dos efeitos da saponina, que já foi relacionada anteriormente com a diminuição da absorção intestinal de lipídios, através da inibição da atividade da enzima lipase pancreática (7). Com uma menor absorção intestinal dos lipídios ingeridos pela dieta, poderia promover uma maior mobilização de lipídios do tecido adiposo abdominal para gerar energia, por exemplo, o que diminuiria a quantidade de gordura abdominal. A quarta hipótese baseia-se nos dados encontrados por Pang et al. (7) de diminuição do volume dos adipócitos do tecido adiposo visceral. Neste trabalho, encontrou-se uma diminuição dos níveis séricos de leptina dos ratos tratados com *Ilex paraguariensis*. Essa diminuição do volume dos adipócitos foi considerada responsável pela alteração nos níveis de leptina.

Já quando os dados de gordura abdominal e peso corporal são comparados, o resultado parece contraditório uma vez que se espera uma relação direta entre essas duas variáveis. Porém, tem-se demonstrado que o extrato da erva levaria a uma otimização das funções do tecido muscular esquelético incluindo um aumento da sensibilidade à insulina e um anabolismo muscular, aumentando, assim, a quantidade de massa livre de gordura, o que justificaria a manutenção do peso corporal apesar da diminuição da gordura abdominal (24).

Como perspectivas, com base nesses resultados, a proposta para novos estudos é verificar o efeito de *Ilex paraguariensis* sobre o metabolismo de lipídios, investigando as vias de síntese e degradação. São necessários mais estudos também para que se possa estabelecer uma dose-resposta, através de um controle mais preciso da ingestão do extrato aquoso de *Ilex paraguariensis* via gavagem, por exemplo, para uma possível utilização da erva-mate com fins terapêuticos.

Neste trabalho, verificou-se que o extrato aquoso de *Ilex paraguariensis*, na concentração utilizada durante o experimento, parece não ter influência no peso corporal nem na ingestão alimentar de ratos Wistar machos. Encontramos

uma influência do extrato aquoso da erva-mate no metabolismo de lipídios, uma vez que foi observada uma diminuição significativa na quantidade de gordura abdominal que possivelmente está relacionada com a presença de saponinas e metilxantinas do extrato aquoso da erva-mate.

## REFERÊNCIAS

- Miranda DD, Arcari DP, Pedrazzoli J Jr., Carvalho Pde O, Cerutti SM, Bastos DH, et al. Protective effects of mate tea (*Ilex paraguariensis*) on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced DNA damage and DNA repair in mice. *Mutagenesis*. 2008;23:261-5.
- Gugliucci A. Antioxidant effects of *Ilex paraguariensis*: induction of decreased oxidability of human LDL in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;224:338-44.
- Mosimann AL, Wilhelm-Filho D, da Silva EL. Aqueous extract of *Ilex paraguariensis* attenuates the progression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Biofactors*. 2006;26:59-70.
- Gonzalez de Mejia E, Song YS, Ramirez-Mares MV, Kobayashi H. Effect of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) tea on topoisomerase inhibition and oral carcinoma cell proliferation. *J Agric Food Chem*. 2005;53:1966-73.
- Heck CI, de Mejia EG. Yerba Mate Tea (*Ilex paraguariensis*): a comprehensive review on chemistry, health implications, and technological considerations. *J Food Sci*. 2007;72:R138-51.
- Heinrichs R, Malavolta E. Composição mineral do produto comercial da erva-mate (*Ilex paraguariensis* St. Hil.). *Cienc Rural*. 2001;31:781-5.
- 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. *Arch Biochem Biophys*. 2008;476:178-85.
- Graham HN. Maté. *Prog Clin Biol Res*. 1984;158:179-83.
- Bixby M, Spieler L, Menini T, Gugliucci A. *Ilex paraguariensis* extracts are potent inhibitors of nitrosative stress: a comparative study with green tea and wines using a protein nitration model and mammalian cell cytotoxicity. *Life Sci*. 2005;77:345-58.
- Giulian R, Santos CE, Shubeita Sde M, Silva LM, Dias JF, Yoneama ML. Elemental characterization of commercial mate tea leaves (*Ilex paraguariensis* A. St.-Hil.) before and after hot water infusion using ion beam techniques. *J Agric Food Chem*. 2007;55:741-6.
- Ito E, Crozier A, Ashihara H. Theophylline metabolism in higher plants. *Biochim Biophys Acta*. 1997;1336:323-30.
- Filip R, López P, Giberti G, Coussio J, Ferraro G. Phenolic compounds in seven South American *Ilex* species. *Fitoterapia*. 2001;72:774-8.
- Gnoatto SC, Schenkel EP, Bassani VL. HPLC method assay total saponins in *Ilex paraguariensis* aqueous extract. *J Braz Chem Soc*. 2005;16:723-5.
- Schinella G, Fantinelli JC, Mosca SM. Cardioprotective effects of *Ilex paraguariensis* extract: evidence for a nitric oxide-dependent mechanism. *Clin Nutr*. 2005;24:360-6.
- Martinet A, Hostettmann K, Schutz Y. Thermogenic effects of commercially available plant preparations aimed at treating human obesity. *Phytomedicine*. 1999;6:231-8.
- Andersen T, Fogh J. Weight loss and delayed gastric emptying following a South American herbal preparation in overweight patients. *J Hum Nutr Diet*. 2001;14:243-50.
- Dickel ML, Rates SM, Ritter MR. Plants popularly used for losing weight purposes in Porto Alegre, South Brazil. *J Ethnopharmacol*. 2007;109:60-71.
- Sugimoto S, Nakamura S, Yamamoto S, Yamashita C, Oda Y, Matsuda H, et al. Brazilian natural medicines. III. structures of triterpene oligoglycosides and lipase inhibitors from mate, leaves of *Ilex paraguariensis*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2009;57:257-61.
- Arçari DP, Bartchewsky W, dos Santos TW, Oliveira KA, Funck A, Pedrazzoli J, et al. Antiobesity effects of yerba mate extract (*Ilex paraguariensis*) in high-fat diet-induced obese mice. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17:2127-33.
- de Moraes EC, Stefanuto A, Klein GA, Boaventura BC, de Andrade F, Wazlawik E, et al. Consumption of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) improves serum lipid parameters in healthy dyslipidemic subjects and provides an additional LDL-cholesterol reduction in individuals on statin therapy. *J Agric Food Chem*. 2009;57:8316-24.
- Muccillo Baisch AL, Johnston KB, Paganini Stein FL. Endothelium-dependent vasorelaxing activity of aqueous extracts of *Ilex paraguariensis* on mesenteric arterial bed of rats. *J Ethnopharmacol*. 1998;60:133-9.
- Jotz GP, Menezes HS, Zettler CG, Alves RJV, Chacur R, Buzzatti C, et al. Estudo Experimental da Erva Mate (*Ilex Paraguariensis*) como agente etiológico de neoplasia do trato aéreo-digestivo. *Arq Int Otorrinolaringol*. 2006;10:306-11.
- George AJ. Central nervous system stimulants. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2000;14:79-88.
- Chen N, Bezzina R, Hinch E, Lewandowski PA, Cameron-Smith D, Mathai ML, et al. Green tea, black tea, and epigallocatechin modify body composition, improve glucose tolerance, and differentially alter metabolic gene expression in rats fed a high-fat diet. *Nutr Res*. 2009;29:784-93.

Recebido: 11/08/2010

Aceito: 23/08/2010